

• 临床流行病学 •

# 肝炎病毒感染与骨髓移植

黄晓军 郭乃榄 郑蕊 范韫明 史琪 张耀臣 陆道培

**摘要** 肝炎病毒感染是亚洲人包括中国的特殊感染问题，肝炎病毒感染与骨髓移植之间的关系尚不很明确。笔者通过对 106 例骨髓移植患者乙型、丙型肝炎病毒感染及其与临床结果的综合分析，发现骨髓移植后患者乙型、丙型肝炎病毒感染率分别为 7/106 (6.6%)、65/106 (61.3%)，乙型、丙型肝炎病毒活动均可致轻到中度肝功能上升，1 例 HBV、HCV 混合感染患者因急性肝功能衰竭死亡，但无论乙型或丙型肝炎病毒感染均不影响骨髓的植活，亦不导致急、慢性移植物抗宿主病及肝静脉阻塞综合征发病率上升，因而肝炎病毒感染并非骨髓移植禁忌症，但肝炎病毒感染的防治仍是我们面临的一重大课题。人类重组干扰素可防治丙型肝炎病毒活动，笔者对此进行了初步探讨。

**关键词** HBV HCV 骨髓移植

**Hepatitis Virus Infection and Bone Marrow Transplantation** Huang Xiao-jun, Guo Nai-lan, Zheng Rui, et al. Institute of Hematology, BMU Beijing, 100044

Hepatitis virus infection is a special problem in China and the role of Hepatitis virus infection in allogeneic bone marrow transplantation (BMT) is not well-defined. In this study, 106 BMT patients were included for analysis of the role of virus infection in allo-BMT. Seven and 65 of 106 patients were found to have HBV infection and HCV infection, respectively. Neither HBV infection and HCV infection interfered with the engraftment of bone marrow cells nor increased the rate of AGVHD, CGVHD, VOD. Neither HBV infection nor HCV infection prohibited allo-BMT. But Hepatitis virus infection can cause mild to moderate liver dysfunction, even death because of acute liver function failure, active prevention and treatment of hepatitis virus infection remains necessary. In this respect, rh-interferon is useful.

**Key words** HBV HCV Bone marrow transplantation

肝炎病毒感染是我国常见病、多发病之一，输血及血制品是引起 B 型及 C 型肝炎病毒感染的重要途径。肝炎病毒感染的活动，可引起严重的近期感染（如急性肝坏死），至少有一半患者发展为慢性肝炎，其中约 20% 发展成肝硬化并与肝癌密切相关<sup>[1]</sup>。骨髓移植受者主要为急慢性白血病患者，手术前后常有大量输血或血制品，因而常有较高肝炎病毒感染发生率，因此肝炎病毒感染对骨髓移植疗效的影响成为人们关注的焦点之一。本文通过对 106 例骨髓移植患者资料的综合分析，首次阐明了肝炎病毒感染对骨髓植活及

主要近期合并症的影响，并对肝炎病毒感染的转归及防治进行了初步探讨。

## 材料与方 法

一、病例：异基因骨髓移植病例 106 例，为 1988 年至 1993 年 12 月期间在我所接受移植病例中 HBV、HCV 各项检查完整的病例，所有患者均为白血病患者，其中急性髓性白血病 39 例，慢性髓性白血病 50 例，急性淋巴细胞性白血病 16 例，多发性骨髓瘤 1



例, 年龄 12~42 岁, 平均 31 岁; 105 例接受人类白细胞抗原 (HLA) -A、B、DR 完全相合的同胞骨髓移植, 1 例接受 HLA-A、B

相合的无关供者骨髓移植。观察时间最短 10 天, 最长 6 年。

预处理方案: 见表 1

表 1 预处理方案一览表

方 案	组 成 及 剂 量		例 数
方案 A			104 例
环磷酰胺	1.8g/m <sup>2</sup> ·日	-5, -4 天静点	
氟乙环己亚硝脲	0.2g/m <sup>2</sup> ·日	-3 天口服	
全身放疗	770cGy	-1 天一次完成	
	剂量率 5-6cGy/分		
方案 B			2 例
羟基脲	2g/m <sup>2</sup> ·Q12h	-9, -8 或 -10, -9 天口服	
阿糖胞苷	2g/m <sup>2</sup> ·日	-8, -7 或 -7 天静点	
马利兰	1mg/kg·Q6h	-6, -5 天口服	
环磷酰胺	1.8g/m <sup>2</sup> ·日	-4, -3 天静点	
氟乙环己亚硝脲	0.2g/m <sup>2</sup> ·日	-2 天口服	

移植物抗宿主病预防方案: 移植物抗宿主病 (GVHD) 预防均采用 CSA+MTX 方案<sup>[2]</sup> 急慢性 GVHD 诊断均采用西雅图标准<sup>[3]</sup>。

二、血清 HBV 检测: 用单克隆 EIA 一步法测 HBsAg, 以 P/N $\geq$ 2.1 为阳性, HBsAg 阳性诊断为乙型肝炎病毒感染。

三、血清 HCV 检测:

1. HCV 核心区多肽抗体测定 (抗 CP): HCV 核心区多肽由北京医科大学肝病研究所制备。其包被抗原含有 HCV 核心区三种不同寡肽。在包被并封闭好的 HCV 多肽酶标板中加入样品稀释液 50 $\mu$ l, 同时加入 10 $\mu$ l 样品, 室温孵育 1 小时, 洗板后加入酶标抗人 IgG, 最后加邻苯二胺显色并用酶标仪记数。结果判断: 酶标仪比色记录各样本 OD 值, Cut off 值为 0.3, 大于或等于 Cut off 值为阳性, 样本 OD 值在 0.3~1.0 之间者加做抑制试验, 以消除假阳性可能, 以 OD 值下降 0.3 确定为阳性。

2. 血清 HCV RNA 测定: 用逆转录叠套 RT-PCR 方法测定 HCV RNA。由北京医科大学肝病研究所检测, 方法及结果判断参照文献 [2]。

3. HCV 感染的诊断: HCV 抗体或 HCV

RNA 检测任一项为阳性, 诊断为丙型肝炎病毒感染。

四、统计学处理: 四格表的  $\chi^2$  检验及二样本均数的 t 检验。

## 结 果

一、骨髓移植患者 HBV、HCV 感染率: 在总共 106 例患者中, 7 例检出 HBsAg 阳性, HBV 感染率为 7/106 (6.6%), 抗-HCV-CP 或 HCV-RNA 阳性为 65 例, HCV 感染率为 65/106 (61.3%), 所有病例中有 3 例同时合并 HBV、HCV 感染。肝炎活动起自骨髓移植后 21 天至 277 天, 高峰集中于骨髓移植后 3 个月左右, 均数为 85 天。

二、RT-PCR 测定 HCV RNA 与抗-HCV 的比较: 结果见表 2

表 2 BMT 患者 HCV-RNA 与 HCV-CP 测定的比较

	HCV-CP	HCV-RNA
阳性例数	33	58
阴性例数	70	31
总病例数	103	89
阳性率	32%	65.2% P<0.01

三、肝炎病毒对骨髓移植植活的影响: 所有 106 例患者中, 除 4 例观察时间尚短外, 余病例均获植活, 在这些病例中, 1 例为 HLA-



DR 不合的无关骨髓移植 (BMT), 2 例采用方案 B, 其余均为 HLA 相合, 采用方案 A 的异体移植。这些病例随机接受粒单核细胞刺激因子 (GM-CSF)、粒细胞刺激因子 (G-CSF) 或作为对照分为三组, 肝炎病毒感染对植活的影响详见表 3。

表 3 肝炎病毒感染与植活的关系

分 组	有感染		无感染		P 值
	例数	植活平均天数	例数	植活平均天数	
对照	21	25	13	26.3	>0.05
GM-CSF	20	18	9	17.5	>0.05
G-CSF	24	14	12	16	>0.05

四、肝炎病毒感染与骨髓移植主要合并症的关系: 在上述具有可比性的 99 例病例中, 我们分析了肝炎病毒感染对急、慢性移植抗宿主病 (GVHD) 及肝静脉阻塞综合征的影响。在 HBV 或 HCV 阳性病例组, 有 2 例死于 100 天以内, 4 例尚未超过 100 天。因而无法对其慢性 GVHD 作出评估; 在 HBV 及 HCV 阴性组病例中, 有 3 例尚未超过 100 天, 同样无法对其慢性 GVHD 作出评估。肝炎病毒感染对急慢性 GVHD 的影响详见表 4、5。在所有病例中, 均无肝静脉阻塞综合征 (VOD) 发生, 肝炎病毒感染未增加 VOD 发生率。

表 4 肝炎病毒感染与急性 GVHD 发生的关系

分 组	有感染		无感染		P 值
	例数	GVHD 发生例数	例数	GVHD 发生例数	
对照	13	8	21	15	>0.05
GM-CSF	9	6	20	15	>0.05
G-CSF	12	8	24	14	>0.05

表 5 肝炎病毒感染与慢性 GVHD 发生的关系

分 组	有感染		无感染		P 值
	例数	GVHD 发生例数	例数	GVHD 发生例数	
对照	12	7	19	11	>0.05
GM-CSF	9	3	19	9	>0.05
G-CSF	10	4	20	6	>0.05

五、肝炎病毒感染的转归: 7 例 HBsAg 阳性患者中有 3 例是同时合并 HCV 阳性, 另 4 例单纯 HBsAg 阳性病例中, 有一例 BMT 后 HBsAg 转阴, 另 3 例 BMT 后 HBsAg 仍阳性, 肝功出现一过性升高, 未予特殊处理。65 例 HCV 阳性病例中, 单纯 HCV 阳性病例 62 例, 36 例因肝功正常或虽有肝功升高但因血像太低 (早期病例) 未予干扰素等特殊治疗。有 17 例因丙型肝炎活动给予干扰素 300 万<sup>U</sup>/im 每周二次 (若治疗过程中血像太低, 可调整剂量至 300 万<sup>U</sup>/im 每周一次) 治疗, 16 例治疗有效, 14 例肝功完全恢复正常。有效病例常于干扰素治疗 1~2 次后转氨酶即开始下降, 2~3 月肝功恢复正常。HCV 转阴 2 例。另有 10 例于 BMT 待血像恢复后, 于 3 个月左右常规干扰素 300<sup>U</sup>/im 每周两次预防丙型肝炎活动 (连续 2~3 周), 此 10 例患者均无肝炎活动。3 例 HBV、HCV 混合感染病例, 经干扰素治疗一例仍死于急性肝功能衰竭; 一例转氨酶有所下降, 但胆红素持续不降, 另一例死于骨髓移植其他合并症。

### 讨 论

输血及血制品的应用是乙、丙型肝炎病毒的主要传播途径。白血病及其他血液病患者常因大量输血, 为 HBV、HCV 感染的高危人群。Lacasciulli 等报道运用 ortho(chiron) 公司 ELISA 试剂合并经 RIBA 验证测定肝功异常的儿童白血病患者, 其抗-HCV 阳性率为 36/50 (72%)<sup>[3]</sup>。成人 BMT 患者抗-HCV 抗体阳性率为 38/128 (29.6%)<sup>[4]</sup>。本文报道的 HCV 抗体阳性率 32%。与 Lacasciulli 报道 BMT 后患者 HCV 抗体阳性率基本一致, HBV 感染率仅为 6.6%, 大大低于 HCV 感染率, 这与国内目前对献血员 HBV 检查严格, 而尚未对献血员普遍进行 HCV 感染的筛选工作有关。因此, 必须尽快对献血员进行 HCV 感染的筛选, 方能减少医源性 HCV 感染。



HCV-CP 抗原是按 HCV C 区三个抗原决定族氨基酸序列合成的, 其抗体在体内出现早, 并持续存在较长时间, 抗 HCV-CP 为非中和性抗体, 它是 HCV 感染及有传染性的标志。RT-PCR HCV RNA 的测定; 其方法敏感性高, 可在抗体出现前直接测到病毒血症, 其阳性表示病毒正在复制, 因此可用于早期诊断, 亦可用于疗效观察<sup>[5]</sup>。在普通病人, HCV-CP 及 RT-PCR HCV RNA 具极好的相一致性, 但 BMT 患者由于预处理及随后的免疫抑制, 机体处于严重的免疫功能缺失状态, 血清 Ig 水平明显降低, HCV-CP 不能很好地反映 HCV 感染状态。如本组资料, HCV-CP 阳性率为 32%, RT-PCR HCV RNA 为 65%, 两组阳性率有显著差异。因此, 对于如 BMT 患者这类有明显低免疫球蛋白血症等免疫功能低下者, 单纯依靠抗-HCV-CP 测定会漏诊并延误治疗, RT-PCR HCV-RNA 方法是早期诊断的良好指标。

在本项研究中, 无论 HBV 或 HCV 的感染, 均未影响异体骨髓的植入, 亦不致植入延迟。对急慢性 GVHD 发病率及严重程度均无明显影响。在 HBV、HCV 阳性及阴性病例中, 均未见 VOD 发生。因此 HBV 或 HCV 的感染对 BMT 的主要早期合并症无明显影响, 不应作为 BMT 禁忌症。HBV 或 HCV 与 BMT 植活及急性 GVHD 的关系尚未见大量资料分析。HCV 感染并不增加 VOD 发病率, 这点与 Lacasciulli 报道结果相一致<sup>[4]</sup>。

有趣的是 6 例 HBsAg 阳性病例中, 有一例 HBsAg 在 BMT 后转阴, 此例患者的供者抗-HBs 并非阳性, 因此 HBsAg BMT 后转阴, 除了供者免疫系统在受者体内发挥作用外<sup>[6]</sup>, 亦可能与 BMT 的预处理对病毒的非特异性杀伤有一定关系。

虽然 HBV 或 HCV 感染并不影响 BMT 的早期合并症, 但 HCV 常有较高的使肝炎慢性化趋势并有可能导致急性肝功能衰竭, 尤其是当 HBV、HCV 同时存在时, 其预后极差。本组研究中 3 例 HBV、HCV 混合感染病

例中一例死于急性肝坏死, 一例持续性高胆红素血症, 估计预后不良, 说明了此点。因此除了加强对献血员的 HBV 及 HCV 筛选以期降低 HBV 及 HCV 感染率外, HBV 及 HCV 感染的防治, 仍是摆在我们面前的一大课题。

人类重组干扰素(rh ITF)可用于丙型肝炎的治疗, 这方面国外报道较多, 而国内目前尚少有报道, 干扰素用于 C 型肝炎的治疗, 可使约 50%~70% 病人转氨酶恢复正常, 并有相当病人 HCV-RNA 转阴, 因而能预防急性丙型肝炎转为慢性。Davis G. L 采用随机分组对照的方法, 分别应用干扰素 (Intra A) 300 万<sup>u</sup>、100 万<sup>u</sup> 每周三次, 连续 24 周, 或不予特殊处理治疗慢性丙型肝炎患者, 结果肝功恢复正常的可能性分别为 46%、28%、8%, 充分证实了干扰素对 C 型肝炎的疗效。早期、大剂量、长期的干扰素治疗, 往往能获更佳疗效<sup>[7]</sup>。本研究中有 17 例因单纯丙型肝炎活动采用 rh ITF $\alpha_{2b}$  治疗, 有效率达 16/17 (94.1%), 肝功完全正常率 14/17 (82.4%), 较国外报道效果更佳, 可能与早期治疗有关。但仅有 2 例 HCV-RNA 经治疗后转阴, HCV-RNA 转阴率低于国外报道, 这可能与干扰素剂量偏小、疗程较短有关。为进一步减少肝炎所致的损伤程度, 降低或消灭急性肝功能衰竭所致的死亡率。本研究分析 BMT 患者丙型肝炎活动时期, 结果发现丙型肝炎活动多发生于 3 月后, 结合 BMT 患者造血恢复的特点, 我们对肝功正常的 10 例 HCV 阳性患者 BMT 后 3 月左右预防性应用干扰素, 持续 2~3 月, 观察 2 月~20 月, 平均 10.5 月, 10 例患者均未发现丙型肝炎活动, 因此我们建议 BMT 后对 HCV 持续阳性的患者, 可于 BMT 后 2~3 月预防性应用干扰素, 则可望获更佳疗效。

#### 参 考 文 献

- 1 Dientag JL. Non-A, Non-B hepatitis: evolving spidemiologic and clinical perspective. Semin Liver Dis, 1986, 6:



67.  
 2 杜绍材,陶其敏,孙炎,等. 双 PCR 检测丙型肝炎病毒 RNA. 北京医科大学学报, 1991, 23(6): 429.  
 3 Locasciulli. A, Gornati. G, Tagger. A, et al. Hepatitis C virus infection and chronic liver disease in children with leukemia in long term remission. Blood, 1991, 78 (6): 1619.  
 4 Locasciulli. A, bacigalupo. A, Vanlint. MT, et al. Hepatitis C virus infection in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation. Transplantation, 1991, 52(2): 315.

5 刘剑,陆道培,郭乃榄,等. 血液病患者 C 型肝炎病毒感染. 中华血液学杂志, 1992, 13(11): 591.  
 6 Chen. PM, Fan. S, Hsich. RK, et al. Liver disease in patients with liver dysfunction prior to bone marrow-transplantation. Bone Marrow Transplantation, 1992, 9: 415.  
 7 Davis. G. L, Balrt. L. A, Schiff. E. R, et al. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa. N Engl J Med, 1989, 321: 1501.

(收稿: 1994-11-18 修回: 1995-02-24)

## 不同年龄高血压危险因素的对比较研究

武光林<sup>1</sup> 杨慧敏<sup>2</sup> 郭素贤<sup>1</sup>

为了研究和比较不同年龄高血压的危险因素,我们应用一个综合医院内科门诊的高血压抽样调查资料对不同年龄高血压的危险因素进行了对比研究。

**一、对象和方法:**1991 年 11 月~1992 年 7 月在天津市滨江医院内科门诊进行了高血压抽样调查。研究对象包括由笔者诊治的所有病人,在选择条件上不加任何限制。按照 WHO 规定的标准检测和诊断高血压。病例为调查前 2 年内诊断的或在调查时新检出的 312 例高血压病人。对照为无心血管病史的其他非高血压门诊病人。二者按年龄和性别 1:1 配比。应用条件 Logistic 回归模型,按 <45、45~59 和 ≥60 岁三个年龄组进行病例对照研究分析。

**二、结果和分析:**本文按不同年龄组分析,均显示文化水平越低发生高血压的危险性越大。但在不同年龄组与职业的关系是不同的。在 ≥60 岁年龄组显示与无工作(主要为家庭妇女)、工人和商业服务行业有关,而在其它年龄组与职业无关。

笔者发现不同年龄组均与高血压家族史有关。且 <45 岁年龄组与高血压家族史关系最明显,主要显示与父母高血压史有关,与同胞高血压史无关;45~59 岁年龄组与父母高血压史关系减弱,亦与同胞高血压史无关;在 ≥60 岁年龄组,虽仍与高血压家族史有关,但主要显示与同胞高血压史有关,而与父

母高血压史无关。表明发病较早者主要与父母高血压史有关,发病较晚者主要与同胞高血压史有关。

多数研究基本上肯定了肥胖与高血压的关系。但肥胖在不同年龄的危险并不一致。笔者按调查时体重比较,各年龄组相比,显示了年龄越小,体重或体质指数(kg/m<sup>2</sup>)越高,发生高血压危险性越大的倾向。笔者发现不同年龄高血压与体重变化的关系。以研究对象成人后的体重为基础,体重增加者为发胖,以体重增加的公斤数为发胖程度。各年龄组均显示体重增加越明显,开始发胖的年龄越早,发生高血压的危险性越大。但是,发胖与未发胖相比,各年龄组比数比(OR)依次是 4.01、3.67 和 3.25, <45 岁与 45~59 岁年龄组分别为 ≥60 岁者的 1.23 倍和 1.13 倍。这表明年龄越小,体重增加的危险性越大。尽管在各年龄组均显示高血压与开始发胖年龄有关,但 <45、45~59 和 ≥60 岁各年龄组每提前 10 年发胖的比数比依次为 1.47、1.61 和 1.85。显示在高年龄组的作用更明显。即在高年龄组发胖者,以发胖年龄早者发生高血压的危险性较大。

(收稿: 1995-01-18 修回: 1995-03-14)

1 天津医科大学流行病学教研室 300070

2 天津市滨江医院内科