

<<丙型肝炎临床诊断与治疗手册>>

图书基本信息

书名：<<丙型肝炎临床诊断与治疗手册>>

13位ISBN编号：9787030336965

10位ISBN编号：7030336968

出版时间：2012-3

出版时间：科学出版社

作者：魏来 编

页数：255

版权说明：本站所提供下载的PDF图书仅提供预览和简介，请支持正版图书。

更多资源请访问：<http://www.tushu007.com>

<<丙型肝炎临床诊断与治疗手册>>

内容概要

本书由北大医院副院长魏来教授组织国内丙型肝炎方面的数十位专家编写。全书共11章，全面介绍了HCV的基因、结构、流行病学，丙型肝炎的诊断和治疗，重点介绍了特殊人群的丙型肝炎治疗，并辅以丰富的病例。本书实用、权威，可供肝病科临床医生、研究生参考。

<<丙型肝炎临床诊断与治疗手册>>

书籍目录

- 第一章 HCV的病原学特点
- 第二章 HCV的流行病学特点
 - 第一节 流行病学特征
 - 第二节 传播途径
 - 第三节 高危人群
 - 第四节 基因型及其分布
 - 第五节 预防及暴露后的处理
- 第三章 HCV的自然史
- 第四章 丙型肝炎的诊断
 - 第一节 临床诊断
 - 第二节 实验室诊断
 - 第三节 影像学诊断
 - 第四节 病理学检查及评价
- 第五章 丙型肝炎的治疗方案及影响因素
 - 第一节 治疗目标和意义
 - 第二节 现有药物及疗效
 - 第三节 适应证和禁忌证
 - 第四节 急性丙型肝炎的治疗
 - 第五节 慢性丙型肝炎的治疗
 - 第六节 影响丙型肝炎治疗的因素及疗效预测因素
- 第六章 应答指导的治疗
 - 第一节 定义及应答类型
 - 第二节 原发无应答患者的处理
 - 第三节 延迟应答患者的处理
 - 第四节 复发患者的处理
 - 第五节 反弹患者的处理
 - 第六节 治疗过程中的监测
- 第七章 特殊人群的处理
 - 第一节 丙型肝炎肝硬化
 - 第二节 丙型肝炎合并慢性肾脏疾病
 - 第三节 丙型肝炎合并脂肪肝
 - 第四节 儿童丙型肝炎
 - 第五节 老年丙型肝炎
 - 第六节 肝移植患者
 - 第七节 HCV和HIV共感染
 - 第八节 HCV和HBV共感染
 - 第九节 丙型肝炎合并自身免疫疾病
 - 第十节 丙型肝炎合并糖尿病
 - 第十一节 丙型肝炎合并甲状腺功能异常
 - 第十二节 丙型肝炎的肝外表现
 - 第十三节 丙型肝炎合并自身免疫现象
- 第八章 常见不良反应及处理
 - 第一节 流感样症候群
 - 第二节 外周血象异常及RBV的不良反应与管理
 - 第三节 甲状腺功能异常

<<丙型肝炎临床诊断与治疗手册>>

第四节 自身免疫反应

第五节 精神异常

第六节 眼并发症

第七节 皮疹

第八节 其他不良反应

第九章 丙型肝炎补充治疗

第十章 慢性丙型肝炎特异性直接抗HCV药物

第十一章 展望

附录

附录1 HCV病毒载量的log₁₀(IU / ml)换算关系

附录2 各病理诊断标准关系

附录3 粒细胞减少水平与相应药物剂量的调整

附录4 血小板减少与相应药物剂量的调整

附录5 肌酐清除率与相应药物剂量的调整

附录6 代谢综合征的诊断标准

附录7 胰岛素抵抗计算公式

附录8 国内外常用的HCV RNA定量检测方法的结果换算

<<丙型肝炎临床诊断与治疗手册>>

章节摘录

版权页:第一章 HCV的病原学特点知识要点 (1) HCV是黄病毒科中嗜肝病毒属的唯一成员,为单股正链RNA病毒,基因组全长约为9600个核苷酸,包括一个5'端非编码区、一个大的开放读码框和一个3'端非编码区。

(2) 目前已在世界范围内鉴定出6种主要HCV基因型和50多种亚型。

(3) HCV为直径55~65nm的球形颗粒,外有脂质外壳、囊膜和棘突结构,内部由核心蛋白(Core)和核酸组成的核衣壳构成。

丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)最早于1989年在一例输血后非甲非乙型肝炎患者的血清中通过免疫法筛选表达文库时被鉴定出来。

在过去20多年里,随着体外HCV复制子(replicon)系统、HCV假病毒系统(HCVpp)及HCV感染性细胞模型(HCVcc)的构建和完善,使得对HCV病原学上的认识能够更加深入。

一、HCV的基因组及结构 (一) HCV的基因组HCV是黄病毒科中嗜肝病毒属的唯一成员,为单股正链RNA病毒,基因组全长约为9600个核苷酸,包括一个5'端非编码区(5'-untranslated region, 5' UTR)、一个大的开放读码框(open reading frame, ORF)和一个3'端非编码区(3'-untranslated region, 3' UTR),编码一条长约3010个氨基酸的聚合蛋白前体,经病毒和宿主蛋白酶及信号肽酶裂解产生至少10个结构和非结构蛋白。

结构蛋白位于多肽的N(氨基)端,包括核心蛋白(Core)、包膜蛋白E1和E2、离子通道蛋白P7;非结构蛋白包括NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A和NS5B,参与聚合酶的活化、蛋白酶的水解及病毒的复制等(图1-1)。

(二) 非编码区HCV基因组5' UTR由324~341个核苷酸组成,包含内核糖体进入位点(internal ribosome entry site, IRES),在病毒进化过程中相对稳定,变异较少,不同分离株在该区域同源性最高,常根据该区域基因序列设计引物用于扩增检测HCV RNA。

3' UTR由三部分序列构成,包括一段30~50个核苷酸的非编码高变区,一段长度可变的多聚UC(PolyU-C)(20~200个核苷酸),以及一段由98个核苷酸构成的高度保守的3' X区,3' X区可形成一个三茎环结构(SL1~SL3)(图1-2)。

(三) 准种和基因型HCV与其他RNA病毒一样,是以一群存在细微差异却又高度相似的变异体准种(quasispecies)形式在宿主体内复制。

根据Simmonds提出的HCV基因型命名系统,目前已在世界范围内鉴定出6种主要HCV基因型和50多种亚型(图1-3),每种基因型基因组核苷酸序列的差异在31%~34%,亚型间为15%,准种间为1%~5%,HCV基因型按发现次序先后,用阿拉伯数字1, 2, 3表示,HCV基因亚型用英文字母a, b, c以下标方式表示。

(四) HCV生物学特性HCV病毒颗粒还没有得到最后确认,有研究认为,HCV为直径55~65nm的球形颗粒,外有脂质外壳、囊膜和棘突结构,内部由核心蛋白(Core)和核酸组成的核衣壳构成。

在蔗糖水中完整HCV病毒颗粒的浮力密度为1.15g/ml。

HCV对有机溶剂和一般化学消毒剂均敏感,10%~20%的氯仿溶液可杀灭HCV,100℃ 5min或60℃ 10h、高压蒸汽和甲醛熏蒸等均可灭活病毒。

二、HCV重要蛋白的功能 (一) HCV蛋白的功能由HCV开放读码框编码的多聚蛋白前体裂解的产物包括:高度碱性的核心蛋白,主要是形成核衣壳的大部分;包膜蛋白(E1和E2),是糖基化膜蛋白;P7,一个短肽,目前认为是离子通道蛋白,主要作用是调节膜的渗透性和分泌作用;非结构蛋白,其中NS2、NS3、NS4A主要具有蛋白水解酶活性,NS4B主要是形成复制复合体,NS5A主要是结合RNA,而NS5B则为RNA依赖的RNA聚合酶(RNA-dependent RNA polymerase, RdRp);有研究发现,HCV的核心蛋白基因在翻译过程中核糖体发生移位,从正常的读码框到+1/-2读码框,由此产生一个17kDa的蛋白质,命名为核糖体读码框移位替代蛋白(alternative ribosomal frameshift protein, ARFP),或简称F蛋白,可以诱导T淋巴细胞和B淋巴细胞介导的免疫应答,但其具体作用机制尚不明确。

HCV主要蛋白及功能总结 (二) HCV入胞受体HCV主要嗜肝细胞,但在肝脏其他细胞中也检测到病毒基因组和抗原,包括库普弗细胞和内皮细胞。

<<丙型肝炎临床诊断与治疗手册>>

在外周血白细胞、淋巴结、肠上皮细胞和脑细胞中也检测到病毒的存在，但没有得到广泛认可。宿主细胞表面蛋白CD81四聚体，是病毒入胞的重要功能分子，然而最新研究表明病毒入胞也存在其他必需分子，包括B类 型清道夫受体（scavengerreceptorclassBtype，SR-B）、低密度脂蛋白受体（LDL-R）、凝集素分子DC-SIGN（dendriticcell-specificICAM-3-grabbingnonintegrin）、L-SIGN（liver / lymphnode-specificICAM-3-grabbingnonintegrin）及细胞间紧密连接蛋白claudin-1（CLDN）和occludin（OCLN）。

（三）结构蛋白包膜蛋白E1和E2分别是30～35kDa和70kDa的糖蛋白，两者构成一个稳定的异二聚体。包膜蛋白在病毒外层，在感染中首先与宿主细胞接触。

E2是包膜蛋白异二聚体的主要组成部分，其上存在CD81结合位点，在病毒黏附和入胞过程中发挥最主要的介导功能。

病毒包膜蛋白的功能不仅仅局限于结合宿主细胞和入胞，它们对宿主细胞功能的调节也起重要作用。

E2蛋白为T淋巴细胞激活提供了共刺激信号，但E2与NK细胞结合后则会抑制T淋巴细胞功能。

（四）非结构蛋白7kDa的P7蛋白在病毒离子通道形成中起重要作用，可能在病毒颗粒的包装和释放中也起一定作用。

NS2 / 3连接是通过NS2自身蛋白酶裂解，其他非结构蛋白则是通过NS3 / 4A丝氨酸蛋白酶裂解。

23kDa的NS2蛋白羧基端的2 / 3包含一个半胱氨酸蛋白酶结构域，NS2在病毒颗粒包装中也起一定作用。

NS3是一个70kDa的多功能蛋白，其羧基端含有丝氨酸蛋白酶结构域，氨基端含有RNA解螺旋酶或NTPase结构域。

NS3丝氨酸蛋白酶在NS3 / 4A自身催化裂解中起重要作用。

NS3蛋白与NS4A形成复合体参与裂解NS4A / B、NS4B / 5A和NS5A / B，同时该复合体在NS5A磷酸化中也起一定作用。

嵌膜蛋白NS4B在膜网（membranousweb）形成中起作用，并可能是复制复合体（replicationcomplex）装配的支架。

在HCV复制子模型中的研究提示，NS4B上发生的适应性突变能够增强复制效率。

NS5A主要是一种亲水性磷蛋白，以磷酸化（56kDa）和高度磷酸化（58kDa）两种形式存在。

NS5B（68kDa）主要定位于细胞质核周，包含高度保守的结构域，主要发挥RNA依赖的RNA聚合酶功能。

（五）HCV的生命周期在HCV的生命周期（图1-4）中，首先是病毒包膜蛋白结合细胞表面受体通过细胞内摄作用入胞（a），释放出正链RNA（b），IRES介导翻译和多聚蛋白处理（c），然后HCVRNA进行复制（d），病毒装配（e），病毒颗粒成熟并释放至胞外（f）。

常见问题解答（1）HCV体外复制子模型是怎样建立的？

HCV的研究一直伴随着HCV体外培养系统的进展而进展，但一直受限于缺乏良好的细胞培养系统和小动物模型。

1999年，Lohmann等首次用Huh-7细胞系和1例慢性丙型肝炎患者（来自德国，基因1b型）体内HCVcDNA共同序列Con1的克隆，建立了选择性双顺反子亚基因组HCV复制子模型，这一亚基因组HCV复制子的建立显示HCV中结构蛋白对HCV的复制不是必需的。

随后，HCV亚基因组复制子系统在运用中不断得到改进，有学者发现在电转Con1亚基因组复制子HCVRNA入Huh-7细胞后，通过G148筛选，HCVRNA上会出现一些适应性突变，能够帮助HCVRNA高效复制；同时也有学者通过干扰素（IFN）处理G148筛选后的含有HCV复制子的细胞，去除其中的HCVRNA而达到“治愈”后，发现再次转染复制子HCVRNA到这些“治愈”的细胞中能够有更高的HCVRNA复制效率，通过这种方法筛选到了一些对HCVRNA复制容受性更高的细胞系，如Huh-7.5、Huh-Leunt和Huh-7.5.1，通过这些学者的共同努力发现，建立良好的HCV复制子模型需要两个条件，一是复制子中HCV上含有能够促进复制的适应性突变，另一是用于培养的宿主细胞对HCVRNA复制具有高度的容受性。

（2）HCV体外感染性模型是怎样建立的？

2004年，Wakita及其同事从一例日本暴发性肝衰竭患者体内分离出基因2a型HCV克隆，命名为JFH-1

<<丙型肝炎临床诊断与治疗手册>>

(JFH-1, Japanesefulminanthepatitis1), 通过该克隆构建的亚基因或全基因复制子模型, 并不需要所谓的适应性突变都能够在Huh-7或其他细胞系(HepG2、IMY-9、HeLa和293细胞)中高效地支持HCV RNA复制。

JFH-1基因克隆或其嵌合克隆转染入Huh-7细胞中不仅能够高效复制, 而且还能够产生活病毒颗粒, 能够感染新的Huh-7细胞, 这些细胞培养产生的病毒也能够感染黑猩猩, 这使得在体外研究HCV完整生命周期成为可能。

这在HCV研究领域是一个重大突破。

2005年, Wakita、Rice和Chisari研究组在同一时期分别报道了基于JFH-1克隆构建的感

<<丙型肝炎临床诊断与治疗手册>>

编辑推荐

《丙型肝炎临床诊断与治疗手册》由国内数十位丙型肝炎领域的专家共同编写，内容包括HCV的病原学特点、流行病学特点、自然史；丙型肝炎的诊断与治疗、应答指导的治疗、特殊人群的处理、常见不良反应及处理、补充治疗；特异性直接抗HCV药物及展望。

《丙型肝炎临床诊断与治疗手册》每个章节都设置了知识要点和问题解答，便于读者把握重点；并结合临床典型病例，为读者演示具体的诊治过程。

此外，书后附有8个简明、实用的附录，供读者查阅。

<<丙型肝炎临床诊断与治疗手册>>

版权说明

本站所提供下载的PDF图书仅提供预览和简介，请支持正版图书。

更多资源请访问:<http://www.tushu007.com>