

第 003 例——纳差、乏力、尿黄

田梅梅 李保顺 郭利民

病历摘要

患者男,51岁,异体肝移植术后2年8个月,因进行性黄疸到本院就诊。患者因乙型肝炎肝硬化(失代偿期)并原发性肝癌,于2004年11月行异体原位肝移植(orthotopic liver transplantation, OLT)。术前查HBsAg阳性、HBcAb阳性,术后服用拉米夫定100 mg/d抗病毒治疗,并间断肌注高效价乙肝免疫球蛋白(HBIG),保持HBsAb滴度大于100 IU/L、HBsAg阴性。抗免疫排斥应用普乐可复(FK506)1 mg/12 h,血药浓度维持在4~6 ng/ml之间。2005年1月,发生术后黄疸(TBil 400 μ mol/L),胆道镜检查示胆管狭窄,内科保守退黄治疗后,黄疸逐渐下降。术后3个半月时拔除T管。此后患者肝功能时有异常,ALT持续在100 U/L左右,TBil波动在20 μ mol/L~100 μ mol/L之间,未使用保肝药物。2006年5月发现血中HBIG浓度下降、HBsAg阳性(距前次检查1个月),HBV DNA阴性,遂连续肌注HBIG共3次,并在拉米夫定基础上加用阿德福韦酯联合抗病毒治疗。2006年7月15日患者血清TBil升至189 μ mol/L,并出现乏力及食欲减退、厌油、腹泻等症状。遂换用恩替卡韦(0.5 mg/d)抗病毒治疗,并予保肝药物。2006年7月20日开始,FK506减量至0.75 mg/12 h口服,血药浓度可维持在4 ng/ml水平。但是黄疸继续加重,TBil升至727 μ mol/L,于2006年8月1日入院治疗。

流行病学史:患者既往有胃溃疡和银屑病病史,无大量饮酒史。

体格检查:一般状态尚可,生命体征正常,高度黄疸,慢性肝病体征,脾肋下5 cm。入院后给予FK506 0.75 mg/12 h、恩替卡韦及支持治疗。

辅助检查:(1) 2006年8月4日CT扫描:肝右叶见不规则形稍低密度区;增强后病灶略强化,平衡期密度减低,提示肝癌复发;(2)血清HBsAg(+),HBcAb(+);HBsAb、HBeAg、HBeAb、乙型肝炎病毒(HBV)前-S1及HBV DNA均阴性;甲、丙、丁、戊型肝炎病毒血清学检查亦均阴性;(3)巨细胞病毒(CMV) IgM、EB病毒(EBV) IgM、单纯疱疹病毒I和II型 IgM以及弓形虫 IgM均阴性;(4)肝穿刺病理组织检查:肝小叶内肝细胞高度肿胀变性,气球样变及脂肪变性,显著淤胆及胆栓形成;小叶结构紊乱,汇管区扩大,纤维结缔组织增生,间隔显著,中等量炎细胞浸润,小胆管结构存在,部分区域小胆管增生;免疫组织化学检查:HBsAg(-)、HBcAg(-)、HBV前-S1(\pm),CMV pp65(-),CK19(+);病理诊断:肝移植术后,较符合纤维淤胆型肝炎;(5)肝功:ALT 76.9~122.2 U/L、AST 93.8~147.9 U/L、

作者单位:100011 北京,北京地坛医院加强监护病房(ICU)

通信作者:郭利民 Email: lionelguo@btmail.net.cn

TBil 727.9 ~ 1063.5 $\mu\text{mol/L}$ 、ALB 26.2 ~ 32.9 g/L、GLO 9 ~ 13 g/L、CHE 1294 ~ 1900 U/L、ALP 141 ~ 209 U/L、GGT 75.2 ~ 128 U/L;⑥ 入院后发现低血糖,空腹血糖最低 1.79 mmol/L, BUN 25.01 mmol/L、Cr 431 mol/L,尿胆红素(3+),PLT 30 ~ 71 $\times 10^9/\text{L}$,PT 15 ~ 20.2 s,PTA 40.5% ~ 55.4%,AFP 44 ng/ml。

临床讨论

石晓虹医师(病理科):患者病理符合纤维淤胆型肝炎的诊断要点为:肝细胞显著肿胀变性、气球样变,显著淤胆(图1),汇管区扩大,纤维结缔组织增生(图2)。不符合之处是免疫组织化学仅仅乙型肝炎病毒(HBV)前-S1(±)(图3)。应与免疫排斥反应、胆道并发症、肝动脉或门脉血栓、以及胆汁淤积性药物毒性反应进一步鉴别。(1)免疫排斥反应:急性排斥反应的特点是血管炎性改变,与该患者不符。慢性排斥反应组织学上有两大特点,一是肝内胆管的减少或消失,又称为胆管丢失综合征;二是中、大型动脉的阻塞性动脉病,但在肝脏活检组织中难以看到,只能观察到由于动脉阻塞缺血所致的肝小叶中央肝细胞肿胀、坏死或纤维化,肝窦内散在泡沫细胞簇聚集。该病例无胆管缺如、无泡沫细胞簇聚集;免疫组织化学CK19显示界板区小胆管增生,故不考虑慢性排斥反应;(2)胆道并发症:主要包括胆道狭窄、胆漏、胆道结石和壶腹部功能障碍等,其中胆道狭窄和胆漏最为常见,约占70%,主要发生在肝移植术后早期,一般与胆道重建操作有关;晚期的胆道狭窄和梗阻的原因比较复杂,可能与肝动脉闭塞、缺血再灌注损伤、慢性排斥反应等相关。轻度胆道狭窄在较长时期内可无明显症状和体征,仅在常规胆道造影时发现轻度狭窄或胆管内膜粗糙征象。中重度胆道狭窄可出现进行性严重肝功能损害和胆管炎的症状,当伴有肝动脉血栓形成时尤为明显,甚至移植肝脏失去功能。胆道狭窄的患者在肝脏活体组织检查时可显示胆汁淤积、汇管区水肿、伴胆道上皮增生,汇管区有轻度中性粒细胞或嗜酸性粒细胞浸润,并显出急性胆管炎表现。该患者尚不能完全除外;(3)肝动脉或门脉血栓:可以引起缺血性坏死,多为肝脏实质细胞的损伤,此例病理无小叶静脉缺血坏死、及肝细胞凝固性坏死,故可排除此种情况;(4)胆汁淤积性药物毒性反应:药物诱导性肝损伤是肝损伤研究领域的热点和难点,药物诱导性肝损伤因临床和病理改变常与排斥反应、再灌注损伤、肝炎复发等互相重叠,故诊断更加困难。最近,美国新英格兰医学杂志将药物诱导性肝损伤的肝脏病理学表现概括为:①肝细胞气球样变或脂肪变性;②肝小叶中央肝细胞脱落或肝细胞坏死;③汇管区胆管破坏并有淋巴细胞、浆细胞或嗜酸性粒细胞环绕,有或无肉芽肿,晚期发展为胆管丢失综合征;④肝小叶结构紊乱,散在嗜酸性小体,肝窦内慢性炎症细胞浸润。该患者组织学具有部分药物性肝损伤的改变,不能完全除外。

郎振为医师(病理科):该患者主要涉及到纤维淤胆型肝炎和其它原因导致肝脏损伤的鉴别问题。纤维淤胆型肝炎在移植术后发生率不是很高。其发病机制是病毒的大量复制导致L-蛋白过度表达引起肝细胞广泛凋亡。该患者病理经反复免疫组织化学检测,HBV前-S1弱阳性,有明确的淤胆和纤维化,故此种情况

可能存在。需进一步鉴别的有:(1)急性排斥反应:应有“三联征”表现,即汇管区炎症扩大,密集的炎细胞浸润,嗜酸细胞浸润;非化脓性胆管炎;小叶中央静脉周围的改变。该患者汇管区炎症不重,无小叶中央静脉周围的改变,汇管区明显纤维化(图2),不支持急性排斥反应。患者在肝脏移植术后如果有黄疸上升前的病理,可以对比嗜酸性粒细胞是否增多,以协助判断;(2)慢性排斥反应:特点是胆管的消失、泡沫样细胞沉积、动脉内膜炎,该患者CK19染色示胆管增生(图4),与此不符;(3)药物导致胆汁淤积:患者血药浓度不高,无发病基础。血嗜酸性粒细胞无增多,且药物性胆汁淤积不会出现汇管区扩大,故此情况可除外;(4)胆道并发症:此情况可以出现明显的淤胆和纤维化,但患者无胆道狭窄的证据;(5)乙型肝炎复发:普通的HBV感染一般不会出现纤维化和淤胆;(6)CMV感染:免疫组织化学未发现包涵体,可除外。总体上,病理形态上符合纤维淤胆型肝炎,免疫组织化学HBV前-S1弱阳性表达较符合纤维淤胆型肝炎,可能混杂有药物和急性排斥反应的因素。

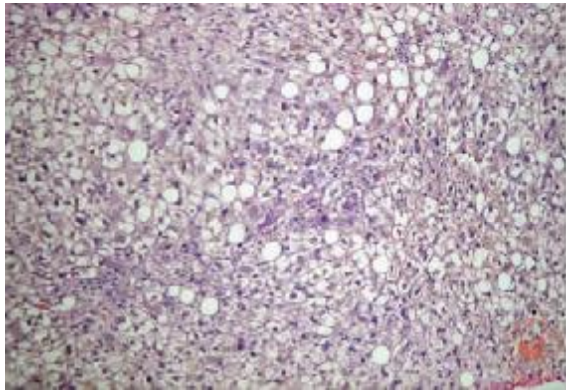


图1 肝细胞高度肿胀,气球样变及脂肪变性,显著淤胆(HE染色,100×)

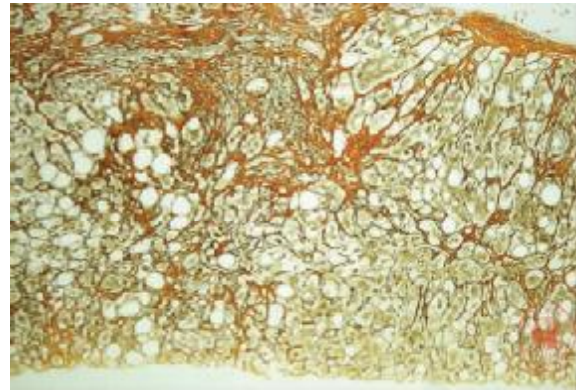


图2 肝脏汇管区纤维结缔组织增生,间隔显著(Gomori染色,100×)

郭利民医师(ICU):纤维淤胆型肝炎(fibrosing cholestatic hepatitis, FCH)原指HBV感染的原位肝移植受者中的一种具有独特临床和肝脏病理组织学表现的疾病。目前发现感染HBV或HCV的患者,在各种原因引起的严重免疫抑制状态下均有可能发生FCH。由于其临床过程凶险,患者多于发病后数月甚至数周内进展至肝衰竭而迅速死亡,故又称为免疫抑制诱导性暴发性肝衰竭。FCH本质上是一种特殊的重型病毒性肝炎,严重免疫缺陷极可能是最重要的易患因素,主要的发病机制是HBV直接致肝细胞的病变作用。(1)HBsAg过度表达,形成的长丝状体在肝细胞内质网中积聚不能分泌,内质网被动扩张,肝细胞体积被动增大、水肿、嗜酸变性并出现毛玻璃样征,进而出现玻璃样细胞凝固性坏死、局灶性肝细胞退变、溶解性坏死。临床上血清转氨酶升高以及病变的严重程度,与细胞内HBsAg的浓度相关;(2)HBV相关的FCH患者,体内存在HBV野生株与突变株的混合感染,或存在多种突变株。HBV前-C基因突变可妨碍HBcAg的折叠和

(或)分泌导致 HBcAg 在肝细胞内持续增加。因此,病变肝细胞胞浆和胞核中 HBcAg 过量积聚是一个普遍现象;(3)糖皮质激素:与硫唑嘌呤、环孢菌素 A 等免疫抑制剂化疗药物一起,通过全面抑制免疫应答和炎症反应而有利于 HBV 复制、转录和表达;糖皮质激素尚可与 HBV 基因组中的糖皮质激素反应元件结合,促进 HBsAg 等病毒抗原的表达,直接促使 FCH 的发生;硫唑嘌呤具有如胆汁淤积、窦周纤维化、静脉血管不全阻塞性损伤和肝内小胆管再生性增生等不良反应。FCH 的组织病理学改变与淤胆性肝炎相似,不同的是病变肝细胞内以 HBsAg、尤其是 HBcAg 等病毒抗原大量表达为特征。HBsAg 和(或)HBcAg 超负荷,严重者可超过肝组织 2/3 以上。HBsAg 一般分布于胞浆中,而 HBcAg 在胞核和胞浆中均有分布。如肝组织无明显炎症,病变肝细胞 HBsAg、HBcAg 显著增多,而缺乏肝内淤胆,则称为“纤维溶细胞性肝炎(fibrosing cytolytic hepatitis)”;肝组织病理学表现为过度病毒负荷导致内质网肿胀和肝细胞退行性变,包括脂肪变性和纤维化而无明显炎症改变者,则称为“脂肪病毒性(steatviral)肝炎”和“纤维病毒性(fibro-viral)肝炎”。FCH 通常具有一般淤胆性肝炎和重型病毒性肝炎的临床特征。本身直接相关的表现包括恶心、乏力、黄疸和腹痛。黄疸可突然出现并进行性加重;肝脏不同程度肿大,可伴肝区隐痛或胀痛。病情快速进展至暴发性肝衰竭(fulminant hepatic failure, FHF)或亚急性肝衰竭时,出现凝血功能严重障碍、低白蛋白血症($<32\text{ g/L}$)、不同程度的肝性脑病、肝肾综合征、继发感染等严重并发症。实验室检查可见:(1)高胆红素血症:血总胆红素水平可高达 $400\text{ }\mu\text{mol/L}$ 以上,血清直接胆红素水平相对较高;(2)酶胆分离:ALT 和 AST 多轻至中度升高,鲜有显著或极度升高者;(3)胆管酶增高:碱性磷酸酶(ALP)和 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT)显著升高,尤其是 γ -GT,可高达 $640\sim 4300\text{ U/L}$;(4)血浆凝血酶原时间:显著延长,可至 50 s 以上;(5)病毒血清标志物:根据不同肝炎病毒感染,血清中可以检测出 HBsAg、HBV DNA、抗-HBc、HCV RNA 等相应的病毒标志物,不同患者的标记物水平可以相差很大。FCH 在 OLT 术后 1 个月~数年内均可发生,多于 4~23 个月出现。在肝酶升高的同时,通常伴有明显的临床症状。诊断须依据如下顺序和要点:(1)患者存在严重的全身免疫抑制状态,特别是因器官移植而使用免疫抑制剂时,应警惕 FCH 的发生;(2)在上述前提下出现进行性黄疸,全身乏力,病情进展迅速,同时出现酶胆分离伴胆管酶显著升高者,应怀疑可能发生 FCH;(3)血清学检查证实存在 HBV、HCV 或其它病毒感染时,应高度怀疑 FCH;(4)肝活检显示有门管区周围纤维化,肝内胆汁淤积,肝细胞呈空泡样变性,而肝组织缺乏明显炎症或仅有轻度炎症细胞浸润,免疫组织化学 HBsAg 和/或 HBcAg 染色阳性时(图 5,6),可确诊为 FCH。若只符合一部分上述病理特征,应考虑 FCH 早期或不典型 FCH。该患者 FK506 的血药浓度一直不高,肝组织免疫组织化学及血清学均缺乏 HBV 过度负荷的证据;黄疸高峰期 PTA 仍大于 40%,无与重型肝炎相关的临床表现,直到肾功能衰竭后才出现明显的症状,考虑与晚期多脏器功能衰竭有关,而非重型肝炎本身所致。因此临床诊断倾向于纤维淤胆样综合征或不

典型纤维淤胆型肝炎。应再次肝穿刺进行组织病理学对照。FCH 的治疗原则为免疫抑制剂减量至能有效控制移植排斥反应的最低限度;同时予以积极的抗病毒治疗,对 HBV 宜选用无明显的免疫调节活性的核苷类药物。HBIG 多用于 OLT 后预防 HBV 再感染,由于 HBIG 只与血浆的 HBV 结合,对细胞内的 HBV 无能为力,在 FCH 治疗中不主张应用。发生 FCH 者进行肝移植的手术失败率高、并发症多,新移植肝可在短期内遭受攻击而出现相同病征。FCH 一旦发生,预后极差。患者多在 3~4 个月内,甚至 2~6 周内因肝功能衰竭及相关严重并发症而死亡,临床治愈长期存活的病例仅属个别。针对该患者肝肾功能障碍的指征,采用了血浆滤过透析吸附的血液净化治疗,连续治疗 8 h。治疗后 TBil 和 DBil 分别从 1014 $\mu\text{mol/L}$ 和 472 $\mu\text{mol/L}$ 降至 688 $\mu\text{mol/L}$ 和 330 $\mu\text{mol/L}$, TBA 从 191 mmol/L 降至 111 mmol/L, Cr 从 434 mmol/L 降至 289 mmol/L, PTA 从 40.5% 升至 51.4%。结果证实该疗法可同时清除蛋白结合毒素和水溶性毒素,暂时改善肝肾功能。

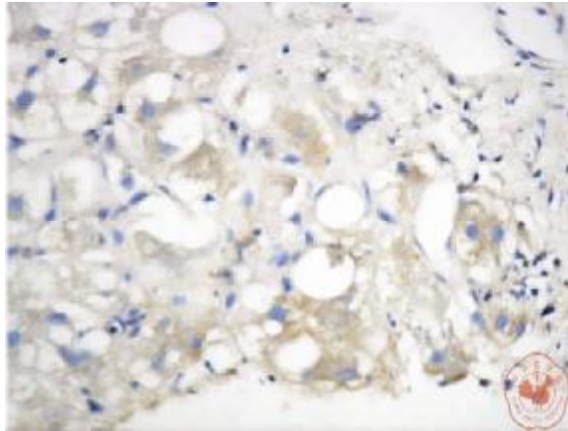


图3 肝脏免疫组织化学染色 HBV 前-S1 弱阳性 (Envision 法, 400 \times)

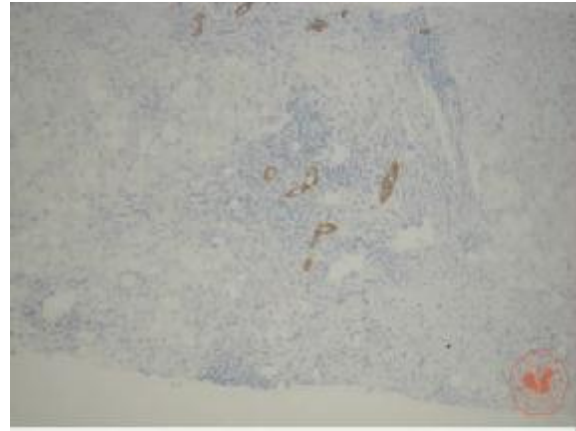


图4 肝脏免疫组织化学染色 CK19(+), 显示胆管增生 (Envision 法, 100 \times)

刘景院医师(ICU): 常见的纤维淤胆型肝炎为 HBV 或 HCV 所致, 现尚有微小病毒所致纤维淤胆型肝炎的报道。该患者是否存在该情况无法确定。无论何种原因一旦发生纤维淤胆型肝炎, 预后均较差, 需再次肝脏移植。重要的是预防该病的发生, 根据慢性乙型肝炎的治疗指南, 应用免疫抑制剂和化疗的患者, 必须抗病毒治疗, 这一观点的提出对预防疾病的发生可能有一定的控制。该患者反复更换核苷类抗病毒药物, 针对这一类药物更换的具体指征请予以指导。

李保顺医师(ICU): 患者临床表现和病理均符合纤维淤胆型肝炎, 讨论的焦点是肝细胞内无 HBsAg 复制的情况, 即不具备纤维淤胆型肝炎的发病基础。患者血中 HBsAg(+), 而肝细胞浆内无 HBsAg, 那么血中的 HBsAg 来源不好解释, 病理未检测 HDV 的标志物, 是否存在 HDV 的复制而消耗了 HBsAg 值得怀疑, 也不除外有其它病毒引起纤维淤胆型肝炎的可能。

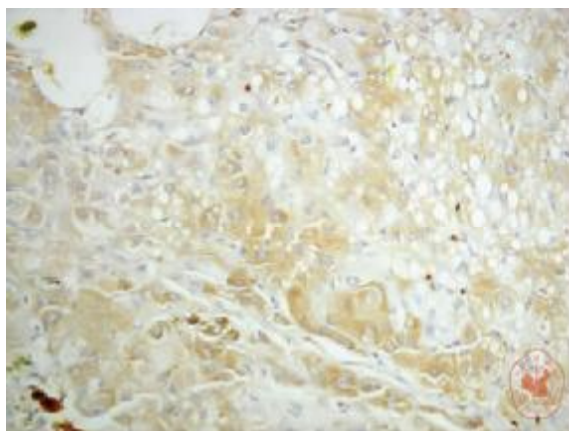


图5 典型纤维淤胆型肝炎病例,免疫组织化学染色 HBsAg(+);本病例 HBsAg 为(-)(Envision 法,200×)

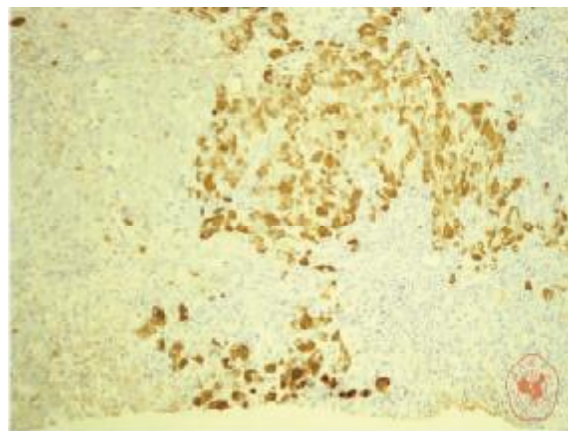


图6 典型纤维淤胆型肝炎病例,免疫组织化学染色 HBcAg(+);本病例 HBcAg 为(-)(Envision 法,100×)

徐道振医师(肝炎一科):患者病理改变提示纤维增生基本明确为纤维淤胆型肝炎,但肝内 HBsAg(-),HBcAg(-)。根据纤维淤胆型肝炎的发病机制,一般是大量 HBV 复制所致。应用核苷类似物抗病毒治疗后,血中 HBV DNA 可以转阴,但肝细胞内 HBcAg 至少要阳性。结合患者肝移植术前 HBeAg(-),以及应用拉米夫定长期抗病毒治疗,有拉米夫定耐药的变异病毒株或术前已存在 HBV 变异的可能。病理免疫组织化学对变异病毒的 HBsAg 或 HBcAg 检测不到。另外考虑有纤维淤胆样综合征,此病在肝脏或肾脏移植后发生,与纤维淤胆样肝炎有类似的临床表现,病死率很高。有的病因明确为 CMV、EBV 或微小病毒引起,有的病因尚未能明确。该患者同时患有银屑病,肝脏移植术后是否存在自身免疫性病变使肝脏损伤加重需要进一步除外。但纤维淤胆的病理学改变并不支持自身免疫性肝损伤,药物性淤胆型肝炎可以呈上述病理改变,目前无法完全除外。总之诊断不排除 HBV 变异的 FCH、纤维淤胆样综合征和药物性淤胆型肝炎 3 种可能。目前患者肝脏的合成和脂肪代谢功能严重受损,出现明显低血糖,病变已发展至晚期,治疗中有许多棘手的问题。血液滤过透析是唯一的措施,可缓解症状,延长患者生存时间。抗病毒药物恩替卡韦应加大剂量至 1 mg/d。由于患者病因不完全清楚,可能存在其它病毒感染,具体为 DNA 病毒抑或 RNA 病毒尚不明确。因病理组织学符合病毒感染的改变,可以试用高效价免疫球蛋白。患者已发生肾功能衰竭,需慎用抗 RNA 病毒的药物。至于治疗过程中出现 HBsAb 消失,考虑有两种原因,可能系乙型肝炎免疫球蛋白用量不足,或大量病毒复制消耗所致。

王风水医师(肝炎合并症科):患者肝脏移植术后出现 HBsAg 复发阳性,以后肝功能迅速恶化,从疾病的发展过程和病理表现上均支持纤维淤胆型肝炎。而病理免疫组织化学显示 HBsAg 和 HBcAg 在肝细胞内均未无表达,与该病不符。患者长期应用核苷类似物抗病毒治疗,是否对肝细胞的病原表达有影响有待于进一

步研究。患者病理以淤胆和纤维化为主要表现,胆管存在,血清 γ -GT 和 ALP 不高,慢性排斥反应可不作考虑。病毒感染如 CMV、EBV 均可以引起纤维淤胆型肝炎,但目前无两种病毒感染的临床表现,病理检查亦无 CMV 的标记物,可以除外此两种情况导致的肝脏损伤。HBsAg 复发后,半年左右才能出现 HBV DNA 阳性。应用高效价乙肝免疫球蛋白的短期内不会出现 HBsAb,且会增加治疗费用,故暂不主张应用。

刘庄医师(肝炎四科):该患者为肝脏移植术后应用免疫抑制剂,临床症状重,黄疸深,进展速度快,有重型肝炎的表现。患者具有 HBsAg 由阴转阳,尔后黄疸急剧上升的进展过程。应考虑是否存在乙型肝炎复发导致的重型肝炎,但肝脏病理组织学上无大块或亚大块坏死,故可排除。临床和病理较符合纤维淤胆型肝炎,肝组织内虽无病毒过度表达,但因 HBV 前-S1(±),不能完全除外。患者应用 FK506,出现肝功能损害而 PTA 无明显下降,排斥反应亦不能除外。考虑患者存在一个混杂的致病因素,建议再次行肝穿刺活检,对照近期肝组织学的前后变化。对于抗病毒药物的更换问题,一般拉米夫定服用 1 年后的病毒变异率为 40%~50%,移植后患者比普通患者还要高 20%,建议核苷类似物应及时更换,恩替卡韦的效果较好。

毛羽医师(肝胆外科):该患者涉及到一个多学科的问题,病情较为复杂。总体上病情呈持续进展,高胆红素血症突出,有重型肝炎表现及多脏器功能衰竭,病情危重。诊断上倾向于纤维淤胆型肝炎,临床表现和病理组织学的支持点较多。肝脏移植后 1 年免疫排斥药多自行减量,基础病中有银屑病,考虑术前便存在免疫功能紊乱。建议再次肝脏活检,一旦纤维淤胆型肝炎诊断明确,治疗较为困难,有效方法不多,一方面要高额花费,另一方面效果要差。目前首选血液滤过透析以保护重要脏器,延长患者生存时间。

患者家属拒绝继续血液净化治疗和再次肝脏移植手术,病情持续恶化,PTA 低至 0~11%,凝血功能极差,无二次肝穿的机会。相继出现肾衰竭、真菌感染、肝性脑病,于 2006 年 8 月 24 日死亡。

参 考 文 献

- 1 丛文铭,张淑英,王政禄,等. 肝移植 665 例穿刺活检病理诊断总结. 中华病理学杂志, 2005, 34:716-719.
- 2 丛文铭. 肝移植后纤维化胆汁淤积性肝炎的临床病例特点. 外科理论与实践, 2004, 9: 240-242.
- 3 于颖彦. 肝移植术后近期常见并发症的鉴别诊断. 中华病理学杂志, 2005, 34:676-679.
- 4 Tillmann HL, Bock CT, Bleck JS, et al. Successful treatment of fibrosing cholestatic hepatitis using adefovir dipivoxil in a patient with cirrhosis and renal insufficiency. Liver Transpl, 2003, 9:191-196.
- 5 Demetris AJ, Todo S, van Thiel DH, et al. Evolution of hepatitis B virus liver disease after hepatic replacement. Practical and theoretical considerations. Am J Pathol, 1990, 137:667-676.
- 6 Davies SE, Portmann BC, O'Grady JG, et al. Hepatic histological findings after transplantation for chronic hepatitis B virus infection, including a unique pattern of fibrosing cholestatic hepatitis. Hepatology, 1991, 13:150-157.
- 7 Samuel D, Bismuth A, Serres C, et al. HBV infection after liver transplantation in HBsAg positive patients: experience with long-term immunoprophylaxis. Transplant Proc, 1991, 23:1492-1494.
- 8 O'Grady JG, Smith HM, Davies SE, et al. Hepatitis B virus reinfection after orthotopic liver transplantation. Serological and

- clinical implications. *J Hepatol*, 1992,14:104-111.
- 9 Benner KG, Lee RG, Keeffe EB, et al. Fibrosing cytolytic liver failure secondary to recurrent hepatitis B after liver transplantation. *Gastroenterology*, 1992,103:1307-1312.
 - 10 Phillips MJ, Cameron R, Flowers MA, et al. Post-transplant recurrent hepatitis B viral liver disease. Viral-burden, steatoviral, and fibroviral hepatitis B. *Am J Pathol*, 1992,140:1295-1308.
 - 11 Mason AL, Wick M, White HM, et al. Increased hepatocyte expression of hepatitis B virus transcription in patients with features of fibrosing cholestatic hepatitis. *Gastroenterology*, 1993,105:237-244.
 - 12 Fang JW, Tung FY, Davis GL, et al. Fibrosing cholestatic hepatitis in a transplant recipient with hepatitis B virus precore mutant. *Gastroenterology*, 1993,105:901-904.
 - 13 Chen CH, Chen PJ, Chu JS, et al. Fibrosing cholestatic hepatitis in a hepatitis B surface antigen carrier after renal transplantation. *Gastroenterology*, 1994,107:1514-1518.
 - 14 Cooksley WC, McIvor CA. Fibrosing cholestatic hepatitis and HBV after bone marrow transplantation. *Biomed Pharmacother*, 1995,49:117-124.
 - 15 Jamal H, Regenstein F, Farr G, et al. Prolonged survival in fibrosing cholestatic hepatitis with long-term ganciclovir therapy. *Am J Gastroenterol*, 1996,91:1027-1030.
 - 16 Jung S, Lee HC, Han JM, et al. Four cases of hepatitis B virus-related fibrosing cholestatic hepatitis treated with lamivudine. *J Gastroenterol Hepatol*, 2002,17:345-350.

(收稿日期:2007-06-28)

(本文编辑:赵红心)