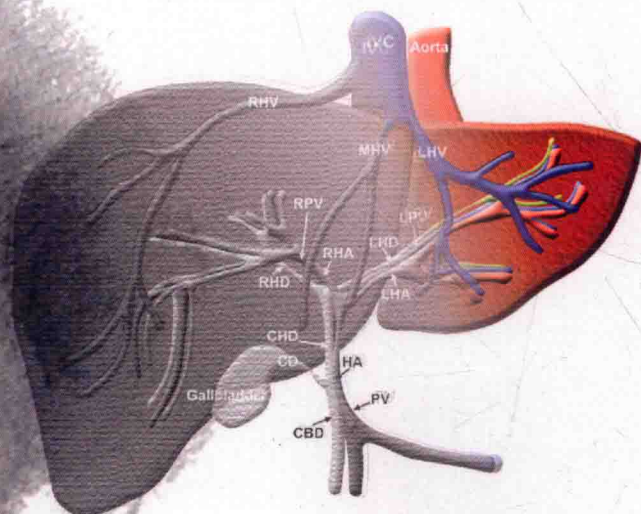


主编 钟 森 冯全生

病毒性肝炎的 中西医结合防治研究

BINGDUXING GANYAN DE
ZHONGXIYI JIEHE FANGZHI YANJIU

*BINGDUXING
GANYAN*



四川科学技术出版社

病毒性肝炎的中西医结合防治研究

主 编 钟 森 冯全生

副 主 编 (按姓氏笔画排序)

王丽春 邓存良 冯培民 苏昌田 李白雪 郭文利
郭尹玲 曾义岚 温川飙 魏 岷

编 委 (按姓氏笔画排序)

丁祥迪 马 霞 王 政 王 健 王晓艳 王恩成
王浩中 王雅楠 付玉玲 刘 军 汤善宏 许爱琴
闫 颖 李 芹 李 校 李 晖 李继科 李淑贤
杨家红 杨婵娟 吴 疆 汪 静 沈其霖 张 凤
张 磊 张天娥 张传涛 张莉敏 何成伟 陈 岚
陈 婧 陈文生 尚亚楠 罗 琼 周新颖 郑秀丽
姜 岑 姚 伟 涂 翔 莘蒙蒙 贾 睿 党思捷
蒋通荣 温国军 雍小嘉

主 审 张之文 赵连三

四川科学技术出版社

· 成都 ·

图书在版编目(CIP)数据

病毒性肝炎的中西医结合防治研究/钟森主编. —成都:四川科学技术出版社,2015.9

ISBN 978-7-5364-8191-6

I. ①病... II. ①钟 III. ①病毒性肝炎-中西医结合-防治
IV. ①R512.6

中国版本图书馆CIP数据核字(2015)第218566号

病毒性肝炎的中西医结合防治研究

出品人 钱丹凝
主 编 钟 森 冯全生
责任编辑 杜 宇
封面设计 韩健勇
责任出版 欧晓春
出版发行 四川科学技术出版社
成都市槐树街2号 邮政编码 610031
成品尺寸 160mm×240mm
印张 15.75 字数 320 千
印 刷 四川华龙印务有限公司
版 次 2015年10月第一版
印 次 2015年10月第一次印刷
定 价 40.00 元
ISBN 978-7-5364-8191-6

■ 版权所有·翻印必究 ■

■本书如有缺页、破损、装订错误,请寄回印刷厂调换。

■如需购本书,请与本社邮购组联系。

地址/成都市槐树街2号 电话/(028)87734035
邮政编码/610031

前 言

据 2015 年世界卫生组织统计数据显示,全球约有 5 亿人受到肝炎病毒慢性感染,其中慢性乙型肝炎携带者约为 2.4 亿,每年约有 140 万人死于各类病毒性肝炎,其中约有 65 万死于慢性乙型肝炎。其主要并发症为肝硬化和肝细胞癌(HCC)。我国人口基数大、本病发病率高,因此探索病毒性肝炎,特别是慢性乙型肝炎治疗的新策略、新方法、新手段,已成为我国医学研究的迫切需要。

中医无“病毒性肝炎”这一病名,也无甲、乙、丙等各型肝炎分类方法,根据病毒性肝炎常见临床表现,可将其归属于“瘰”“黄疸”“肝郁”“肝着”“瘟黄”“急黄”“积聚”“臌胀”等范畴。中西医结合治疗病毒性肝炎,具有良好疗效和广阔前景。本书汇集了以慢性乙型肝炎为代表的病毒性肝炎的诊断和治疗最新研究进展,内容主要包括病毒性肝炎的四诊、辨证诊断、证素辨证、治疗方案、预防等,以及病毒性肝炎的中医体质、生存质量等问题的研究。同时,本书依托国家科技重大专项等的研究成果,运用系统生物学的研究方法,从转录组学、表观遗传学、代谢组学、蛋白组学等方面对病毒性肝炎中医典型证候进行研究,取得一些进展和突破,为运用现代语言阐释中医独特的思维方式和诊疗方法提供了新的思路和线索,更为中医药的现代化和国际化开辟了新的方向。

本书编写,历经数载,几易其稿,在此感谢参与国家科技重大专项课题研究的所有成员,感谢本书涉及的国内外相关研究者,正是你们的辛勤付出和丰硕成果,使得本书内容更加充实完整,感谢张之文教授、赵连三教授的审阅并出提出宝贵意见。

编 者

目 录

第一章 病毒性肝炎的现代医学研究	1
一、病毒性肝炎的现代医学研究	1
二、病毒性肝炎中西医结合研究	31
第二章 病毒性肝炎中医四诊信息研究	41
一、慢性乙型肝炎四诊信息的搜集	41
二、慢性乙型肝炎证素研究	42
三、慢性乙型肝炎四诊信息量表研究	53
第三章 病毒性肝炎的中医证候规律研究	55
一、病毒性肝炎证候规律的流行病学研究	55
二、病毒性肝炎证候规律的信息分析处理研究	57
三、病毒性肝炎代表性证候与临床指标相关性研究	64
第四章 病毒性肝炎的中医体质学研究	69
一、中医体质学研究概况	69
二、病毒性肝炎的体质研究	77
第五章 病毒性肝炎系统生物学研究	98
一、慢性乙型肝炎代表证型的转录组学研究	99
二、慢性乙型肝炎代表证型的表观遗传学研究	107
三、慢性乙型肝炎代表证型的代谢组学研究	116
四、慢性乙型肝炎代表证型的蛋白组学研究	135

第六章 病毒性肝炎生命质量评价研究	143
一、生命质量的基本内容及相关量表	143
二、相关量表的性能介绍	146
三、各类量表在乙型肝炎中的运用	166
第七章 病毒性肝炎中西医结合治疗	177
一、病毒性肝炎中西医结合治疗概况	177
二、病毒性肝炎的中西医治疗	188
附录一:慢性乙型肝炎中医证型规律研究病例报告表(CRF 表)	219
附录二:病毒性肝炎中医辨证标准(试行)	236
附录三:病毒性肝炎中医辨证标准	238
附录四:主要参考文献	242

第一章

病毒性肝炎的现代医学研究

一、病毒性肝炎的现代医学研究

病毒性肝炎属我国法定乙类传染病,为感染嗜肝病毒所致的全身性传染病,主要累及肝脏,具有传染性较强、流行面广、发病率较高、传播途径复杂等特点。病理特点主要为肝细胞变性、坏死、炎症反应等。临床上主要表现为疲乏、食欲减退、恶心、呕吐、肝区不适等,部分有黄疸和发热,有些患者可出现荨麻疹、关节痛或上呼吸道症状。目前已明确病原体的病毒性肝炎有 A 型、B 型、C 型、D 型、E 型五种类型,我国称之为甲型、乙型、丙型、丁型、戊型。其中甲、戊型病毒性肝炎主要表现为急性肝炎,乙、丙、丁型病毒性肝炎可呈急性或慢性肝炎表现。

病毒性肝炎已成为了全世界重大公共卫生问题,每年因病毒性肝炎死亡的人数超过百万,约占所有死亡病例的 2.7%,预计在今后 20 年内其死因排名还将继续上升。据报道,全世界约 20 亿人为乙型肝炎病毒感染,1.3 亿~1.7 亿人为慢性丙型肝炎病毒感染,约有 57% 的肝硬化患者和 78% 的肝细胞癌患者与感染乙型肝炎炎病毒或丙型肝炎炎病毒有关。据统计,2010 年我国病毒性肝炎发病 1 317 982 例,死亡 884 例,位居全国甲、乙类传染病报告发病数之首,占 41.4%。病毒性肝炎中约 80.0% 为乙型肝炎。乙型肝炎和丙型肝炎是我国当前和今后相当长的一段时期内危害人民健康、阻碍社会经济发展、影响社会和谐和稳定的重要因素。

在艾滋病毒流行集中的国家以及使用注射毒品者当中,乙型肝炎病毒与艾滋病毒以及丙型肝炎病毒与艾滋病毒合并感染是一个日趋严重

的问题。对于正在接受抗病毒药物治疗的 HIV 合并感染者来说,潜在的病毒性肝炎会成为一个主要的死亡原因。

其他病毒如 EB 病毒、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒、风疹病毒等引起的肝脏炎症,因其只是全身性感染的表现之一,故均不属于病毒性肝炎。

(一) 甲型病毒性肝炎

甲型肝炎是甲肝病毒感染所致的一种肝脏疾病,在世界各地流行,估计每年全球甲型肝炎感染者有 140 万例。该病主要经粪口途径传播,与卫生条件差和不良个人卫生习惯有紧密联系,病毒通过摄入受污染的食品或水来传播。随着发展中国家的水系统和卫生系统不断得到改善,感染率逐年下降。

甲型肝炎病毒是引起食源性感染的一个最常见原因,食物处理者不知不觉中使食物受到污染,造成食源性污染。与食物或水受污染有关的疾病流行可突然暴发,比如 1988 年在上海因食用受污染的未煮熟毛蚶引起的流行疫情影响了大约 30 万人。甲型肝炎病毒可在环境中长期存在,用于灭活和/或控制病原体的常规食物生产程序往往无法将其杀灭。

甲型肝炎多为急性表现,一般不会造成慢性肝病,也很少致命,但可出现衰弱的症状,甚可导致高死亡率的重型肝炎(急性肝衰竭)。

1. 流行现状

据估计 2005 年全球有 1.19 亿人感染甲肝病毒,3100 万人出现甲肝疾病的症状,3.4 万人死于甲肝。根据我国血清流行病学统计,甲型肝炎占散发性病毒性肝炎的 36% ~ 47%。甲型肝炎的感染常因年龄与地区的不同而异,年龄越大,感染率越高,且农村高于城市,我国成人抗 - HAV - IgG 的检出率高达 81%。

由于甲型肝炎疫苗接种率的提高,以及民众生活水平的提高和公共卫生条件的改善,我国甲型肝炎的发病率由 1990 年的 56/10 万,降低到 2007 年的 5.9/10 万,但近年仍有突发甲型肝炎公共卫生事件报道。目前我国高发区仍以儿童发病为主,而中低流行区以成年人发病为主,且呈高龄趋势。

甲型肝炎感染率可能具有高、中、低不同的地域分布特征,全球分布特点如下:

(1) 高感染率地区

在卫生条件差和卫生习惯不良的发展中国家,多数儿童(90%)在10岁前感染甲型肝炎病毒,受感染儿童并无任何明显症状。这些地区疾病流行不常见,因为年龄较大的儿童和成人一般都产生了免疫力。

(2) 中等感染率地区

在一些发展中国家、经济转型国家和卫生条件好坏不定的地区,儿童往往在早期没有受到感染。经济和卫生状况改善反而有可能导致较高年龄人群易感和导致较高发病率,因为感染多发生在青少年和成人中,并可能发生大规模疫情。

(3) 低感染率地区

在卫生条件和卫生习惯良好的发达国家,感染率较低。在高危人群的青少年和成人中,比如注射吸毒者、男男性行为者、前往高流行区旅行的人、与世隔绝的人群等,有可能发生此种疾病。

2. 病原学

甲型肝炎病毒(Hepatitis A virus, HAV)为小核糖核酸病毒科、嗜肝RNA病毒属,1973年由Feinstone等使用免疫电镜法在甲型肝炎患者的粪便中找到,1987年获得HAV全长基因序列,HAV基因组为单股线状RNA,可分为7个基因型,目前我国已分离的HAV均为I型。HAV有较强的耐低温能力,能耐受60℃ 30分钟、室温1周,在25℃的干燥粪便中可存活30天,在贝壳类动物、污水、淡水、海水、泥土中能存活数月,在甘油内-80℃可长期保存。HAV灭活途径:高压蒸汽(121℃,20分钟)、煮沸(5分钟)、紫外线照射、福尔马林(1:4000,37℃,72小时)、高锰酸钾(30mg/L,5分钟)、碘(3mg/L,5分钟)、氯(自由氯2.0~2.5mg/L,15分钟)、70%酒精(25℃,3分钟)。

3. 流行病学

传染源:多为急性期甲型肝炎患者和隐性HAV感染者。有报道称一些感染了HAV的动物(如长臂猿、黑猩猩等)也是传染源。

传播途径:主要途径为粪-口传播,日常生活接触是散发病例的主要途径。某些性行为也可传播甲型肝炎病毒。输血后传播罕见。

易感人群:抗甲型肝炎病毒抗体(抗-HAV)阴性者均为易感人群。

6个月以下的婴儿有来自母体的抗-HAV而不易感。

4. 发病机制

HAV侵犯的主要器官是肝脏。HAV一般不直接引起肝细胞病变,肝脏损害是感染HAV后肝细胞后产生的免疫反应所引起。HAV由口传入肠道进入血液,引发短暂的病毒血症,约1周后进入肝细胞内复制,2周后由胆汁排出体外。HAV引起肝细胞损伤的机制尚未明确,目前认为在感染早期,由于HAV大量增殖,使肝细胞轻微破坏,随后出现细胞免疫,激活特异性 CD_8^+ T淋巴细胞,通过直接作用和分泌细胞因子使肝细胞变性、坏死。在感染后期体液免疫亦参与其中,抗-HAV产生后可能通过免疫复合物机制使肝细胞破坏。

5. 临床表现

潜伏期通常为14~42天,平均28天。病程一般不超过6个月。

甲型肝炎的症状轻重不一,可出现发热、食欲不振、腹泻、恶心、呕吐、腹部不适和黄疸等。

成人发病后体征和症状的情况多于儿童,在年老人群,疾病较严重,且死亡率增高。通常6岁以下受感染儿童没有明显的症状,只有10%的人出现黄疸。在较大的儿童和成人中,感染症状往往较严重,70%以上的病例会出现黄疸。

6. 实验室检查

常规检查:初期白细胞总数正常或略升高,黄疸期白细胞总数正常或略降低,淋巴细胞相对增多,偶可见异型淋巴细胞。重型肝炎时白细胞可升高。尿胆红素和尿胆原的检测有助于鉴别黄疸类型,肝细胞性黄疸时两者均可见升高。

肝功能检查:血清丙氨酸氨基转移酶可显著升高,黄疸者血清胆红素升高。

病原学检查:抗HAV-IgM是早期诊断甲型肝炎最简便、可靠的血清学标志,在发病后数天即可呈阳性,3~6个月转阴。抗HAV-IgG出现较晚,于2~3个月达到高峰,持续多年或终身,是具有免疫力的标志。

其他检测方法:免疫电镜观察和鉴定HAV颗粒,体外细胞培养分离病毒,HAV-RNA测定等。

7. 诊断

根据疫区居住史、进食未煮熟海产品(如毛蚶)、饮用污染水等流行病学史,结合临床表现,实验室检查抗 HAV-IgM 阳性、抗 HAV-IgG 急性期阴性恢复期阳性、粪便中检出 HAV 颗粒或抗原或 HAVRNA,即可诊断。

8. 治疗

甲型肝炎没有特异性治疗方法,以对症支持治疗为主,保持适当的营养均衡,维持水、电解质平衡,饮食清淡、易消化。一般不采用抗病毒治疗。中医中药有较好的疗效。

9. 预防

加强健康教育、改善环境卫生、保障食品安全和接种疫苗是抵御甲型肝炎的最有效方法。

甲肝疫苗主要有减毒活疫苗和灭活疫苗两大类,因两种疫苗的制备原理不同,在有效性和安全性上存在差异,相对于减毒活疫苗,灭活疫苗具有更好的稳定性,是世界卫生组织推荐使用的疫苗之一,而减毒活疫苗较为便宜。

前者目前正在研究的甲肝疫苗包括亚单位疫苗、重组或合成肽疫苗、微囊抗原和空核壳疫苗、抗特异型抗体疫苗。在注射一剂疫苗后的一个月内,几乎百分之百的人都会产生有一定保护作用的抗体。即使接触到病毒,在接触病毒两周之内注射一剂疫苗,也可起到保护作用。

我国已将甲肝疫苗列入儿童常规免疫接种范围。还有一些高风险人群包括:前往甲肝病毒流行国旅行者、男同性恋者、慢性肝病患者应种此疫苗。

(二) 乙型肝炎

乙型肝炎是由乙型肝炎病毒(Hepatitis B virus, HBV)感染所致的可能威胁生命的一种肝脏疾病,是我国最常见的慢性肝病,是肝癌、肝硬化的最主要原因,也是全球严重的卫生问题。乙型肝炎病毒可造成慢性肝病和慢性感染,患者死于肝硬化和肝癌的风险达 15%~25%。感染年龄越小,慢性化可能性越高,约 90% 围生期 HBV 染者可发展成慢性肝病。乙型肝炎若合并感染其他肝炎病毒,结局比单纯性 HBV 感染差,易导致

肝功能衰竭以及肝癌的发生。由于乙型肝炎病毒慢性感染的无症状特性,大约 65% 的乙型肝炎病毒感染者不知道自身已被感染,大多数感染者直到许多年后出现肝硬化或肝癌的症状之后,才意识到自身的感染状况。

1. 流行现状

据统计,全球慢性乙型肝炎患者约有 2.4 亿人,每年死于急性或慢性乙型肝炎者约有 65 万人。据估计,未来 10 年世界卫生组织东南亚区域的国家中,超过 500 万人将死于病毒性肝炎,该区域慢性乙型肝炎感染人数是艾滋病病毒感染人数的 30 倍。我国属于高地方性流行地区。2006 年,我国进行的乙型肝炎血清流行病学调查,结果表明,我国 1~59 岁人群乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)携带率为 7.18%,2014 年全国 1~29 岁人群乙型肝炎血清流行病学调查结果显示,1~4 岁、5~14 岁和 15~29 岁人群 HBsAg 流行率分别为 0.32%、0.94% 和 4.38%。

2. 病原学

乙型肝炎病毒属嗜肝 DNA 病毒科(Hepadnaviridae)正嗜肝病毒属。1970 年 Dane 等在电镜下发现乙型肝炎病毒的完整颗粒,称之为 Dane 颗粒,1972 年世界卫生组织将其命名为乙型肝炎表面抗原。在电镜下,HBV 感染者血清中存在三种形式的颗粒:大球形颗粒(Dane 颗粒)、小球形颗粒、丝状或核状颗粒,一般小球性颗粒最多,大球形颗粒最少。乙型肝炎病毒不仅在肝脏组织中可以检出,也可存在于其他器官组织,有学者在感染的肝细胞内、胆管上皮细胞、胰腺、肾脏、外周血白细胞、骨髓、皮肤中检出了乙型肝炎病毒。

目前发现的乙型肝炎病毒基因型共 9 个以及多个基因亚型,我国以 C 型和 B 型为主。HBV 基因组长约 3.2kb,为不完全的环状双链 DNA,含 4 个部分重叠的开放读码框(ORF),即前 S/S 区、前 C/C 区、P 区和 X 区,前 S/S 区编码大、中、小 3 种包膜蛋白,前 C/C 区编码 HBeAg 及 HBcAg, P 区编码聚合酶, X 区编码 X 蛋白。病毒序列分析表明包括 preC、C、preS 区段的许多病毒变异与毒力增强有关。

HBV 的抵抗力较强,耐低温、干燥、紫外线,一般浓度的消毒剂也无

效。在 37℃ 可存活 7 天,在血清中 30 ~ 32℃ 可保存半年,在 -20℃ 可保存 15 年。灭活方法有:65℃ 10 小时、煮沸 10 分钟、高压蒸汽可灭活乙型肝炎病毒,或环氧乙烷、苯扎溴铵、戊二醛、过氧乙酸和碘伏对其也有较好的灭活效果。

3. 流行病学

传染源:乙型肝炎患者和病毒携带者。

传播途径:主要有母婴传播(包括宫内感染、围生期传播、分娩后传播)、血液/体液传播(包括输血及血制品、血液透析、器官移植、注射、手术、针刺、共用剃刀和牙刷等)、其他。目前已证实唾液、汗液、精液、阴道分泌物、乳汁等体液含有 HBV,密切的生活接触、性接触等亦是获得 HBV 感染的可能途径。

易感人群:抗 HBs 阴性者均为易感人群。婴幼儿是获得 HBV 感染的最危险时期,新生儿通常不具有来自母体的抗 HBs,因而普遍易感。高危人群包括 HBsAg 阳性母亲的新生儿、HBsAg 阳性者的家属、反复输血及血制品者(如血友病患者)、血液透析患者、多个性伴侣者、静脉药瘾者、接触血液的医务工作者等。

4. 发病机制

(1) 慢性乙型肝炎的自然病程

慢性乙型肝炎的自然病程一般可分为免疫耐受期、免疫清除期、非活动或低(非)复制期、再活跃期四个阶段,不同时期的预后不尽相同。但分期不能截然分开,各期之间有交叉。

免疫耐受期:常见于围生期感染的患者,可持续存在数十年。此时 HBV 复制活跃,不发生免疫介导的肝细胞病变,无肝细胞炎症或仅有轻微炎症,患者无临床症状,表现为血清 HBsAg、HBeAg 阳性,HBV DNA 水平较高,血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)正常或仅轻度升高。

免疫清除期:当机体免疫系统对 HBV 的识别能力增强时,出现免疫清除反应,病毒复制受到一定程度的抑制,肝脏炎症坏死开始出现,伴随纤维化增生,表现为 HBV DNA 水平下降,ALT 升高,肝组织学提示有坏死炎症等。因不同个体的免疫反应强弱不等,结局也各不相同。免疫功能强者可较完全的清除病毒,进入免疫控制期,免疫功能不够强者虽然

也反复发生了免疫清除,但清除病毒不彻底,HBV DNA 水平在一定水平上波动,进入免疫逃逸期,同时因免疫清除反复发生,肝脏炎症也反复活动,纤维化增生、发展,进展为肝硬化甚至肝癌。

非活动或低(非)复制期:免疫清除后,HBV 复制得到控制,表现为 HBeAg 阴性、抗 HBe 阳性(HBeAg 血清转换),HBV DNA 低于检测下限,ALT 水平正常,肝细胞坏死炎症缓解。

再活跃期:部分患者可能在非活动期后出现自发的或免疫抑制等导致的 HBV DNA 复制,表现为 HBV DNA 水平升高、ALT 升高,伴或不伴 HBeAg 血清转换。

(2)HBV 复制特点

HBV 基因组为不完全的环状双链 DNA,其负链约含 3200 个碱基,正链长度可变,HBV 侵入肝细胞后,部分双链环状 HBV DNA 在细胞核内以负链 DNA 为模板延长正链以修补正链中的裂隙区,形成共价闭合环状 DNA(cccDNA);然后以 cccDNA 为模板,转录成几种不同长度的 mRNA,分别作为前基因组 RNA 和编码 HBV 的各种抗原。cccDNA 半衰期较长,为 10~100 天,很难从体内彻底清除,目前认为这是病毒再次复制和复发的主要原因之一。目前对 HBVcccDNA 在 HBV 发生发展中的作用、HBVcccDNA 与血清学标志物的关系、HBVcccDNA 与 HBV DNA 的关系、HBVcccDNA 在抗病毒治疗中的作用等方面的研究较多,它将成为 HBV 感染复制的重要指标、病情判断的重要指标、抗病毒治疗效果判定的重要指标,但检测 HBVcccDNA 多需进行肝脏穿刺活检,创伤性较大,风险较高,不利于推广,有待探索一种灵敏度高、特异性高、操作简便的检测方法。

(3)HBV 损伤肝脏的机制研究

①病毒因素:乙型肝炎病毒对肝脏的损害机制较复杂,乙型肝炎病毒的复制相对比较温和,多数学者认为它不会直接对肝细胞造成很大的破坏,而是通过免疫应答介导肝细胞坏死及炎症,其中细胞毒性 T 细胞(CTL)通过溶细胞机制及非溶细胞机制造成肝脏的病变;其实 CTL 直接造成肝细胞损伤仅占肝细胞病变的一小部分,而细胞因子如 $\text{TNF}-\alpha$ 及细胞凋亡信号 Fas/FasL 的激活起很大作用。 $\text{TNF}-\alpha$ 及 $\text{INF}-\gamma$ 在免疫

清除病毒中起重要作用,另外 NK 细胞及 NKT 细胞的溶细胞机制也起协同作用。

②宿主因素:乙型肝炎的发生、发展是病毒和遗传因素相互作用的结果。宿主基因每个多态性位点并不是孤立的发挥作用,而是存在一定的内在关联,几个等位基因位点的组合会对 HBV 感染产生拮抗或协同效应,因而不能将宿主对 HBV 易感性归于某一等位基因。

越来越多的实验表明,宿主免疫因素对于 HBV 感染的临床结局起决定性作用,其中包括人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA) I 类和 II 类基因多态性和非 HLA 基因多态性,包括肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、趋化因子受体 5 (CCR 5)、甘露聚糖结合凝集素 (MBL)、MHC-II 类分子反式激活因子 (C II TA) 等在宿主抗 HBV 感染免疫中发挥重要作用。此外,HBV 基因型、共价闭合环状 DNA (covalently closed circular DNA, cccDNA) 甲基化与 HBV 感染后不同临床结局也存在相关性。

在抑制 HBV 病毒复制方面,一些学者研究发现,锌指蛋白(ZAP)是一个干扰素诱导产生的能够抑制很多 RNA 病毒复制的宿主因素。人锌指蛋白(hZAP)能够在肝细胞里本底表达,并且可以被 α 干扰素和 IPS-1 诱导表达增强,同时发现转染 hZAP 可以明显降解 HBV 前基因组 RNA 和亚基因组 RNA。4 个锌指结构的完整性对于 hZAP 抑制 HBV 病毒的活性至关重要,hZAP 是抑制 HBV 复制的宿主因素,同时 hZAP 在 IPS-1 诱导的 HBV RNA 降解中也起到部分作用。

近年来对 microRNA 与肝脏疾病的关系研究较多。microRNA 是新近发现的人体中最大的一类基因表达调控因子,种类繁多(超过 1000 种),是高度保守的非编码微小 RNA(简称 miRNA)分子,参与转录后基因表达与调控。目前的研究认为 miRNA 能有效调控细胞活性的各个环节,包括生理性和病理性的调节。一个 miRNA 分子可能对多个基因的表达进行调控,一个基因也可能被多个 miRNA 调控。在细胞内,miRNA 其自身表达受到某些传导通路的调控,同时可通过调控相关基因的表达来调控细胞的信号传导,从而形成了一个封闭的细胞内信号调控环路。最新的研究表明,肝脏富含大量的 miRNA,能广泛调节肝脏功能,miRNA

表达失调可导致许多肝脏疾病的发生,包括肝炎、肝细胞癌和多囊性肝病等。miR - 122 就是一种肝脏特异性 miRNA,是第一个被证实与乙型肝炎病毒复制相关的 miRNA,在其他组织中未被发现。它可通过碱基配对的方式与 HBV 前基因组 RNA 序列结合,抑制 HBV 基因的表达和复制。在细胞培养实验中,miR - 122 表达量降低,HBV 感染和复制水平升高;而 miR - 122 表达量增加时,HBV 感染和复制水平均下降。进一步临床样本分析表明,乙型肝炎患者外周血单核淋巴细胞中,miR - 122 的水平与 HBV DNA 含量呈线性负相关。研究结果证实,miR - 122 可以通过与乙型肝炎病毒持续慢性感染有关的靶标序列结合来下调 HBV 的复制,病毒感染、复制或慢性化的机制可能是由于 HBV 诱导调节 miR - 122 的表达。与血清中 ALT 的检测相比,miRNA 的变化更敏感、更具有组织特异性和可靠性,可以作为乙型肝炎病毒感染的标志物。

5. 临床表现

乙型肝炎病毒可能造成慢性感染,并可能发展成肝硬化或肝癌。乙型肝炎病毒感染慢性化的可能性取决于受感染时的年龄,6 岁以下儿童感染乙型肝炎病毒转为慢性感染的可能性最大:在出生第一年感染病毒的婴儿约 90% 转为慢性感染,6 岁前受到感染的儿童 30% ~ 50% 转为慢性感染。健康成年人感染乙型肝炎病毒,90% 以上在 6 个月内会痊愈并完全清除病毒,小于 5% 的人转为慢性感染;在童年受慢性感染的成年人中,15% ~ 25% 会死于乙型肝炎引起的肝癌或肝硬化。

(1) 急性期

多数人在急性传染期为无黄疸型肝炎,没有任何症状。但部分感染者出现黄疸型肝炎,可出现黄疸、极度疲劳、恶心、呕吐和腹痛等症状,症状可持续数周。

(2) 慢性期

急性肝炎病程超过 6 个月,或原有乙型肝炎急性发作再次出现肝炎症状、体征及肝功能异常者。根据病情轻重可分为轻度、中度、重度。轻度:临床症状及体征较轻,肝功能检查仅 1 或 2 项轻度异常;中度:介于轻度和重度之间;重度:有较明显或持续性的肝炎症状,如乏力、纳差、腹胀、肝区不适、小便黄、大便溏等,伴有肝病面容、肝掌、蜘蛛痣等,并排除

其他病理因素,且无门静脉高压表现者,实验室检查肝功能反复或持续异常,白蛋白降低或白/球比值异常、丙种球蛋白明显升高等。除前述条件外,根据血清白蛋白、胆红素、胆碱酯酶、凝血酶原活动度的检测结果,可将慢性乙型肝炎分为轻、中、重度。

(3) 重型肝炎(肝衰竭)

为了和国际接轨,我国将重型肝炎统一命名为肝衰竭,2006 年我国制定了肝衰竭诊疗指南,其定义为:肝衰竭是多种因素引起的严重肝脏损害,导致其合成、解毒、排泄和生物转化等功能发生严重障碍或失代偿,出现以凝血机制障碍和黄疸、腹水、肝性脑病等为主要表现的一组临床症候群。并根据病理组织学特征和病情发展速度将肝衰竭分为急性肝衰竭、亚急性肝衰竭、慢性肝衰竭三类:

急性肝衰竭(acute liver failure, ALF):以急性黄疸型肝炎起病,发病 2 周内出现Ⅱ度以上肝性脑病,伴有明显消化道症状,极度乏力,凝血酶原活动度(prothrombinactivity, PTA)小于 40%,并排除其他原因者。组织病理学表现:肝细胞呈一次性坏死,坏死面积 $\geq$ 肝实质的 2/3;或亚大块坏死,或桥接坏死,伴存活肝细胞严重变性,肝窦网状支架不塌陷或非完全性塌陷。

亚急性肝衰竭(subacute liver failure, SALF):起病较急,发病 15 天到 26 周内出现明显消化道症状,极度乏力。实验室检查示凝血时间延长,PTA 小于 40%,血清总胆红素每天上升 $17.1\mu\text{mol/L}$ 以上,或大于正常值的 10 倍。组织病理学表现:肝组织呈新旧不等的亚大块坏死或桥接坏死;较陈旧的坏死区网状纤维塌陷,或有胶原纤维沉积;残留肝细胞有程度不等的再生,并可见细、小胆管增生和胆汁淤积。

慢性肝衰竭(chronic liver failure, CLF):有慢性肝炎的发病基础临床表现同亚急性重型肝炎,并随着病情的发展而加重,实验室指标符合肝衰竭的诊断标准(PTA 小于 40%,血清总胆红素每天上升 $17.1\mu\text{mol/L}$ 以上,或大于正常值的 10 倍)。组织病理学表现:主要为弥漫性肝脏纤维化以及异常结节形成,可伴有分布不均的肝细胞坏死。

根据临床表现的严重程度,亚急性肝衰竭和慢性肝衰竭可分为早期、中期和晚期,以便于疗效及预后的评估: