

乙型肝炎 病毒携带者

(第2版)

必读

张绪清 编著

- ★ 我国至少有9300万乙肝病毒携带者
- ★ 乙肝防治已列入国家“十一五”规划建议



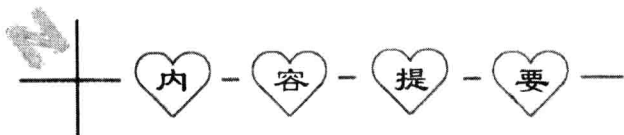
金盾出版社

乙型肝炎病毒携带者必读

(第2版)

张绪清 编著

金盾出版社



本书由第三军医大学西南医院传染病防治专家编著。全书共分四章,第一章介绍乙型肝炎病毒携带者的病原学、流行特征与发病机制等知识;第二章至第四章详细阐述了乙型肝炎的诊断、治疗与预防。本次修订在 1 版的基础上重点增补了慢性乙型肝炎抗病毒治疗的最新进展和作者的经验体会,内容新颖,信息量大,实用性强,通俗易懂,是乙型肝炎病毒携带者及一般群众自我保健的良好读物,也适合广大基层医务人员和医学院校学员参考。

图书在版编目(CIP)数据

乙型肝炎病毒携带者必读/张绪清编著. —2 版. —北京:金盾出版社,2009. 8

ISBN 978-7-5082-5774-7

I. 乙… II. 张… III. 乙型肝炎—防治—基本知识 IV. R512. 6

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 095906 号

金盾出版社出版、总发行

北京太平路 5 号(地铁万寿路站往南)

邮政编码:100036 电话:68214039 83219215

传真:68276683 网址:www.jdcbs.cn

封面印刷:北京印刷一厂

正文印刷:北京华正印刷厂

装订:北京华正印刷厂

各地新华书店经销

开本:850×1168 1/32 印张:7.5 字数:188 千字

2009 年 8 月第 2 版第 8 次印刷

印数:64 001~77 000 册 定价:15.00 元

(凡购买金盾出版社的图书,如有缺页、
倒页、脱页者,本社发行部负责调换)



第 2 版前言

近 10 多年以来,我国乙型肝炎的防治工作取得显著成效。据 2006 年的最新流行病学调查结果显示,我国人群慢性乙型肝炎病毒表面抗原携带率已由 1992 年的 9.75% 降至目前的 7.18%,但乙型肝炎病毒感染仍是我国的一个十分严重的公共卫生危害。目前,我国至少有 6 亿多人感染过乙型肝炎病毒,其中慢性乙型肝炎病毒携带者约有 9 300 万人,慢性乙型肝炎患者约 2 000 万。慢性乙型肝炎病毒携带者多数无症状,一般不易引起人们重视,但如果发展下去,有可能最终形成慢性肝炎、重型肝炎、肝硬化及肝癌。乙型肝炎病毒是致癌的主要因素,80% 的肝癌是由乙型肝炎病毒感染所致。

近些年,慢性乙型肝炎的抗病毒治疗进展迅速,除了原有的普通 α 干扰素与拉米夫定外,先后研制出聚乙二醇干扰素 α 、阿德福韦酯、恩替卡韦、替比夫定和替诺福韦酯等药物用于慢性乙型肝炎的抗病毒治疗。尤其聚乙二醇干扰素 $\alpha 2a$ (派罗欣)的应用,给部分患者带来成功治愈的希望。核苷(酸)类药物的广泛应用,使众多失代偿性肝病患者接受抗病毒治疗,控制了疾病进展。然而,核苷(酸)类药物耐药所导致的危害也日益明显,如何有效防治耐药病毒感染就成为医生和患者十分关注的难题。《乙型肝炎病毒携带者必读》第 2 版,在第 1 版的基础上增加了慢性乙型肝炎抗病毒治疗的最新进展。书中有些观点

是作者在治疗慢性乙型肝炎中的经验体会,与目前的主流观点不完全相同,不同之处仅供读者参考。

由于水平有限,书中不妥或错误之处恳请同仁与广大读者批评指正。

张绪清

目 录



第一章 概 述

第一节 乙型肝炎病毒特征	(2)
一、乙型肝炎病毒颗粒形式	(3)
二、乙型肝炎病毒基因结构及功能	(4)
三、乙型肝炎病毒的复制	(5)
四、乙型肝炎病毒的变异与基因型	(6)
五、乙型肝炎病毒的易感动物及外界抵抗力	(7)
六、乙型肝炎病毒抗原抗体系统及临床意义	(7)
第二节 乙型肝炎病毒传播与流行	(14)
一、传染源	(15)
二、传播途径	(16)
三、流行特征	(19)
第三节 乙型肝炎病毒感染发病机制	(21)
一、乙型肝炎病毒感染肝细胞及肝外细胞机制	(21)
二、机体对乙型肝炎病毒的清除	(21)
三、细胞凋亡在乙型肝炎发病机制中的作用	(22)
四、慢性无症状乙型肝炎病毒携带者的发生机制	(23)
五、宿主基因多态性与乙型肝炎病毒感染转归的关系	(24)

第二章 诊 断

第一节 慢性乙型肝炎病毒携带者实验室诊断	(27)
一、血清乙型肝炎病毒抗原抗体(乙型肝炎“两对半”)	
定性检测	(27)
二、血清乙型肝炎病毒 e 抗原/e 抗体与表面抗原/表面	
抗体的定量检测	(30)
三、血清乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸定性定量检测	(31)
四、乙型肝炎病毒 P 基因变异(耐药)位点检测	(33)
五、乙型肝炎病毒基因型检测	(34)
六、肝功能检查	(34)
七、肝纤维化血清标志物检测	(40)
八、影像学检查	(42)
九、肝穿刺活体组织病理学检查	(42)
十、其他检查	(43)
第二节 慢性乙型肝炎病毒携带者诊断与分期	(46)
一、免疫耐受期	(46)
二、免疫清除期	(47)
三、非活动或低复制期	(47)
四、再活动期	(48)
第三节 慢性乙型肝炎病毒携带者慢性肝病的诊断	(49)
一、慢性乙型肝炎病毒携带者与慢性乙型肝炎	(50)
二、慢性乙型肝炎病毒携带者与肝硬化	(54)
三、慢性乙型肝炎病毒携带者与重型肝炎	(56)
四、慢性乙型肝炎病毒携带者与原发性肝癌	(57)
第四节 慢性乙型肝炎病毒携带者合并症的诊断	(59)
一、慢性无症状乙型肝炎表面抗原携带者合并	
脂肪肝的诊断	(59)

二、乙型肝炎病毒相关肾炎的诊断	(62)
三、慢性乙型肝炎表面抗原携带者合并甲状腺 疾病的诊断	(64)
第五节 慢性乙型肝炎病毒携带者预后	(65)
第六节 慢性乙型肝炎病毒携带者疾病进展的预测因素 ..	(66)
一、宿主相关因素	(67)
二、病毒相关因素	(68)
三、其他相关因素	(70)

第三章 治 疗

第一节 休息与饮食疗法	(72)
一、保证休息	(72)
二、饮食调养	(72)
(一)慢性肝炎患者常用食疗方	(72)
(二)重型肝炎患者常用食疗方	(74)
(三)肝硬化患者常用食疗方	(75)
第二节 抗炎症与护肝支持治疗	(76)
一、支持治疗	(76)
二、抗肝组织炎症治疗	(77)
(一)糖皮质激素治疗	(77)
(二)甘草酸制剂治疗	(86)
(三)他汀类药物治疗	(87)
三、护肝及降转氨酶治疗	(90)
(一)抗氧自由基护肝类药物	(90)
(二)保护肝细胞膜类药物	(91)
(三)其他药物	(92)
四、降黄疸治疗	(93)
第三节 抗病毒治疗	(94)

一、抗病毒治疗的适应证	(95)
二、抗病毒疗效评价及评价标准	(98)
三、抗病毒治疗的药物	(99)
(一) α 干扰素(IFN- α)类药物	(99)
(二)新一代核苷(酸)类药物	(105)
(三)其他抗病毒药物	(111)
四、不同人群抗病毒治疗方案的选择	(116)
(一)乙型肝炎 e 抗原阳性的慢性乙型肝炎初治患者	(116)
(二)乙型肝炎 e 抗原阴性的慢性乙型肝炎初治患者	(120)
(三)代偿性肝硬化的初治患者	(122)
(四)失代偿性肝硬化的初治患者	(123)
(五)重型乙型病毒性肝炎的初治患者	(123)
(六)应用化疗和免疫抑制剂治疗的患者	(123)
(七)妊娠患者	(124)
(八)儿童患者	(125)
(九)对核苷(酸)类药物耐药的慢性乙型肝炎病毒感染者	(128)
(十)核苷(酸)类药物治疗 2 年以上而乙型肝炎 e 抗原仍然阳性的患者	(132)
五、联合抗病毒治疗	(133)
六、抗病毒治疗的管理	(138)
七、抗病毒治疗的成本效益分析	(141)
八、不同抗病毒药物之间的区别	(143)
九、慢性无症状乙型肝炎表面抗原携带者的转阴治疗	(146)
十、血清乙型肝炎表面抗原阴性而其他病毒标志物阳性的治疗	(149)

十一、肝功能正常的慢性乙型肝炎病毒携带者的治疗.	(151)
十二、经抗病毒治疗后完全治愈的典型病例介绍	(153)
第四节 抗肝纤维化治疗	(163)
一、抗肝纤维化西药	(164)
二、抗肝纤维化中药	(165)
第五节 慢性乙型肝炎病毒携带者中医辨证治疗	(167)
第六节 慢性乙型肝炎病毒携带者合并症的治疗	(169)
一、合并脂肪肝的治疗	(169)
二、合并肾炎的治疗	(177)
三、合并糖尿病的治疗	(177)
四、合并甲状腺功能亢进症的治疗	(179)
五、合并结核病的处理	(180)
第七节 慢性乙型肝炎病毒携带者相关并发症的治疗	(182)
一、肝性脑病的处理	(182)
二、脑水肿和脑疝的处理	(186)
三、肝肺综合征的处理	(187)
四、上消化道大出血的处理	(187)
五、自发性细菌性腹膜炎的处理	(189)

第四章 预 防

第一节 特异性免疫预防	(190)
一、被动免疫	(191)
二、主动免疫	(192)
第二节 非特异性预防	(203)
一、管理传染源	(203)
二、切断传播途径	(204)
第三节 慢性乙型肝炎病毒携带者重型化的预防	(205)

第四节 慢性无症状乙型肝炎表面抗原携带者的	
观察与管理.....	(212)
第五节 乙型肝炎病毒携带者相关问题预防措施.....	(216)
一、乙型肝炎病毒携带者家庭成员的预防措施	(216)
二、乙型肝炎表面抗原阳性者的朋友或同事的	
预防措施	(217)
三、乙型肝炎表面抗原阳性者结婚时预防措施	(217)
四、乙型肝炎表面抗原阳性的妇女生育时预防	
措施	(218)
五、妊娠早期患了乙型肝炎要注意的事项	(219)
六、妊娠中、晚期患了肝炎要注意的事项.....	(220)
七、乙型肝炎表面抗原阳性产妇哺乳的预防措施	(221)
八、肝炎产妇回奶方法	(221)
九、乙型肝炎病毒携带者母亲与新生儿“母婴同	
室”的预防措施.....	(222)
十、乙型肝炎表面抗原阳性的儿童入托、进幼儿园	
的预防措施	(222)
十一、幼托机构中发现肝炎患者后的预防措施	(223)
十二、乙型肝炎患者接触过的物品消毒方法	(224)
十三、肝区不适或肝区疼痛的预防措施	(224)
十四、肝炎患者预防肝硬化的措施	(225)
十五、肝炎、肝硬化患者预防和早期发现肝癌的方法.....	(226)
十六、慢性乙型肝炎表面抗原携带者定期预防性	
检查项目	(227)
十七、肝硬化患者饮食调养预防腹水	(228)
十八、肝炎患者的性生活与预防措施	(229)

第一章 概 述

乙型肝炎是由乙型肝炎病毒(HBV)感染引起的一种传染病,以肝脏炎症坏死为主,并可引起多个器官的损害。乙型肝炎病毒感染者的临床表现多种多样,轻者可以没有任何自觉症状,肝功能检查完全正常,称为无症状乙型肝炎病毒携带者;重者可出现恶心、呕吐、厌食、极度疲乏及皮肤巩膜发黄,甚至腹水、肝性脑病而危及生命。成年人感染乙型肝炎病毒后,绝大多数表现为急性过程,可以没有任何自觉症状,也可以有轻微的乏力、食欲减退等肝炎相关症状,并在半年内完全清除病毒,只有不到 20% 的人会长期(超过半年)携带乙型肝炎病毒,称为慢性乙型肝炎病毒携带者。新生儿感染乙型肝炎病毒后,将有 90% 可转为慢性乙型肝炎病毒携带者。

本病在世界各地广泛流行,主要感染儿童及青少年。目前全球有 20 多亿人感染过乙型肝炎病毒,其中慢性乙型肝炎病毒携带者约有 3.5 亿。我国至少有 6 亿多人感染过乙型肝炎病毒(人群乙型肝炎病毒感染率为 45%~60%),约有 9 300 万人成为慢性乙型肝炎病毒携带者,其中 2 000 万为慢性乙型肝炎患者,每年新发现的肝炎(多为乙型)患者约 230 万。慢性乙型肝炎病毒携带者可以进一步发展成慢性肝炎、重型肝炎、肝硬化与肝癌。乙型肝炎病毒是仅次于烟草的第 2 大已知致癌因子,80% 肝癌的病因是由乙型肝炎病毒感染引起的。每年有近 200 万慢性乙型肝炎病毒携带者死于与乙型肝炎病毒相关的急、慢性肝病。由此可见,乙型肝炎病毒是目前我国乃至世界的一个十分严重的公共卫生问题,因此有必要对现有慢性乙型肝炎病毒携带者进行合理有效的治疗,并采取有效手段阻断传播尤为重要。

乙型肝炎传播的主要途径之一是围产期传播,乙型肝炎表面抗原(HBsAg)携带者或妊娠期患急性乙型肝炎的母亲可将乙型肝炎病毒直接传染给婴儿。如果母亲血清乙型肝炎表面抗原、乙型肝炎e抗原(HBeAg)均阳性,且不采取预防措施,所生婴儿70%~90%会感染上乙型肝炎病毒;如果母亲仅血清乙型肝炎表面抗原阳性,而乙型肝炎e抗原阴性,所生婴儿感染乙型肝炎病毒的危险性只有20%。围产期感染的婴儿90%会发展成慢性乙型肝炎病毒携带者,其中25%的婴儿成年后将最终死于肝功能衰竭。因此,乙型肝炎的传播已成为影响人口素质的重要问题。

针对慢性乙型肝炎,除传统的护肝治疗外,目前国内外学者主张积极进行抗病毒和抗肝纤维化治疗。长期抗病毒治疗不仅可以控制体内病毒复制、减轻肝组织炎症坏死、改善肝功能,还可以延缓甚至逆转肝纤维化,预防肝硬化与原发性肝癌的发生。对于部分患者,应用 α 干扰素,尤其是聚乙二醇干扰素(派罗欣)治疗后可以出现血清乙型肝炎表面抗原转阴并产生保护性抗体,达到真正意义上的彻底治愈。

我国于1973年开始研制血源性乙型肝炎疫苗,1985年12月经卫生部药品评审委员会鉴定投放市场,近年已改用基因工程生产的基因工程乙型肝炎疫苗。国内外大规模流行病学现场实验研究显示,接种血源性乙型肝炎疫苗和基因工程乙型肝炎疫苗均能提高人群免疫力,阻断乙型肝炎传播,降低人群乙型肝炎病毒携带率。我国从1992年1月1日起在全国推行乙型肝炎疫苗接种,有力地推动了我国乙型肝炎的预防和控制工作,这对降低我国人群乙型肝炎病毒携带率,提高人口素质起到重要作用。

第一节 乙型肝炎病毒特征

乙型肝炎病毒(简称乙肝病毒、HBV)是一种嗜肝脱氧核糖核

酸(DNA)病毒,和土拨鼠肝炎病毒、地松鼠肝炎病毒、北京鸭乙型肝炎病毒及苍鹭乙型肝炎病毒同属嗜肝脱氧核糖核酸病毒。

一、乙型肝炎病毒颗粒形式

乙型肝炎病毒(HBV)感染者血清中存在3种形式的病毒颗粒:①小球形颗粒直径22纳米。②管形颗粒直径22纳米,长度100~1000纳米。这两种颗粒均由与病毒外壳相同的脂蛋白乙型肝炎表面抗原(HBsAg)组成,不含核酸,故没有传染性,也不是病毒的直接证据,但具有抗原性,可刺激机体产生相应的表面抗体(抗-HBs),是制备乙型肝炎疫苗的主要物质。③大球形颗粒,或称丹氏(Dane)颗粒,为乙型肝炎病毒复制完整的病毒体,直径42纳米,脂蛋白外壳(HBsAg)厚7纳米,核心直径28纳米,核心表面含有核心蛋白(乙型肝炎核心抗原、HBcAg)、乙型肝炎e抗原(HBeAg)和x蛋白(乙型肝炎x抗原HBxAg),核心中含有环状双股乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸(HBV-DNA)和乙肝病毒脱氧核糖核酸多聚酶(图1)。丹氏颗粒的存在意味着体内病毒复制活跃,是人的血液和体液具有传染性的真正原因。

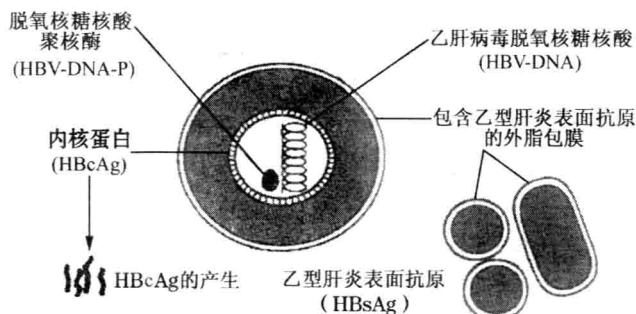


图1 乙型肝炎病毒颗粒形成示意图

二、乙型肝炎病毒基因结构及功能

乙型肝炎病毒基因组为环状双股脱氧核糖核酸,全长 4 761 个碱基对(bp),其负股(长链)有 4 个主要开放读码框架(ORF): S 基因区、C 基因区、P 基因区和 X 基因区(图 2)。

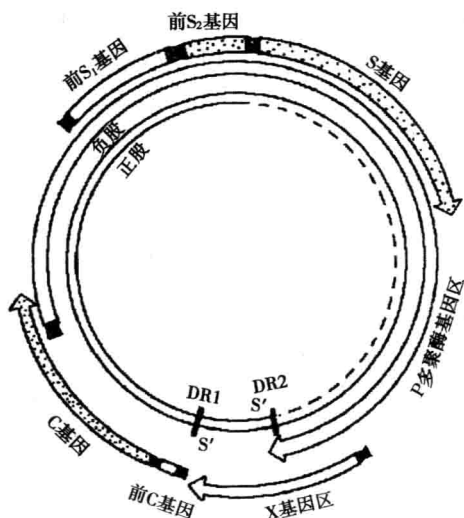


图 2 乙型肝炎病毒基因组结构示意图

(图中黑方块表示各基因起始处)

1. S 基因区 全长 1 167 个碱基对,由 S 基因、前 S₁ 基因及前 S₂ 基因组成。S 基因区编码产物均属于乙型肝炎病毒囊膜蛋白,即乙型肝炎表面抗原(HBsAg)的范畴。

2. C 基因区 全长 636 个碱基对,由前 C 基因和 C 基因组成。前 C 基因(87 个碱基对)编码含 29 个氨基酸的多肽,称功能性信号肽;C 基因(549 个碱基对)编码乙型肝炎核心抗原(HBcAg);前 C 基因和 C 基因连续编码,则产生乙型肝炎 e 抗原前体蛋白。功能性信号肽将乙型肝炎 e 抗原前体蛋白引导至肝细胞内

质网膜,其氨基端和羧基端被部分削减,即形成乙型肝炎 e 抗原 (HBeAg)。

3. P 基因区 全长 2 496 个碱基对,编码含 832 个氨基酸的多肽,称为乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸多聚酶。此酶为乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸生物合成所必需。血清乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸多聚酶阳性是乙型肝炎病毒复制活跃和传染性强的标志。

4. X 基因区 全长 462 个碱基对,编码 154 个氨基酸的多肽,即乙型肝炎 x 抗原。乙型肝炎 x 抗原是乙型肝炎病毒复制活跃和传染性强的标志。血清乙型肝炎 x 抗原及其抗体(抗-HBx)动态变化和乙型肝炎 e 抗原及其抗体大体一致。乙型肝炎 x 抗原具有反式激活功能,可激活肝细胞基因组内的原癌基因,促使肝细胞癌变,故与原发性肝癌的发生有关。血清乙型肝炎 x 抗体阳性提示乙型肝炎病毒复制减弱,但乙型肝炎 e 抗原阳性的慢性活动性肝炎、肝硬化和原发性肝癌患者血清中也常检出乙型肝炎 x 抗体。

三、乙型肝炎病毒的复制

随着基因杂交技术的进展,虽已发现乙型肝炎病毒基因可在多种脏器细胞中找到,但人们仍认为乙型肝炎病毒是一种嗜肝病毒。乙型肝炎病毒的复制主要是在肝细胞内完成的,但复制过程至今还未完全清楚。一般认为可能经过以下几个步骤:

1. 吸附和穿入 乙型肝炎病毒感染人体后,随血流通过肝细胞膜上的乙型肝炎病毒受体而直接与肝细胞膜结合,然后再通过特殊的“穿入”过程进入肝细胞浆内。

2. 脱壳 乙型肝炎病毒与肝细胞膜结合后,先脱去外壳,其核心进入胞浆,然后脱去核壳,其基因组乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸进入肝细胞核。

3. 复制

(1)病毒基因组复制:乙型肝炎病毒基因组虽为环状双股脱氧

核糖核酸,但其复制过程很特殊,正股(短链)在自身多聚酶的作用下先延伸而成共价闭合环状脱氧核糖核酸(DNA, ccc DNA),以此为模板在宿主肝细胞酶的作用下转录成复制中间体——前基因组核糖核酸(pregenomic RNA),再以此为模板在病毒核糖核酸指导的脱氧核糖核酸多聚酶(逆转录酶)作用下逆转录成第一股子代脱氧核糖核酸。前基因组核糖核酸模板即被病毒核糖核酸酶 H 降解。然后在病毒脱氧核糖核酸多聚酶作用下,以第一股子代脱氧核糖核酸为模板合成第二股子代脱氧核糖核酸。该双股脱氧核糖核酸部分环化,即完成乙型肝炎病毒基因组的复制。

(2)病毒蛋白的合成:在核糖核酸(RNA)转录酶的作用下,先在核浆内合成(转录)带有病毒蛋白信息的信使核糖核酸(mRNA),然后在肝细胞浆内合成(翻译)各种病毒蛋白。

4. 装配和释放 在胞浆内合成核心蛋白通过特殊的“载运”进入核浆内,与乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸装配成病毒核心后进入胞浆,在胞浆内被病毒外壳蛋白包绕,装配成完整的乙型肝炎病毒。一般认为,外壳蛋白往往过剩,并以颗粒状态游离于胞浆中,随后乙型肝炎病毒和外壳颗粒被肝细胞输出,释放入血液和侵入邻近肝细胞,并可少量渗入到唾液、精液、月经血、胆汁、乳汁等排泄物和分泌物中。上述过程循环往复,乙型肝炎病毒和外壳颗粒被大量复制。

四、乙型肝炎病毒的变异与基因型

野生病毒在复制中常可发生基因变异,形成毒株群体的异质性。乙型肝炎病毒复制周期中存在逆转录过程,而负责这一过程的转录酶缺乏校对功能,因此乙型肝炎病毒大量复制过程中容易发生变异、形成毒株群体的异质性。事实上,乙型肝炎病毒感染者体内存在众多基因结构相近但又不完全相同的病毒株,即准种,准种中的优势病毒株最适应当时环境的生存。乙型肝炎病毒感染者