

主 编
副主编

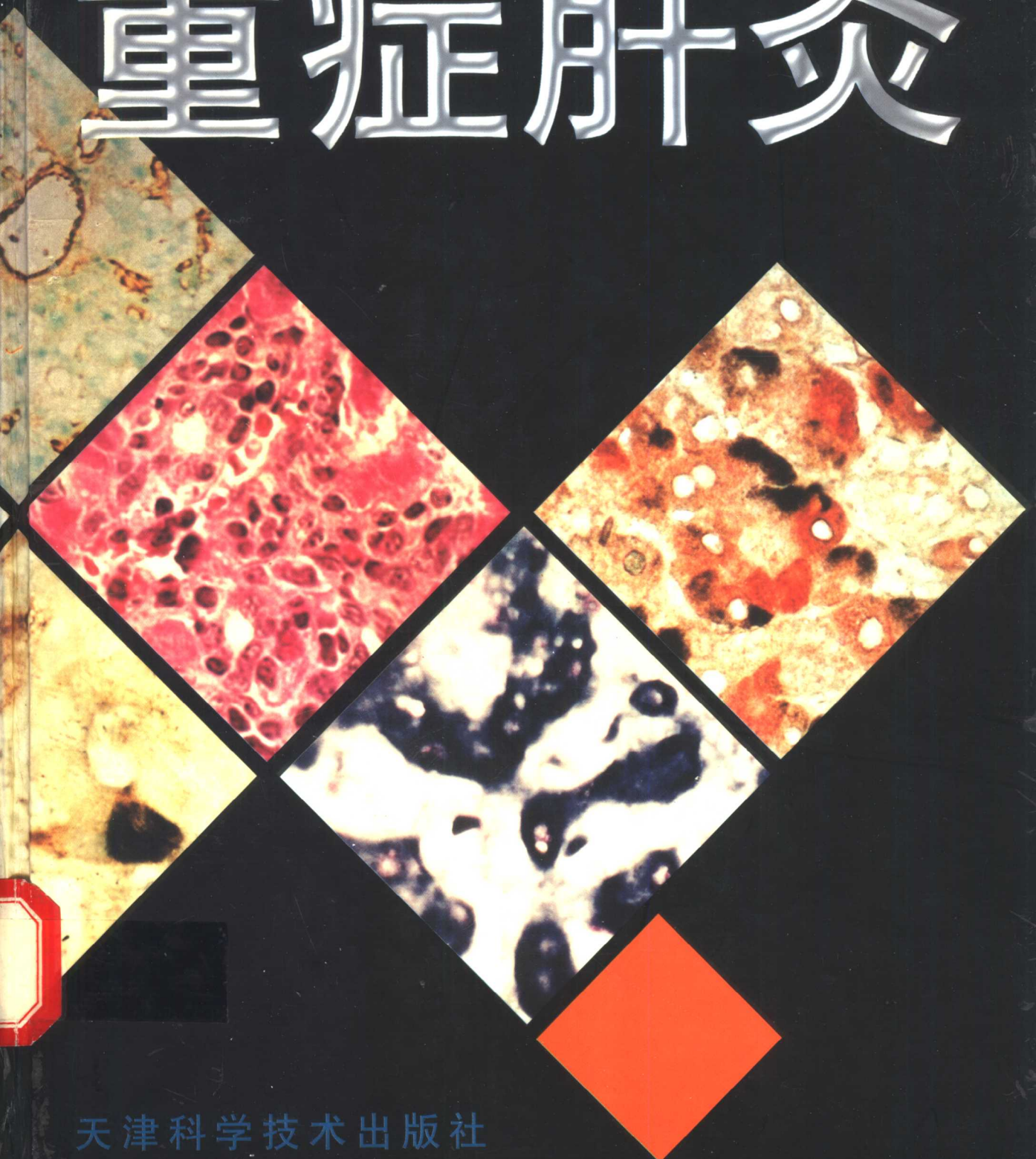
沈耕荣
周霞秋

余书文
朱理珉

董祥家
王兆荃

张定凤
郭树华

重症肝炎



天津科学技术出版社

重症肝炎

主 编 沈耕荣 余书文 董祥家 张定凤
副主编 周霞秋 朱理珉 王兆荃 郭树华



天津科学技术出版社

责任编辑: 袁向远

重 症 肝 炎

主 编 **沈耕荣** 余书文 董祥家 张定凤
副主编 周霞秋 朱理珉 王兆基 郭树华

*

天津科学技术出版社出版
天津市张自忠路189号 邮编 300020

天津新华印刷二厂印刷
新华书店天津发行所发行

*

开本 787×1092 1/16 印张 20.5 插页 10 字数 467 000

1990年6月第1版

1998年2月第2版

1998年2月第2次印刷

印数: 3 951—6 950

ISBN 7-5308-2083-4
R·586 定价: 46.00 元

内 容 摘 要

本书由承担国家科委“六五”、“七五”重型肝炎攻关组的人员集体编写,全书系统地介绍了重型病毒性肝炎的定义、分类、病原学、病理、发病机制、临床表现、分型、并发症(包括肝昏迷凝血机制障碍、感染、肝肾综合征等)、实验室检查、诊断及鉴别诊断、治疗、护理和预防等方面的基本理论与实践。本书是国内唯一重型肝炎的专著。本书自1990年第一版与读者见面之后,经过“七五”攻关对重型肝炎的深入研究,加之国内外在病毒性肝炎研究方面成果累累、基础研究飞速发展,重型肝炎的抢救治疗取得长足进步,故第一版已不能满足实际需要,再版将重点介绍重型肝炎攻关组“六五”、“七五”以来的研究成果及治疗上的丰富经验,并搜集补充了国内、外有关的新进展。本书涉及面广,印有插图,内容丰富,力求理论与实践并重,故本书仍为国内指导重型肝炎防治的唯一专著和主要参考书,可作为内科、传染科、科研院所的医师及研究人员的实用工具书。

主 编

沈耕荣 余书文 董祥家 张定凤

副 主 编

周霞秋 朱理珉 王兆荃 郭树华

编写者(以姓氏笔画为序)

丁长因	王兆荃	王鸿利	刘 沛	朱理珉
乐祥东	沈美雯	沈耕荣	余书文	张定凤
张慧香	张 捷	苗德林	周霞秋	郭树华
袁桂玉	诸葛传德	黄仲德	曹武奎	谢青
董祥家	潘玉卿	戴祥章		

前 言

病毒性肝炎是危害人民健康的一种常见传染病,其中约 1~3% 患者可发展为重型肝炎(即本书的“重症肝炎”,根据原版“重症肝炎”命名,本书再版,不予更改)。重型肝炎的病情严重、疾病进展迅速、病死率较高,存活者较易走向肝硬化。1982 年以来,上海第二医科大学瑞金医院、天津市传染病医院、中国医科大学二院及重庆医科大学二院共四个单位承担国家科委“六五”、“七五”重型病毒性肝炎攻关任务。在“六五”期间,共收治 121 例重型肝炎,均经病理学确定诊断,当时采用综合治疗措施,使病死率下降到 54.54%。在“七五”期间,收治 453 例重型肝炎,在综合治疗基础之上,加用促肝细胞生长素或前列腺素 E₁、血浆置换等治疗,使总的病死率下降到 43.27%,同时进行分组对比,提出新的重型肝炎治疗方案。

在基础研究方面,探讨了肿瘤坏死因子与肝坏死的关系,分析了氨基酸代谢紊乱、出血机制及免疫调控的客观数据,并在肝性脑病、病因学、肝脏病理学特点,透视电镜及扫描电镜所见,动物实验和重型肝炎的微电脑研究方面也都取得新的进展。此外关于重型肝炎的发病机制和治疗机制的研究方面也有新的突破。本书再版则将详尽介绍。

再版将收集与重肝有关的国内外最新进展,同时,历届全国病毒性肝炎学术会议所制订的防治方案(尤其重肝部分)、重肝攻关组制订的诊断标准、治疗常规等也一并列出以供参阅。本书特点是理论有阐述,临床经验有介绍,力尽图文并茂,以飨读者。此专著为重型肝炎的系统参考书,并以此奉献于社会。本书原主编沈耕荣教授于再版时已离开人世,是再版工作的重大损失,为纪念他在重型病毒性肝炎研究和抢救工作中的重大贡献,本书再版仍保留其名,以铭遗志。

由于我们能力有限,疏漏及错误之处难免,恳请广大同行及读者批评指正。

编 者

1997 年 3 月

目 录

第一章 定义与分类	(1)
一、历史的回顾	(1)
二、重型肝炎分类与涵义的现况	(2)
三、几个有待研究的问题	(2)
第二章 病原学	(5)
一、历史发展	(5)
二、甲型肝炎病毒	(6)
三、乙型肝炎病毒	(8)
四、丙型肝炎病毒.....	(19)
五、丁型肝炎病毒.....	(22)
六、戊型肝炎病毒.....	(23)
七、己型肝炎病毒.....	(25)
八、庚型肝炎病毒.....	(25)
第三章 病理学	(27)
一、重型肝炎的病理变化.....	(27)
二、重型肝炎病理变化发生机理的探讨.....	(30)
第四章 发病机理	(37)
一、病毒因素.....	(37)
二、免疫发病机理.....	(39)
第五章 症候学	(61)
一、基本临床表现.....	(61)
二、肝性脑病(肝昏迷).....	(62)
三、出血(见第六章).....	(70)
四、电解质紊乱与肝肾综合征.....	(70)

五、感染	(77)
六、心肺功能紊乱	(85)
七、急性胰腺炎、低血糖	(89)
第六章 出血机制	(95)
一、止凝血因子和抗凝血因子合成的减少	(95)
二、止凝血因子和抗凝血因子消耗的增多	(102)
三、内毒素血症加重止凝血机制的紊乱	(105)
四、其他原因所致止凝血异常	(106)
第七章 实验室检查	(110)
一、病原学检查	(110)
二、免疫学检查	(117)
三、肝功能、凝血障碍及氨基酸检查	(129)
四、血象、血液电解质、血液酸碱平衡、血糖及血液流变学检查	(141)
五、血氨、内毒素及中分子物质检查	(148)
六、脑电图、B型超声、彩超检查	(151)
七、CT检查	(155)
第八章 肝穿刺活体检查	(162)
一、肝穿刺活检的目的	(162)
二、手术的禁忌症	(163)
三、肝穿刺活检的操作	(164)
四、肝穿活检失败的因素	(165)
五、手术的并发症	(166)
第九章 早期诊断与鉴别诊断	(167)
一、早期诊断要点	(167)
二、鉴别诊断	(171)
第十章 重型肝炎的预后	(176)
一、病死率问题	(176)
二、预后因素	(177)
三、死亡原因的分析	(184)
四、远期预后问题的探讨	(184)

第十一章 重型妊娠肝炎	(186)
一、妊娠期的肝功能变化	(186)
二、妊娠肝炎的诊断	(186)
三、妊娠重型肝炎的诊断	(187)
四、妊娠重型肝炎的鉴别诊断	(187)
五、妊娠重型肝炎的处理要点	(189)
第十二章 一般疗法	(192)
一、治疗的基本原则	(192)
二、一般支持疗法	(192)
第十三章 抗病毒疗法	(196)
一、广谱抗病毒药物	(196)
二、特异性抗病毒疗法	(201)
第十四章 免疫调控疗法	(204)
一、胸腺肽	(204)
二、前列腺素	(210)
三、肾上腺皮质激素	(210)
第十五章 肝性脑病的预防与治疗	(213)
一、消除和抑制肠道有毒物质的产生和吸收	(213)
二、传统的脱氨药物的应用	(213)
三、肝病用复方氨基酸	(214)
四、左旋多巴及卡比多巴	(214)
五、血浆交换疗法	(215)
六、聚丙烯腈膜血液透析	(215)
七、活性碳血液灌流	(216)
八、脑水肿的治疗	(216)
第十六章 出血的治疗与预防	(218)
一、出血的治疗	(218)
二、出血的预防	(228)

第十七章 感染的预防与治疗	(230)
一、感染的预防	(230)
二、感染的治疗	(231)
第十八章 其他疗法	(238)
一、抗肝细胞坏死、促进肝细胞再生的疗法(G-I 疗法)	(238)
二、腹水的治疗	(238)
第十九章 小儿重型肝炎	(245)
一、病原学分型	(245)
二、病理	(245)
三、发病机理	(247)
四、临床表现与实验室检查	(248)
五、并发症	(250)
六、诊断	(251)
七、治疗	(252)
第二十章 老年重型肝炎	(256)
一、老年人肝脏生理特点	(256)
二、老年人肝脏的功能特点	(256)
三、老年肝炎与免疫	(257)
四、老年重型病毒性肝炎的临床特点	(257)
五、治疗	(259)
第二十一章 重型肝炎治疗进展	(261)
一、肝细胞移植	(261)
二、人工肝支持疗法	(265)
三、肝移植	(271)
第二十二章 重型肝炎攻关组经验介绍	(276)
一、121 例重症肝炎治疗总结	(276)
二、重型病毒性肝炎治疗的研究(附 453 例疗效分析)	(279)
第二十三章 重型肝炎的护理	(282)
一、一般护理	(282)

二、特殊护理	(285)
附录	(289)
1. 第一次全国病毒性肝炎学术会议(1978年杭州)制订的病毒性肝炎防治方案中有 关重型肝炎的资料	(289)
2. 中华医学会第二届全国传染病与寄生虫病学术会议制订的病毒性肝炎防治方案 (试行)中有关重型肝炎的资料	(290)
3. 第三次全国病毒性肝炎学术会议(1984年12月南宁会议)修订的病毒性肝炎防 治方案(试行)中有关重型肝炎的资料	(292)
4. 第四次全国病毒性肝炎学术会议纪要	(293)
5. 第五次全国病毒性肝炎学术会议纪要	(294)
6. 第六次全国病毒性肝炎学术会议(1990,上海)制订的病毒性肝炎防治方案中有关 重型肝炎的资料	(296)
7. 第七次全国病毒性肝炎学术会议纪要	(298)
8. 重型肝炎病理诊断标准(“六五”制订)	(298)
9. 重型肝炎临床诊断标准(“六五”制订)	(303)
10. 重型肝炎的综合基础治疗(“六五”制订)	(304)
11. 重型病毒性肝炎诊疗常规(“七五”制订)	(306)
12. 重型肝炎的治疗进展	(309)
附图及彩图	(316)

第一章 定义与分类

一、历史的回顾

国内对于病情严重,预后不良的病毒性肝炎常称之为重症(或重型)肝炎。这一命名还有一段历史演变过程。

(一)原来的命名与分类 在第一次全国病毒性肝炎学术会议(1978年杭州)前,病毒性肝炎的临床分型被归纳为两期六型。两期:即急性期与慢性期;六型是指急性期三个型,即急性黄疸型、急性无黄疸型和重型(当时又名恶性型);慢性期也分为三个型,即慢性迁延性(相当于国外的慢性持续型)、慢性活动性(相当于国外的慢性活动型)和慢性长期黄疸型。

(二)重型肝炎分类的演变 在第一次全国病毒性肝炎学术会议上,根据临床实际情况,特别是重症肝炎的重要性,对病毒性肝炎的临床分型进行了修订,主要是把重型肝炎从急性中独立出来,加入了慢性重症肝炎的内容,另外还把长期黄疸型从慢性中独立出来,成为胆汁郁积型肝炎。修订后的临床分型如下几种:

1. 急性肝炎

(1)急性无黄疸型肝炎。

(2)急性黄疸型肝炎。

2. 慢性肝炎

(1)慢性迁延性肝炎。

(2)慢性活动性肝炎。

3. 重型肝炎

(1)急性重型肝炎。

(2)亚急性重型肝炎。

(3)慢性重型肝炎。

4. 淤胆型肝炎 然而,在第二届全国传染病与寄生虫病学术会议(1983年郑州)上,根据部分代表的建议,把慢性重症肝炎划为慢性肝炎的一种类型。这就引起了许多肝炎工作者的反对。在1984年南宁举行的第三次全国病毒性肝炎学术会议上以及公开刊物上许多学者指出不当,并认为所谓“慢性重症肝炎”实际上包括了三种不同的情况:①慢性活动性肝炎变重;②肝硬化代偿失调;③原有肝炎史基础上再次感染重症肝炎(原有肝炎已多年稳定)。因此认为慢性重症肝炎既不宜笼统地与其它两型(即急性和亚急性)重症肝炎并列,也不宜与其它两型慢性肝炎(迁延性和活动性)并列。正确的做法,应该是进一步明确其诊断,然后将其恰当地归类,这一观点博得了多数学者的同意,因此在第三次全国肝炎会议所修订的病毒性肝炎防治方案中已取消了这一命名,仅在各临床型的诊断依据中慢性肝炎项下,写下慢活肝的重型:“表现同亚急性重型肝炎,但有慢活肝的病史、体征及严重肝功能损害”,但在第六次全国肝炎会议上将重型肝炎分为急性、亚急性和慢性型,并把肝硬化从慢性重型肝炎中区分开来。

关于重型肝炎命名问题,以前称为重症肝炎,但在第六次全国病毒性肝炎学术会议上,正式把重症肝炎确定为重型肝炎,作为临床独立类型。本书重症肝炎即为重型肝炎。

二、重型肝炎分类与涵义的现状

根据 1990 年 5 月在上海召开的第六次全国病毒性肝炎学术会议所修订的病毒性肝炎防治方案,重型肝炎分为三型:

(一)急性重型肝炎(暴发型肝炎) 急性黄疸型肝炎,起病后 10 日以内迅速出现精神神经症状(肝性脑病Ⅱ度以上症状)而排除其他原因者,患者肝浊音区进行性缩小,黄疸迅速加深,肝功能异常(特别是凝血酶原时间延长,凝血酶原活动度低于 40%),应重视昏迷前驱症状(行为反常、性格改变、意识障碍、精神异常),以便作出早期诊断。因此急性黄疸型肝炎患者如有严重的消化道症状(如食欲缺乏、频繁呕吐、腹胀或呃逆)、极度乏力,同时出现昏迷前期症状者,即应考虑此病,即或黄疸很轻,甚至尚未出现黄疸,但肝功能异常,又具有上述症状者,亦应考虑本病。

(二)亚急性重型肝炎(亚急性肝坏死)

急性黄疸型肝炎,起病后 10 天以上,8 周以内,具备以下指征者:

(1)出现Ⅱ度以上肝性脑病症状;

(2)黄疸迅速上升(数日内血清胆红素上升大于 $170\mu\text{mol/L}$),肝功能严重损害(血 ALT 升高,浊度试验阳性,白/球蛋白倒置,丙球蛋白升高),凝血酶原时间明显延长(凝血酶原活动度低于 40%);

(3)高度乏力及明显食欲减退或恶心呕吐,重度腹胀及腹水。可有明显出血现象(对无腹水及明显出血现象者,应注意是否本型的早期)。凡具有第 1 项者称为昏迷型,不具有第 1 项者为腹水型。

(三)慢性重型肝炎 临床表现同亚急性重型肝炎,但有慢性活动性肝炎或肝炎后肝硬化病史、体征及严重肝功能损害。

三、几个有待研究的问题

(一)重型肝炎与暴发型肝炎的异同问题

重型肝炎这一命名,国外学者用得不多。除法国学者有时应用,称为严重肝炎(Hepatitis grave),日本学者称为剧症肝炎外,英美医学文献上常用暴发型肝炎(fulminant hepatitis)一词。重型肝炎中的急性及亚急性重型是否即等于英美文献中的暴发型肝炎,还有两种不同的意见。一部分学者认为,暴发型肝炎只等于国内的急性重型肝炎,而不同于亚急性重型肝炎。另一部分学者认为,在去除了慢性重型肝炎以后,国内的重型肝炎即相当于国外的暴发型肝炎,仅有下列的细小差别:即国外的暴发型肝炎系属于暴发型肝衰竭的范畴,其病因除病毒性肝炎外,还有药物性肝炎、中毒性肝炎、急性妊娠脂肪肝等,而且国外对暴发型肝衰竭的诊断标准特别是起病后

肝衰竭出现的期限与国内亚急性重型肝炎近似。

(二)暴发型肝衰竭的新分类法 暴发型肝衰竭原来涵义中,起病后肝衰竭出现的期限可短至数天到长达 8 周,因此引起诸多与临床情况不太相符的情况,尤其是对某些新疗法的评价带来许多不利因素。因此,不少学者要求制订新的分类法。1986 年法国学者 Bernuau 和 Benhamou 建议,把黄疸出现后 2 周内发生肝性脑病的急性肝衰竭称为暴发型肝衰竭,而把黄疸出现后 2 周至 3 个月内发生肝衰竭表现者称为亚暴发型肝衰竭(Sub-fulminant liver failure)。这样的区分有利于肝功能衰竭过程的正确描述,因两者不仅发病机理不同,而且临床表现也有所不同。例如,在暴发型肝衰竭时,肝性脑病和脑水肿比较

多见,而在亚暴发型肝衰竭时,腹水多见,而肝性脑病少见。由此推论,伴有暴发型肝衰竭的急性肝炎可称为暴发型肝炎,而伴有亚暴发型肝衰竭的急性肝炎可称为亚暴发型肝衰竭。如果这一新的命名法能被广泛接受,则我国的重型肝炎中的急性重型肝炎即相当于新命名法的暴发型肝炎,而亚急性重型肝炎即相当于亚暴发型肝炎。

(表 1-1)指出:除三位学者(Rueff、Karvountzis、Mathiesen)认为只有肝衰竭在起病后 4 周内出现时才能诊断暴发型肝衰竭外,更多的作者认为起病后 6~8 周内出现肝衰竭即可诊断暴发型肝衰竭,与国内亚急性重型肝炎相仿。

根据起病后发生肝衰竭的时间不同,Fagan 提出急性暴发型肝衰竭(FHA)、亚急性暴发型肝衰竭(FHS)以及后起病的肝衰竭(LOHF)。

急性暴发型肝衰竭是指病人于起病后 10 天以内发生肝衰竭;亚急性暴发型肝衰竭是指起病后 10 天以上,6 周或 8 周以内;后起病的肝衰竭则发生在 8 周以后 24 周以内。临床上强调这些病人过去无慢性肝病,而本次起病较急骤,有Ⅱ级以上肝性脑病及凝血酶原活动度降低。但也有学者认为有凝血机制障碍无肝性脑病者也可诊断为急性肝衰竭。

O'Grady 等根据出现黄疸至脑病发生的

相距时间提出一种新的分类法,即 0~7 天为超急性肝衰竭,8~28 天急性肝衰竭,29 天~12 周为亚急性肝衰竭,并认为这一分类对判断预后有一定的优点,但这一分类遗漏了有无肝病史,也不适合于无脑病的肝衰竭患者。Bernuau 等主张将急性肝衰竭这一概念扩大至凝血酶原或因子 V 降至 50% 以下的所有急性肝衰患者,并且在急性肝衰一旦发生脑病就应使用暴发型肝衰竭或亚暴发型肝衰竭的名称,这样有助于早期诊断并改进对预后的判断(表 1-1)。

表 1-1 暴发型肝衰竭的诊断标准

作者(年)	肝衰竭出现的期限(周)	肝昏迷级别	凝血酶原活性	肝病史
Trey(1968)	<8	>Ⅰ	—	—
日本消化病学会(1971)	<6~8	>Ⅰ	—	—
Rueff(1973)	<3	>Ⅰ	—	—~+
Karvountzis(1974)	<4	>Ⅰ	<15%	—
Gazzard(1975)	<8	>Ⅰ	—	—
美国暴发型肝衰竭研究组(1977)	<6	>Ⅰ	<20%	—
欧洲肝病研究组(1979)	<6	>Ⅰ	<20~15%	—
Mathiesen(1980)	<4	>Ⅰ	<40%	—

(沈耕荣 周霞秋)

主要参考文献

1. 第一次全国病毒性肝炎学术会议病毒性肝炎防治方案(试行). 中华内科杂志, 1979, 18: 221.
2. 第二届全国传染病与寄生虫学术会议病毒性肝炎防治方案(试行). 中华传染病杂志, 1984, 2: 288.
3. 第三次全国病毒性肝炎学术会议病毒性肝炎防治方案(试行). 中华传染病杂志, 1985, 3: 192.
4. 第六次全国病毒性肝炎学术会议病毒性肝炎防治方案(试行). 中华传染病杂志, 1991, 9: 61.
5. 上海第二医学院. 内科手册. 第 2 版. 上海, 上海科学技术出版社, 1981, 159.
6. 全国重症肝炎攻关组. 重型病毒性肝炎治疗之研究(附 453 例疗效分析). 中华传染病杂志, 1993, 11: 235.
7. 沈耕荣. 暴发性病毒性肝炎研究进展. 国内外医学科学进展. 上海医学情报研究所, 1985, 69.
8. 沈耕荣, 等. 暴发性肝炎的某些进展. 国外医学内科学分册, 1984, 11: 313.

9. 高寿征主编. 病毒性肝炎防治研究, 第1版. 北京 北京出版社, 1993, 185.
10. 童善庆, 等. 暴发性肝衰竭的定义与病毒病因学的新概念. 国外医学内科学分册, 1987, 14 (8) : 343.
11. 缪正秋. 关于慢性重症肝炎. 中华传染病杂志, 1984, 2 : 44.
12. Bernuan J, et al. Fulminant and Subfulminant liver failure. Definitions and causes semin liver Dis 1986, 6 : 97.
13. Bernuan J, et al. multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B Hepatology 1986, 6(4) : 648.
14. Fagan E A, et al. Fulminant viral hepatitis Brit Med Bull 1990, 46(2) : 462.
15. Muto Y. Present status of fulminant hepatitis in Japan. Gastroenterol Jpn 1993(28): Supp(4) : 120.
16. Sherlock S. Diseases of the liver and biliary system 5th ed. Saunders London 1981, 107.
17. Takahashi Y, et al. Etiology and prognosis of fulminant viral hepatitis in Japan. A multicentre study J Gastroenterol Hepatol 1991, 6 : 159.

第二章 病 原 学

重型病毒性肝炎(简称重肝)可由多种病毒所引起。通常由甲型、乙型、丙型、丁型及戊型肝炎病毒所致,而疱疹病毒、巨细胞包涵体病毒(CMV)及EB病毒等虽然也可以导致本病的发生,但后者国内均不列入病毒性肝炎的范围,故本章只介绍五种肝炎病毒的研究现状。我国重症肝炎“六五”、“七五”攻关组(上海第二医科大学瑞金医院、天津市传染病院、中国医科大学二院和重庆医科大学二院组成),在1986~1990年收治急性、亚急性重型肝炎453例,病原分型结果为:甲型肝炎占2%,乙型肝炎占72.7%,非甲非乙型肝炎占19.6%,甲型乙型肝炎病毒重叠感染占2.7%,乙肝与巨细胞包涵体病毒混合感染者占1.6%,丁型肝炎占1.4%。中国医科大学

重肝组报告非甲非乙型肝炎中丙肝病毒感染占80%,2%为戊肝。天津传染病院报道重型肝炎患者肝组织 δ 因子(HDV)检出率为16~18.8%,高于血清 δ 因子的检出率(8.4%)。综上所述,重型肝炎的病原学分型与其它型肝炎的病原学分型对比,差别不大,但肝炎病毒的重叠感染或混合感染或三重肝炎病毒的感染较高。

随着肝炎病毒研究的不断深入,发现肝炎病毒本身的变异与病情加重及发展与重型肝炎有密切关系,本章将予概要介绍。

众所周知,重型肝炎的发生、发展和加重与精神因素、过劳,就诊不及时与不恰当的治疗有关,但本章不予赘述。

一、历史发展

最早提出黄色肝萎缩由病毒所致者为1908年McDonald。40年代德国学者Voegt、英国医生Mac Callum(1944)、美国学者Havens(1944)等,通过一系列人体实验证实病毒性肝炎确实可通过细菌滤器的致病因子所引起,并分为传染性肝炎和血清性肝炎二种。

1967年Krugman在自然发生肝炎的患儿(同一个体,二次发生肝炎)得到两种肝炎病毒株,即甲型肝炎病毒(MS-1)和乙型肝炎病毒(MS-2),前者又称传染性肝炎,后者称血清型肝炎。1965年Blumberg及其同事发现澳大利亚抗原(Australia antigen),后续研究证明澳大利亚抗原(Au-Ag)就是乙型肝炎病毒标志物,并在人群中普遍存在无症状的表面抗原携带者。1970年Dane发现了成熟

的乙型肝炎病毒,称之为Dane颗粒。

1973年美国医生Feinstone第一次用免疫电镜,在MS-1血清经人体实验者的急性期粪便中,看到27~30nm直径的病毒颗粒,为人类首次发现的甲肝病毒粒子的形态。1967年德国学者Deinhardt等人用狨猴进行实验性感染甲肝成功。1979年Provost在恒河猴胚肾单层细胞上培养甲型肝炎病毒成功。

1974年Feinstone及Alter等人提出在甲、乙型肝炎病毒之外,还有一组能通过血液及血制品为传播的非甲非乙型肝炎病毒,后证实为丙型肝炎病毒。1980年印度医生Khuroo和Wong在印度次大陆又发现经胃肠道传播的非甲非乙型肝炎。前者的病原为丙型肝炎病毒(HCV),后者为戊型肝炎病毒

(HEV)。

1977年意大利医生 Rizetto 在意大利南部地区乙肝携带者中,发现 δ 抗原,证明为一缺陷病毒,即丁型肝炎病毒(HDV)。

肝炎病毒传播广泛,流行严重,我国为肝

炎高发区,在肝炎病原学研究方面进展较快,并推动了特异性诊断及预防措施的提高,这无疑对重型肝炎的研究工作将起到促进作用。

二、甲型肝炎病毒

甲型病毒性肝炎是一种世界性流行和分布的急性传染病,人群感染率达90%以上,尤其发展中国家常呈爆发流行。我国1982年和1988年上海市发生食源性甲肝爆发流行,危害极大。甲型肝炎病毒(hepatitis A virus, HAV)早在40年代 Voegt(1942年)首次将急性肝炎病人的十二指肠内容物给自愿者口服,成功地进行了人工感染。50年代 Krugman 等用自愿者感染实验证实通过粪便感染者为传染性肝炎,通过血清感染者为血清肝炎。1973年 Feistone 首次报告用免疫电镜技术从甲型肝炎病人粪便中看到甲肝病毒颗粒,为人类首次观察到甲肝病毒形态,对该病毒性状的研究有了突破性的进展,1977年被世界卫生组织所承认。1979年 Provost 首次从感染甲肝病毒的狨猴肝脏中经细胞培养分离 HAV 成功之后,又从病人粪便中分离出 HAV。同年我国学者也在上海、北京及沈阳等地相继应用免疫电镜在急性期甲肝病人粪便中发现甲肝病毒颗粒,并随后将其经细胞培养在体外传代获得成功。1981年 Deinhardt 将 HAV 的 cDNA 克隆成功,1986年 Lemon 报导应用 cDNA 探针检测粪便中 HAV RNA,同时许多学者对澳大利亚一家庭内感染甲肝所获野毒株 HM-175 作了全面核酸序列分析,使甲肝病毒基因结构逐渐清楚,并对甲肝病毒作了基因分型,至今已证实甲肝病毒只有一个血清型。1978年 Siegl 提出 HAV 为小 RNA 病毒科(Piconavirus)肠道病毒属 72 型,但近年研究发现 HAV 有明显嗜肝性,HAV 基因组只含 30%的鸟嘌呤

核苷酸+腺嘌呤核苷酸的 RNA 基因组,低于其它肠道病毒的 G、A 含量,且培养周期长,不产生细胞病变(CPE)及耐热等特点,故提出 HAV 应单列一属,命名为肝病毒属(Hepatovirus)或肝 RNA 病毒属(Heparnaviridae)。

(一)形态结构及理化特性 HAV 野毒株颗粒的直径为 27nm,呈球形,有实心及空心的颗粒,20 面体对称,外无囊膜(nonenveloped)的非膜病毒。用 SDS 消化,经聚丙烯酰胺电泳可获得 3 个病毒多肽,即 VP₁ (33000 dalton), VP₂ (26000dt), VP₃ (22000dt),组成蛋白衣壳,蛋白衣壳中无 VP₄,内含病毒 RNA。其沉降系数为 160S,在氯化铯的浮力密度为 1.34g/cm³ (1.31~1.35g/cm³)。甲肝病毒的热稳定性比其它肠道病毒为强,60℃10 小时仍有活性,且 Mg⁺⁺ 和 Ca⁺⁺ 可增强其热稳定性。甲肝病毒具有 pH (2~10)稳定性,但不能抵抗冷冻、干燥,可被紫外线迅速杀灭,也可被多种消毒剂如 3~8%的甲醛液、50~90%的乙醇、2%的石炭酸等杀灭,但可抵抗 0.1%甲醛液、2~5%的来苏等。

(二)免疫应答 甲肝病毒随病人粪便排出体外,但血液、十二指肠液及尿液中也可含有病毒。甲肝病毒在发病前一周于患者血液及粪便中仍可检出甲肝病毒。初次感染甲肝病毒后可产生 IgM 抗体,一般在病后 2~4 周达高峰,此后迅速转阴,但可持续 3~6 月,甚至长达 18 个月。感染初期肠道局部可产生分泌型 IgA 抗体,持续时间较 IgM 为长。IgG