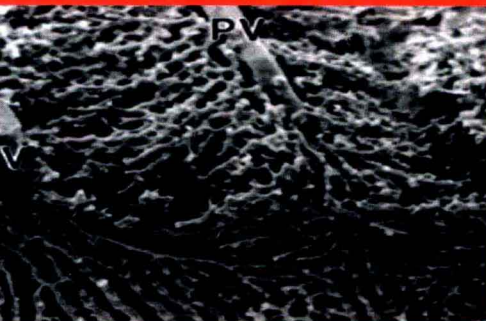


肝脏疾病

——案例与思考

主编 陈永平

主审 李兰娟 郑树森



Liver Disease

Case & Thinking



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

肝脏疾病

案例与思考

主编 王学军
副主编 王学军 王学军



Liver Disease
Case & Thinking

人民卫生出版社

肝 脏 疾 病

—案例与思考

主 编 陈永平

主 审 李兰娟 郑树森

学术秘书 郑明华 施可庆

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

肝脏疾病——案例与思考/陈永平主编. —北京:人民卫生出版社,2012. 12

ISBN 978-7-117-16480-1

I. ①肝… II. ①陈… III. ①肝疾病-诊疗

IV. ①R575

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2012)第 252482 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数据库服务, 医学教育资源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

肝脏疾病——案例与思考

主 编: 陈永平

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

010-59787586 010-59787592

印 刷: 北京人卫印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 889×1194 1/16 印张: 39

字 数: 1234 千字

版 次: 2012 年 12 月第 1 版 2012 年 12 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-16480-1/R · 16481

定 价: 168.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

编委 (按姓氏笔画排序)

丁继光	温州医学院附属第三医院	教授	尚 佳	河南省人民医院	教授
王兴鹏	上海市第一人民医院	教授	郑树森	浙江大学医学院附属第一医院	院士
王贵强	北京大学第一医院	教授	郑瑞丹	厦门大学附属东南医院(解放军175 医院)	教授
甘建和	苏州大学附属第一医院	教授	赵英仁	西安交通大学医学院第一附属医院	教授
卢明芹	温州医学院附属第一医院	教授	侯金林	南方医科大学南方医院	教授
田德英	华中科技大学同济医院	教授	施军平	浙江中医药大学附属杭州市第六医院	教授
朱利平	复旦大学附属华山医院	教授	聂青和	第四军医大学唐都医院	教授
李 军	江苏省人民医院	教授	唐 红	四川大学华西医院	教授
李用国	哈尔滨医科大学附属第一医院	教授	唐小平	广州市第八人民医院	教授
李智伟	中国医科大学附属盛京医院	教授	黄建荣	浙江大学医学院附属第一医院	教授
张大志	重庆医科大学附属第二医院	教授	盛吉芳	浙江大学医学院附属第一医院	教授
张文宏	复旦大学附属华山医院	教授	韩 涛	天津市第三中心医院	教授
张启瑜	温州医学院附属第一医院	教授	谢 青	上海交通大学医学院附属瑞金医院	教授
张欣欣	上海交通大学医学院附属瑞金医院	教授	窦晓光	中国医科大学附属盛京医院	教授
张跃新	新疆医科大学第一附属医院	教授	廖 毅	温州医学院附属第一医院	教授
陆伦根	上海市第一人民医院	教授	缪晓辉	第二军医大学长征医院	教授
陈 智	浙江大学医学院	教授			
陈永平	温州医学院附属第一医院	教授			
林 锋	海南省人民医院	教授			

参编作者及单位 (按姓氏笔画排序)

丁继光	温州医学院附属第三医院	教授	陈恩强	四川大学华西医院	博士
王兴鹏	上海市第一人民医院	教授	林 锋	海南省人民医院	教授
王贵强	北京大学第一医院	教授	尚 佳	河南省人民医院	教授
甘建和	苏州大学附属第一医院	教授	郑明华	温州医学院附属第一医院	讲师
卢 洁	上海市第十人民医院	讲师	郑树森	浙江大学医学院附属第一医院	院士
卢明芹	温州医学院附属第一医院	教授	郑瑞丹	厦门大学附属东南医院(解放军 175 医院)	教授
田德英	华中科技大学同济医院	教授	赵英仁	西安交通大学医学院第一附属 医院	教授
曲 颖	上海市第一人民医院	博士	侯金林	南方医科大学附属南方医院	教授
朱利平	复旦大学附属华山医院	教授	施可庆	温州医学院附属第一医院	讲师
刘 源	江苏省人民医院	博士	施军平	浙江中医药大学附属杭州市第六 医院	教授
刘 毅	重庆医科大学附属第二医院	博士	姚 萍	新疆医科大学第一附属医院	博士
孙 蔚	苏州大学附属第一医院	博士	聂青和	第四军医大学唐都医院	教授
孙庆丰	温州医学院附属第三医院	副教授	夏婷婷	中国医科大学附属盛京医院	博士
李 军	江苏省人民医院	教授	徐 哲	解放军第 302 医院	博士
李 俊	北京大学第一医院	副教授	唐 红	四川大学华西医院	教授
李 莹	天津市第三中心医院	博士	唐小平	广州市第八人民医院	教授
李用国	哈尔滨医科大学附属第一医院	教授	黄建荣	浙江大学医学院附属第一医院	教授
李智伟	中国医科大学附属盛京医院	教授	龚启明	上海交通大学医学院附属瑞金 医院	教授
杨道锋	华中科技大学同济医院	博士	盛吉芳	浙江大学医学院附属第一医院	教授
连江山	浙江大学医学院附属第一医院	博士	盛秋菊	中国医科大学附属盛京医院	博士
吴 健	浙江大学医学院附属第一医院	副教授	韩 涛	天津市第三中心医院	教授
辛海光	第二军医大学长征医院	博士	鲁晓擘	新疆医科大学第一附属医院	博士
沈 恬	浙江大学医学院附属第一医院	博士	谢 青	上海交通大学医学院附属瑞金 医院	教授
张大志	重庆医科大学附属第二医院	教授	赖荣陶	上海交通大学医学院附属瑞金 医院	博士
张文宏	复旦大学附属华山医院	教授	窦晓光	中国医科大学附属盛京医院	教授
张启瑜	温州医学院附属第一医院	教授	廖 毅	温州医学院附属第一医院	教授
张欣欣	上海交通大学医学院附属瑞金医院	教授	廖宝林	南方医科大学附属南方医院	博士
张跃新	新疆医科大学第一附属医院	教授	缪晓辉	第二军医大学长征医院	教授
陆伦根	上海市第一人民医院	教授			
陈 智	浙江大学医学院	教授			
陈天艳	西安交通大学医学院第一附属医院	博士			
陈永平	温州医学院附属第一医院	教授			
陈建能	厦门大学附属东南医院(解放军 175 医院)	博士			

序 一

中国是世界上肝脏疾病高发国家之一,不仅病毒性肝炎患病率高,而且随着中国经济发展、生活方式的改变,酒精性肝病和非酒精性肝病的发病人数也急剧攀升。与此同时,伴随着医疗水平的不断进步,一些过去认为发病率较低的肝脏疾病,如自身免疫性肝炎、原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎等的发现率有了大幅度的提高。中国还有其他西方国家少见的中西药物同时应用现象,因此不仅需要注意化学药物和中草药对肝脏的损伤,而且还需要重视中西药物共用时威胁肝脏,使疾病更趋于复杂的特点。

本书以各个肝脏病种为主线,每个病种以鲜活真实病例为引,引发读者思考,随后对该病的基础与临床知识点进行重点介绍。介绍过程中辅以原先案例或多个案例的诊疗经过剖析以及潜在的争议与思考点,每个病种在最后以思考与点评进行收尾。

虽然目前国内已有不少肝脏疾病相关的书籍,但多采用理论介绍的方式。本书作者把肝脏疾病相关内容以案例加思考、点评的方式进行叙述,生动活泼的把相关要点、难点以及基础知识、循证医学指南与进展相结合,有一定的新意与创新。

本书汇集了全国各地著名的肝脏病学临床专家与研究者,结合最新的研究证据,详细地说明了当前肝脏疾病诊疗过程中常见的问题与疑难案例、难点与热点问题。我相信这本书一定会得到广大临床一线医务人员的欢迎和认可,也会对他们的职业生涯、职业水平发生不可估量的影响。

庄 辉

中国工程院院士

中华医学会肝病学会名誉主任委员

2012年10月

序 二

早在 2010 年,浙江省温州医学院的陈永平教授告诉我,他要着手编写一本关于肝脏疾病的学术专著。我感到非常欣慰。陈教授在感染病领域里已耕耘了三十余年。他擅长肝脏疾病,可是他已将现代感染病学的概念引进了他的科室,使之成为浙南地区颇具影响力的学科。我也亲眼目睹了温州医学院感染科的发展历程,在肝病方面他们不仅有坚实的临床基地,而且已有颇具规模的实验室,近年来发表了一系列学术论著。因此我为这本学术著作的问世而感到高兴。我很荣幸能为这本书作序。

众所周知,中国是一个肝病大国,乙型肝炎和肝癌所带来的危害尤其令人关注。近十年来随着中国经济的迅速发展,生活方式深层次的改变,酒精性肝病和非酒精性肝病的发病人数急剧地攀升。由于医疗技术日新月异地进步,自身免疫性肝病、原发性胆汁性肝硬化、硬化性胆管炎等以往少见的疾病也逐渐被人们所认识。本书的内容就是全面地覆盖了常见的肝脏疾病又深入地讨论了较为少见的肝病,对广大肝病临床医生来说不失为一本有实用价值的,又可从中提升认识的好书。

在肝病领域中,国内已有相当多的专著,但本书的写作体例又另具一格。每种疾病以真实的病例为引,引发读者的思考,随后对该病的基础与临床进行重点的介绍。介绍过程中对原先病案的诊疗过程加以剖析,最后以归纳性点评收尾。相关章节的作者均是国内这一领域中很有造诣的专家,特别是国内一些非常著名的专家亲自执笔,为本书增色增光。我很慎重地将本书推荐给广大的读者,冀望大家可以从中共获益。

翁心华

复旦大学附属华山医院终身教授
中华医学会感染病学会名誉主任委员

2012 年 10 月于上海

序 三

乙型病毒性肝炎和丙型病毒性肝炎是危害我国人民的严重疾病。随着我国卫生技术的普及与深入,大多数病毒性肝炎患者都能迅速得到准确的病毒学诊断。当前已有对乙型病毒性肝炎和丙型病毒性肝炎患者的有效治疗方法,并且在不远的将来可望出现更为强效和更低耐药的治疗药物。肝炎疫苗的研究已有了很大的进展,乙型肝炎疫苗的广泛应用对控制乙肝产生了深刻的影响。乙型肝炎是完全有可能被征服的。慢性丙型肝炎的发病率在我国正呈上升趋势,目前仍需要加强丙型肝炎的防治。脂肪肝向来被认为是酒精引起肝损害的标志之一。它也可发生在其他很多情况下,包括糖尿病与肥胖症。人们已经越来越多地注意到脂肪变性肝炎的重要性。这些疾病在发病率、发病机制、临床表现和治疗方面,还有许多问题尚有待认识。另外,多种肝脏疾病,包括 Wilson 病和血色病等遗传性疾病,由于基因的研究,诊断已越来越准确。在这方面的研究还会有很多成果。

肝移植术的创新与改进正在催生更好的易于耐受的方法,以预防或处理器官排斥问题。由于供肝短缺,亲属活体肝移植越来越受到重视,并已成为一个富有吸引力的活跃领域。

主编陈永平教授组织了全国著名的感染病、肝病专家,精心编制,从近年来肝脏疾病的最新变化,基础研究、诊断技术和治疗方法各方面研究的最新进展,及时补充了相关内容,紧跟国际最新形势的发展。

本书风格独特,内容新颖实用,我相信本书对致力于感染病、肝病工作的临床医师与研究人员会有良好的帮助,成为良师益友。

李兰娟

中国工程院院士

中华医学会感染病学分会主任委员

2012 年 10 月

前言

本书主要集中反映近年来各类肝脏疾病的临床研究进展和各专家在临床实践中获得的诊断和治疗经验,为临床医师提供临床实践中有较高价值的参考资料。不同的专家对相同疾病存在各自的经验,为了集各家之长,做到百家争鸣,本书的编写采用专题讨论式,章节内容独立阐述。一章以某个单一肝脏病种为主题,每个病种以鲜活真实病例为引,引发读者思考,随后对该病的基础与临床知识点进行重点介绍。介绍过程中辅以原先案例或多个案例的诊疗经过,剖析潜在的争议与思考点,每个病种在最后以思考或点评进行收尾。

我相信这本书会得到广大临床一线医务人员的欢迎和认可,这本书也会对他们的职业生涯、执业水平发生不可估量的影响。

本书在编写过程中曾得到各位同仁、专家们的大力协助与指导,在此深表谢意!衷心感谢中国工程院院士、北京大学医学部庄辉教授,复旦大学附属华山医院翁心华教授,中国工程院院士、浙江大学医学院附属第一医院李兰娟教授百忙中为本书作序。还要特别感谢温州医学院附属第一医院与温州医学院领导给予的大力支持与鼓励!

由于编著人员较多,加之编者学术水平有限,书中难免出现失误,望广大读者批评指正。

陈永平 教授

温州医学院附属第一医院

温州医学院肝病研究所

2012年10月于温州

目 录

第一篇 病毒性肝病	1
第一章 甲型病毒性肝炎	1
第二章 乙型病毒性肝炎	9
第三章 丙型病毒性肝炎	43
第四章 丁型病毒性肝炎	64
第五章 戊型病毒性肝炎	78
第二篇 非病毒感染性肝病	89
第一章 细菌性肝脓肿	89
第二章 阿米巴肝脓肿	102
第三章 肝结核	113
第四章 肝脏真菌感染	118
第三篇 脂肪性肝病	137
第一章 酒精性肝病	137
第二章 非酒精性脂肪性肝病	155
第四篇 免疫性肝病	187
第一章 自身免疫性肝炎	187
第二章 原发性胆汁性肝硬化	216
第三章 原发性硬化性胆管炎	235
第五篇 药物与毒物所致的肝病	253
第一章 药物性肝病	253
第二章 工业和环境中毒性肝病	275
第六篇 遗传代谢障碍性与肝血管性疾病	289
第一章 遗传性血色病	289
第二章 Wilson 病	303
第三章 酶缺失相关性肝病	322

第七篇 肝血管性疾病·····	341
第一章 布-加综合征·····	341
第二章 门静脉栓塞·····	351
第三章 肝血管瘤·····	359
第八篇 肝脏肿瘤性疾病·····	373
第一章 肝脏良性肿瘤·····	373
第二章 纤维囊性肝病·····	380
第三章 肝脏恶性肿瘤·····	409
第九篇 肝移植·····	425
第一章 肝移植内科问题·····	425
第二章 肝移植·····	442
第十篇 肝脏疾病常见并发症·····	467
第一章 肝纤维化和肝硬化·····	467
第二章 门脉高压症·····	489
第三章 上消化道出血·····	511
第四章 肝性脑病·····	527
第五章 肝肾综合征·····	541
第六章 腹水·····	564
第七章 自发性细菌性腹膜炎·····	592
第八章 肝功能衰竭·····	599

第一篇 病毒性肝病

第一章 甲型病毒性肝炎

重要概念

- 甲肝病毒(HAV)为RNA病毒,人类感染HAV后大多表现为亚临床或隐性感染,仅少数人表现为急性甲型肝炎,且一般可完全恢复,不转为慢性肝炎,亦无慢性携带者。
- HAV主要由粪-口传播,我国感染人群主要为15岁以下的儿童及青少年,社会经济条件和环境卫生较差的地区感染率高于社会经济和环境卫生较好的地区。
- HAV只有1个血清型和1个抗原抗体系统。IgM型抗体仅存在于起病后3~6个月内,是近期感染的标志;IgG型抗体则可持续存在多年,是既往感染的标志。
- 目前甲型病毒性肝炎治疗主要以对症支持治疗为主,对于易感人群特别是婴幼儿可采用主动或被动免疫。

病史摘要

患者,男性,31岁,因“畏寒发热5天,尿黄3天”入院。

- 患者5天前无明显诱因下出现发热,体温最高39.2℃,伴畏寒寒战,伴头痛,伴乏力,伴恶心呕吐,伴食欲下降,3天前自觉小便颜色加深,余发热同前。患者既往体健,无吸烟饮酒史,近一周来曾食用过龙虾、田螺等,且居住地目前有甲型肝炎流行。

查体:T 38.7℃,神志清,精神软,未见肝掌蜘蛛痣,皮肤巩膜黄染,双肺呼吸音清,心肺听诊无殊,腹软,中上腹压痛,无反跳痛,肝脾肋下未及,移动性浊音阴性,肠鸣音正常,双下肢无水肿。

问题:

1. 该患者的可能诊断?
2. 该进一步做哪些检查? 如何治疗?

一、甲型肝炎病毒

1973年Feinslone首先用免疫电镜技术在急性期患者的粪便中发现甲型肝炎病毒(Hepatitis A virus, HAV)。属微小RNA病毒科,新型肠道病毒72型。人类感染HAV后,大多表现为亚临床或隐性感染,仅少数人表现为急性甲型肝炎。一般可完全恢复,不转为慢性肝炎,亦无慢性携带者。

1. 甲型肝炎病毒的病毒学特征

(1) 归属:甲型肝炎病毒(HAV)是一种独特的微小 RNA 病毒,原属于微小核糖核酸病毒科(picornavirus family)中肠道病毒 72 型,但近年来的研究表明,HAV 与肠道病毒有许多重要的不同性状:①甲型肝炎病毒具有嗜肝性;②对温度稳定,耐热;③生长缓慢,组织培养一般不引起细胞病变;④其基因组结构在 5'非编码区(5'NTR)有独特的二级结构;⑤将聚合大蛋白切割成各种功能蛋白的部位与一般肠道病毒不同。鉴于 HAV 有此特征,故多数学者建议将 HAV 划为微小 RNA 病毒科的嗜肝病毒属。

(2) HAV 的结构:HAV 的直径 27~28nm 的正二十面体立体对称的球状颗粒,有蛋白质衣壳和核酸,无包膜。表面有 32 个亚单位,即壳粒,内含单股正链 RNA 基因组。扫描电镜下观察 HAV 呈空心 and 实心两种,空心颗粒内无病毒核酸结构。在氯化铯区带离心中,病毒颗粒的密度为 1.33~1.34/ml,病毒颗粒沉降系数为 33~35S,相对分子质量为 $(2.25\sim2.8)\times10^6$ 。

(3) 稳定性:HAV 可存在于患者的粪便、血清、胆汁及肝细胞内,在体外抵抗力甚强。在低温下可长期存活,由于 HAV 无蛋白质膜,故对有机溶剂有抵抗力,耐酸、耐碱、耐乙醚:在 pH 3.0 或 20% 乙醚条件下,4℃ 24 小时,病毒均稳定。60℃ 1 小时不能完全灭活,80℃ 5 分钟、98℃ 1 分钟可完全灭活,故常可用煮沸法进行消毒。HAV 对紫外线敏感,一般照射 1~5 分钟即可灭活,1:4000 甲醛溶液,在 37℃ 作用 72 小时可使其失去感染力但保存抗原性。HAV 能抵抗 2%~5% 甲酚皂(来苏)和 200×10^{-6} 有效氯 1 小时以上。但 1000×10^{-6} 含氯消毒剂(3% 含氯石灰、5% 次氯酸钠)处理 20 分钟可以灭活。

HAV 在自然界生存能力很强:含 HAV 患者粪便涂布于塑料表面,25℃ 30 分钟后仍然有 0.4% 的病毒存活,故甲肝易通过日常生活传播。某些水产品如毛蚶、牡蛎等有浓缩水中 HAV 的能力,生吃此类食物可引起甲型肝炎暴发流行。

2. 甲肝病毒的易感染动物及组织培养 HAV 主要是对人及几种高等灵长类动物具有致病性,狨猴和黑猩猩对 HAV 易感染,残尾猴、恒河猴等也可受感染并可引起血清转氨酶的升高和肝组织病理学改变。自然界野生黑猩猩等自然感染率极高,甲肝抗体阳性率可高达 90% 以上。HAV 可在多种哺乳动物细胞中生长繁殖,包括狨猴肝细胞、猴胚肾细胞(FRhK-6、FRhK-4)、人胚二倍体成纤维细胞(HEF)、人肝癌细胞(PLC/PRF-5)、人羊膜细胞(FL)、Vero 细胞和非洲绿猴肾细胞(AGMK)等。HAV 在多数细胞中的生长繁殖过程缓慢,一般需要 2~4 周病毒量才达到最高值。细胞培养的 HAV 一般不产生细胞病变,但个别变异毒株在一定条件下可产生细胞病变。HAV 的体外分离培养的成功为 HAV 的免疫学检测、病毒抗制备特别是甲肝疫苗的成功研制,提供了良好的条件。

3. 甲肝病毒的分子生物学 成功克隆 HAV 全基因组后,HAV 的多个毒株如 CA、MBC HM-175 的全基因序列已被搞清并对其各区功能及结构进行了大量研究。

HAV 的基因结构:HAV(HM-175 野毒株)基因组全长为 7478 个核苷酸,自 5'~3'端依次由 5'非编码区、编码区、3'非编码区三大部分组成。①5'非编码区(5'-non translated region,5'NTR)位于病毒基因组前段,约有 730 多个核苷酸,序列高度保守,但目前对其功能了解不多。由于它不编码病毒蛋白,可能是识别和连接宿主核糖体的重要信号。HAV 5'NTR 上有体外翻译所必需的顺式体,被称之为内部核糖体进去位点。甲肝病毒 5'NTR 有 6 个二级结构(I~VI 区),I 区基因组碱基(碱基 bases1~41)在 5'端形成微小 RNA 共具的大发夹样结构。II 区(碱基 bases42~98)结构多为推测。III 区(碱基 bases99~323)含一多聚嘧啶环。IV 和 V 区(碱基 bases324~692)具有复杂的空间结构,内含核糖体进入部位。VI 区(碱基 bases693~723)包括一短的寡聚嘧啶带。②编码区(coding region)由 6681 个核苷酸组成。起始点有两个蛋氨酸起始密码子 AUG 被一个天门冬氨酸密码子所隔开,有启动开放读码框架进行编码及翻译的功能。开放读码框架(ORF)为 2227 个氨基酸组成的多聚蛋白,可分为 3 个区,P1 区编码 4 个衣壳蛋白 1A~1D,常称为 VP1~VP4,P2 区编码 3 个蛋白 2A~2C,P3 区编码蛋白 3A~3D。③3'非编码区(3'-non translated region,3'-NTR)接于编码区之后,长度为 63 个核苷酸,无编码病毒蛋白功能,与 HAV RNA 稳定性有关。

HAV 基因组编码蛋白及其功能:HAV 基因组开放读码框架(open reading form,ORF)首先翻译成一大的多聚蛋白,再经过一系列的翻译后裂解,最终加工成 HAV 的功能蛋白,这种最终产物可能多达 11 种蛋白,共分为结构蛋白 P1 区和非结构蛋白 P2、P3 区。①P1 区:包括 4 种衣壳蛋白 VP41A、VP21B、VP31C、VP4,它们是 HAV 颗粒的衣壳蛋白。VP1 蛋白相对分子质量最大,它与 VP3 一起构成 HAV 的抗原决定

簇。VP2 和 VP4 可能共同衍生于前体 VP0 蛋白。VP2 带有一丝氨酸残基,可充当一种催化剂,催化 VP0 裂解成为 VP2 和 VP4,为病毒成熟过程的最终步骤。②P2 区:包括非结构蛋白 2A、2B 及 2C。2A、2B 与其他微小 RNA 病毒差别较大,同源性低,无自身蛋白酶的催化功能。2C 的羧基端则与微小 RNA 病毒有同源性,可参与病毒的转录作用。③P3 区:由 3A、3B、3C 及 3D 四种蛋白组成。3B 即是 VP8,共价结合于 HAV RNA 5'端,作为 HAV RNA 合成引物并参与病毒组装。3C 为一个具有蛋白裂解活性的蛋白酶。3D 蛋白则是 HAV RNA 复制所依赖的 RNA 多聚酶。

4. 甲型肝炎病毒的复制 甲肝病毒在肝细胞内复制;它可在多种灵长类动物及人的原代或传代细胞中增殖,病毒复制不阻断宿主细胞蛋白质合成,一般无细胞病变发生,易形成持续感染。

患者经消化道感染 HAV 后,病毒在肝细胞内复制并伴有病毒血症,病毒从粪便中排出:①甲肝病毒进入肝细胞:HAV 首先与肝细胞膜上的受体结合并通过胞饮作用进入肝细胞,在核小体或溶酶体内脱衣壳,游离出 RNA,与宿主核糖体结合形成多聚核糖体(polysome)。②HAV 蛋白的翻译:多聚蛋白解离成 11 种结构和非结构蛋白,并组装病毒结构和起调节作用。③HAV RNA 复制:HAV RNA 为一正链 RNA,并有一 poly A 尾部,在复制中起双重作用。除了上述蛋白翻译作用外,在病毒复制过程中,它可作为模板,在病毒 RNA 聚合酶作用下(非结构蛋白 3D)复制负链 RNA,再以此负链 RNA 为模板复制新的正链 RNA,然后在肝细胞浆面内质网膜内,与上述蛋白衣壳包装成新一代成熟的 HAV 病毒颗粒。④HAV 释放:病毒组装在肝细胞的囊泡内进行,它可由肝细胞浆释放至毛细胆管内,与胆汁酸结合后囊泡破裂,HAV 释放至胆道中,随粪便排出体外。新组装的 HAV 可以侵袭邻近的其他肝细胞。

5. HAV 基因变异及分型 全世界各地的不同甲肝病毒分离毒株,其核苷酸同源性较高在 90% 以上,不同毒株的核苷酸序列变异在 1% ~ 10%。比较研究发现,5'非编码区为高度保守区,P1 区和 P2 区为相对变异区。如 MBB 株和 LA 株间核苷酸同源性为 92%,HM-175 与 LA 株同源性为 91%,HM-175 株与 MBB 株同源性 95%。

HAV 各分离株间衣壳蛋白的同源性达 98% ~ 100%,少量的氨基酸变异主要在 VP1 区内。

根据 HAV 基因组核苷酸在 VP1/2A 区域内 168 个核苷酸的变异程度及特征,现已将人源性 HAV 分为四个基因型,每型内有约 85% 同源性,15% 的变异。人源 HAV 分离多属 I 型和 III 型。猴 HAV 可分为 3 个基因型,故 HAV 迄今有 7 个基因型。

6. HAV 抗原位点及血清型 虽然 HAV 不同分离株间核苷酸有一定程度的变异,但人源 HAV 抗原结构非常保守,一般认为 HAV 只有单一抗原特异性,即一个血清型的存在。人源性的 P21 株和 HM-175 株的抗原性交叉中和分析,结果未发现抗原结构的任何差异。其中抗原决定簇位于 VP1 氨基端的区域内,用此段的合成多肽(12 个氨基酸)在动物体内免疫即可诱生出中和抗体。这种单一中和位点的发现对于制备 HAV 合成多肽疫苗及抗独特型抗体疫苗均有重要意义。

二、流行病学

甲型肝炎的传染源为患者和隐性感染者。黑猩猩等易感动物在自然条件下虽然可感染 HAV,但作为传染源意义不大。

患者潜伏期后期以及急性期的粪便有传染性,主要通过粪-口途径传播。HAV 通常由粪便排出体位,经污染食物、水源、海产品及食具等传播而引起暴发或散发性流行。1950 年瑞典及 1978 年我国均因食用泥蚶引起甲型肝炎流行,1979 年上海食用醉蟹引起过暴发,1988 年因食用甲肝病毒污染的毛蚶引起大暴发,均是粪-口途径传播的实例。近年国外陆续报道,滥用药物注射及同性恋群体中,甲肝病毒抗体水平和查出率很高,在这些人群中甲肝病毒的传播途径主要通过肛-口或被污染的注射用具。

HAV 毒血症期时间短暂,故经输血或注射传播的可能性极小。

甲型肝炎的潜伏期平均 30 天(15 ~ 45 天),发病急,多出现发热、肝大、疼痛等症状。黄疸较多见并伴有血清转氨酶升高。发病后 2 周血清和肠道中出现抗-HAV,随后患者粪便中的 HAV 逐渐消失。甲型肝炎一般为自限性疾病,一般不转化为慢性肝炎和慢性携带者。

思考 1-1-1: 甲肝为什么会流行性传染?

1988 年,我国上海曾经暴发甲肝大流行,超过 35 万人感染甲肝病毒,死亡人数高达 31 人,我国是甲肝流行最严重的国家之一。感染对象以青少年及儿童为主,成年人发病率也呈上升趋势,它是各种病毒性肝炎中发病率最高的一种,而且甲肝病毒极容易引起流行性暴发,为什么甲肝容易引起大流行呢?

1. 甲肝大流行性暴发的原因主要与甲肝病毒的传染途径、生存能力以及发病季节有关,还与人们的饮食习惯有极其密切的联系。

2. 甲肝病毒传播的主要途径是粪-口途径,如果食用了受到甲肝病毒污染的食物或者喝了受甲肝病毒污染的水源,就会导致甲肝的传染,而且甲肝病毒传播面广,特别是饮水受到污染之后,如果没有得到有效的控制,就会造成甲肝暴发性传播。预防甲肝,首先一定要管好自己的嘴,不要乱吃食物。

3. 甲肝病毒生存能力极强,在传染源污染的一般环境中,甲肝病毒可存活 1 个月,98℃ 加热 1 分钟、紫外线照射、含甲醛或氯的去污剂才可将它灭活;在水生贝类里能存活 3 个月左右,污染严重的水即使用常规氯浓度亦不能杀灭病毒;水源清洁但水管通过的地区被污染,仍可发生传播,导致甲肝暴发流行性传染。

4. 甲肝的发病几乎是不分季节的,一年四季均可发病,秋冬及早春季节发病率最高,这与这个时间大量上市的水产品有关,毛蚶、醉蟹等引起的甲型肝炎暴发,都发生于冬春季节,早春甲型肝炎增多,可能与春节期间人口流动频繁有关,潜伏期内的饮食、保育、卫生人员和爱喝生水、吃生贝类,都是引起非季节性广泛流行的重要条件。

5. 甲肝流行性传染,还与人们的饮食习惯密切相关,很多人喜欢吃生猛的海鲜,毛蟹、醉蟹等,在这些生物中,如果受到甲肝病毒的污染,而又没有完全烹煮熟透,就会导致甲肝病毒感染,感染之后个人就成了传染源,如果没有及时的隔离治疗,就会造成家人、同事、朋友的传染,继而导致流行性暴发。

三、致病性与免疫性

HAV 主要侵犯儿童和青少年,大多数不出现明显的症状和体征,但粪便中可排出病毒。显性与隐性感染均可使机体产生抗-HAV(IgM 和 IgG)。我国成人血清中抗-HAV 阳性率可达 70%~80%。HAV 经口侵入人体后首先在口咽部或唾液腺中增殖。HAV 进入消化道及侵入肝细胞的机制尚不清楚。但已明确 HAV 是在肝细胞中增殖而导致疾病。HAV 在细胞内增殖非常缓慢,并不直接造成明显肝稀薄损害,当肝细胞内 HAV 复制高峰期过后,患者才出现明显的肝损伤。当黄疸出现时,血液和粪便中 HAV 量却明显减少,同时体内出现抗体,提示 HAV 引起的肝脏损伤与机体与免疫应答过程有关。研究表明巨噬细胞、NK 细胞以及 HLA 参与介导的 CTL 及相关因子,如 γ 干扰素等在免疫损伤机制中起十分重要的作用。

至今未发现 HAV 对细胞有转化作用,因此甲型肝炎预后较好。

HAV 感染早期血清中出现抗-HAV IgM,感染 4~6 周达高峰,3 个月后降至检测水平以下。恢复期出现抗-HAV IgG,并可持续多年;在 IgM 出现的同时,从粪便中可检出抗-HAV SIgA。在恢复期还可出现病毒的特异性细胞免疫应答。显性和隐性感染后对 HAV 均可产生持久的免疫力。

四、诊断与鉴别诊断**(一) 临床表现**

1. 黄疸前期 起病急,有畏寒、发热、全身乏力、食欲不振、厌油、恶心、呕吐、腹痛、肝区痛、腹泻、尿色逐渐加深,至本期末呈浓茶状。少数病例以发热、头痛、上呼吸道症状等为主要表现。本期持续 1~21 日,平均 5~7 日。

2. 黄疸期 自觉症状可有所好转,发热减退,但尿色继续加深,巩膜、皮肤出现黄染,约于2周内达高峰。可有大便颜色变浅、皮肤瘙痒、心动过缓等梗阻性黄疸表现。肝大至肋下1~3cm,有充实感,有压痛及叩击痛。部分病例有轻度脾大。本期持续2~6周。

3. 恢复期 黄疸逐渐退,症状减轻以至消失,肝、脾回缩,肝功能逐渐恢复正常。本期持续2周至4个月,平均2个月。

(二) 辅助检查

1. 血常规 白细胞总数正常或偏低,淋巴细胞相对增高,偶见异型淋巴细胞,一般不超过10%。

2. 尿常规 黄疸前期后一阶段尿胆原及尿胆红素开始呈阳性反应,黄疸期尿胆红素阳性,而尿胆原减少。

3. 肝功能 包括以下五项:

(1) 血清酶测定:于黄疸前期早期血清谷丙转氨酶(ALT)开始升高,血清胆红素于黄疸前期末升高。血清ALT高峰在血清胆红素达高峰之前,一般在黄疸消退后一至数周恢复正常。测定ALT有助于早期肝炎的诊断。ALT升高并无特异性,单项ALT较正常值升高2倍以上,排除其他原因,结合临床表现及免疫学动态观察才有诊断价值。急性无黄疸型与亚临床型多以单项ALT升高为特点。一般血清中ALT含量的高低与肝细胞坏死程度有关。重型肝炎时黄疸迅速加深,ALP反而下降,呈现胆酶分离现象,提示大量肝细胞坏死。淤胆型肝炎时血清碱性磷酸酶(ALP)升高,但不如肝外梗阻性黄疸显著。肝损害严重时血清胆碱酯酶活性显著降低。乳酸脱氢酶同工酶也有参考价值。

(2) 色素代谢功能测定:常用有总胆红素和直接胆红素测定、尿三胆检查。黄疸型者血清总胆红素、直接胆红素均升高。淤胆型者升高更显著,同时伴有ALP及 γ 谷氨酰转肽酶(γ -GT)明显升高。无黄疸型可选用靛青绿(ICG)滞留试验或磺溴酞钠滞留试验,有助于诊断。

(3) 蛋白代谢功能试验——麝香草酚浊度试验:血清透明质酸测定均有升高。血清白蛋白降低、球蛋白升高多反映慢性活动性肝炎及肝硬化的指标。急性肝炎常常正常。

(4) 其他:凝血酶原活动度 $\leq 40\%$ 对诊断重型肝炎有重要意义, $\leq 50\%$ 显示有发展为重型肝炎倾向。血清胆固醇降低表示病情危重,增高见于梗阻性黄疸。

(5) 特异血清学检查检测:抗-HAV IgM是确诊甲型肝炎的重要指标,是诊断甲型肝炎最可靠灵敏的方法。若抗-HAV IgM阳性即可确诊为现症感染,若阴性可以排除。

4. 影像学检查 B型超声、CT等,可了解肝脏大小、形态有助于肝炎的判断。

5. HAV 抗原抗体及 HAV-RNA 检测

(1) 抗-HAV IgM:甲型肝炎特异性抗体(抗-HAV IgM)出现早,一般在发病数日即可检出,黄疸期达到高峰,1~2个月抗体滴度下降,3~4个月大部分消失。是甲型肝炎早期诊断的重要指标。常用方法有酶联免疫吸附试验(ELISA)和固相放射免疫试验(SPRIA),其灵敏度高,特异性强。为急性肝炎患者检测的常规项目。类风湿因子阳性标本可出现抗-HAV IgM假阳性,应引起注意。

(2) 抗-HAV IgG:当急性甲型肝炎患者出现症状时,血清中即可检出抗-HAV IgG,初期滴度低,以后逐渐升高,病后3个月达高峰,1年内维持较高水平,低水平在血中可维持数十年甚至终身。如双份血清的抗-HAV IgG滴度,恢复期血清有4倍以上增高,可诊断甲型肝炎。常因患者就诊较晚,采不到早期血清,也得不到抗体滴度增长4倍的结果,所以临床上基本不用此诊断方法。抗-HAV IgG主要用于检测人群免疫水平流行病学调查。

6. 免疫电镜检查 HAV颗粒甲型肝炎患者粪便排毒高峰主要在潜伏末期及急性期早期,故在前驱期和病后1周内采取粪便标本,可检测出甲肝病毒抗原(HAVAg),也可检出HAV颗粒,因HAV无慢性携带状态,因此,在粪便中检出HAV颗粒,即可证明为近期感染。由于从粪便排出HAV时间较短,当患者诊断为肝炎时,有的排毒已停止,故此时从粪便中未检出HAV,也不能除外HAV的近期感染。因检测HAV需要一定的条件,故本法不能作为常规检查。

7. HAV-RNA 利用克隆的HAV cDNA片段制成探针,采用cDNA-RNA分子杂交技术可检测甲型肝炎急性期血清和粪便中的HAV-RNA。自从聚合酶链反应(PCR)应用于临床以来,提供了检测HAV-RNA