

病毒性肝炎

第 2 版

主 编 陈紫榕

副主编 林 旭

编 著 者 (以姓氏拼音为序)

蔡 琳 陈 建 陈道纯 陈少华 陈晓宇

陈紫榕 程由注 邓永岳 傅美丽 高 瞻

黄爱民 江 艺 金 峰 李东良 林 华

林 旭 林建银 刘 松 刘小鹏 马建芳

马卫闽 毛高平 潘兴南 彭宗根 施水兰

王晨光 王少扬 王小众 杨才生 杨兆建

章 涛 张长法 张秋玉 张绍庚 赵克开

学术秘书 张秋玉

人民卫生出版社

前言

《病毒性肝炎》第1版出版后,赢得了广大读者好评,曾几度脱销,反复印刷,成为肝病工作者案头不可或缺的参考书之一,荣获福建省自然科学优秀学术论文(著作)二等奖。然而,病毒性肝炎研究进展迅猛,不少基础理论完全更新;诊断治疗非同日而语;新知识、新经验浩如烟海;美欧、亚太和我国的慢性乙肝、丙肝指南及其相关肝病的共识几度更新;器官移植和新发现、再流行传染病的相关肝病亟待处治。增补近年进展,删除陈旧知识,既是本书再版目的,又是本版更新内容;以期跟上时代步伐,满足医疗、预防、教学、科研工作者和医学院校师生需求。

编者水平有限、成书时间匆促,定有不少错、漏、重、谬,敬请广大读者不吝赐教,以利再版时更正。

南京军区福州总医院四七六临床部肝胆内科主任医师

肝病研究所所长

福建医科大学福州总院临床医学院肝胆病中心

将军级主任医师、教授

陈紫榕

2012年7月

第1版前言

病毒性肝炎(下称肝炎)是以弥漫性肝脏病变为主的全身性疾病。我国大多数人曾经或正在感染其中一种或多种肝炎病毒。我们不仅面临大量肝炎防治工作,还有不少特殊人群肝炎和相关肝病待治。每个医药学工作者都应掌握其有关知识。在这些领域,国内外近年积累了丰富的丰富经验。本书为传播这些实用知识,在一般肝炎专著基础上,又增添了特殊人群肝炎和肝炎相关肝病,以满足临床实践和防治工作需求。

本书内容丰富、新颖、实用、先进、科学。除介绍近2年肝炎及相关肝病的国内外进展外,重点突出肝炎病毒、病理、流行病、诊断、治疗、预防及重型肝炎抢救。本书与其说是肝炎专著,还不如说是最新的实用肝脏病学参考书。参加本书编著者,有从事肝炎及其相关肝病医疗、教学、科研和预防工作多年的教授、主任医师,也有个别学有所长、造诣较深的年轻医师。编写中力求实用而全面,跟上时代步伐,反映各自经验与世界先进水平和发展趋势。

本书按《医药卫生书稿编写手册》编写。专业名词照《英汉医学词汇》,药名据《新编药理学》,新药遵有关论著。诊断名称几经修改者,按引用原文。参考文献为温哥华格式,中文列前,英文居中,日文或其他外文殿后,按作者姓氏汉语拼音字头或外文字母顺序排列。编、审者共同署名于所编篇或章之后;编者列前,审校者在后。本书为专著,与教科书有别。篇章间既有系统性、连贯性,又有独立性、自主性。有相互间之呼应,亦有不同观点之并存或相近看法之重复。适于临床各科医务人员、肝炎防治工作者及医学院校师生学习参考。

本书编写过程中,得到了福建医科大学的关心和解放军476医院,特别是程长庚同志的支持。我所在肝病研究所副所长李龙洋主任医师和李敏丽副主任分担了许多应由我完成的日常医疗和行政工作,陈爱玉技师兼顾了大量文书事务。在此一并致谢。

由于编审者在国内或(和)国外工作阅历不同,水平参差,加上内容广泛,时间匆促,难免有文章繁简不一,叙述不清,挂一漏万或其他谬误。欢迎专家、读者指正,以匡不逮。

福建医科大学兼职教授

解放军476医院肝病研究所所长、主任医师

陈紫榕

第1篇 肝炎病毒学

第1章 甲型肝炎病毒	2
第1节 HAV生物学特性	2
一、分类	2
二、形态	2
三、理化特性	2
四、抵抗力	2
五、宿主范围	2
六、细胞培养	3
第2节 HAV分子病毒学	3
一、HAV基因组结构	3
二、HAV基因组结构及编码蛋白	4
三、HAV复制周期	5
四、HAV基因分型	5
五、HAV的变异	5
第2章 乙型肝炎病毒	7
第1节 HBV生物学特性	7
一、分类	7
二、形态与结构	7
三、理化特性及抵抗力	7
四、细胞培养	8
五、宿主范围与动物模型	8
第2节 HBV分子病毒学	9
一、HBV基因组结构	9
二、HBV基因组读码框及编码蛋白	9
三、HBV基因的转录及调节	10
四、HBV复制周期	11
第3节 HBV基因分型	11
一、HBV基因分型原因及基因型分布	11

二、HBV基因分型方法	12
三、基因分型的意义	13
第4节 HBV基因变异	15
一、HBV基因变异的分子机制	15
二、HBV基因变异的种类	15
三、HBV基因变异与耐药	16
第3章 丙型肝炎病毒	19
第1节 HCV生物学特性	19
一、分类	19
二、形态结构与理化性质	19
第2节 HCV分子病毒学	19
一、HCV基因组结构	19
二、HCV基因组主要功能区	20
三、HCV的复制	23
第3节 HCV变异与准种	23
一、变异	23
二、HCV准种	24
第4节 HCV基因分型	27
一、HCV基因分型技术	27
二、HCV基因分型系统	29
三、HCV基因型的地理分布特点	29
四、HCV基因型的临床意义	30
第5节 HCV感染的细胞模型	31
第6节 HCV感染的动物模型	33
一、黑猩猩模型	33
二、其他灵长类动物模型	33
三、啮齿类动物模型	33
第4章 丁型肝炎病毒	38
第1节 HDV生物学特性	38
一、HDV分类地位及形态结构	38
二、HDV敏感细胞及动物	38
第2节 HDV分子病毒学	39
一、HDV RNA基因组	39
二、HDV的复制	40
三、HDV基因分型	41
四、HDV和HBV的相互影响	41

第5章 戊型肝炎病毒	43
第1节 HEV生物学特性	43
一、HEV形态结构及理化特性	43
二、HEV分类地位	43
三、HEV敏感细胞和动物	44
第2节 HEV分子病毒学	45
一、HEV RNA基因组结构	45
二、HEV基因分型	45
三、HEV蛋白组分	46
四、HEV复制	47

第2篇 病 理 学

第1章 肝脏的正常组织胚胎学	52
第1节 肝脏的组织发生	52
一、肝实质的形成	52
二、肝间质的形成	52
三、肝内胆管的形成	52
四、肝内血管的形成	53
第2节 肝脏的组织与细胞结构	53
一、肝小叶结构	53
二、门管区	59
三、肝的纤维结缔组织	59
四、肝内血液循环	59
五、肝的胆汁形成和排出途径	60
六、肝的再生	60
第3节 儿童和老年肝脏组织学的正常变化	61
一、儿童肝脏	61
二、老年肝脏	61
第2章 病毒性肝炎的肝组织损伤与修复	62
第1节 变性	62
一、水变性	62
二、脂肪变性	63
三、嗜酸性变	64
四、羽毛状变性	64
五、毛玻璃样变性	65

六、胆红素沉着	65
第2节 坏死	66
一、点状或灶性坏死	66
二、融合性坏死	66
三、碎屑状坏死	66
四、桥接坏死	67
五、亚大块坏死和大块坏死	67
六、全小叶和多小叶坏死	68
第3节 凋亡	68
第4节 炎性渗出	68
一、中性粒细胞浸润	68
二、淋巴细胞浸润	69
三、浆细胞浸润	69
四、嗜酸性粒细胞浸润	69
第5节 再生与增生	69
一、肝细胞再生	69
二、卵圆细胞增生	70
三、小胆管增生	70
四、纤维组织增生	70
第3章 病毒性肝炎病理形态学改变	71
第1节 急性病毒性肝炎	71
一、急性病毒性肝炎的病理组织形态学特征	71
二、不同病原病因引起的急性病毒性肝炎	73
第2节 慢性病毒性肝炎	77
一、慢性病毒性肝炎的主要组织学特征	77
二、慢性病毒性肝炎传统病理学分类	78
三、不同病原病因引起的慢性肝炎	79
四、慢性肝炎病毒携带者	83
第3节 病毒性肝炎的组织学评估	83
一、1996年慢性肝炎分类方案	83
二、2000年肝炎分类方案	83

第3篇 免疫学致病机制

第1章 病毒性肝炎抗原的种类及分布	92
第1节 甲型肝炎病毒抗原	92

第2节 乙型肝炎病毒抗原	92
一、不同类型乙型肝炎病毒抗原的分布	92
二、IgG在肝细胞内的分布	93
第3节 丙型肝炎病毒抗原	94
第4节 丁型肝炎病毒抗原	94
第5节 戊型肝炎病毒抗原	94
第6节 庚型肝炎病毒抗原	95
第2章 病毒感染与免疫	96
第1节 病毒对宿主细胞的致病作用	96
一、病毒感染细胞的类型	96
二、病毒入侵宿主细胞的方式	97
三、病毒对宿主细胞直接损伤机制	98
第2节 机体抗病毒免疫防御机制	100
一、固有免疫防御机制	101
二、适应性免疫防御机制	105
三、宿主抗病毒免疫应答规律及时相变化	109
第3节 病毒的免疫逃逸机制	109
一、病毒对免疫应答诱导的干扰作用	110
二、病毒对免疫效应机制的干扰作用	111
三、病毒诱导机体产生免疫抑制状态	113
第4节 病毒感染的免疫病理损伤机制	114
一、抗体介导的“增强”作用	114
二、免疫复合物介导的组织损伤	114
三、T细胞介导的组织损伤	114
四、病毒感染与自身免疫	114
第3章 病毒性肝炎的免疫学致病机制	116
第1节 HAV的致病机制	116
一、HAV在机体内的定位和复制	116
二、HAV感染的免疫应答机制及肝损伤	116
第2节 HBV的致病机制	118
一、HBV感染的免疫应答机制	118
二、HBV的免疫逃逸机制与持续感染	121
三、HBV感染的肝损伤机制	124
四、HBV感染后免疫控制和免疫损伤的关系	126
五、HBV感染的研究方法	129
第3节 HCV的致病机制	129

一、HCV感染的免疫应答机制	129
二、HCV免疫逃逸机制	131
三、HCV感染的肝损伤机制	135
第4节 HDV的致病机制	136
一、HBV与HDV的相互关系	136
二、HDV对肝细胞的直接损伤作用	137
三、HDV感染的免疫学致病机制	137
第5节 其他类型肝炎病毒的致病机制	138
一、HEV感染的致病机制	138
二、HGV感染的致病机制	139
第6节 肝衰竭的发病机制	139
一、病毒方面因素	139
二、宿主方面因素	140

第4篇 流行病学和预防

第1章 流行病学	146
第1节 甲型肝炎流行病学	146
一、传染源	146
二、传播途径	147
三、人群易感性	148
四、流行特征	149
第2节 乙型肝炎流行病学	151
一、传染源	151
二、传播途径	152
三、人群易感性	153
四、流行特征	154
第3节 丙型肝炎流行病学	156
一、传染源	157
二、传播途径	157
三、人群易感性	158
四、流行特征	158
第4节 丁型肝炎流行病学	159
一、传染源	159
二、传播途径	160
三、人群易感性	160
四、流行特征	160

第5节 戊型肝炎流行病学	161
一、传染源	161
二、传播途径	161
三、人群易感性	162
四、流行特征	162
第2章 经肠道传播的病毒性肝炎预防	164
第1节 控制和管理传染源	164
一、对患者的管理	164
二、对行业人员肝炎患者的管理	165
三、对托幼儿童肝炎患者的管理	165
四、对献血员的管理	165
第2节 切断传播途径	166
一、提高个人卫生水平	166
二、搞好饮食行业卫生监督	166
三、加强环境卫生监督	166
四、加强托幼机构卫生监督	167
五、其他服务性行业卫生监督	167
六、开设肝炎专科门诊和肝炎病房	167
第3节 保护易感人群	168
一、甲肝被动免疫预防法	168
二、戊型肝炎被动免疫预防法	169
三、主动免疫——疫苗预防	169
第4节 甲肝减毒活疫苗	169
一、甲肝减毒活疫苗、免疫方案和免疫对象	170
二、免疫效果	171
三、免疫策略	174
第5节 甲肝灭活疫苗	176
一、甲肝灭活疫苗、免疫方案和免疫对象	176
二、免疫效果	178
第6节 戊型肝炎疫苗研究	180
一、原核细胞表达的HEV重组蛋白或抗原肽	180
二、真核细胞表达的HEV重组蛋白	181
三、其他类型的戊肝疫苗	182
第3章 经肠道外传播的病毒性肝炎预防	185
第1节 管理传染源	185
一、对患者的管理	185

二、对行业人员肝病患者的管理	185
三、对托幼儿童肝炎患者的管理	185
四、对献血员的筛选	186
五、对无症状携带者的管理	187
第2节 切断传播途径	188
一、减少输血与血制品的传播	188
二、预防其他医源性传播	190
三、预防与阻断母婴传播	191
四、预防与控制性接触传播及家庭内传播	192
第3节 保护易感人群	192
一、乙肝免疫球蛋白被动免疫	192
二、乙肝疫苗主动免疫	194
三、丙肝被动免疫	194
四、丙肝主动免疫	194
第4节 基因工程重组酵母乙肝疫苗	195
一、重组酵母乙肝疫苗、免疫对象和免疫方案	195
二、免疫效果	196
第5节 基因工程重组CHO乙肝疫苗	198
一、重组CHO乙肝疫苗、免疫对象和免疫方案	198
二、免疫效果	199
第6节 乙肝疫苗研究发展	201
一、单剂疫苗	201
二、联合疫苗	201
三、DNA疫苗	202
四、合成肽疫苗	202
五、口服疫苗	202
六、治疗性疫苗	202
七、含其他蛋白序列的重组乙肝疫苗	202
第7节 丙肝疫苗研究	203
一、重组亚单位疫苗与多肽疫苗	203
二、载体疫苗	203
三、DNA疫苗	204
四、转基因植物疫苗	204
五、治疗性疫苗	204

第5篇 诊 断 学

第1章 临床表现	208
第1节 急性肝炎	208
一、临床经过	208
二、甲型肝炎	209
三、乙型肝炎	209
四、丙型肝炎	209
五、丁型肝炎	209
六、戊型肝炎	209
第2节 慢性肝炎	210
第3节 肝衰竭（重型肝炎）	210
一、肝衰竭的分类	210
二、肝衰竭的分期	211
第4节 淤胆型肝炎	211
第5节 肝炎肝硬化	211
第2章 临床分型与诊断	212
第1节 临床诊断	212
一、临床分型	212
二、诊断依据	212
第2节 病原学诊断	214
一、病原学分型	214
二、诊断依据	215
第3节 确立诊断	216
第3章 肝炎病毒血清学诊断	217
第1节 甲型肝炎病毒血清学诊断	217
一、甲肝病毒抗原	217
二、抗甲肝病毒免疫球蛋白M	217
三、抗甲肝病毒免疫球蛋白G	217
第2节 乙型肝炎病毒血清学诊断	218
一、HBV血清学检测方法	218
二、乙型肝炎表面蛋白	220
三、乙肝病毒表面抗体（HBsAb，抗-HBs）	222
四、乙肝病毒e抗原	222
五、乙肝病毒e抗体（抗-HBe）	223

六、乙肝病毒核心抗原（HBcAg）与HBc rAg	224
七、乙肝病毒核心抗体（HBcAb，抗-HBc）	224
八、血清聚合白蛋白受体	225
九、HBV血清学标志物组合模式及临床意义	225
第3节 乙型肝炎的实验室质量控制	226
一、乙型肝炎标志物检测	226
二、HBV DNA定量检测	227
三、HBVccc DNA检测	228
四、HBV耐药检测	228
五、HBV基因分型检测	228
第4节 丙型肝炎病毒血清学检测	229
一、HCV抗原	229
二、抗-HCV-IgG	229
三、抗-HCV-IgM	230
四、人群监测	230
第5节 丁型肝炎病毒血清学检测	230
一、HDAg	230
二、抗-HD和抗-HD-IgM	231
第6节 戊型肝炎病毒血清学检测	231
一、HEV抗原	231
二、HEV抗体	232
第4章 生物化学诊断	234
第1节 肝脏功能	234
一、肝细胞	234
二、胆汁生成	236
三、胆固醇和脂蛋白的代谢	242
四、药物代谢	242
五、糖的代谢	243
六、脂肪酸的代谢	243
七、氨的代谢	243
八、蛋白质的合成	244
九、细胞体积的调节	244
第2节 试验选择	244
一、效能	244
二、目的	245
三、可行性	245
四、临床价值	246

五、试验分类	246
第3节 试验应用	247
一、探测肝损害	247
二、鉴别黄疸	248
三、判断预后	249
四、特殊肝病	249
五、试验局限性	250
第4节 胆色素试验	250
一、血清胆红素	250
二、尿胆红素定性	251
三、尿内尿胆原测定	251
四、低热卡饮食胆红素试验	252
五、苯巴比妥试验	252
第5节 蛋白质试验	252
一、血浆蛋白测定	252
二、蛋白质代谢产物测定	256
第6节 血清酶测定	257
一、血浆特异酶	257
二、非血浆特异酶	257
三、同工酶在肝细胞内的分布	258
四、肝病酶的变化	258
五、病毒性肝炎的血清酶试验	258
六、酶学在肝病诊断中的展望	266
第7节 肝纤维化试验	266
一、肝纤维化新概念	266
二、肝纤维化的生物标志物及其试验	267
三、肝纤维化的非创伤性综合评估	272
第8节 脂质和脂蛋白试验	274
一、血清胆固醇和胆固醇酯	274
二、卵磷脂胆固醇酰基移换酶 (LCAT)	274
三、磷脂	275
四、血清甘油三酯	275
五、血清游离脂肪酸 (FFA)	275
六、载脂蛋白 (apo)	275
七、血清脂蛋白	276
第9节 凝血因子和凝血试验	277
一、凝血因子测定	277

二、凝血试验	278
三、纤溶系统的测定	279
四、弥散性血管内凝血实验 (DIC)	280
第10节 胆汁酸试验	280
一、空腹血清结合胆酸 (CCA)	280
二、血清胆酸/鹅去氧胆酸比值 (CA/CDCA)	281
三、餐后2小时血清胆汁酸测定 (内源性负荷试验)	281
四、口服胆汁酸负荷试验	281
五、静脉胆汁酸耐量试验	281
第11节 肝功能定量试验	281
一、肝血流依赖的药物清除试验 (流量限定性试验)	282
二、非肝血流依赖性的药物清除试验 (能力限定性试验)	284
三、 ¹³ C呼气试验	284
第12节 肝癌标志物试验	286
一、甲胎蛋白 (AFP) 及其相关蛋白	286
二、异常凝血酶原	288
三、磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3	289
四、人类宫颈癌致癌基因	289
五、Golgi蛋白73	289
六、鳞状细胞癌抗原	289
七、转化生长因子- β 1	289
八、肝细胞生长因子	289
九、热休克蛋白27	290
十、GRP75	290
十一、 α -L-岩藻糖苷酶	290
十二、谷氨酰转肽酶 (GGT) II	290
十三、碱性磷酸酶 (ALP) 1	290
十四、醛缩酶同工酶A (ALD-A)	290
十五、骨桥蛋白 (osteopontin, OPN)	290
十六、非肝癌特异标记	291
第13节 基因芯片技术在肝病领域的应用	291
一、基因芯片	291
二、肝病领域的应用	292
第5章 免疫学检查	294
第1节 肝脏的免疫功能	294
一、免疫应答	294
二、肝内淋巴细胞池	294

三、吞噬功能	295
四、体液免疫	296
五、细胞免疫	296
六、细胞因子的双刃剑	297
第2节 病毒性肝炎的免疫异常	298
一、吞噬功能降低	299
二、细胞免疫减退	299
三、体液免疫改变	299
四、自身免疫反应	299
五、乙型病毒性肝炎循环免疫复合物 (CICs)	301
六、补体降低	301
七、免疫调节蛋白	301
第3节 细胞免疫功能测定	301
一、T淋巴细胞亚群	301
二、NK细胞活性	305
三、细胞毒试验	305
四、迟发型皮肤变态反应	306
第4节 体液免疫功能检测	307
一、肝脏对血清免疫球蛋白和补体的调节	307
二、血清Ig检测	308
三、补体检测	309
四、CD/Ig融合蛋白	310
五、细胞黏附分子 (CAM)	314
第5节 血清自身抗体检测	314
一、非器官特异性自身抗体	314
二、器官特异性的自身抗体	317
三、内毒素测定——鲎试验	318
— 四、微量淋巴细胞毒试验	318
第6节 免疫复合物检验	319
第7节 细胞因子检验	319
一、细胞间黏附分子-1 (ICAM-1)	320
二、 γ 干扰素	320
三、肿瘤坏死因子	320
四、白细胞介素	323
五、转化生长因子 β	328
六、自由基	328
七、可溶性细胞黏附分子	330

第8节 树突状细胞检验	330
一、生物学特性	330
二、检测方法	331
三、慢性乙肝患者的DC	331
第9节 免疫检测的质量控制	332
一、免疫检测干扰的分类	333
二、免疫检测干扰因素的鉴别	335
三、减少或消除免疫检测中的干扰	336
第10节 免疫监测	337
一、探索抗原特异性T淋巴细胞	337
二、正确认识检测自身抗体的临床意义	338
三、细胞因子检测在临床中的应用	339
第11节 肿瘤自身抗体谱监测	339
一、特异性体液免疫与肿瘤关系	339
二、肿瘤自身抗体谱	341
三、诊治肿瘤的潜在价值	342
第6章 病毒性肝炎的基因诊断	344
第1节 基因诊断技术与其他诊断技术的比较	344
第2节 常用的病毒性肝炎基因诊断技术	345
一、核酸杂交技术	345
二、核酸扩增技术	346
三、核酸序列测定技术	347
第3节 病毒性肝炎基因诊断技术在临床中的应用	348
一、病毒性肝炎基因诊断的临床应用范围	349
二、病毒性肝炎基因诊断的实施	350
第7章 影像学检查	354
第1节 X线诊断	354
一、常规X线平片和透视检查	354
二、消化道钡剂造影	354
第2节 肝脏疾病的超声诊断	354
一、概述	354
二、肝脏超声检查适应证及正常声像图	356
三、肝脏弥漫性病变	358
四、肝脏囊性占位性病变	360
五、肝脏实性占位性病变	362
六、肝血管性病变	364