

CHUANRANBING JICHU YU LINCHUANG

传染病基础与临床

主 编 姜素椿 吕占秀
副主编 刘西秦 王业东

军事医学科学出版社

传染病基础与临床

主 编 姜素椿 吕占秀
副主编 刘西秦 王业东

内 容 提 要

本书在综合国内外大量最新文献的基础上,结合解放军第 302 医院多年的传染病防治临床工作经验,以实用为主,系统全面地介绍了常见传染病的病原、诊断、治疗和预防以及一些相关知识。

本书主要读者对象为从事传染病学的高年资住院医师、主治医师、研究生和进修医师。

* * *

图书在版编目(CIP)数据

传染病基础与临床/姜素椿,吕占秀主编

- 北京:军事医学科学出版社,1999.2

ISBN 7-80121-120-0

I. 传… II. ①姜…②吕… III. 传染病-诊疗 IV. R51

中国版本图书馆 CIP 数据核字(98)第 40069 号

军事医学科学出版社出版
(北京市太平路 27 号 邮政编码 100850)
新华书店总店北京发行所发行
三河市新世纪印刷厂印刷

*

开本:787mm×1092mm 1/16 印张:25.25 字数:630.2 千字
1999 年 3 月第 1 版 1999 年 3 月第 1 次印刷
印数:1-4 000 册 定价:55.00 元

(购买本社图书,凡有缺、损、倒、脱页者,本社发行部负责调换)

《传染病基础与临床》编审人员

主 编	姜素椿	吕占秀
副主编	刘西秦	王业东
主 审	陈菊梅	皇甫玉珊
学术秘书	李 进	李安信

编 者(以章节为序)

张玲霞	梁 勇	貌盼勇	李 进	程 云
李伯安	罗清华	侯 俊	何红霞	洪世雯
楼 敏	朱传琳	赵景民	王林杰	季 伟
成 军	朱安今	王慧芬	辛绍杰	李跃旗
李 莉	马 威	陈德永	张鸿飞	杨永平
虞爱华	姜素椿	王凝芳	周越塑	王晓峰
周先志	罗进华	姚家佩	王永怡	韩凤连
王 军	刘力平			

审 者

陈菊梅	皇甫玉珊	姜素椿	张玲霞
杨守纯	王凝芳	朱传琳	姚家佩
宋为芸	罗进华	洪世雯	程 云

前 言

近半个世纪以来,由于医学科学技术的飞速发展,特别是传染病疫苗与化疗药物的研制成功,不少传染病得到了有效控制,天花已经被消灭,脊髓灰质炎即将被消灭,但新的病原体仍在出现,有的传染病复燃以及耐药性产生等,致使传染病有些问题变得更为艰巨棘手。对我们来说,防治传染病任重而道远。

解放军第 302 医院是全军唯一的集传染病医疗、教学、科研、预防于一体的大型专科医院和解放军传染病研究所,是解放军军医进修学院教学联合体医院,是传染病学硕士、博士研究生培养单位,是全军四所军医大学和部分地方医学院校教学实习医院。从 60 年代开始,医院一直承担着接受全军各单位选送来的传染病专修班学员和进修生的任务,70 年代开始,接收部分地方优秀医师来院进修,1986 年开始招收硕士研究生,1998 年成为传染病学博士学位授权点。医院为军内外培养了一大批传染病专业技术骨干,积累了较丰富的临床医疗、教学经验。为了配合教学工作的需要,同时总结我院近 50 年来传染病的防治经验,组织全院近 40 名专家教授、主任医师、研究员等撰写了本书。本书在编写过程中,得到了我院领导和专家的大力支持和帮助。

本书突出临床实用,并注意纳入本专业新进展与相关基础知识,主要适宜从事传染病专业的进修生、研究生及专科医生阅读。

由于我们的水平及经验有限,不足或错误之处在所难免,欢迎读者批评指正。

解放军第 302 医院

1999 年 1 月

目 录

第一章	病毒性肝炎的流行病学	(1)
第二章	甲型肝炎病毒分子生物学	(10)
第三章	乙型肝炎病毒分子生物学	(22)
第四章	丙型肝炎病毒分子生物学	(27)
第五章	丁型肝炎病毒分子生物学	(36)
第六章	戊型肝炎病毒分子生物学	(41)
第七章	庚型肝炎病毒研究进展	(54)
第八章	乙型肝炎病毒变异及其临床意义	(60)
第九章	肝炎病毒血清学标志及意义	(67)
第十章	病毒性肝炎的组织病理学	(73)
第十一章	宿主免疫缺陷机制	(79)
第十二章	传染病的基因治疗	(84)
第十三章	肝坏死发病机理的研究近况	(97)
第十四章	肝衰竭的诊断和治疗	(105)
第十五章	重型肝炎时的脑水肿	(119)
第十六章	肝纤维化研究进展	(126)
第十七章	肝肾综合征	(133)
第十八章	肝肺综合征	(138)
第十九章	上消化道出血	(143)
第二十章	肝性脑病	(151)
第二十一章	经颈静脉肝内门体静脉分流术	(162)
第二十二章	腹水浓缩回输在肝病中的应用	(168)
第二十三章	妊娠期病毒性肝炎	(172)
第二十四章	小儿慢性肝炎	(178)
第二十五章	婴儿肝炎综合征	(197)
第二十六章	病毒性肝炎治疗药物研究进展	(201)
第二十七章	自身免疫性肝病	(207)
第二十八章	中毒性菌痢的诊断与治疗	(218)
第二十九章	肾综合征出血热	(223)
第三十章	感染性休克	(236)
第三十一章	霍乱	(242)
第三十二章	艾滋病的诊断和治疗	(250)
第三十三章	性传播疾病的诊断和治疗	(258)
第三十四章	病毒性中枢神经系统感染	(269)
第三十五章	成人呼吸窘迫综合征	(276)
第三十六章	败血症	(281)

第三十七章	发热待查·····	(290)
第三十八章	感染性皮疹(皮损)的诊断·····	(294)
第三十九章	血气分析与酸碱紊乱·····	(298)
第四十章	液体疗法的进展与临床应用·····	(318)
第四十一章	肾上腺皮质激素在感染性疾病中的应用·····	(329)
第四十二章	38 种新确认的病原体 and 传染病 ·····	(334)
第四十三章	分子生物学技术在传染病中的应用·····	(344)
第四十四章	抗菌药物的临床应用·····	(346)
第四十五章	医院感染的控制·····	(353)
附录 1	病毒性肝炎诊疗方案·····	(371)
附录 2	重型肝炎和肝硬化合并症的诊疗方案·····	(380)
附录 3	急性传染病的潜伏期、隔离期、观察期·····	(385)
附录 4	预防接种·····	(389)
附录 5	解放军 302 医院实验室检验正常参考值·····	(393)

第一章 病毒性肝炎的流行病学

一、甲型病毒性肝炎的流行病学

(一) 传染源

甲型肝炎(甲肝)病人急性期和亚临床型感染者是主要传染源。潜伏末期和发病后2~3周内,病人粪便排出甲肝病毒(HAV)量最多,以发病前4天至发病后4~6天传染性最强。当黄疸出现,谷丙转氨酶(ALT)增高时,排出病毒量逐渐减少,至第三周后,基本消失,因而传染性明显减弱。应用斑点杂交法检测甲肝病人粪便,结果:发病后第一周粪便中HAV RNA检出率为73.3%(11/15),第2、3、4周分别为53.3%、26.7%和13.3%。亚临床型感染者是最危险的传染源,这些人无临床症状,但血清抗-HAV IgM阳性,并向外排毒。在甲肝流行区,隐性感染与显性感染之比可达14:1~38:1。

(二) 传播途径

主要经粪-口途径传播。可通过食用被病人粪便污染的水和食物以及与病人密切接触而传染。水源和食物污染可呈暴发流行,而密切接触传播多为散发。1988年1~4月上海市发生了甲肝暴发流行,经流行病学调查证实,是由于进食了受污染的毛蚶所致,因为在这些毛蚶中分离到HAV。因HAV病毒血症期短,经血液途径传播机会甚少。

(三) 人群易感性

人群对HAV普遍易感。不少成人都曾有过亚临床型感染,血清中可检测到抗-HAV抗体。婴儿在6月龄内,因有来自母体的抗-HAV,可防止HAV感染,6月龄后成为易感者,感染HAV后,抗-HAV IgG可持续多年,获得持久的免疫力。

(四) 流行特征

1. 地区分布 甲肝是全世界范围的传染病,但各国流行情况不同。其流行情况与社会经济、卫生水平和文化素质等密切相关。以HAV感染率高低分为高发、中发和低发区,西欧、北美、北欧等发达国家为甲肝低发区,HAV在人群中感染率约为20%~40%;东南亚、印度次大陆、非洲及南美洲为甲肝高发区,感染率可达80%左右。1996年公布:在我国30个省、市、自治区435个村庄和城乡街道调查了22 961个家庭,年龄为1~59岁的67 124人中,HAV人群感染率为80.9%,农村和城市分别为84.1%和72.8%,农村高于城市;流行率呈现北高南低,长江以南部分省市为75.5%,长江以北为86.7%,西部高于东部沿海地区,分别为86.7%和79.8%。

2. 季节性 四季均可发病,但以秋冬及早春季节发病率高。

3. 年龄 在HAV感染高、中、低发区,发病年龄表现不同情况,在HAV高感染率区,发病以学龄儿童和学龄前儿童为主,2~10岁为发病主要人群,在低发区发病以青壮年为主。

4. 周期性 在高发区甲肝的发病率有周期性起伏,流行间隔为5~9年不等,每次2~3年,可能与易感儿童积累和群体免疫水平有关。在低发区流行周期性不明显。

(五)暴发流行

1988年1~4月,上海市共有31万余人发病,平均罹患率为4 082.6/10万,其主要特点是:病情波及面广,近1/10的家庭有两人或两人以上同时发病;流行时间持续较长,高峰在1月下旬至2月中旬,共延续2个多月;发病年龄以青壮年为主,20~29岁最多,30~39岁次之,这二组年龄的病人数占总例数的83.5%。被HAV污染的毛蚶是传播媒介,已从其中分离出HAV,当时上海食蚶人数达1/3,食用的毛蚶未经煮熟。在流行前,上海市居民检测表明,在20~39岁人群中抗-HAV低于50%。这些因素酿成了这次暴发流行。

(六)预后

大多数病人在3个月内临床症状消失,肝功能恢复正常,个别病程可达6个月以上,病情迁延或复发,转为慢性者可能性小,未发现有慢性病毒携带者。病死率低,一般为0.1%左右,在上海甲肝大流行时,31万余名发病者中,共有47例死亡,其中25例为重型甲肝,15例在原有慢性活动性肝炎或肝硬化基础上伴发甲肝,他们均死于肝衰竭,另7例死于其他与甲肝无关的疾病。

(七)预防

控制传染源,急性期病人应按消化道传染病隔离至病后3周。托幼机构的病人需隔离至肝功能正常,病原学标志转阴性。病人的粪便及排泄物严格消毒,对生产经营食品人员应定期查体。(1)切断传播途径:搞好环境卫生,抓好“水改”、“粪管”工作,抓好饮水卫生、粪便和污水的无害化处理。养成良好卫生习惯,大力推行分餐制,提倡使用公筷公勺,不食半熟的水产品。广泛开展卫生宣传工作,增强群众自我保护意识和能力,把住“病从口入”这一关。(2)保护易感人群:①被动免疫:对密切接触的易感人群有一定的保护作用,剂量为人血丙种球蛋白(10%)0.05~0.1 ml/kg或人胎盘球蛋白(5%)0.1~0.2 ml/kg,注射时间越早越好,不宜迟于接触后14 d,保护效果一般可维持35 d。②主动免疫:甲肝减毒活疫苗由我国自行研制成功,高度安全,免疫原性良好,接种后可产生足够水平的中和抗体。史克与默克灭活疫苗也具有良好的抗原性。两种疫苗用于人体的时间只有10年左右,其免疫持久性究竟有多久,尚待今后进一步观察。由于HAV感染率和发病率地域差别、城乡差别很大,我国没有制订统一的免疫方案,由各地区根据本地具体情况安排。

二、乙型病毒性肝炎(乙肝)的流行病学

(一)传染源

主要是HBV携带者和急、慢性乙肝病人。其传染性的强弱主要与病毒复制指标(血清HBsAg、HBV DNA、DNA聚合酶)是否阳性有关。约有3%的HBV携带者,HBsAg(-),却仍有HBV复制,这部分感染者常规检查不易发现,应予以重视。

(二)传播途径

主要是经血液、母婴传播及密切接触而传播。病人的血、唾液、汗、乳汁、泪液、尿、精液及阴道分泌物等均可检出HBsAg,接受 10^{-7} ml HBsAg(+)血液就能使易感者感染。

1. 经血液传播 输注HBV阳性的全血、血浆或血制品后可使50%的人发生输血后乙肝。199例血液透析病人HBV积累感染率为78.4%,对照组为62.2%($P<0.05$)。昆虫叮咬传播目前尚无确切的流行病学证据。

2. 母婴传播 徐志一报告在我国所有的无症状 HBsAg 携带者(AsC)中由母婴传播形成的近 20%。我国 HBsAg(+)孕妇中的 HBeAg 阳性率高达 20%~30%。HBeAg 阳性母亲的新生儿约有 70% 成为 HBV 携带者, HBeAg 阴性母亲仅有 5%~10% 发生传播。新生儿期感染 HBV 后易致长期或终生携带。母婴传播大部分发生在围生期, 宫内感染约占 5%~15%, 母婴间的水平传播主要为生活密切接触所致。

3. 日常生活密切接触传播 成年人 HBV 社会获得性感染主要来自此种途径。如共用牙刷、削刀, 游泳池中可能检出 HBsAg, 纸币常被污染等。此途径必须在皮肤、粘膜有破损的基础上方能实现。粪便中不含 HBV。

4. 性接触传播 国际上已将 HBV 感染列入性传播疾病之一。性滥者感染 HBV 的机会较正常人明显升高, 相对危险度(RR)为 3.7。观察一组性滥女性 HBsAg 携带率为 10.4%, 正常对照组为 2.8%。一组精液 HBV 阳性者其配偶 66.7% 感染了 HBV, 阴性组为 31.6%。

5. 医源性传播 通过污染的针头、牙钻、内窥镜等传播给他人, 也可通过 HBV 携带者传染给其他病人或医务人员。

(三) 人群易感性

人群对 HBV 普遍易感, 感染后对同一亚型的 HBV 可获得一定免疫力, 对其他亚型 HBV 有部分交叉免疫力。

(四) 流行特征

1. 地区分布 呈世界性分布, 按照流行率的不同大致可分为高、中、低三类流行区。西欧、北美和澳大利亚为低流行区(人群 HBsAg 阳性率为 0.2%~0.5%, 抗-HBs 阳性率为 4%~6%); 东欧、日本、前苏联、南美和地中海国家为中流行区(HBsAg 为 2%~7%, 抗-HBs 为 20%~55%); 中国、东南亚和热带非洲为高流行区(HBsAg 为 8%~20%, 抗-HBs 为 60%~95%)。据 1996 年公布的全国大面积流行病学调查结果, 我国人群 HBsAg 阳性率为 9.8%, 抗-HBs 阳性率为 27.4%, 乙肝总流行率为 57.6%。HBsAg 阳性率农村(10%)高于城市(8%), 东部沿海地区(11.1%)高于西部(8.7%), 长江以南(10.8%)高于长江以北(8.5%), 华北地区为相对低流行区(5.5%), 就全国看, 呈现南高北低、东高西低状态。

2. 季节性 四季均可发病, 无一定的流行周期和明显的季节性。

3. 性别与年龄分布 乙肝的感染率、发病率和 HBsAg 阳性率均显示出男性高于女性, 而抗-HBs 阳性率则女高于男。就 HBsAg 阳性率而言, 国内三次大规模调查结果男性分别为 10.3%, 10% 和 11%; 女性为 7.3%, 9% 和 8%。年龄分布表现为两个高峰, 第一个高峰在 10 岁以前, 第二个大致在 30~40 岁, 40 岁以后 HBsAg 阳性率随年龄增长而下降, 抗-HBs 阳性率随年龄增长而上升。近年由于乙肝疫苗在婴幼儿中广泛应用, 有效地预防了儿童 HBsAg 携带状态, 改变了疫苗覆盖率较高地区 HBV 感染的流行规律。如上海某区疫苗接种率为 37.8%, 结果使该区 1~10 岁儿童 HBsAg 阳性率下降为 1.4%, HBsAg 高峰年龄由 10 岁前推后为 15~25 岁, 进而使 HBeAg 阳性率显著降低(仅占 HBsAg 阳性者的 17.2%), 抗-HBe 阳性者上升为 53.1%。同期在疫苗接种率为 0.3% 的地区, HBsAg 高峰年龄为 5~9 岁, HBeAg 阳性者为 44.8%, 抗-HBe 阳性者为 41.8%。乙肝疫苗的接种已显示其无比的威力。

4. 家庭聚集性 HBsAg 有明显的家庭聚集现象, 在家庭成员中母亲的 HBsAg 阳性对子女影响最大, 尤其伴有 HBeAg 阳性者家庭聚集性明显增高, 母亲 HBeAg 阴性者, 聚集性不复存在。

5. 民族分布 骆抗先等调查, HBsAg 检出率在汉族为 15.3%, 藏、瑶族显著高: 分别为 26.2% 和 24.0%, 黎、维吾尔族低, 分别为 7.0% 和 5.3%。

6. AsC 与原发性肝细胞性肝癌(HCC) 我国启东进行前瞻性调查指出, HBsAg 阳性者中 HCC 发生率为 247.12/10 万, 阴性者为 21.01/10 万($P < 0.01$)。

(五) 预后

急性乙肝转变为慢性肝炎者约为 5%~10%。巫善明对 1 357 例急性乙肝随访 2~10 年, 结果康复者占 79.4%, 死于肝病者 3.3%, 转变为慢性活动性肝炎(慢活肝)者 4.4%。张志贤前瞻性随访 87 例急性乙肝(平均 35 个月), 发展为慢性轻型肝炎者占 10.8%, 慢活肝 2.7%, HBV 携带者 2.7%。急性乙肝的慢性化主要取决于初次感染的年龄、免疫状态及病毒水平。慢性乙肝的预后主要取决于肝脏炎症活动性, Liaw(1982)对 32 例慢性小叶性肝炎随访 4 年, 行 44 次肝活检, 只有 1 例病理为轻型慢活肝, 无肝硬化病例。有桥形坏死或多小叶坏死的慢性肝炎, 约 80% 在 5 年内可发展为肝硬化。静止的病变, 即使已形成肝硬化, 亦可长期代偿; 较轻微的炎症活动, 需较长时间的积累, 才可能发展为肝硬化; 有广泛炎症坏死, 病情可迅速恶化。就 HBV 复制状态而言, HBeAg(+) 者由免疫耐受进展为免疫活动, 肝脏炎症活动可由轻度发展为重度。抗-HBe(+) 期多数病人经免疫清除而病变恢复, 但也可重叠感染其他病毒或 HBV 发生变异, 持续的病毒复制使病变持续活动, 持续的炎症活动可进展为肝硬化甚至肝细胞性肝癌。

(六) 预防

1. 管理传染源 对于乙型肝炎病人可不定隔离日期, 对于住院病例, 只要肝功能稳定就可以出院, 对恢复期 HBsAg 携带者应定期随访。对直接接触入口食品的人员及保育人员, 应每年定期做健康体检。急性期病人痊愈后半年内持续正常, HBsAg 转阴者可恢复原工作。慢性病人应调离直接接触入口食品和保育工作。疑似病例未确诊前, 应暂停原工作。按国家规定要求, 严格筛选献血员。

HBsAg 携带者是指 HBsAg 阳性, 无肝炎症状体征, 各项肝功能检查正常, 经半年观察无变化者。此类人员不应按现症肝炎病人处理, 除不能献血及从事直接接触入口食品和保育工作外, 可照常工作和学习, 但要加强随访。携带者要注意个人卫生和行业卫生, 防止自身唾液、血液和其他分泌物污染周围环境。所用食具、修面用具、牙刷、洗漱用具应与健康人分开。

2. 切断传播途径 加强卫生教育和管理。防止医源性传播, 确保一人一针一管一消毒, 提倡一次性注射器, 对带血污染物品彻底消毒处理。加强血制品管理。

3. 易感人群保护 乙肝疫苗高效安全, 可按 0、1、6 月程序行三角肌肌注。血源疫苗每次 10~30 μg , 重组疫苗 5~10 μg 。产生的抗-HBs 效价与保护作用呈正相关关系, 一般认为 $> 10 \text{ mIU/ml}$ 才具有保护作用。对于血液透析病人和其他免疫损害者, 应加大接种剂量或次数。乙肝免疫球蛋白(HBIG)主要用于 HBeAg 阳性母亲的新生儿, 可与乙肝疫苗联合使用, 国内生产的 HBIG 多数为 100 U/ml, 用量应为 0.075~0.2 ml/kg。

三、丙型病毒性肝炎的流行病学

(一) 传染源

丙型肝炎(丙肝)病人和丙型肝炎病毒(HCV)携带者是主要传染来源。携带 HCV 的供血

员是传播 HCV 最危险的传染源。在丙肝流行中,约 1/4 的病人有显性症状,3/4 为亚临床感染,前者在发病前 12 d 左右其血液即有传染性,并可持续携带病毒几年,甚至几十年。亚临床感染者常不易被发现,亦应提高警惕。

(二)传播途径

HCV 主要经血或血液制品传播。

1. 经血传播 我国曾因单采血浆还输血细胞过程中,血液交叉污染而引起丙肝暴发。国外报告,在输血后肝炎(PTH)中,丙肝约占 95%,我国约占 1/3。英国报告 371 例输注美国Ⅷ因子后,72 例发生临床型丙肝,我国也曾报告一起因输注美国进口的Ⅷ因子而发生丙肝暴发案例,国外还有输Ⅸ因子或纤维蛋白原而发生丙肝的报告。我国慢性肾功能衰竭血液透析病人中 53% HCV RNA 阳性,法、美的血液透析病人丙肝年发病率为 4.6% 及 5.8%。输血量越大,被传播机会越多,输入 1 U 血液者,丙肝发病率为 6.9%,2~3 U 者为 10.3%,6~15 U 者为 12%。

2. 性接触传播 多数报道认为这是不容忽视的传播途径。Alter 等对 52 例丙肝病人和 104 名对照组进行了 1:2 的配对研究,丙肝组有 2 个以上异性性伙伴者占 12%,对照组仅 1%。在性病病人中抗-HCV 阳性者在美国为 23%,沙特阿拉伯为 15.1%。辽宁省观察卖淫妇女血清 159 例,并设正常妇女 150 例为对照,两组均无受血、供血、手术、吸毒或既往肝炎史,结果前组抗-HCV 阳性率为 9.4% (15/159),对照组为 1.3% (2/150),差异非常显著。上海报告丙肝病人的唾液、精液及阴道分泌物的 HCV RNA 检出率分别为 31.3%、57.1% 和 22.2%,而且 HCV 感染者的配偶 HCV 阳性率为 12.6%,明显高于其他家庭成员。对抗-HCV 阳性与阴性的性伴侣的调查结果也显示 HCV 感染率显著升高。以上情况均提示 HCV 可能存在着性接触传播。

3. 母婴传播 我国曾报告 14 例 HCV RNA 阳性孕妇所生婴儿中有 2 例 HCV RNA 阳性并伴 ALT 升高。有人报告 HCV RNA 阳性母亲所生婴儿中,阴道分娩感染率高于经剖宫产的感染率,妊娠后 3 月感染者比中期感染者更易出现显性感染指标。Honda 对 3 对母婴的 HCV RNA 进行序列分析,发现同源性分别为 95.8%、97.7% 和 94.0%,显著高于 23 名对照者(非家庭成员)。郝飞等对母婴 HCV 包膜糖蛋白 E₂ 高可变区序列分析,2/11 例持续 HCV RNA 阳性的婴儿的序列与其母同源性达 93.3%,而 2 例母亲间仅 62.2%。以上结果均提示 HCV 可以母婴途径传播,既可发生于围生期也可经宫内感染,一般认为 HCV 的母婴传播率比 HBV 的低(<10%)。也有黑猩猩实验未证明有 HCV 围生期传播的研究报告。

4. 其他途径 至少有 15%~30% 的散发性丙型肝炎病人无经血或肠道外暴露史,是否经日常生活接触传播,尚需进一步证实。

(三)人群易感性

人对 HCV 普遍易感。

(四)流行特征

丙型肝炎呈世界性分布。美国报告,在急性肝炎中,丙型肝炎约占 20%~40%,估计美国每年约有 20 万~30 万人感染 HCV。我国一般健康人群 HCV 感染率为 3.2%。但在献血员及受血者、血透析者,血友病人、静脉吸毒者、注射血制品者、妓女、男性同性恋以及医务人员等高危人群 HCV 感染率明显增高。本病的年龄和性别分布无明显差别,主要与暴露机会多少有关。发病无明显季节性,一年四季均可有病例发生。

(五)预后

病后1年转为慢性的病例占50%以上,慢性病人中约20%可发展为肝硬化,少数病例可演变为肝癌。

(六)预防

严格筛查血液、血液制品及器官移植供者是预防HCV感染的最重要途径。应用第一代抗-HCV试剂盒(含重组抗原C-100-3)筛查(ELISA),可使输血后丙肝减少84%;第二代抗-HCV(酶联免疫法)检测(含C-100-3、5-1-1、C33C、C22片段)筛查,输血后丙肝可减少88%~93%;第三代试剂盒是在第二代基础上加上NS₅区段抗原,可使输血后丙肝进一步减少。对于血制品的有效灭菌灭毒可确保其安全性。严格掌握用血、血制品的标准以减少不必要的感染机率。

针对HCV的疫苗目前正在研究中。Chiron公司曾应用HCV结构域重组多肽E₁和E₂疫苗免疫7只黑猩猩,然后用同一型HCV攻击,其中5只可耐受低剂量的HCV攻击。但是由于HCV的不同基因型及高变异性,使疫苗研制任务处于十分艰巨的状态。

四、丁型肝炎的流行病学

(一)传染源

主要是病人和病毒携带者。

(二)传播途径

与乙型肝炎相似,但不完全相同。可以通过输入带有丁型肝炎病毒(HDV)的血液制品或使用病毒污染的注射器、针头而发生感染。日常生活密切接触含有HDV的体液,通过隐性破损的皮肤、粘膜进入血液。静脉注射毒品的人及性接触传播HDV的危险性明显高于HBV。HDV感染的孕妇围生期有HBV活动性感染时,可以传播给新生儿。在HDV地方性高流行区,如婴儿围生期感染了HBV,出生后可能通过HDV阳性的家庭成员水平传播,而引起HDV/HBV重叠感染。在我国HBV感染有相当部分来自母婴垂直传播,而HDV感染经围生期传播者罕见。

(三)人群易感性

主要是HBsAg携带者,特别是HBsAg阳性的药瘾者及男性同性恋者。

(四)流行特征

HDV感染遍及全球,但各地发病率相差悬殊,同一国家内的感染率也不一致。HDV感染率与HBV感染并不呈平行关系。地中海沿岸特别是意大利南部是HDV地方性高流行区,中东、南美一些地区HDV感染率也相当高。我国HBV感染率虽高,HDV感染率并不一致。我国从25个省、市、自治区的16个不同民族的HBsAg携带者和乙肝病人中,共收集9758份血清进行HDV感染标记的检测,抗-HDV、HDAg及HDV RNA阳性率分别为1.46%,4.25%和3.70%。之后又曾在30个省市调查,仅在16个省市发现有抗-HDV阳性者,平均阳性率为1.15%。这进一步证明我国为丁型肝炎感染低发区。

五、戊型病毒性肝炎的流行病学

(一) 传染源

急性戊型肝炎(戊肝)病人是主要传染源,潜伏末期和急性早期传染性最强。对我国新疆的戊肝病人作前瞻性检测,用免疫电镜检查病人发病前后粪便标本,结果在发病前1~4 d戊肝病毒(HEV)检出率为100%,发病后1~3 d为70%,4~6 d为40%,7~9 d为25%,10~14 d为14%,2周后未再检出。亚临床型感染者数量不少,活动不受限制,是更为重要的传染源。

(二) 传播途径

主要是经粪-口途径传播,水源污染易造成本病的暴发流行,此型所致的发病率的高低、流行持续时间的长短与水源的种类、污染程度、居民与污染水源的接触密切程度及居民生活习惯有明显关系。经污染食物传播可造成本病的流行,集体就餐可在短期内发生众多病例。国内有数起食物型暴发,美、英报道因食入贝壳类食物致散发性戊肝发生。流行期调查发现,戊肝病人家庭接触者的二代发病率显著高于对照家庭,不排除经日常生活接触传播的可能性。本病也可通过移民、旅游、出差、探亲等多种方式,由疫区带到非流行区。

(三) 人群易感性

人群对HEV普遍易感,感染后可产生抗-HEV抗体,对HEV的再次接触具有一定的免疫作用。抗-HEV能在体内持续多久,各家报告不一,有0.5,2,4年,甚至14年者。在数次大流行中观察到,某地区发生戊肝流行,两次间隔20~30年。在5年内有二次流行的地区中第一次流行率高的县,当再次流行时发病率很低;第一次发病低的县,第二次流行时发病率高,显示流行后的相当时期内具有保护作用。

(四) 流行特征

1. 地区分布 呈世界性分布,主要见于亚洲、非洲的一些发展中国家,美、英、法、德和前苏联有散发病例发生。北京医科大学对长春、西安、大同、青岛、杭州、深圳和拉萨等7个城市共计1478例急性散发性病毒性肝炎病人血清学检测表明,该7个城市均有戊肝发生,但分布不均衡,最低占4.3%(拉萨),最高占14.1%(杭州),平均为8.3%。

2. 年龄与性别 1986~1988年我国新疆发生流行,14岁以下、15~39岁、40岁以上年龄组的罹患率分别为0.9%,6.3%和2.9%。上述7城市调查86.4%病例为20~59岁人群,20岁以下及60岁以上病例较少。儿童感染HEV后多表现为亚临床型,由于抗-HEV并非终生存在,到青壮年时期,对HEV免疫力降至最低水平,可再次感染HEV而呈现为临床型病例。本病男性多于女性,男女之比为2.3:1。

3. 季节性 流行性戊肝常有明显季节性,多见于雨季或洪水后,散发型病例四季均可发生,以秋冬季节为高峰。

(五) 预后

戊型肝炎无慢性化倾向,多数病人于发病后4~6周内症状消失,肝功恢复正常。病死率(2.5%)明显高于甲型(0.1%)和乙型(0.9%)肝炎。我国新疆发生戊肝大流行期间,戊肝病人中孕妇的病死率(13.5%)远高于未孕育龄妇女(1.4%)及成年男性(0.29%)。并观察到妊娠早、中、晚期肝炎孕妇的病死率分别为1.50%、8.46%及20.96%。

(六) 预防

采取以切断传播途径为主的综合性预防措施,大力进行卫生宣传教育,特别要加强饮水卫生,注意保护水源,管理好粪便,加强无害化处理,认真贯彻执行食品卫生法,对急性期病人进行隔离。

普通免疫球蛋白预防戊肝无效,疫苗尚在研究中。北京医科大学将含全长 HEV ORF₃ cDNA 片段插入真核表达质粒 pSVL,构建了 HEV cDNA 疫苗,免疫小鼠后引发了抗-HEV 反应,提示 HEV 基因疫苗有可能用于戊肝的预防。

六、庚型病毒性肝炎的流行病学

(一)传染源

庚型肝炎病毒(HGV)携带者及各型庚型肝炎(庚肝)病人为本病的传染源。多数 HGV 急性感染者呈亚临床型或无黄疸型,约 59%的 HGV 感染者显示有 ALT 升高。

(二)传播途径

与 HBV、HCV 相似,主要经血和肠道外途径传播。

1. 经血及血制品传播 Kanda 报告 10 例暴发肝炎病人入院时 HGV RNA(-),输注血浆后 4 例血清 HGV RNA 转阳。Masuko 报道 519 例慢性肾衰竭,维持血透析,接受血透析时间长达 6.0 ± 4.7 年,用 RT-PCR 测得 16 例 (3.1%) HGV RNA(+),1 例阳性长达 16 年。Schmidt 对 2 例输血后 HGV 感染者进行病毒核苷酸(nt)序列分析发现,供血者 2 与受血者 1 的 nt 同源性为 100%,供血者 2 与受血者 2 同源性为 98%,从而从分子水平证实了 HGV 经输血传播的事实。

2. 母婴传播 Feucht 报告 9 例 HGV 感染者母亲的婴儿 3 例感染了 HGV。Moaven 报告 1 例 HGV RNA(+)母亲,产后的脐血中 HGV RNA(-),其新生儿 4 周及 6 周时血清 HGV RNA(+),提示可能为分娩过程或哺乳期传播。但亦有报告,阳性母亲的子女有未受感染者,如 Lin 报告 3 例剖宫产 HGV RNA(+)孕妇的婴儿无一例 HGV RNA(+)

3. 静脉吸毒(IVDU)传播 实质上属经血传播。Zuckerman 对 112 例 IVDU 者进行抗-HGV 检测,阳性率高达 11.6%。

4. 其他途径 如性接触传播、医源性传播、纹身后 HGV 标志转阳者有零星报告。还有不少散发病例无明确危险因素查出,其确切传播途径有待进一步研究证实。目前尚未见有通过肠道传播 HGV 的报道。

HGV 感染呈全球性分布,人群普遍易感。世界各地不同人群的感染情况报道不一。西欧在自然人群中 HGV RNA 阳性率为 0.5%,美国供血员中 ALT 正常组为 0.8%~1.7%,ALT 异常组为 1.5%~3.9%,其他国家供血员中感染率不一,如德国 4.7%,意大利 1.0%,日本 0.5%,越南 5.7%,我国 2.0%~7.5%。

由于自发现 HGV 以来为时尚短,有关流行病学特征尚需积累更多资料进一步阐明。

(三)预后

至于 HGV 的致病性问题,目前尚有争议。一些学者认为 HGV 并不致病,理由为:①HGV 基因组无核心区,提示为缺陷病毒;②2 只黑猩猩感染 HGV 后,观察 6 年余,抗体持续(+),但无肝炎征兆;③多数带毒者 ALT 正常;④合并 HBV 和 HCV 感染时,并不加重病情。也有不少报道认为感染 HGV 后,可表现为急、慢性肝炎,病情较轻,组织学改变轻微,转归较好。也

有报告 HGV 诱发暴发性肝炎者。尚待更多临床资料积累。

(四) 预防

同丙型肝炎。严格掌握输血标准,提高血源质量,目前尚未将抗-HGV 作为筛选血液的必要指标。

(张玲霞)

第二章 甲型肝炎病毒分子生物学

肝炎是一种古老的疾病,有人推测,人类肝炎病毒感染的历史可以追溯到 8 世纪。在微生物学家证实自然界存在病毒后不久,1908 年 McDonald 提出了肝炎的致病原可能是病毒的假设。1942 年,通过给健康人口服肝炎病人的十二指肠内容物证实了肝炎的病毒病因假设。根据流行病学、血清学研究以及临床和实验室观察,1947 年肝炎被区分为两种类型:传染性肝炎被命名为甲型肝炎;血清型肝炎被命名为乙型肝炎。这种分类 1977 年被世界卫生组织承认。1973 年 Feinstone 等采用免疫电镜技术从实验感染的志愿者粪便中观察到甲型肝炎病毒。1979 年 Provost 和 Prosner 等分别报道利用体外细胞培养分离甲型肝炎病毒成功。1981 年 von der Helm K 等克隆了甲型肝炎病毒基因组的部分 cDNA,1983 年 Ticehurst 等完成了甲型肝炎病毒全基因组的分子克隆。此后,对甲型肝炎病毒分子生物学的研究不断取得新的进展。

一、甲型肝炎病毒的基本特征

甲型肝炎病毒在分类学上属小 RNA 病毒科(*Picornaviridae*)嗜肝病毒属(*Hepatovirus*, 有人建议用 *Heparnavirus*)。小 RNA 病毒科原有 4 个病毒属:肠道病毒属(*Enterovirus*)、心脏病毒属(*Cardiovirus*)、鼻病毒属(*Rhinovirus*)和口疮病毒属(*Aphthovirus*)。1991 年国际病毒分类委员会第 5 次报告中为甲型肝炎病毒设立了嗜肝病毒属。

甲型肝炎病毒最初被命名为肠道病毒 72 型(*Enterovirus* 72)。其病毒形态、基因组的基本结构,以及病毒编码的衣壳蛋白和非结构蛋白的基本构成和生物学特性等,具有小 RNA 病毒的共同特点:(1)病毒基因组为线性正股单链 RNA,全长约 7 480 核苷酸(nt),3'端有聚腺苷酸尾,基因组 RNA 具有感染性。(2)病毒核壳没有包膜,核壳是直径 27 nm 的 20 面体立体对称颗粒,由 4 种衣壳蛋白质组成,包含 60 个结构单位。(3)病毒基因组编码单一的多聚蛋白质前体,经翻译后酶切降解产生衣壳蛋白和非结构蛋白;病毒的复制过程发生在宿主细胞胞浆中。

但是,甲型肝炎病毒具有许多与肠道病毒不同的特点:(1)甲型肝炎病毒只有一个血清型(*serotype*),而肠道病毒则有多个血清型。(2)甲型肝炎病毒对有机溶剂和理化因子的抵抗力较其他小 RNA 病毒强,能够耐乙醚,其酸碱耐受性和热稳定性明显强于肠道病毒。在 60℃ 4 h 和室温保存 4 周的条件下仍保持感染活性(80℃ 5 min 可完全灭活)。Mg²⁺ 和 Ca²⁺ 可以增强甲型肝炎病毒的热耐受能力。甲型肝炎病毒对紫外线敏感,5%~8% 甲醛和 70% 乙醇可使甲型肝炎病毒迅速灭活。1:4 000 福尔马林作用 72 h 可使甲型肝炎病毒失去感染活性而保持免疫原性。不耐冷冻干燥,但可抵抗 2%~5% 来苏尔和 200 ppm 有效氯 1 h 以上。(3)野毒型甲型肝炎病毒在细胞培养中的增殖水平很低,不产生细胞病变,易于在细胞培养中产生持续感染;野毒型甲型肝炎病毒感染宿主细胞后,不改变细胞的蛋白合成。(4)许多抑制其他小 RNA 病毒增殖的抗病毒药物,不能影响甲型肝炎病毒的复制。(5)具有特异的嗜肝性,甲型肝炎病毒感染可以导致肝细胞损伤。(6)病毒基因组及基因编码产物与肠道病毒的同源性相