

医学专题讲座选

(二)

(传染病临床讲座)

中国人民解放军战士出版社

医学专题讲座选

(二)

(传染病临床讲座)

医学专题讲座选

(二)

(传染病临床讲座)

第三军医大学《传染病临床讲座》编写组

*

中国人民解放军战士出版社出版

新华书店北京发行所发行

中国人民解放军第七二四工厂印刷

*

787×1092毫米16开本 17.5印张 436,000字

1980年12月第1版 1980年12月南京第1次印刷

印数 0,001—9,000

书号 14185·4

定价 1.80元

前 言

目前，有些传染病仍为危害人们健康的常见病、多发病。如不注意，还可广泛流行，危害严重。因此，积极贯彻“预防为主”的方针，努力掌握有关传染病的基础理论和基本技能，熟悉各种传染病的流行规律和诊治特点，做到无病早防，有病早治，对于控制和减少传染病的发生，保障人民健康和部队战斗力，促进社会主义现代化事业的发展，具有重要的意义。

为此，我们将过去教学中的部分资料，结合近年来国内外传染病学进展情况，运用专题讲座的形式，编写了这本《传染病临床讲座》。全书共分二十四章，主要介绍各种传染病的诊断、鉴别诊断、预防和治疗等问题，供具有一定临床实践经验的传染病专业医务人员参考。

在编写过程中，得到了三〇二医院的关心和支持，在此表示衷心的感谢。由于我们的专业知识及临床实践经验不足，书中一定有不少缺点甚至错误，恳请传染病学方面的老前辈及同道予以批评和指正。共同为早日实现医学科学技术的现代化贡献力量。

第三军医大学《传染病临床讲座》编写组

一九七九年元月

目 录

第 一 章	肝炎病毒研究的进展概况	顾长海(1)
第 二 章	重症病毒性肝炎的诊治	向居正(13)
第 三 章	慢性病毒性肝炎诊治中的几个问题	向居正(24)
第 四 章	黄疸的基础知识及鉴别诊断	杨宗才 刘为纹(34)
第 五 章	常用肝功能试验的临床应用	冷泰俊(46)
第 六 章	细菌性痢疾防治中的几个问题	向居正(64)
第 七 章	中毒型菌痢的诊治	向居正(72)
第 八 章	有关阿米巴病研究的进展	302 医院 徐锡权(77)
第 九 章	伤寒的临床与治疗进展	蔡英秀(86)
第 十 章	细菌性食物中毒的诊断和防治	胡仕琦(93)
第 十 一 章	中枢神经系统感染的诊断与鉴别诊断	胡仕琦(103)
第 十 二 章	流行性感冒的研究进展	王守良(113)
第 十 三 章	皮疹与传染病	余曼英(123)
第 十 四 章	钩端螺旋体病的防治	蔡英秀(129)
第 十 五 章	流行性出血热的诊治	冷泰俊 费淑媛(138)
第 十 六 章	疟疾的防治	向居正(148)
第 十 七 章	血吸虫病诊断治疗的进展	胡仕琦(156)
第 十 八 章	微生物感染的免疫	俞树荣(166)
第 十 九 章	传染病中发生的弥漫性血管内凝血	程懋坪(190)
第 二 十 章	感染性休克	余曼英(207)
第 二 十 一 章	抗菌素在传染病中的应用	余曼英(217)
第 二 十 二 章	糖皮质激素在传染病的应用	李奇芬(233)
第 二 十 三 章	水和电解质的平衡及其临床应用	302 医院 徐锡权(240)
第 二 十 四 章	预防接种	李奇芬(264)

第一章 肝炎病毒研究的进展概况

自从 Blumberg 发现乙型肝炎抗原以来,近十余年对肝炎病毒的研究进展十分迅速。虽然有关肝炎病毒的分离工作尚未完全解决,但对甲、乙二型肝炎病毒,尤其是乙型肝炎病毒的超微结构、理化性质、抗原—抗体系统、检测方法、动物模型等方面,已取得了显著的成就。至于非甲、非乙型肝炎病毒的情况了解尚少。

一、乙型肝炎病毒

(一) 乙型肝炎病毒相关颗粒: 1968年 Bayer 和 Blumberg 等在乙型肝炎抗原阳性的血清中,首先发现了直径大约为22毫微米的小球形颗粒和管形颗粒,其直径不甚一致,变化范围是15—25毫微米。它们的表面似乎有一种亚单位结构,但非规则的几何图案。1970年, Dane 等在乙型肝炎抗原阳性血清中又发现了一种更复杂的双层结构,直径42毫微米,外壳厚度7毫微米,内含一个28毫微米的电子浓密的核心,少数还可看到电子稀疏的“空核”,此双层结构称为丹氏颗粒,其表面形似小球形颗粒,但大小比小球形颗粒均匀得多,而且核心的大小也极均匀,外形呈正二十面体。

Kim 等用已知浓度的乳胶细珠混于浓缩200倍的22毫微米颗粒纯化制备品中,测得每毫升原始血清含 3.35×10^{13} 个颗粒,根据这一浓度和测得的颗粒分子量,可推算出每毫升血清所含的22毫微米颗粒是134或194微克。

不同的乙型肝炎抗原阳性血清,三种颗粒相对数量差别很大。Bond 等在纯化的制备品中,测得小球形颗粒、管形颗粒和丹氏颗粒的相对数量是1730、120和1之比,即乙型肝炎病人周围血液中22毫微米颗粒的浓度很大,而丹氏颗粒浓度较低。大多数慢性抗原携带者血清中丹氏颗粒的数量为每毫升 10^8 ~ 10^9 个,不同病例血清的含量相差悬殊。

已知小球形颗粒含有蛋白质、多糖和脂肪。经分析而知,这种脂肪和其它“有囊膜病毒(enveloped viruses)”所含的混合脂相似。用醚或氟化乙烷等将脂肪去除后,并不破坏其抗原性,表明其抗原性与脂肪成分无关。所含的蛋白质经电泳法分离出6—9种多肽,其中2—3种系糖蛋白。这种颗粒在氯化铯中的浮密度是1.20—1.22。丹氏颗粒因其浓密的核心含有蛋白质和去氧核糖核酸(DNA),故浮密度(1.25)比小球形颗粒为大,其全核浮密度是1.36,“空核”是1.30。

(二) 乙型肝炎抗原—抗体系统:

1. 表面抗原—抗体系统: 乙型肝炎表面抗原(HBsAg)是在乙型肝炎病毒遗传基因控制下产生的一种脂蛋白。上述三种颗粒的表面均有HBsAg决定簇,证据是当含三种颗粒的制备品加入乙型肝炎表面抗体(抗-HBs)血清后,三种颗粒就共同形成聚合体。HBsAg的组成是很复杂的,双向免疫扩散法中抗原—抗体结合所形成的沉淀线可以出现次级“支线”,这表明抗原颗粒个体上存在着多于一种的抗原决定簇。一种称为a的“组”特异决定簇为一

切 HBsAg 颗粒所共有。此外,每个颗粒上还有两种“型”特异决定簇: d 或 y, w 或 r。d 和 y, w 和 r 在 HBsAg 颗粒上是彼此排斥的,它们几乎不会同时出现于同一病人血清中。依据“组”和“型”决定簇,可将 HBsAg 分成 adw, ayw, adr 和 ayr 四个主要亚型,但 ayr 少见。“组”决定簇 a 还可分成 a_1 、 a_2 和 a_3 , 它也反映病毒基因型的差异。从此,亚型就增至 8 种,即 a_1yw 、 $a_{2.1}yw$ 、 $a_{2.3}yw$ 、 a_3yw 、ayr、 $a_{2.1}dw$ 、 a_3dw 和 adr。

“型”决定簇 w 还可分成 w_1 、 w_2 、 w_3 和 w_4 , 另外还有 g、n、q、x 和 t。而且还可在此基础上继续细分,但目前只有在少数实验室才能进行这一工作。受某一亚型传染源传染的患者,除个别突变者外,其抗原亚型必然与其传染源的亚型完全相同,即 HBsAg 在传代中一般不改变型特异性,因此检测 HBsAg 亚型为追踪传染源、分析传播途径提供了一种可靠的方法。不同亚型病例可能有不同的临床特征,但是否就有不同的临床意义,尚无明确的结论。目前一般倾向于 HBsAg 亚型同临床特征的关系乃是反映了流行病学因素的不同,而不是在于病毒亚型之间内在生物学特性的差异。

HBsAg 亚型分布有明显的地理差别。d/y 系,在北美和北欧为 d、y 交错区;太平洋地区、我国内地和日本以 d 为多;非洲、大洋洲和地中海沿岸以 y 为多。w/r 系,在美洲、欧洲、非洲和大洋洲以 w 为多;太平洋地区以 r 为多,太平洋远东区可能是 r 的先祖区。我国近邻朝鲜大多为 adr,日本南部大多是 adw,北部大多是 adr。国内部分地区所调查的 HBsAg 亚型分布和世界已知的亚型分布大体一致。北京和河南收集的 592 份血清 HBsAg 亚型以 d 为主 (91.8%), 其中 adr 占绝对优势 (83.8%), 华北、华南和华东沿海各地亚型分布特点和北京、河南相似,而西藏、新疆和内蒙少数民族则以 ayw 为多。Blumberg 来华讲演时曾指出,考虑到中国内地,朝鲜和日本北部亚型的特点,认为日本北部居民可能是由中国经朝鲜迁徙而来的。也就是说,现今亚型地理分布主要反映了亚型起源的地点和人群迁徙的影响,而和人群的易感性无关。

在急性乙型肝炎潜伏期的血液中开始出现 HBsAg,当转氨酶开始上升时其滴度达到高峰,急性症状出现后,血中 HBsAg 滴度随之下降,于恢复期的初期自血中消失。慢性 HBsAg 携带者,血中 HBsAg 可持续很长时间。HBsAg 阳性是乙型肝炎病毒感染的直接证据。

HBsAg 的相应抗体称为抗-HBs。它可以中和乙型肝炎病毒的传染性,是一种保护性抗体。抗-HBs 出现于急性肝炎的恢复期,在血中维持的时间可很长,若此抗体形成充分,就可使机体获得持久或终身免疫力。Woolf 等报告,暴发型肝炎发病初期血中即出现了抗-HBs,而 HBsAg 消失很早,这与一般急性肝炎抗-HBs 出现较晚形成鲜明对照,表明暴发型肝炎抗体反应亢进。推测因脾脏是产生抗-HBs 的主要场所,大量的抗-HBs 充斥门静脉血,它和受感染的肝细胞释放的 HBsAg 在肝窦中结合,形成大量免疫复合物,发生局部过敏坏死反应 (Arthus reaction),引起肝细胞缺血性坏死,是酿成暴发型肝衰竭的机制之一。

2. 核心抗原—抗体系统: Almeida 等采用 NP-40 去垢剂去除丹氏颗粒外壳,使核心裸露出来后,发现能被一些抗-HBs 阴性的乙型肝炎恢复期血清所凝集,证明此血清有凝集核心的抗体,而核心含有和 HBsAg 性质不同的抗原,此抗原被命名为乙型肝炎核心抗原 (HBcAg)。当丹氏颗粒丰富的制备品以蔗糖密度梯度沉淀 (sedimentation in sucrose density gradients) 时,HBcAg 和丹氏颗粒处于相同的梯度,与其他两种颗粒分开。丹氏颗粒经去垢剂处理后,HBcAg 则和 28 毫微米的核心处于相同的梯度,而和 HBsAg 分开。实验感染乙型肝炎的猩猩,在其肝细胞核中发现了 HBcAg。荧光乙型肝炎核心抗体 (抗-HBc) 血清只能

使肝细胞核着荧光, 而荧光抗-HBs则只能使肝细胞浆着荧光, 表明HBcAg和HBsAg这两种抗原在肝细胞的不同部位合成和聚集。通过电镜显微照片, 在受感染的人和猩猩的肝细胞核中观察到了与丹氏颗粒核心相同的结构, 似乎就是能结合荧光抗-HBc的核心抗原颗粒。上海资料报告, HBsAg阳性的重症肝炎患者尸解肝脏中HBcAg阳性率比肝硬化和HBsAg携带者的尸解肝脏中HBcAg阳性率为高。自尸肝中提取的HBcAg与抗-HBc形成的免疫复合物, 在免疫电镜下观察可见凝集的HBcAg颗粒呈刺状突起, 肝超薄切片在细胞核内也观察到了HBcAg颗粒。HBcAg仅能在肝细胞核中检出, 或在纯化丹氏颗粒外壳裂解后方能测出, 一般不在血清中出现。

HBcAg的相应抗体称为抗-HBc。含抗-HBc而HBsAg阴性的血液仍有传染性, 看起来它不是保护性抗体, 和感染的恢复无关, 可能反映乙型肝炎病毒在体内复制, 是最近或仍在感染的指标。它出现于急性肝炎急性期肝脏发生损害时, HBsAg高峰之后, 持续时间较抗-HBs短。实际上在急性肝炎和一切慢性HBsAg阳性肝病都可有此抗体, 推测它可能和肝脏损害有一定关系。不少HBsAg阴性的慢性活动性肝炎和隐源性肝硬化病例血清中可测出抗-HBc, 表明这类病例的肝脏病变也是乙型肝炎病毒慢性感染的后果。Magnius等报告慢性肝炎和HBsAg携带者抗-HBc阳性率高达90—100%。上海资料报告抗-HBc在正常人阴性, 慢性肝炎和HBsAg携带者阳性率60%, 原发性肝癌高达80% (补体结合法)。血清中抗-HBc比抗-HBs出现早而且滴度高, 这可能是因为HBsAg近似于人体固有的脂蛋白性质, 产生抗体的能力很弱之故。见表1。

表1 HBsAg、抗-HBc 和抗-HBs 相互关系的临床意义

HBsAg	抗-HBc	抗-HBs	临 床 意 义
+	-	-	急性乙型肝炎初期;
+	+	-	急性乙型肝炎中期、后期; 乙型肝炎病毒持续感染;
-	+	-	急性乙型肝炎恢复早期; 乙型肝炎病毒持续感染(抗-HBc滴度高); 有乙型肝炎病毒感染史(抗-HBc滴度低)。
-	+	+	急性乙型肝炎恢复期以后; 有乙型肝炎病毒感染史。
-	-	+	急性乙型肝炎恢复期以后; 有乙型肝炎病毒感染史; 有再三出现HBsAg史。

3. e 抗原—抗体系统: 1971年Magnius等在HBsAg阳性血清中首先发现了乙型肝炎e抗原(HBeAg), 它既不同于已知的表面抗原决定簇a—d、y、w、r, 也不同于HBcAg。其分子量大于IgG而小于IgM, 沉淀系数是12S, 在氯化铯中的浮密度为1.29, 用类脂质染色法不能着色, 故不是脂蛋白。用免疫扩散法而得的HBeAg同其抗体形成的沉淀线, 用电镜不能观察到丹氏颗粒或其它颗粒聚集体, 提示HBeAg是一种非颗粒性抗原, 可能是宿主对乙型肝炎病毒感染起反应的一种可溶性蛋白。HBeAg不耐热, 加热60℃10—15分钟可迅速破坏其抗原性。目前已知它含有两种抗原性不同的成分e₁和e₂, 二者的比例在不同个体差异很大。e₁抗原于乙型肝炎病毒感染后出现并持续阳性, 慢性肝炎阳性者几乎100%, 携带者85%以上呈阳性; e₂抗原则仅于肝功能受损害的HBsAg阳性血清中方能检出。

电镜检查和DNA杂交试验证实HBeAg和丹氏颗粒数量呈平行关系, HBeAg阳性者丹氏

颗粒多。Neurath证明, HBeAg只见于有丹氏颗粒和管形颗粒的血清中, 而不存在于只有小球形颗粒的血清中。同时有证据表明它和DNA多聚酶活性也呈平行关系。一组慢性乙型肝炎病毒感染病例对比研究显示, HBeAg阳性组平均DNA多聚酶活性为 $367 \pm 78 \text{ CPM}$ (每分钟脉冲计数), 平均丹氏颗粒计数为HBsAg颗粒总数的4.4%; HBeAg阴性组平均DNA多聚酶活性为 $40 \pm 6.9 \text{ CPM}$, 平均丹氏颗粒计数为0.6%, 说明HBeAg的出现同DNA多聚酶活性升高及血循环丹氏颗粒数量增多相关。此外, Hess发现, 肝细胞核内检出HBcAg的患者, 其血清HBeAg阳性率较高。

在急性肝炎, HBeAg出现于HBsAg刚刚阳性之后的潜伏期和急性期中, 多呈暂时性存在, 检出率较低, 约4—25%。但急性期检出率高于恢复期。重症肝炎高于轻症肝炎, 如乙型亚急性肝坏死型HBeAg检出率高达67—83%, 乙型暴发型肝炎HBeAg检出率约50%。急性肝炎病程初期HBeAg一过性阳性者, 一般不易慢性化, 仅持续阳性者才有向慢性肝炎和肝硬化发展的趋势。HBsAg携带者年龄越小, HBeAg阳性率越高。HBsAg一时阳性的急性病例血中一般测不出HBeAg。

慢性肝炎HBeAg检出率高于急性肝炎, 慢性肝炎活动期高于稳定期, 慢性活动性肝炎高于慢性持续性肝炎, 肝硬化高于慢性肝炎。HBeAg阳性的慢性活动性肝病, 其肝功能变化和组织学损害大多较重。

HBeAg只能在HBsAg阳性血清中检出。已有确凿的证据表明, HBeAg阳性的母亲可垂直传染其子女。

由这些现象可知, HBeAg和感染有密切关系, 反映乙型肝炎病毒的存在和复制, 并和肝脏的病理损害有一定联系。

关于HBeAg的来源和性质问题尚有争论。现认为血清中的HBeAg有两种存在形式, 一种是游离形式, 另一种是含于丹氏颗粒内部。用吐温80将丹氏颗粒外壳和核心分开后, 就可释出HBeAg, 表明HBeAg存在于丹氏颗粒外壳和核心之间。用免疫电镜观察, 业已证明抗-HBe血清能特异性地凝集丹氏颗粒, 所以丹氏颗粒表面也可能有一部分HBeAg, 这与前述HBeAg是一种非颗粒性抗原的说法不同。Trepo等用免疫荧光技术观察到HBeAg也存在于肝细胞浆中, 认为HBsAg和HBeAg二者都是在肝细胞浆中合成并包在核心上形成完整的丹氏颗粒。这种设想意味着HBeAg也是乙型肝炎病毒复制中合成的剩余产物。鉴于HBeAg和丹氏颗粒相关DNA多聚酶的关系极为密切, 故Norkrans等认为HBeAg可能是DNA多聚酶的蛋白质, 或者是连接丹氏颗粒HBcAg和HBsAg的一种基质蛋白(matrix protein), 然而他们并不排除HBeAg是宿主对乙型肝炎病毒复制的特异反应的产物这一可能性。也有人认为HBeAg属IgG, 而抗-HBe则是IgG的抗体, 这种说法同样未被证实。Arnold用免疫荧光技术检查HBsAg和HBeAg阳性患者肝组织切片的研究证明, HBeAg也存在于肝细胞核内, 而且同一核内常常同时有HBeAg和HBcAg, 但少数核内仅有HBcAg或HBeAg, HBeAg未能在肝细胞浆中检出。用非荧光抗-HBe预先处理标本, 然后加入特异荧光抗-HBe, 核内HBeAg显现明亮的荧光; 用非荧光抗-HBe预先处理标本, 然后加入特异荧光抗-HBe, 核内则无荧光显现, 表明核内HBeAg和HBcAg决不是同一抗原。

HBeAg相应的抗体称乙型肝炎e抗体(抗-HBe), 常出现于HBsAg或抗-HBs阳性的血清中, 但急性肝炎仅在恢复期存在, 慢性肝炎仅在稳定期存在。Cappel等报告, 慢性持续性肝炎和慢性HBsAg携带者抗-HBe阳性率约50%, 而慢性活动性肝炎仅为6%。表明抗-H

HBe阳性是病情好转或预后良好的指标。HBsAg携带者年龄越大, 抗-HBe阳性率越高。此抗体阳性的母亲对其子女传染者很少; HBsAg阳性的血液若含抗-HBe, 很少引起输血后肝炎。

Shikata新近的研究表明, HBeAg阳性血清稀释 10^{-8} 倍可引起乙型肝炎病毒感染, 而接种同量稀释 10^{-2} 和 10^{-5} 倍的抗-HBe阳性血清则不引起乙型肝炎病毒感染。接种病毒剂量的大小和HBsAg出现的潜伏期长短呈相反关系, 因病毒繁殖需要一定长的时间, 随繁殖周期的不断重复, 释放入血循环中的HBsAg方能达到可被测出的水平, 接种病毒的剂量越大, HBsAg达到可测出水平所需的时间越短。故按接种后的潜伏期推算, 似乎未稀释的抗-HBe阳性血清中所含病毒数量比稀释 10^{-8} 倍的HBeAg阳性血清中病毒数量还少, 即HBeAg阳性血清比抗-HBe阳性血清传染性强 10^8 倍。抗-HBe阳性血清与HBeAg阳性血清正相反, 所含的丹氏颗粒数量很少, 也测不出DNA多聚酶活性。

新近, Fay对HBeAg和抗-HBe有关预后的意义提出了不同的看法。他依据HBeAg不一定在肝脏急性炎症消退前消失, HBeAg消失也不一定表明肝脏炎症消退, 以及部分慢性肝炎病例抗-HBe可以阳性, 认为HBeAg和抗-HBe对判断肝炎的预后并不是很有价值的指标。

除了上述三种业经肯定了的抗原-抗体系统之外, 1977年Rizzetto等又报告了一种和乙型肝炎病毒相关的新抗原-抗体系统, 其在免疫学上和HBsAg、HBcAg以及HBeAg迥然不同, 称为 δ 抗原-抗体系统。他们认为 δ 抗原也是乙型肝炎病毒感染的特异性抗原。直接免疫荧光技术证明, 它只存在于慢性HBsAg阳性肝病的肝细胞核内, 而HBsAg阴性病例、无症状的HBsAg慢性携带者和急性自限性肝炎恒为阴性。用乙型肝炎病毒各种抗原相应的免疫荧光抗血清染色、免疫阻抑试验和免疫吸收试验证明, δ 抗原具有特异性和独立性。特异性专一的荧光抗-HBc和含 e_1 、 e_2 沉淀抗体的HBsAg阳性血清, 不能使 δ 抗原阳性的肝细胞核着荧光, 表明它和HBcAg和HBeAg是彼此无关的。用部分纯化的 e_1 、 e_2 抗原和抗体分别做吸收试验和阻抑试验进一步肯定它和HBeAg无关。电镜观察尚未能确定其超微结构, 只是在其阳性的肝细胞核内观察到了一种颗粒状染色质丛。本抗原的性质尚不清楚, 从它出现于肝细胞核内有HBcAg的同一疾病类型等情况来看, 推测它可能同丹氏颗粒核心有密切关系。

δ 抗原的相应抗体称 δ 抗体(抗- δ), 它仅存在于HBsAg阳性的血清中, 肝脏有病变的患者血清中检出率较高, 但调查过抗- δ 检出率的病例尚很有限。已发现抗- δ 和抗-HBc的滴度呈相反关系, 即此抗体滴度高者, 彼抗体滴度则低。在一些肝细胞核有 δ 抗原的患者血清中, 也可检出抗- δ 。本抗体和抗-HBc一样既不反映抗原的清除, 也不反映感染的恢复, 可能是反映乙型肝炎病毒复制的另一项血清学指标。目前有关此抗原-抗体系统的文献甚少, 是否肯定就是乙型肝炎的特异性抗原-抗体系统, 有待注意今后的研究动向。

(三) 丹氏颗粒核心DNA多聚酶,

1. DNA多聚酶的发现和鉴定: 1971年Hirschman等从三份HBsAg阳性血清超速离心的制备品中发现了DNA多聚酶活性, 这一发现以后得到了Kaplan和Krugman等的证实。丹氏颗粒浓度相对高的病人血清易测出此酶活性, 而HBsAg阴性血清和高度纯化的22毫微米颗粒制备品则不能测出。

Robinson等发现, 去垢剂处理丹氏颗粒之前, DNA多聚酶相关颗粒可被抗-HBs血清沉淀, 而不能被抗-HBc血清沉淀, 同抗-HBs血清发生的沉淀反应能被纯化22毫微米颗粒所阻断; 经去垢剂去除丹氏颗粒外壳之后, 酶颗粒可被抗-HBc血清沉淀, 而不能被抗-H



HBs血清沉淀，同抗—HBc血清发生的沉淀反应不能被纯化22毫微米颗粒所阻断。

Kaplan等发现丹氏颗粒丰富的HBsAg制备品经蔗糖密度梯度沉淀后，此酶活性和丹氏颗粒处于相同的梯度。当用去垢剂处理之后，此酶则沉淀于HBcAg密度范围内。但其平均密度略大于HBcAg的平均密度，说明它和丹氏颗粒的核心亚群相关。

2. DNA多聚酶的基本作用：DNA多聚酶的基本作用是催化DNA的生物合成。DNA合成是在DNA多聚酶的作用下，通过DNA引物的生长末端3'—OH与四种脱氧核苷酸的5'—磷酸基形成磷酸二酯键来完成的，DNA链的增生按5'—3'顺序进行，而且加到链上的每种脱氧核苷酸是按模板DNA的碱基配对互补规律进行的。也就是说，此酶有两个作用底物，其一是游离3'—OH基的引物末端，其二是5'—磷酸—脱氧核苷酸。丹氏颗粒核心内的环形双股DNA充当DNA多聚酶反应的引物—模板。用NP—40处理丹氏颗粒后，DNA多聚酶反应的放射性同位素标记的产物³H—DNA经十二烷基硫酸钠（SDS）裂解核心而释放出来，再经超速离心分析而知其沉淀系数为15S，可被DNA酶I分解成酸溶性。用电镜观察15S放射带，唯一看到的是长度0.78微米的环形双股DNA分子，与从丹氏颗粒核心内提取的DNA是一样的。

3. DNA多聚酶的临床动态变化和意义：急性肝炎潜伏期的后期，即HBsAg出现之后，血清中开始可测出DNA多聚酶活性，其高峰在HBsAg高峰之前，当转氨酶上升时，此酶活性急剧下降。Cappel观察的急性肝炎DNA多聚酶动态变化是，发病后1—6日80%病例阳性，病程1—2个月时绝大部分转阴。慢性乙型肝炎病毒感染血中可能测出不同水平的DNA多聚酶活性，慢性活动性肝炎阳性率显著高于慢性持续性肝炎。此酶水平反映血清中丹氏颗粒的含量，若持续阳性则反映体内乙型肝炎病毒在不断增殖，因为DNA的生物合成需要DNA多聚酶，所以也就为病毒增殖所需要。

4. DNA多聚酶抑制因子：部分乙型肝炎患者血清中有DNA多聚酶抑制因子，证据是受检血清制备品加入标准DNA多聚酶，然后测定其氚化三磷酸胸腺嘧啶脱氧核苷（³H—TTP）的掺入能力，和对照血清比较，可见³H—TTP掺入能力降低，即说明DNA多聚酶的作用受到血清中抑制因子的抑制。DNA多聚酶抑制因子在急性肝炎病程初期阳性率较高，一般呈暂时性存在，少数可持续阳性1—2个月。慢性活动性肝炎阳性率约10%，而慢性持续性肝炎

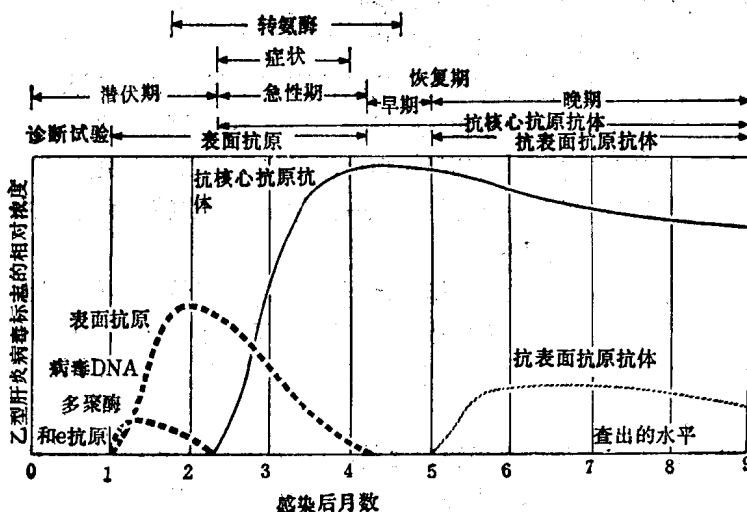


图1 急性乙型肝炎血液检查指标动态变化曲线图

和HBsAg健康携带者均为阴性。该因子可能属于抗体性质,因为经10—40%的蔗糖梯度超离心后,它结合于IgG和IgM沉淀层,而且其抑制DNA多聚酶活性的作用尚能被IgG和IgM抗血清所阻断。鉴于它在急性肝炎病程中出现很早以及出现于部分慢性活动性肝炎病例血清中,推测可能同病毒的复制有关,并有估计予后的价值。

(四) 丹氏颗粒核心环形双股DNA: Robinson等用平衡离心法(equilibrium centrifugation)先自血清中提纯丹氏颗粒,用去垢剂处理除去外壳,再用区带沉降法分离出丹氏颗粒核心,继之用SDS使核心裂解,在电镜上就可观察到长度一致的环形双股DNA分子。测量225个分子所得的平均长度是 0.78 ± 0.09 微米,这符合 1.6×10^6 道尔顿的分子量。Griffith等直接在电镜座上把纯化丹氏颗粒制备品溶解于硫氰化锂中观察,唯一能识别出的核酸也是0.78微米的环形DNA。其实这种环形“双股”DNA大部分是双股的,小部分是单股的。一般的说,病毒或是双股的,或是单股的,象这种DNA结构是很少见的,这可能说明为何乙型肝炎病毒比较特殊。

(五) 乙型肝炎病毒相关颗粒的生物学含义:

1. 丹氏颗粒与乙型肝炎完整病毒的关系: 由于丹氏颗粒中含有环形双股DNA,使得乙型肝炎的三种颗粒中只有丹氏颗粒是乙型肝炎完整病毒的备选对象。首先,它的直径是42毫微米,恰好符合能穿过52毫微米孔径滤膜的乙型肝炎病毒体的大小;其次,大多数慢性HBsAg携带者血清中丹氏颗粒的数量是 10^{5-6} 个/毫升,和稀释 10^{-7} 倍的混合血清接种1毫升能引起乙型肝炎病毒感染的观察相符合。Thomssen等新近用纯化丹氏颗粒制备品实验感染黑猩猩初步获得成功,受染动物血清中测出了乙型肝炎病毒相关DNA多聚酶、HBsAg、HBeAg和抗-HBc,并在肝细胞核内发现了HBcAg。目前,丹氏颗粒就是乙型肝炎完整病毒体的看法已被普遍接受。

2. 22毫微米颗粒与缺损—干扰性病毒的关系: 乙型肝炎病毒复制时就象许多动植物病毒复制时一样,均形成大量由病毒外壳组成,不含核酸或仅含有大缺损的DNA的非传染性不完全病毒颗粒。这种不完全性的病毒颗粒产生的数量远远超过同时产生的完整病毒的数量,能成功地和完整病毒进行竞争,从而特异性地干扰同种完整病毒在细胞内复制,所以称这种不含核酸或DNA大缺损的颗粒叫“缺损—干扰性病毒颗粒(defective interfering particles)”。不含核酸的22毫微米颗粒就属于这种颗粒。由于大多数HBsAg阳性血清中22毫微米颗粒在数量上远远超过丹氏颗粒,其占压倒优势的干扰作用使得丹氏颗粒不易在细胞培养中繁殖成功。鉴于缺损—干扰性病毒颗粒的影响,使具有传染性和细胞致病性的完整病毒复制减少,而构成慢性非细胞致病性或致病性较弱的感染。血清22毫微米颗粒浓度很高、持续时间很长和病理损害很轻的乙型肝炎病毒感染,可能就是属于这种情况,当然不否定免疫反应的影响。

鉴于血清中大量22毫微米颗粒并无传染性,所以如果欲判断传染性的强弱,测定HBeAg和DNA多聚酶比测定HBsAg更有意义。

(六) 乙型肝炎病毒的复制: 自血清中提取的丹氏颗粒,其核心内的环形双股DNA分子可能就是乙型肝炎病毒的基因组,它比任何已知病毒的双股DNA均小,分子量为 1.6×10^6 道尔顿。它携带的遗传信息只能为100,000道尔顿分子量的蛋白质编密码,所以乙型肝炎病毒的复制所需要的合成信息不可能都由这个DNA分子提供,相当一部分要依赖宿主本身的基因。22毫微米颗粒含有6—9种多肽,这些多肽的分子团总量是320,000—490,000道尔顿,那么理论上合成这些多肽编密码就需要更多的遗传信息。然而,22毫微米颗粒本身实际上缺乏完

全的病毒基因组，为不含DNA的不完全病毒颗粒或病毒外壳，不能独立复制，只有借助完整病毒才能复制。

Edgington描述了乙型肝炎病毒复制的过程：乙型肝炎病毒依靠其粘附性蛋白质 (attacher protein) 外壳和肝细胞接触，进入肝细胞浆中脱去外壳，其环状DNA基因组运至肝细胞核内，一方面在胞核内进行DNA复制；鉴于胞核内的DNA不能直接控制胞浆中蛋白质合成，故另一方面将基因组的遗传信息“转录 (transcription)”给 mRNA (信使核糖核酸—控制蛋白质合成的直接模板)，mRNA可能转移到胞浆中，按照转录来的决定 HBsAg 和 HBcAg 合成的遗传信息之核苷酸顺序进行翻译，从而在内质网中合成 HBsAg 和 HBcAg 所需要的蛋白质。HBcAg 蛋白质和胞核内的新一代环状 DNA 装备成核心颗粒，此核心颗粒逸入胞浆包上 HBsAg 蛋白质外壳即合成了完整的乙型肝炎病毒体。剩余的 HBsAg 蛋白质则构成 22 毫微米颗粒。一部分 HBsAg 未装备或部分装备的多肽链，可以嵌入肝细胞膜，成为免疫反应攻击的靶抗原。至于 HBcAg 是否也可嵌入肝细胞膜，尚未证实。

乙型肝炎病毒复制过程中，HBsAg 合成明显过剩，可能是由于 mRNA—HBs 半寿期比 mRNA—HBc 半寿期为长，也可能是由于其他代谢因素限制了核心抗原的合成和丹氏颗粒的装备。

Hirschman 根据自受染肝细胞核内丹氏颗粒核心中分离的 DNA，其中约 60% 所含的鸟嘌呤—胞嘧啶核苷酸 (G—C) 占 50%，和血循环丹氏颗粒核心之 DNA 所含的 G—C (49%) 相仿，而另 40% 的 DNA 所含的 G—C 高得多 (70%)，此外，肝细胞核内的丹氏颗粒核心 DNA 分子量为 2.3×10^6 道尔顿，比血清提取的 (1.6×10^6 道尔顿) 约大 40%，说明肝细胞核内的丹氏颗粒核心 DNA 另有附加，因而提出了乙型肝炎病毒复制的嵌入酶假说 (integrator enzyme hypothesis)。其设想的病毒复制步骤是：①血清丹氏颗粒核心 DNA 伴随其 DNA 多聚酶进入肝细胞核，并产生环形 DNA，促使足够数量的 DNA 分子附着并嵌入宿主 DNA 基因组，然后病毒 DNA 多聚酶停止发挥作用；②嵌入宿主基因组的病毒 DNA 和宿主 DNA 一道，利用宿主 DNA 多聚酶进行复制；③当病毒 DNA 从宿主基因组上切下来时，尚附着有 40% 宿主 DNA，故分子较大；④较大的 DNA 移入胞浆，除去额外的 40% DNA，暴露出病毒 DNA 的生长末端，导致 DNA 的环化 (circularization) 并加上病毒 DNA 多聚酶；⑤这样形成的核心颗粒在离开胞浆前包上 HBsAg 而形成完整的丹氏颗粒。本假说比较完善地解释了肝细胞核内丹氏颗粒核心 DNA 分子为什么比血循环丹氏颗粒核心 DNA 分子为大的道理。

(七) 乙型肝炎病毒之组织、器官培养：乙型肝炎病毒的分离迄今尚未完全成功，然而近年来乙型肝炎病毒研究所取得的成就，为逐步解决这一难题提供了新的希望。

1. 组织培养：Brighton 和 Zuckerman 等报告，用能传播输血后肝炎的血清接种人胚胎肝细胞培养物之后，经抗 HBcAg 和抗 HBsAg 之荧光抗体进行特异性结合，证明培养的肝细胞之胞浆和胞核发生了进行性的非杀细胞性变化。在培养中传一代而得的上清液再接种培养的肝细胞，又观察到了相似的变化。Zuckerman 和 Earl 用直接免疫荧光技术证明，抗 HBcAg 之荧光抗体只能使胞核结合荧光素，而抗 HBsAg 之荧光抗体则只能使胞浆结合荧光素，在培养中传三代而得的上清液再接种培养的肝细胞，也观察到了上述荧光素的特点。

Smith 和 Francis 报告，经肝活检而得的肝细胞，在加有 20% HBAg 阳性血清的培养基中生长了。接触此抗原后 72 小时，用直接免疫荧光技术证明肝细胞之胞浆和胞核结合了荧光素，而相同的标本用含正常血清的培养基进行培育时，则不出现这种荧光现象。

Noyes也用免疫荧光技术证明,接种了肝炎急性期HBsAg阳性血清的人胚胎肝细胞,HBsAg在其中发育了起来。接种后2周,发现肝细胞核内有不规则的球形荧光素抗原颗粒沉积,接种后4周,在肝细胞浆中也发现了抗原颗粒,这表明肝细胞核是乙型肝炎病毒在组织培养中进行复制的起始点。5—6周后,还在培养物中观察到了含抗原的细胞灶,而且逐渐扩大,提示是乙型肝炎病毒在细胞间进行传播的征象。

Coyne和London等用HBsAg阳性病人的肝细胞进行了相似的研究,他们认为HBsAg可以在培养的肝细胞中传代,培养组织中HBsAg增多很可能就是乙型肝炎病毒在体外复制的结果。

Panouse—Perrin报告,从HBsAg阴性儿童肝活检而得的双套染色体细胞系(diploid cell line)中培养乙型肝炎病毒,经连续传代之后,用电镜显微照片在培养细胞和上清液中均观察到了20毫微米的二十面体颗粒。传4代后,发现有大量簇集的衣壳、直径20毫微米的空二十面体和25—27毫微米的电子浓密颗粒,似似乙型肝炎丹氏颗粒核心。传14代后,发生了细胞退行性变,并看到和乙型肝炎抗原三种颗粒相似的形态。但他们的发现未能由其他实验室证实,这些颗粒再经电镜显微照片测量其直径,只有10—12毫微米,而且形态上也不象乙型肝炎颗粒。

2.器官培养:器官培养能保持细胞形态和功能的完整性,很象活体宿主的内环境。Jenson等认为用人体某些淋巴器官培养物可使乙型肝炎病毒在体外复制。Zuckerman和Almeida等报告HBsAg可在人胚胎肝器官培养中产生。用传染性血清接种这种培养器官,证明HBsAg滴度进行性上升,但连续传代未能成功。Shikata也获得了相似的结果。Ananiev等报告了用在正发育的雏鸡胚胎绒毛尿囊膜上培养的人胚肝组织碎片使乙型肝炎病毒连续传代的情况,在雏鸡胚胎的中肾内也发现了HBsAg。连续传11代均一致观察到了这一现象,并成功地做了中和试验。

罗猴(Rhesus monkeys)对人类乙型肝炎具有易感性。新杀死的罗猴肝器官培养物接种HBsAg阳性血清后8日所得的上清液中发现含有滴度上升的HBsAg,其中丹氏颗粒也有实质性增多,但未能完成连续传代。

这些试图培养乙型肝炎病毒的报告是令人鼓舞的,但这些结果常常很不稳定,或不能在其它实验室重复以求证实,故还必须继续进行许多艰巨的研究,以确定乙型肝炎病毒究竟在那种可利用的细胞和器官培养物中能进行坚信不移的复制。

(八)乙型肝炎动物模型:1968年Blumberg报告在黑猩猩血清中发现了HBsAg,继而其他实验室证实了这一发现,并且也发现黑猩猩血清中含有抗—HBs。自此,黑猩猩被认为是实验感染乙型肝炎的易感动物,为研究乙型肝炎提供了一个有实用价值的动物模型系统。

用含乙型肝炎病毒的人血清接种黑猩猩,可发生乙型肝炎的典型过程。给动物静脉注射1毫升未经稀释的HBsAg亚型adr阳性血清,3周后动物血清出现了HBsAg亚型adr,持续3个半月仍呈阳性。第9—26周血清转氨酶升高。血循HBsAg阳性之后出现抗—HBc,接种43周后血清抗—HBs开始阳性。抗—HBs出现和抗—HBc消失相隔22周。血清转氨酶升高期间,受染动物肝活检标本可见局灶性和弥漫性淋巴细胞浸润和单个性肝细胞坏死,与人类典型的急性病毒性肝炎组织学变化完全相同。HBsAg阳性期间,肝组织免疫荧光染色在肝细胞浆中发现了HBsAg,在肝细胞核内发现了HBcAg。肝组织切片电镜检查发现了27毫微米病毒样颗粒,推断是肝细胞核内的乙型肝炎病毒核心颗粒。血清中可见典型的小球形颗粒、管型颗

粒和丹氏颗粒。这些发现和人类乙型肝炎的特征相同。此后,美国国立保健研究所和传染病预防中心等实验室协同进一步研究了这一工作。46只实验感染的黑猩猩,有41只血清中测出了HBsAg,31只血清转氨酶升高。所测得的乙型肝炎病毒亚型和接种的亚型完全相同,含有adw和ayw亚型的乙型肝炎病毒血清滴度确定为 $10^{7.5}$ 传染单位/毫升。也发现罗猴可作为研究乙型肝炎的动物模型,但似乎不如黑猩猩敏感,接种后一般不出现肝脏损害的征象。

二、甲型肝炎病毒

确认肝炎病毒有甲型(Ms—1)和乙型(Ms—2)者是Krugman的功绩,为以后的肝炎病毒研究奠定了基础。由于甲型肝炎抗原的新发现和测定甲型肝炎抗体(抗—HA)方法的发展,加速了甲型肝炎的研究进程。

先后报告发现甲型肝炎相关抗原者大致有以下数种。在意大利所报告的所谓“流行性肝炎相关抗原(EHAA)”即“米兰抗原”,已被一些研究者所否定。1967年Deinhardt所分离的GB株病毒,已被Holmes等用血清学方法证明它不是甲型肝炎病毒Ms—1株,理由是其浮密度太小,只有1.21,而且加热60℃即可灭活。1970年,Ferris报告在甲型肝炎患者急性期测得一种粪抗原(fecal antigen),其性质特殊,大小不一,有两种形态,一种直径15—25毫微米,另一种直径40—45毫微米,其后Purcell和Cross证明此抗原在形态上和抗原性上均不符合甲型肝炎抗原。

1973年,美国国立保健研究所的Feinstone等报告一种27毫微米的病毒样颗粒,血清学特性与甲型肝炎病毒相关,称为甲型肝炎抗原(HAAg)。此抗原系在甲型肝炎患者急性期粪便中测得的,而在恢复期血清中可以测出抗—HA。这一发现继后被Maynard和Locarnini等证实。不久,Lorenz、Barker和Maynard合作在甲型肝炎病毒感染的狨猴(marmosets)血清中发现了抗—HA;此外,Purcell等用含甲型肝炎病毒的材料感染黑猩猩成功。从而建立了研究甲型肝炎比较实用的动物模型系统。在肝脏中分离的HAAg颗粒浮密度为1.34,而从粪便中检出的抗原颗粒浮密度为1.32—1.40,然而二者在抗原性上是相同的。从实验性或自然感染甲型肝炎的病人血清中检出抗—HA者达100%,约在50%的健康人中也检出了此抗体,阳性率与年龄有直接关系。按照血清学特性进行比较,HAAg和Deinhardt的GB株及Ferris的粪抗原均无关系。

1973年,Merck研究所的Hilleman等在哥斯达黎加狨猴中分离的CR326株,其浮密度为1.34,加热100℃5分钟可灭活,加热60℃1小时可部分灭活,在37℃环境中经紫外线照射或1:4,000的福尔马林处理3天可灭活,用吡啶橙(aridine orange)可染成橙色。此病毒样颗粒直径较小,为27毫微米,只存在于受染狨猴的肝细胞浆中,而胞核内则无,在60℃中经胰核糖核酸酶处理1小时可大部分破坏其传染性,因而证明它属于RNA型小病毒。通过传染性试验和用甲型肝炎病人恢复期血清做中和试验,以及自肝脏提取的CR326株病毒颗粒同甲型肝炎抗血清可发生特异性反应,证明它符合甲型肝炎病毒的特性。从CR326株的直径、浮密度、核酸型、在肝细胞内的位置,以及理化因子的稳定性等指标看,都表明它同肠道病毒族(enterovirus family)密切相关。

此外,美国传染病预防中心Phoenix实验室的Maynard等又发现了Phoenix抗原(Phx—Ag),此抗原颗粒的浮密度大部分在1.32—1.41。用含phx—Ag颗粒的粪滤液接种黑猩猩可引起肝炎,在肝炎急性期粪便中排泄病毒样颗粒,继而血清中出现相应的抗体,并证明Phx

—Ag颗粒与甲型肝炎病毒Ms—1的原始型（prototype）相关。

总之，美国国立保健研究所的 HAAg、Merck 研究所的 CR326 株和传染病预防中心的 Phx—Ag 是甲型肝炎病毒抗原的证据较多。目前，多数人认为甲型肝炎病毒属于肠道病毒族。

感染甲型肝炎病毒后，病毒可能先在肠粘膜细胞内繁殖，然后经由血管或淋巴管蔓延到肝脏。在潜伏期末，即血清转氨酶上升前 5 天左右开始从粪便中排泄病毒，发病三周排泄病毒停止。Rakela 等用免疫电镜研究了 6 例甲型肝炎病人粪便排泄病毒的情况，证明甲型肝炎病毒颗粒粪便排泄的高峰期大约是血清转氨酶刚上升时，而到转氨酶达高峰后，粪便中病毒颗粒均减少到不能测出的水平，这意味着已经出现临床症状和体征后的甲型肝炎病人不再具有传染性。

免疫粘附试验可用于检测病人粪便中的 HAAg。甲型肝炎急性期和恢复期血清中抗—HA 滴度明显升高，这种抗体所属的免疫球蛋白是 IgM 和 IgG，急性期抗体以 IgM 占优势，恢复期抗体以 IgG 占优势，后者可持续数十年之久。

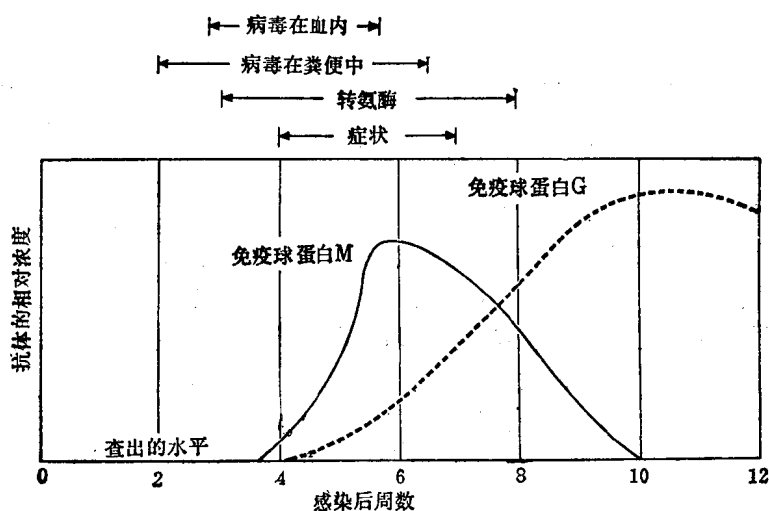


图 2 甲型肝炎抗体曲线图

甲型肝炎病毒感染后不易发展成慢性肝病；血液或肠道慢性携带抗原状态也未证实；而且酿成暴发型肝炎者很少见。

三、非甲、非乙型肝炎病毒

近年来，由于乙型肝炎病因学研究的进展，本应使输血后肝炎的发病率大大下降，但远非如此，仍有 10% 的输血后肝炎原因不明。发现一部分肝炎既不能归因于甲型或乙型，也不能归因于巨细胞病毒、类疱疹病毒或 EB 病毒感染，推测还存在着由血清传播的第三种肝炎病原体。由这种推测中的传染性因子引起的肝炎现称非甲、非乙型肝炎或丙型肝炎。本型肝炎是通过输血后肝炎的观察发现的，如果血液中不能找出甲、乙二型肝炎病毒及其它已知能引起肝炎的病毒感染的证据，即可考虑为非甲、非乙型肝炎。现今估计在原因不明的输血后肝炎病例中可能有 60—90% 是属于这种情况。

Tabor以非甲、非乙型肝炎及HBsAg阴性而能传播肝炎的病人血清分别接种4只黑猩猩, 2—4周后, 4只动物血清转氨酶均见升高, 8—10周后肝活检发现了肝炎的组织学变化, 而无甲、乙二型肝炎病毒、巨细胞病毒和EB病毒感染的血清学证据。

Alter等也进行了类似的研究, 他们将非甲、非乙型肝炎病人血清分别接种黑猩猩, 结果显示, 接种的5只猩猩均出现了急性肝炎的生化和组织学征象, 平均潜伏期为13.4周, 血清学检查排除了甲、乙二型肝炎病毒感染的可能性, 认为非甲、非乙型肝炎病人血清中确实存在着一种传染性因子, 其间接证据是: (1) 有肯定的潜伏期, 其长短介于甲、乙二型肝炎潜伏期之间; (2) 组织学变化与甲、乙二型肝炎无区别; (3) 与供血源有肯定的关系。

鉴于慢性非甲、非乙型肝炎病人血清可以使实验动物感染肝炎, 这有力地说明本型肝炎可以呈慢性携带病原体状态, 即宿主可以长期保有传染性因子。

明确的证据表明, 虽然其传染因子和乙型肝炎病毒都是由血清传播, 但二者的抗原性没有任何共同之处。新近有人报告了非甲、非乙型肝炎相关抗原的研究情况, 初步命名为丙型肝炎抗原(HCAg)。不过本型肝炎的病原体可能不止一种。

小 结

乙型肝炎病毒的研究比较深入, 已知有三种病毒颗粒: 丹氏颗粒是完整的病毒体, 具有传染性, 其核心含有独特的环形双股DNA和DNA多聚酶, 此酶在血清中出现, 以及血清中出现DNA多聚酶抑制因子, 是病毒复制的指标。两种22毫微米颗粒不含核酸, 无传染性, 能干扰完整病毒的复制。已明确肯定有三种抗原—抗体系统: HBsAg为三种颗粒所共有, 在肝细胞浆中合成, 是乙型肝炎病毒感染的直接证据, 分多种亚型, 有重要的流行病学意义, 抗-HBs是保护性抗体, HBcAg在肝细胞核内合成, 一般不以游离形式出现于血清中, 抗-HBc不是保护性抗体, 与病毒复制有关; HBeAg合成部位说法不一, 血清阳性者传染性强, 持续阳性者易于慢性化, 血清抗-HBe阳性者传染性甚弱。此外尚可能有 δ 抗原—抗体系统, 对此系统的研究尚少。乙型肝炎病毒的遗传物质很少, 其复制有赖于宿主的基因。黑猩猩和罗猴对本病毒易感, 可作为研究乙型肝炎的动物模型。病毒的分离工作有所进展, 但尚未最终解决。

甲型肝炎病毒是一种RNA型小病毒, 目前掌握三种抗原, 即HAAg, CR326和Phx—Ag, 可能属于肠道病毒族。急性期粪便中可测出其特异性抗原。猕猴和黑猩猩可作为研究甲型肝炎的动物模型。

非甲、非乙型肝炎病原体的研究尚处于初期阶段, 有证据表明本病患者血清中存在有传染性因子, 实验感染黑猩猩也获成功。现今估计相当多的原因不明的输血后肝炎可能为本型所引起。目前诊断依赖排除甲、乙型肝炎病毒和其它已知能引起肝炎的病毒传染。

顾 长 海