

实用临床消化系统 疾病诊断与治疗(下)

景德怀等◎主编

实用临床消化系统疾病 诊断与治疗

(下)

景德怀等◎主编

第六章 肝脏疾病

第六章 肝脏疾病

第一节 病毒性肝炎

病毒性肝炎(viral hepatitis)是由多种肝炎病毒引起的、以肝脏损害为主的一组全身性传染病。目前按病原学明确分类的有甲、乙、丙、丁、戊五型肝炎病毒。各型病毒性肝炎临床表现相似,以疲乏、食欲减退、厌油、肝功能异常为主要临床表现,部分病例出现黄疸。甲型和戊型肝炎主要表现为急性感染,经粪-口途径传播;乙型、丙型和丁型肝炎多呈慢性感染,部分病例可发展为肝硬化或肝细胞癌,主要经血液和体液等胃肠外途径传播。

一、病原学

病毒性肝炎的病原是肝炎病毒,目前已证实的病毒性肝炎致病因子至少有甲、乙、丙、丁、戊五型肝炎病毒;不排除其他未发现的嗜肝病毒成员的存在。此外,巨细胞病毒、EB病毒、单纯疱疹病毒、风疹病毒和黄热病毒及其他某些病毒感染亦可引起肝脏炎症,这些病毒所致的肝炎是全身感染的一部分,不包括在“病毒性肝炎”范畴内。

(一)甲型肝炎病毒

甲型肝炎病毒(hepatitis A virus, HAV)是1973年由Feinstone等应用免疫电镜方法在急性肝炎患者的粪便中发现的,1987年获得HAV全长核苷酸序列。1981年曾将HAV归类为肠道病毒属72型,1993年由于它在许多方面的特征与肠道病毒有所不同而归入嗜肝RNA病毒属(Heparnavirus)。

HAV呈球形,直径27~32nm,无包膜,由32个亚单位结构(称为壳粒)组成20面对称体颗粒。电镜下见实心 and 空心两种颗粒,实心颗粒为完整的HAV,有传染性;空心颗粒为未成熟的不含RNA的颗粒,具有抗原性,但无传染性。HAV基因组为单股线状RNA,全长由7478个核苷酸组成。根据核苷酸序列的同源性,HAV可分为7个基因型,其中Ⅰ型、Ⅱ型、Ⅲ型和Ⅶ型来自于人类,Ⅳ型、Ⅴ型和Ⅵ型来自于猿猴。目前我国已分离的HAV均为Ⅰ型。在血清型方面,能感染人的血清型只有1个,因此只有1个抗原抗体系统。感染后早期产生IgM型抗体,是近期感染的标志,一般持续8~12周,少数可延续6个月,IgG型抗体则是既往感染的标志,可长期存在。

许多灵长类动物,如黑猩猩、绒猴、狒狒、恒河猴、猕猴和短尾猴等均对HAV易感。1979年Provost等在狨猴原代肝细胞中培养HAV获得成功。目前体外培养主要用亚历山大(Alexander)肝癌细胞、二倍体成纤维细胞、猴肾细胞和Vero细胞等,细胞培养中HAV生长缓慢,接种后约需4周才可检出抗原。滴度低,很少释放到细胞外,一般不引起细胞病变,经多次传代后,HAV的致病性大大减弱甚至消失,据此已制备出HAV减毒活疫苗并用于临床。

HAV对外界抵抗力较强,耐酸碱,室温下可生存1周,干粪中25℃能生存30d,在贝壳类动物、污水、淡水、海水和泥土中能生存数月。在-70~-20℃数年后仍有感染力,在甘油内-80℃可长期保存。能耐受60℃1h,10~12h部分灭活;100℃1min全部灭活;紫外线1min,余氯1.5~12.5mg/L 30min,3%甲酸5min均可灭活;70%乙醇25℃3min可部分灭活。

(二)乙型肝炎病毒

1965 年 Blumberg 等报道发现澳大利亚抗原,1967 年 Krugman 等发现澳大利亚抗原与肝炎有关,故称其为肝炎相关抗原(hepatitis associated antigen, HAA),1972 年世界卫生组织将其命名为乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)。1970 年 Dane 等在电镜下发现乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)完整颗粒,称为 Dane 颗粒。1979 年 Galibert 测定了 HBV 全基因组序列。HBV 是嗜肝 DNA 病毒科(Hepadnavirus)正嗜肝 DNA 病毒属(Orthohepadnavirus)的一员,该属其他成员包括土拨鼠肝炎病毒(woodchuck hepatitis, WHV)及地松鼠肝炎病毒(ground squirrel hepatitis virus, GSHV)。鸭乙型肝炎病毒(duck hepatitis B virus, DHBV)则是同科中禽嗜肝 DNA 病毒属(Avihepadnavirus)的一员。HBV 的抵抗力很强,对热、低温、干燥和紫外线及一般浓度的消毒剂均能耐受。在 37℃ 可存活 7d,在血清中 30~32℃ 可保存 6 个月, -20℃ 可保存 15 年。100℃ 10min、65℃ 10h 或高压蒸汽消毒可被灭活,对 0.2% 苯扎溴铵及 5% 过氧乙酸敏感。

1. 形态与生物学特性 在电镜下观察,HBV 在感染者血清中存在三种形式的颗粒:①大球形颗粒,为完整的 HBV 颗粒,又名 Dane 颗粒,直径 42nm,由包膜与核心组成。包膜含 HBsAg、糖蛋白与细胞脂质;核心直径 27nm,内含环状双股 DNA、DNA 聚合酶(DNA polymerase, DNAP)、核心抗原(hepatitis B core antigen, HBcAg),是病毒复制的主体。②小球形颗粒,直径 22nm。③丝状颗粒,直径 22nm,长 100~1000nm。后两种颗粒由 HBsAg 组成,为空心包膜,不含核酸,无感染性。一般情况下,血清中小球形颗粒最多,Dane 颗粒最少。

对 HBV 易感的动物很局限,灵长类动物如黑猩猩是较理想的动物模型。体外细胞培养,如通过转染含 HBV 基因的重组质粒获得的一些细胞株(如 HepG2)可支持完整病毒的复制和病毒蛋白的表达。近年研发的转基因小鼠可进行 HBV 相关的一些研究。

2. 基因组结构与编码蛋白 HBV 基因组结构独特而精巧(图 6-1),由不完全的环状双链 DNA 组成,长链(负链)约含 3200 个碱基(hp),短链(正链)的长度可变化,为长链的 50%~80%。HBV 基因组中 4 个开放读码框(open reading frame, ORF)均位于长链,分别是 S 区、C 区、P 区和 X 区,其中 S 区完全嵌合于 P 区内,C 区和 X 区分别有 23% 和 39% 与 P 区重叠,C 区和 X 区有 4%~5% 重叠。

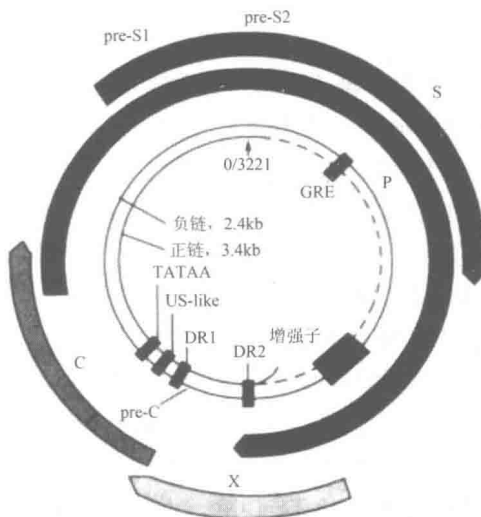


图 6-1 HBV 基因组结构

S 区又分为前 S1、前 S2 及 S 三个编码区,分别编码前 S1 蛋白(pre-S1),前 S2 蛋白(pre-S2)及 HBsAg。HBsAg 为小分子蛋白或主蛋白;pre-S2 与 HBsAg 合称为中分子蛋白;三者合称为大分子蛋白。前 S 蛋白有很强的免疫原性。HBsAg 的抗原性较复杂,有一个属特异性的共同抗原决定簇“a”和至少两个亚型决定簇“d/y”和“w/r”,并据此将 HBsAg 分为 10 个亚型,其中主要亚型是 adw、adr、ayw 和 ayr。我国长江以北 adr 占优势,长江以南 adr 和 adw 混存。根据 HBsAg 抗原性进行分型有一定的流行病学意义,但与基因分型并不完全一致。

C 区由前 C 基因和 C 基因组成,编码 HBeAg(hepatitis B e antigen)和 HBcAg(hepatitis B c anti-gen)。前 C 基因开始编码(含前 C 基因和 C 基因)的蛋白质经加工后分泌到细胞外即为 HBeAg,C 基因开始编码(仅含 C 基因)的蛋白质为 HBcAg。P 区是最长的读码框,编码多种功能蛋白,包括具有反转录酶活性的 DNA 聚合酶、RNA 酶 H 等,均与 HBV 复制有关。

X 基因编码 X 蛋白,即 HBxAg(hepatitis B x antigen),HBxAg 具有反式激活作用(transactivation),可激活 HBV 本身的、其他病毒或细胞的多种调控基因。另外,HBxAg 在原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma,HCC)的发生中可能起重要作用。

HBV DNA:血液中 HBV DNA 主要存在于 Dane 颗粒内,检测前须裂解病毒。HBV DNA 是病毒复制和传染性的直接标志。定量检测 HBV DNA 对于判断病毒复制程度、传染性强弱和抗病毒药物疗效等具有重要意义。

HBV 基因组变异:HBV 有很高的复制率,且因其聚合酶缺乏校对活性,故容易产生基因突变。S 基因突变可引起 HBsAg 亚型改变或隐匿性乙型肝炎(HBsAg 阴性);前 C 基因 1896 位核苷酸是最常发生变异的位点之一,变异后导致 HBeAg 蛋白表达终止,不能产生 HBeAg,形成 HBeAg 阴性的前 C 区变异株;C 区突变可致抗 HBc 阴性乙型肝炎;P 区突变可导致复制缺陷或复制水平的降低,长期抗病毒治疗出现某些特定位点的变异与病毒耐药有关。

HBV 基因型:根据 HBV 全基因序列异质性 $\geq 8\%$ 的界限,可将其分为不同的基因型。目前,已鉴定的 HBV 基因型有 A~H 8 种,HBV 基因型的分布具有明显的地理学特点,亦可能对感染后的表现有影响。在我国流行的主要为基因型 B 和基因型 C,其中在长江以北地区,以基因型 C 为主;而在长江以南地区则以基因型 B 为多。

3. HBV 的抗原抗体系统

(1)HBsAg 与抗-HBs:成人感染 HBV 后最早 1~2 周、最迟 11~12 周血中首先出现 HBsAg。急性自限性 HBV 感染时血中 HBsAg 大多持续 1~6 周,最长可达 20 周。无症状携带者和慢性患者 HBsAg 可持续存在数十年,甚至终身。HBsAg 本身只有抗原性,无传染性。抗-HBs 是一种保护性抗体,在急性感染后期,HBsAg 转阴后一段时间开始出现,在 6~12 个月内才逐步上升至高峰,可持续多年,但滴度会逐步下降;约半数病例抗 HBs 在 HBsAg 转阴后数月才可检出;少部分病例 HBsAg 转阴后始终不产生抗-HBs。抗-HBs 阳性表示对 HBV 有免疫力,见于乙型肝炎恢复期、既往感染及乙肝疫苗接种后。

(2)HBcAg 与抗-HBc:血液中 HBcAg 主要存在于 Dane 颗粒的核心,游离的 HBcAg 极少,故不用于临床常规检测。HBcAg 有很强的免疫原性,HBV 感染者几乎均可检出抗-HBc,除非 HBV C 基因序列出现变异或感染者有免疫缺陷。抗-HBc IgM 是 HBV 感染后较早出现的抗体,绝大多数出现在发病第一周,多数在 6 个月内消失,抗-HBc IgM 阳性提示急性期或慢性肝炎急性发作。抗-HBc IgG 出现较迟,但可保持多年甚至终身。

(3)HBeAg 与抗-HBe: HBeAg 是一种可溶性蛋白,一般仅见于 HBsAg 阳性血清。急性 HBV 感染时 HBeAg 的出现时间略晚于 HBsAg,在病变极期后消失,如果 HBeAg 持续存在预示趋向慢性。在慢性 HBV 感染时 HBeAg 是重要的免疫耐受因子,大部分情况下其存在表示患者处于高感染低应答期。HBeAg 消失同时抗-HBe 产生称为 HBeAg 血清转换(HBeAg seroconversion),每年约有不到 10%慢性病例可发生自发血清转换。抗-HBe 阳转后,病毒复制多处于低水平或静止状态,传染性降低;部分患者仍有病毒复制和肝炎活动,称为 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎。

(三)丙型肝炎病毒

丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)是 1989 年经分子克隆技术发现的,1991 年国际病毒命名委员会将其归为黄病毒科(Flaviviridae)丙型肝炎病毒属(Hepacivirus)。

1. 形态及生物学特性 HCV 呈球形颗粒,直径 30~60nm,外有脂质外壳、囊膜和棘突结构,内有由核心蛋白和核酸组成的核衣壳。

HCV 对有机溶剂敏感,10%氯仿可杀灭 HCV。煮沸、紫外线等亦可使 HCV 灭活。血清经 60℃10h 或 1/1000 甲醛 37℃6h 可使 HCV 传染性丧失。血制品中的 HCV 可用于 80℃72h 或加变性剂使之灭活。

2. 基因组结构及编码蛋白 HCV 基因组为单股正链 RNA,全长约 9.4kb。基因组两侧分别为 5'和 3'非编码区,中间为 ORF,编码区从 5'端依次为核心蛋白区(C)、包膜蛋白区(E₁, E₂/NS₁)、非结构蛋白区(NS₂、NS₃、NS₄、NS₅),核心蛋白与核酸结合组成核衣壳。包膜蛋白为病毒外壳的主要成分,含有与肝细胞结合的表位,推测其可刺激机体产生保护性抗体。NS₃ 基因区编码螺旋酶和蛋白酶,NS₃ 蛋白具有强免疫原性,可刺激机体产生抗体,在临床诊断上有重要价值。NS₅ 区编码依赖 RNA 的 RNA 多聚酶,在病毒复制中起重要作用。

HCV 基因组具有显著的异质性,同一基因组不同区段变异程度有显著差别。5'非编码区最保守,在设计用于诊断 HCV 感染的聚合酶链反应(PCR)引物时,此区段是首选部位。E₂/NS₁ 区变异程度最大,此区含有两个高变区(HVR₁/HVR₂)。同一病例存在准种(quasispecies),即 HCV 感染后,在感染者体内形成以一个优势株为主的相关突变株病毒群。根据基因序列的差异,以 Simmonds 的分型命名系统,目前可将 HCV 分为 6 个不同的基因型,同一基因型可再分为不同亚型。基因型以阿拉伯数字表示,亚型则在基因型后加英文字母。基因型分布有显著的地区性差异,不同国家或地区的 HCV 基因组序列有所差异,我国以 1b 亚型为主。

黑猩猩对 HCV 易感,是目前较理想的动物模型。体外细胞培养比较困难,但获得了部分成功。

3. 抗原抗体系统

(1)HCV Ag 与抗-HCV:血清中 HCV Ag 含量很低,检出率不高。抗-HCV 不是保护性抗体,是 HCV 感染的标志。抗-HCV 又分为 IgM 型和 IgG 型。抗-HCV IgM 在发病后即可检测到,一般持续 1~3 个月。如果抗-HCV IgM 持续阳性,提示病毒持续复制,易转为慢性。

(2)HCV RNA:感染 HCV 后第一周即可从血液或肝组织中用反转录聚合酶链反应(reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)法检出 HCV RNA,但其含量少,并随病程波动。HCV RNA 阳性是病毒感染和复制的直接标志。HCV RNA 定量测定有助

于了解病毒复制的程度、抗病毒治疗的选择及疗效评估等。HCV 基因分型在流行病学和抗病毒治疗方面有重要意义。

(四)丁型肝炎病毒

1977 年在 HBsAg 阳性肝组织标本中发现了 δ 因子,1983 年将其命名为丁型肝炎病毒 (hepatitis D virus HDV)。HDV 呈球形,直径 35~37nm。HDV 是一种缺陷病毒,在血液由 HBsAg 包被,其复制、表达抗原及引起肝损害须有 HBV 的辅佐。但细胞核内的 HDV RNA 无需 HBV 的辅助即能自行复制。HDV 基因组为单股环状闭合负链 RNA,长 1679bp,其二级结构具有核糖酶(ribozyme)活性,能进行自身切割和连接。黑猩猩和美洲土拨鼠为易感动物。HDV 可与 HBV 同时感染人体,但大部分情况下是在 HBV 感染的基础上出现的重叠感染。当 HBV 感染结束时,HDV 感染亦随之结束。

HDV 的抗原抗体系统:

1. HDVAg 是 HDV 唯一的抗原成分,因此 HDV 仅有一个血清型。HDVAg 最早出现,然后分别是抗 HDV IgM 和抗 HDV IgG,一般三者不会同时存在。抗 HDV 不是保护性抗体。

2. HDV RNA 血清或肝组织中 HDV RNA 是诊断 HDV 感染最直接的依据。

(五)戊型肝炎病毒

戊型肝炎病毒 (hepatitis E virus, HEV) 是 α 病毒亚组的成员。1983 年采用免疫电镜在患者粪便中观察到 HEV,1989 年通过分子克隆技术获得 HEV cDNA。HEV 呈二十面对称体圆球形颗粒,无包膜,直径 27~34nm。HEV 基因组为单股正链 RNA,全长 7.2~7.6kb,含 3 个 ORF,ORF-1 编码非结构蛋白,ORF-2 编码核壳蛋白,ORF-3 与 ORF-2 部分重叠,可能编码部分核壳蛋白。HEV 在碱性环境下较稳定,对高热、氯仿、氯化铯敏感。

目前已发现黑猩猩、多种猴类、家养乳猪等对 HEV 易感,HEV 可在多种猴类中传代,连续传代后毒力无改变。

HEV Ag 主要定位于肝细胞胞质内,血液中一般检测不到 HEV Ag。抗-HEV IgM 在发病初期产生,多数在 3 个月内阴转。因此,抗-HEV IgM 阳性是近期 HEV 感染的标志。抗-HEV IgG 持续时间在不同病例差异较大,多数于发病后 6~12 个月阴转,但亦有持续几年甚至十多年者。戊型肝炎患者发病早期,粪便和血液中存在 HEV,但持续时间不长。

二、流行病学

病毒性肝炎在世界范围内均有流行,我国是病毒性肝炎的高发区。甲型肝炎人群流行率(抗-HAV 阳性)约为 80%。全世界 HBsAg 携带者约 3.5 亿,其中我国约为 9300 万,约占全国总人口的 7.18%(2006 年调查数据)。全球 HCV 感染者约 1.7 亿,我国人群抗 HCV 阳性者达 3.2%,约 4000 万。丁型肝炎人群流行率约 1%,戊型肝炎约 17%。

(一)甲型肝炎

1. 传染源 甲型肝炎(甲肝)传染源是急性期患者和亚临床感染者。粪便排毒期在起病前 2 周至血清谷丙转氨酶(ALT)高峰期后 1 周,少数患者可延长至其发病后 30d。当血清抗 HAV 出现时,粪便排毒基本停止。

2. 传播途径 HAV 主要由粪-口途径传播。粪便污染饮用水源、食物、蔬菜、玩具等可引起流行。水源或食物污染可致暴发流行。日常生活接触多为散发性发病,输血后甲型肝炎

极罕见。

3. 易感人群 抗-HAV 阴性者。6 个月以下的婴儿有来自母亲的抗-HAV 而不易感, 6 个月龄后, 血中抗-HAV 逐渐消失而成为易感者。在我国, 大多在幼儿、儿童、青少年时期获得感染, 以隐性感染为主, 成人抗-HAV IgG 的检出率达 80%。甲型肝炎的流行率与居住条件、卫生习惯及教育程度有密切关系, 农村高于城市, 发展中国家高于发达国家。感染后可产生持久免疫。

(二) 乙型肝炎

1. 传染源 乙型肝炎(乙肝)患者和携带者都可以成为传染源。急性乙型肝炎患者从起病前数周开始, 持续于整个急性期。慢性无症状携带者数量大, 无明显症状, 难于发现, 是我国 HBV 传播最重要的传染源。

2. 传播途径 HBV 主要经血和血制品、母婴、破损的皮肤和黏膜及性接触传播。主要传播途径有下列几种:

(1) 母婴传播: 由带有 HBV 的母亲传给胎儿和婴幼儿, 是我国乙型肝炎病毒传播的最重要途径。可通过宫内、围生期垂直传播和出生后的水平传播。HBV 不能透过胎盘, HBsAg 阳性母亲所生新生儿宫内感染一般不到 5%, 可能与妊娠期胎盘轻微剥离有关。经精子或卵子传播的可能性未被证实。围生期传播是母婴传播的主要方式, 婴儿因破损的皮肤或黏膜接触母血、羊水或阴道分泌物而传染。分娩后传播主要由于母婴间密切接触。虽然母乳中可检测到 HBV, 但母乳喂养与人工喂养相比并不增加婴儿 HBV 感染的机会。

(2) 血液、体液传播: 血液中 HBV 含量很高, 微量的污染血进入人体即可造成感染, 经皮肤黏膜传播主要发生于使用未经严格消毒的医疗器械、注射器、侵入性诊疗操作和手术及静脉内滥用毒品等。其他如修足、纹身、打耳洞、医务人员工作中的意外暴露、共用剃须刀和牙刷等也可传播。随着一次性注射用品的普及, 医源性传播有下降趋势。由于对献血员实施严格的 HBsAg 筛查, 经输血或血液制品引起的 HBV 感染已较少发生, 但不能筛除 HBsAg 阴性的 HBV 携带者。

(3) 日常生活接触传播: HBV 可以通过日常生活密切接触传播给家庭成员。主要通过隐蔽的胃肠道外传播途径而患者不自知。如在日常生活中共用剃须刀、牙刷等引起 HBV 的传播; 或易感者有渗液的皮肤病灶, 接触带有 HBV 的体液等, 是家庭内水平传播的重要途径。需要指出的是日常工作或生活接触, 如同一办公室工作(包括共用计算机等办公用品)、握手、拥抱、同住一宿舍、同一餐厅用餐和共用厕所等无血液暴露的接触, 一般不会传染 HBV。

(4) 性接触传播: HBV 可以经性接触传播。与 HBV 阳性者性接触, 特别是有多个性伴侣者, 其感染 HBV 的危险性增高。婚前应检查 HBsAg, 如一方为 HBsAg 阳性, 另一方为 HBV 易感者, 在婚前应对易感者行乙肝疫苗的预防接种。

(5) 其他传播途径: 虽然经破损的消化道、呼吸道黏膜或昆虫叮咬在理论上有可能, 但经吸血昆虫叮咬传播未被证实。实际意义并不重要。

3. 易感人群 抗-HBs 阴性者。婴幼儿是获得 HBV 感染的高危时期。高危人群包括 HBsAg 阳性母亲的新生儿、HBsAg 阳性者的家属、反复输血及血制品者(如血友病患者)、血液透析患者、多个性伴侣者、静脉药瘾者、接触血液的医务工作者等。

4. 流行特征 乙型肝炎流行有一定地区性差异。按流行的严重程度分为低、中、高度三种流行地区。低度流行区 HBsAg 携带率为 0.2%~0.5%, 以北美、西欧、澳大利亚为代表。

中度流行区 HBsAg 携带率为 2%~7%，以东欧、地中海、日本、俄罗斯为代表。高度流行区 HBsAg 携带率为 8%~20%，以热带非洲、东南亚和中国为代表。本病婴幼儿感染多见；发病男性高于女性，男女比例约为 1.4 : 1；以散发为主；有家庭聚集现象。

(三)丙型肝炎

1. 传染源 丙型肝炎(丙肝)的主要传染源是慢性 HCV 感染者，特别是无症状感染者具有重要的流行病学意义。急性患者在起病前 12d 即具传染性，并可长期持续或终生携带病毒。

2. 传播途径 类似乙型肝炎，由于体液中 HCV 含量较少，且为 RNA 病毒，对外界的抵抗力较低，其传播较乙型肝炎局限。

(1)输血及血制品：曾是最主要的传播途径，输血后肝炎 70%以上是丙型肝炎。随着筛查方法的改善，此传播方式已得到明显控制，但个别抗 HCV 阴性的 HCV 携带供血员尚不能完全筛除，输血仍有传播丙型肝炎的可能，特别是反复接受输血或血制品者。

(2)其他血液、体液传播：注射、针刺、器官移植、骨髓移植、血液透析可能传播。

(3)性接触传播：有研究报道无输血史的丙肝患者中，有性接触或家庭内接触肝炎史者颇为多见，还发现丙型肝炎发病与接触新的性伙伴明显相关，说明 HCV 存在性传播，但不是主要传播途径。

(4)母婴传播：HCV RNA 阳性母亲传播给新生儿的概率为 4%~7%。

(5)日常生活接触传播：尽管经血传播是主要传播途径，但仍有部分散发性丙型肝炎，无输血或肠道外暴露史。日常生活密切接触也可能是散发性丙肝的原因。

3. 易感人群 人类对 HCV 普遍易感。抗-HCV 并非保护性抗体，感染后对不同株可能无保护性免疫。

(四)丁型肝炎

我国由于 HBV Ag 携带率较高，故有引起 HDV 感染传播的基础。我国 HDV 感染不仅存在于边疆少数民族地区，也存在于中原、西南及北方地区。急、慢性丁型肝炎(丁肝)患者和 HDV 携带者是主要的传染源。传播途径与乙型肝炎相似。与 HBV 以重叠感染或同时感染的形式存在，以前者为主。我国西南地区感染率较高，在 HBsAg 阳性人群中超过 3%。人类对 HDV 普遍易感。抗-HDV 不是保护性抗体。HBV 感染者，包括慢性无症状 HBsAg 携带者是 HDV 感染的高危人群；另外，多次输血者、静脉药病者、同性恋者均为易感人群。

(五)戊型肝炎

戊型肝炎(戊肝)流行病学特征与甲型肝炎相似，但有以下特点：本病主要发生在发展中国家，发达国家仅有个别输入性病例；以经水源传播最为多见；主要发生在雨季或洪水后；青壮年发病率高；孕妇病死率高；病后有一定免疫力，但持续时间较短；抗-HEV 不是保护性抗体，目前尚无特异性免疫制剂可供预防。我国各省、市、自治区均有戊型肝炎发生，其中吉林、辽宁、河北、山东、内蒙古、新疆和北京曾发生本病的暴发或流行，其他地区有散发病例。

三、发病机制与病理解剖

(一)发病机制

病毒性肝炎的发病机制较为复杂，简述如下。

1. 甲型肝炎 发病机制至今尚未充分阐明。既往认为甲型肝炎的发病机制是 HAV 对

肝细胞有直接杀伤作用。近年的研究表明,实验感染 HAV 的动物肝细胞及 HAV 体外细胞培养时均不发生细胞病变;致敏淋巴细胞对 HAV 感染的靶细胞显示细胞毒性;患者外周血 CD8⁺ 细胞亚群升高;患者肝组织内炎症反应明显,浸润较多的 CD8⁺ 细胞、CD4⁺ 细胞及 B 细胞;针对 I 类 MHC 抗原的特异性抗体,能阻抑 CD8⁺ 细胞对 HAV 感染靶细胞的杀伤作用;患者外周血淋巴细胞产生并释放 γ -干扰素(IFN- γ)。根据这些研究结果,目前认为甲型肝炎的发病机制倾向于宿主免疫损伤为主。发病早期,可能是由于 HAV 在肝细胞内大量增殖及 CD8⁺ 细胞毒性 T 细胞杀伤作用共同导致肝细胞损害,内源性 IFN- γ 可诱导受感染肝细胞膜 I 类 MHC 抗原的表达从而促进 Tc 细胞的细胞毒性作用。病程后期,可能主要是免疫病理损害,即内源性 IFN- γ 诱导 I 类 MHC 抗原表达,促使 Tc 细胞特异性杀伤受 HAV 感染的肝细胞,导致肝细胞坏死,同时 HAV 清除。

2. 乙型肝炎 发病机制非常复杂,目前尚未完全阐明。HBV 侵入人体后,未被单核-吞噬细胞系统清除的病毒到达肝脏或肝外组织,如胰腺、胆管、脾、肾、淋巴结、骨髓等。病毒包膜与肝细胞膜融合,病毒侵入细胞。HBV 进入肝细胞后即开始其复制过程,HBV DNA 进入细胞核形成共价闭合环状 DNA(covalently closed circular DNA, cccDNA),以 cccDNA 为模板合成前基因组 mRNA,前基因组 mRNA 进入胞质作为模板反转录为负链 DNA,再以负链 DNA 为模板合成正链 DNA,两者形成完整的 HBV DNA。HBV 复制过程非常特殊:细胞核内有稳定的 cccDNA 存在(HBV 持续存在的来源);有一个反转录步骤。

一般认为,HBV 并不直接导致肝细胞病变,肝细胞病变主要取决于机体的免疫应答,尤其是细胞免疫应答。免疫应答既可清除病毒,又可导致肝细胞损伤。机体免疫反应不同,导致临床表现各异。当机体处于免疫耐受状态,不发生免疫应答,多成为无症状携带者;当机体免疫功能正常时,多表现为急性肝炎,成年感染 HBV 者常属于这种情况。正常成人期感染 HBV 者,95%以上可彻底清除病毒;当机体免疫功能低下、不完全免疫耐受、自身免疫反应产生、HBV 基因突变逃避免疫清除等情况下,可导致慢性肝炎;当机体发生超敏反应时,大量抗原-抗体复合物产生并激活补体系统,以及在肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、白细胞介素 1(interleukin 1, IL-1)、白细胞介素 6(IL-6)、内毒素等参与下,导致大片肝细胞坏死,发生重型肝炎。

乙型肝炎的肝外损伤可能主要由免疫复合物引起。急性乙型肝炎早期偶尔出现的血清病样表现很可能是循环免疫复合物沉积在血管壁和关节腔滑膜并激活补体所致,此时血清补体滴度通常显著下降;慢性乙型肝炎时循环免疫复合物可沉积在血管壁,导致膜性肾小球肾炎伴发肾病综合征,在肾小球基膜上可检出 HBsAg、免疫球蛋白和补体 C₃;免疫复合物也可导致结节性多动脉炎,这些免疫复合物多是抗原过剩的免疫复合物。

乙型肝炎慢性化的发生机制是研究的热点和难点。有证据表明,免疫耐受是关键因素之一。由于 HBeAg 是一种可溶性抗原,HBeAg 的大量产生可能导致免疫耐受。免疫抑制亦与慢性化有明显关系。慢性化还可能与遗传因素有关。

人感染 HBV 后,病毒持续 6 个月仍未被清除者称为慢性 HBV 感染。HBV 感染后的自然病程是复杂和多变的,同时受到很多因素的影响,包括感染的年龄、病毒因素(HBV 基因型、病毒变异和病毒复制的水平)、宿主因素(性别、年龄和免疫状态)和其他外源性因素,如同时感染其他嗜肝病毒和嗜酒等。HBV 感染的临床谱包括从症状不明显的肝炎到急性有症状的肝炎,甚至急性重型肝炎,从非活动性 HBsAg 携带状态到慢性肝炎、肝硬化等各种状况,

15%~40%的慢性 HBV 感染者会发展为肝硬化和晚期肝病。

感染时的年龄是影响慢性化的最主要因素。在围生期和婴幼儿时期感染 HBV 者中, 分别有 90% 和 25%~30% 将发展成慢性感染。最近将慢性 HBV 感染的自然史进一步分为四个阶段, 即免疫耐受期、免疫清除期、非活动或低(非)复制期和再活动期(图 6-2)。免疫耐受期的特点是 HBV 复制活跃, 血清 HBsAg 阳性和 HBeAg 阳性, HBVDNA 滴度较高($>10^5$ 拷贝/mL), 血清 ALT 水平正常, 肝组织学无明显异常。免疫清除期表现为血清 HBV DNA 滴度 $>10^5$ 拷贝/mL, 但一般低于免疫耐受期, ALT/AST 持续或间歇升高, 肝组织学有坏死炎症等表现。非活动或低(非)复制期表现为 HBeAg 阴性, 抗 HBe 阳性, HBV DNA 检测不出(PCR 法)或低于检出阈值, ALT 水平正常, 肝组织学无炎症或仅有轻度炎症。

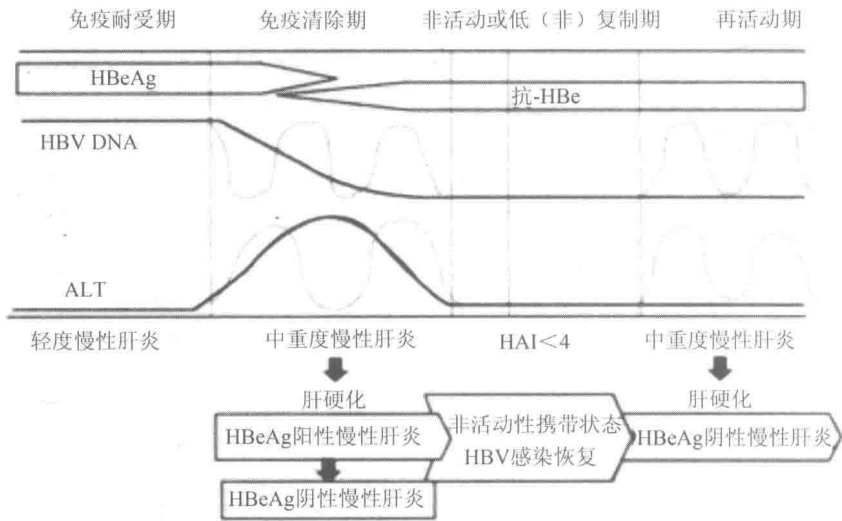


图 6-2 慢性乙型肝炎的自然病程

在青少年和成人期感染 HBV 者中, 仅 5%~10% 发展成慢性, 一般无免疫耐受期。早期即为免疫清除期, 表现为活动性慢性乙型肝炎; 后期为非活动或低(非)复制期, 肝脏疾病缓解。无论是围生期和婴幼儿时期, 或是在青少年和成人期感染 HBV 者, 在其非活动或低(非)复制期的 HBV 感染者中, 部分患者又可再活动, 出现 HBeAg 阳转; 或发生前 C 或 C 区启动子变异, HBV 再度活动, 但 HBeAg 阴性, 两者均表现为活动性慢性乙型肝炎。

慢性乙型肝炎患者中, 肝硬化失代偿的年发生率约为 3%, 5 年累计发生率约为 16%。慢性乙型肝炎、代偿期和失代偿期肝硬化的 5 年病死率分别为 0~2%、14%~20% 和 70%~86%。其影响因素包括年龄、血清白蛋白和胆红素水平、血小板计数及脾大等。自发性或经抗病毒治疗后 HBeAg 血清学转换, 且 HBV DNA 持续转阴和 ALT 持续正常者的生存率较高。

HBV 感染是 HCC 的重要相关因素, HBsAg 和 HBeAg 均阳性者的 HCC 发生率显著高于单纯 HBsAg 阳性者。肝硬化患者发生 HCC 的高危因素包括男性、年龄、嗜酒、黄曲霉素污染的食物、合并 HCV 或 HDV 感染、持续的肝脏炎症、持续 HBeAg 阳性及 HBV DNA 持续高水平($\geq 10^5$ 拷贝/mL)等。在 6 岁以前受感染的人群中, 约 25% 在成年时将发展成肝硬化和 HCC, 但有少部分与 HBV 感染相关的 HCC 患者无肝硬化证据。HCC 家族史也是相关因素, 但在同样的遗传背景下, HBV 病毒载量更为重要。

3. 丙型肝炎 HCV 进入体内后,首先引起病毒血症,病毒血症间断地出现于整个病程。第1周即可从血液或肝组织中用 RT-PCR 法检出 HCV RNA。第2周开始,可检出抗 HCV。少部分病例感染3个月后才检测到抗 HCV。目前认为 HCV 致肝细胞损伤有下列因素的参与:①HCV 直接杀伤作用。HCV 在肝细胞内复制干扰细胞内大分子的合成,增加溶酶体膜的通透性,引起细胞病变;另外,HCV 表达产物(蛋白)对肝细胞有毒性作用。②宿主免疫因素。肝组织内存在 HCV 特异性细胞毒性 T 淋巴细胞($CD8^+$ T 细胞),可攻击 HCV 感染的肝细胞;另外, $CD4^+$ T 细胞被致敏后分泌的细胞因子,在协助清除 HCV 的同时,也导致了免疫损伤。③自身免疫。HCV 感染者特别是白种人常伴有自身免疫改变,如胆管病理损伤与自身免疫性肝炎相似。常合并自身免疫性疾病,血清中可检出多种自身抗体,如抗核抗体、抗平滑肌抗体、抗单链 DNA 抗体、抗线粒体抗体等,均提示自身免疫机制的参与。④细胞凋亡。正常人肝组织无 Fas 分子的表达,HCV 感染肝细胞内有较大量 Fas 表达,同时,HCV 可激活 CTL 表达 FasL,Fas 和 FasL 是一对诱导细胞凋亡的膜蛋白分子,两者结合导致细胞凋亡。

HCV 感染后 60%~85% 转为慢性。慢性化的可能机制主要有:①HCV 的高度变异性。HCV 在复制过程中由于依赖 RNA 的 RNA 聚合酶缺乏校正功能;同时由于机体免疫压力,使 HCV 不断发生变异,同一个体内常出现准种毒株群,来逃避机体的免疫监视,导致慢性化。②HCV 对肝外细胞的泛嗜性。存在于外周血单核细胞中的 HCV,可能成为反复感染肝细胞的来源。③HCV 在血液中载量相对低,免疫原性弱,机体对其免疫应答水平低下,甚至产生免疫耐受,造成病毒持续感染。

HCV 与 HCC 的关系也很密切。HCV 与 HBV 不同,它不经过与宿主肝细胞基因组整合的过程。从 HCV 感染到 HCC 的发生通常要经过慢性肝炎和肝硬化的阶段。现在认为,慢性炎症导致肝细胞不断的破坏和再生是 HCC 发生的重要因素。

由于绝大多数 HCV 感染者在急性期及慢性感染早期症状隐匿,所以确切的 HCV 感染自然史很难评估。急性 HCV 感染一般临床表现较轻,很少出现较重的临床表现,罕见出现重型肝炎,且往往几周后随着 ALT 的降低症状更加隐匿。慢性丙型肝炎发生后,HCV RNA 滴度开始稳定,自发痊愈的病例较少见。和乙型肝炎相反,年轻的丙型肝炎患者的慢性化率较低,20 岁以下的丙型肝炎患者慢性化率为 30%,而 40 岁的患者高达 76%。在感染 20 年后,感染时小于 20 岁、21~30 岁、31~40 岁、41~50 岁和大于 50 岁的感染者分别有 2%、6%、10%、37% 和 63% 发生肝硬化。女性 HCV 感染者病情较轻,特别是年轻女性。在感染 17~20 年后,只有 2%~4% 发展为肝硬化。HCV 相关肝细胞癌发生率在感染 30 年后平均为 1%~3%,主要见于肝硬化和进展性肝纤维化患者,一旦发展成为肝硬化,肝癌的年发生率为 1%~7%。

肝组织炎症坏死的程度和 ALT 水平是提示慢性丙型肝炎预后的重要标志;肝脏病理学检查是评价丙型肝炎病情及发展的金标准。

4. 丁型肝炎 同乙型病毒性肝炎一样,丁型肝炎的发病机制尚未完全阐明。研究认为 HDV 的复制对肝细胞有直接的致病作用,体外实验表明,高水平表达的 HDVAg 对培养肝癌细胞有直接的细胞毒作用,且 HDV 与 HBV 重叠感染时,常见肝细胞损害加重,并向慢性化发展。最近研究提示,免疫应答可能是 HDV 导致肝细胞损害的主要原因。因此,从目前的研究结果来看,丁型肝炎的发病机制可能既有 HDV 的直接致病作用,又有宿主免疫反应的

介导因素参与。

5. 戊型肝炎 关于戊型肝炎的发病机制目前尚不清楚,可能与甲型肝炎相似,细胞免疫是引起肝细胞损伤的主要原因。动物实验表明,主要为 HEV 诱发的细胞免疫反应介导的肝细胞溶解

(二)病理解剖

1. 基本病变 病毒性肝炎以肝损害为主,肝外器官可有一定损害。各型肝炎的基本病理改变表现为肝细胞变性、坏死,同时伴有不同程度的炎症细胞浸润、间质增生和肝细胞再生。肝细胞变性通常表现为气球样变和嗜酸性变。病变早期以气球样变(ballooning degeneration)为主,表现为肝细胞肿胀,胞核浓缩,胞质颜色变浅、透亮,状如气球。一些肝细胞体积缩小,胞核固缩甚至消失,由于核酸含量减少,胞质嗜酸性染色增强,成伊红色圆形小体,称嗜酸性小体(eosinophilic body),也称凋亡小体。

慢性肝炎的肝组织基本病理学特点是:肝纤维化的形成和积累,同时急性肝炎的各种基本病变仍然存在。汇管区炎症细胞浸润是判断炎症活动度的一个重要指标,浸润细胞主要为淋巴细胞,以 CD8⁺ 或 CD4⁺ 的 T 细胞为主,其他尚有单核细胞、浆细胞和组织细胞。炎症细胞聚集常引起汇管区扩大,并可破坏界板引起界面肝炎(interface hepatitis),又称碎屑样坏死(piecemeal necrosis,PN)。汇管区炎症及其界面肝炎是慢性乙型肝炎病变活动及进展的特征性病变。小叶内肝细胞变性、坏死,包括融合性坏死和桥形坏死(bridging necrosis,BN)等,随病变加重而日趋显著。肝细胞炎症坏死、汇管区及界面肝炎可导致肝内胶原过度沉积,肝纤维化及纤维间隔形成。如进一步加重,可引起肝小叶结构紊乱,形成假小叶并进展为肝硬化。

2. 各临床型肝炎的病理特点

(1)急性肝炎(acute hepatitis):肝大,肝细胞气球样变和嗜酸性变,形成点、灶状坏死,汇管区炎症细胞浸润,坏死区肝细胞增生,网状支架和胆小管结构正常。黄疸型病变较非黄疸型重,有明显的肝细胞内胆汁淤积。甲型和戊型肝炎,在汇管区可见较多的浆细胞;急性乙型肝炎汇管区炎症不明显;丙型肝炎有滤泡样淋巴细胞聚集和较明显的脂肪变性。

(2)慢性肝炎(chronic hepatitis):病理诊断主要按炎症活动度和纤维化程度进行分级(G)和分期(S),见表 6-1。

表 6-1 慢性肝炎分级及分期标准

炎症活动度(G)			纤维化程度(S)	
	汇管区及周围	小叶内		
0 级	无炎症	无炎症	0 期	无
1 级	汇管区炎	变性及少数点、灶状坏死	1 期	汇管区纤维化扩大,局限窦周及小叶内纤维化
2 级	轻度 PN	变性,点、灶状坏死或嗜酸小体	2 期	汇管区周围纤维化,纤维间隔形成,小叶结构保留
3 级	中度 PN	变性、融合坏死或见 BN	3 期	纤维间隔伴小叶结构紊乱,无肝硬化
4 级	重度 PN	BN 范围广,累及多个小叶(多小叶坏死)	4 期	早期肝硬化

慢性肝炎病理诊断与临床分型的关系:轻度慢性肝炎,G₁~G₂,S₀~S₂ 期;中度慢性肝炎,G₃,S₁~S₃;重度慢性肝炎,G₄,S₂~S₄。

(3)重型肝炎(severe hepatitis):①急性重型肝炎,发病初肝脏无明显缩小,约 1 周后肝细胞大块坏死或亚大块坏死或桥接坏死,坏死肝细胞占 2/3 以上,周围有中性粒细胞浸润,纤维组织增生,亦无明显的肝细胞再生。肉眼观肝体积明显缩小,由于坏死区充满大量红细胞而

呈红色,残余肝组织淤胆而呈黄绿色,故称之为红色或黄色肝萎缩。②亚急性重型肝炎,肝细胞呈亚大块坏死,坏死面积小于1/2。肝小叶周边可见肝细胞再生,形成再生结节,周围被增生胶原纤维包绕,伴小胆管增生,淤胆明显。肉眼肝脏表面见大小不等的小结节。③慢性重型肝炎,在慢性肝炎或肝硬化病变基础上出现亚大块或大块坏死,大部分病例可见桥接及碎屑状坏死。

(4)肝炎肝硬化(cirrhosis):①活动性肝硬化,肝硬化伴明显炎症、坏死,假小叶边界不清。②静止性肝硬化,肝硬化结节内炎症轻,假小叶边界清楚。

(5)淤胆型肝炎(cholestatic hepatitis):除有轻度急性肝炎变化外,还有毛细胆管内胆栓形成,肝细胞内胆色素淤积,出现小点状色素颗粒。严重者肝细胞呈腺管状排列,吞噬细胞肿胀并吞噬胆色素。汇管区扩大和小胆管扩张,中性粒细胞浸润。

(6)慢性无症状携带者(chronic asymptomatic carrier, AsC):大部分病变轻微,少部分可有慢性肝炎甚至肝硬化的病理改变。一些病例由于病变分布不均匀,取材部位对无症状携带者的病理诊断有一定影响。

四、病理生理

1. 黄疸 以肝细胞性黄疸为主。主要由于肝细胞膜通透性增加及胆红素的摄取、结合、排泄等功能障碍引起;部分病例有不同程度的肝内胆汁淤积。

2. 肝性脑病(hepatic encephalopathy) 发生机制尚未清楚阐明,目前较为认同的有以下几种。

(1)血氨及其他毒性物质的潴积:目前认为是肝性脑病产生的主要原因。大量肝细胞坏死时,肝脏解毒功能降低;肝硬化门—腔静脉短路,均可引起血氨及其他有毒物质,如短链脂肪酸、硫醇、某些有毒氨基酸(如色氨酸、蛋氨酸、苯丙氨酸等)的储积,导致肝性脑病。

(2)支链氨基酸/芳香氨基酸比例失调:重型肝炎时芳香氨基酸(苯丙氨酸、酪氨酸等)显著升高,而支链氨基酸(缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸等)正常或轻度减少;肝硬化时则芳香氨基酸升高,支链氨基酸减少。

(3)假性神经递质假说:肝衰竭时,某些胺类物质(如羟苯乙醇胺)不能被清除,通过血脑屏障取代正常的神经递质,导致肝性脑病。

肝性脑病发生的诱因有:大量利尿引起低钾和低钠血症、消化道大出血、高蛋白饮食、合并感染、使用镇静剂、大量放腹水等。

3. 出血 重型肝炎肝细胞坏死时凝血因子合成减少,肝硬化时脾功能亢进致血小板减少,DIC导致凝血因子和血小板消耗,少数并发血小板减少性紫癜或再生障碍性贫血等因素都可引起出血。

4. 急性肾功能不全 又称肝肾综合征(hepatorenal syndrome)或功能性肾衰竭。重型肝炎或肝硬化时,由于内毒素血症、肾血管收缩、肾缺血、前列腺素 E_2 减少、有效血容量下降等因素导致肾小球滤过率和肾血流量降低,引起急性肾功能不全。

5. 肝肺综合征 重型肝炎和肝硬化患者可出现肺功能损害,临床上表现胸闷、气促、呼吸困难、胸痛、发绀、头昏等症状,严重者可致晕厥与昏迷。肝肺综合征是基础肝病、肺血管扩张和动脉血液氧合障碍的三联症候群,产生的根本原因是肺内毛细血管和小血管异常扩张,出现动—静脉分流,严重影响气体交换功能所致。肝衰竭导致门静脉循环受阻、门—腔静脉分

流,使肠道细菌进入肺循环释放内毒素也可能是原因之一。

6. 腹水 重型肝炎和肝硬化时,由于醛固酮分泌过多和利钠激素的减少导致钠潴留,钠潴留是早期腹水产生的主要原因。门静脉高压、低蛋白血症和肝淋巴液生成增多是后期腹水产生的主要原因。

五、临床表现

不同病原类型的病毒性肝炎潜伏期不同,甲型肝炎 2~6 周,平均 4 周;乙型肝炎 1~6 个月,平均 3 个月;丙型肝炎 2 周~6 个月,平均 40d;丁型肝炎 4~20 周;戊型肝炎 2~9 周,平均 6 周。临床上,甲型肝炎、戊型肝炎表现为急性肝炎,乙型肝炎、丙型肝炎及丁型肝炎可转为慢性肝炎;各型肝炎均可能发生肝衰竭。病毒性肝炎的临床类型及其临床表现如下。

(一)急性肝炎

急性肝炎包括急性黄疸型肝炎和急性无黄疸型肝炎。

1. 急性黄疸型肝炎 临床经过的阶段较为明显,可分为三期。①黄疸前期:甲型肝炎、戊型肝炎起病较急,乙型肝炎、丙型肝炎、丁型肝炎起病相对较缓,仅少数有发热。此期主要症状有全身乏力、食欲减退、恶心、呕吐、厌油、腹胀、肝区痛、尿色加深等,肝功能改变主要为 ALT 升高,本期持续 5~7d。②黄疸期:可总结为“热退黄疸现,自觉症状减”。症状明显好转,发热消退;但尿色加深,巩膜和皮肤出现黄疸,1~3 周内黄疸达高峰。部分患者可有皮肤瘙痒等胆汁淤积表现。肝大,质软、边缘锐利,有压痛及叩痛。部分病例有轻度脾大。肝功能检查 ALT 和胆红素升高,尿胆红素阳性,本期持续 2~6 周。③恢复期:症状逐渐消失,黄疸消退,肝、脾回缩,肝功能逐渐恢复正常,本期持续 1~2 个月。总病程 2~4 个月。

2. 急性无黄疸型肝炎 除无黄疸外,其他临床表现与急性黄疸型肝炎相似。临床上无黄疸型肝炎发病率远高于黄疸型。无黄疸型通常起病较缓慢,症状较轻或没有任何临床症状,易被忽视,病程多在 3 个月内。

急性丙型肝炎的临床表现一般较轻,多无明显症状,少数病例有低热,血清 ALT 轻中度升高。无黄疸型肝炎占 2/3 以上,即使是急性黄疸型病例,黄疸亦属轻度。

急性丁型肝炎可与 HBV 感染同时发生(同时感染,coinfection)或继发于慢性 HBV 感染者(重叠感染,superinfection),其临床表现部分取决于与 HBV 感染的模式。同时感染者临床表现与急性乙型肝炎相似,大多数表现为黄疸型,有时可见双峰型 ALT 升高,分别表示 HBV 和 HDV 感染,预后良好,极少数可发展为重型肝炎。重叠感染者病情常较重,ALT 升高可达数月之久,部分可进展为急性重型肝炎,此种类型大多会向慢性化发展。

戊型肝炎与甲型肝炎相似,但黄疸前期较长,平均为 10d,症状较重,自觉症状至黄疸出现后 4~5d 才开始缓解,病程较长。HBV 慢性感染者重叠戊型肝炎时病情较重,病死率增高。一般认为戊型肝炎无慢性化过程,也无慢性携带状态,但临床观察、流行病学调查和肝组织检查均发现,3%~10%的急性戊型肝炎患者可有病程超过 6 个月的迁延现象。

(二)慢性肝炎

甲型肝炎、戊型肝炎不转为慢性肝炎,成年急性乙型肝炎约 10%转为慢性肝炎,丙型肝炎超过 60%,丁型肝炎约 70%转为慢性肝炎。急性肝炎病程超过半年,或原有慢性病原携带史因免疫应答而出现肝炎症状、体征及肝功能异常者;发病日期不明确或虽无肝炎病史,但根据肝组织病理学或根据症状、体征、化验及 B 超检查综合分析符合慢性肝炎表现者,依据病情轻

重可分为轻、中、重三度。其中,慢性乙型肝炎依据 HBeAg 阳性与否可分为 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎或 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎。

轻度:病情较轻,可反复出现乏力、头晕、食欲有所减退、厌油、尿黄、肝区不适、睡眠欠佳、肝稍大有轻触痛,可有轻度脾大。大部分病例无症状,体征缺如。肝功能指标仅 1 项或 2 项轻度异常。

中度:症状、体征、实验室检查居于轻度和重度之间。

重度:有明显或持续的肝炎症状,如乏力、食欲缺乏、腹胀、尿黄、便溏等,伴肝病面容。肝掌、蜘蛛痣、脾大,ALT 和(或)AST 反复或持续升高,白蛋白降低、丙种球蛋白明显升高。

(三)重型肝炎

病毒性肝炎发生肝衰竭(liver failure)时称为重型肝炎。肝衰竭是指由于大范围的肝细胞坏死,导致严重的肝功能破坏所致的凶险的临床症候群。可由多种病因引起,诱因复杂,是一切肝脏疾病重症化的共同表现。临床表现为从肝病开始的多脏器损害症候群:极度乏力,严重消化道症状;神经、精神症状(嗜睡、性格改变、烦躁不安、昏迷等);有明显出血现象,凝血酶原时间显著延长及凝血酶原活动度(PTA) $<40\%$;黄疸进行性加深,胆红素每天上升 $\geq 17.1\mu\text{mol/L}$ 或大于正常值的 10 倍;可出现中毒性鼓肠和肝肾综合征等;可见扑翼样震颤及病理反射,肝浊音界进行性缩小;胆酶分离,血氨升高等。

根据病理组织学特征和病情发展速度,可将重型肝炎分为三种亚型。

1. 急性重型肝炎(急性肝衰竭,acute liver failure,ALF) 又称暴发型肝炎(fulminant hepatitis),特征是起病急骤,常以发病 2 周内出现以Ⅱ度以上肝性脑病为特征的肝衰竭症候群。发病多有诱因。本型病死率高,病程不超过 3 周。

2. 亚急性重型肝炎(亚急性肝衰竭,subacute liver failure,SALF) 又称亚急性肝坏死。起病较急,发病 15d 至 26 周内出现肝衰竭症候群。首先出现Ⅱ度以上肝性脑病者,称脑病型;首先出现腹水及其相关症状(包括胸腔积液等)者,称为腹水型。晚期可有难治性并发症,如脑水肿、消化道大出血、严重感染、电解质紊乱及酸碱平衡失调。白细胞升高,血红蛋白下降,低血糖,低胆固醇,低胆碱酯酶。一旦出现肝肾综合征,预后极差。本型病程较长,常超过 3 周至数月。容易转化为慢性肝炎或肝硬化。

3. 慢性重型肝炎(慢性肝衰竭,chronic liver failure,CLF) 是在肝硬化基础上,肝功能进行性减退导致的以腹水或门静脉高压、凝血功能障碍和肝性脑病等为主要表现的慢性肝功能失代偿。

为便于临床病情判断和预后估计,亚急性重型肝炎和慢性重型肝炎可根据其临床表现分为早、中、晚三期。早期符合 ALF 的基本条件:①严重的全身及消化道症状。②黄疸进行性加深,血清总胆红素(TBil)大于正常上限 10 倍。③PTA $\leq 40\%$ 或经病理证实为重型肝炎,但无明显肝性脑病,也无腹水。中期除了具备重型肝炎的 3 个基本条件外,出现Ⅱ度以上肝性脑病或明显腹水。晚期有难治性并发症,如肝肾综合征、消化道大出血、严重感染和脑水肿。此期已趋向多器官衰竭。

由于我国重型肝炎的分型与国际尚未接轨,作为重要补充,2006 年我国出台了“肝衰竭诊疗指南”,将肝衰竭分为急性肝衰竭、亚急性肝衰竭、慢加急性肝衰竭(acute on chronic liver failure, ACLF)和慢性肝衰竭(表 6-2)。