

病毒性肝炎防治手册

卫生部疾病控制司 主编
中国预防医学科学院

中国医药科技出版社

内 容 提 要

本书对病毒性肝炎防治工作有极强的实用价值。它系统地介绍了甲、乙、丙、丁、戊型肝炎的病原学、流行病学、预防及临床诊断与治疗方法等方面的最新资料,较好地反映了当前病毒性肝炎防治的研究现状,可对卫生防疫、临床医生以及对肝炎防治知识所渴求的人们提供有益的参考。

图书在版编目(CIP)数据

病毒性肝炎防治手册/卫生部疾病控制司,中国预防医学科学院主编. —北京:中国医药科技出版社,2000.1

ISBN 7-5067-2206-2

I. 病… II. ①卫… ②中… III. 病毒性肝炎-诊疗-手册 IV. R512.6-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字(1999)第 56090 号

*

中国医药科技出版社

(北京市海淀区文慧园北路甲 22 号)

(邮政编码 100088)

(发行部电话 62244206 62215131)

北京市友谊印刷经营公司 印刷

全国各地新华书店 经销

*

开本 850×1168mm¹/₃₂ 印张 6.25

字数 135 千字 印数 12001 - 16000

2000 年 12 月第 1 版第 2 次印刷

定价:10.00 元

目	录
---	---

第 1 章	简短历史回顾	(1)
	参考文献	(3)
第 2 章	肝炎病毒的生物学特征	(6)
1.	甲型肝炎病毒的生物学特征	(6)
1.1	分类	(6)
1.2	形态	(6)
1.3	基因组	(6)
1.4	理化特征	(7)
1.5	实验动物模型和细胞培养	(8)
	参考文献	(8)
2.	乙型肝炎病毒生物学特征	(9)
2.1	分类	(9)
2.2	形态	(10)
2.3	基因组	(10)
2.4	抗原特征	(11)
2.5	理化特征	(13)
2.6	实验动物模型和细胞培养	(13)
2.7	变异	(14)
2.8	复制	(14)
	参考文献	(14)

3. 丙型肝炎病毒生物学特征	(15)
3.1 分类	(15)
3.2 形态	(15)
3.3 基因组	(16)
3.4 理化特征	(16)
3.5 实验动物模型和细胞培养	(17)
参考文献	(17)
4. 丁型肝炎病毒生物学特征	(18)
4.1 分类	(18)
4.2 形态	(19)
4.3 基因组	(19)
4.4 理化特征	(20)
4.5 实验动物模型和细胞培养	(20)
4.6 复制	(20)
参考文献	(21)
5. 戊型肝炎病毒生物学特征	(22)
5.1 分类	(22)
5.2 形态	(22)
5.3 基因组	(23)
5.4 抵抗力	(24)
5.5 实验动物模型和细胞培养	(24)
参考文献	(24)
第3章 病毒性肝炎的流行病学	(26)
1. 甲型肝炎流行病学特征	(26)
1.1 地理分布	(26)
1.2 传染源	(26)
1.3 传播途径	(27)

1.4 感染与免疫	(28)
1.5 我国甲型肝炎流行特征	(28)
参考文献	(29)
2. 乙型肝炎流行病学特征	(31)
2.1 地理分布	(32)
2.2 乙肝流行率的年龄、性别分布	(33)
2.3 流行因素	(33)
2.4 在我国消灭乙肝的意义	(36)
参考文献	(36)
3. 丙型肝炎的流行病学特征	(38)
3.1 流行状况	(38)
3.2 传染源	(40)
3.3 传播途径	(40)
3.4 易感性	(42)
参考文献	(43)
4. 丁型肝炎流行病学特征	(44)
4.1 地理分布	(44)
4.2 我国 HDV 流行率	(45)
参考文献	(46)
5. 戊型肝炎流行特征	(47)
5.1 地域分布	(47)
5.2 戊型肝炎流行率	(47)
5.3 散发性急性病毒性肝炎中戊型肝炎的 发病比例	(48)
5.4 戊型肝炎年龄和性别分布	(49)
5.5 流行因素	(49)
参考文献	(50)

第 4 章 病毒性肝炎的预防	(56)
1. 甲型肝炎的预防	(56)
1.1 非特异性预防	(56)
1.2 特异性预防	(57)
参考文献	(62)
2. 乙型肝炎的预防	(63)
2.1 非特异性预防	(63)
2.2 特异性预防(乙型肝炎疫苗预防)	(65)
2.3 高效价乙型肝炎免疫球蛋白(HBIG)	
的应用	(67)
2.4 乙型肝炎疫苗免疫中应注意的问题	(68)
参考文献	(69)
3. 丙型肝炎的预防	(69)
3.1 管好血液及血制品	(70)
3.2 生活接触、性接触和围产期传播	(71)
4. 戊型肝炎的预防	(71)
第 5 章 病毒性肝炎的临床	(74)
1. 潜伏期	(74)
2. 临床表现与分型	(74)
2.1 急性肝炎	(74)
2.2 慢性肝炎	(77)
2.3 重型肝炎	(80)
2.4 淤胆型肝炎	(82)
2.5 肝炎后肝硬化	(83)
2.6 慢性 HBsAg、慢性 HBV 及慢性 HCV	
携带者	(83)
参考文献	(84)

第 6 章 病毒性肝炎的临床诊断	(86)
1. 病毒性肝炎的诊断原则	(86)
1.1 综合性诊断	(86)
1.2 排除诊断	(88)
2. 病毒性肝炎的临床诊断	(88)
2.1 临床诊断	(89)
2.2 临床分型的诊断依据	(89)
3. 病毒性肝炎的病原学诊断	(94)
3.1 病原学分型	(94)
3.2 各型病毒性肝炎的病原学诊断	(94)
4. 病毒性肝炎的鉴别诊断	(99)
4.1 胆囊炎、胆管炎	(100)
4.2 胆石症	(101)
4.3 胰头癌	(101)
4.4 乏特氏壶腹周围癌	(101)
4.5 药物性肝炎	(102)
4.6 酒精性肝炎	(102)
4.7 寄生虫性肝病	(102)
4.8 其它病毒引起的肝炎	(102)
4.9 自身免疫性疾病	(103)
4.10 脂肪肝	(103)
4.11 肝豆状核变性	(104)
4.12 先天性非溶血性黄疸	(104)
参考文献	(105)
第 7 章 病毒性肝炎的实验诊断.....	(107)
1. 肝脏的功能检查	(107)
1.1 酶类检查	(107)

1.2 血清胆红素测定	(110)
1.3 蛋白质的检查	(110)
2. 病原学检查	(112)
2.1 甲型病毒性肝炎	(112)
2.2 乙型病毒性肝炎	(113)
2.3 丙型病毒性肝炎	(124)
3. 丁型病毒性肝炎	(127)
4. 戊型病毒性肝炎	(129)
参考文献	(130)

第 8 章 病毒性肝炎的治疗..... (132)

1. 整体治疗	(132)
2. 急性病毒性肝炎的治疗	(133)
3. 慢性病毒性肝炎的治疗	(134)
3.1 抗病毒治疗	(135)
3.2 免疫调节剂	(138)
3.3 降酶、解毒、保肝药	(140)
3.4 中医中药的辩证施治	(140)
4. 淤胆型肝炎的治疗	(140)
5. 重型肝炎的治疗	(141)

第 9 章 庚型肝炎的研究进展..... (144)

1. 庚型肝炎病原特征	(145)
2. 临床表现	(146)
3. 庚型肝炎诊断	(147)
4. 动物模型与体外细胞培养	(148)
5. 庚型肝炎的预防	(148)
参考文献	(149)

第 10 章 输血传播的肝炎 (TTV) 研究进展	(151)
参考文献	(152)
第 11 章 甲、乙型肝炎疫苗研究现状	(154)
1. 甲型肝炎疫苗	(154)
1.1 甲型肝炎减毒活疫苗	(154)
1.2 甲型肝炎灭活疫苗	(157)
2. 乙型肝炎疫苗	(163)
2.1 乙肝疫苗种类及生产单位	(163)
2.2 乙肝疫苗质量比较	(164)
2.3 乙肝疫苗发展趋势	(167)
参考文献	(170)
第 12 章 关于病毒性肝炎诊断试剂质量的几点	
考虑	(173)
1. 试剂质量基本要求	(173)
2. 质量控制的参考品	(174)
3. 临床考核	(175)
4. 使用说明书	(176)
5. 目前要提高国内诊断试剂质量水平应	
重视下列问题	(177)
参考文献	(177)
附录.....	(179)
一、病毒性肝炎消毒方法	(179)
二、肝炎病毒基因结构	(180)
1. 甲型肝炎病毒基因组的结构	(180)
2. 乙型肝炎病毒基因组的结构	(181)
3. 丙型、庚型肝炎病毒基因组的结构	(182)

4. 丁型肝炎病毒基因组的结构	(183)
5. 戊型肝炎病毒基因组的结构	(184)
6. 输血传播 (TT)、肝炎病毒 (TTV)	
基因组的结构	(185)

第七章 黄疸历史回顾

病毒性肝炎在历史上与黄疸是分不开的。早在我国汉代及古罗马时代便有“黄疸”和“谷黄”的描述，到公元 8 世纪时已确认黄疸病是有传染性的，称流行性黄疸。流行性黄疸常在战争年代的军队和百姓中流行，严重削弱军队的战斗力，当时人们已认识到黄疸是由通过细菌滤器的微生物所引起，但无直接的病原学证据，也无可靠的手段加以验证。1883 年在德国的布莱梅造船厂因接种含有人血浆的疫苗以预防天花，接种后数星期至 8 个月有 14.8% 的接种者发生黄疸，而未接种者或接种另一批号疫苗者未发生。在用吡啶黄治疗性病时不换针头也引起多起黄疸流行。在第二次世界大战期间，美国军队因接种含有人血浆的黄热病疫苗引起大批黄疸患者，因此称接种性黄疸为同种血清黄疸，潜伏期较流行性黄疸长。第二次世界大战期间德国的 Voegt，英国的 Cameron 分别对黄疸进行了人体实验，肯定了病毒病因，并明确有两种病毒性肝炎存在。1947 年 MacCallom 正式称流行性肝炎为甲型肝炎，称血清性肝炎为乙型肝炎，并在 1973 年为世界卫生组织病毒命名委员会正式采纳。20 世纪 50 年代美国医生 Krugman 在纽约州的 Willbrook 慈幼院进行了一系列研究

实验，在一名连续两次患黄疸性肝炎的儿童分离到两株病毒称为 MS-1 和 MS-2，分别为甲型肝炎和乙型肝炎病毒。1965 年，美国医生 Blumberg 在研究血清脂蛋白多态性时在一名澳大利亚土人的血浆中发现了澳大利亚抗原，经过一段时间的验证，证明它是乙型肝炎病毒表面抗原。1973 年美国医生 Feinstone 用免疫电镜技术在服用 MS-1 病毒志愿者的粪便中看到了 27nm 20 面体的甲型肝炎病毒。1979 年 Provost 用狨猴原代肝细胞和恒河猴传代肾细胞培养甲型肝炎病毒成功。

甲、乙型肝炎病毒特异性诊断试剂问世后，相继发现了丁型肝炎和丙、戊、庚型肝炎。1977 年意大利学者 Rizzetto 在乙型肝炎表面抗原的肝组织内发现了 δ 抗原，后改称丁型肝炎病毒，该病毒是对乙型肝炎病毒依赖的缺损病毒。1980 年 Khuroo 在印度北方邦的一次水源性肝炎流行中发现 ET-NANB (enterically transmitted NANB hepatitis)。1989 年 Choo 等在 PT-NANB 肝炎的黑猩猩血清中第一次得到了 cDNA 克隆，称丙型肝炎病毒 (HCV)。1990 年 Reyes 等从肠道传播型 NANB 肝炎患者中克隆到 cDNA，命名戊型肝炎病毒 (HEV)。1995 年 Simons 和 1996 年 Linnen 先后在 NANE 的肝炎患者中克隆出 GBV-C 和 HGV-cDNA 全基因组，称庚型肝炎。1997 年 Nishizawa 等发现了 TTV 病毒。此外还有己型肝炎病毒 (HFV) 的报道。

按病毒基因组组成，分为两类。一类为 RNA 病毒包括 (HAV, HCV, HDV, HEV, HGV)，另一类为 DNA

病毒包括 (HBV, HFV 和 TTV), 然而在上述 8 种病毒中目前公认的与肝病相关的有 5 种, 即 HAV, HBV, HCV, HDV 和 HEV, 其他三种与肝病的关系有待进一步研究。这些病毒的发现使我们进入了特异性诊断及特异性预防阶段, 为人类控制病毒性肝炎流行及最终消灭病毒性肝炎奠定了基础。

参 考 文 献

1. WG. Macpherson, WP. Herringham, TR. Elliot, and A. Balfour. Epidemic catarrhal jaundice. In history of Great War based on official documents. Medical Services. Diseases of the War. Vol: 1. HMSO, London, 1921, 395-400
2. A. Lurman. Eine icterus epidemic berl. Klin. Wochenschr. 1885, 20: 20-23
3. Jaundice following yellow fever vaccination. J. Am. Med. Associ. 1942, 119: 110
4. Homologous serum jaundice. memorandum; reported by medical officers of the ministry of health. Lancet 1943, 1: 83-88
5. H. Voegt. Zur Aetiologie der hepatitis epidemical munchen med. Wochenschr. 1942, 89: 76-79
6. J.D.S. Cameron. Infective hepatitis. J. Med. 1943, 12: 139-155
7. F.O. Mac Callum. Homologous serum hepatitis. Lancet. 1947, 2: 691-692
8. S. Krugman, P. Giles, J. Hammond. Infectious hepatitis. evidence for two distinctive clinical epidemiological and immunological types of infection. J. Am. Med. Associ. 1967, 200: 365-373

9. B.S.Blumberg, HL.Alter and S. Visnich. A new antigen in Leukemia sera J.Am.Associ. 1965, 191: 541-546
10. SM.Feinstone, AE, Kapikian, and RH.Purcell. Detection by immune election microscopy of a virus-like antigen associated with acute illness.Science. 1973, 182: 1026-1028
11. PJ.Provost and MR.Hilleman.Propagation of human hepatitis A virus in cell culture in vitro. Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 1979, 160: 213-221
12. M.Rizzetto, MA.Canese, S.Arigo, et al.Immunoflurecence detection of a new antigen-antibody associated to the hepatitis B virus in the liver and the serum of HBsAg carriers. Cut. 1977, 18: 997-1003
13. M.S.Khuroo. Study of an epidemic of non-A non-B hepatitis.Posibility of another human hepatitis virus distinct from post-transfusion non-A non-B type. J.Am.Med. 1980, 68: 818-824
14. QL.Choo, GJ.Kuo, AJ.Weiner, M. Houghton. Isolation of a cDNA clone derived from a blood borne mon-A non-B virus hepatitis genome. Scince.1989, 244: 359-361
15. GR.Reyes, MA.Pardy, JP.Kim, D.Bradley. Isolation of a cDNA from a virus responsible for enterically transmitted non-A non-B hepatitis.Scince. 1990, 247: 1335-1339
16. JN.Simons, TJ.Leary, GJ.Dawson, et al.Isolation of a novel virus-like, sequences associated with human hepatitis.Nature med. 1995, 1: 564-569
17. J.Linnen, J.Wages, H.Margolis, et al.Molecular cloning and disease association of hepatitis G virus: a transfusion-transmissible agent.Scince.1996, 271: 505-508

18. Choo, Q.L, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood borne non-A non-B virus hepatitis genome. Science. 1989, 244: 359-361
19. Nishizawa T, Okamoto H, Konishi K, et al. A novel DNA virus (TTV) associated with elevated transaminase levels in post-transfusion hepatitis of unknown aetiology. Biochemical and Biophysical Research Communications. 1997, 241: 92-97

第2章 肝炎病毒的生物学特征

1. 甲型肝炎病毒的生物学特征

1.1 分类

甲型肝炎病毒（HAV）属小核糖核酸病毒科中的一个新属甲肝病毒属。

1.2 形态

甲型肝炎病毒为无包膜，直径为 27~32nm 的球形颗粒，病毒颗粒呈 20 面体对称，有空心和实心两种颗粒，空心颗粒不含核酸，无传染性。

1.3 基因组

1.3.1 甲型肝炎病毒为单股线形正链 RNA 病毒，5' 端为非编码区，3' 端含 40-8-0 个 Poly A，其基因组全长由 7472~7478 个碱基组成，只有一个开放读码框架（ORF），但从不同组织培养或动物适应的甲型肝炎病毒核苷酸序列分析证明有 5%~10% 差异。病毒基因组分三个区：P₁、P₂ 和 P₃ 区，病毒结构蛋白由 P₁ 区基因编码，

P₂、P₃ 区编码多种蛋白水解酶与病毒的结构蛋白的加工成熟有关的酶，RNA 聚合酶位于 P₃ 区。

1.3.2 甲型肝炎病毒核壳由 60 个拷贝的蛋白亚单位组成，含四种多肽即 VP₁，VP₂，VP₃，VP₄，其分子量分别为 33000，26500，22000，14000，VP₁ 与 VP₃ 为病毒壳蛋白表面的主要抗原多肽，能引发中和抗体。

1.3.3 HAV 抗原有高度的结构依赖性，其抗原决定簇主要在 VP₁ 多肽区。不同 HAV 株间氨基酸序列改变较小，约在 0.1%~2% 之间，变异区主要发生在病毒结构蛋白的基因编码区，并在 VP₁ 5' 端的前半部。

1.3.4 根据对 HAV VP₁ 区 2A 区基因核苷酸序列分析，HAV 分为 7 个基因型，但只有一个血清型。

1.4 理化特征

1.4.1 甲型肝炎病毒在氯化铯 (CsCl₂) 中的浮密度为 1.32~1.34g/cm³，实心病毒颗粒的沉降系数为 156~160s。

1.4.2 甲型肝炎病毒无脂蛋白外膜，对有机溶剂及理化作用的抵抗力较其他小 RNA 肠道病毒强，耐乙醚，耐酸，耐碱（在 pH 2~10 之间稳定），耐高温（60℃ 12 小时，不能完全灭活，80℃ 5 分钟可以完全灭活），1.5mg/L 余氯 60 分钟仍能存活。Mg²⁺ 或 Ca²⁺ 可以增加 HAV 对热的抵抗力。

1.4.3 HAV 对紫外线照射敏感，按照射条件的不同在 1~5 分钟内完全灭活。HAV 可被 70% 乙醇灭活。