

乙型肝炎评论

Edward S. Meek 等著

郑长春

陈峻中 译

(建设机床厂医院)

(重庆市卫生防疫站)

张定凤 审校

(重庆医学院第二医院)

重庆市卫生防疫站印

一九七八年九月

乙型肝炎评论

目 次

绪言.....	(1)
一、乙型肝炎病毒的结构与复制.....	(2)
1. HBV 核心.....	(6)
2. DNA—多聚酶.....	(9)
3. 核心抗原(HBcAg).....	(10)
4. 乙型肝炎的游离DNA.....	(10)
5. 表面抗原(HBsAg).....	(11)
6. HBsAg的亚型.....	(12)
7. e —— 抗原.....	(15)
8. 抗原X同q.....	(16)
9. Hirschman 假设HBV的复制.....	(16)
二、乙型肝炎抗原与抗体的形式.....	(18)
1. 急性乙型肝炎.....	(21)
2. 慢性乙型肝炎.....	(23)
3. 无症状的HBsAg携带者.....	(26)
4. 肝脏组织病理学同乙型肝炎抗原的循环.....	(27)
5. 肝脏组织病理学与乙型肝炎病毒抗原在 肝细胞中的定位.....	(28)

6. 乙型肝炎表面抗原与抗体的分泌/排泄.....	(31)
7. 慢性肝炎的组织抗体.....	(31)
三、易感性同免疫性.....	(32)
1. 抗-HBs	(32)
2. 血清免疫球蛋白.....	(33)
3. 细胞免疫.....	(35)
4. T-细胞/B-细胞的相互作用 (Eddleston与Williams假设)	(40)
5. HB带毒者基因的易感性.....	(42)
6. 乙型肝炎对肾脏的损害.....	(45)
7. 干扰素同HBV感染	(47)
四、免疫复合病同乙型肝炎.....	(47)
1. 多动脉炎.....	(49)
2. 风湿性多发性肌痛.....	(50)
3. 肾小球肾炎.....	(50)
4. 多关节炎同皮疹.....	(51)
5. 免疫复合与肝脏损伤.....	(52)
五、与HBV感染有关的其他疾病.....	(53)
1. 细胞遗传异常同先天性畸形.....	(53)
2. 再生障碍与溶血性贫血.....	(54)
3. 肝细胞癌.....	(55)
六、乙型肝炎病毒(HBV)感染的原因和传播方式.....	(59)
1. 血液、血液制品及其危险性.....	(60)

2. 献血员与抗—HBs	(60)
3. 血液制品的特殊危险性	(60)
4. 非注射传播	(61)
5. 唾液与鼻咽液的分泌	(62)
6. 粪便与胆汁	(63)
7. 尿液	(64)
8. 汗水与小便	(65)
9. 家庭、性生活的传播：精液，阴道分泌物，月经血	(65)
10. 新生儿的HBV感染	(66)
11. 乙型肝炎病毒的携带者	(70)
12. 医院的危险性	(73)
13. 医护人员中HBsAg的携带者	(74)
七、乙型肝炎的免疫预防	(76)
1. 免疫球蛋白的被动免疫	(76)
2. 乙型肝炎疫苗	(79)
八、参考文献 (417篇)	(81)

绪 言

近几年来，关于乙型肝炎（即血清性肝炎，同种血清性黄疸）的研究工作，作出了巨大的贡献。1964年Blumberg等人发现一种血清抗原（澳大利亚抗原，肝炎相关抗原或HAA，或HBsAg）明确了这种抗原与病毒传染有关³⁷。这些工作，对减少经血液感染而传播的危险性，发挥了鼓舞性的作用。

在很短的时期内，乙型肝炎的研究工作，获得了显著的进展，内容多得使人惊异。在查阅文献中尚缺乏细胞培养系统，能使其病毒增殖；直到1972年、动物感染模型尚未成功；仅仅发现黑猩猩与几种次于人类的灵长类类人猿，对感染有易感性^{25, 34, 41, 44, 5}

对1971年以前的乙型肝炎文献Blumberg等人进行过复习整理⁴¹。我们拟将近5年内的主要参考文献再作一次全面系统的综合整理。予以报导。评论的焦点，在于乙型肝炎分子生物学与临床定型资料的分析比较。

在一般情况下，我们不引用早期公开发表的文献，除非是原始资料。Blumberg等人1971年评论中引用的文献，仅作适当的参考。关于乙型肝炎大量新的巨著，也同样不能一一概括于本文之中；在本文里，我们一般不收集已经阐述过或经常引用的、比近期公开发表的著作更早的报告。但是，我们对一些原始的或关键性的资料，也可能收集得还不够全面，在此特致歉意。

我们的目的，是从客观实际出发，广泛地、连贯地，讨论乙型肝炎，从而准备了一些必须的参考文献，使评论短而结论充分。由于这些要求，增加了本文细节的背景，包括近代各家对病毒性肝炎所进行的评论（1975）；展示了一个很广阔的前景，全面探索乙型肝炎的高潮⁸⁰即将到来。

在评论中，我们将利用国家（美国）科学院病毒性肝炎国家研究委员会所推荐的专门术语和略语⁸²。当然，我们对那些公开发表的专门名词还要尽可能和保留原著的专门术语。

一、乙型肝炎病毒的结构与复制

乙型肝炎病毒（HBV），已往分离尚不理想。属于HBV感染的病人，其血清中和肝细胞内有三种或更多的颗粒。澳大利亚抗原，是一种乙型肝炎相关抗原，但不是HBV，而是一种特殊抗原。

Brzosko等人⁸²在1973年首先实验证明在肝细胞内有两种与乙型肝炎感染有关的特殊抗原，其中一种在肝细胞核内占优势，另一种则存在于肝细胞原浆之中。

公认这两种特殊抗原，各自定位于核心部分和表面部分而构成病毒。代表它的标记是HB_{Ag}（乙型肝炎抗原）。应由HB_cAg（乙型肝炎核心抗原）与HB_sAg（乙型肝炎表面抗原）取而代之。

表一：扼要叙述乙型肝炎病毒（HBV）的结构及其有关抗体。

乙型肝炎病毒组成、抗原同相关抗体。

I. 完整病毒颗粒。

主要成份：

Dane氏颗粒球形（42 nm）由核心及其外表包裹蛋白质构成，在血清中和肝细胞内存在

对完整病毒无特异性抗体，仅对其个别成份有抗体

II. 核心组成

核心在肝细胞核内其成份包括：

抗-HBc：可能直接作用于核的核壳蛋白质猜想有传染作用。

a. DNA（双股环形链充满三个基因因子）

b. 核壳蛋白质（可能即是HBcAg）

c. DNA—多聚酶

III. 表面/外壳蛋白质（HBsAg）共同术语：

肝炎相关抗原或HAA、
澳大利亚抗原或HB—Ag

在肝细胞内合成。最主要的（与核心无关）是释放HBsAg到血

抗-HBs是亚型特殊性的。

在急性HBV感染时，

清中，如小球状。
HBsAg的主要亚型
是adw, adr, ayw
ayr

在血清中出现于抗一
HBc之后。平常在慢性
是带毒者中。
无论症状的有无，在血
清中未发现。

N. 其他HBV—相关抗原

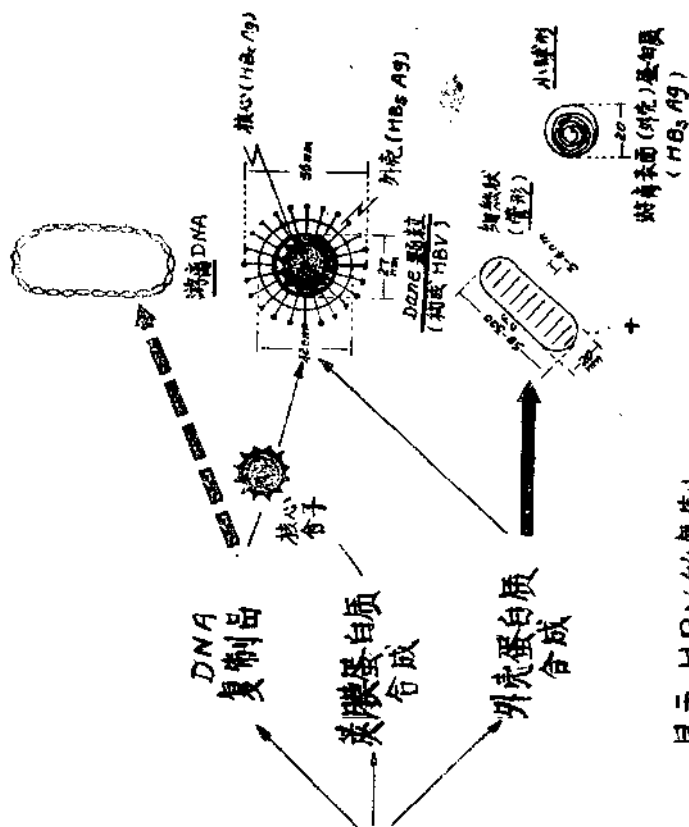
a. e—抗原，原因未定
也许是宿主基因编
码，不经常出现，但
对慢性HBV感染的
慢性乙型肝炎表示有
危险性。

抗—e：必须曾有e抗原
出现及其相关的HBV
感染消解之后，才会出
现。

b. 其他抗原有报告但不
包括x和q的特征。

表1表明了关于这些颗粒及其抗体的结论性的描述。
图1，叙述了HBV的产生的过程。在详细论证这些颗粒之
前我们把它们的主要特征扼要介绍如下：

病毒基因组
+ 宿主基因组



显示 HBV 的复制

Dane氏等人于1970年曾描述过这种病毒粒子，并推测它是完整的有传染性的，即现称之为Dane颗粒，它是球形，核心是圆形，直径27nm被两层蛋白质外壳包裹，外壳直径总共为42nm¹²。用电镜研究²²⁴。突起14nm，由核经过外壳蛋白质向周围扩展，最外层为55nm的Dane颗粒。

第二和第三型颗粒，由很明显地外壳物质构成，这些颗粒是20nm“小球型”或“管状细丝型”的结构。直径20nm长70nm，如果这两型颗粒不含有核酸，到目前为止，则必须考虑其非传染性。

1. HBV核心

电镜证实HBV感染后，在肝细胞内有核心颗粒^{170, 234}。核心的直径是23—27nm。以27nm形状占优势。核心颗粒，在急性自限性乙型肝炎中很少发现，但在慢性乙型肝炎中则普遍多见。Gudat等人报告。无外壳的核心，存在于肝细胞核内，也偶尔存在于肝细胞原浆之中，通常是封闭在细胞核气孔内，有时也溢出到平滑内质网中¹⁴⁴。绝大多数的核心看起来象是空壳，但中心有电子密集。

HBV颗粒，除肝细胞之外，尚未见有其他方面的报告，假定如此，则核心颗粒只有在肝细胞核内合成并向原浆排出，移至细胞浆中，装上外壳HBsAg，构成具有传染性的成熟的病毒粒子，或称Dane氏颗粒。Huang等人曾经描述的颗粒外壳，可能就是Dane颗粒。在胞浆池内伴有细丝状内质网增生，显示为透明的外壳物质¹⁷²。

1971年，Almeida等人报告，从急性乙型肝炎病人血清中分离出这种Dane氏颗粒。用洗涤剂处理。能提取外壳物质(HBsAg)和核心物质¹，他们所描写的核心形态与

细小核糖核酸病毒相似。Barker 等人接着证实核心亚单位很特殊，并指出这些颗粒与细小核糖核酸病毒亚单位的差别，微乎其微，甚至难以识别²⁷。这种核心即 Dane 颗粒，由 Yamada 等人^{41,3}从慢性乙型肝炎病人血清中检出的，在学术上是吻合的。

Shikne 与 Talbat 等人曾检查 1 例血清型乙型肝炎死亡病人的肝细胞核，发现核心颗粒在肝细胞核内³⁴⁷。用氦氖气激光灯源周波计，对这些核心颗粒作显影分析，推测这些核心颗粒的最小尺寸与形态，找到外形最小者不到 162 亚单位。

Lipman 等人报告，用一步法，可以获得核心，HBV 核心颗粒因分离与浓缩，使其最外层结构难以描记²²³。若按次级部分提纯的核心颗粒制品，即显示环绕核心周围有一个晕环，由很有规律的突起组成。突起长度为 14nm。颗粒总直径为 55nm。这些突起的尖端，形如球状握手，其根基似乎发韧于核心的表面，核心外壳的最外层部分裂解后，则显示环绕膜状物。通常经过这种处理，则 HBsAg 皆为阴性。

Jokelainen 等人曾创用高锰酸钾 (KMnO_4) 着色法，发现核心最外层系类脂质构成⁴⁴¹。

对于 HBV 起因的重要性研究，关键在于核酸的合成物。一些早期出版物，已提示这种病毒可能含有 RNA。^{159, 188} 最近期的文献证实，认为 HBV 即是一种 DNA 病毒。Robinson 等人于 1974 年发现这种核心，即是 Dane 氏颗粒，含有双链环形 DNA 分子，其长度为 780nm，分子量为 1.6×10^6 、³²⁰。计算 G + C 容量 DNA 约占 48—49%。明确指出它是一种极小的病毒基因和典型的极小的蛋白质（估

计总分子重量为170,000)，似为一种多蛋白质的三种病毒成分：即外壳或封闭蛋白质(HBsAg)；阮壳蛋白质；与Dane颗粒有关的DNA多聚酶。

Summer等人认为，检测Dane颗粒的DNA，曾发现含有3600核苷酸和环形双链DNA³⁶⁰。单股“裂隙”(gaps)经常出现，在一般情况下比长形基因少20%。它提示那种内源性(病毒颗粒)DNA多聚酶能补偿(Ve pair)单股裂隙，但为数众多的，主要的Dane颗粒，其成熟病毒粒子，在血清内则很少发现。

虽然，近期多数研究者认为HBV是一种DNA病毒，这种看法尚有争论，Hirschman¹⁶¹提示那是DNA多聚酶。Kaplan等人^{187, 188}还发现它仅与Dane颗粒的核心有关，但不一定是病毒内生性物质，而是宿主的某些非特异性物质吸附于Dane颗粒及核心。Loeb等人报告发现DNA—多聚酶在某些正常血清含有HBsAg血浆的五种制品中也有一种存在²²⁹。

Jozwiak等人报告，用二氧嘧啶核苷同位素标记HBV接种感染黑猩猩¹⁸⁴。在黑猩猩血清中明显看到这种密切相关的、高浓度的、标记HBsAg的预制剂。试验证实，以核酸分解酵素代替酸性核苷酸，则二氧嘧啶核苷，明显地与核糖核酸显著结合，但不与其他分子结合。综合上述结果，并不矛盾。可推测那些Dane颗粒是具有传染性的乙型肝炎病毒；核心含有DNA，这两点是没有争论的。假设这些RNA的功能象DNA多聚酶的楔子一样(例如DNA多聚酶逆转录酶—reVerse transcriptase)那么，它便是HBsAg的小球状物呈有次序的接合，从而与核心DNA

相辅相成。关于HBsAg的拟议。诸如以上所述、或可能还有其他作用之外，别无他议。

下列文献认为，HBsAg仅含有一种多肽。Neurath等人认为完整的病毒粒子与DNA病毒的分子量同多肽与蛋白质有关的论断不符合；有人提示HBsAg含有很微量多肽的解释；从而引起较大的争论。即便是最微量多肽也含有氨基酸的特殊结果，亦可被认为是宿主的基因。他们的工作支持第二种假说²⁷⁹。Robinson等人认为环形DNA即是病毒，似乎证据不足，同时在较大形的DNA分子中，亦未检出有传染性颗粒，如果要促使病毒复制，则二者必居其一³²⁰。

2. DNA—多聚酶

当前有充分证据，认为Dane颗粒的核心有一种DNA—多聚酶的完整成分^{187, 189}。Hirschman等人认为这种酶是附着在RNA的模板上，用RNA核酸分解酵素消化之后，其活性消失¹⁸⁹。Kaplan等人在梯密度试验中，观察到核心抗原的顶峰与DNA—多聚酶的顶峰不全完一致。上述作者提示核心颗粒仅含有DNA—多聚酶¹⁸⁷。Hirschman指出，上述结果能够作为解释那种酶是DNA颗粒核心的不完全成分同宿主DNA—多聚酶属于非特异性颗粒的证据¹⁸¹。最近的报告，为Kaplan¹⁸⁷和Greenman与Robison¹⁴⁰，Robison等人³²⁰指出那种酶是直接被一种DNA楔子嵌入的反应而阻止放线菌素D与柔毛霉素以及那些核心环形DNA就是那些酶的初期楔子。Moritsugu等人报告核心含有那些DNA—多聚酶支持Kaplan的结论；使人们坚信异种核心成份经过提纯核心抗原的流程，能够发展检测抗-HBc的新产品。

3. 核心抗原 (HBcAg)

核心抗原 (HBcAg), 系用感染的肝细胞核材料制备纯化核心抗原感染豚鼠制备特异血清, 作为鉴定其核心抗原的特异反应^{118, 119}。HBcAg以往在病人血清中未能检出。¹¹⁸但抗-HBc在病人血清中曾经找到, 不过, 出现较晚。情况不稳定。用免疫荧光显微镜, 以荧光标记抗-HBc于乙型肝炎病人肝组织, 可以显示核荧光与超微结构之间紧密联系, 证明核心 (Cores) 在肝细胞核内¹⁴⁴。

假定乙型肝炎病毒核心 (HBV Core) 象其他病毒一样。含有特殊的核蛋白, 则该物质主要是核心抗原。而该核心相关的DNA—多聚酶也具有抗原性, 环形DNA也应同样如此。Lipman等人描写²²⁸这种抗原性物质象穗状花型握手状, 俨然附着于核心颗粒之上。以往未能被检测出来, 但是目前对核心抗原 (Core antigen) 的解释还不够统一, 其解释是: 单独的或包括同一性质的核蛋白; DNA—多聚酶; 或其他单个核心 (single Core) 构成。乙型肝炎抗原 (HB Ag) 如详细而合理的划分。应该是乙型肝炎表面抗原 (HBsAg); 乙型肝炎核心抗原 (HBcAg); 乙型肝炎表面抗原 (HBsAg) 已经测出含有几种抗原特性。而核心抗原 (HBcAg) 的检测是相当复杂的。

4. 乙型肝炎的游离DNA

已发现HBV的传染, 不仅有“过剩”的或游离的外壳蛋白质, 但游离的DNA, 显示分子一定程度相应地与DNA包裹的Dane颗粒相混杂, 现已被Hung等人所检出。在11例慢性HBsAg带毒者的血清中已全部检出¹⁷⁶。这种现象, 他们认为有一定缺点, 集中于HB病毒粒子。一个可能的问

题，即他们过去曾有2例病人已发现这种DNA但未检出HBsAg而不易解释。但是这些疑问过去讨论较少，也许HBsAg也象复杂的抗体一样，血清学难以检出。

在制品中因HBV感染的结果而释放非集合的或游离的DNA与病毒外壳蛋白质，表明HBV形状有产生差异性的倾向。这种制品受很多缺陷病毒颗粒的不同干扰，Huang曾经讨论过应该禁止这种完整病毒（成熟）粒子的制品。¹⁷⁰ Fields等人提出过一种可能的见解，是某些HBV感染与病毒的突变形态相似，确实与呼吸道病毒变种有关并表明变种缺乏病毒结构合成或最后装配¹¹²。

5. 表面抗原 (HBsAg)

如前面已提到的，Dane颗粒的外壳或封皮及其游离的物质，呈“管状或球状”，即从前所认为的澳大利亚抗原。

该外壳含有碳水化合物、脂质、蛋白质^{57, 66, 125, 131, 190, 259, 270, 333}。从而它曾经被认为是HBV表面蛋白质，所以命名为HBsAg（乙型肝炎表面抗原）也就是过去公认而现在沿用的命名澳大利亚抗原。

急性乙型肝炎，HBsAg在肝细胞内平时不能看到，在慢性乙型肝炎，用电子或免疫荧光显微镜则在肝细胞的原浆内可以看到多种多样的HBsAg，HBsAg是超微结构，在免疫电镜下呈现很小的（20—30nm）球形或管状存在于平滑内质网（SER）小槽及其附近的粘膜内¹³²。将该细胞染色在普通光学显微镜下，可以看到HBsAg在肝细胞内，细胞原浆呈现“基底透明”（ground glase）¹⁴⁶。并呈嗜伊红着色^{99, 333}。所以，在较早的消息报导中已提出HBsAg由免疫荧光在肝细胞核内隐约可见^{89, 146, 193, 253, 284}。

这些问题，可能与抗—HBc污染了抗—血清有关系。最近的研究，用非特异性抗—HBs作用于抗血清，证明在肝细胞核内不存在HBsAg¹⁴⁴。

诚然，Blumberg等人首先描述了这种颗粒与澳大利亚抗原有关²⁰，同时观察到病毒粒子有很多形态结构的调查报告。我们已讨论了Dane颗粒核心形态和希望知道它的外壳构造及其游离的蛋白质。

有很多报告提到外壳蛋白质(HBsAg)的特征如轮环状，新月状，凹状，蝌蚪状等等^{2,10,75,82}。Almedia等人发现管状有3nm的沟槽间隔很规则⁶。Hirschman等人确认上述形状围绕颗粒外壳如圆盘似的紧密缠绕螺旋状蛋白质呈长短不一的管状堆聚，同时用超速分离或洗涤，观察到HBsAg结构上是多形的相互作用的蛋白质重叠¹⁶⁰。Vyaset等人报告，那种管状的或球状的外壳蛋白质，系由通常的氨基酸合成，具有抗原性⁸⁹⁵。它很可能就是一个基本亚单位，其结构则以多种形式从圆盘上突起；每个亚单位可能是多肽(6000道尔顿)即HBs的抗原性，由Rao同Vyaset⁸⁹⁷分离出来。从而证实管形的和小球形的是具有抗原性不相同的两种HBsAg。虽然能够发现管状与小球状的颗粒外壳物质不具有抗原性有差别⁴⁸。但多数报告认为那种管状的与Dane颗粒所出现除HBsAs外尚有部分抗原，在小球状的那一部分则不易检测出来^{111,867}。

6、HBsAg的亚型

Levene同Blumberg等人首先确认有HBsAg的异型抗原¹²⁰。最近的研究更进一步证明这些抗原应属于另一个分类系统，业已了解它系所有HBsAg携带者的一个共同

的特殊的抗原决定簇a。还有人提出⁷⁹，仍可以将它再细分为a、a₁、a₂¹、a₂²、a₃。第二种抗原的测定，可出现为一种或另外两种互不相干的抗原，定为d与y^{216, 217}。同样道理第三种抗原的组成也可以分为一种或两种定为w与r²²。于是，HBsAg的亚型总合起来有四种，即adw；ayw；adr；ayr。在HBsAg阳性血清中有少数标本还缺少d或y抗原的报导²¹⁷。也有人报告^{216, 256, 257}，HBsAg阳性血清中同时存在d或y亚型抗原。通常认为这种抗原要成对存在时才有感染性的意义。曾有人发现²⁴⁰5例慢性HBsAg带毒者检测亚型时，发现一些颗粒有d、y亚型同时共存的现象。此外，上述各型的描述，还有两型混合感染的可能性。它提示HBV用直接法检测两种抗原是困难的。

每个HBsAg带毒者，在他的传染与流行全过程中，其亚型抗原能持续存在，HBsAg也同样如此²⁵⁸。从人口学研究HBsAg亚型的频率分布形式来看，则显示地区与地区之间有差异^{218a, 258, 259}，和不同地区之间出现的时期也各不相同²⁵⁶。这些论述说明亚型抗原与带毒者出生地区，远比居位生活条件之关系，则更为密切^{22, 103}。

ayw、adw在一般情况下，较容易发现，adr除中国台湾省之外，少有发现，ayr则更为罕见。

HBsAg体外耐热研究，显示普通的a抗原比其他d或y亚型要耐热得多⁴⁴。各种HBsAg的免疫原性关系，其排列顺序是：a>r>d>y>>w¹²⁶。这些报导，已涉及到疫苗或HBsAg检测方法的发展。

HBsAg亚型与临床经过或严重肝病之间的密切关系不如流行病学意义大^{100, 126, 178, 279, 282, 124}。其结论仍不