

消化系疾病进展丛书

肝脏病学进展—'90

上海科学技术文献出版社

消化系疾病进展丛书
肝脏病学进展——'90

主编 王宝恩

副主编 姚光弼 殷蔚莢

审 阅 江绍基 田庚善

*

上海科学技术文献出版社出版发行
(上海市武康路2号)

全国新华书店经销
上海中华印刷厂印刷

*

开本 787×1092 1/32 印张 12.5 字数 302,000

1991年6月第1版 1991年6月第1次印刷

印数: 1—4,200

ISBN 7-80513-729-3/R·72

定 价: 7.50 元

《科技新书目》233-299

目 录

- 一、 甲型肝炎和甲型肝炎疫苗.....姚光弼(1)
- 二、 乙型肝炎病毒的分子生物学研究进展
..... 官培龙 汪伟业(19)
- 三、 乙型肝炎疫苗.....胡善联(30)
- 四、 乙型肝炎病毒血清标志物检测的临床意义
..... 殷蔚莢(46)
- 五、 丙型和戊型肝炎的现状.....庄 辉(58)
- 六、 非甲非乙型肝炎..... Maier KP(75)
- 七、 戊型肝炎病毒(HEV)的分离与鉴定
..... Bradley W(81)
- 八、 丁型肝炎的国内外近况.....汪俊韬 阎惠平(92)
- 九、 肝纤维化血清标志物的研究进展.....殷蔚莢(110)
- 十、 肝脏感染时体液免疫和补体系统
.....Thomas HC(124)
- 十一、 肝脏感染时的细胞免疫..... Shouval D(131)
- 十二、 乙型肝炎的抗病毒治疗.....Anna S.F. Lok(141)
- 十三、 乙型肝炎的中西医结合治疗.....王宝恩(159)
- 十四、 肝纤维化发病机理与治疗概况.....王宝恩(171)
- 十五、 肝病分子生物学研究进展..... Zern M.A.(188)
- 十六、 分子生物学技术在肝病研究中的应用
..... 孙 森(202)

十七、 酒精性肝损害的生化与分子生物学基础	
.....	Lieber CS(214)
十八、 乙醛在肝病中的作用.....	马晓丽(233)
十九、 酒精性肝病的诊断与治疗.....	Lieber CS 马晓丽(238)
二十、 门脉高压症的非手术疗法.....	于中麟(248)
二十一、 肝硬化腹水的治疗.....	张锦坤(262)
二十二、 肝性脑病的发病机理与治疗.....	沈耕荣(272)
二十三、 原发性肝癌的病因学与发病机理	
.....	奥田邦雄(292)
二十四、 原发性肝癌的早期诊断.....	杨秉辉(305)
二十五、 小肝癌的治疗.....	汤钊猷(321)
二十六、 肝癌的免疫导向诊断与治疗.....	王志富(336)
二十七、 药物与肝脏.....	姚光弼(363)

一、甲型肝炎和甲型肝炎疫苗

姚光弼

甲型肝炎病毒的分子生物学

甲型肝炎病毒(HAV)是一种独特的微小核糖核酸病毒,分类为RNA 病毒科肠道病毒属第72型。在电镜下为27~28 nm、立体对称球形颗粒。衣壳表面无包膜,有空心和实心两种颗粒。在氯化铯下的浮密度为1.33~1.34 g/ml,沉降系数为156~160S。HAV可在多种细胞中生长繁殖,包括:原代绒猴肝、猴胚肾(FRhK-8、FRhK-4)、人肝癌(PLC/PRF/5)、人胚二倍体成纤维(HEF)、人羊膜(FL)、Vero 和非洲绿猴肾 (AGMK)细胞等。HAV在大多数细胞中的生长繁殖过程较长,一般需2~4周病毒量才达到最大值^[1~3]。在繁殖过程中,HAV的生长曲线会在短期内(1~4天)出现一个较高峰,之后上升速度变慢。Kosov认为HAV大量繁殖过程大致有两个明显的时相:第一个时相是接种后第2~8天,HAV以较慢速度增殖;第二个时相为第8~28天,是HAV抗原聚集的主要时间。HAV的繁殖部位是细胞浆,病毒颗粒是与内质网相联系的。Frösner等认为HAV抗原在组织培养上的出现是缓慢而逐步的,常需较多次的传代,才能建立起稳定的繁殖过程。HAV一般无细胞致病作用(CPE),但据最近报道,个别的毒株在一定条件下可以产生CPE,其产生规律则尚未弄清。

HAV的基因结构^[4,5]:

HAV 的基因组为线状, 单链 RNA, 分子量 2.25×10^6 道尔顿, 野株 HAV(HM-175) 由 7478 个核苷酸组成, 以多聚尿苷酸结尾。基本结构为 1. 具有 5'-端(733 核苷酸)的非翻译 RNA, 它与有基因组作用的病毒蛋白(VPg)共价连接; 2. 大分子(6, 681 核苷酸)的开放读码区; 3. 3'-端(64 核苷酸)短的非翻译 RNA (图 1)。

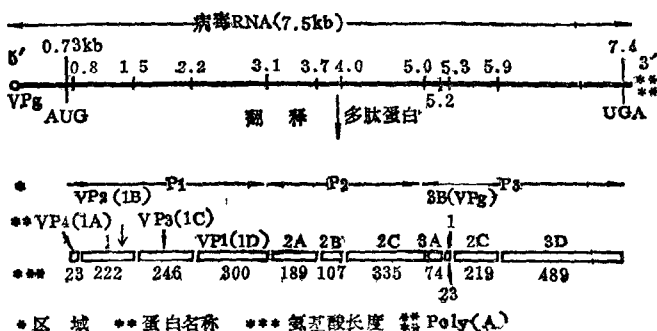


图 1 HAV 的基因结构示意图

(上方的直线为 HAV RNA 基因, 下方直线和长方条为 HAV 病毒蛋白多肽)

5' 非编码区有 2 个多聚嘧啶带。5' 端附近的一区不为其他小 RNA 病毒共有。RNA 病毒同源的第三区位于编码区起始点附近。5' 非编码区含有辨认和结合宿主核糖体的重要信号。

ORF 编码 2227 个氨基酸的多聚蛋白。2 个蛋氨酸密码子(被 1 个天门冬酰胺密码子分隔)都可能是翻译的起始点。多聚蛋白可被编码为 3 个区, P1 区编码 4 个衣壳蛋白 1A-1D, 常称为 VP1~VP4, P2 和 P3 区编码蛋白 2A~2C 和 3A~3D。

HAV 蛋白的功能

病毒体衣壳蛋白包括 VP1~VP4。VP1 为最大, 可能和 VP3 一起构成抗原部位的免疫决定簇⁽¹⁾。VP2 和 VP4 可能来源于

其共同的前体 VPO。VP 2 含 1 个丝氨酸残基,它可能作为亲和剂催化 VPO,裂解成 VP4 和 VP2。推测裂解发生于 RNA 衣壳包装期间,这是小 RNA 病毒成熟的最终步骤。

HAV P 2 区含非结构蛋白 2 A、2 B 和 2 C。蛋白 2 A 和 2 B 与其他小 RNA 病毒几无同源。HAV 蛋白 2 C 的羧基部分和其他小 RNA 病毒同源,蛋白 2 C 可能和病毒转录有关。

P 3 区编码的蛋白有 3 A、3 B、3 C 和 3D。HAV 蛋白 3 B 是 VPg,它共价结合 HAV RNA 5' 端,可能启动 RNA 的合成,可能与病毒组装有关。蛋白 3 A 被认为是 VPg 前体的一部分。Polio V、脑心肌炎病毒的蛋白 3 C 是病毒蛋白酶。Polio V 3 C 的蛋白水解活性需要半胱氨酸(氨基酸 147)和组氨酸(氨基酸 161)残基。HAV 蛋白 3 C 和其他小 RNA 病毒 3 C 的比较表明这两个残基也存在于 HAV。HAV 蛋白 3 D 是依赖 RNA 的 RNA 多聚酶,其中的 14-氨基酸带与其他小 RNA 病毒高度一致,代表了多聚酶的活性部位。Polio V 蛋白 3 D 的纯化制剂能拷贝负链 RNA,产生全长正链 RNA。

HAV 的复制

HAV 经口侵入,在肝细胞内复制并伴病毒血症,从粪中排出。HAV 的肝外复制部位尚未确定。HAV 结合肝细胞膜上病毒受体后进入细胞,脱去衣壳,其 RNA 与宿主核糖体结合,形成多聚核糖体。HAV RNA 翻译产生多聚蛋白,后者裂解成衣壳蛋白(P 1 区)和非结构蛋白(P 2 和 P 3 区)^[5]。

病毒 RNA 多聚酶拷贝正链 RNA,产生含正、负链 RNA 的复制中间体。负链 RNA 作模板产生另外的正链 RNA,用于翻译蛋白质,并组装进成熟的病毒体。60 个拷贝的病毒衣壳蛋白组装成蛋白衣壳,包封正链 RNA。当胞浆膜和病毒颗粒在囊泡内形成时,出现 HAV 组装。HAV 颗粒可感染邻近的肝细胞,含

HAV 的囊泡也可从肝细胞内释放入毛细胆管。HAV 如何离开肝细胞,尚不清楚。HAV 复制周期比其他小 RNA 病毒慢得多。HAV 病毒蛋白和 RNA 的合成在感染细胞培养后数小时即可检测到,但合成成熟的感染性 HAV 颗粒则需数天以上。

不同 HAV 毒株的变异

从世界各地分离到的 HAV 毒株,其核苷酸序列的同源性在 90% 以上,不同株间核苷酸序列的变异占 1~10%。5' 非编码区是最高度的保守区,株间核苷酸序列一致性达 96~99%。从西半球病人中分离的 2 个已适应细胞培养的毒株,具有最大的核苷酸序列一致性。3 个不同株 HM-175、LA 和 MBB 的完整核苷酸序列已经测定,其核苷酸序列的一致性分别为 92% (MBB 比 LA)、92% (HM-175 比 LA) 和 95% (HM-175 比 MBB)。HVA 经体外传代培养后,核苷酸序列仅有少量的变异。

各株间衣壳蛋白(VP)氨基酸的一致性达 98~100%,大多数株间氨基酸差异存在于衣壳蛋白 VP 1 内,其氨基酸一致性达 93~100%。HAV 的 HAS-15 株与其他株相比,似有 VP 1 的氨基酸缺失。已经证实 3 株 HAV HM-175、LA 和 MBB 预测的完整氨基酸序列。3 株间氨基酸一致性分别为 99.1% (HM-175 比 LA)、99.1% (HM-175 比 MBB) 和 98.6% (LA 比 MBB)。蛋白 3C 中无氨基酸差异。HAV 经传代培养后,也只有少数氨基酸的变异。

抗原部位

已知 HAV 仅有 1 个血清型。病毒交叉中和研究未能发现不同地理分布的 HAV 株有差异。同样,临床研究也表明,免疫血清球蛋白可保护世界各地的 HAV 感染病人。

有 3 项研究企图确定 HAV 的抗原部位。HAV VP1 氨基端附近含 12 个氨基酸的多肽已合成,它对应于某个抗原部位。用

此合成肽免疫豚鼠和兔,可诱导抗-HAV 中和抗体产生。

Hughes 等在小鼠体内生产了 HAV 中和性单克隆抗体。两组杂交瘤抗体都能与人体多克隆血清竞争结合 HAV。这两组抗体对应于病毒体的两个不同部位,并发现 HAV 的中和部位至少有一个位于 VP 1 上。不同单克隆抗体识别的各种表位可能都位于病毒体单个的决定簇中和抗原部位。

HAV 单个中和部位对于生产 HAV 疫苗具有重要意义。有一些实验室目前正在生产灭活疫苗。由于 HAV 在细胞培养中生长效价相对较低,灭活疫苗生产费用昂贵。如果 HAV 有单个的中和部位,那么用与中和部位对应的合成肽(或重组 DNA 载体生产的病毒抗原)免疫,即可诱导保护性免疫。这种多肽(或病毒抗原)可能需有一定的三维结构方才有效。

病毒毒力的分子基础

多次传代的减毒 HAV 的完整核苷酸序列已经测定。来源于体内传代 3 次后狨猴肝内的野毒株 HAV HM-175 与来源于体外细胞培养传代 35 次的 HAV HM-175/7 MK-5 的序列比较表明,有 24 个核苷酸改变,导致了 12 个氨基酸改变^[5]。

7 个核苷酸改变在 5' 非编码区。此区含约 10% 的基因组,占核苷酸改变的约 30%。而且,这 7 个核苷酸改变都出现在 5' 非编码区中一个狭窄带中(约占 10%)。7 个核苷酸改变中有 5 个缺失。计算机预测野毒株和减毒株 HAV 的 5' 非编码区 RNA 次级结构明显不同。尽管这种改变的意义尚不明瞭,但比较野毒株和减毒株 Polio V 的 RNA,也发现此种改变。

2 个氨基酸改变在衣壳区,其中之一在 VP 1,并导致其氨基酸指令改变。10 个氨基酸改变在非结构蛋白中,此区约含 60% 的多聚蛋白氨基酸,在野毒株和减毒株 HAV 之间氨基酸改变中约占 80%。氨基酸改变出现在除 3 A 和 3 C 外的所有非结构

蛋白中,可能与 RNA 转录有关的蛋白 2C 有 4 个氨基酸改变。据认为是 RNA 多聚酶的蛋白 3D 有 2 个氨基酸改变。

野毒株和减毒株 HAV 间核苷酸改变的数量和其他 RNA 病毒的野毒株(和减毒株间核苷酸改变的数量相似。)与减毒株比较时发现, HAV 有 24 个碱基改变(占基因组 0.32%); Polio V 1 型有 57 个碱基改变(占基因组 0.77%); Polio V 3 型有 10 个碱基改变(占基因组 0.13%); 黄热病病毒有 68 个碱基改变(占基因组 0.63%)。因此, RNA 病毒的减毒是由于基因组中相对较少的核苷酸改变所引起。

流 行 病 学

甲型肝炎是全世界范围的传染病,但各国流行情况不同,与社会经济、卫生水平和文化素质等密切相关。在工业发达国家,近年来发病率已明显下降,仅偶有小规模流行的发生。发展中国家发病率仍较高,甚至可呈暴发流行。

传染源

甲型肝炎的传染期,是在潜伏期的后期及症状出现后最初一周内,于黄疸出现后大便排病毒明显减少,2~3 周后不再检测到病毒。隐性感染是一个重要的传染源,临床并无肝炎的表现,但具有传染性。

年龄分布

各年龄组都可感染。在发展中国家,由于 HAV 隐性感染率高,成人中抗 HAV 阳性率可达 70~90%,因此临床患者以儿童和青少年为主。

传播途径

甲型肝炎系粪口途径传播,可通过食物、饮水和人与人密切

接触而传播。食物和饮水传播往往引起暴发流行，我国华东沿海地区往往因食用（生食或半生食）水产品而造成流行。此外，亦可由于拌凉菜、拌生菜（沙拉）等被污染而传播疾病。水型传播的甲型肝炎往往由于水源和自来水污染而发生流行，近年来已大大减少，但在农村可能因小型自来水厂、井水或塘水污染而造成局部流行。炊事员或食品制作者若为亚临床或潜伏期患者，可因不注意个人卫生，污染食品而引起传播。其他途径如呼吸道、尿液和性接触传播的可能性至今尚无定论，但可能性很小。孕妇患急性甲型肝炎时不会传染给胎儿。

1988年春我国上海甲肝暴发流行，共有31万余人发病，平均罹患率为4082.6/10万，是历史上最大的一次流行^[6]。这次流行的特点是：流行主要限于12个市区，病情波及面广，11%的家庭有2个人或以上同时发病；流行时间持续较长，自1月中旬开始至3月中、下旬明显减少，以1月下旬至2月中旬为高峰期，持续近20天左右，高峰时间，每日发病人数超过1万以上。有3个流行波，峰尖分别为1月20日、25日和2月1日。发病年龄以青壮年为主，20~39岁占病例总数的83.5%。

上海市卫生防疫站、上海医科大学和徐汇、长宁、静安等区卫生防疫站的流行病学调研证明，食毛蚶与甲肝发病有密切关系^[5]。根据抽样调查，本市居民中的吃蚶率为32.1%，即约230万人食用过毛蚶，食毛蚶者甲肝罹患率达14~16%。吃蚶人群甲肝罹患率对未吃蚶人群甲肝罹患率的相对危险性为23~25倍，特异危险度为11.5~15.2。人群特异危险度百分比为88.9%。1987年12月20日、25日和1988年1月1日为人群吃蚶时间的3个高峰日，与这次流行的3个流行波峰相隔1个月，与本次甲肝的平均潜伏期恰好相符。甲肝发病与食蚶量及食蚶方式有关，随着食蚶量的增加，患甲肝的危险性亦随之加大

($p < 0.0001$), 煮食者的患病危险低于生食(泡食或腌食)。对上海市居民血清甲肝抗体检测结果表明, 人群对甲肝的平均易感性为 30.2%, 20~29 岁对甲肝的免疫水平不高, 抗体阳性率低于 50%; 随着年龄的增加, 易感性逐渐下降, 40 岁以上年龄组甲肝抗体阳性率已达 90% 以上, 故患病机会明显减少。

这批毛蚶主要来自江苏省启东县。赴产地多次调查, 证明是吕泗海区毛蚶在海底已受到甲肝病毒的污染, 最可能是由于未能管理好粪便和生活污水而造成大环境污染所致。从 1987 年 11 月至 1988 年 1 月, 启东毛蚶先后销售到江苏(南通、海门、苏州)、浙江(宁波、杭州、舟山、温州)、山东(荣成、文登)和上海市, 引起 43 万余人患甲肝, 其危害之大, 可谓空前。

从市售和产地捕捞到的几批毛蚶中, 用 cDNA-RHA 分子核酸杂交技术, 明确检测到甲肝病毒的核酸。应用免疫电子显微镜检查技术, 从毛蚶标本中查出大量甲肝病毒颗粒。另外还观察到符合轮状病毒、冠状病毒等形态特征的病毒颗粒, 以及多种形态的细菌(以杆菌为主)。将毛蚶标本接种于几种细胞株, 于 35~60 天时均分离到甲肝病毒^[8-10]。

发 病 机 理

甲型肝炎的发病机制尚未完全阐明。病毒侵入消化道粘膜后, 可能有一个“肠相”阶段, 在肠道繁殖。发病前有短暂的病毒血症, 排毒高峰出现在潜伏期末和刚出现症状时。体液免疫反应包括早期的 IgM 抗体和恢复期的 IgG 抗体, 后者为主要的中和抗体。恢复期粪便可测出 IgA 抗体, 但似无中和 HAV 的作用。在恢复期, 可出现病毒特异的细胞免疫反应。在体外细胞培养中, HAV 无直接细胞毒作用。肝脏的损害可能通过免疫反应,

特别是细胞毒性 T 细胞 (Tc) 对感染病毒肝细胞的攻击, 可能起着主要的作用^[11,12]。干扰素系统和 NK 细胞, 对于控制感染过程也起一定作用。

临 床 表 现

甲肝的潜伏期为 2~6 周, 平均为 28~30 天。本病临床表现比较典型, 起病急骤, 前驱期 1~5 天, 往往有发热、腹泻、腹痛、消化不良、咽痛、关节痛等症状, 继而出现明显厌食、乏力、尿色深红和黄疸。常见的症状有: 厌食、纳减、乏力、恶心、呕吐、腹痛、肝区痛和腹泻等。约 80% 病人有肝脏肿大, 一般为肋下 1~2 指, 质略充实, 轻度压痛, 约 10% 病人有轻度脾肿大。少数病人可有关节酸痛、皮疹、荨麻疹、皮肤粘膜出血倾向。儿童或少年临床症状较轻, 无黄疸而症状轻微者易漏诊。急性期病程一般为 2~4 周, 少数黄疸持续较久(郁胆型), 大多于 2~3 月内消退, 发生重症肝炎者很少。

上海市 1988 年流行的甲肝, 临床表现十分典型和突出^[13]。起病急骤, 前驱期有发热、腹泻、腹痛、咽痛、关节痛等症状, 潜伏期为 2~6 周, 个别长达 42 天, 平均潜伏期为 26 天左右。根据 11 个医院住院患者 10519 例分析, 男性 6322 例, 女性 4197 例, 男与女之比为 1.5:1。92% 有食毛蚶史。68~83% 有发热, 体温大多在 38°C~39°C 之间, 平均发热 3 天, 15% 发热超过 5 天以上。78~91% 有黄疸, 常见的症状和体征有: 厌食纳减(72~90%)、乏力(67~82%)、恶心(69~81%)、呕吐(41~48%)、腹痛(25~33%)、肝区痛(21~53%)、腹泻(10~18%)、肝肿大(65~85%)、脾肿大(5~18%)。有少部分患者有关节酸痛(5~13%)、皮疹(2.1~7.6%)、荨麻疹(3.3%)、出血倾向(2.5%)

和心律失常 (0.5%)。实验室检查: 86~95% 血清胆红素增高 ($>17 \mu\text{mol/L}$ 或 1 mg/dl), 90% 以上患者血清 ALT (SGPT) 在 $400\sim1000 \text{ U}$ 以上, 6.7% 白细胞低于 $4 \times 10^9/\text{L}$, 3.5~14% 有蛋白尿。抗 HAV-IgM 阳性占 94~95.5%, 一周内粪便 HAAg 检出率为 62.8%。8.8% HB_sAg 阳性。甲、乙型肝炎双重感染患者, 如原为无症状 HB_sAg 携带者, 患甲肝后的临床表现和病程与单纯甲肝无明显差异, 仅少数恢复较慢。如原为乙型慢活肝 (或合并肝硬化), 患甲肝后病情往往加重, 可出现腹水和肝功能衰竭。

无合并症的甲肝患者恢复快, 病程较短。对 687 例分析, 血清胆红素平均于 16.27 ± 7.49 天恢复正常, ALT 于 16.96 ± 7.68 天恢复正常。另据 354 例分析, 血清胆红素低于 5 mg/dl 者于 19.2 天内恢复; $>20 \text{ mg/dl}$ 者需 35.5 天才恢复正常。

这次因甲肝流行收治的病例, 临床黄疸明显、血清胆红素显著增高 ($>10 \text{ mg/dl}$ 或 $170 \mu\text{mol/L}$) 者较多。据几个主要收治医院报告为 6.7~12.3%, 而其中符合胆汁郁积型肝炎诊断的患者 (指临床黄疸持续在 6~8 周以上者) 约占总数的 2.05%, 部分医院达 6.4%。这部分病例临床上表现为发热持续时间较长, 明显皮肤瘙痒、大便颜色变浅、腹胀等, 体检时黄疸和肝肿大是突出的表现 (肝肿大病例达 87.8%), 脾肿大比例也较高 (7.7%)。实验室检查发现多数病例血清总胆红素在 $12\sim20 \text{ mg/dl}$ 以上, 直接胆红素常占 40~60% 以上。血清 ALT 在疾病初起时多在 $400\sim1000 \text{ u}$, 随着病程进展, 可逐渐下降而胆红素却持续在高水平, 甚至更增高, 造成所谓“胆酶分离现象”, 致使部分病例误诊为重症肝炎。在病程中患者黄疸虽深, 但因其肝坏死程度及肝功能损害均不甚显著, 且一般临床情况较好, 可据此与重症肝炎鉴别。一些提示胆汁郁积的实验室指标如

ALP、总胆固醇、 γ -GT 等正常或轻中度增高，甘油三酯增高较明显。病程中，血清白、球蛋白比例渐趋下降。对部分患者作血清胆汁酸测定，浓度高达 $2358 \pm 1087 \text{ ng/ml}$ ，为正常 10 倍左右，于病后 1~2 月后才恢复正常。作口服安替比林试验，郁胆肝炎患者的 $t_{1/2}$ 比正常对照组延长一倍左右，而清除率改变较少，提示排泄障碍。肝活检：光镜检查有毛细胆管内胆栓形成、肝细胞浆内胆色素，伴有羽毛状坏死。肝组织内有点状和灶性坏死和淋巴、单核细胞浸润。电镜检查：毛细胆管内胆栓，微绒毛改变，线粒体增多，基质内颗粒变粗，肝细胞液化、坏死，糖原显著增多，出现胞溶体。肝窦扩张，Disse 腔内贮脂细胞及成纤维细胞活跃，结缔组织增生，枯否氏细胞吞噬坏死肝细胞和胆汁。治疗方面，皮质激素和鲁米那在退黄、缩短病程方面有一定的疗效。有人试用凉血活血、重用赤芍的中药方剂治疗，其疗效更为满意。

这次甲肝流行中有部分病例有关节酸痛、皮疹、出血倾向和心律失常等。其中上消化道出血占 0.5~0.7%，男性病例占绝对多数。约 2/3 在罹患甲肝前有溃疡病的病史，以十二指肠溃疡为多，余者有慢性胃炎，少数并发急性胃粘膜出血。甲肝病程期间较少见的并发症有 3 例单纯红细胞性再生障碍性贫血，患者同时有亚急性重症肝炎，治疗无效而死亡。另外的并发症还有血小板减少性紫癜、视神经炎、急性感染性多发性神经炎、横贯性脊髓炎、溶血性贫血等，经激素或对症治疗后才自行好转并恢复正常，未见遗留后遗症。个别病例血清内免疫复合物阳性，治疗后阴转。

妊娠合并甲肝

在甲肝流行中，有一些妊娠妇女合并甲肝。临床表现方面，皮肤搔痒症状的发生率及黄疸型患者的比例显著较高。据统计，

一组 107 例妊娠合并甲肝患者中, 93 例出现巩膜及皮肤黄疸 (87%), 皮肤瘙痒者 31 例, 占 29%。这组早期妊娠合并甲肝者中, 未发现 1 例流产或阴道出血。中期妊娠妇女的甲肝病程恢复也顺利, 未见其他妊娠并发症的报告。对晚期妊娠合并甲肝患者追踪了产时情况, 并进行了产时和产后母、婴观察以及血清肝功能和病毒标记物的检测。结果表明剖宫产率为 15.8~20%, 剖宫产的指征多为头与骨盆不称、前置胎盘、胎位不正(臀位), 高龄初产等产科情况, 与甲肝病毒感染无明显关系。产程和产后出血的量及发生率与非甲肝产妇无显著差别。从妊娠合并甲肝感染的病程观察、实验室随访等结果来看, 其甲肝病情一般并不因妊娠而有显著加重。

另一组 43 例孕妇合并甲肝中, 18 例在孕中期, 25 例在妊娠晚期罹患甲肝, 均随访到分娩。其中 42 例新生儿存活, 仅 1 例死胎, 围产期死亡率为 23.8%。对 24 例 (55.8%) 新生儿在出生后 24 小时内检测 HAV-IgM 及 ALT, 结果皆为阴性。对 10 例 (23.8%) 婴儿在出生后 1 个月作抗-HAV-IgM 检测, 结果也均阴性。这些结果提示甲肝感染并无母婴传播。

预后

甲肝的预后良好, 死亡率低, 过去文献报告病死率为 0.1% 左右。在上海市的甲肝流行中, 其死亡 47 例, 死亡率 15.3/100,000, 其中 25 例 (8/100,000) 为重症甲肝, 死于肝衰竭; 15 例在原有乙型慢活肝或肝硬化的基础上伴发甲肝, 死于肝衰竭; 另 7 例死于其他与甲肝无关的疾病。对 1075 例甲肝随访 2 年, 97% 于 6 个月内恢复, 其余在 1 年内完全恢复, 未发现转为慢性, 与 Lésnicar 等的报告结论基本一致^[14]。即使 HA 呈迁延经过或复发, 但仍为良性过程, 在肝脏并不留下持久的后遗症。

病原学诊断

病毒检测

在潜伏期后期和急性期早期,可检测到 HAV 病毒或抗原,方法有下列几种。应用这些方法也可检测污染食物或水中的 HAV 病毒、病毒核酸或抗原。

免疫电镜: 检测 HAV 颗粒。

cDNA-RNA 分子杂交技术: 检测 HAV RNA。最近发展了 PCR 方法(多聚酶链反应),检测 HAV RNA 更为灵敏,可先用反转录酶将 HAV RNA 转为 cDNA, 然后进行 PCR 检测。

HA Ag 检测: 有放射免疫(RIA)和酶免疫法,主要测定

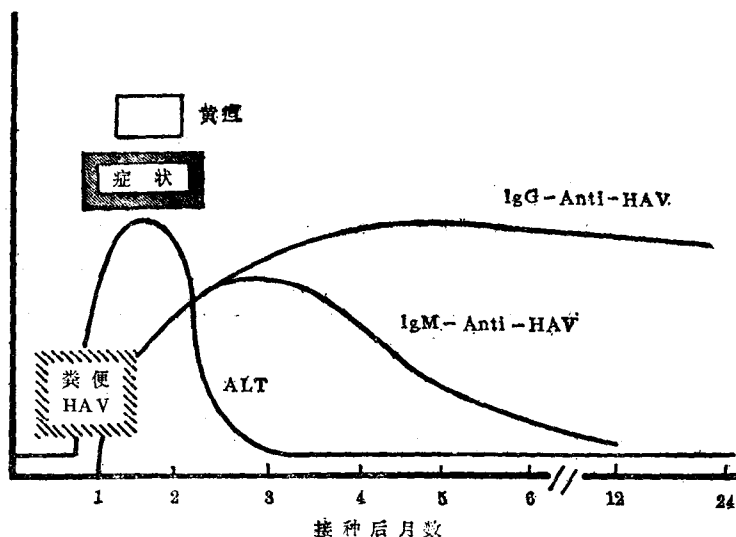


图 2 甲肝病毒(HAV)感染的典型临床过程
本图显示了症状的时间曲线,粪中带病毒的时间和血清学反应