

只有了解乙肝，才能战胜乙肝

战胜乙肝的对策 防与治

全面剖析乙型肝炎发病原因
正确选择预防治疗乙肝方法

ZHANSHENGYIGAN
DEDUCE
FangyuZhi

李俊男◎编著

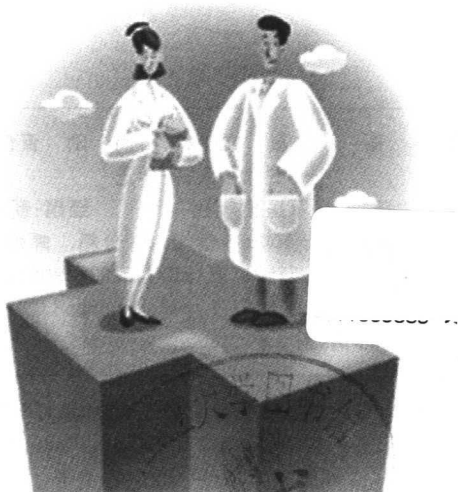


 人民军医出版社
PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

战胜乙肝的对策——防与治

ZHANSHENG YIGAN DE DUICE —— FANG YU ZHI

李俊男 编著



人民军医出版社

People's Military Medical Press

北 京

图书在版编目(CIP)数据

战胜乙肝的对策;防与治/李俊男编著. —北京:人民军医出版社,2007.6

ISBN 978-7-5091-0748-5

I. 战… II. 李… III. 乙型肝炎—防治 IV. R512.6

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2005)第 129274 号

策划编辑:贝丽于岚 文字编辑:周励 责任审读:周晓洲
出版人:齐学进

出版发行:人民军医出版社 经销:新华书店
通信地址:北京市 100036 信箱 188 分箱 邮编:100036
电话:(010)66882586(发行部)、51927290(总编室)
传真:(010)68222916(发行部)、66882583(办公室)
网址:www.pmp.com.cn

印刷:北京天宇星印刷厂 装订:京兰装订有限公司
开本:850mm×1168mm 1/32
印张:7.625 字数:176千字
版、印次:2007年6月第1版第1次印刷
印数:0001~5000
定价:22.00元

版权所有 侵权必究
购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换
电话:(010)66882585、51927252



前言

我国是乙肝的高流行区,其在我国肆虐四十余年,从来没有像 2003 年那样引起轩然大波,由此暴露出我们对乙肝知识的“匮乏”,这也是促成本人编写此书的初衷,希望能给关心乙肝或正在受其困扰的人们提供一些基本的防治知识及最新的研究进展,以增强人们治愈乙肝的信心。

有人说“医生是世界上作用最大的‘行为矫正工作者’”。教育是行为改变的基石。虽然彻底治愈乙肝还要有一个漫长的过程,而我国的远期目标是经过两代人、大约五十年的时间把乙肝病毒表面抗原携带率降至 1% 以下。在这个过程中,尤其要解决人们对乙肝知识缺乏的问题和排除认识的误区。

本书力图告诉与乙肝直接接触的第一线的医护人员、乙肝病毒(HBV)感染者及关心乙肝的人们,一方面是告诉他们应该知道哪些有关乙肝的知识信息;另一方面集中介绍了近年来在治疗乙肝方面取得的显著进展和乙肝防治的新思路,侧重于在

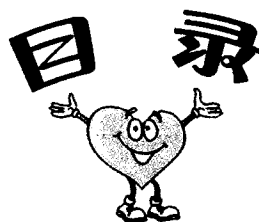
我国人数众多的乙肝病毒携带者的个人防护和社会关注,尤其是在阻断乙肝病毒(HBV)母婴传播这一恶性循环中医务人员和准父母们的对策。

在本书完稿并即将排印之际,欣慰和感激之情难于言表。编写过程中我们得到了第三军医大学张问德教授、王宇明教授、常青教授、汤勃博士后、邓国宏博士的指导和帮助,在此谨表衷心的感谢。此外,我还要特别感谢我的家人,没有他们的支持和理解是很难完成本书的采编工作的。

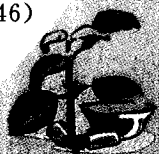
由于本人的实践经验及理论水平有限,书中一定存在一些不足之处,敬请广大读者批评指正。

李俊男

2007年1月于重庆



第一章	乙肝的昨天、今天和明天	(1)
	一、需要澄清的几个概念	(1)
	二、回顾昨天的历史	(4)
	三、今天的现状和明天的期盼	(10)
第二章	乙肝病毒的结构与生活周期	(15)
	一、乙肝病毒(HBV)颗粒的形态	(16)
	二、乙肝病毒(HBV)的结构与功能	(16)
	三、乙肝病毒(HBV)的生活周期	(28)
	四、乙肝病毒(HBV)的理化特征	(38)
第三章	乙肝病毒(HBV)的感染及后果	(42)
	一、概述	(42)
	二、乙肝病毒(HBV)的感染过程和可能的 致病机制	(46)





战胜乙肝的对策——防与治

三、乙型肝炎的病理	(52)
四、感染乙肝病毒(HBV)的后果	(56)
第四章 实验室检查及临床意义	(60)
一、三大常规	(60)
二、肝功能检查	(61)
三、血清乙肝病毒(HBV)标记物的检测及 临床意义	(66)
四、肝脾 B 超检查	(81)
五、肝脏穿刺活体组织检查	(82)
第五章 急性乙型肝炎	(84)
一、概述	(84)
二、临床表现	(85)
三、诊断与鉴别诊断	(86)
四、病程经过	(88)
五、治疗	(90)
六、孕妇患急性乙型肝炎及其婴儿受染的情况	(92)
第六章 慢性乙型肝炎	(93)
一、概述	(93)
二、病情分度	(94)
三、临床相关研究分析	(95)
四、诊断	(100)
五、治疗	(102)
六、预后	(129)



第七章 乙型肝炎病毒携带者	(132)
一、称谓的演变	(132)
二、流行病学	(135)
三、乙肝病毒携带者的发生缘由	(136)
四、乙肝病毒携带者的诊断与鉴别诊断	(141)
五、演变过程及转归	(143)
六、当前的问题与对策	(147)
 第八章 乙型肝炎病毒感染的流行环节及特征	(162)
一、传染源	(162)
二、传播途径	(164)
三、易感人群	(180)
四、流行特征	(180)
 第九章 让我们的下一代远离乙肝	(187)
一、管理传染源	(187)
二、切断传播途径	(188)
三、保护易感人群	(207)
 第十章 余下的思考	(225)
一、由三个人引发的思考	(225)
二、由日本麻风病问题引发的思考	(227)
三、由《一个都不能少》引发的思考	(231)



第一章



乙肝的昨天、今天和明天

一、需要澄清的几个概念

1

(一) 乙型肝炎病毒和乙型病毒性肝炎

也许对学医的人来说,乙型肝炎病毒和乙型病毒性肝炎这两个概念如同小葱拌豆腐,一青二白,前因后果。但在日常生活中把二者混淆的却大有人在,故有必要将二者澄清一下。

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)只是感染肝脏的许许多多病毒的一种,感染肝脏的病毒不仅包括乙型肝炎病毒,还有巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)、EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)、风疹病毒(rubella virus, RV)、柯萨奇病毒(coxsackie virus)、单纯疱疹病毒(herpes simplex virus, HSV)和埃可病毒(enteric cytopathogenic human orphan virus, ECHO virus)等。

乙型病毒性肝炎则是专指由乙型肝炎病毒感染肝脏而引起





战胜乙肝的对策——防与治

的肝脏炎症。乙型病毒性肝炎又称乙型肝炎，简称“乙肝”；乙型肝炎病毒则简称为“乙肝病毒”。一个人的体内查到了乙肝病毒，并不等于他就是乙肝患者，这就好像口袋里装着烟的人不一定是烟鬼一样，只能初步判断算是个携带香烟的人。如果没有肝炎病史，肝功能检查结果正常，则只能认为他是一个“乙肝病毒携带者”。

(二)急性乙型肝炎、慢性乙型肝炎和慢性无症状 HBV 携带者

感染乙型肝炎病毒(HBV)后可有不同的发展结果：急性乙型肝炎、慢性乙型肝炎和慢性无症状 HBV 携带，前者 90% 的病例痊愈，后两者中少部分可转化为肝硬化，或进一步发展为肝癌(HCC; hepatic cellular cancer)。

1. 急性乙型肝炎

乙肝病毒是 HBV 感染所引起的急性肝脏疾病，通过垂直传播或肠道外途径由人传播给人。HBV 感染在我国流行多年后，乙型肝炎虽是我国当前最重要的肝炎，但在急性病毒性肝炎中急性乙型肝炎已远较急性甲型肝炎和戊型肝炎为少。临床初步诊断的急性乙型肝炎，大部分是慢性无症状 HBV 携带者的急性活动期。

2. 慢性乙型肝炎

慢性乙型肝炎是指感染乙肝病毒(HBV)后患者至少呈 6 个月以上的肝脏慢性炎症。慢性肝炎并非单一临床表现，而是一综合征。临床上，慢性肝炎患者既可以无任何症状，也可以有重症肝炎患者的所有表现。从生化检查方面讲，慢性肝炎患者的转氨酶含量表现为中度或显著增高，而 γ 球蛋白一般增高。在组织学上，慢性肝炎患者的炎症活动度轻重不一，根据病毒在血清中的复制情况，慢性乙型肝炎可分为 3 大类：①慢性肝炎伴



有高病毒复制率；②慢性肝炎伴有低病毒复制率；③用常规不能检出慢性肝炎的病毒复制。

3. 慢性无症状 HBV 携带者 (chronic asymptomatic HBV carrier, AsC)

AsC 限定为乙肝表面抗原 (hepatitis B surface antigen, HBsAg) 在体内持续存在 6 个月以上, 无肝病相关症状和体征, 肝功能检查基本正常的慢性 HBV 感染者。也有将慢性无症状 HBV 携带者 (AsC) 细分为慢性无症状乙肝表面抗原 (HBsAg) 携带者和慢性无症状乙肝病毒 (HBV) 携带者。前者定义为血清中乙肝表面抗原 (HBsAg) 持续阳性超过 6 个月; 后者为血清中除乙肝表面抗原 (HBsAg) 阳性外, 还有乙肝 e 抗原 (hepatitis B e antigen, HBeAg) 和 HBV DNA 阳性超过 6 个月。

在我国, 乙肝病毒 (HBV) 感染大多数属于慢性无症状 HBV 携带者 (AsC), 尤其是生育期的慢性无症状 HBV 携带者 (AsC), 他们还面临着生育下一代的严峻现实, 这样循环往复, 若不能阻断, 将后患无穷。

(三) 病毒性肝炎和肝炎病毒

病毒性肝炎是专指由肝炎病毒引起的、以肝脏病变为主的一组传染性疾病, 具有传染性强、传播途径复杂、流行范围广、发病率高特点, 迄今人们已经命名了五种肝炎病毒, 即甲型肝炎病毒 (hepatitis A virus, HAV)、乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV)、丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV)、丁型肝炎病毒 (hepatitis D virus, HDV) 和戊型肝炎病毒 (hepatitis E virus, HEV)。从流行病学及其预防等方面可分为两类, 一类包括甲型和戊型, 是肠道传播的病毒性肝炎, 主要经粪—口途径传播, 有季节性, 可引起暴发流行, 不转为慢性; 另一类包括乙型、丙型和丁型, 主要经血液及血制品传播、母婴传播和性传播等,





战胜乙肝的对策——防与治

无季节性,多为散发。部分乙型和丙型肝炎发展成慢性,少数可演变成肝硬化和原发性肝癌。

(四)新型肝炎病毒

1. 庚型肝炎病毒(HGV)

1995年美国的两个研究小组先后报道了庚型肝炎病毒(hepatitis G virus, HGV),近年来各国皆有HGV感染的报道,研究表明HGV是一种呈世界性分布的血源性传播的病毒,而关于HGV致病性问题尚待进一步证实。

2. 输血传播病毒(TTV)

1997年10月日本科学家Okamoto等应用代表性差异分析法(representational difference analysis, RDA)从一名输血后非甲—戊型肝炎患者血清中分离到一种新病毒,由于该病毒克隆来源于一姓名为TT的患者,暂定为TT病毒(TTV),正好与输血传播病毒的简称(TTV, transfusion-transmitted virus)相一致,故该病毒又称为输血传播病毒。目前看来,TTV分布广泛,它的生物学行为很可能类似HBV,既可以引起急性重型肝炎(暴发性肝炎)、急性肝炎、慢性肝炎,还可以造成慢性携带。

二、回顾昨天的历史

“历史不过是一幅罪恶与不幸的图画”,伏尔泰也许说得过于悲观,但回顾我们走过的路,其实并没有言过其实,因为“人类的生活史一直伴随在瘟疫、流行病和传染病中”。如:天花曾经十分猖獗,结核病曾经是不治之症,疟疾曾经让人束手无策。

人类对病毒性肝炎的认识经过了十分曲折的艰难历程。“流行性黄疸”和“传染性黄疸”作为一种诊断名称从医学书上消失的时间并不很长。真正认识到黄疸可能与感染因子有关的还



是在 20 世纪初。前苏联微生物学家 Dmitri Ivanowski 和荷兰植物学家 Maritnus Beijerinck 分别于 1892 年和 1898 年发现了能通过细菌阻留滤器的微小感染因子,由于它们太小,在常规显微镜下不能观察到,故被称为“可滤过病毒”(filterable viruses)。

1883 年德国的 1 289 名造船工人,接种了由人淋巴结制备的牛痘疫苗,数周至数月后有 15% 出现了黄疸,这可能是第一次记录到乙型肝炎的流行。直到第二次世界大战爆发前后的一段时间内,许多士兵因为输血或应用血制品后感染上肝炎。尤其是在 1942 年,美国 28 585 名军人由于接种黄热病疫苗而出现黄疸及其他肝炎的表现,并致 62 人死亡,病毒性肝炎的研究才得到高度重视,并不断取得突破。人们根据当时的认识把肝炎分类为“传染性肝炎”和“血清性肝炎”,前者似与恶劣的卫生条件有关,后者可能与输血和针刺有关。“传染性肝炎”和“血清性肝炎”的称呼保留了二十余年,在接下来的十几年当中,科学家们在各自的实验室试图从血液中找到引起这两型肝炎的病原微生物,然而他们的工作没有任何结果。

科学家们怀疑这些罪魁祸首可能是病毒,因为在实验中发现它们可以通过非常小的微孔,但他们却不能将这些病毒分离培养出来以供研究。到了 20 世纪 60 年代中期,肝炎研究陷入了困境,之后一个当时并非在该领域从事研究工作的人使该项研究走出了困境,他就是 Baruch Blumberg——一个从事内科学和生物化学的专家。他感兴趣的是一些比较基础性的问题——为什么有些人易患某种疾病? 早在 20 世纪 50 年代末,Baruch Blumberg 为了研究具有遗传变异性的血液蛋白成分,开始从世界各地收集血液样本。经过几年的努力,他终于在 1965 年确定了最先在澳大利亚土著人血液中发现的抗原性物质为乙肝病毒表面抗原(HBsAg),研究者们将这一神秘的蛋白





战胜乙肝的对策——防与治

命名为澳大利亚抗原(Aa),以表明它是在澳大利亚土著人当中发现的。正在这时,Blumberg 实验室中的技术员感到身体有些不适,她想是否是得了肝炎。她给自己做了澳大利亚抗原(Aa)检测,结果发现是阳性,之后她果然出现肝炎症状,因此她就成了第一个用澳大利亚抗原(Aa)检测法诊断出病毒性肝炎的患者,正是这位技术员的发病为这一假设的成立奠定了基础。

1970 年伦敦 Middlesex 医院的 D. S. Dane 和他的同事们以及纽约的 K. E. Anderson 和他的同事们利用电子显微镜发现在澳大利亚抗原(Aa)阳性患者血清中有看上去像病毒样的颗粒,他们同时还发现在肝炎患者的肝细胞中也有相同的颗粒。到 1970 年底,越来越多的事实都证明这样一个相同的结论:澳大利亚抗原(Aa)作为肝炎病毒的一部分引起乙型肝炎的发生[这时已将澳大利亚抗原(Aa)命名为 HAA,即肝炎相关抗原;1974 年正式定名为乙型肝炎表面抗原, Hepatitis B Surface Antigen, 简称为 HBsAg]。电子显微镜下患者血液中 HBV 为双层壳病毒颗粒。该病毒的最外层膜为乙肝病毒表面抗原(HBsAg),也是乙肝疫苗的基本成分(疾病控制的中心环节)。1972 年美国法律正式规定每一个献血者的血样必须经过 HBsAg 的筛查,所有血库对每一个血样进行检查,这样输血后乙肝的发生就变得十分罕见了,此项举动为美国每年节省了 5 亿美元的医疗支出。1973 年 Feinstone 第一次用免疫电镜从“传染性肝炎”人体实验者的急性期粪便中找到甲型肝炎病毒颗粒,两类肝炎才得以从病原学上明确地分类,“传染性肝炎”和“血清性肝炎”随之被“甲型病毒性肝炎”和“乙型病毒性肝炎”所取代。

1971 年,纽约大学传染病专家 Saul Krugman 发表了一篇论文,描述了他的一个偶然发现:他将已被乙肝病毒污染的血液加热处理后,再注射给患者,患者即可不再感染乙肝病毒。虽然



被 Blumberg 分离出的这种不带有核酸的病毒颗粒不一定能致病,但是许多实验证明,它们可以刺激免疫系统产生抗体,来对抗病毒的感染。HBsAg 可以刺激机体免疫系统产生抗体,从而保护机体免受肝炎困扰,这一事实激发了 Blumberg 以及同在 FOX chase 癌症中心(FCCC)工作的 Irving Millman 提出这样一个想法,即从乙肝病毒携带者的血液中获得病毒颗粒制备乙肝疫苗。这是一个非同寻常的想法,当时还没有一种疫苗是利用人类病毒的一部分即亚单位来制备的,FCCC 就这一技术方法于 1969 年提出专利申请。Maurice Hillman 以及他在 Merck 治疗研究所的同事们认为从病毒颗粒的亚单位制备疫苗具有重要的意义。1971 年,Merck 研究所从 FCCC 处获准进行乙肝疫苗的研制。经过几年的大量研究和实验,终于从乙肝表面抗原(HBsAg)携带者的血液中研制出乙肝病毒亚单位疫苗。1980 年纽约血液中心的 Wolf Szmunes 和在 Merck 研究所工作的同事证实这种疫苗可以保护患者不受乙肝的危害,其有效率达 90%,并且没有不良反应。到 1981 年,这种亚单位病毒疫苗(血源性乙肝疫苗)已经可以普遍应用。

1977 年在加利福尼亚大学工作的 William Rutter 和他的同事们从 Merck 研究所获得了一些含有病毒的血清,他们提出采用重组技术由病毒颗粒制备乙肝疫苗。这一新的工艺可确保疫苗不受其他病毒污染,同时可以大批量生产。在 1980 年和 1981 年,Rutter 和华盛顿大学的曾利用酵母细胞制备出模型系统的 Benjamin Hall 以及他的同事们进行合作研究,Rutter 和 Hall 成功地利用改变基因的酵母细胞生产出纯净的 HBsAg 颗粒,该疫苗是同类产品中第一个应用于人的疫苗,1986 年该疫苗通过美国食品药品监督管理局(FDA)的鉴定,并开始普遍应用。

1975 年,Beasley RP 和他的同事们在我国台湾的一项研究表明,有 2/3 乙肝病毒携带者母亲的新生儿是乙肝病毒携带者。





战胜乙肝的对策——防与治

在全世界范围内约有 60% 以上的肝发癌病与乙肝有关；同时一项研究表明，慢性肝炎病毒携带者的肝癌发病率是非携带者的 100 倍。因此乙肝疫苗不仅可以降低肝炎的发病率，同时还可以减少肝癌的发生。研究表明，乙肝疫苗接种措施使一些地区已大大减少了病毒携带者的数目，虽然这还需要较长时间的观察，但在我国台湾的一项十年的研究结果表明，乙肝疫苗的使用已经使儿童中的病毒携带者从 10% 下降到 1%。

1985 年建立的聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR) 技术迅速应用于病毒性肝炎研究的许多方面，促进了分子病毒学的发展，使病毒性肝炎的流行病学、免疫学、病理学等方面的研究提高到分子水平。1989 年后，各地开展了许多乙肝病毒 (HBV) 变异方面的研究，发现了一些与病毒传播和疾病发展相关的变异位点，为乙肝的预防和治疗提供了新途径和新方法。

HBV 的研究历史已逾百年，我们没有理由忘记这些曾经或仍在与 HBV 斗争的人们，及其为最终征服乙肝所做的点点滴滴，与其相关的重大事件总结如表 1-1。

表 1-1 乙型肝炎病毒研究史上的大事记

年 代	人 物	主 要 成 就
1885 年	Lurman	确定肝炎最可能的病因是病毒
1908—1944 年	许多学者	最早关于乙型肝炎暴发流行的报告
1965 年	Blumberg	发现“澳大利亚抗原”，随后确定是乙型肝炎的病毒标志物等
1970 年	Dane 等	电镜下鉴定 Dane 颗粒，即成熟乙肝病毒 (HBV) 颗粒，阐明毒粒的表面成分乙肝表面抗原 (HBsAg)、核壳成分乙肝核心抗原 HBcAg 和乙肝 e 抗原 (HBeAg)
1970 年	美、法等国	开始研制血源性乙肝疫苗

第一章 乙肝的昨天、今天和明天

(续 表)

年 代	人 物	主 要 成 就
1971 年	Krugman 等	把含乙肝病毒(HBV)的血清加热 100℃ 1 分钟可杀死病毒保留病毒抗原性,为发展血源性疫苗打下基础
1973 年	Kaplan	发现乙肝病毒(HBV)颗粒中含有 DNA 聚合酶(DNAp)
1973 年	中国	我国开始研制血源性乙肝疫苗
1974 年	Summers 等	乙肝病毒(HBV)基因组限制酶图谱分析
	Robinson 等	阐明病毒分子结构
1975 年		研制含高浓度抗 HBs 的乙型肝炎免疫球蛋白(HBIG),被动免疫的保护作用
1976 年		α 干扰素首次成功用于治疗慢性乙型肝炎
1977 年	Rizzetto 等	在乙型肝炎患者的肝细胞核内发现 δ 抗原
1978—1980 年	Marion 等	利用 DNA 聚合酶(DNAp)活性发现其他脱氧核糖核酸(DNA)肝炎病毒,从而建立嗜肝 DNA 病毒科
1982 年	国外	血源性乙肝疫苗正式批准投产使用
1982 年	Summers 等	通过鸭肝炎病毒研究阐明 HBV 的复制过程
1985 年	中国	卫生部北京生物制品研究所研制的血源性乙肝疫苗通过国家鉴定和验收,正式投产使用
1986 年	国外	第一个重组乙肝疫苗 Recombivax 进入市场
1986 年	Chisari 等	第一代乙肝病毒(HBV)转基因小鼠的建立,并在乙肝病毒(HBV)致病机制研究中广泛应用
1993 年		拉米夫定开始临床试验
1993 年		乙肝病毒脱氧核糖核酸(HBV DNA)免疫技术的建立

