

A background featuring a molecular model with grey spheres and white connecting rods, overlaid on a purple and blue abstract fabric-like texture.

感染性疾病

GANRANXING JIBING

诊断与治疗

ZHENDUAN YU ZHILIAO

主编 王煜 许银 丁静雯 魏欣



西安交通大学出版社
XI'AN JIAOTONG UNIVERSITY PRESS

感染性疾病诊断与治疗

主 编 王 煜 许 银 丁静雯 魏 欣

副主编 张 韬 张丽娟 邱邦东 孙晓风

张志勇 孟雪飞 彭理平

编 者 (按姓氏笔画排序)

丁静雯 西北师范大学

王 煜 宁夏医科大学总医院

孙晓风 新疆医科大学第一附属医院

许 银 甘肃省白银市第一人民医院

张丽娟 新疆医科大学第一附属医院

张志勇 湖北省黄石市中心医院

张 韬 新疆医科大学第一附属医院

邱邦东 四川省宜宾市第二人民医院

孟雪飞 陕西省渭南市中心医院

黄金龙 人民医院

彭理平 医院

谢小花 新疆独山子石化医院

魏 欣 第四军医大学唐都医院



西安交通大学出版社
XI'AN JIAOTONG UNIVERSITY PRESS

图书在版编目 (CIP) 数据

感染性疾病诊断与治疗 / 王煜等主编. —西安:
西安交通大学出版社, 2015.7
ISBN 978-7-5605-7724-1

I. ①感... II. ①王... III. ①感染—疾病—诊疗
IV. ①R4

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2015) 第 181180 号

书 名 感染性疾病诊断与治疗
主 编 王 煜 许 银 丁静雯 魏 欣
责任编辑 宋伟丽 杜玄静

出版发行 西安交通大学出版社
(西安市兴庆南路10号 邮政编码710049)
网 址 <http://www.xjtpress.com>
电 话 (029) 82668357 82667874 (发行中心)
(029) 82668315 (总编办)
传 真 (029) 82668280
印 刷 天津午阳印刷有限公司

开 本 787mm×1092mm 1/16 印张 30 字数 710千字
版 次 2015年8月第1版 2015年8月第1次印刷
书 号 ISBN 978-7-5605-7724-1/R·976
定 价 136.00 元

读者购书、书店添货、如发现印装质量问题, 请与本社发行中心联系、调换。
订购热线: (029) 82665248 (029) 82665249
投稿热线: (029) 82668519
读者信箱: xjtumpress@163.com

版权所有 侵权必究

前 言

当致病微生物引起炎症或器官功能障碍的症状时，就称为感染性疾病。病原在体内繁殖，或者是因为病原产生的毒素引起宿主中毒、都是由感染造成的。感染性疾病不仅包含了法定传染病，而且涵盖了平时对健康人并无危害的条件致病菌感染，如院内感染和免疫力低下人群所发生的感染。感染性疾病学包括了任何一种病原体引发的感染，涉及到医院的各个科室及部门。为了更好的预防和治疗感染性疾病，提高医疗质量，保证医疗安全，编者编写了此书。

本书共分五章，分别介绍了临床常见传染病、消化系统感染性疾病、重症感染的诊断治疗以及医院感染的管理质控，由于病毒性肝炎分型较多、分布广泛、内容较多，故从传染病中提出独立成章。由于编者研究专业范围所限，本书针对性较强，适合消化内科、感染科及从事医院感染管理的行政单位阅读参考。

由于时间精力有限，出现疏漏不足之处在所难免，敬请同行专家和广大读者批评指正。

《感染性疾病诊断与治疗》编委会

2015年2月

目 录

| | |
|----------------|-----|
| 第一章 病毒性肝炎 | 1 |
| 第一节 甲型病毒性肝炎 | 1 |
| 第二节 乙型病毒性肝炎 | 4 |
| 第三节 丙型病毒性肝炎 | 68 |
| 第四节 丁型病毒性肝炎 | 88 |
| 第五节 戊型病毒性肝炎 | 89 |
| 第六节 重型肝炎 | 92 |
| 第七节 肝硬化 | 107 |
| 第八节 病毒性肝炎的中医治疗 | 141 |
| 第二章 消化系统感染性疾病 | 168 |
| 第一节 食管感染 | 168 |
| 第二节 急性胃炎 | 170 |
| 第三节 慢性胃炎 | 172 |
| 第四节 消化性溃疡 | 177 |
| 第五节 病毒性胃肠炎 | 186 |
| 第六节 十二指肠炎 | 187 |
| 第七节 肠结核 | 189 |
| 第三章 常见传染病 | 199 |
| 第一节 霍乱 | 199 |
| 第二节 艾滋病 | 204 |
| 第三节 麻疹 | 213 |
| 第四节 流行性出血热 | 216 |
| 第五节 流行性乙型脑炎 | 236 |
| 第六节 流行性脑脊髓膜炎 | 239 |
| 第七节 结核病 | 243 |
| 第八节 布鲁氏杆菌病 | 280 |
| 第九节 疟疾 | 298 |
| 第十节 细菌性痢疾 | 310 |
| 第十一节 流行性腮腺炎 | 316 |
| 第四章 重症感染 | 319 |
| 第一节 结核性脑膜炎 | 319 |
| 第二节 休克型肺炎 | 323 |
| 第三节 感染性休克 | 327 |

| | |
|-------------------------------|-----|
| 第五章 医院感染的管理与质量控制 | 333 |
| 第一节 医院感染概论 | 333 |
| 第二节 医院感染控制策略 | 335 |
| 第三节 医院感染病原学 | 341 |
| 第四节 医院感染管理与控制 | 360 |
| 第五节 医院感染监测 | 387 |
| 第六节 传染病医院感染预防控制 | 411 |
| 第七节 隔离预防技术 | 416 |
| 第八节 医院消毒灭菌管理 | 428 |
| 第九节 临床常用技术操作感染控制 | 446 |
| 第十节 医务人员的职业暴露与防护 | 454 |
| 第十一节 抗菌药物应用的管理 | 461 |
| 参考文献 | 471 |

第一章 病毒性肝炎

第一节 甲型病毒性肝炎

甲型病毒性肝炎（简称甲肝）是甲型肝炎病毒引起的肝脏急性炎症。甲型肝炎病毒为核糖核酸病毒，主要经粪-口途径传播，传染源为患者和无症状感染者。本病多见于儿童，近年来青壮年发病率上升。可散发流行，水源或食物污染可造成暴发流行。

一、病原学

甲型肝炎病毒属于嗜肝病毒属小 RNA 病毒科，能耐受 60℃ 高温 1 小时，对常用消毒剂也有相对较高的耐受性。

甲型肝炎病毒主要在肝细胞内复制，通过胆汁从粪便排出。甲型肝炎病毒经口感染后，潜伏期末已从粪便大量排毒，起病后第 5 周一般已停止排毒。甲型肝炎病毒的病毒血症时间短暂，病毒含量不高，不易被检出。血液中的甲型肝炎病毒主要出现于黄疸发生之前 14~21 日，持续至黄疸出现为止，在此期间患者的血液有传染性，黄疸发生后患者血液通常无传染性。甲型肝炎病毒一般不存在慢性携带状态。

甲型肝炎病毒最敏感的宿主是人类，感染后表现为亚临床或临床感染，至爆发性肝炎死亡，临床跨度很大。

甲型肝炎病毒细胞培养已成功，发展灭活疫苗或减毒活疫苗亦已成功，提供有效的自动免疫保护获得重大成绩，正在推广应用。

甲型肝炎病毒抗体是甲型肝炎病毒的特异性抗体，分别是抗-HAV IgM 和抗-HAV IgG。抗-HAV IgM 在甲型肝炎病毒感染的早期出现，通常在血清中持续存在 3~6 个月（偶尔可达 1 年以上），然后逐步被抗-HAV IgG 取代。以后即使再次暴露于甲型肝炎病毒，通常亦不能激发抗-HAV IgM 的再次上升。抗-HAV IgM 阳性可以确定为近期或现症甲型肝炎病毒感染，是甲型肝炎病毒感染最有价值的标志，临床上常用于确定甲型肝炎的诊断。抗-HAV IgG 出现也较早，但在恢复期逐步发展达高峰，在血清中长期持续存在，抗-HAV IgG 具有中和抗体的活性，属于保护性抗体，血清中检出抗-HAV IgG 反映甲型肝炎病毒的过去感染、人体对甲型肝炎病毒已具免疫保护力。

二、流行病学

甲型肝炎病毒感染者（包括病人及隐性感染者）是主要传染源。甲型肝炎罕有慢性病者，亦未发现慢性病毒携带者，作为传染源的可能不大。一般认为甲型肝炎病者在发病前 2 周至起病后 1 周的传染性最大，起病 30 天后一般传染性已很低或无传染性。

粪-口途径是甲型肝炎传播方式，以日常生活接触型传播为主，常常是散发病例的主要传播途径；水或食物受污染亦是重要的传播方式，甚至可引起流行暴发，尤其水生贝类食物引起的流行或散发病例，屡有发生。1988 年上海市由于食用受粪便所污染的毛蚶而引起新中国成立以来最大的一次甲型肝炎流行，在 4 个月内共发生 31 万例；2007

年贵州息烽县九庄镇几所中小学共 77 名学生感染甲型肝炎，感染源初步判断为水污染；2008 年 4 月，由于饮用桶装水污染导致贵阳爆发甲型肝炎疫情，共确诊甲型肝炎病人 299 人，经调查，由于该地区连日阴雨、地表水下渗，导致贵阳南明竹源天然矿泉水有限公司的水源受到污染，加之在生产过程中消毒不严，成品桶装水达不到卫生标准，从而导致甲型肝炎疫情。

人对甲型肝炎病毒普遍易感。感染后（包括隐性感染）血清中出现保护性抗体（抗-HAV IgG）。在甲型肝炎流行地区，由于绝大多数成年人血清中都含有抗-HAV IgG，并可通过胎盘从母体传给胎儿，因而 6 个月以下的婴儿由于先天性被动免疫而不易感染甲型肝炎病毒。6 个月龄后，血清中抗-HAV IgG 逐渐消失而成为易感者，故在流行地区甲型肝炎的发病集中于幼儿。随着年龄的增长，由于隐性感染，血中检测出抗-HAV IgG 的人数逐渐增多，易感性也随之下落，故甲型肝炎的发病率也随着年龄增长而下降。我国各地成人血清中抗-HAV IgG 阳性率一般在 50%左右，易感性低于青少年儿童。甲型肝炎病后免疫一般认为可维持终身。我国各地终年均有甲型肝炎病例发生，尤以秋冬季为多。散发病例不断出现，时有暴发流行。

三、甲型肝炎的临床表现

甲型肝炎大多为急性肝炎，主要影响儿童与青壮年，发病率随年龄的增高而下降。急性甲型肝炎的潜伏期平均为 30 天（15~45 天）。起病突然，临床症状显著，病情经过较典型，可分为三个期，总病程为 2~4 个月。

（一）黄疸前期

起病急，有畏寒、发热、全身乏力、食欲不振、厌油、恶心、呕吐、腹痛、肝区痛、腹泻、尿色逐渐加深如浓茶状。少数病例以发热、头痛、上呼吸道症状为主要表现。本期持续 1~21 天，平均 5~7 天。

（二）黄疸期

自觉症状可有所好转，发热减退，但尿色继续加深呈黄赤色，巩膜、皮肤出现黄染，于 2 周内达高峰。可有大便颜色变浅、皮肤瘙痒、心动过缓等梗阻性黄疸表现。肝大至肋下 1~3cm，有充实感，有压痛及叩击痛。部分病例有轻度脾肿大。本期持续 2~6 周。

（三）恢复期

黄疸逐渐消退，症状减轻以至于消失，肝、脾回缩，肝功能逐渐恢复正常。本期持续 2 周~4 个月，平均 1 个月。成人的甲型肝炎临床症状较重，其临床表现有如下特点。

（1）起病时绝大多数患者有发热，体温多在 38~39℃，平均发热 3 天；伴有恶心、呕吐、腹泻等。许多患者及医生易将其误作感冒，而应用抗炎、退热的药物来治疗，导致肝脏损伤进一步加重，甚至病情危重的病例也不在少数。

（2）90%以上的患者有黄疸，而血清谷丙转氨酶（ALT）多在 400~1000U/L 及以上。

（3）若原为乙型肝炎患者，患甲型肝炎后可使病情加重甚至出现腹水、肝功能衰竭。

（4）妊娠合并甲型肝炎，并不能使甲型肝炎病情恶化，不出现母婴传播，对孕妇、分娩过程、胎儿很少造成不良影响。

四、实验室检查

1. 病毒学检测

检查甲肝病毒抗原。

2. 血清酶的测定

以血清谷-丙转氨酶升高为主，血清谷-草转氨酶亦升高。谷-丙转氨酶在黄疸前期开始升高。

3. 胆红素测定

早期尿中尿胆原增加，黄疸期尿胆原、尿胆红素增加，血清直接、间接胆红素均升高。

4. 蛋白测定

血清白蛋白、球蛋白多在正常范围，比例正常，电泳多无明显改变。

5. 凝血机制障碍

凝血酶原活动度明显持续下降，提示有发展为重症肝炎的可能。

五、诊断

(1) 在病人粪便中检出甲型肝炎病毒颗粒。

(2) 在发病早期，病人血清抗-HAV IgM 抗体阳性。

(3) 流行病学指征阳性，也可考虑为甲型肝炎；如有肝炎暴发流行，流行规律符合甲肝，并排除乙型肝炎者。

六、甲型肝炎的治疗

一旦患有甲型肝炎，应保证卧床休息；宜清淡饮食，禁食鱼虾等海产品，少吃油腻，可以多吃一些凉性水果及干净蔬菜，有助于病情恢复。

药物治疗以保肝、降酶、退黄为原则（具体治疗药物见“乙型病毒性肝炎”部分）。对于病情控制不理想，而又无其他禁忌证者，可以短期内应用皮质激素（一般为地塞米松每天 5mg 静推或点滴给药，用药时间为 10 天左右）。症状较重、高黄疸、高转氨酶（ALT > 1000U/L），也可短期内使用三代头孢类抗生素，对控制病情效果明显。

甲型肝炎若治疗及时，大多数患者于 3 个月内恢复健康，预后良好，无慢性病例发生。

七、预防与健康教育

1. 管理传染源

甲肝患者自发病日算起隔离不少于 3 周。儿童接触者医学观察 45 日。

2. 易感人群

可用人血丙种球蛋白或胎盘球蛋白作被动免疫，越早越好，不宜迟于接触后 7~14 日。在接触甲型肝炎传染源后十天内肌肉注射免疫球蛋白 0.06mL/kg，若只是纯粹预防而未接触的，例如到疫区旅行的游客，可注射 0.02mL/kg，其有效保证期限约三个月。

3. 甲型肝炎疫苗

甲型肝炎疫苗的发展有三种类型：①活的减毒疫苗。②杀死的非活化疫苗。③基因工程合成疫苗。

最常见的局部副作用为接种部位轻微疼痛，其次为局部红肿硬块，全身性的副作用包括头痛、发烧、恶心、食欲不振、疲倦等，孩童的发生率略低于成人。

接种的禁忌：对疫苗有过敏、发烧、有感染、血小板低下或出血倾向者须特别注意。目前认为应该接种甲型肝炎疫苗之对象，包括去流行地区的旅客、甲型肝炎病人的家庭成员、同性恋、血友病者、注射药瘾者、职业或平时接触的环境容易得到感染者及已有慢性乙型及丙型肝炎患者。至于是否成为常规预防接种的项目之一，目前仍然没有定论。

(张 韬)

第二节 乙型病毒性肝炎

一、病原学

(一) HBV 形态结构

在感染者血清中用电镜观察可见 3 种不同形态的 HBV 颗粒，即大球形颗粒、小球形颗粒和管形颗粒。

1. 大球形颗粒

亦称 Dane 颗粒，在患者血清中的浓度为 $10^4 \sim 10^9/\text{mL}$ ，是具有感染性的完整成熟的 HBV，呈球形，直径 42nm。病毒外层有 7nm 厚的包膜，由来源于宿主细胞的脂质双层与病毒编码的包膜蛋白组成。包膜蛋白由乙型病毒性肝炎病毒表面抗原 (hepatitis B surface antigen, HBsAg)、前 S1 抗原 (PreS1) 和前 S2 抗原 (PreS2) 共同组成。内层为电子密度较大的病毒核心 (核衣壳) 结构，呈 20 面体立体对称，直径约 27nm。其表面为乙型病毒性肝炎病毒核心抗原 (hepatitis B core antigen, HBcAg)，HBcAg 仅位于 Dane 颗粒内层的核衣壳表面和感染的肝细胞中，一般在血液循环中检测不到，但肝组织活检时可检测到。用强去垢剂或酶处理 HBV 能暴露出乙型病毒性肝炎 e 抗原 (HBeAg)。实际上 HBeAg 是由感染的肝细胞分泌至血清中的一种可溶性抗原，不是病毒的结构成分。HBV 核心内部含有双股不完全环状的 DNA 基因组和 DNA 多聚酶。

2. 小球形颗粒

直径 22nm，主要为 HBsAg，一般很少含 PreS1 和 PreS2 抗原，不含 HBV-DNA 和 DNA 多聚酶，为患者血清中最常见的形态，颗粒数约为 $10^{13}/\text{mL}$ 。

3. 管形颗粒

直径为 22nm，长为 50~500nm，是由小球形颗粒“串联”而成，不含病毒核酸。

小球形颗粒和管形颗粒均不是完整的 HBV 颗粒，为 HBV 过剩的衣壳蛋白，无传染性。

(二) HBV 理化特征

嗜肝 DNA 病毒有较强的抵抗力，对热、低温、干燥、紫外线和一般消毒浓度的化学消毒剂，均能耐受。

对物理因素的耐受性：在 -20°C 稳定，活性可保存 20 年；在 37°C 可存活 7 天；在 56°C 尚可维持 6h。反复冻融 20~40 次，抗原性很少改变。

用 ^{60}Co 的 γ 射线照射， $(8.4 \sim 12.6) \times 10^4 \text{Gy}$ 的剂量可使病毒完全变性。HBV 在细胞外有很强的存活能力，因而有很强的传播活性。对消毒剂的耐受性：嗜肝 DNA 病毒对很多消毒剂不敏感，但对 0.5% 过氧乙酸、3% 漂白粉液和 0.2% 新洁尔灭敏感。

经腐败或以酸、碱处理，抗原性多不变。这一病毒对去污剂和蛋白酶敏感。在经胆汁由粪便排泄时，在肠道中可被灭活。HBV 的传染性与 HBsAg 的抗原性，在对外界的抵抗力方面并非一致。如 100℃ 加热 10min，可使 HBV 传染性消失，而仍保留表面抗原活性。

（三）HBV 基因结构及功能

尽管 HBV 只是 3.2kb 的很小基因组，而且只能通过人-人间传播，但却能给人类沉重的打击：全球有 3.5 亿~4 亿人感染 HBV，每年约有 100 万人死于与 HBV 感染相关的肝病。其杀伤力怎么这样大，重要的原因之一是其精干的基因组结构。

HBV 基因组是高效结构：HBV 是已知真核细胞中最小的 DNA 病毒，但其结构紧密、功能齐全。①HBV 基因组的 67% 是重叠的开放读码框（open reading frame, ORF），整体基因组可读 1.5 次，同一序列可参与编码多个基因产物。②调节序列都埋在基因序列中。③一般病毒的基因含外显子（exon）和内含子（intron），由基因转录为 mRNA 须剪除插入部分，经多次拼接才形成成熟的 mRNA；HBV-DNA 全基因组无内含子，全是能编码表达的序列。④1 个 ORF（如 C-ORF）可转录 2 种 mRNA（如 pgRNA 和 c-mRNA）；1 种 mRNA（如 2.1kb mRNA）可编码 2 种蛋白（外膜中蛋白和主蛋白）。⑤基因组的一些区段同时能参与二级结构的相互作用。

1.S 基因区

S 基因区全长 1167bp，由 S 基因、前 S1 基因及前 S2 基因组成。S 基因（678bp）编码含 226 个氨基酸的多肽，称为 S 蛋白、小表面抗原（SHBsAg）或主蛋白；前 S2 基因（165bp）编码含 55 个氨基酸的多肽，称为前 S2 蛋白；前 S1 基因（324bp）编码含 108 个氨基酸的多肽，称为前 S1 蛋白。前 S2 基因和 S 基因连续编码的多肽（含前 S2 蛋白和 S 蛋白）称为中表面蛋白（MHBsAg）或中蛋白；前 S1 基因、前 S2 基因和 S 基因连续编码的多肽（含前 S1 蛋白、前 S2 蛋白和 S 蛋白）称为大表面抗原（LHBsAg）或大蛋白。鉴于主蛋白、中蛋白及大蛋白的称呼不能反映其含义，又易相互混淆，故目前已倾向于以 SHBsAg、MHBsAg 及 LHBsAg 分别取代之。S 基因区上述各段编码产物均属于 HBV 包膜蛋白（HBsAg）的范畴。

HBV 复制时 HBsAg 可出现于受感染肝细胞浆、肝细胞膜和血液循环中。HBsAg 如半年内不消失，则称为慢性 HBsAg 携带者。HBsAg 还存在于许多体液和分泌物中，如唾液、乳汁及精液等。由于 HBsAg 与 Dane 颗粒常同时存在，此时可被认为是传染性标志之一。但要注意，HBV-DNA 可自 X 基因区终点起逆向发生整合，整合入肝细胞 DNA 中片段，主要是 X 基因和 S 基因。肝细胞 DNA 复制时，其内的 X 基因表达较弱，S 基因表达较强，故不断产生 HBsAg。结果，在这种特定情况下，即使 HBV 复制停止或从体内完全清除，血清 HBsAg 仍可长期阳性。

HBV 包膜蛋白中前 S1 蛋白和前 S2 蛋白与 HBV 侵犯肝细胞有关，血清前 S1 蛋白及前 S2 蛋白出现较早，是传染性标志。MHBsAg 含前 S2 蛋白，LHBsAg 含前 S1 蛋白和前 S2 蛋白，其血清阳性亦提示有传染性。

急性 HBV 感染患者血清 HBsAg 转阴与其特异性抗体——抗-HBs 转阳之间相隔数周时间，血清中既测不出 HBsAg，也测不出抗-HBs，称为“空白期”。此期 HBsAg 和抗-HBs 实际以免疫复合物形式存在于血液循环内。抗-HBs 为保护性抗体，是 HBV 感

染终止及有免疫力的标志。血清前 S1 蛋白和前 S2 蛋白特异性抗体——抗-前 S1 和抗-前 S2，出现时间比抗-HBs 早，也是 HBV 复制减弱或将被清除的标志。

2.C 基因区

C 基因区全长 636bp，由前 C 基因和 C 基因组成。前 C 基因编码的多肽，称为功能性信号肽。C 基因（549bp）编码含 183 个氨基酸的多肽，称为核心蛋白（即 HBcAg）。如果从前 C 基因起始密码子启动前 C 基因和 C 基因连续编码，则产生前核心/核心前体蛋白，或称乙型病毒性肝炎 e 抗原（HBeAg）前体蛋白。功能性信号肽将 HBeAg 前体蛋白引导至肝细胞内质网膜，其氨基端和羧基端被部分削减，即形成 HBeAg。

HBV 复制时 HBcAg 表达于肝细胞内，分胞核型、胞浆型和胞膜型。血清中检测不出游离 HBcAg。其特异性抗体称为抗-HBc。血清抗-HBc 动态变化。高滴度抗-HBc IgM 阳性间接表示 HBV 复制，是传染性标志，抗-HBc IgG 阳性表示既往感染。

HBV 复制时 HBeAg 在肝细胞的分布有胞浆型和胞膜型。HBeAg 阳性表示 HBV 复制活跃，是传染性强的标志。抗-HBe 阳性如系抗病毒治疗或机体产生了对 HBV 的免疫清除作用，表示 HBV 复制减弱，传染性降低；如系前 C 基因变异所致，则仍常见 HBV 复制，并有传染性。

3.P 基因区

P 基因区全长 2496bp，编码含 832 个氨基酸的多肽，称为 HBV-DNA 多聚酶。此酶为 HBV-DNA 生物合成所必需。HBV-DNA 多聚酶具有 DNA 指导的 DNA 多聚酶（DNA dependent DNA polymerase, DDDP），RNA 指导的 DNA 多聚酶（RNA dependent DNA polymerase, RDDP）（系逆转录酶）和 RNA 酶 H 活性，血清 HBV-DNA 多聚酶阳性是 HBV 复制和传染性的标志。

4.X 基因区

X 基因区全长 462bp，编码含 154 个氨基酸的多肽，称为乙型病毒性肝炎 x 抗原（HBxAg）。HBV 复制时 HBxAg 在肝细胞的分布与 HBcAg 相似。血清 HBxAg 也是 HBV 复制和有传染性的标志。血清 HBxAg 及其特异性抗体——抗-HBx 动态变化和 HBeAg 及抗-HBe 大体一致。HBxAg 有反式激活功能。可激活肝细胞基因组内的原癌基因，促使肝细胞癌变，故与原发性肝癌的发生有关。血清抗-HBx 阳性一般提示 HBV 复制减弱，但 HBeAg 阳性的慢性肝炎、肝硬化和原发性肝癌患者血清中也常检出抗-HBx。

HBV-DNA 负链全长 3281bp，而 4 个主要 ORF 相加总长为 4734bp，所以各 ORF 必须重叠，以反复利用长度有限的基因组。

（四）HBV 基因型

HBV 是目前已知动物 DNA 病毒基因组中最小的一个，该基因组的特点是具有重叠的基因序列，故结构经济、组织高效，能用不长的基因组来编码多种蛋白质。HBV 基因组结构是一不完全闭合的 DNA 双链，大约 3200 个碱基对（bp），其负链至少有 4 个开放读码框（ORF），它们分别是 S、C、P 和 X 读码区。S-ORF 分为 S 基因、前 S2 和前 S1 区，各有其启动子 ATG，分别编码 HBsAg、前 S1 和前 S2 蛋白。HBV 基因结构有两大显著特点：一是所有调控序列均位于蛋白编码区内，所以，一个调控子的变异往往会影响到除该基因外的其他基因的表达；二是 HBV 的复制类似 RNA 病毒，以 mRNA 为中间体进行逆转录，这一过程由于缺乏校对机制而容易发生配对错误，从而产生病毒

变异,表现为基因序列的多变性。这一特点不仅在 HBV 分子生物学研究上有重要意义,而且在研究 HBV 感染与免疫以及预防和治疗上也都有重要的意义。

1.HBV 基因型定义

基因型是指根据不同个体基因序列之间的规律性差异而分成的不同类型,它用来描述基因本身的特征。基因型分析可鉴定个体或病毒株之间的差异。以往,根据 HBV 外膜主蛋白第 122~134 位氨基酸(d/y 决定簇,也称决定基)、第 139~147 位氨基酸(a 决定簇)以及第 159~160 位氨基酸(w/r 决定簇)的变化,将 HBV 毒株分为 4 个主要血清亚型: adw、adr、ayw 和 ayr、这些亚型还可进一步细分为 9 种血清亚型(ayw1、ayw2、ayw3、ayw4、ayr、adw2、adw4、adrq⁺、adrq⁻)。然而由于基因序列的单个核酸的变化即可能改变血清亚型,故血清亚型并不能反映基因的差异。根据 HBV 全基因序列异质性 $\geq 8\%$ 的界线,可将其分为不同的基因型。不同的血清型可属于同一基因型,而同一血清型又可分布于不同基因型中。通过对 HBV 进行全序列分析发现,在不同基因型之间 S 区段异质性最大,而型内 S 区段的异质性最小,从而可以以 S 区段序列异质性 $\geq 4\%$ 为界线,用 S 区代替全序列进行基因分型。目前,已鉴定的 HBV 基因型有 A~H 共 8 种。在此基础上,发展了一系列简单、准确的分型方法,并发现基因型还可细分为不同的基因亚型。如基因型 A 有 A1 和 A2 两个亚型,基因型 B 和 C 各有 4 个亚型(B1~B4、C1~C4),基因型 D 有 7 个亚型(D1~D7),F 型有 F1 和 F2 两个亚型等。这些基因型及其亚型的发现,推动了 HBV 基因型的流行病学及临床相关研究。

2.HBV 基因型的分布

HBV 基因型的分布具有明显的地理学特点,大体上如下:基因型 A 主要流行于欧洲北部、西部和中非;基因型 B 和 C 主要分布在亚洲东部和南部以及远东地区;基因型 D 的分布最为广泛,在全球各地均有发现,但主要分布于地中海地区和印度,是该地区的优势基因型;基因型 E 仅限于非洲撒哈拉沙漠地带;基因型 F 则分布在美国的土著人口中;基因型 G 见于法国和美国;新鉴定的基因型 H 在拉丁美洲发现较多。但是这些资料并不全面。例如,早期有研究指出 A 型是美国的主要流行株,而 2002 年的研究发现 A、B、C 型都是流行株,只是基因型 A 更多见于美国的白人和黑人,B、C 型则是亚裔美国人的主要病毒株。这提示人口流动将会影响 HBV 基因型的分布。

我国是 HBV 地方性高流行区,但还没有大规模地对 HBV 基因型进行测定。目前我国发现的基因型主要有 A、B、C、D 四型,其中 B 和 C 是优势基因型,D 型主要见于部分少数民族,另外还有一定比例的混合基因型。

3.基因型与 HBeAg 血清转换的关系

血清中的 HBeAg 是 HBV 复制和具有传染性的标志物。在 HBV 持续感染期间,携带者的 HBeAg 转换为抗体(抗-HBe),这一过程被称为 HBeAg 血清转换。HBeAg 血清转换对于 HBV 和宿主双方都有重要的意义,通常 HBV 的复制在 HBeAg 携带者中比在抗-HBe 携带者中活跃;并且 HBeAg 的血清转换状态与 HBV 感染后多样化的临床表现有显著的相关性。

一些对亚洲 HBV 感染者的研究发现,感染 HBV 基因型 B 的患者其 HBeAg 血清自然转阴率要高于感染基因型 C 的患者。这个现象最初于 2000 年由一个台湾研究所报道,并于 2004 年被一项以 146 例 HBeAg 阳性为研究对象随访 52 个月的研究所证实。在该

项观察中, 基因型 C 的感染者较基因型 B 者 HBeAg 血清自然转阴率低 (27% : 47%), 且发生转换的时间要晚 10 年。中国台湾和内地以及日本学者均得出类似结论。这提示 C 基因型 HBV 复制较 B 基因型活跃, 易形成持续的病毒血症而不易发生 HBeAg 的血清学转换。同时, C 基因型 HBV 血清中 HBV-DNA 水平高于 B 基因型。国外有一项研究比较了基因型 A 与基因型 D 之间的差异。该研究发现基因型 A 患者较基因型 D 患者有更高的生物化学改善及 HBV-DNA 清除率。另外, 该研究还首次发现基因型 A 患者较基因型 D 者有更高的 HBsAg 转阴率。尽管抗-HBe 的出现率与基因型 A 或 D 并无明显关联, 但在发生血清学转换后持续改善方面, 基因型 A 仍然优于基因型 D。

(四) 基因型的临床意义

不同的 HBV 基因型可能具有不同的感染后疾病谱, 从几乎无临床表现的轻症患者到肝硬化甚至肝细胞癌 (HCC), 但相关研究的结论并不统一。如一项在瑞典的研究提出 HBV 基因型 A 与慢性活动性肝炎相关, 而 D 型与急性自限性肝炎有关。但在同样是以 A、D 两型流行为主的印度, D 型却比 A 型更易致重症肝病和更易引发 HCC。大部分的研究表明, D 型病毒的致病能力似乎比 A 型更强, 但仍然需要进一步的多方面合作研究加以明确。

我国以 B、C 基因型为主, 因此探讨这 2 个型别的病毒与临床的关系尤为重要。近年的多个报道指出: C 型病毒感染相对 B 型病毒感染与重症肝病及 HCC 发生的关系更密切。在亚洲, C 型比 B 型更容易诱导与肝硬化及 HCC 等相关疾病的发生。C 型病毒普遍存在于肝硬化的病人中, 对比坏死性炎症的分级和纤维化的分期, C 型感染者的积分都比 B 型的高。大多数研究报道感染 B 型病毒的患者发展为 HCC 的可能性更低且年龄更大。然而也有不同报道, 在台湾, 感染 B 型病毒的病人比 C 型更早发生 HCC, 但是在 <35 岁的 B 型病毒感染的 HCC 患者中, 78% 并不发生肝硬化, 提示 B 型病毒感染可能通过某种不经肝硬化阶段的机制而直接或间接导致 HCC。不同基因型对抗病毒治疗药物的反应也存在着相当大的差异。对欧洲 16 个试验中心进行干扰素治疗的 103 名病例进行研究, 发现对于干扰素的应答率是: A 基因型为 33%, D 基因型为 11%, 其他型为 9%; 另一项来自台湾的研究中, 发现对于干扰素治疗的应答率, B 基因型组为 41%, C 基因型组为 15%, 差异有统计学意义。有人研究乙型病毒性肝炎病人对拉米呋啶的应答, 发现 adw 亚型 (主要为基因型 B) 的病人中, 拉米呋啶耐药的发生率是其他亚型的 20 倍, 其具体机制有待进一步研究。

到目前为止, 还未阐明所有已知的 HBV 基因型与 HBeAg 血清转换率、肝炎的严重程度, 肝硬化和肝癌的发生发展, 以及与抗病毒治疗疗效的关系, 这主要是由于在大多数地区仅有一两种 HBV 基因型占流行优势。最近在美国一项基于 694 例患者的横断面研究发现, 美国本土具有从 A 到 G 型的 HBV, 这为系统揭示所有已知 HBV 基因型的临床意义提供了可能性。我国是乙肝大国, 深入研究上述关系有着重大的意义, 也许在不久的将来, 我们就可以通过测定感染 HBV 的基因型, 做出病情的预测, 并且提供个性化的治疗方案。

(五) HBV 抗原抗体系统

HBV 具有 HBsAg、HBcAg、e 抗原 (HBeAg)、x 抗原 (HBxAg) 和 DNA-聚合酶 (DNAP)。

1. HBsAg 和抗-HBs

HBsAg 是由 Dane 颗粒的外壳、直径 22nm 的小球形及管形颗粒所组成。它是机体感染 HBV 后最先出现的血清学指标，感染后 4~7 周血清中出现 HBsAg，而后可能出现丙氨酸氨基转移酶（ALT）异常或临床症状。HBsAg 可见于急性乙型病毒性肝炎患者的潜伏期末、急性期、慢性患者、无症状 HBsAg 携带者、部分肝硬化和肝癌患者的血清中和受 HBV 感染的肝细胞浆中。HBsAg 由多肽组成，本身不具有传染性。但由于完整的 Dane 颗粒外壳由 HBsAg 构成，故 HBsAg 是 HBV 的感染指标之一。

HBsAg 的亚型及其意义：HBsAg 有 1 个组抗原决定簇 a，还有 2 对亚型决定簇 d 和 y、w 和 r，经不同组合后代表 HBV 的亚型。d、y 和 w、r 之间互为等位基因，互相排斥，一般很少在同一份血清中同时存在。w 亚型又可分为 w1、w2、w3、w4。其中最常见的是 adw、adr、ayw 和 ayr 等亚型。HBsAg 的亚型分布因地域和民族而异。我国以 adr 为主，ayw 多见于内蒙古、新疆和西藏等少数民族地区。个体形成复合亚型的机制有 2 种可能：一是不同亚型病毒的双重感染；二是单一亚型病毒感染后，HBV-DNA 可发生点突变。HBsAg 各亚型间均含抗原决定簇 a，所以各亚型之间均有交叉保护，但这种交叉保护是不完全的。研究 HBsAg 亚型有助于了解不同亚型的分布特点，追踪传染源以及亚型间的交叉免疫状况等，以利于免疫预防制剂的制备与应用。

HBsAg 具有病毒的免疫源性，可以刺激机体产生相应的抗体（抗-HBs）。抗-HBs 是 HBsAg 多肽刺激机体产生的特异性抗体，也是一种完全性、保护性抗体，可持续保持数年或终身。抗-HBs 一般于感染 HBV 后 6~23 周出现，抗-HBs 的产生表现为不同形式，可见于乙型病毒性肝炎恢复期、HBV 既往感染者和乙肝疫苗免疫后，反映机体对 HBV 具有保护性免疫力。所以，抗-HBs 阳性对 HBV 感染者意味着疾病的痊愈及病毒的清除，同时也是考核乙肝疫苗免疫效果的重要指标。有约 10% 的 HBV 感染者始终不产生抗-HBs，这些人将成为慢性 HBV 携带者。

2. HBcAg 和抗-HBc

HBV 核心主要由 C 蛋白构成，也称为 HBcAg，它是一种分子质量为 21kD 的磷酸蛋白。

HBcAg 不分泌于感染细胞外，亦不能诱生中和抗体，但具有较强的免疫源性，能诱生体液和细胞免疫。在病毒核心中还有一种病毒编码的聚合酶（P），这种聚合酶具有 DNA 聚合酶和逆转录酶活性，与病毒的复制有关。HBcAg 阳性常表示有 Dane 颗粒存在，具有传染性。

HBV 感染后第 1 种可检测的体液抗体就是抗 HBc IgM，它是 HBV 急性（或近期）感染的重要指标。在慢性肝炎的活动期、原发性肝细胞癌及部分无症状 HBsAg 携带者中也可测到低滴度的抗 HBc IgM。急性乙型病毒性肝炎早期血清中抗 HBc IgM 几乎全部阳性，病程 2~4 周达高峰，6 周时开始下降，阳性持续时间为 6~8 个月。在急性乙型病毒性肝炎患者血清中，一般发现 HBsAg 阳性时，抗 HBc IgM 阴性，而当 ALT 开始下降时，抗 HBc IgM 迅速转为阳性，但当 ALT 峰值出现较迟时，则于 HBsAg 消失前后抗 HBc IgM 可达最高值。抗 HBc IgG 比抗 HBc IgM 出现晚，约在急性乙型病毒性肝炎发病后 1 个月左右升高，但持续时间较长，可持续数年不消退。抗-HBc 不是中和抗体，一般无保护作用。抗 HBc IgM 是 HBV 急性感染或持续存在的标志物，而

抗 HBc IgG 既可表明曾感染过 HBV，也可出现在无症状 HBsAg 携带或 HBV 慢性感染状态中。因此，只有对抗-HBc 的 IgM、IgG 型及其效价做出检测，并和其他血清病毒标志物、肝功能检查综合分析，才能获得正确的诊断。

流行病学调查和临床体检时，经常遇到血清抗-HBc 单独阳性的现象。对此有以下几种解释：①急性乙型病毒性肝炎感染后的恢复早期（窗口期），许多人 HBsAg 减少甚至消失，抗-HBs 尚未产生或出现，抗-HBc 是唯一能检出的特异性 HBV 感染指标。②抗-HBc 的被动转移，一是 HBsAg 携带者母亲所生的婴儿，可因母体抗-HBc 通过胎盘的被动转移，而出现抗-HBc 单独阳性，此种母传抗-HBc 可存在 1 年以上；二是通过输注抗-HBc 阳性血液或血液制品被动转移。③远期感染时抗-HBs 消失或抗-HBs 水平低而未检出，出现单独抗-HBc 阳性，这类情况相当少见（0.5%）。当注射乙肝疫苗后，将很快产生回忆性抗-HBs 应答。上述情况，如需进一步弄清原因，应反复检测随访对象的抗-HBc、抗 HBc IgM 和抗-HBs。

3.HBeAg 和抗-HBe

HBeAg 是 HBV 编码但未组装到病毒颗粒中的一种主要结构蛋白，由 Magnius 等于 1972 年发现。HBeAg 实际上是前核心抗原（prec）N 端去除 19 个氨基酸和 C 端去除精氨酸丰富区后形成的可溶性 HBeAg 蛋白分子，分子量 15.5kD。由于 HBeAg 失去前体蛋白的碱性 C 末端而不能与核酸结合，被分泌到细胞之外。存在于 HBV 感染者血清中的 HBeAg 有 2 类分子形态，即游离的小分子 HBeAg 和与宿主人血清蛋白的结合状态的大分子 HBeAg。

HBeAg 在 HBV 感染后的出现略晚于 HBsAg，血清 HBeAg 的效价基本上与 HBsAg 平行，与 HBsAg 一样是 HBV 感染的指标。HBeAg 一般只能在 HBsAg 阳性的血清中检出，但也有少数病例血清 HBeAg 阳性，而 HBsAg 则在可检出水平以下。HBeAg 阳性血清的 HBsAg 滴度较高，几乎所有 HBeAg 阳性血清内都可检出 HBV-DNA 和较高活性的 DNAP，具有较强的传染性。HBeAg 阳性产妇分娩的婴儿，由母体感染 HBV 的机会为 70%~90%。在 HBV 感染早期，95%以上患者血清内存在 HBeAg，HBeAg 持续时间略短于 HBsAg，转为慢性病程时与 HBsAg 一样，长期出现阳性。在乙型病毒性肝炎的恢复期，HBeAg 随着 HBsAg 的消失而消失。若急性乙型病毒性肝炎发病 3~4 个月 HBeAg 转阴，则表示预后良好。

抗-HBe 出现在 HBeAg 消失前后，它不是 HBV 的中和抗体。HBeAg 阳性表示 HBV 在体内复制，而抗-HBe 阳性预示 HBV 增殖终止或减弱、传染性较弱，疾病可能向好的方面转化。但有一部分慢性乙型病毒性肝炎病人 HBeAg 阴性，抗-HBe 阳性，其血液循环中仍有 HBV 颗粒，且病情相当严重，故在慢性乙型病毒性肝炎病人中，抗-HBe 阳性不能作为 HBV 停止复制的绝对指标。在无症状 HBsAg 携带者血清中，有 30%~50% 的人可检出抗-HBe。多数抗-HBe 和 HBsAg 均阳性的血清中查不出 HBV-DNA，但它们的肝细胞核中可检出整合的 HBV-DNA 片断，并有慢性肝炎的病理改变，这种 HBV-DNA 整合的肝细胞，与原发性肝细胞癌有密切关系。因此，抗-HBe 阳性的 HBV 携带者不仅血液的感染性不容忽视，而且预后也不容乐观。对 HBeAg 阳性而 HBsAg 阴性血清的解释，主要是血清中类风湿因子（RF）对 HBeAg 检测的干扰，检测 HBsAg 的方法不够灵敏，或 HBsAg 与抗-HBs 形成免疫复合物的形式存在而测不出 HBsAg 等原因所致。

4. HBxAg 和抗-HBx

HBxAg 和 HBeAg 一样, 也是由 HBV 编码, 但未组装到病毒颗粒中的蛋白, 是一个具有广泛活性的反式调节因子。主要分布于肝细胞浆, 少数见于细胞膜, 作为一种转录调节蛋白, HBxAg 在 HBV 的复制过程中起作用。x 抗原可反式激活 HBV 加强子和多个启动子, 在转染细胞内促进表面抗原及核心抗原的表达和核心颗粒的形成; 机体针对 X 蛋白磷酸化位点的免疫反应能抑制 HBV 的复制。在 HBV 感染过程中, 能够检出 x 抗原和相应的抗体 (抗-HBx), 而且 HBx/抗-HBx 的血清转换与 HBe/抗-HBe 的转换相关, 前者的转换发生于后者之前。因此, HBx/抗-HBx 的检测可作为检测 HBV 自然感染和抗病毒治疗的一个预后指标; HBxAg 似与 HBV-DNA、HBsAg 和 HBeAg 的水平呈平行关系。

HBxAg 与原发性肝细胞癌 (HCC) 的发生、发展有关。HBxAg 可激活多种癌基因, 也能激活蛋白激酶 C (PKC), 而 PKC 的活化是致癌因子导致细胞恶性转化的主要途径之一。在 HBV 相关性 HCC 组织中, 大都发现有 X 基因的整合, 而整合后的 X 基因仍具有反式调节活性, x 抗原也能促进转染细胞的恶性转化。这些都表明 x 抗原及其基因产物对 HCC 的发生所起的作用。

5. HBV-DNA 和 DNAP

HBV-DNA 是病毒复制的最重要的材料, 也是 HBV 存在和复制的最可靠指标, 最早由 Kaplan 于 1973 年发现。应用核酸杂交技术 (southern blot 或斑点杂交) 可直接检测 HBV 的脱氧核糖核酸, 其灵敏度达 1pg/mL。近年来多聚酶链反应 (PCR) 这一快速体外基因扩增技术的应用, 将 HBV-DNA 扩增后, 使灵敏度提高 100 倍以上 (10ng/mL), 可以测出极微量的病毒。例如有的人即使 HBsAg 阴性, 而 HBV-DNA 为阳性, 仍表明 HBV 在复制, 其血液仍有传染性。又如对乙肝疫苗接种后无抗-HBs 应答者, 虽然检测 HBsAg 阴性, 但用 PCR 检测 HBV-DNA, 可发现有阳性者, 表明其已感染了 HBV, 并且病毒仍在复制。

6. 聚合人血清白蛋白受体

聚合人血清白蛋白受体 (PHSAr) 存在于 HBsAg 颗粒的表面, 其本质是一种蛋白质, 为 HBV-DNA 前 S 区基因的产物。这种产物和 HBV 本身的复制及感染性有直接关系。

(六) HBV 复制

一般认为 HBV 是一种非致细胞病变的病毒, 但却能给人类沉重的打击: 全球有 3.5 亿~4 亿人感染 HBV, 每年约有 100 万人死于与 HBV 感染相关的肝病。HBV 具有如此杀伤力的重要原因是其具有不灭的复制策略。

HBV 整个复制循环过程包括附着、侵入、脱壳、转录、复制、包装与释放。它通过包膜与特异性细胞受体或受体复合物结合后附着在易感的肝细胞表面, 进而含有病毒基因组的核衣壳侵入细胞浆。遗憾的是, 构成 HBV 受体的蛋白复合体至今未能鉴定出来, 病毒侵入与脱壳机制也不清楚。有研究显示在病毒侵入过程中, 受体介导的细胞内吞作用可能起主要作用而非膜融合作用。随后, 核心颗粒在进入细胞核时脱去衣壳释放出 HBV-DNA, 它是松弛环状 DNA (rcDNA), 形成 cccDNA 后, 再以此为模板转录出各种病毒 RNA, 在胞质中翻译产生各自编码的蛋白, 且前基因组 RNA (pgRNA)