

医学科学专题综合资料

傳染性肝炎
(二)

內部資料

1960

中国医学科学院科学情报研究室

医学科学专题综合资料 (内部资料)

传染性肝炎(二)

中国医学科学院科学情报研究室出版

(北京崇文大街 325 号)

北京市印刷一厂印刷

内 部 资 料

开本 787×1092/32 印张 1³³/₃₂ 字数 54 千字

1960 年 4 月第 1 版第 1 次印刷

印数 1—2,000

工本费 0.25 元

目 录

傳染性肝炎的病毒学及血清学研究情况	1
傳染性肝炎的病理变化	13
傳染性肝炎的診斷方法	18
傳染性肝炎中医治疗研究的概况	28
傳染性肝炎及肝昏迷治疗研究的現况	31
傳染性肝炎的流行病学与預防	40
傳染性肝炎預后的研究	44
参考文献	50

傳染性肝炎的病毒學及 血清學研究情況

傳染性肝炎的病原系病毒，虽早已由許多志願者的實驗所証實，但对于本病毒的分离培养，到目前为止还没有成功，虽有一些文献报告，可以証实在雞胚或組織培养中有病毒或其抗原存在，但尚不能証明其生長繁殖，並且常常經過傳代后即逐渐消失。关于傳染性肝炎病毒的種類，根据 Nicolau 院士的看法⁽¹⁾，認為傳染性肝炎病毒在自然条件下可發生變異而成为多种性，可区分为下列三種：(1) 包特金氏肝炎病毒；(2) 致肝硬化肝炎病毒；(3) 不具血凝性質的肝炎病毒。О.И. Воронцова 等⁽²⁾ 以八疊球菌作「飼養者」，采取「飼養法」从傳染性肝炎患者血液中，分出一种类似鏈球菌的微生物經补体結合反应証明了与傳染性肝炎有特異性，他們又經過动物試驗証明⁽⁴⁾ 在大白鼠、小白鼠及豚鼠中，用此菌接种后，菌可在血中循环而不致动物于死，但經小白鼠鼻腔內接种者可使小白鼠产生肺炎而 100% 死亡。此菌的抵抗力特强⁽⁵⁾，但 С.Я. Гайдарович 等⁽⁶⁾ 以此菌作猴子实验性傳染研究时，發現猴子有严重的中毒現象，但非傳染性肝炎，故关于此菌与傳染性肝炎的病原关系，尚待进一步研究。

关于傳染性肝炎的微生物學方面的研究，可分为病毒的分离培养及血清學方面的研究，前者多系采用一般的病毒分离培养的方法，但各研究家所得出的結果極不一致，后者亦系常用的病毒血清學方法，亦存在着許多問題，現分述于下：

I. 病毒學方面的研究概况

一、关于傳染性肝炎病毒的形态学研究，

根据 Nicolau 院士的报告⁽⁷⁾ 从病人肝臟切片及肝乳剂抹片中可見到圓球形，直徑約 120 毫微米的小体微生物，它們在肝細胞核內形成

包涵体。Lussen 氏及 Lembke 氏⁽⁷⁾ (1914) 用电子显微镜研究发现传染性肝炎病毒为多面形的，直径为 180 毫微米。Braunsteiner 氏等 (1955, ⁽⁸⁾1957^(9,10)) 在电子显微镜下看到患者肝细胞中有 420—580 A 大小的颗粒，及 1500—2000 A 大小的细胞内包涵体，作者认为这些颗粒可能与传染性肝炎病毒有关系。日本作者久保久雄等⁽¹¹⁾ 在鸡胚培养物（尿液）中发现有 100—150 毫微米大小的圆形颗粒，单个或成对，而对照鸡胚中则没有。

二、病毒分离

1. 动物的实验性传染：许多研究者曾利用各种途径感染各种不同的动物，然后通过是否产生病理组织学的变化及特异性的抗原或抗体的存在来证明动物是否易感。到 1943 年为止已进行过不少的工作，都没有得到阳性的结果⁽⁴⁾。1943 年罗马尼亚尼古劳院士等发表了他们在实验性传染的豚鼠、小白鼠及家兔的肝细胞中均找到了特殊的核内包涵体，此种包涵体在病人活组织检查中也可发现。他们还在实验动物中进行了少数的传代。因此他们认为传染性肝炎病毒可以由实验室方法感染动物。Dressel 氏等 (1943)⁽¹³⁾ 曾用患者的十二指肠液、尿、血液以肌肉内注射法感染金丝雀获得阳性结果。日本学者探及山田 (1944)⁽¹²⁾ 北嶋 (1946) 等以患者血液经鼻感染小白鼠可产生肺炎；坂本 (1946)⁽¹²⁾ 以患者血液自腹腔感染大白鼠可致血相及组织学的变化；本村及堀田 (1949)、金丸氏 (1952)⁽¹²⁾ 等以患者血液，血清注入小白鼠脑内及腹腔内可致肝内的病变，取此肝悬液感染志愿者亦可发病。以后各国有不少学者也发现有类似的包涵体或有其他病症。如苏联学者 Терский 氏 (1950)⁽¹⁴⁾ 以腹腔及口服的方法，将患者的血液及大便感染豚鼠及大白鼠，亦发现有核内包涵体。

Шаари 氏及 К.С.Владимирова 氏 (1951)⁽¹⁴⁾ 用患者的十二指肠内含物经口感染 15 只豚鼠，有 12 只出现轻度的黄疸，且肝内有特征性的炎症及不明显的退行性变化。Wildführ 氏 (1953)⁽¹⁴⁾ 曾以肝炎患者的胆汁感染金丝雀（Ганарейк）、黄雀、土色蜡嘴鸟及金色田鼠，在这些动物体中均成功地引起肝脏的炎症及退行性变化。久保久雄⁽¹¹⁾ 氏

等以病死者肝懸液自腹腔內接種幼鼠，可引起一定的症狀（食慾不振、豎毛、結合膜炎等）且逐漸衰弱而死，肝臟內有肝細胞變性（空泡樣）、脂變及嗜酸性小體等，他們共分離2株，分別傳至42代及19代，但發現第16—17起病原性有減弱的現象。村岡恆彥⁽¹²⁾氏以急性期患者血清6份，注入7克重的小白鼠腦內，小白鼠發病死亡，結果分出三株病毒，經中和試驗及補體結合反應鑑定為傳染性肝炎病毒。蘇聯學者С. Я. Гайдарович 氏等(1956)⁽⁶⁾以大量的急性期患者血液經皮下、口服及呼吸道吸入三種途徑感染2只5—6公斤重的猴子，在感染後10日左右可有肝脾腫大，但無其他症狀，猴子血相略有改變（白血球減少），在感染後10—15日猴子血中有特異性抗元存在，1個月以後有特異性抗體產生，以雞胚培養物按同法感染2只猴子亦獲得類似結果。村岡恆彥(1958)⁽¹³⁾、1959⁽¹³⁾）用腦內接種法感染7克重的小白鼠分出一株病毒（山田株），在小白鼠中經4代傳種後，潛伏期固定為3日，小白鼠全部死亡，小白鼠具有一定的病狀及肝內病變，經過中和試驗與補體結合反應證明與恢復期患者血清有陽性反應，另外二株（熊谷株及炎珍珠）系通過雞胚中傳種9代及10代，然後傳種至小白鼠發生全部死亡。此外還有些學者採用其他方法降低動物機體抵抗力後再行感染，亦獲得陽性結果：如 MacCallum 氏及 Miles 氏 (1946)⁽¹²⁾以患者的血液及糞便感染缺乏蛋白質的大白鼠，經3代後可引起肝臟病變。Пшеничников 氏及 Манаева 氏 (1957)⁽¹⁶⁾將患者血液注入小白鼠 Крокер 肉瘤中，在從腫瘤到腫瘤傳過2代後發現個別小白鼠死亡且有類似人肝炎的肝內病變，在傳10—12代後全部小白鼠死亡，用病鼠的肝及腫瘤的濾液進行試驗也得相似結果，並以中和試驗及補體結合試驗進行了鑑定。Kubelka 氏等(1958)⁽¹⁶⁾用3週齡的小白鼠經脾臟切除，一週後以腹腔感染法注入死于肝炎患者的肝懸液，殺死此動物後以其肝懸液傳接于未切除脾臟的小白鼠，結果小白鼠于感染後5—7日死亡，分出病毒6株，其中有2株經猴肝細胞組織培養法證明系肝炎病毒。根據以上這些研究材料，這些學者們乃認為病毒在實驗動物中可以產生隱性傳染或不典型的傳染。

但是，另一方面也有許多學者用感染動物的方法沒有獲得成功，

Olitsky 氏和 Casai 氏(1945)⁽¹³⁾ 以急性期患者的血及粪便感染小白鼠，証明在小白鼠中所产生的病变是非特异性的，对照组亦有病变。Lackey 氏等(1953)⁽¹⁴⁾曾以不同种的小白鼠預先用氨脲、可的松、向肾上腺皮质激素及深度 X 射线处理而后感染均未获得結果。Evans 氏和 Evans 氏(1953)⁽¹⁵⁾曾試圖在猴子身上产生傳染性肝炎，用直接感染或預先用可的松、向肾上腺皮质激素及氨脲处理后再感染均未获得成功。MacCallum 氏(1954)⁽¹⁶⁾曾利用一般实验动物，所获得的結果全部均为陰性，甚至用种种作感染試驗亦未获得阳性結果。村上榮(1955)⁽¹⁷⁾曾在豚鼠、小白鼠、家兔、雞鵝及田鼠中用各种途徑(包括腹腔、肝內、腦內、皮內、睾丸用及經鼻等)感染均未获得阳性結果。久保久雄等(1955)⁽¹⁸⁾曾用大白鼠、成年小白鼠、田鼠、家兔、豚鼠、犬等动物作感染試驗亦未获得阳性結果。Пехова 氏(1956)⁽¹⁹⁾曾用乳鼠、豚鼠，及經双侧肾上腺切除或脾脏切除的大白鼠腹腔內感染，結果在肝臟內虽發現有炎症及退行性变化，但对照組亦有同样的改变。Гайдамович 氏等(1956)⁽²⁰⁾將患者血液注入已有 7—8 日 Ehrlich 腹水竈的小白鼠腹腔內，經 72 小时后取小白鼠腹腔液作鷄胚接种及与肝炎患者血清作补体結合試驗，結果均屬陰性。Morris, O'Connor 及 Cohorn 氏⁽²¹⁾曾报告过 23 种动物(包括貓、各种鼠类、熊、雪貂、狐、水貂、豚鼠、猪、狗、松鼠等)及 6 种禽类(金絲雀、小鸭、雉、鵝、歐鳥)的感染实验均获陰性結果。在印度德里流行时，DeMonte 氏等⁽²²⁾也曾在豚鼠家兔、小白鼠及青蛙中作过实验性傳染均未获得阳性指征。日本学者 Nakamura 氏等(1957)⁽²³⁾以腹腔內及腦內感染小白鼠，發現在受染动物及对照組的动物有細菌傳染时，肝中有組織学的变化，作者認為所發表的用傳染性肝炎病毒感染小白鼠成功的材料是很难令人信服的。

我国自从 58 年大跃进以来，全国不少的微生物学工作者在党的领导下解放思想破除迷信，开展了肝炎病毒的分离工作。在利用动物作实验性傳染方面，进行了广泛的摸索，也找出了一定的綫索。根据今年 5 月全国急性傳染病會議关于肝炎病毒分离座談会上的交流情况，全国共有八个实验室在进行这方面的工作(長春医学院、沈阳军区后

勤衛生檢驗所、北京協和醫院、南京第一醫學院、上海第一、二醫學院、西安第四軍醫大學、廣州軍區後勤衛生檢驗所及湖南醫學院)。此外還有一些實驗室也正在開始這方面的工作。在動物實驗方面，長春醫學院曾在小白鼠、生豬（2只）及豚鼠（4只）中以腹腔及口服法感染，結果發現小白鼠肝臟中曾出現病變，但不能除外小白鼠脫腳病的可能性，生豬及豚鼠感染後肝臟內均出現有病變，但實驗動物數量還不夠，須要作進一步的研究。北京協和醫院用14日齡的小白鼠及15—20天的鵝鵝腹腔注射結果均為陰性。西安第四軍醫大學微生物學教研組曾感染小白鼠及6只猴子（4公斤重），小白鼠肝中有病變但對照組亦有，僅較輕一些。6只猴子中只有一只感染後肝內出現類似人肝炎的病變。但沒有明顯的症狀，其他5只猴子沒有感染的陽性指征。廣州軍區後勤衛生檢驗所⁽²⁴⁾曾在豚鼠、小白鼠及猴子（1只）中作了實驗，用眼結合膜囊的接種法感染，結果發現豚鼠經過相當長的潛伏期後（21—50天，個別的可达120天）死亡，死後肝內有點狀坏死，並可用補體結合反應查出特異性抗元，豚鼠肝懸液接種至鴨胚後，鴨胚羊水可與鵝血球產生血凝反應，上海第一、二醫學院曾用小白鼠經深度X射綫或可的松處理後感染，未得出陽性結果，用小豬作實驗僅有一只有發熱反應，但解剖時無特異性病變出現。湖南醫學院肝炎病毒研究組^(25,26)曾在11種動物及4種鳥類中作過感染試驗：猴、山羊、狗、小豬、貓、兔、豚鼠、大白鼠、小白鼠（乳鼠及母鼠）、鵝、雞、金絲雀、雁、相思鳥及虎皮鸚鵡，採用皮下、腹腔、腦內、口服、靜脈、眼前房及眼結合膜囊等不同途徑進行感染，結果在大量的小白鼠（500余只母鼠及1000余只乳鼠）感染後7—10日殺死，發現有肝臟坏死、炎症及肝細胞核內包涵體，但在對照組的母鼠中亦發現有同樣病變，只是陽性百分率低一些，乳鼠對照組中未發現包涵體，但試驗組中發現的陽性率也很低，故此病變的特異性尚待進一步研究。小豬中有數只出現有體溫升高，但殺死後解剖往往發現有枝氣管肺炎，故體溫增高是否系肝炎傳染的指征，也還值得研究。在所有試驗的動物中以猴子從各方面綜合觀察（包括臨床症狀、體征、肝功能試驗、血清反應等）時似有受感染的指征，我們前後共感染了9只恒河

猴，另外1只系用正常人血感染，1只用急性血吸虫病患者血液感染作为对照。猴子体重均在2至3公斤以内，其中一部份系来到我們實驗室不久即进行感染，但有一部份系在本實驗室飼养了数个月后才进行感染的。虽然飼养室是与實驗室隔离的，飼养者亦系分开的，但从飼料或實驗者是否能使猴子自然感染，很难除外，9只猴子中有些感染指征表现得较为明显，但有些較不明显。故在所有动物感染試驗中我們認為猴子略較易感一些，有些感染指征尚待进一步肯定，但猴子仍不够理想。因此根据目前國內各實驗室研究的情况，所摸索的范围甚广，但基本上仍沒有超出文献上所摸索的范围，在已摸索的动物中以猴子及豚鼠較有希望，必須进一步深入。但努力寻找更加易感的动物仍是必須努力的方向。

目前所試驗的各种动物不够敏感的原因，也可能与鑑定标准有关系。寻找更加敏感的鑑定方法，也是必要的，如病理形态学的变化是否不及組織化学的改变敏感，以肝臟有無病变及有無特异性抗原作为感染指标也可能不够敏感。在这方面苏联学者已作了一些工作，如Ильинская氏(1956)⁽²⁷⁾等曾試圖以家兔及豚鼠眼前房接种后以角膜炎作为感染指征，或者用靜脉注射法使家兔致死，然后用皮膚試驗阳性反应作为感染指征，但結果証明此二种方法仅可帮助鷄胚培养物的鑑定，而用患者血清直接接种者則特异性不够高（正常人及动物血清亦可引起角膜炎和阳性皮膚試驗）。Лохова氏⁽⁴⁴⁾ (1950)利用鷄胚培养物自腹腔內注入使豚鼠致敏，然后用过敏性休克試驗的方法来检查抗原的存在，初步結果認為也可有助于病毒的鑑定。

总之，利用动物作实验性傳染的研究已积累了很多的资料，到目前为止各家作出的結果不一，对于已获得阳性結果的应该深入研究，以获得肯定的証实，但是到目前为止还没有找到一种理想的易感动物，这方面还必须努力研究。

2. 鷄胚培养：在鷄胚培养方面到目前为止已有过不少的阳性报告(7,11,12,13,15,19,20,25,27,32)——一般系采用绒毛尿囊膜上接种法或尿膜加尿囊內感染法感染7—8日鷄胚，經培养4—7日后，通过志願者的感染試驗或血清补体結合反应，或补体結合反应与病理組織学的变化

結合起來作為鑑定指標，在上述這些報告中均認為有病毒株分出。但用志願者作實驗時也有報告為陽性的⁽³³⁾，即使是獲得陽性毒株但一般也不容易穩定，根據 Жданов 氏⁽⁴⁾的意見，肝炎病毒在鵝胚中只能培養 5—6 代，在培養的過程中，培養的特異性逐漸降低。但久保久雄⁽¹¹⁾等則認為鵝胚作為分離肝炎病毒是最好的，傳代中病變不減弱。

關於鵝胚的接種途徑，根據 Гайданович 氏(1956)⁽²⁰⁾等的報告，如以補體結合反應檢查抗原作標準的話，以絨毛尿囊膜接種法陽性率最高，其次為卵黃囊內接種，再其次為尿囊內接種，而羊囊內接種效果最差，但他們用絨毛尿囊膜接種法作了 223 份各種標本（血液、十二指腸內容物、大便濾液、小便及死者肝、脾懸液）所得出的分離率僅有 3%。而且補體結合反應陽性結果在傳代中亦不是每代均穩定地出現。

關於鵝胚培養後對病毒鑑定的指征，除了上述依靠補體結合反應及病理組織學的变化外，尼古勞院士⁽⁷⁾曾用傳染性肝炎及肝硬化肝炎兩種病毒接種於鵝胚後，取整個鵝胚磨成懸液，在試管中可與鵝血球產生凝集反應，此種凝集可以被特異性血清（此病恢復期患者血清）所抑制。但是自從 1954 年以後⁽³⁴⁾在他們的研究中血凝反應也未能作出，他認為這可能是由於病毒在自然界發生了變異所致。此外，有些學者⁽³⁵⁾主張經鵝胚尿囊膜接種患者標本後，檢查尿囊液中單核細胞數的增加，以特異性血清可以抑制此種細胞反應，這樣可作為感染指標，但是另有些作者^(30, 36)的實驗結果，證明此種細胞反應沒有特異性。另有些學者用鵝胚培養的羊水^(38, 39)或鵝胚尿膜 20% 的懸液⁽⁴⁰⁾經滅活後在患者身上作皮膚試驗，結果證明為陽性，這樣，一方面可以幫助臨床診斷，另一方面也可證實鵝胚中有肝炎的特異性抗原存在。但這方面也有獲得陰性結果的⁽²²⁾。根據 Гайданович 氏⁽⁹⁾用鵝胚培養物感染猴子的試驗也可證明肝炎病毒在鵝胚培養物中是存在的。

國內許多實驗室在作鵝胚培養中均獲得了一定的結果，如長春、北京協和⁽⁴¹⁾、南京醫學院⁽⁴²⁾、西安第四軍醫大學、沈陽軍區衛生防疫檢驗所⁽⁴³⁾及我院^(25, 44)。但是在進一步鑑定中尚遇到一些問題須要進一步研究。如鵝胚病變及血清學反應（補體結合）陽性結果的出現

不經常，不是每代都能出現及補體結合反應有非特異性反應存在等問題。我們所分離的有一株來自無黃疸型患者的病毒現已傳至 29 代，在傳代過程中發現在鵝胚中所引起的病變有加劇現象（16 代以後出現坏死灶及炎症，但仍不是每代均出現），補體結合反應，大多數代均呈陽性，但亦有少數代為陰性，由於病變不穩定，在鵝胚中作中和試驗較有困難，而用患者雙份血清作補體結合反應時，雖然我們僅作 2 例，即已發現有 1 例患者雙份血清呈現補體結合陽性且第二份比第一份滴度高 8 倍以上⁽⁴⁴⁾，因此這一株病毒我們認為可以証實為肝炎病毒，現在正在進一步多作些雙份血清的補體結合試驗，以獲得肯定的鑑定。此外我們從黃疸型患者標本中還分出幾株，在傳代至 5—6 代以後似有病變及補體結合陽性反應減弱的現象⁽⁴⁵⁾（除 193 株以外）。協和醫學院在進一步研究中發現鵝胚培養中所獲得的病變及補體結合反應很難肯定為特異性的，因此他們認為鵝胚培養的結果不能肯定為肝炎病毒（註 1）。廣州軍區后勤衛生部防疫檢驗所⁽²⁴⁾曾用自結合膜囊感染的豚鼠肝懸液接種鵝胚，發現羊水及尿液對鵝血球有凝集反應，且血凝滴度隨傳代而增高。

總之，在鵝胚培養中有不少的陽性結果報告，但是病毒在鵝胚培養中往往不能穩定地引起病變或陽性補體結合反應；在用補體結合反應鑑定鵝胚中的抗元時經常發現非特異性反應，因此在進一步肯定病毒在鵝胚中確能繁殖，還須努力。

3. 組織培養方面：用組織培養法分離肝炎病毒方面的工作，雖較鵝胚及動物方面的為少，但也有獲得不同結果的報告：Henle 氏等（1950）^(28,29)用鵝胚組織塊懸液培養法作肝炎病毒分離，根據志願者感染試驗結果証明懸液中有肝炎病毒存在。Rightsel 氏等（1956）⁽⁴⁶⁾用人胚睾丸、皮、肺、肝、腎上腺、脾、子宮、輸卵管、氣管及猴腎組織。Hela 細胞 Detroit-6 細胞系等作分離病毒試驗，發現人胚睾丸細胞及 Detroit-6 細胞較為敏感，且由 Detroit-6 細胞系培養 5 代後傳至人羊膜及 Hela 細胞仍有致細胞病變的作用，但不能繼續傳至 3

註 1. 系通訊中所了解的情況。

代以上。Morzycki 氏等(1956)^(47,48)用人胚肝分出 12 株病毒，对鷄胚有致病作用，对人胚肌皮細胞产生退行性病变，但傳至第三代死亡，此病毒亦可在細胞及鷄胚肝，肌皮細胞中傳种，但所致病变不甚明显。MacLean 氏(1957)⁽⁴⁹⁾ 等用骨髓細胞 Detroit-6 成功地分出肝炎病毒，且用急性期及恢复期患者血清获得有意义的中和試驗結果，但尚未能在組織培养中連續傳代並保持一定的 ID₅₀。Kubelka 氏等(1958)⁽¹⁶⁾ 用經絨毛尿囊內感染的鷄胚尿囊液感染猴肝細胞分离出一株病毒 (Motol 株)，能使小白鼠致死，对鷄胚亦有傳染性，該株病毒在猴肝細胞中傳种达 14 代，經在小白鼠中作中和試驗及患者中作皮膚試驗証明为阳性結果。但也有不少作者获得陰性結果的：如 Franklin 氏等(1956)⁽³¹⁾ 用猴肝、肺、脾組織、Deinhardt 氏等(1957)⁽⁴⁰⁾ 用人胚肌皮組織，Гайдамович (1958) 等⁽⁵⁰⁾ 用人胚肝、腎、肌肉組織，以形态学的改变、补体結合反应及縮醛酶的活动性变化作为鑑定标准均获陰性結果，Morzycki 氏等(1958)⁽⁵¹⁾ 报告他們以前在組織培养中所分出的病毒对 Detroit-6 細胞没有致細胞病变的能力。

国内用組織培养法进行病毒分离的协和医院(1959)⁽⁴¹⁾ 曾用人胚羊膜、猴腎、鷄胚、鴨胚、鵝蛋及人胚四种肝細胞，Hela 細胞，Detroit-6 細胞，及一条神經纖維肉瘤細胞等十种細胞进行分离培养均未获得阳性結果。我們曾用人胚中各种組織細胞及鷄胚、鼠胚等数种动物的各种細胞进行組織培养，結果發現在人胚辜丸中⁽⁵²⁾ 可获較明显的反应，我們已自人胚辜丸中分出一株 (193)，此株病毒傳种至鷄胚中亦可使鷄胚致病，由鷄胚再傳至人胚肌肉組織細胞中仍有致細胞病变的能力，並用中和試驗及补体結合反应初步証实了此病毒与傳染性肝炎的关系。但至目前为止仅傳种了 2—3 代，此毒株在組織培养中的稳定情况怎样，还須繼續研究。

故至目前为止，在組織培养法方面研究的資料还不够多，但已有阳性的結果出現，虽然也有一些陰性的报告，但組織培养法作为病毒分离的有效方法，在肝炎病毒分离中仍是較有希望的这方面的工作还須大力开展，特別是在我国，过去开展了肝炎病毒組織培养研究的實驗室不多，今后希望能多有些實驗室能开展这方面的研究，以期获

得更多的線索。

根据以上三方面的病毒分离資料，可知肝炎病毒的分离到目前為止还没有能够得到全世界公認的肯定的結果，在研究方法上還須要改良，近年来采用雞胚至小白鼠，雞胚至組織培养等交錯傳种方法，一方面可以相互引証，另一方面似乎也能使所分离的病毒較為穩定。如第四軍医大学微生物学教研組的研究中發現从雞胚傳代后再接种至小白鼠所致的病变較為明显，日本作者⁽⁸⁸⁾采用雞胚中先傳种数代后再傳至小白鼠也获得成功，我們的經驗也是如此（如我們的193株）。因此將这三方面的分离培养方法交錯进行，可認為是有希望的。

II. 血清学方面的研究概况：

1. 特异性血清反应：由于傳染性肝炎病毒在雞胚、动物及組織培养中不易产生稳定的病变，故中和試驗在一般情况下較难作到，仍以补体結合反应为常用。在补体結合反应方面有不少的作者認為其特异性甚难肯定⁽¹⁸⁾。但根据苏联学者 Гаидамович氏(1956)⁽²⁰⁾ Гумменик氏等(1956)⁽⁵⁴⁾的报告認為补体結合反应在鑑定病毒及血清学诊断中均有一定的意义。Гумменик氏等証明用补体結合反应检查患者血液中的特异性抗元主要在病后10日內發現，有时亦可在20天內發現，若检查特异性抗体則發現以病后26—50日間量最多，他們認為在鑑定抗元时最好不用恢复期患者血清（因阳性百分率太低），而用动物的免疫血清（阳性率高，且結果清晰，正常动物血清多为陰性），此外他們發現雞胚培养物中的抗元較患者血液中的抗元活跃，能給以較清晰且特异性較好的結果，其他苏联学者⁽⁵⁵⁾亦認為补体結合反应的結果仍有一定意义，只是恢复期患者血清中抗体的出現不經常。

國內各實驗室用补体結合反应作血清学鑑定，也証明补体結合仍有一定意义，只是用雞胚抗元作补体結合反应时有些患者血清可与正常雞胚抗元起非特异性的結合，根据我們自己的實驗⁽⁵⁶⁾我們为了节省抗元及患者血清采用半微量补体結合反应的方法，經過与微量补体結合反应对照，結果相差不大，在正常雞胚抗原及正常人血清，其他肝病患者的血清（作得較少）的严格对照下，証明仍有一定的特异

性，特別是我們採用雞胚接種後不過夜直接進行活體解剖，將雞胚中的血液盡量放淨後，這樣所作成的抗元非特異性反應也有減少，目前我們發現補體結合反應中所存在的問題，也是陽性百分率不夠高，非特異性反應在某些人血清中仍有出現，恢復期患者血清中的抗體出現不經常等。

特異性血清反應中，除了補體結合反應以外還有細菌吸附病毒凝集反應（ABB試驗），在這方面有不少報告⁽⁵⁷⁻⁵⁹⁾認為可以推薦作為特異性診斷方法之一。但另一方面也有一些報告^(60,61)認為此種反應沒有特異性。

總之，在特異性血清學反應方面目前所存在的困難是缺乏標準的抗元及抗體，故研究免疫血清的製備法及穩定的抗元還是重要的。

2. 非特異性血清學反應：在非特異性血清反應中主要是紅血球凝集反應，有不少的作者發現肝炎患者的血清能凝集綿羊血球⁽⁶²⁾、鵝血球⁽⁶³⁾及猴血球⁽⁶⁴⁻⁶⁶⁾，在猴血球凝集的研究所，Rubin等且認為此種凝集系由病毒本身所致。但另外一些報告⁽⁶⁷⁾則證明肝炎患者血清對綿羊血球的凝集反應與正常人血清的凝集反應差別不大。

國內各實驗室的經驗，長春醫學院證明猴血球的凝集反應對肝炎來說沒有明顯診斷價值。我們曾作了十餘種紅血球發現猴血球的凝集反應在滴度1:20以上者，肝炎患者比正常人的陽性百分率可高3—5倍，我們發現對綿羊、豚鼠、鴿等紅血球的凝集，肝炎患者與正常人差別不大，鵝血球的凝集也似有一定的意義，第四軍醫大學微生物學教研組所得出的結果也與我們的相似，他們也發現對猴血球的凝集超過1:20以上者肝炎患者較正常人高2—8倍，至於猴血球凝集與病理的關係還須進一步研究。

此外最近Scharzenbach⁽⁶⁸⁾證明患過黃疸型流行性肝炎的患者的血清有70%具有促進Helminthosporium Sativum及Alternaria tenuis的孢子及Primula abconica的花蕊花粉發芽的作用，而未曾得過黃疸的病人中平均只有1.5%有此作用。

总 結

本文系就我們現有条件所能搜集的国内外有代表性的主要文献及根据今年5月全国急性傳染病會議中肝炎病原研究座談会上交流的情况而綜合的，由于我院日文、德文文献少，且我們也不能直接閱讀，故关于德、日、法文的文献有許多未能綜合进去，國內的情况在急性傳染病會議以后，各實驗室一定都有很大的进展，但我們联系少情况也掌握得很不够，总之本文所包括的材料是很不够全面的，但所綜合的这一部分也可供作此方面研究工作的同志們参考。

傳染性肝炎的病理变化

一、基本病变:

由于肝活检及屍检(或肝穿刺塗抹片检查⁽¹⁵⁾)的資料关于傳染性肝炎的病理变化,目前已有比較清楚的認識,其基本改变为肝細胞的变质,炎症細胞浸潤及間叶組織的反应,在变质改变的同时有肝細胞再生或纖維增生的修补过程病变为弥漫性,全部肝臟均受累,但病变程度不一,可仅侵犯个别細胞,或較大区域,或小叶全部,其后果与病变程度有一定关系,大量或全部肝組織同时受累时,可导致死亡,少量肝組織坏死可完全恢复,二者之間的迁延型,慢性型及反复發作可引起癥痕形成或硬化^(8,9,18,19,20,21,24,47)。

肝細胞变质性改变: 包括不同程度的营养不良及坏死过程,肝細胞可腫大,呈空泡狀或气球狀^(22,1,18,19,28,4)多見于小叶中心^(22,23)。虽有人認為肝細胞即使是極輕度的脂肪变都可以刪除肝炎的診斷⁽¹⁹⁾,但脂肪变仍为肝炎病变之一,^(18,1,4,8,23)。胞核亦可見空泡或其他改变⁽¹⁴⁾;此外,肝細胞可紅染、濃縮呈玻璃狀,核亦濃縮或消失,表示肝細胞較严重的营养不良性改变^(1,4,18,19,24),虽有人对肝炎时嗜酸体形成有不同意見⁽²²⁾但仍可能系此种濃縮之肝細胞自肝索中排至淋巴隙或肝竇內所致^(4,18,19,24)。

肝細胞的坏死很早即可出現。多見于小叶中心但亦可無一定部位⁽⁴⁾,坏死發展極快,为溶解性,很快吸收消失而不留痕迹,仅能由坏死後所引起的肝索弯曲、折疊变形或整个小叶之变形及附近枯否氏細胞內脂褐素之存在而識別^(4,18,19,22,25),坏死处之網狀支架及肝竇仍保存,但可能塌陷而致緻密,有时坏死之肝細胞亦可凝固,而有坏死之陰影及碎屑存在^(4,18)。

坏死之肝細胞及坏死处之枯否氏細胞常为胆色素所染色,胆毛管內且可見胆栓,有人認為胆栓出現較晚⁽²⁴⁾,有时可有長期胆汁淤积⁽⁴³⁾。

有人認為肝炎时肝細胞糖元含量無改变⁽¹⁰⁾;但用糖元染色常可

見糖元減少^(1,22,24,26)，嚴重時且完全消失，黃疸期后又增加⁽²²⁾或肝細胞內糖元含量不均勻，其改變程度與肝細胞病變程度平行⁽²⁷⁾，在有變質或坏死之肝細胞核內可見核酸減少或消失^(4,34)，目前有關肝炎時肝細胞化學改變的研究還不太多，但在確定病變性質，了解肝炎的發病機制及實驗性肝炎的形態特點方面，細胞化學的研究應為今后研究方向之一。

肝組織損害程度常與肝功能試驗尤其血清內胆紅素含量增高有一定關係^(1,4,19,28,29,32,54,56,57)。

2. 炎症細胞浸潤：在小葉內及門區內最早期即可有炎症細胞浸潤，包括單核細胞、中性白血球、嗜酸性白血球、淋巴球、漿細胞、組織細胞等，一般早期以中性球及嗜酸球較多^(28,4)但各人的報告並不一致^(18,19,24)，致死型炎症反應較嚴重⁽²⁴⁾，慢性期可能僅見炎症細胞浸潤⁽⁸⁾。

3. 網狀內皮系統之反應：有人特別強調傳染性肝炎時間性組織的損害與肝細胞的損害同等重要^(8,15)，有廣泛性枯否氏細胞及肝竇內皮細胞增生及腫脹^(8,18,30)，枯否氏細胞中含有由坏死肝細胞所釋出之脂褐素^(19,21,23,24)中央靜脈及小葉下靜脈可能有靜脈內膜炎⁽²¹⁾。

4. 再生：肝細胞坏死處幾乎立即被直接或間接分裂之肝細胞再生所修補^(1,4,8,18,19,21,28,10)，坏死附近可見甚多雙核或多核肝細胞，坏死處可能再生完全修復，或再生之肝細胞呈結節狀⁽⁸⁾，坏死較嚴重處則網狀纖維塌陷，變粗，膠元化，形成瘢痕^(18,19)，門區及坏死處可見胆管增生^(10,18)且可有假胆管形成⁽¹⁸⁾。

二、各期肝炎之病變

傳染性肝炎死亡率低，約0.1—1%⁽³⁾。95%可恢復健康，小部分患者(<5%)病變或變為遷延，或變為慢性，或反復發作，或引致肝硬化⁽⁵⁾。

1. 致死性肝炎（重症肝炎，暴發性肝炎，急性黃色肝萎縮，亞急性黃色肝萎縮）。

患者往往死於發病後數日（急性黃色肝萎縮）或20—50天（亞急