

肝胆病

中西医诊疗学

◎主编 王伯祥 张赤志 聂广



GANDANBINGZHONGXIYIZHENLIAOXUE

中国中医药出版社

肝胆病中西医诊疗学

主 编 王伯祥 张赤志 聂 广
副主编 熊益群 夏瑾瑜 叶 进 张均倡
编 委 (按姓氏笔划为序)
王 岭 王 萍 韦 怡 刘 坚
齐俊英 朱清静 伍春璐 孙一帆
严红梅 李大华 李之清 李 平
李佑民 汤钊猷 张 云 张北平
张建军 张建傲 姚昌绶 胡纯清
胡肃平 周庆琳 周和龙 周国峰
陆定波 易建华 杨 玲 杨 帆
陈盛铎 陈 斌 罗欣拉 罗湘蓉
段华容 郑秀英 范 恒 洪 澄
倪若愚 黄育华 符国长 陶向东
程良斌 曾令兰 曾常春 彭 萌
熊莉娟 樊 群

中国中医药出版社

·北京·

图书在版编目(CIP)数据

肝胆病中西医诊疗学/王伯祥等主编. —北京:中医药出版社, 2000. 9
ISBN 7-80156-100-7

I. 肝… II. 王… III. ①肝疾病-中西医结合-诊疗②胆道疾病-中西医结合-诊疗 IV. R575

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2000)第 31867 号

中国中医药出版社出版

发行者:中国中医药出版社

(北京市朝阳区东兴路 7 号 电话:64151553 邮码:100027)

印刷者:北京宏文印刷厂

经销者:新华书店总店北京发行所

开 本:787×1092 毫米 16 开

字 数:1174 千字

印 张:46

版 次:2000 年 9 月第 1 版

印 次:2000 年 9 月第 1 次印刷

册 数:3000

书 号:ISBN 7-80156-100-7/R·101

定 价:69.00 元

内 容 提 要

本书是一部介绍中西医结合诊疗肝胆病的临床专著。全书分上下2篇及附篇。上篇为疾病篇,分病因病理、临床诊断、防治方法、诊疗经验4个部分,介绍了60多种常见肝胆病的中西医诊疗概况;下篇为进展篇,共分19个专题,从诊断和治疗两大领域荟萃了肝胆病的最新研究进展;附篇为药物篇,分抗病毒、免疫调节、降酶退黄、抗肿瘤、预防、对症治疗和中药制剂7个方面,收集了肝胆病的常用药物及用药要点。

本书可供广大中医临床医生,尤其是肝胆病专科人员参考,同时也可作为科研、教学人员以及医学生的工具书和参考书。

前 言

6年前,当《中医肝胆病学》定稿时,我们既拥有如释重负的欣喜,也怀有志忑不安的焦虑。因为尽管我们为那部百万字的著作花费了很多心血,当时却并不知道它是否能得到广大读者和专家的认可。几年过去了,由于该书问世,作者不断得到同行的鼓励和鞭策,出版社也要求重印和修订再版,这对我们是极大的安慰和支持。鉴于原书还有很多明显的不足,以及随着临床科研的进步,我国肝胆病中西医结合诊疗工作又有了长足的发展,编写一部更加实用和更有参考价值的工具书,其条件业已成熟,在出版社的支持下我们又开始了撰著《肝胆病中西医诊疗学》的长途跋涉。

近5年来,肝胆病的研究在以下几方面有了很大进展。在基础领域,丙型肝炎病毒的分子生物学、乙型肝炎病毒变异、庚型肝炎病毒的基因组结构和功能,以及各型肝炎的病原学、流行病学、发病机理、病理学,癌基因、抑癌基因以及各种生长因子在肝细胞癌发生和转移过程中的作用,肝纤维化的分子发病机理和病毒性肝炎慢性化的病理生理学基础等等,均取得了长足的进步。在诊断领域,随着PCR、分子杂交等技术的广泛应用,多种肝病已达到基因诊断水平;慢性肝炎的诊断标准、肝纤维化的血清学指标、原发性肝癌的早期发现、急性重症胆管炎的亚临床诊断,以及中医辨证分型的客观化、规范化研究又有了新的进展。在治疗领域,导向治疗、介入治疗、基因治疗和中医药治疗仍是研究的热点。例如,经颈静脉肝内门体分流术的开展,为门脉高压症治疗开辟了新的途径;诱导肝癌的细胞凋亡和分化,反义RNA和核酶的抗HBV治疗已展示出新的曙光;治疗性疫苗、打破免疫耐受的研究已受到重视;肝移植、生物性人工肝的研究和应用,把重型肝病的疗效提高到了新的水平;随着中医药理论的现代研究不断深入,中西医结合治疗肝病的方式已从用药经验的结合逐步走向深层理论(如肝血瘀阻证与乙型肝炎三步曲的关系等等)的结合,各种肝病的治疗效果进一步提高。在预防领域,甲肝疫苗、乙肝疫苗接种的开展和普及,DNA疫苗、丙肝疫苗的研制,原发性肝癌的饮食、环境和化学预防等已取得良好效果。凡此种种我们都将尽力在本书中加以反映。当然,对于各种肝病的防治,仍有很多棘手的问题,需要 we 和全社会一道继续做艰辛的努力才能解决。

本书是我们在完成国家七五、八五和承担九五攻关课题的基础上,在国家中医肝病医疗中心的建设过程中,搜集整理大量国内外资料,两易寒暑,编撰而成。全书分上、下2篇及附篇。上篇为疾病篇,分病因病理、临床诊断、防治方法、诊疗经验4部分,介绍了60多种常见肝胆病的诊疗概况。下篇为进展篇,共分19个专题从诊断和治疗两大领域汇集了肝胆病的最新研究成果。附篇为药物篇,分抗病毒、免疫调节、降酶退黄、抗肿瘤、预防、对症治疗和中药制剂7个方面,收集了肝胆病的常用药物及应用概况。

在本书即将出版之际,我们衷心感谢中国中西医结合肝病学会、湖北中医学院、同济医科大学、珠海市中医院和中国中医药出版社等单位的领导和专家们鼎力相助、通力合作,尤其是感谢中国工程院院士、上海医科大学教授汤钊猷惠赐佳作作为本书增添光彩。同时,也企盼广大

读者和同行们对本书多提宝贵意见,以利今后进一步修改提高。

湖北中医学院肝病研究所
暨国家中医肝病医疗中心 王伯祥

1998.4.30 于武昌

目 录

上篇 疾病篇

| | |
|------------------------|-----|
| 第一章 病毒性肝炎 | 1 |
| 第一节 急性肝炎..... | 1 |
| 第二节 慢性肝炎..... | 20 |
| 第三节 重症肝炎..... | 48 |
| 第四节 淤胆型肝炎..... | 67 |
| 第二章 肝硬化 | 79 |
| 附:原发性胆汁性肝硬化..... | 120 |
| 第三章 肝胆肿瘤 | 127 |
| 第一节 原发性肝癌..... | 128 |
| 第二节 继发性肝癌..... | 164 |
| 第三节 肝脏其他恶性肿瘤..... | 168 |
| 第四节 肝脏良性肿瘤..... | 173 |
| 第五节 非寄生虫性肝囊肿..... | 178 |
| 第六节 胆囊癌..... | 181 |
| 第七节 胆管癌..... | 187 |
| 第八节 胆囊良性肿瘤..... | 190 |
| 第九节 胆管良性肿瘤..... | 191 |
| 第四章 感染性肝病 | 193 |
| 第一节 血吸虫病肝纤维化..... | 193 |
| 第二节 细菌性肝脓肿..... | 203 |
| 第三节 阿米巴肝脓肿..... | 210 |
| 第四节 肝包虫病..... | 217 |
| 第五节 华枝睾吸虫病..... | 221 |
| 第六节 肝结核..... | 225 |
| 第七节 肝梅毒..... | 230 |
| 第八节 传染性单核细胞增多症..... | 233 |
| 第九节 伤寒性肝炎..... | 238 |
| 第五章 中毒性肝病 | 243 |
| 第一节 药物性肝病..... | 243 |
| 第二节 酒精性肝病..... | 256 |

| | |
|---------------------------|-----|
| 第六章 代谢性肝病 | 267 |
| 第一节 脂肪肝..... | 267 |
| 第二节 Reye 氏综合征..... | 277 |
| 第三节 肝糖原累积病..... | 282 |
| 第四节 半乳糖血症..... | 290 |
| 第五节 肝淀粉样变性..... | 295 |
| 第六节 肝豆状核变性..... | 300 |
| 第七节 肝性卟啉病..... | 312 |
| 第七章 肝血管病 | 321 |
| 第一节 柏查氏综合征..... | 321 |
| 第二节 克鲍氏综合征..... | 324 |
| 第三节 门静脉血栓形成..... | 326 |
| 第四节 化脓性门静脉炎..... | 329 |
| 第五节 肝动脉闭塞..... | 331 |
| 第六节 肝动脉瘤..... | 333 |
| 第八章 妊娠期肝病 | 337 |
| 第一节 妊娠肝内胆汁淤积症..... | 337 |
| 第二节 妊娠急性脂肪肝..... | 341 |
| 第三节 妊娠合并病毒性肝炎..... | 344 |
| 第九章 胆系感染与胆石症 | 347 |
| 第一节 急性胆囊炎..... | 347 |
| 第二节 慢性胆囊炎..... | 356 |
| 第三节 胆管炎..... | 361 |
| 第四节 胆石症..... | 371 |
| 第五节 胆道蛔虫病..... | 385 |
| 第六节 胆道术后综合征..... | 393 |
| 第十章 胆道先天性异常 | 397 |
| 第一节 先天性胆道闭锁..... | 397 |
| 第二节 先天性胆管扩张症..... | 399 |
| 第十一章 并发症 | 402 |
| 第一节 肝性脑病..... | 402 |
| 第二节 肝肾综合征..... | 412 |
| 第三节 肝肺综合征..... | 421 |
| 第四节 原发性腹膜炎..... | 427 |
| 第五节 水电解质及酸碱平衡紊乱..... | 439 |
| 第六节 出血..... | 446 |
| 第十二章 门脉高压症 | 455 |
| 第十三章 黄疸 | 470 |

下篇 进展篇

| | |
|--------------------------------|-----|
| 第十四章 肝病的诊断 | 483 |
| 第一节 肝功能的检测及其评价 | 483 |
| 第二节 肝病的免疫及其检查 | 492 |
| 第三节 肝病的基因诊断及其进展 | 510 |
| 第四节 超声诊断各种肝病的影像分析与评价 | 521 |
| 第五节 肝病的放射和核医学检查 | 530 |
| 第六节 肝穿术、腹腔镜技术 | 540 |
| 第七节 肝病辨证论治客观指标的研究进展 | 548 |
| 第十五章 肝病的治疗 | 553 |
| 第一节 肝病的营养疗法 | 553 |
| 第二节 中草药抗肝炎病毒实验研究概况 | 565 |
| 第三节 中草药防治实验性肝纤维化研究进展 | 571 |
| 第四节 中草药护肝及利胆退黄的实验研究概况 | 575 |
| 第五节 中草药防治原发性肝癌的研究概况 | 580 |
| 第六节 肝病(癌)导向治疗的现状与展望 | 588 |
| 第七节 肝病基因治疗的研究进展 | 594 |
| 第八节 介入治疗在肝病中的应用 | 604 |
| 第九节 肝移植研究的现状与展望 | 616 |
| 第十节 人工肝支持系统及其治疗重症肝炎的研究进展 | 627 |
| 第十一节 中国肝癌研究现状 | 632 |

附篇 药物篇

| | |
|-----------------------------|-----|
| 第十六章 抗病毒药 | 637 |
| 第一节 干扰素类 | 638 |
| 第二节 核苷类 | 642 |
| 第十七章 免疫调节剂 | 646 |
| 第一节 生物制剂 | 647 |
| 第二节 多糖类药物 | 653 |
| 第三节 其他药物 | 656 |
| 第十八章 护肝、降酶、退黄药 | 658 |
| 第一节 保肝药 | 658 |
| 第二节 降酶药 | 664 |
| 第三节 利胆药 | 667 |
| 第四节 退黄药 | 671 |
| 第十九章 抗肝癌药物 | 674 |
| 第一节 烷化剂 | 674 |
| 第二节 抗代谢药 | 676 |

| | | |
|--------------|----------------------|------------|
| 第三节 | 抗肿瘤抗生素 | 680 |
| 第四节 | 抗肿瘤植物药 | 681 |
| 第五节 | 生物反应调节剂 | 682 |
| 第六节 | 其他药物 | 683 |
| 第二十章 | 病毒性肝炎的预防用药 | 687 |
| 第一节 | 被动免疫药物 | 687 |
| 第二节 | 自动免疫药物 | 689 |
| 第二十一章 | 对症治疗药物 | 692 |
| 第一节 | 改善微循环药物 | 692 |
| 第二节 | 降门脉高压药物 | 694 |
| 第三节 | 止血药 | 696 |
| 第四节 | 抗酸及治疗消化性溃疡药物 | 700 |
| 第五节 | 抗肝性脑病药物 | 702 |
| 第六节 | 促白细胞增生药物 | 708 |
| 第二十二章 | 中成药、中药提取物及其制剂 | 710 |
| 第一节 | 中成药 | 710 |
| 第二节 | 中药提取物及其制剂 | 720 |

上篇 疾病篇

第一章 病毒性肝炎

病毒性肝炎(Virus hepatitis)是由肝炎病毒所致的全身性传染病,主要累及肝脏。病理学上以急性肝细胞坏死和炎症反应为特点,临床表现差异很大,包括无症状的亚临床型肝炎(隐性感染)、自限性的急性无黄疸型和黄疸型肝炎,以及少数重症肝炎。其它病毒如 EB 病毒、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒、风疹病毒等虽也能引起肝炎,但各有其临床特点,均不包括在本病范围之内。

自 1965 年明确了乙型肝炎病毒的性质以后,1974 年提出了有输血后及肠道传播的非甲非乙型肝炎,1977 年发现了丁型肝炎病毒(δ 因子),1979 年对甲型肝炎病毒体外培养成功。1989 年在东京召开的国际会议上,根据当时的研究所得,将输血后非甲非乙型肝炎的病原定名为丙型肝炎病毒,将肠道传播的非甲非乙型肝炎的病原定名为戊型肝炎病毒。目前,病毒性肝炎至少应包括甲、乙、丙、丁、戊、己、庚型。甲型肝炎和戊型肝炎预后良好,而乙型、丙型肝炎、丁型肝炎预后较差,可演变为慢性肝炎、肝硬化及原发性肝癌。

第一节 急性肝炎

【病因病理】

一、西医病因病理

1. 病原学

(1)甲型肝炎病毒(HAV):是直径 27~32nm 的 20 面体呈立体对称的圆球形颗粒,HAV 病毒颗粒相对耐热,60℃1 小时部分灭活,100℃5 分钟才能全部杀死。耐酸,pH3.0 中不被灭活,耐乙醚,于 20%乙醚中 12 小时,4℃时仍稳定;非离子祛污剂及贮存于 4℃、-20℃、-70℃均不能改变其形态及破坏其传染性。但甲醛溶液(0.25mg/L)37℃、27 小时;氯(1mg/L)30 分钟;紫外线(1.1E2)照射 1 分钟均使 HAV 灭活。从 -20℃冻存 5 年的粪便中提取 HAV,仍可使绒猴感染;在胃酸内不被破坏,提示可经口感染。

HAV 有 4 个结构蛋白或称核壳蛋白,即 VP₁、VP₂、VP₃、和 VP₄。其中 VP₁、VP₂ 和 VP₃ 是构成病毒表面抗原决定簇的主要多肽,能诱导机体产生中和抗体。HAV-RNA 为线状单链正股 RNA,其核酸全长 7478bp,含两个非编码区,即 5 末端非编码区和 3 末端非编码区,和一个大的

编码区。HAV 的基因结构类似于微小核糖核酸科的病毒。但其核苷酸序列与该病毒科中的病毒无明显的同源性。HAV G-C含量仅 32%，明显低于肠道病毒属中各病毒的 G-C 含量。因此，HAV 从分类学上看可能不属于肠道病毒，而是微小核糖核酸病毒科中的一个新成员。有人建议将其归类于微小核糖核酸病毒科肝病毒属。

HAV 基因变异较少。根据对其变异的分析，目前认为 HAV 至少可以分为 7 个基因型。尽管如此，由于 HAV 的基因变异以非显性变异为主，而且其抗原性不取决于某一多肽的一级结构改变，而有赖于 VP₁、VP₂ 和 VP₃ 在病毒颗粒表面的立体空间构型。因此 HAV 的抗原性较稳定。到目前为止，HAV 只有一个血清型。不同毒株之间存在明显的交叉反应。

甲型肝炎抗体分为 IgM、IgG、IgA 3 种，IgG 出现于病后约 1 月，病后 3~4 月出现高峰，可持续终身，现可作常规检查。IgM 出现于新感染早期，其血清中仅存在数月。IgG 抗体在粪中 HAV 消失后即出现，但持续时间短，阳性率不高，目前尚不能作常规检测。抗-HA 具有免疫保护作用。

(2)乙型肝炎病毒(HBV):为直径 42nm 的球形 DNA 病毒,或称 Dane 颗粒,属于嗜肝 DNA 病毒科,完整 HBV 颗粒由外膜包围核心,核心由核壳包围 DNA。HBV 的外膜为脂蛋白结构,约含 25%脂质和 75%糖蛋白,糖蛋白的主要成分为 HBsAg。核心颗粒中含有 HBcAg、HBeAg、不完全的双链环状的 HBV-DNA、HBV-DNA 5'末端结合蛋白质和 HBV-DNAP 结构。

完整的 HBV 颗粒具有很强的传染性,对外界的抵抗力很强,能耐受 60℃、4 小时及一般消毒剂。煮沸 10 分钟或高压蒸气消毒可以灭活 HBV。

HBV-DNA 是一不完全的双链环状 DNA 结构,全长 3200bp,由正负链组成。负链含 HBV 全部基因组。其中有 4 个主要病毒蛋白编码区,即开放译码框架(ORF)。这 4 个 ORF 是 S 区(包括前 S₁ 基因、前 S₂ 基因和 S 基因)、C 区(包括前 C 基因和 C 基因)、P 区(HBV-DNAP 基因)和 X 区(HBxAg 基因)。

①S 区基因及其产物:S 区基因全长 1185bp,包含 Pre-S₁ 基因(384bp, 128aa)、Pre-S₂ 基因(165bp, 55aa)和 S 基因(678bp, 226aa)。其产物主要有大分子蛋白(含 Pre-S₁、Pre-S₂ 和 HBsAg)、中分子蛋白(Pre-S₂ 和 HBsAg)和主要蛋白(HBsAg)。由于 HBsAg 不同亚型抗原决定簇的组合,HBV 可以分为 adr、adw、ayr 和 ayw 4 种主要血清亚型。我国 HBV 亚型以 adr 和 adw 为主。HBsAg 具有较强的抗原性,能刺激机体产生抗乙型肝炎病毒表面抗原的抗体(抗 HBs)。抗 HBs 为中和抗体,能保护机体免受 HBV 的感染。急性乙肝恢复期患者血清中可检出抗-前 S₂ 抗体和抗-前 S₁ 抗体,具有一定的中和病毒的作用。前 S/S 变异可使 HB 疫苗或 HBIG 保护无效,使血清学表现异常而诊断困难。

②C 区基因及其基因产物:C 区基因全长 636bp,包括前 C 基因和 C 基因。C 基因编码乙型肝炎病毒核心抗原,Pre-C 基因和 C 基因编码胶体蛋白 P₂₅,在信号多肽的引导下合成 HBeAg。HBeAg 可作为 HBV 核心蛋白的组成成分,也可以以可溶性蛋白的形式与血清白蛋白或球蛋白结合,游离地存在于血清中。Pre-C 基因不但与 HBeAg 的形成和分泌有关,还可能在调节 HBsAg 和 HBcAg 的相互作用、促进完整的 HBV 颗粒成熟方面起着重要的作用。

由于 HBeAg 和 HBcAg 均为 HBV 的核心蛋白,因此当血清中出 HBcAg 和 HBeAg 时,往往同时能在血清中发现 HBV 颗粒。近年来应用聚合酶链反应技术(PCR)检查血清中 HBV-DNA,结果 HBeAg 阳性者血清中 HBV-DNA 100% 都阳性。因此血清中检出 HBcAg 和 HBeAg 就表明患者血清中含有 HBV 颗粒,具有高度的传染性,也表明该患者体内 HBV 的复制比较活跃。HBcAg

和 HBeAg 均能刺激机体产生相应的抗体,即抗 HBe 和抗 HBe。这两种抗体对病毒无明显中和作用,不是保护性抗体,它们的存在只能代表人体已经感染了 HBV。曾经认为抗 HBe 阳转代表体内 HBV 的复制受到了抑制,病毒复制趋向不活跃,乃至停止,因此这类感染者的传染性小,而且也是病情即将恢复的表现,但近年来 PCR 技术检测 HBV-DNA 的结果发现 80% 左右的抗 HBe 阳性的血清中可检出 HBV-DNA。现在一般认为这是由于 HBV 变异株存在之故。在 HBV 感染人体时可能是不同 HBV 混合感染,也可能是在 HBV 感染过程中受机体免疫机制的影响,基因发生了变异,使之能逃脱机体的免疫清除而持续存在于机体内。实验证实,从抗 HBe 阳性血清中得到的 HBV-DNA 经 DNA 核苷酸序列分析,90% 以上在 Pre-C 基因内发生了变异,其中以前 C 基因 3' 末端 1896 位发生的 G-A 突变较为重要,这种突变使得蛋白质的肽链生成受阻,不能产生 HBeAg。因此这些变异的病毒也不会受到与 HBeAg 有关的免疫清除机制的影响。另外还有一些变异发生在 Pre-C 区的起始端,破坏了前 C 基因的起始密码而产生了类似的结果。这样,在 HBV 感染中至少有两种显然不同的 HBV 血清标志物的变化模式和疾病的转归。第一种即野生株 HBV 感染,当病毒感染后 HBV 复制,血清中可检出 HBeAg、HBV-DNA 等病毒复制标志,随后诱导机体免疫病理反应,出现肝功能异常,随着机体免疫清除作用的增强,出现抗 HBe 等有关 HBV 抗体阳转,HBeAg 和 HBV-DNA 消失,疾病恢复乃至康复。第二种模式即由变异株所致,HBV 感染后,通过病毒和机体的相互作用,出现抗 HBe 阳转,消除了野生株 HBV 的感染,但 HBV 的变异株则逐步地转化为优势株,继续在体内复制,此时尽管血清抗 HBe 阳性,但血清中 HBV-DNA 也阳性。由于病毒感染持续存在,引起机体持续而强烈的免疫病理损害,导致病情的加重和造成病情长期地迁延不愈,反复发作。近年来很多研究结果表明 HBV 前 C 区变异株的感染多见于重型肝炎和慢性活动性肝炎患者。但前 C 基因的变异不一定都伴随着疾病症状的加重,并认为在这类患者中与疾病严重性有关的变异不发生在前 C 基因,而发生在 C 基因。

③P 基因及其产物:P 基因区是 HBV 中的最大的编码区,约含 816bp,从 5' 末端到 3' 末端依次分为 4 个区域,分别为编码 DNA 连接蛋白区、间隔区、编码依赖 RNA 的 DNA 多聚酶(逆转录酶)区和编码具有类似 RNA 酶活性的核酸酶 H 区。P 基因产物在 HBV-DNA 的复制过程中具有极其重要的作用。RNA 的包装、DNA 合成的引导、在 RNA 和 DNA 模板上 DNA 的聚合以及在 RNA-DNA 杂交体中 RNA 的消化,几乎均需 P 基因产物的参与。因此 P 基因的变异有可能导致病毒 DNA 复制的改变或被阻断,但 P 基因产物可耐受一定程度的缺乏而保留其逆转录功能。由于 P 基因产物与 HBV 复制密切相关,而且 5' 末端 DNA 连接蛋白、DNA 多聚酶均与 HBV-DNA 结合在一起,因此检测 HBV-DNA 多聚酶的活性常能说明 HBV 颗粒的同时存在,是 HBV 存在和复制的直接血清学标志。目前由于影响检测方法的因素甚多,故应用较少。

④X 基因及其产物:X 基因是 HBV 基因组 4 个开放译读框架中最小的一个,约含 462bp,包含 Enh II、cp 和 DR₂,这些区段的变异可能损害病毒的复制和表达。有关 X 基因的产物 X 蛋白的生物活性和意义,近年来研究进展较大。首先 X 蛋白具有明显的反式激活作用。该作用具有广谱性,不仅能激活 HBV 的增强子及 C 基因的启动子,还可以激活一些病毒的调节因子,对于人 β 干扰素基因的调控序列、HLA-DR、MHC-1 和 IL₆ 等基因也有激活作用。因此 HBxAg 是诱发 HBV 感染后的炎症反应和免疫发病机制的重要因素之一。其次 HBxAg 能诱导 HBeAg 启动子的转录,增加 HBV-DNA 和蛋白合成的总量。因此 X 蛋白的激活作用使 HBV 复制增强而且有很高的传染性。再次,X 基因与原发性肝细胞癌的发生密切相关:这是因为 X 基因含有

多个直接重复序列,是 HBV-DNA 与宿主 DNA 整合的位点之一;X 蛋白能反式激活一些癌基因活性;X 蛋白类似 Kunitz 型丝氨酸蛋白酶抑制子,与底物或其天然的抑制子竞争,扰乱了蛋白酶的转录因子的质和量的调节,从而非正常转录激活某些基因,使其产生过量的积累,刺激生长,促进肝细胞损伤。一些实验还证明 HBV X 基因转染的确能诱导一些细胞的生长和转化,并在裸鼠中致癌。因此 X 基因及其蛋白对肝癌的形成,似乎既有致癌作用,也有促癌作用。

(3)丙型肝炎病毒(Hepatitis C virus, HCV):分类属黄病毒科,与黄热病病毒和瘟病病毒相似。HCV 的体外病毒分离和传代尚未成功,由于患者血液内的病毒核酸和病毒抗原含量极微,因而不能被目前通用的方法所检出。但是通过实验性感染和基因克隆等方法,已基本上阐明了 HCV 的一些主要特性,其形态直径 $< 80\text{nm}$,为 $36 \sim 62\text{nm}$,形态类似黄病毒,病毒颗粒为类脂的包膜。其理化特性:在蔗糖中的浮密度为 $1.09 \sim 1.11\text{g/ml}$,可以稀释的血液中离心沉淀,最低沉降系数为 140S 。含有脂质的外膜,对高浓度的氯化铯敏感,感染性可通过氯仿或其他有机溶剂处理而破坏。HCV 的基因组是由一个约 9.4kb 单链正链 RNA 组成,具有一个持续的开放读码,分别由核心、外膜和 5 个非结构基因组成。HCV RNA 的核酸结构呈多态性,存在不同的亚型,病毒基因组编码的多肽蛋白有亲水性,与黄病毒的多肽有很大的同源性。黑猩猩是 HCV 唯一的易感动物,感染 HCV 后,其病程各异。有的患急性肝炎,很快恢复,病程呈自限性,有的表现为慢性感染,随时间延长其病情加重。感染性:人类感染 HCV 后,血循环中的病毒量很低,一般病毒滴度为 $10 \sim 10^3\text{CID/ml}$,但也可高达 $\geq 10^6\text{CID/ml}$ 。感染 HCV 后相对缺乏有效的 IgM 和 IgG 抗体,其出现时间较晚,有时需几个月后才测出抗体。

(4)丁型肝炎病毒(Hepatitis D virus, HDV):又称 δ 因子,是一种缺陷病毒,需要有 HBV 的辅助才能进行复制和感染。病毒颗粒为球形,直径 36nm ,无核衣壳,是一种镶嵌结构,内部含有 HDV 基因组和 HDAg 抗原,外面包一层 HBsAg,理化性质在氯化铯中的浮密度为 1.25g/ml ,介于 Dane 颗粒与 HBsAg 之间,耐热、耐冷和耐酸等,抵抗力与 HBV 相似,灭活方法与 HBV 相同。病毒基因组为单链环形 RNA,核苷酸 1.7kb ,分子量 5.5×10^6 。其开放读码从不同的起始密码子,分别转译两种分子量为 27000 和 29000Da 的 HDAg 蛋白。HDV-RNA 代表缺陷病毒的基因组,具有负链的功能,其互补的正链为信息 RNA。HDV 与某些植物病毒的卫星病毒相似,此种低分子 RNA 如果没有 HBV 的辅助,不能自行复制,因此提示 HDV 为 HBV 的卫星病毒,但两者基因组的核苷酸序列并无同源性。HDAg 的抗原由两个多肽组成,分子量为 27000 和 29000Da ,其功能系保护 HDV 基因组,具有较好的抗原特异性。HDV 的外壳系由乙型肝炎表面抗原(HBsAg)组成,包括 S、前 S_2 和前 S_1 组成成分,其中 84% 为 P_{24}/GP_{27} , 5% 为 P_{33}/GP_{36} , 1% 为 P_{39}/GP_{42} ,易感动物为黑猩猩,也可感染已被土拨鼠肝炎病毒(WHV)感染的土拨鼠,但以 WHV 的表面抗原(WHsAg)为其外壳。

(5)戊型肝炎病毒(Hepatitis E virus, HEV):属于杯状病毒,无包膜,直径 $27 \sim 38\text{nm}$,基因为单股正链 RNA,约为 7.2kb ,3'端处有多聚腺苷尾,RNA 具有 3 个开放读框(ORF)开放读框,开放读框₁(ORF₁)约为 5kb ,开放读框₂(ORF₂)约 2kb ,开放读框₃(ORF₃)约 0.4kb ,它们结构互不相同,5'端编码病毒非结构蛋白基因在 27bp 处,3'端编码病毒结构蛋白基因在 68bp 处,ORF₁ 位于非结构基因区内,内含有活性的定向 RNA 多聚酶,ORF₂ 位于结构基因区,内含编码病毒核酸蛋白,从潜伏期和急性期患者的粪便中,可用免疫电镜(IEM)检测到病毒颗粒。理化特性,在蔗糖梯度中沉降系数为 183S ,该病毒在氯化铯中不稳定,对氯仿和反复冻融敏感。于 4°C 或 -20°C 下保存易破坏, $4 \sim 8^\circ\text{C}$ 超过 $3 \sim 5$ 天自行降解,在液氮中能长期保存。在镁或锰离子存

在下可保存其完整性。在碱性 pH 较稳定。易感动物为食蟹猴、埃塞俄比亚猴、须狨猴、狨猴、恒河猴、非洲绿猴、短尾猴和黑猩猩等,从感染动物的胆汁和粪便中常可发现病毒,但肝组织中偶见病毒。

(6) 己型肝炎病毒(Hepatitis F virus, HFV):是 1994 年英国的 Fagan 等提出的,他们在研究散发性急性肝功能衰竭(ALF)时发现,尽管部分患者可能是隐居的 HBV 和 HCV 感染。在目前检测水平下,绝大部分病例可能与已知的 5 型肝炎病毒无关,不能排除有 HFV 等新型肝炎病毒感染的可能。Fagan 在英国的一项前瞻性研究发现,肝移植术后 7 天再次发生肝功能衰竭的患者,从临床学和组织学超微结构改变看很象病毒样损害,移植物和自身肝细胞胞浆中都发现有 60~70nm 大小,有包膜的病毒样颗粒。类似的病毒样颗粒也在泰国和尼泊尔散发性 ALF 患者中发现,但它们之间的相互关系还不清楚。

(7) 庚型肝炎病毒(Hepatitis G virus, HGV):1996 年 Zinne 等人报道了从 1 例患慢性肝炎的病人血浆中分离到 HGV。该病毒在遗传结构上隶属黄病毒科,为单股正链 RNA 病毒,基因组全长约 9400 个核苷酸碱基(nt),编码一个连续的约 2900 个氨基酸的多蛋白前体,基本结构也分结构区和非结构区。在长的开放读码框(ORF)前 5'端有一长约 450 核苷酸的高度保守的非编码序列(VTR),根据 2 株 HGV 氨基端氨基酸序列比较,HGV 的核蛋白可能缺失或不完整。其余包括胞膜 E₁ 和 E₂、NS₂、NS₃、NS₄ 和 NS₅ 区等,其中 E₁、NS₂、NS₃ 和 NS₅ 四个基因得到了鉴定,HGV 多蛋白前体的裂解过程与 HCV 可能相似。根据不同的国家和地区分离到的 HCV-RNAcDNA 序列分析表明,HGV 在遗传进化上与 HCV 的高度变异不同,可能属于高度保守,核苷酸及氨基酸序列的同源性高达 85~90%以上。

2. 流行病学

(1) 甲型肝炎:其传染源是病人和亚临床型感染者,潜伏期后期及黄疸出现前数日传染性最强,黄疸出现后 2 周粪便仍可能排毒,但传染性已明显减弱。本病无慢性 HAV 携带者,传染途径系经粪-口传播。水源或食物严重污染可引起暴发流行。感染人群成人多因早年隐性感染而获得免疫力,初接触 HAV 的儿童易感性强。我国甲型肝炎以学龄前儿童发病率最高,青年次之,20 岁以后血清甲型肝炎病毒抗体(抗-HAV)阳性率高达 90%以上。近年来发达国家成人甲型肝炎发病率相对增高,我国京、津、沪等大城市由于卫生条件改善,发病年龄也见后移,30 岁以上成人病例占 31.2%,1988 年上海甲型肝炎暴发流行时 31 万余人发病,20~39 岁年龄组高达 89.5%。甲型肝炎病后免疫力持久。秋冬季发病率较高。

(2) 乙型肝炎:传染源主要是急、慢性患者和无症状慢性 HBV 患者,传播途径主要通过血清及日常密切接触而传播。血液传播途径除输血及血制品外,诸如注射,刺伤,共用牙刷,剃刀,外科器械及昆虫叮咬等方式也可传播。由于患者唾液、精液、初乳、汗液、血性分泌物均可检出 HBsAg,故密切的生活接触可能是重要传播途径。另一重要传播方式是母婴传播(垂直传播)。生于 HBsAg/HBeAg 阳性母亲的婴儿,HBV 感染率高达 95%,大部分在分娩过程中感染,10%~20%以下可能系宫内感染。易感人群感染后对 HBsAg 亚型 HBV 可获得持久免疫力,但对其它亚型免疫力不完全,偶可再感染其它亚型,这种患者血清抗 HBs(某一亚型感染后)和 HBsAg(另一亚型再感染)可同时阳性。本病广泛分布于世界各地,一般呈散发,无明显季节性。发展中国家发病率高。

(3) 丙型肝炎:传播途径:①通过输血或血制品传播,以往认为这是主要的传播途径。经初步调查,输血后非甲非乙型肝炎患者血清丙型肝炎抗体(抗 HCV)阳性率高达 80%以上,但供

血员血清抗 HCV 阳性率都很低。欧美各国为 0.3% ~ 1.4%, 故日前公认为反复输入多个供血员血清液和血制品者更易发生丙型肝炎, 输血 3 次以上者感染 HCV 的危险性增高 2 倍。②通过非输血途径传播, 近年来发现丙型肝炎更多见于非输血人群, 主要是通过注射, 针刺, 含 HCV 血液污染皮肤粘膜隐性伤口及其它密切接触方式而传播。这是世界各国广泛存在的散发性丙型肝炎的主要传播途径。业已证实, 母婴可垂直传播。易感人群: 对 HCV 无免疫力者普遍易感染, 在西方国家, 除反复输血者外, 静脉药瘾者, 同性恋等性混乱接触者及血液透析患者丙型肝炎发病率高。本病多见于 16 岁以上人群, 可能与性传播有关。

(4) 丁型肝炎: 意大利是 HDV 感染的发源地。地中海沿岸国家, 中东地区, 非洲和南美洲亚马逊河流域是 HDV 感染的高发地区。HDV 感染在地方性高发区的持久流行, 是由 HDV 在 HBsAg 携带者之间不断传播所致。除南欧为地方性高流行区外, 其它发达国家 HDV 感染率一般只占 HBsAg 携带者的 5% 以下, 发展中国家 HBsAg 携带者较高, 有引起 HDV 感染传播的基础。我国各地 HBsAg 阳性中 HDV 感染率为 0 ~ 32%, 北方偏低, 南方偏高。传染源主要是急慢性丁型肝炎病人和 HDV/HBV 携带者。输血或血制品是传播 HDV 的最重要途径之一。其它包括注射和针刺传播, 我国 HDV 传播方式以生活密切接触为主, 易感人群 HDV 感染分两种类型: ① HDV/HBV 同时感染 (Co-infection) 感染对象是正常人群或原未受 HBV 感染的人群; ② HDV/HBV 重叠感染 (Super-infection) 感染对象是已受 HBV 感染人群, 已受 HBV 感染人群包括无症状慢性 HBsAg 携带者和乙型肝炎病人, 他们体内含有 HBV 及 HBsAg, 一旦感染 HDV, 极有利于 HDV 复制, 所以这一类人群对 HDV 感染的易感性更强。

(5) 戊型肝炎: 本病开始被疑为甲型肝炎, 但回顾性血清学分析, 证明既非甲型肝炎, 也非乙型肝炎。本病流行地域广泛, 主要分布于印度, 阿富汗, 缅甸, 印度尼西亚, 泰国, 日本, 中亚, 北非和西非, 欧美也有小规模流行及散发。1980 年以来我国新疆地区曾有数次流行, 辽宁、吉林、内蒙和山东也有流行疫情。其流行特点与甲型肝炎相似, 经粪-口传播。流行规律大体分两种, 一种为长期流行, 常持续数月, 可长达 20 个月, 多由水源不断污染所致; 另一种为短期流行, 约 1 周即止, 多为水源一次性污染引起。与甲型肝炎相比, 本病发病年龄偏大, 16 ~ 35 岁占 75%, 平均 27 岁。孕妇易感性较高。

(6) 己型肝炎: 受血(或血制品)者, 血液病患者及经常接触血液的医务人员, 是感染 HFV 的高危人群。HFV 潜伏期较丙型肝炎略长, 平均 61 天。HFV 常见有亚临床感染, 病情及慢性化频率均不如输血后丙型肝炎严重。

(7) 庚型肝炎: 呈全球性感染, 其感染有如下几个特点: 可引起人类急、慢性肝炎发生; HGV 感染后血清病毒滴度一般在 $10^4 \sim 10^3$ 拷贝/ml, 多因输血引发感染; HGV 感染后 ALT 呈低度升高或正常; HGV 常与 HCV 同时感染而极易形成慢性持续感染, 感染时间可长达数年; HGV 具有嗜淋巴细胞性, 可能是慢性感染病毒持续复制的原因之一; 应用干扰素可降低循环病毒滴度; 在献血员中尤其是职业献血员中 HGV 的阳性率甚至高于 HCV。

3. 发病机理

(1) 甲型肝炎: 发病机理尚未完全阐明, 病毒侵入消化道粘膜后, 可能有一个“肠相”阶段, 在肠道繁殖。在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。恢复期粪便中可测出 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(T_c)对感染病毒肝细胞的攻击可能起着主要的作用。干扰素系统和NK细胞,在控制感染过程中也起着一定的作用。

(2)乙型肝炎:一般认为HBV不直接损害肝细胞,而是通过宿主的免疫应答和反应引起肝细胞的损伤和破坏,引起相应的表现。由于宿主不同的免疫反应,HBV感染所引起的临床表现和转归也不同。抗体清除HBV机制是HBV感染肝细胞首先必须进入细胞内,然后才能在其中复制繁殖。HBV通过其外壳蛋白的前 S_2 和前 S_1 抗原以血清白蛋白和其他免疫球蛋白为桥梁,附着并侵入肝细胞内,利用宿主的代谢系统进行复制,产生完整的病毒颗粒(Dane颗粒)和表面蛋白(HBsAg),从肝细胞中释出,同时病毒的蛋白抗原在肝细胞表面表达。抗体清除HBV的机制包括特异性体液和细胞免疫反应,以及非特异性免疫反应尤以前者最为重要。特异性抗体(抗S,抗前 S_1 、 S_2 抗体等)的主要作用是中和循环内的病毒并阻止病毒感染健康的肝细胞。但是抗体不能杀死和消灭细胞内的HBV,需要由细胞免疫来执行。细胞免疫反应包括抗原特异的细胞毒细胞(T_c)、自然杀伤细胞(NK),抗体依赖的细胞毒细胞(ADCC)和淋巴因子激活的K细胞(LAK)等,以 T_c 的作用最为重要。一些具有免疫活性的淋巴因子如干扰素、白细胞介素等,也直接或间接参与抗病毒的机制。HBV感染后如抗体免疫反应正常,病毒消除,感染最终得到控制,病人恢复。反之如抗体免疫反应低下或不足,则病毒持续存在,成为慢性感染。

(3)丙型肝炎:过去认为丙型肝炎的发病机理是HCV对肝细胞的直接损害,近年通过免疫组化证明丙型肝炎肝实质坏死区主要为 CD_8^+ ,淋巴细胞浸润,免疫电镜观察到 CD_8^+ 细胞与肝细胞直接接触而使之坏死, CD_8^+ 细胞对HCV感染肝细胞的攻击也受I类MHC抗原的限定,这些发现与乙型肝炎相似。因此,目前对丙型肝炎肝细胞损害的机理多倾向于细胞毒性T细胞介导的细胞免疫反应。抗体依赖性细胞毒(ADCC)效应也可能参与其中。

(4)丁型肝炎感染机制及其后果 因个体而异,主要取决于受感染的易感染性及HBsAg携带状态。HDV与HBV之间的关系相当微妙,HDV的复制需要HBV的辅助,而HDV的活动性复制又可抑制HBV复制。HDV致病有以下两种情况。①HDV与HBV同时感染(co-infection),②在原有慢性HBV感染基础上重叠感染(Super infection)。在HDV和HBV共感染时,由于患者原来并无慢性HBV感染,HBV的病毒血症持续期短,而HDV的复制需要HBV存在,因而限制了HDV的复制。另一方面,急性期时HDV活动性复制,又反过来抑制HBV复制。而当HBV被抗体消除后,HDV便不复存活。因此,同一接种造成的HBV和HDV共感染往往是自限性的,临床上为急性肝炎。但如果是由于多种接种引起的共感染,HDV反复感染,接种量大,造成肝细胞广泛坏死,发展为暴发性肝炎。HDV在原有慢性HBV感染基础上的重叠感染,由于原来已有HBV感染,HDV在HBV的辅助下可以不断复制,因此容易转成慢性化。HDV对肝细胞损害的机制尚不完全明了,一般认为是病毒对肝细胞有细胞毒作用,而不是通过免疫反应致病,这与HBV的发病机制不同。因此HDV的复制和数量,与肝细胞的破坏相关。

(5)戊型肝炎:发病机制还不明了,可能有病毒本身和抗体免疫应答两方面的作用,妊娠妇女中并发暴发性肝炎多见,并伴有弥漫性血管内凝血(DIC),提示Schwartzman现象所引起的作用。病毒破坏肝窦壁细胞,特别是Kupffer细胞,使对来自肠菌内毒素的灭活能力降低。内毒素直接破坏肝细胞,并由于释出花生稀酸物质造成继发性肝细胞损伤,前列腺素的趋化作用吸引了中性粒细胞,白三烯造成水肿和胆汁淤积。而孕妇对内毒素的灵敏度增高,因而容易并发暴发性肝炎和DIC。