

医学专题讲座

浙江科学技术出版社

病毒性肝炎临床进展

12820

• 医学专题讲座丛书 •

病毒性肝炎临床进展

屠中元 周绍聪

陈寿农 孔慧琴

浙江科学技术出版社

内 容 介 绍

为满足广大临床医生更新知识、提高诊治水平的需要,我们组织出版了《医学专题讲座》丛书。该丛书围绕临床各科常见病、复杂病和跨科性疾病,重点介绍新理论、新技术、新经验,既努力反映当今国内外医学新进展,又注重解决实际问题,分册陆续出版。希望该丛书对广大医生尤其是基层医生提高理论与实践水平有所裨益。

本书是丛书中的一册,主要介绍当今严重危害广大人民健康的病毒性肝炎的研究现状,包括流行病学、病理学、发病的免疫机制、抗原抗体系统及其检测的临床意义、临床诊断和治疗、预防等多方面的内容,重点是基础研究成果在临床的运用及病毒性肝炎的临床转归、治疗。

病毒性肝炎临床进展

屠中元 周绍聪

陈寿农 孔慧琴

*

浙江科学技术出版社出版

浙江新华印刷二厂印刷

浙江省新华书店发行

开本787×1092 1/32 印张 3.5 字数 72 000

1987年7月第一版

1987年7月第一次印刷

印数 1—4,350

统一书号: 14221·126

定 价: 0.68 元

责任编辑 陈云华

封面设计 詹良善

序 言

本世纪60年代中期以前，虽已从所谓“志愿者”的实验中，对病毒引起的传染性肝炎和血清性（或称接种后）肝炎的流行病学、临床问题有了一定的认识，但由于缺乏特异病原学与血清学的检测手段，因而对该病的研究长期停滞不前。1965年Blumberg发现“澳大利亚抗原”以至明确其为乙型肝炎表面抗原以后，出现了病毒性肝炎研究史上的一次飞跃，这不仅推动了对乙型肝炎的研究，还加速了甲型肝炎病毒的分离培养成功，以及非甲非乙型肝炎的发现。

在我国，70年代以来把病毒性肝炎列为重点研究的攻关课题，广大科研、医疗、卫生防疫工作者进行了大量的工作，取得了可喜的成果。其中有的已接近或赶上国际先进水平，如血源性乙型肝炎灭活疫苗阻断母婴传播获得了良好的效果，乙型肝炎病毒基因工程疫苗已显示出可喜的前景等，即是突出的例证。我国是甲型和乙型肝炎的高发地区，非甲非乙型肝炎也约占病毒性肝炎总病例的16~30%。甲型肝炎虽不呈慢性化，但局部偶有水源性或贝壳类污染而呈现的暴发流行。乙型肝炎病毒感染后的显著特点是：约有10%以上的成人、90%乙型肝炎e抗原阳性母亲所生的婴儿，可成为乙型肝炎表面抗原慢性携带者。他们可能成为传染源，少数还可能发展成为慢性活动性肝炎、肝硬化甚至原发性肝癌患者，因而病毒性肝炎已成为危害广大人民健康的一个重大

社会卫生问题。屠中元、周绍聪、陈寿农、孔慧琴四同志参阅了国内外有关文献资料，结合临床医疗、实验研究等方面的经验与体会，编写成《病毒性肝炎临床进展》一书，就病毒性肝炎病原学、流行病学、发病机理、特异抗原抗体系统检测的临床意义、治疗和预防等方面的进展作了介绍，以供广大基层医务人员工作中参考。希望该书的出版能对基层开展病毒性肝炎的防治工作有所帮助。

何南祥

于浙江医科大学传染病研究所

目 录

病毒性肝炎病原及流行病学概况	(1)
一、病原学	(2)
二、甲型肝炎流行病学特点	(5)
三、乙型肝炎传染源	(9)
四、乙型肝炎传播途径	(12)
五、非甲非乙型肝炎的流行病学	(15)
病毒性肝炎抗原抗体系统的若干研究进展及其临床意义	(18)
一、甲型病毒性肝炎	(18)
二、乙型病毒性肝炎	(21)
三、非甲非乙型病毒性肝炎	(34)
乙型肝炎免疫及其免疫病理的若干研究进展	(37)
一、乙型肝炎的细胞免疫	(37)
二、乙型肝炎的体液免疫	(39)
三、乙型肝炎的免疫发病机理	(42)
四、HBV与其他肝炎病毒的合并感染和重叠感染	(46)
病毒性肝炎临床问题的若干研究进展	(48)
一、慢性肝炎特点及其发展规律	(48)
二、淤胆型肝炎临床特点及诊断	(54)
三、对HBsAg携带者的若干新认识	(55)
四、病毒性肝炎的诊断	(58)
五、病毒性肝炎的预后及与原发性肝癌的关系	(62)
肝功能衰竭若干问题的研究进展	(66)
一、肝性昏迷	(67)

二、肝性出血	(74)
三、肝性肾功能不全(肝-肾综合征)	(77)
四、肝性腹水	(79)
五、脑水肿及肺水肿	(81)
六、水、电解质及酸碱平衡紊乱	(83)
七、继发感染	(84)
病毒性肝炎的预防和治疗	(86)
一、病毒性肝炎的免疫预防	(86)
二、以切断传播途径为主的综合预防措施	(91)
三、病毒性肝炎的治疗原则	(94)
四、病毒性肝炎的药物治疗	(97)

病毒性肝炎病原及流行 病学概况

病毒性肝炎是由一组主要侵犯肝脏的病毒引起的传染病，属法定传染病，具有传染性强、传播途径复杂、流行面广、发病率较高等特点。临床上主要表现为食欲减退、恶心、乏力、肝肿大及肝功能受损，部分病例出现黄疸。病程一般2~4月，大多顺利恢复，部分形成慢性，极少数呈重症经过。

病毒性肝炎当前已成为世界各国传染病中突出的问题，各个国家和地区都有不同程度的流行，其中以亚非地区发病率最高，即使过去发病率较低的欧美地区近年来发病率也在上升，如美国每年约有20万新发生的病毒性肝炎病人，占30种法定传染病的第四位，估计每年经济损失达6亿6千万美元。我国是病毒性肝炎流行的高发地区，据1979年全国部分地区调查，甲型病毒性肝炎（简称甲肝）抗体平均阳性率为71.4%，乙型病毒性肝炎（简称乙肝）病毒表面抗原（HBsAg）阳性率为8.75%（3.81~16.97%），由此推算全国HBsAg携带者在1亿人口以上。每年约有500万新的病毒性肝炎病人，其中60%以上的病人是15~20岁的青壮年，而且病毒性肝炎病程较长，因此造成劳动力和经济损失是巨大的。此外，部分乙肝病毒感染患者可成为慢性乙肝病毒携带者或发展成慢性肝炎、肝硬化，并与肝癌有一定关系。所以，病毒性肝炎危

害着广大人民的健康，已日益引起社会的注意。

一、病原学

肝炎病毒有甲型、乙型和非甲非乙型三种。目前对甲型和乙型肝炎病毒的性质已清楚，而非甲非乙型肝炎病毒尚不明。此外，1977年发现 δ 抗原，现研究发现该抗原在乙型肝炎抗原存在的条件下，亦能引起肝炎，故称其为丁型肝炎病毒。其他病毒如引起传染性单核细胞增多症的EB病毒、单纯疱疹病毒、巨细胞病毒等均常侵犯肝脏，但因其各有特点，故不包括在本病之内。

(一) 甲型肝炎病毒(HAV)

1973年Feinstone等应用免疫电镜方法，从早期急性甲肝患者粪便提取液中发现直径27纳米(nm)的小球形颗粒，为RNA病毒。甲肝病毒感染后30~47天在粪便中即出现甲肝抗原颗粒，转氨酶达高峰前5~13天粪便中已有甲肝抗原颗粒，颗粒存在时间不长，一般仅持续7~13天左右，临床发病1星期后多数消失，故其感染性以发病前4天至发病后4~6天最强。感染甲肝病毒后4周左右即可出现甲肝抗体，8周时达高峰，抗体可终生持续存在。甲肝抗体对防止甲肝发病有保护作用。

(二) 乙型肝炎病毒(HBV)

自1965年Blumberg发现“澳大利亚”抗原并明确与肝炎的关系以来，国内外都进行了大量的研究工作并取得了很

大的进展。“澳大利亚”抗原后改称为肝炎相关抗原(HAA)及乙型肝炎抗原(HB_sAg)，现定名为乙型肝炎表面抗原(HB_sAg)。1970年Dane氏发现乙型肝炎完整病毒颗粒，称Dane颗粒，为DNA病毒。乙肝病毒在电镜下有三种颗粒：①大球形颗粒或称Dane颗粒，直径42nm。Dane颗粒表面为乙型肝炎表面抗原(HB_sAg)，核心为核心抗原(HB_cAg)，核心中有特定的DNA和DNA多聚酶；②小球形颗粒，直径22nm，只含表面抗原；③管形颗粒，直径约22nm，长约200~400nm也只含表面抗原，断裂后可形成小球形颗粒。除HB_sAg和HB_cAg外，还有一种e-抗原(HBeAg)，是1972年由Magnius发现的另一种抗原系统。HBeAg的性质尚不清楚，似和感染性有密切关系。HBeAg存在于乙肝病毒核心部位，电镜检查证实HBeAg与血液中Dane颗粒的存在以及DNA多聚酶的活力有关系。HBeAg阳性者，血液中Dane颗粒较多，因此推断HBeAg与感染性有关。

表面抗原主要有4个亚型：adr、adw、ayr、ayw，各亚型的地理分布不同，我国主要为adr，但西藏、新疆、内蒙则以ayw为主，广西以adw为主。亚型检测有助于流行病学的调查。

乙肝病毒感染后在转氨酶升高及临床症状出现前，血液中先有HB_sAg出现，一般HB_sAg于感染后18~84天出现，80%患者HB_sAg血症为暂时性(<13周)，可持续14~148天，多数在发病后4周内消失，如持续阳性4~6个月以上，则不易转阴。HBeAg、DNA多聚酶活力、Dane颗粒与HB_sAg差不多同时出现，此期血液有较强的感染性。

HBeAg阳性者血液中多有Dane颗粒存在,故其感染性最强。HBcAg主要存在于肝细胞核内,或存在于Dane颗粒中,因此病人血中不能检测到HBcAg。抗-HBc一般在HBV感染后60~150天出现,往往在临床症状出现前或出现后不久即存在,比抗-HBs出现要早31~87天,但存在时间不如抗-HBs持久。由于抗-HBc是HBV在宿主肝细胞内增殖后产生的一种抗体,因而无中和抗体的作用。在恢复后期抗-HBe与抗-HBs差不多同时出现,抗-HBe(e抗原)紧接着e抗原的消失而出现,表示病毒复制已减少,传染性降低。抗-HBs对HBV感染有保护作用,故抗-HBs的出现反映人体受HBV感染后已有一定免疫力,往往表示疾病恢复,传染性已消失。

(三) 非甲非乙型肝炎病毒(NANBV)

目前非甲非乙型肝炎病毒仍未分离成功,也无特异性免疫学检测方法,多数学者认为至少存在两型非甲非乙型肝炎(HNANB):一是输血后HNANB或称非流行性HNANB;二是经粪-口途径传播的HNANB,或称流行性HNANB。近来报道,曾从输血后发生的NANB肝炎中获两株病原体,分别称F株和H株。在接种F株的猩猩肝细胞浆内发现管状结构物,在接种H株的猩猩中,其肝细胞浆内不出现管状结构物,而在肝细胞核内可见直径20~27nm的颗粒,有时呈短棒状。

肝炎病毒抵抗力较强,56℃30分钟消毒仍能存活,60℃10小时尚不能完全破坏其传染性。对热、干燥及酸均较稳定,对乙醚有抵抗力,一般浓度消毒剂均不能灭活。100℃

5~10分钟和紫外线直接照射1小时可灭活,游离氯1毫克/升浓度30分钟可灭活。

(四) δ (delta)抗原

1977年Rizzetto在意大利南部,检查肝脏标本中发现一种 δ 抗原,其大小为36nm。 δ 抗原的外面包有HBsAg,里面则为RNA,故 δ 抗原可能是一种需要HBsAg才能进行复制的缺陷病毒。

现已知 δ 感染呈世界性分布,有两种流行方式。

1. 地方性流行,如南意大利、南美洲的亚马逊河流域等,其传播方式与HBV相同,主要通过密切接触传播。

2. 非地方性流行,如北美和西欧, δ 感染发生于经常有经皮注射史的人群,如药瘾者和血友病患者。

二、甲型肝炎流行病学特点

甲型病毒性肝炎在各个国家或地区流行情况不同,欧美及日本甲型肝炎很少发生,美国Gerety等统计五个医院的249例散发性急性病毒性肝炎,甲型占10%,乙型占46%,非甲非乙型占40%。日本铃木宏报告散发性急性病毒性肝炎中甲型占20%,乙型占30%,非甲非乙型占50%。我国散发性急性病毒性肝炎则以甲型和乙型为主,北京市第二传染病院116例成人散发性急性病毒性肝炎中,甲型占39.6%,乙型占25.9%,非甲非乙型占27.6%;上海徐氏报告113例散发性急性病毒性肝炎中,甲型占46.7%,乙型占35.5%,非甲非乙型占17.8%。一般人群中小儿甲型肝炎发病率最高,其次

是青少年，在小年龄组的急性肝炎中甲型肝炎比率高达80~90%。流行性急性病毒性肝炎则以甲型为主。由于幼小年龄甲肝发病率高，故人群甲型肝炎抗体检出率很高，根据1979年全国部分地区肝炎调查，甲肝抗体阳性率为71.4%，最近上海、北京应用免疫粘附血凝试验方法(IAHA)，发现20岁以上年龄组甲肝抗体阳性率达90%。

人是甲肝的传染源，也是甲肝病毒的宿主。虽然灵长类中有一些动物可感染甲型肝炎，但作为传染源主要是甲型肝炎病人及无症状的隐性感染者。至今尚未发现甲肝病毒携带者及慢性病人。

甲肝病毒感染后，经过15~40天的潜伏期（平均25天），在潜伏期末或发病前2~3天，开始从粪便中排出HAV颗粒，其排毒高峰在临床症状出现后3~4天，粪便中HAV含量可高达 10^9 /克，但尿液、精液中HAV阴性。当黄疸出现后，粪便中就较难找到病毒颗粒了。病毒血症存在的时间较短，黄疸出现后3天血中病毒即行消失，故甲型肝炎经血感染的机会很少。甲型肝炎传染期有多久目前尚未完全弄清，应用免疫电镜技术需要病毒颗粒达到 $10^4 \sim 10^6$ /毫升时才能被检测到，而HAV的感染性极强，当不足 $10^4 \sim 10^6$ /毫升颗粒时已有感染性，因而估计粪便有感染力可早于发病前21天，迟到发病后的41天。

传染源中的各型肝炎病人及无症状感染者，其排毒量及排毒期的长短，感染者的活动范围及其卫生知识水平等因素不尽相同，故其传染性大小也异。急性肝炎病人的传染性最强，但黄疸前期传染性最强时，往往不易诊断，一般未能隔离，无症状亚临床感染者更不易发现，因而造成甲型肝炎广泛

传播，其在流行病学上的重要意义应引起重视。甲型肝炎急性期病人及亚临床感染者的早期诊断、早期隔离，对阻断甲型肝炎的传播具有重要意义。

甲肝主要通过粪-口途径传播，经血传染罕见。甲肝病毒对外界因素有较强的抵抗力，能长期在外界环境中存活，可以通过食物、水、日常用具污染及密切接触等方式传播。由于家庭中各成员间接接触密切，故甲型肝炎家庭内传染较普遍。居住及生活条件愈差，人口密度愈高，家庭内续发病例就愈多，续发病例中以儿童为多。在集体单位，如托幼机构、学校、工厂、工地、兵营中，由于日常生活上的密切接触，以及公共食堂、宿舍造成传播的机会很多，这些单位若卫生条件不好，缺乏卫生防病知识及制度，一旦有传染源带入，即可造成肝炎流行，病例成批发生，每批可间隔3~4周，流行过程波浪起伏，当易感者中近半数已被感染，则流行便自然终止。

水型暴发多由病人粪便污染水源所引起，尤以农村水源受污染引起流行较为常见。其特点为发病常局限于一定地区，在一定潜伏期后突然发生大量病例，一般只有一个流行波，续发病例少。感染者以儿童为主，夏秋季多见，水源调查有水质污染。通过食物引起流行比上两种方式少见，常由于食用由污水污染的贝壳类食物如蚌、蚶等所引起，或是加工销售食品的人是病人直接污染食物引起。

甲型肝炎可在黑猩猩中流行，因此与猩猩的接触者也可受感染。由于没有HAV慢性携带者，因此不会发生输血后甲型肝炎，其他传播途径如通过呼吸道、尿液和性接触传播的可能性也有人提出过，但至今无肯定的证据，患急性甲型肝炎

炎的孕妇也不会将感染传给胎儿。人对甲肝病毒普遍易感，感染后可获得免疫力，二次感染极少见。

甲型肝炎流行情况与菌痢等肠道传染病相似，甲型肝炎发病可呈地方性流行或散发，发病率可季节性增高，有明显的周期性波动。季节性高峰在9~11月，发病率明显升高约6~7年出现一次，可能与流行后易感儿逐年增多有关。

甲型肝炎的地理分布很广，世界各地均有流行，感染率也很高，即使在经济发达国家，如欧美及日本，流行病学调查表明，在年龄较大（30岁以上）的人群中，甲肝病毒 IgG 抗体的检出率很高，而在小年龄组的检出率则较低，说明近30年来甲型肝炎的流行逐渐被控制。但在社会经济条件低下的阶层中，儿童及青少年的发病率仍然较高。分析不同人群抗-HA年龄流行率，发现目前世界上甲肝有三种流行类型：

I型 于年幼时迅速获得抗-HA，一般在10岁以下大多数人群即已感染 HAV，且终身保持高的抗体水平。此型见于卫生条件较差的发展中国家。

II型 抗-HA 流行率随年龄增长而逐渐上升，一般本世纪初出生的人群抗-HA 流行率最高。此型见于发达国家。

III型 在封闭性人群（即与外界接触较少的人群）一旦传入传染源，HAV可在此人群中持续传播，直至全部易感人群均感染 HAV，然后消失。因此在发生甲肝暴发流行时人群抗-HA 流行率较高，但于暴发后出生的儿童则无甲肝抗体。

我国甲型肝炎流行病学特点：①发病率较高，呈地方性流行；②集体儿童发病率高；③儿童发病率高，亚临床型多见；④呈秋冬季节性；⑤常发生水型、食物型暴发流行；⑥

二代发病率相对较高；⑦抗-HA 流行率于幼年时即迅速升高，10岁时多数儿童抗-HA 已阳性。

甲型肝炎与乙型肝炎临床与流行病学特点比较见表1。

表1 甲肝与乙肝的临床与流行病学特点

项 目	甲 型 肝 炎	乙 型 肝 炎
潜 伏 期	2 ~ 6 周	1 ~ 6 个月
好发季节	秋 冬	一年四季均有
好发年龄	儿童、青少年	各年龄组
发病形式	急性发病	缓慢发病
重症程度	轻~中等程度	可有重症
慢性化	无	可转为慢性
携 带 者	无	携带者约占人口的10%
普通免疫球蛋白预防效果	有 效	无 效 (高效价乙肝免疫球蛋白有效)

三、乙型肝炎传染源

病毒性肝炎当前已成为传染病中突出的问题，特别在亚非地区，乙型肝炎的危害最为严重。乙型肝炎具有传染性强，传播途径复杂，容易慢性化，慢性病毒携带率高等特点。据估计，全世界约有2亿人为乙型肝炎病毒携带者。我国1979年部分地区调查，20岁以上乙型肝炎感染率达55.91%，HBsAg携带率为8.75%，如应用更敏感方法检测，HBsAg携带率可达12~15%，因此推算全国HBsAg携带者在1亿人以上。此外，目前我国约有肝炎患者3000万人，

其中50%是慢性肝炎，每年新发病例数约500万人。上述资料不仅说明乙型肝炎是我国危害极为严重的传染病，而且这些急、慢性病人和病毒携带者构成一个庞大的传染源。各型急、慢性乙型肝炎病人及HBV携带者是乙型肝炎的传染源及宿主，而大量的无症状乙肝隐性感染者和病毒携带者则是最重要的传染源。

乙型肝炎病人：HBV感染后经过1~6月的潜伏期（平均 49 ± 17 天）。在潜伏期末，血清转氨酶升高及临床症状出现前的2~8周，血液中首先出现HBsAg，在HBsAg出现后不久或几乎同时，血液中可检测到HBV的DNA多聚酶、HBeAg及Dane颗粒，HBsAg在临床症状出现后1~4周内大多转阴。慢性肝炎血清学反应过程则与急性感染病人不同，HBsAg、DNA多聚酶及抗-HBc持续阳性，抗-HBs及抗-HBe阴性或滴度很低，且HBeAg常为阳性。因此急性肝炎患者在潜伏期末及恢复早期均有传染性，而慢性肝炎（特别是慢性活动性肝炎）以及HBsAg和HBeAg阳性的肝硬化和原发性肝细胞癌患者，亦具传染性，均应视为传染源。

乙型肝炎具有发病缓慢、症状隐匿、无症状亚临床感染者多、病毒血症持续时间长、容易慢性化等特点，致使大量病人不易发现而流散于人群中，造成乙型肝炎广泛传播和流行。

乙肝病毒携带者：由于乙肝病毒携带率高，带毒时间长，而且难于发现和管理，故成为极为重要的传染源。乙型肝炎在全世界广泛存在，但各地区的携带率差异较大，北欧、大洋洲、北美最低，在1%以下；东欧、南欧次之；非