

乙肝

病毒感染的

基础与临床

江西科学技术
出版社

内容提要

本书以乙肝病毒为主线,以近年来研究进展为重点,结合编著者的临床经验和研究结果,对乙肝病毒感染防治过程中所涉及的基础与临床问题进行了全面系统的介绍,是一本新颖、实用、系统的乙肝病毒感染防治专著。具体内容包括乙肝病毒的病原学、流行病学、发病机理、病原学诊断和肝功能试验、乙肝病毒感染相关性肝病(急性、慢性及重型乙型肝炎、肝炎后肝硬化、原发性肝癌及无症状携带状态)的诊断与防治、抗乙肝病毒的中西医治疗、护肝治疗、乙肝病毒感染的预防以及乙肝病毒感染者日常生活中的注意事项。尽管本书涉及到不少分子生物学内容,但因采用较为通俗的笔调,并未明显增加阅读难度。

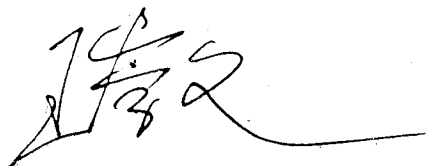
本书的主要读者对象为地县级医院内科医师、初中级专科(消化专业与传染病)医师及各级医院非专科医师,可用于指导他们日常工作中与乙肝病毒感染有关的临床诊治活动。对其他涉及乙肝病毒防治的有关人员,如防疫人员、研究人员、医学院校学生等也有参考价值。

序

乙型病毒性肝炎是最常见的传染性肝炎,严重影响广大群众的健康,其中不少还危及患者的生命。乙肝病毒感染容易慢性化,以致有众多的无症状乙肝病毒携带者。慢性乙肝病毒感染者可在不知不觉中发展成肝炎、肝硬化或肝癌,酿成灾难性结局。因此,乙肝病毒感染早已成为个人、家庭乃至全社会十分关注的问题。

张焜和副教授一贯勤奋学习,刻苦钻研业务,学术上已有不少成就。他在分子生物学等方面有较深的造诣,是一位优秀的青年学者。他出于对事业的执着追求,对病人和人民群众的深厚感情,在参与编著的全体专家的共同努力下,结合自己的临床经验与实验研究成果,查阅了大量文献,夜以继日,废寝忘食,完成了本书的编著。本人能以先睹为幸,祝贺他以辛勤的汗水凝结出这一硕果。

本书以乙肝病毒作为基本的思路,对乙肝病毒感染涉及的基础与临床的各个方面进行了系统而全面的阐述,比较完整地介绍了当今乙肝病毒感染及其相关疾病的最新研究成果。本书不仅对临床医师,特别是内科医师有较大的参考价值,而且对广大乙肝病毒感染者也有很好的指导意义。我相信,本书的问世将会受到广泛的欢迎。



1998年11月

前 言

乙肝病毒感染在我国十分常见,感染率高达 50% 以上,HBsAg 阳性携带率达 10% 左右。全世界 3 亿多乙肝病毒携带者中,我国占了近一半,围坐一桌吃饭的 10 个人中,可能就有一个是乙肝病毒携带者。乙肝病毒感染后,部分患者可以发生急性或慢性肝炎、肝炎后肝硬化或原发性肝癌等严重的相关性肝病。我国每年急性病毒性肝炎发病约 120 万人,现有慢性肝炎病人约 1 200 万例,每年死于肝病者不下 30 万例,其中半数为首发性肝癌。这些急、慢性肝病的病因绝大多数为乙肝病毒。因此,乙肝病毒感染极大地威胁人们的健康,也耗去巨额医疗费用,被视为“国患”,民众谈“乙肝”色变。

尽管乙肝病毒感染非常多见,各级各类医务人员都经常碰到,但并不是所有医务人员都对其有全面而正确的认识。我们在临床实际工作中,发现不少非专科医师及基层单位医务人员欠缺有关知识,甚至不能准确全面地分析乙肝病毒感染标志物(如乙肝两对半)化验结果的临床意义,不熟悉乙肝疫苗的预防接种等。不少乙肝病毒感染者不能从临床医师那里获取正确的乙肝防治知识而受游医、庸医之害,病情被延误,经济蒙受损失,精神上无法解脱。

我国非常重视乙肝病毒感染的防治研究,抗乙肝病毒的药物治疗一直是我国“七五”、“八五”的重点攻关课题。通过国内外学者的不断努力,近年来乙肝防治取得了很大进展。如对乙肝病毒基因突变的了解,使人们从分子水平上对乙肝病毒的致病性获得了全新的概念;从人体对乙肝病毒免疫耐受的深入研

究中,初步找到了逆转免疫耐受的方法,推动了治疗性乙肝疫苗的诞生;PCR 技术提供了敏感而特异的病原学基因诊断方法,弥补了乙肝五项检测的不足;肝纤维化研究的长足进展,为肝硬化的发病机制、临床诊断及逆转治疗提供了全新的指导;门脉高压症的药物治疗和内镜治疗,对防治食管静脉曲张再出血取得了可喜的效果;原发性肝癌的介入治疗,使肝癌从不治到部分可治,大大改善了患者的预后;我国摸索出的乙肝疫苗加猪苓多糖、潘生丁加卡介苗等抗乙肝病毒治疗方案,价廉效优,非常适合国情;基因治疗的引入,为从根本上清除体内的乙肝病毒带来了曙光;乙肝疫苗的推广应用,使 90% 以上的接种者得到保护,儿童的乙肝病毒感染率下降到 1% 以下;等等,不一而足。如此众多的研究成果,对乙肝病毒感染的防治工作极具指导意义,有必要让所有医务人员了解。

面对庞大的乙肝病毒感染者群体,快速进展的乙肝病毒感染防治知识,以及相关知识欠缺的部分医务人员,作为从事有关专业的医务工作者,我们颇感心焦,深感有义务及时向各级各类医生介绍新颖系统的乙肝病毒感染防治知识,使有关研究成果发挥最大效益,动员社会各界医务人员围攻“国患”,救患者于水火之中,为 21 世纪彻底扑灭乙肝病毒奠定基础。编写本书,正是为此目的而尽我们的绵薄之力。

本书以乙肝病毒感染为中心,以基本知识为基础,以近年来研究进展为重点,结合编著者的临床经验和研究成果,从基础到临床、从理论到实践、从诊断到治疗、从预防到监测进行了全面系统的介绍。有些内容实用价值较大,如门脉高压引起的食管静脉曲张破裂出血的治疗,介绍得较为详细,便于基层医院开展;有些内容可能在不远的将来会成为重要的治疗方法,如基因治疗、肝移植,也花了一定的篇幅进行了介绍,让读者有一定的

了解;有些内容与临床无直接关系,但对临床医生也至关重要,如乙肝病毒感染的预防,也进行了较为详细的介绍,便于读者全面地掌握乙肝病毒感染防治知识。在本书编写过程中,为了保证内容的新颖性,参考了不少近年来发表或出版的有关论文或专著,其中不少为 1998 年的最新文献,并将主要参考文献列于书后。成书过程中引用了这些文献中的一些数据,在此,谨向有关作者表示感谢。

在本书编写过程中,现任中华医学会消化学会常委、江西省消化学会主任委员王崇文教授始终给予了精心指导,亲自参与了重型肝炎一节的编写,并对全书进行了两遍细致的审改,还拨冗为本书赐序,本人深为感激;胡伟教授、祝金泉教授、吕农华教授在参加本书部分章节编写的同时,也对全书的编写提出了宝贵意见,在此一并致谢。

尽管编者力求将本书编写成一本新颖、实用、系统的乙肝病毒感染防治专著,但因医学发展日新月异,新知识层出不穷,加之编者水平有限,难免有遗漏和错误之处,敬请读者指正。

张焜和
1998 年 11 月

目 录

第一章 乙肝病毒病原学.....	(1)
第一节 乙肝病毒的发现.....	(1)
一、澳大利亚抗原	(1)
二、乙肝病毒颗粒	(2)
第二节 乙肝病毒的抗原.....	(3)
一、乙肝表面抗原(HBsAg)	(3)
二、乙肝核心抗原(HBcAg)	(4)
三、乙肝 e 抗原(HBeAg)	(5)
四、DNA 多聚酶(DNAP)	(6)
五、乙肝 x 抗原(HBxAg)	(6)
第三节 乙肝病毒的基因组.....	(7)
一、乙肝病毒基因组的结构	(7)
二、乙肝病毒的复制.....	(9)
三、乙肝病毒的基因变异及其临床意义	(10)
第二章 乙肝病毒感染的流行病学	(18)
第一节 传染源	(18)
第二节 传播途径	(19)
一、母婴垂直传播	(19)
二、密切接触传播	(21)
三、医源性传播	(22)
四、性接触传播	(24)
五、吸血节肢动物传播	(24)
六、水和食物传播	(25)

第三节 易感性	(25)
第四节 流行病学特点	(26)
一、感染率与发病率	(26)
二、年龄与性别差异	(27)
三、发病特点	(28)
四、地理分布与种族差异	(29)
五、家庭聚集现象	(29)
六、职业差异	(30)
第三章 乙肝病毒的致病机理	(31)
第一节 抗乙肝病毒的免疫反应	(31)
一、体液免疫	(32)
二、细胞免疫	(35)
三、细胞因子	(38)
第二节 乙肝病毒感染的肝细胞损害机制	(44)
第三节 乙肝病毒感染慢性化的机理	(46)
一、免疫耐受	(46)
二、病毒逃避宿主的免疫应答	(49)
三、病毒抑制宿主的免疫应答	(52)
四、合并丁型肝炎病毒感染	(53)
五、合并丙型肝炎病毒感染	(55)
六、遗传与乙肝病毒感染慢性化	(57)
第四章 乙肝病毒感染的实验诊断	(60)
第一节 乙肝五项检测	(60)
一、乙肝五项的检测方法及其评价	(60)
二、乙肝五项检测的临床意义	(63)
第二节 乙肝病毒 DNA 的 PCR 检测	(68)
一、PCR 技术的基本原理	(69)

二、PCR 技术与基因诊断	(71)
三、PCR 技术与乙肝病毒的检测	(72)
四、PCR 技术临床应用的局限性	(75)
第三节 乙肝病毒其他标志物的检测	(76)
一、DNA 多聚酶	(76)
二、Dane 颗粒	(76)
三、前 S ₂ 蛋白及其抗体	(76)
四、HBxAg 和抗 - HBx	(77)
第四节 肝功能试验	(77)
一、胆红素检测	(78)
二、蛋白质检测	(79)
三、酶类检测	(82)
第五节 肝功能定量试验	(84)
一、染料排泄试验	(85)
二、药物代谢试验	(86)
第五章 乙肝病毒感染与肝脏疾病	(89)
第一节 肝病的临床表现	(89)
一、发热	(89)
二、乏力	(89)
三、体重下降	(90)
四、食欲减退	(90)
五、腹胀与腹泻	(90)
六、肝区疼痛	(91)
七、神经系统症状	(91)
八、皮肤黝黑	(91)
九、皮肤瘙痒	(91)
十、蜘蛛痣与肝掌	(92)

十一、黄疸	(92)
十二、性功能障碍	(93)
十三、肝脏肿大	(93)
十四、脾脏肿大	(94)
十五、腹水	(95)
第二节 乙肝病毒感染的临床类型	(97)
一、隐性感染	(98)
二、急性肝炎	(98)
三、重型肝炎	(99)
四、慢性肝炎	(99)
五、无症状 HBsAg 携带者	(99)
第三节 急性乙型肝炎	(99)
一、临床表现	(99)
二、肝功能试验	(100)
三、乙肝病毒感染标志物检查	(100)
四、其他辅助检查	(100)
五、诊断	(101)
六、治疗原则	(102)
第四节 慢性乙型肝炎	(103)
一、临床特点	(104)
二、乙肝病毒感染标志物的特点	(105)
三、诊断	(105)
四、治疗原则	(106)
五、慢性活动性肝炎的治愈标准	(107)
六、预后	(108)
第五节 重型乙型肝炎	(110)
一、发病机理	(110)

二、临床表现	(115)
三、并发症	(117)
四、辅助检查	(121)
五、诊断	(125)
六、治疗	(127)
七、预后	(136)
第六节 乙肝病毒感染与肝炎后肝硬化	(136)
一、乙肝病毒感染与肝炎后肝硬化的流行病学	(137)
二、肝硬化的发生与发展	(137)
三、肝硬化的临床表现	(140)
四、肝硬化的实验室检查	(142)
五、肝硬化的影像学检查	(147)
六、肝穿刺活检	(150)
七、肝硬化的诊断	(150)
八、肝硬化的治疗	(151)
九、抗肝纤维化治疗	(154)
十、肝硬化腹水的治疗	(161)
十一、自发性腹膜炎的治疗	(165)
十二、门脉高压与食管胃底静脉曲张破裂出血的防治	(166)
十三、肝性脑病的防治	(176)
十四、肝肾综合症的防治	(181)
十五、预后	(182)
第七节 乙肝病毒感染与原发性肝癌	(183)
一、乙肝病毒感染与肝癌相关的证据	(183)
二、乙肝病毒诱发肝癌的机理	(185)
三、肝癌的其他致癌因子	(186)
四、肝癌发生的分子机制	(189)

五、肝癌的发病模式	(192)
六、肝癌的病理特点	(193)
七、肝癌的临床表现	(195)
八、肝癌的血清标志物	(197)
九、肝癌的影像学诊断	(200)
十、肝癌的临床诊断、分型及分期	(206)
十一、早期肝癌	(208)
十二、肝癌的治疗	(210)
十三、肝癌的预后	(217)
十四、肝癌的预防	(218)
第八节 无症状乙肝病毒慢性携带状态	(221)
一、慢性携带状态的形成	(221)
二、慢性携带状态的自然病程	(224)
三、无症状携带者的治疗与监护	(226)
四、无症状携带者的社会生活	(227)
第六章 乙肝病毒感染的治疗	(229)
第一节 抗病毒治疗	(229)
一、干扰素	(230)
二、拉米夫定(Lamivudine)	(233)
三、阿糖腺苷及阿糖腺苷单磷酸盐	(235)
四、无环鸟苷	(236)
五、南通蛇药片	(238)
第二节 免疫调节剂	(238)
一、胸腺素(Thymosin)	(239)
二、白细胞介素2	(240)
三、转移因子	(241)
四、卡介苗	(242)

五、单味中药有效成分	(243)
第三节 护肝治疗	(246)
一、葡萄糖	(247)
二、维生素类	(248)
三、能量代谢促进药	(249)
四、联苯双酯	(250)
五、五味子	(251)
六、垂盆草	(252)
七、齐墩果酸	(252)
八、水飞蓟素	(253)
九、山豆根注射液(肝炎灵)	(254)
十、甘草制剂	(254)
十一、门冬氨酸钾镁	(255)
十二、苯巴比妥	(256)
第四节 中医辨证与辨病疗法	(257)
一、辨证论治	(257)
二、辨病论治	(257)
三、中医诊治肝病的评价	(258)
第五节 肝脏移植	(259)
一、肝移植的适应证	(260)
二、肝移植的手术过程	(261)
第六节 基因治疗	(262)
一、基因治疗的原理与方法	(262)
二、乙肝病毒感染的基因治疗	(264)
第七章 乙肝病毒感染的预防	(267)
第一节 乙肝疫苗	(267)
一、血源性乙肝疫苗的制备	(267)

二、基因工程乙肝疫苗的制备	(268)
三、乙肝疫苗的临床应用	(270)
第二节 乙肝免疫球蛋白(HBIG)	(274)
第三节 乙肝病毒的消毒方法	(275)
一、物理消毒法	(275)
二、化学消毒法	(276)
第四节 乙肝病毒院内感染的预防	(278)
一、乙肝病毒院内感染的现状	(278)
二、乙肝病毒院内感染的传播途径	(279)
三、乙肝病毒院内感染的预防	(280)
第八章 乙肝病毒感染者的日常生活	(282)
第一节 休息	(282)
第二节 饮食	(282)
一、热量	(283)
二、液体	(283)
三、糖类	(283)
四、蛋白质	(284)
五、脂肪	(284)
六、维生素	(285)
第三节 生活方式	(286)
一、饮酒	(286)
二、吸烟	(288)
三、培养自我保护意识	(290)
第四节 药物与肝脏损伤	(293)
一、引起肝损伤的药物	(293)
二、肝脏与药物代谢	(293)
三、药物性肝损伤的临床类型	(294)

四、药物性肝损伤的发生机理	(296)
五、肝病患者用药注意事项	(298)
附录 1 病毒性肝炎防治方案(试行)	(299)
附录 2 乙肝表面抗原携带者管理指南(草案)	(317)
主要参考文献	(324)

第一章 乙肝病毒病原学

肝病是人类的常见疾病,其病因多为各种不同类型的肝炎病毒。目前已肯定的肝炎病毒有 5 型,分别为甲型肝炎病毒(HAV)、乙型肝炎病毒(HBV)、丙型肝炎病毒(HCV)、丁型肝炎病毒(HDV)和戊型肝炎病毒(HEV)。这些肝炎病毒引起的肝炎分别称为甲型肝炎、乙型肝炎、丙型肝炎、丁型肝炎及戊型肝炎。最近还发现了两种新的肝炎病毒类型,依次命名为己型肝炎病毒(HFV)和庚型肝炎病毒(HGV)。在我国以乙型肝炎病毒感染最为常见,对人民健康影响最大。

第一节 乙肝病毒的发现

一、澳大利亚抗原

1963 年,Blumberg 等在两例接受过多次输血的血友病患者的血清中,发现了一种特殊抗体,在选取 24 份有代表性的人血清标本进行测试时,发现其中 1 份澳大利亚土著居民的血清能与这种抗体起反应。故把这种存在于澳大利亚土著居民血清中的相应抗原称为“澳大利亚抗原”,即人们常说的“澳抗”。开始并不知道这种抗原与肝炎有关,直到 1966 年才发现它可能与肝炎有关。1970 年 Blumberg 总结了几年来的研究结果,认为这种抗原与肝炎密切相关,并称之为“肝炎相关抗原”(HAA)。此后,通过实验研究,进一步证实了 HAA 仅与乙型肝炎有关,而与甲型肝炎无关。1972 年世界卫生组织(WHO)的病毒性肝炎专家建议,将 HAA 改称为“乙型肝炎抗原”(HBAg)。

二、乙肝病毒颗粒

1968年, Bayer等首次在纯化的乙型肝炎抗原中, 用电子显微镜观察到小球形和管状颗粒。1970年, Dane等用免疫电镜观察乙型肝炎抗原阳性患者的血清时, 除发现上述两种颗粒外, 还有一种更大的球形颗粒, 称为Dane颗粒。因此, 乙型肝炎病人血液中有3种不同形态的乙肝病毒相关颗粒: ①Dane颗粒。直径约42nm, 为双层结构, 可分为核心和外壳两部分。核心直径为28nm, 含核心蛋白、病毒DNA和DNA多聚酶。外壳厚度为7nm, 含有外壳蛋白、多糖及脂质。这是完整的乙肝病毒颗粒, 为具有感染能力的病毒体。②小球形颗粒。平均直径为22nm。乙肝病毒携带者血液中含有大量这种颗粒, 约为Dane颗粒的1000倍。③管状颗粒。呈管状, 直径也为22nm, 长度为50~400nm不等。小球形颗粒和管状颗粒都是乙肝病毒的外壳, 不含病毒的DNA, 非完整的病毒颗粒, 没有感染能力。

随着研究的深入, 对乙肝病毒感染的免疫学特点的认识也逐渐系统化。1976年WHO的病毒性肝炎专家委员会提出建议, 对乙肝病毒感染及其免疫学发现统一命名如下:

(1)乙型肝炎病毒(HBV): 为42nm的双层外壳病毒, 原来称为Dane颗粒。

(2)乙型肝炎表面抗原(HBsAg): 存在于病毒表面和未装配成病毒的小球形或管状颗粒上。

(3)乙型肝炎核心抗原(HBcAg): 存在于病毒核心颗粒。

(4)乙型肝炎e抗原(HBeAg): 与乙型肝炎传染性密切相关的一种抗原。

(5)乙型肝炎表面抗体(抗-HBs): 针对乙型肝炎表面抗原的抗体。

(6)乙型肝炎核心抗体(抗-HBc): 针对乙型肝炎核心抗原