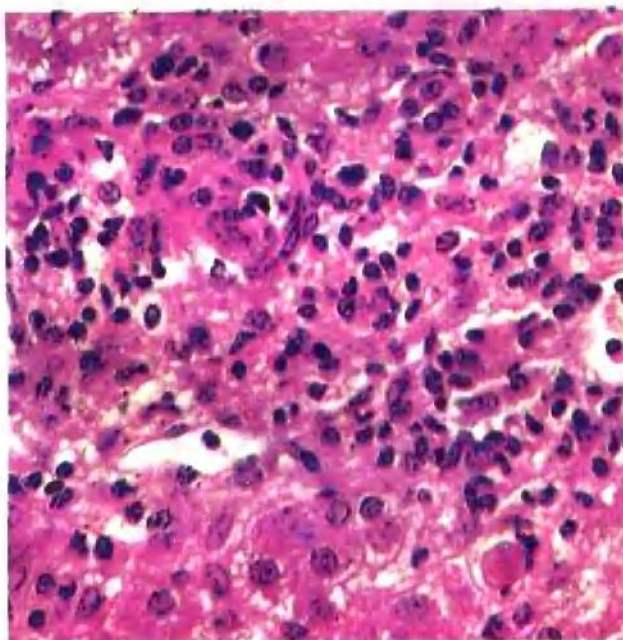


病毒性肝炎的 基础与临床

PRINCIPLES AND PRACTICE
OF VIRAL HEPATITIS

主编 张 铮 郑宣鹤



湖南科学技术出版社

HUNAN SCIENCE & TECHNOLOGY PRESS

94
R511.6
10
2

病毒性肝炎的基础与临床

主 编：张 铮 郑宣鹤

副主编：杨 旭 段义萍 郑煜煌

编 者：任培上 谭德明 唐晓鹏

曾晓波 龚国忠 唐冬生

校 阅：任培上

X11915/02

湖南科学技术出版社

湘新登字004号

病毒性肝炎的基础与临床

张铮 郑宣鹤主编

责任编辑：周海燕

★

湖南科学技术出版社出版发行

（长沙市展览馆路8号）

湖南省新华印刷二厂印刷

（印装质量问题请直接与本厂联系）

★

1994年4月第1版第1次印刷

开本：787×1092毫米 1/32 印张：10.5 字数：237,000

印数：1—3,100

ISBN 7—5357—1565—6

R·306 定价：（平）7.00元（精）10.00元

■前 言

第二次世界大战期间，盟军在各个战场，特别是中东战场发生肝炎大流行，开始引起人们的重视。当时认为是通过食物和饮水传播的传染性肝炎(Infectious hepatitis)和通过输血传染的血清性肝炎(Serum hepatitis)。半个世纪以来，人们对肝炎的病原学知识逐渐增加，随着病毒分子生物学和免疫学的进展，终于将引起病毒性肝炎的病原学奥秘揭开了。以侵犯肝细胞为主的肝炎病毒不是两型，而是甲、乙、丙、丁、戊五型。在与病原学进展相伴随的流行病学、免疫病理学、诊断学、预防和治疗等方面，人们也都有了新的认识。我国是病毒性肝炎和肝癌的高发区，病毒性肝炎牵涉的学科范围很广，这方面的研究进展日新月异。同仁们有感于知识更新的迫切性而写此专册，冀能对临床医师、研究生和医学生有所裨益。

本书在病原学方面，比较详细地介绍了各型肝炎病毒的分生物学。病毒性肝炎的发病机理非常复杂，也有许多问题没有解决，为了便于读者参阅免疫发病机理的现状，在第二章的第一节介绍了病毒免疫的一般机理。在实验室检查这一章内介绍了各种与肝炎和肝病有关辅助诊断的化验项目和检查设施，重点在于阐明其原理和临床意义。在各型慢性活动性肝炎的治疗中，着重介绍了干扰素治疗，对其他药物治疗只略提及或作简单的介绍，因为多数缺乏严格的对照和远期的追踪，或临床试用病例太少。希望广大医务工作者继续努力，以创新的

精神和科学的态度发掘新的药物和治疗的方法。重症病毒性肝炎虽然经过近几年采取积极的综合疗法使病死率有所下降，但是它仍然是病毒性肝炎患者致死的根本原因。本书对重症病毒性肝炎的各种治疗措施作了比较详细的介绍。无症状肝炎病毒携带者人数众多，波及面广。病毒性肝炎，主要是乙型和丙型病毒性肝炎与肝硬化和原发性肝细胞癌有着毋庸置疑的联系，虽然发生率并不高，却是医务工作者和患者非常关切的问题。为此，本书另辟章节作了专题阐述。

本书参考文献主要取自1986~1993年中、英文期刊杂志，由于作者们所掌握的文种的限制，在浩瀚的图书文库中，我们所引用的很可能挂一漏万，加之水平有限，谬误之处在所难免，尚祈读者和专家们指正。

张 锋

1993年12月于
湖南医科大学

目 录

第一章 病毒性肝炎的病原学	(1)
第一节 概论.....	(1)
第二节 甲型肝炎病毒.....	(9)
第三节 乙型肝炎病毒.....	(15)
第四节 丙型肝炎病毒.....	(28)
第五节 丁型肝炎病毒.....	(36)
第六节 戊型肝炎病毒.....	(42)
第二章 病毒性肝炎的免疫发病机理	(48)
第一节 病毒感染后的一般免疫反应.....	(48)
第二节 各型病毒性肝炎的免疫发病机理.....	(66)
第三章 病毒性肝炎的病理学	(97)
第一节 肝脏的功能和肝腺泡结构.....	(97)
第二节 病毒性肝炎的病理学.....	(98)
第四章 病毒性肝炎的临床表现	(105)
第一节 病毒性肝炎的临床类型及临床表现.....	(105)
第二节 各种肝炎病毒所致病毒性肝炎的临床表现 特点.....	(112)
第三节 病毒性肝炎相关疾病的临床表现.....	(119)
第四节 几种特殊情况下病毒性肝炎的临床表现	(131)
第五章 病毒性肝炎的实验室检查	(140)

第一节	肝功能试验及其它实验室检查·····	(140)
第二节	肝炎病毒感染标志的检测·····	(173)
第三节	肝穿刺活体组织检查·····	(185)
第六章	病毒性肝炎的诊断与鉴别诊断·····	(192)
第一节	病毒性肝炎的临床诊断·····	(192)
第二节	病毒性肝炎的病原学诊断·····	(194)
第三节	病毒性肝炎的病理组织学诊断·····	(196)
第四节	病毒性肝炎的鉴别诊断·····	(196)
第七章	病毒性肝炎的治疗·····	(201)
第一节	急性病毒性肝炎的治疗·····	(201)
第二节	慢性乙型病毒性肝炎的治疗·····	(204)
第三节	慢性丙型病毒性肝炎的治疗·····	(223)
第四节	重型病毒性肝炎的治疗·····	(232)
第八章	肝炎后肝硬化·····	(260)
第一节	病因·····	(260)
第二节	临床表现·····	(263)
第三节	血清学检测·····	(269)
第四节	诊断·····	(272)
第五节	治疗·····	(274)
第六节	预后·····	(285)
第七节	肝炎、肝硬化与原发性肝细胞癌的关系 ·····	(286)
第九章	肝炎病毒携带者·····	(294)
第一节	乙型肝炎病毒 (HBV) 携带者·····	(294)
第二节	丙型肝炎病毒 (HCV) 携带者·····	(295)
第十章	病毒性肝炎流行病学和预防·····	(297)
第一节	甲型肝炎·····	(297)

第二节	乙型肝炎.....	(304)
第三节	丙型肝炎.....	(312)
第四节	丁型肝炎.....	(316)
第五节	戊型肝炎.....	(319)

■第一章 病毒性肝炎的病原学

第一节 概 论

病毒性肝炎是世界性传染病，特别是在亚洲、非洲、拉丁美洲等一些发展中国家肝炎病毒的感染率和病毒性肝炎的发生率均较高。按照肝炎病毒的生物学特性、临床和流行病学特征，病毒性肝炎可分为甲型病毒性肝炎、乙型病毒性肝炎、丙型病毒性肝炎、丁型病毒性肝炎和戊型病毒性肝炎。这五型病毒性肝炎分别由五种不同的肝炎病毒，即甲、乙、丙、丁和戊型肝炎病毒所引起。

肝炎的病毒病因的确立，最早见于20世纪初。MocDonald于1908年通过对急性黄色肝萎缩病例的研究，认为该病可能是由病毒所引起。40年代德国学者 Voegt、英国Mac Callum和美国 Havens等通过一系列人体实验证实肝炎确系由能通过细菌滤器的致病因子引起。根据早期的流行病学特征分析认为病毒性肝炎有两种，即感染因子经消化道途径侵入的传染性肝炎和经免疫接种、输血、注射、采用血清疗法而引起的血清性肝炎。1947年Mac Callum提议将传染性肝炎称为甲型肝炎，而将血清性肝炎称为乙型肝炎。

一、甲型肝炎病毒研究概况

尽管自40年代起就对甲型肝炎有所认识，但直到1973年才首次发现甲型肝炎病毒(HAV)。1967年Krugman在自然发生的

肝炎患者中分离到两株肝炎病毒，即当时称之为 MS-1 的 HAV 和称之为 MS-2 的乙型肝炎病毒 (HBV)。经人体感染实验证明，这两株病毒标本感染易感者后可分别出现甲型和乙型肝炎的临床特征。而且不同病毒感染的个体之间无交叉保护作用。1973 年 Feinston 从接受 MS-1 病毒株感染的志愿者粪便中，通过免疫电子显微镜观察到了直径为 27~30nm 的甲型肝炎病毒颗粒。1967 年 Deinhardt 等人用狨猴进行实验性感染获得成功。1973 年 Masoli 将肝炎病人的感染性标本给狨猴接种后，从狨猴的肝组织中分离出了 HAV CR326 病毒株。1979 年 Provost 首次将 HAV CR326 株接种到原代狨猴肝细胞和恒何猴胚肾细胞株中进行体外培养也获得成功。这些研究为后来 HAV 的生物特性和减毒或灭活 HAV 疫苗的研究打下了良好的基础。

现已知 HAV 为单链正股 RNA 病毒，曾归类于微小核糖核酸病毒科肠道病毒属 72 型。但通过近年来对 HAV 的基因结构的研究，发现 HAV 与脊髓灰质炎病毒等肠道病毒有明显的差异，故又重新分类，可能被列为微小核糖核酸病毒科中的肝病毒属。甲型肝炎病毒核酸 (HAV-RNA) 全长约为 7500 个碱基，分结构基因和非结构基因。结构基因编码 HAV 的核壳蛋白，该蛋白具有较强的抗原性，能刺激机体产生保护性抗体。到目前为止 HAV 只有一个血清型。HAV 感染后在潜伏期和黄疸前期均可从病人的粪便、胆汁和血清中找到病毒颗粒。用核酸杂交和 PCR 方法能检出 HAV-RNA。粪便中还可查到 HAV 的特异性抗原。随病程进展，血清中将出现抗 HAV 的 IgM 型和 IgG 型抗体。这些病毒感染的标志均为临床诊断和流行病学研究提供了可靠的观察指标。HAV 主要引起急性病毒性肝炎，包括急性无黄疸型肝炎、急性黄疸型肝炎、急性或亚急性重型肝炎和淤胆型肝炎。尽管个别甲型肝炎患者的病程比较迁延，并可较长期间歇性地从粪

便中排出病毒，但目前认为甲型肝炎不会转化为慢性。

二、乙型肝炎病毒研究概况

1965年Blumberg及其同事发现了澳大利亚抗原 (Australian antigen)，经过一系列临床观察证明澳大利亚抗原就是乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)，这是最早发现的肝炎病毒抗原。1970年Dane发现了成熟的HBV颗粒，称之为Dane氏颗粒，近20余年来，由于单克隆抗体和分子克隆等高新生物技术的应用，对HBV的本质有了深入的了解。从而对HBV的感染和预防研究也取得了重大的进展。HBV为双链环状DNA病毒。其外膜主要为HBsAg，其核心由核心抗原(HBcAg)、e抗原(HBeAg)、DNA多聚酶(DNA-P)和乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸(HBV-DNA)所组成。HBV-DNA含正链和负链。负链全长3200bp，包括HBV的全部基因，共4个开放读码框架(ORF)，即S、C、P和X区。各ORF之间相互重叠。不同HBV之间存在着基因变异，即使在同一血清型的HBV之间，HBV基因的变异也达10.4%。HBV基因变异与病毒的致病性有关。近年来很多研究表明从重症肝炎和慢性活动性肝炎患者中分离的HBV，其C区基因中均有基因点突变。由于这些突变改变了HBV的抗原成份，而激起了机体不同的免疫反应，使病情加重，病程迁延化。

HBV只能在高等灵长类动物体内生长和传代。黑猩猩是主要的对HBV敏感的动物。尽管HBV能在一些动物细胞株中进行体外培养，但病毒的复制和基因表达均不完全和不充分。转基因动物模型为HBV的研究提供了帮助。80年代初先后从地松鼠、土拨鼠和北京鸭等一些低等动物体内分离到了类似于HBV的肝炎病毒，与HBV一同归属于嗜肝DNA病毒科(hepadnaviridae)。这些动物的嗜肝DNA病毒的发现也促进了HBV生物学特性和发病机理的研究。

根据血清流行病学调查,HBV感染呈全球性分布,但各地区的感染率有所差异。HBsAg阳性率低于1%的为HBV低感染地区,HBsAg阳性率在2~10%之间为中度感染地区,HBsAg阳性率在10~20%时为高感染地区。HBV高感染地区主要为拉丁美洲、非洲和东南亚一些发展中国家,中国也是HBV高感染地区。在这些高感染地区内HBV是重症病毒性肝炎的主要病因,也能引起一些其它严重的肝病,如肝硬化或原发性肝细胞癌。这类患者HBV感染的标志物检出率高达80%以上。

Krugman于1971年把含有HBV的血清加热至100℃,1分钟能杀死HBV,并保留了HBV的抗原性。为乙型肝炎的疫苗预防打下了基础。1981年HBV疫苗首先在美国获准投入使用。并陆续地在全世界范围内推广。我国台湾1983年开始使用HBV疫苗接种以预防HBV的母婴传播,取得了比较好的效果。经过18个月的初步观察,HBsAg慢性携带者的阻断率达81%。我国大陆从1986年开始也陆续应用HBV血源性疫苗预防HBV感染。疫苗接种后人群中HBsAg的阳性率较接种前人群的HBsAg阳性率有所下降,特别是青少年HBsAg阳性率下降较为明显。由此可见,HBV疫苗进一步全面地扩大应用,在不远的将来在全球范围内控制HBV感染,且使与其有关的慢性肝病发病率明显下降。

三、丁型肝炎病毒研究概况

丁型肝炎是1977年意大利医生Rizetto在意大利南部地区HBsAg携带者中发现的。当时仅仅是通过免疫荧光技术发现肝细胞内有不同于HBV抗原的抗原物质,称之为 δ 抗原。1980年才从动物感染实验中发现了丁型肝炎病毒(HDV)颗粒。HDV有完整的病毒颗粒。表面为HBsAg,核心含有丁型肝炎病毒抗原(HDAg)和核酸(HDV-RNA)。HDV-RNA分子小,类似于植物类病毒。在病毒的复制和成熟的过程中,HDV-RNA能自身复

制，并可编码产生 HDAg。但病毒颗粒的装配和成熟需要有 HBsAg 或其它嗜肝病毒的表面抗原。因此，HDV 是一种有赖于 HBV 的缺陷性病毒。

HDV 感染为一世界性传染病，但有地方性流行的倾向。HDV 感染后，血清中将出现特异性标志物，抗 HDIgM 和 IgG 型抗体，HDAg 和 HDV-RNA。这些标志物均有助于丁型肝炎的临床诊断。

四、丙型肝炎病毒研究概况

70 年代初美国开始应用 HBsAg 检测技术筛选献血员。但排除了 HBsAg 阳性的血源后，输血后肝炎的发生率仍有 7~10%，而且其中 90% 以上 HBsAg 均阴性。后来又进一步排除了甲型肝炎病毒和其它已知病毒引起肝损害的可能性，将这种既非甲型肝炎病毒又非乙型肝炎病毒所致的输血后肝炎称之为输血后或肠道外传播的非甲非乙型肝炎。

Bradley 1985 年总结了自发现输血后非甲非乙型肝炎以来的 10 年间其病原学研究的有关资料，认为引起输血后非甲非乙型肝炎的病原可能为两种以上的病毒。其中之一感染黑猩猩后能引起肝细胞的细胞浆内形成管型样结构，因此将它称之为管型形成因子 (Tubule Forming Factor, TFA)。这种因子能通过 80nm 的过滤器，对氯仿敏感，是一种带脂蛋白包膜的 RNA 病毒。

1989 年以后由于非甲非乙型肝炎病毒基因克隆成功和建立了特异性抗体检测方法，使得输血后非甲非乙型肝炎病毒及其感染的研究取得了划时代的进展。引起输血后非甲非乙型肝炎的病毒被命名为丙型肝炎病毒 (HCV)，相应的疾病称之为丙型病毒性肝炎 (Hepatitis C)。通过免疫电镜发现包膜完整的病毒颗粒直径为 55nm，其核心颗粒约 33nm。丙型肝炎病毒核酸 (HCV-RNA) 为单链正股 RNA，全长 9400 余碱基。通过基因序列和结

构的比较分析, HCV类似于黄病毒科或瘟疫病毒属的病毒。

HCV的感染途径基本上与HBV的感染途径相似。不仅输血能传播丙型肝炎病毒,生活密切接触也是传播HCV的主要途径。还有一些迹象表明 HCV 也可以通过性接触传播和母婴传播。HCV感染的慢性转化率较高,慢性丙型病毒性肝炎的发生率高达50~70%。肝硬化和原发性肝细胞癌也与HCV感染有关。在无HBV感染的原发性肝细胞癌患者的血清中抗HCV阳性率为50~90%。在抗HCV阳性的原发性肝细胞癌患者的血清和肝组织中均能检出HCV-RNA,甚至HCV-RNA的复制体。

五、戊型肝炎病毒研究概况

1980年Khuroo和Wang在印度次大陆发现了经肠胃道传播的非甲非乙型肝炎。此型肝炎的临床经过和传播方式与甲型肝炎相似,但发病以青年人和成年人为主,病死率较甲型肝炎高,尤其是怀孕末期的孕妇,其病死率高达10~20%。现已从患者的粪便中分离出了该病毒颗粒,其直径约27nm。通过分子克隆技术已分离到了该病毒的克隆和病毒基因的全部序列。病毒基因为单链正股RNA,全长7200~7500碱基。病毒基因结构类似对嵌杯状病毒。现已将引起这一型肝炎的病毒称之为戊型肝炎病毒(HEV)。由HEV引起的肝炎称之为戊型肝炎(Hepatitis-E)。

六、肝炎病毒的重复感染

甲、乙、丙、丁和戊型肝炎病毒是目前已知的五型肝炎病毒。尽管它们都以肝细胞作为主要的靶细胞,但这些病毒的生物学特性则迥然不同,分别归属于不同的病毒科目(表1—1)。由于病毒抗原性的差异,肝炎病毒的相互感染不会出现交叉免疫,因此五种肝炎病毒均可分别以各种不同的结合方式同时或先后感染同一个体,造成多个肝炎病毒的重复感染。一般来说,两

个以上肝炎病毒的同时感染称之为混合感染(Mixed infection or coinfection),而先后不同时期的感染则称之为重叠感染(Superimposed infection)。我国为肝炎病毒感染的高发地区,肝炎病毒的重复感染比较常见。作者等研究了243例急性病毒性肝炎中的肝炎病毒多重感染。两种以上肝炎病毒的重复感染率达31.69%〔1〕。在重症肝炎和慢性肝炎中HBV和HDV的重复感染率分别为22.79%和22.10%〔2,3〕。在90例抗HCV阳性的病毒性肝炎患者的血清中HBV感染标志也阳性的有77例,阳性率为85.56%〔4〕。

肝炎病毒的重复感染主要有两个方面的影响:(1)肝炎病毒之间相互干扰。很多研究者观察到HBV和HDV的重复感染患者中HBV的复制标志减少,提示HBV的复制受到了干扰和抑制。这一现象也被用这两种病毒同时感染黑猩猩的实验所证实。两种以上肝炎病毒的重复感染,病毒之间相互干扰现象以肝炎病毒混合感染时较为明显。(2)肝炎病毒的重复感染使肝损害加重,病变迁延难以治愈。因此肝炎病毒重复感染是重症肝炎和慢性活动性肝炎病情变化的一个重要原因。作者等在肝炎病毒重复感染的研究中观察到了这一方面的影响,但未能发现肝炎病毒之间的相互干扰。这可能是因为干扰现象多见于肝炎病毒的混合感染,而我们所观察到的肝炎病毒的重复感染多为重叠感染之故。我国HBV慢性感染率和HBsAg携带率均较高,肝炎病毒的重复感染往往在这个基础上形成。由于乙型肝炎病毒感染的隐匿性,抗HBc-IgM不仅见于急性感染时,也见于慢性活动性肝炎或慢性感染病毒复制活跃时,因此在诊断肝炎病毒的混合感染时,不仅要以病史和某些病毒急性感染的标志为根据,而且还需要结合肝炎病毒感染标志物的动态观察和肝组织病理学改变来进行综合分析判断。

表1-1

五种肝炎病毒的特性

		HAV	HBV	HCV	HDV	HEV
分类		微小RNA病毒科	嗜肝DNA病毒科	黄病毒科	卫星病毒科	嵌杯病毒科
直径		27nm	42nm	30~60nm	36nm	27nm
基因组		线状正股RNA	环状双链DNA	线状正股RNA	环状负股RNA	线状正股RNA
基因组长度		7.5~7.8kb	3.2kb	9.4~10kb	1.7kb	7.6kb
复制酶*		病毒RDRP	病毒DDDP, RDDP	病毒RDRP	宿主肝细胞核复制酶	病毒RDRP
ORF	数	1	4(或6)	1	多个	3
囊膜		无	有	有	有	无
抗原	原	HAAG	HBsAg HBcAg HBcAg HBxAg	HCAG	IIDAg	HEAg
抗体	体	抗HAV	抗HBs, 抗HBc 抗HBe, 抗HBx	抗HCV	抗HDV	抗HEV
传播方式		粪→口	肠道外, 性传播 母--婴	肠道外, 性传播 母--婴	肠道外, 性传播 母--婴	粪→口
慢性感染		—	2~7%	50~70%	2~70%	—
致肝衰竭		罕见	常见	常见	多见	少(孕妇多见)
肝炎癌变危险		无	有	有	有	无

*RDRP, RNA依赖的RNA多聚酶; DDDP, DNA依赖的DNA多聚酶;
RDDP, RNA依赖的DNA多聚酶(逆转录酶)。

第二节 甲型肝炎病毒

甲型肝炎的流行病学和临床的研究已达半个世纪之久，但其病原体HAV到70年代初才首次被发现。发现了HAV之后的20余年来，对HAV的生物学性状，抗原性，乃至病毒的基因结构和变异都进行了全面的研究。本文将对HAV性状及最新研究进展作较全面的介绍。

一、一般性状

HAV是直径27~32nm的20面体立体对称的圆球形颗粒。外表无脂蛋白包膜，有壳粒样结构，由32个壳粒所组成；其核心为单链正股线状RNA(表1—2)。从感染的标本中分离到的HAV常含有空心 and 实心两种颗粒。Bradley证明HAV的空心颗粒的沉降系数为75~90S，而实心颗粒为150~160S。不同研究者从不同感染标本，如粪便和肝组织中分离出的HAV在氯化铯中的浮密度不尽相同，大致可分为 1.29g/cm^3 、 1.32g/cm^3 、和 $1.40\sim 1.48\text{g/cm}^3$ 三种。处于低浮密度 1.29g/cm^3 处的病毒颗粒几乎都是空心颗粒，而 $1.32\sim 1.34\text{g/cm}^3$ 和 $1.40\sim 1.48\text{g/cm}^3$ 的颗粒均为实心颗粒。两种浮密度不同的病毒在抗原性上未显示明显的不同，Dienstag等用从狨猴肝组织提取的浮密度为 1.34g/cm^3 的HAV作为抗原，以及用从人粪便中提取的浮密度为 1.40g/cm^3 的HAV为抗原分别免疫豚鼠，制备各自特异性的免疫血清，发现这两份血清分别与上述两种抗原均有明显的交叉反应。说明浮密度不同的HAV具有类似的免疫原性。

HAV对有机溶剂及物理化学因子的抵抗力较强，耐乙醚、耐酸、耐碱、耐高温。Siegl等观察到HAV对热和酸的抵抗力较脊髓灰质炎病毒强。HAV在pH2~10的范围内稳定。能耐受加热 60°C ，1小时，其 $T_{50,10}=61^\circ\text{C}$ ，而脊髓灰质炎病毒的 $T_{50,10}$