

病毒性肝炎

买凯 主编

内 容 提 要

全书十八章,系统深入地论述和探讨了病毒性肝炎的病原学、病理、免疫反应与免疫病理、流行病学、临床表现、诊断与鉴别诊断、治疗,以及有关的实验、检查方法等读者普遍关心的问题,结合反映了国内外在这些方面的新进展,对临床、科研工作具有较高的实用价值和指导作用。

病 毒 性 肝 炎

买凯 主编

责任编辑:关景明

河南科学技术出版社出版

河南第二新华印刷厂印刷

河南省新华书店发行

787×1092毫米32开 18.125印张 385千字

1982年8月第1版 1982年8月第1次印刷

印数:1—5,000册

统一书号 14245·22 定价 1.87元

主 编

买 凯

编 者

(按姓氏笔划为序)

王好礼	王美霞	买 凯	朱金凤	杨永年	沈元珊
陈本懋	李继昌	张覃沐	张振庚	金志宏	周震人
祝庆蕃	胡仲廉	赵世祯	赵国龙	姚仲寅	谢长义
寇平原	熊诗松				

前 言

病毒性肝炎是我国常见的传染病,对人民健康危害甚大,为了对防治工作提供参考资料,在河南医学院、河南省医学科学研究所领导和组织下,笔者将近年来病毒性肝炎的一些研究进展,结合我们在防治工作中的体会编写成为本册。由于病毒性肝炎研究工作正在深入开展,新的认识和技术方法不断出现,本书中对于一些理论和实际问题的叙述,将会有新的阐明和修正。本书的编写得到河南医学院及河南省医学科学研究所有关教研组和研究室,河南省肝炎研究协作组各兄弟单位的支持帮助。上海第一医学院戴自英教授,上海第二医学院江绍基教授,中国医学科学院病毒研究所刘崇柏副研究员等分别对本书部分章节作了审阅和修改;我国从事病毒性肝炎研究和防治工作的一些专家崔振宇、汪俊韬、张孝秩、庞其芳、周翊钟、陶其敏、闻玉梅、姚光弼、顾彬昌、胡宗汉、范殿英、徐鸟格、以及河南科技出版社各位同志热情对编写工作提出了宝贵意见和惠赠技术资料,谨致衷心感谢。由于我们理论水平不高和实践经验欠缺,本书中错误的地方在所难免,恳切希望得到指正。

编 者

1982年3月

目 录

第一章 病原学.....	(1)
第一节 概说.....	(1)
第二节 甲型肝炎病毒.....	(2)
第三节 乙型肝炎病毒.....	(7)
第四节 非甲非乙型肝炎病毒.....	(28)
第五节 引起肝炎的其他病毒.....	(34)
第二章 病理学.....	(41)
第一节 急性轻型肝炎.....	(41)
第二节 急性重症肝炎.....	(42)
第三节 亚急性重症肝炎.....	(43)
第四节 迁延性肝炎.....	(45)
第五节 慢性肝炎.....	(46)
第六节 慢性乙型肝炎表面抗原携带者.....	(49)
第七节 肝炎后肝硬化.....	(50)
第八节 肝硬化和肝细胞癌与HBV的关系.....	(51)
〔附一〕 地衣红染色法.....	(54)
〔附二〕 免疫酶标定位法.....	(55)
第三章 肝脏的亚微结构.....	(61)
第一节 正常肝细胞和肝脏的亚微结构.....	(61)
第二节 病毒性肝炎肝脏亚微结构.....	(64)
第三节 肝细胞内病毒颗粒.....	(67)
第四节 肝脏病的电镜诊断.....	(69)

〔附〕 病毒性肝炎病毒颗粒的电子显微镜检查法.....	(70)
第四章 免疫反应及免疫病理.....	(74)
第一节 甲型肝炎的免疫反应.....	(74)
第二节 甲型肝炎的免疫病理.....	(76)
第三节 乙型肝炎的免疫反应.....	(77)
第四节 乙型肝炎的免疫病理.....	(80)
第五节 乙型肝炎的生物学分型.....	(89)
第六节 乙型肝炎发病机理的设想.....	(97)
第七节 非甲非乙病毒性肝炎的免疫反应.....	(101)
第五章 流行病学.....	(107)
第一节 甲型肝炎传染源.....	(107)
第二节 甲型肝炎传播途径.....	(109)
第三节 甲型肝炎人群易感性.....	(112)
第四节 甲型肝炎流行特征.....	(113)
第五节 乙型肝炎流行病学简史.....	(117)
第六节 乙型肝炎传染源.....	(118)
第七节 乙型肝炎传播途径.....	(120)
第八节 人和动物对乙型肝炎的易感性.....	(133)
第九节 乙型肝炎流行特征.....	(136)
第十节 非甲非乙型肝炎.....	(148)
第六章 临床表现.....	(158)
第一节 临床分型.....	(158)
第二节 临床表现.....	(160)
第三节 肝外表现.....	(168)
第四节 预后.....	(184)
第七章 重症病毒性肝炎.....	(193)
第一节 概说.....	(193)
第二节 发病机理及代谢紊乱.....	(193)

第三节	临床表现	(198)
第四节	诊断和鉴别诊断	(201)
第五节	预后	(201)
第六节	治疗	(202)
第八章	诊断及鉴别诊断	(211)
第一节	各种临床类型的诊断依据	(211)
第二节	特异性血清学诊断	(215)
第三节	SGPT的诊断意义	(223)
第四节	黄疸型肝炎的鉴别	(225)
第五节	郁疸型肝炎与肝内外梗阻性黄疸的鉴别	(227)
第六节	甲型肝炎与乙型及非甲非乙型肝炎的鉴别	(229)
第九章	肝炎后肝硬变	(238)
第一节	概说	(238)
第二节	病毒性肝炎与肝硬变的关系	(239)
第三节	临床表现	(240)
第四节	诊断和预后	(241)
第十章	乙型肝炎病毒感染与原发性肝癌	(244)
第一节	原发性肝癌患者的HBV感染	(244)
第二节	原发性肝癌细胞内HB _s Ag及HB _c Ag的检出	(250)
第三节	肝硬变的HBV感染与原发性肝癌	(250)
第四节	HBV感染者发生肝癌的相对危险性	(251)
第五节	黄曲霉毒素在HPV致癌过程中的作用	(254)
第六节	HBV感染可能是原发性肝癌直接病因的 实验证据	(256)
第七节	HBV感染者发生肝癌的早期诊断	(257)
第十一章	病毒性肝炎与临床各科的关系	(262)
第一节	医院人员与病毒性肝炎	(262)
第二节	肾脏病单位和肿瘤单位的病毒性肝炎	(266)

第三节	妊娠与病毒性肝炎	(270)
第四节	婴儿病毒性肝炎	(273)
第五节	病毒性肝炎的眼科问题	(277)
第十二章	治疗	(283)
第一节	一般治疗原则和疗效判断	(283)
第二节	治疗病毒性肝炎的药物	(288)
第三节	病毒性肝炎的辨证论治	(305)
第四节	中草药治疗病毒性肝炎的实验研究	(312)
第十三章	预防	(323)
第一节	管理传染源	(323)
第二节	切断传播途径	(325)
第三节	中草药预防	(327)
第四节	隔离与消毒	(329)
第十四章	免疫预防	(336)
第一节	概说	(336)
第二节	人工被动免疫的作用原理及使用方法	(336)
第三节	人工被动免疫的效果观察	(339)
第四节	人工被动免疫推荐方案及评价	(345)
第五节	人工自动免疫简介	(348)
第六节	人工自动免疫作用原理	(350)
第七节	人工自动免疫效果观察及副作用	(353)
第八节	人工自动免疫推荐方案和一些进展	(363)
第十五章	常用肝功能试验的临床意义及方法	(372)
第一节	概说	(372)
第二节	血清酶变化	(374)
第三节	胆色素代谢	(382)
第四节	蛋白质代谢	(384)
第五节	凝血机能障碍	(387)

第六节	血清胆汁酸代谢	(389)
第七节	肝功能试验的合理选择	(392)
第八节	实验室质量管理措施	(394)
第九节	常用肝功能实验方法	(399)
第十六章	特异性血清学实验 方 法	(435)
第一节	甲型肝炎病毒抗原抗体检测	(436)
第二节	乙型肝炎表面抗原抗体检测	(440)
第三节	乙型肝炎表面抗原亚型检测	(449)
第四节	乙型肝炎e抗原抗体及亚型检测	(467)
第五节	乙型肝炎核心抗原抗体检测	(484)
第六节	乙型肝炎病毒DNA聚合酶检测	(492)
第七节	非甲非乙型肝炎抗原抗体检测	(495)
	〔附〕 浓缩剂 (Lymphogel) 的制备	(499)
第十七章	非特异性血清学实验 方 法	(504)
第一节	循环免疫复合物检测	(504)
	〔附〕 台盼蓝染色法	(511)
第二节	非特异性肝病 (Arai) 抗 原 抗 体 检 测	(514)
第三节	自身免疫反应抗体检测	(518)
第四节	总补体和C3 检 测	(521)
第五节	免疫球蛋白的检测	(526)
第六节	甲胎蛋白检测	(533)
第十八章	细胞免疫测定 法	(539)
第一节	2, 4-二硝基氯代苯 (DNCB) 迟发型皮肤超敏试验	(541)
第二节	植物血凝素 (PHA) 皮肤试验	(544)
第三节	乙型肝炎表面抗原皮肤试验	(546)
第四节	玫瑰花结形成试验 (RFT)	(547)
第五节	氘化胸腺嘧啶核苷掺入淋巴细胞转化试验	

(³ H-TdRLT)	(552)
第六节 白细胞游走抑制试验	(555)
第七节 白细胞粘附抑制试验	(559)
本书所用英文缩写词表	(564)

第一章

病 原 学

第一节 概说

人类肝炎病毒的研究近十余年来有了很大进展。1965年 Blumberg 发现 澳 大 利 亚 抗 原，明确了它与肝炎的关系以来，对乙型肝炎病毒（hepatitis B virus, HBV）的结构、复制、免疫特性、感染过程以及免疫预防的应用，都进行了深入的研究。然而，乙型肝炎病毒体外培养尚未成功，进一步研究体外培养的条件和方法是当前迫切的课题之一。

甲型肝炎病毒（hepatitis A virus, HAV）组织培养的初步成功，HAV 和 抗-HAV 检测方法的相继建立，正推动着甲型肝炎的病原学、血清学诊断及疫苗研制不断地向前发展。

近年对非甲非乙型肝炎病毒（non-A non-B hepatitis virus）的研究，广泛的从流行病学调查、疑似病例血清中抗原的检测，电子显微镜下黑猩猩肝脏中病毒颗粒的观察，动物感染实验研究，不断有新的发现，预示着对这组病毒的确认将有突破。初步的研究表明，非甲非乙型肝炎至少系两型以上病毒所引起，在人群中有广泛的传播，可形成慢性过程。该组病毒可能与乙型肝炎病毒一样，对人类健康有着严重危害。

可以引起肝炎的其他病毒,如巨细胞病毒、EB病毒(Epstein-Barr virus)等,在世界某些地区有不同程度流行,在我国肝炎中的重要性和与慢性肝脏疾病的关系,须予重视。

对于人类肝炎病毒的研究已经积累了丰富的资料。本章仅就与防治工作有关的部分加以叙述。

第二节 甲型肝炎病毒

一、结构及形态^(1,2)

甲型肝炎病毒(HAV)是直径平均27nm的20面对称体颗粒,含有四个主要多肽,分子量分别为34,000、25,000、23,000、9,000道尔顿。

在肝脏中分离的甲型肝炎抗原(hepatitis A antigen, HA Ag)在氯化铯中颗粒浮密度为 $1.34\text{g}/\text{cm}^3$,从粪便中分离者为 $1.32\sim 1.40\text{g}/\text{cm}^3$ 。这些病毒颗粒在肝脏内只存在于细胞浆中,细胞核内则无。提纯的病毒核酸经胰核糖核酸酶处理,可消除其传染性,故认为系小型RNA病毒。从其直径、浮密度、核酸型和在肝细胞内位置,以及对理化因素的稳定性表明,它同肠道病毒族密切相关,或可认为HAV属于小RNA病毒科。Siegl等⁽³⁾报告由粪便提纯的HAV颗粒经化学处理后可释放出单股核酸链。这些核酸链在用pH2.9, 50°C 30分钟处理时可被水解,而DNA链则不能,由此证明其为单链RNA。这一结论已为国际病毒分类委员会(ICTV)公认。在电子显微镜下,HAV表现为饱满的实颗粒及空虚颗粒,其比例与不同临床表现有关。浮密度小于 $1.30\text{g}/\text{cm}^3$ 的颗粒一般是空的,没有核酸。二者均能被甲型肝炎病人恢复

期血清所凝集，表明具有相同抗原性。感染性也相似，而以 $1.34\text{g}/\text{cm}^3$ 浮密度者为强。HAV病毒颗粒沉降系数为160S左右，未发现类似HBV的过多外壳衣膜物质及病毒核心。有报告描述HAV的致密核心，可能是颗粒中央有较大的电子密度所致。关于HAV的颗粒形态，庞其芳⁽⁴⁾等从甲型肝炎粪便粗提液中，以直接负染电子显微镜法观察，在成堆的颗粒中可见四种情况：①正常病毒颗粒：圆形、电子穿透均匀，平均直径为27.5nm左右、约占整堆病毒的2/3~3/4不等；②空心病毒颗粒：圆形、中空，除个别较大者直径达32nm外，绝大多数直径在27nm左右；③致密核心病毒颗粒：每个颗粒中央区或偏一面的中央区有致密的部分，呈圆形，直径在14~19nm左右；④较大病毒颗粒：直径30~32nm左右。后两种颗粒报道不多，作者认为这两种颗粒明显参与凝集，表面及周围带有抗体堆聚物，即抗体桥，且常见于患者标本中，故应视为病原体的一种成分。

二、复制及抗原性

实验研究认为：HAV在肝细胞内复制，由窦状隙释入血循环，经胆小管进入胆道系统，最后从肠道经粪便排出。虽曾设想病毒在肠内复制，但经静脉感染动物时，肠道上皮细胞内无病毒存在的证据。人类经口感染后可能在肠内复制，但乏直接证据。急性期中HAV存在于淋巴样组织内与很早出现体液免疫相一致，但不表示HAV在肝脏外器官复制，同样如肾小球内可有HAV与抗-HAV复合物的沉积，亦不是HAV在肾内复制的证据。

世界各国已分出许多株HAV，在免疫学上似无差异或属基本相似。由人类及高级灵长类动物的粪便、胆汁、肝脏

及血清中所分出的HAV颗粒具有相同的抗原免疫性,不表明HAV存在不同亚型病毒株。近年有报告⁽⁴⁾收集莫斯科、亚洲、东德地区甲型肝炎患者粪便中的病毒标本,采用美国及苏联抗-HAV试剂,应用固相放射免疫测定法(solid phase radioimmunoassay,SPRIA)标定HAV及病毒特异性抗体血清免疫丙种球蛋白,发现HAV抗原性不全一致,其特异性中和试验,提示可能存在着三种不同的HAV血清型,其意义有待进一步证实和阐明。

三、实验动物及组织培养^(2,5,8)

黑猩猩和两种南北狨猴、白须狨(*Sagustinus mystax*)和rufienter狨对甲型肝炎病毒易感。在易感狨猴体内实验,HAV潜伏期约为三周。连续通过动物感染后潜伏期缩短,易感性增强,肝细胞内HAV滴度增高。狨猴在自然栖息地和捕获时未发现曾有HAV感染。黑猩猩则于捕获时大多数皆有抗-HAV存在,表示早已暴露于HAV并对实验感染有免疫性。在人保护监管中出生养育的黑猩猩血清抗-HAV则为阴性,并对HAV易感。黑猩猩已被证明是对HAV和HBV皆易感的唯一非人灵长类动物,对HAV感染呈隐性经过,狨猴偶可因感染致死。以上两种动物未发现有HAV慢性感染。

动物接种感染后1~2周肝细胞内证实有HAV存在,最高含量在接种后20~25天,持续存在八周。接种后12天出现病毒血症,一般在潜伏后期和SGPT高峰前最明显,为期短暂。病毒血症持续仅数日,未发现慢性病毒血症存在。这一特性表明HAV很少可经输血传播。粪便中HAV的排出于SGPT上升达高峰或黄疸出现前开始,最早可于感染后最

初两周内有低滴度出现，也可迟至深色尿出现16天后测出。

实验感染及流行病学观察证明：HAV早期从粪便中排出与患者粪便早期具有传染性相一致。不同病程阶段排出HAV颗粒的浮密度不同，低密度空心颗粒出现较早，实心颗粒出现较晚。有报告提示粪便中排出病毒的浮密度与病变的严重性成正比。未发现由粪便慢性排毒现象。

HAV研究的进展是1979年 Provost 等^(8,7)报告体外组织培养初步获得成功。应用HAVCR326毒株在白狨猴体内通过5次，并在有唇狨猴(*S. Labiatus*)体内通过26次后，将此病毒接种于有唇狨猴正常肝脏，作人工细胞培养观察；经直接免疫荧光法检查，发现早于接种后第八天，在一些过度增殖的肝细胞样上皮细胞中见到细微的胞浆荧光颗粒，受感染肝细胞样细胞的数量和荧光颗粒数与日俱增，于23天收集培养时75~100%的细胞含有大量颗粒，而其它类型作为对照的细胞中则不存在。所见病毒颗粒不引起细胞病理变化。此病毒曾经多种方法包括：特异性免疫荧光阻断法、血清中和试验、免疫粘附血凝法，放射免疫测定，皆证实为HAV。

由于狨猴的来源有限，试图寻找替代的细胞培养系统，经改用恒河猴胎肾细胞培养（名为FRhK6细胞株），该细胞为上皮样，最大总体倍增数为12。接种后3天细胞内即测出特异性免疫荧光颗粒，数周后遍及细胞层，未发现细胞病变。病毒经连续通过后，发生荧光颗粒的潜伏期缩短，由这些细胞中获得病毒量亦多，于第五及第六次收集所获得病毒传染性滴度，每毫升多为 $10^6 \sim 10^7$ 传染单位。第五次通过后收集的病毒保持其对有唇狨猴的传染能力。对此病毒已继续8

次传代。原始接种滴度计算为 $2.9 \times 10^{-2.8}$ 。上述实验的意义在于初步建立了获得大量病毒抗原的方法，以供血清学试验和制备甲型肝炎疫苗。

Provost等⁽⁸⁾观察HAV曾在人类二倍体肺成纤维细胞内复制，此种细胞常用以制备疫苗，研究HAV在此细胞株中复制的条件及方法，有可能导致HAV大量组织培养的进一步解决。HAV经在猕猴传6代后接种于非洲绿猴肾细胞培养，可复制和传代。并已进一步证实，甲型肝炎病人粪便标本可直接感染和缓慢在非洲绿猴肾细胞中生长，用免疫荧光法检测第一代的感染细胞，于八周后才显现荧光；第二代于第五周显现荧光。HAV在细胞培养中的传播是通过细胞与细胞间的途径，而不是一般由细胞释放病毒到培养液再进入另一敏感细胞。为此，要使病毒培养成功，须注意传代材料要选取于荧光染色显现甲型肝炎抗原最多的时候，并应用胰酶消化感染细胞，将感染细胞接种到新的敏感细胞中⁽⁸⁾。

应用原代非洲绿猴肾培养，发现不同地区所分离三株HAV中，以澳洲株为最好。此澳洲株从粪便中直接分离成功，提示各株间存在着生物学特性的差别。因此似应研究不同地区所分出的毒株，在不同条件下生长的可能性。

我国浙江卫生实验院⁽⁹⁾研究发现猕猴对HAV易感并利用其分离出一株甲型肝炎病毒，名为杭州甲—1A型，是我国第一株，在国际上除前述美国分出的CR326外，此系第二株，目前亦在进行该株病毒的体外培养研究。我国对HAV易感动物猕猴的发现，将推动甲型肝炎病原学研究工作的深入开展。

四、抵抗力

在外环境中HAV耐酸(pH3),耐乙醚,于20%乙醚中12小时4℃时仍稳定。耐热:60℃1小时部分灭活,100℃5分钟才能全部灭活。紫外线1.1瓦照射1分钟全部灭活。1:4,000甲醛37℃3天全部灭活。零下20℃贮存数年仍保持其感染性。百万分之一游离氯30分钟不能灭活。非离子型祛污剂不能破坏其传染性。

第三节 乙型肝炎病毒

一、结构及复制⁽¹⁰⁻¹⁶⁾

乙型肝炎病毒(HBV)属于脱氧核糖核酸(DNA)病毒,组织培养尚未成功。HBV与其相关抗原颗粒在电镜下有三种不同形态图1—1。直径22nm的小球形颗粒最多;直径相同、长度可超过200nm的管形体次之;直径42nm的大球状颗粒即Dane颗粒最少,此为双层结构。小球体、管状体及Dane颗粒的

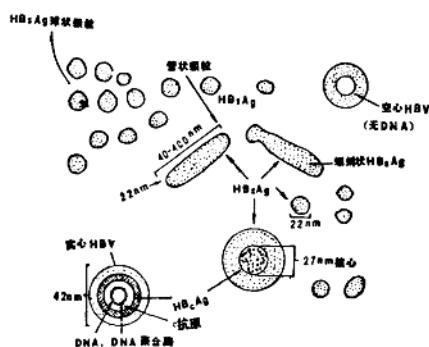


图1—1 HBV抗原颗粒示意图(仿Koff)