

慢性肝炎

CHRONIC HEPATITIS

秦绍明 编著



天津科学技术出版社

责任编辑：罗愉先

慢性肝炎

秦绍明 编著

天津科学技术出版社出版、发行

天津市赤峰道130号

中国人民解放军运输工程学院印刷厂印刷

开本787×1092毫米 1/32 印张 11.5 插页1 字数250 000

1989年12月第1版

1989年12月第1次印刷

印数：1—4 000

ISBN 7-5308-0719-6/R·208 定价：5.70元

前 言

慢性肝炎是一种常见病、多发病。在各种病因所致的慢性肝炎中，以慢性乙型肝炎最为常见。全世界约有2.5亿人、我国约1亿人携带乙型肝炎病毒，在这些携带者中，约40%肝脏有不同程度的慢性炎症病变。本书以慢性乙型肝炎为重点，较系统地阐述了慢性肝炎的病因、组织学分类、自然病程、免疫机理、临床类型、诊断方法、鉴别诊断、预后、治疗和预防等问题。

慢性肝炎属难治性疾病。本书参考近年研究进展，并结合亲身实践经验，以较多篇幅介绍慢性肝炎的各种药物治疗及其临床疗效评价方法。笔者以国产聚肌胞治疗慢性乙型肝炎，通过10多年临床研究，发表学术论文10余篇，在本书专列一章予以介绍；其中部分内容曾在美国39届肝病年会上交流，并应邀赴美国迈阿密大学肝病中心讲学，受到著名肝病专家Eugene R. Schiff教授的关注。

承蒙中华传染病和寄生虫病学会主任委员、著名传染病专家田庚善教授对本书给予精心审阅并作序，谨此致谢。本书是在天津254医院传染病科工作期间完成的。在此书即将出版，笔者调入北京军区总医院肝病研究所工作之际，对254医院的领导和同事们深怀留恋之情，并对他们在工作中给予的大力支持和密切合作深表谢意。

本书酝酿和编写过程历时10年，虽经多次修改，力求对读者有实际参考价值，但由于笔者学识浅薄，经验不足，错误和不当之处在所难免，恳望同道专家和读者不吝批评指正。

秦绍明

1989年6月

序

慢性肝炎是我国的常见病、多发病之一，严重地影响我国社会主义的生产和广大人民的生命健康。慢性肝炎患者不但长期不能生产劳动，而且有可能发生肝硬化、肝衰竭甚至肝癌。目前对于慢性肝炎的诊断、治疗和预防都还存在不少的问题，迫切需要解决；在具体病人的诊断和治疗方面也存在不少的混乱现象，迫切需要澄清。秦绍明主任医师长期从事肝炎的临床工作，对慢性肝炎的诊断治疗积累了丰富的经验。本书结合国内外的最新进展以及作者本人的实践经验，对慢性肝炎的各个方面进行了比较全面的论述，是一本比较好的参考书。本书的特点之一是实用性较强，不但对慢性肝炎的病因、诊断和治疗均有比较详细比较具体的叙述，而且对于如何评价慢性肝炎的治疗药物也进行了较为科学的介绍，对广大读者的临床工作和科学研究可能有较大的帮助。

田庚善

1989年3月

目 录

第一章 慢性肝炎的病因..... (1)

- 一、乙型肝炎..... (4)
- 二、非甲非乙型肝炎..... (18)
- 三、丁型肝炎..... (23)
- 四、自身免疫性肝炎..... (30)
- 五、药物性肝炎..... (32)
- 六、酒精性肝炎..... (34)
- 七、肝豆状核变性..... (35)
- 八、 α_1 -抗胰蛋白酶缺乏症..... (36)
- 九、其它..... (37)

第二章 慢性肝炎的组织学分类..... (40)

- 一、正常肝脏的组织结构..... (40)
- 二、肝炎的基本组织学改变..... (44)
- 三、我国对慢性肝炎的组织学分类..... (47)
- 四、国外对慢性肝炎的组织学分类..... (49)
- 五、近年对慢性肝炎的组织学分类..... (53)
- 六、我院病例的组织学分析..... (58)

第三章 慢性乙型肝炎的自然史..... (65)

- 一、乙型肝炎的血清学..... (65)

二、慢性乙型肝炎的临床表现·····	(74)
三、HBeAg阳性慢性乙型肝炎·····	(75)
四、HBeAg/抗-HBe的血清转换·····	(77)
五、抗-HBe阳性状态·····	(80)
六、慢性乙型肝炎自然史的分期·····	(82)
七、慢性乙型肝炎的再活动·····	(86)
八、肝硬化和肝细胞癌·····	(89)

第四章 慢性乙型肝炎的免疫机理····· (93)

一、Dudley假说及细胞免疫·····	(93)
二、Eddleston假说及自身免疫·····	(101)
三、Chisari假说及免疫调节·····	(107)
四、Bianchi假说及免疫病理·····	(110)
五、关于免疫机理的小结·····	(114)

第五章 慢性肝炎的临床类型····· (119)

一、慢性迁延性肝炎·····	(119)
二、慢性活动性肝炎·····	(127)
三、肝炎肝硬化·····	(138)
四、慢性HBsAg携带者·····	(149)

第六章 慢性肝炎的转归····· (160)

一、慢性乙型肝炎的转归·····	(160)
二、慢性非甲非乙型肝炎的转归·····	(170)
三、慢性丁型肝炎的转归·····	(174)
四、自身免疫性肝炎的转归·····	(175)

第七章 慢性肝炎的诊断方法..... (180)

- 一、问诊..... (180)
- 二、体格检查..... (181)
- 三、肝功能试验..... (182)
- 四、肝炎血清学诊断..... (188)
- 五、免疫功能试验..... (204)
- 六、肝活组织检查..... (206)
- 七、影像检查..... (213)
- 八、其它检查..... (214)

第八章 慢性肝炎的鉴别诊断..... (217)

- 一、不同病因的慢性肝炎..... (218)
- 二、占位性肝脏病变..... (221)
- 三、代谢性肝脏疾病..... (222)
- 四、感染性疾病的肝脏病变..... (224)
- 五、自身免疫性疾病..... (227)
- 六、胆道疾病..... (229)
- 七、心脏疾病..... (231)
- 八、肾脏疾病..... (232)
- 九、内分泌疾病..... (233)
- 十、获得性免疫缺陷综合征..... (235)

第九章 慢性肝炎的治疗..... (240)

- 一、抗肝损伤药物..... (240)
- 二、免疫抑制药物..... (253)
- 三、免疫刺激药物..... (260)

四、抗病毒药物.....	(275)
五、中医辨证施治.....	(290)
第十章 聚肌胞治疗慢性乙型肝炎.....	(296)
一、聚肌胞抗病毒的作用机理.....	(296)
二、聚肌胞的临床疗效.....	(300)
三、聚肌胞的不良反应及用药方法探讨.....	(305)
四、聚肌胞与其它药物联合应用.....	(308)
第十一章 慢性肝炎的药物选择及评价.....	(316)
一、慢性肝炎的治疗方法和药物选择.....	(316)
二、慢性肝炎的药物评价方法.....	(324)
三、当前肝炎药物评价存在的问题.....	(333)
第十二章 慢性肝炎的预防.....	(337)
一、乙型肝炎的传播方式.....	(337)
二、乙型肝炎的消毒药物.....	(341)
三、乙型肝炎的免疫预防.....	(345)
四、非甲非乙型肝炎的预防.....	(352)
五、丁型肝炎的预防.....	(354)

第一章 慢性肝炎的病因

慢性肝炎是指病程超过半年以上的肝脏炎症性改变，它包括从轻微的炎症到肝硬化的一系列病理变化。

由于许多致病因素均可引起慢性肝炎，故Trowell (1978年) 和Greenbergerl (1979年) 等先后提出，慢性肝炎是一个临床综合征。这种意见，已得到医学界的普遍赞同。目前已知，病毒、药物、酒精和遗传代谢性疾病等，均可引起慢性肝炎。这些因素虽在性质上彼此相差很大，但可引起临床及病理上相同的表现。关于慢性肝炎的病因，近年一些权威性论著中的记载虽略有不同，但基本上是一致的(表1·1)。

表1·1 近年论著中记载的慢性肝炎病因

Zakim等主编： 《肝脏病学》 初版，1982年	Sherlock著： 《肝胆系统疾病》 第7版，1985年	Wyngaarden等主编： 《希塞尔内科学》卷5 第17版，1985年
乙型肝炎病毒	乙型肝炎病毒	慢性病毒感染
非甲非乙型肝炎	非甲非乙型肝炎	乙型肝炎
药物	药物	乙型肝炎重叠丁型肝炎
“狼疮样”肝炎	“狼疮样”肝炎	非甲非乙型肝炎
肝豆状核变性	肝豆状核变性	药物和毒素
α_1 -抗胰蛋白酶缺乏症	α_1 -抗胰蛋白酶缺乏症	肝豆状核变性
原发性胆汁性肝硬化	酒精	α_1 -抗胰蛋白酶缺乏症
	风疹病毒	特发性(“自身免疫”?)
	巨细胞病毒	

可引起慢性肝炎综合征的疾病，主要有乙型肝炎、非甲非乙型肝炎、丁型肝炎、自身免疫性肝炎、药物性肝炎、酒精性肝炎、肝豆状核变性、 α_1 -抗胰蛋白酶缺乏症以及其它病毒感染等。在我国，以乙型肝炎引起的慢性肝炎最为常见，因此，在慢性肝炎防治和研究工作中，应把慢性乙型肝炎放在首位。另方面，不同病因所致的慢性肝炎，除具有共同的组织学表现外，还各有其相应的临床特点、病程和转归，对治疗的反应和预防办法也有所不同，因此，对慢性肝炎患者应力求查明病因。

由于肝炎病毒是慢性肝炎最常见的致病因素，因而病毒性肝炎相关的抗原、抗体等特异性物质的名称及其英文缩写，在本书各章中将会经常遇到。为阅读方便起见，将这些名称及其英文缩写集中列在表1·2。

表1·2 病毒性肝炎相关的抗原、抗体等特异性物质的
名称及其英文缩写

1. 甲型肝炎
甲型肝炎病毒: HAV
甲型肝炎抗原: HAAg
抗甲型肝炎病毒的抗体: 抗-HAV
抗甲型肝炎病毒IgM抗体: 抗-HAV IgM
抗甲型肝炎病毒IgA抗体: 抗-HAV IgA
抗甲型肝炎病毒IgG抗体: 抗-HAV IgG
甲型肝炎病毒核糖核酸: HAV-RNA
2. 乙型肝炎
乙型肝炎病毒: HBV
乙型肝炎病毒完整颗粒: Dane颗粒
乙型肝炎表面抗原: HBsAg
抗乙型肝炎表面抗原的抗体: 抗-HBs

乙型肝炎核心抗原, HBcAg

抗乙型肝炎核心抗原的抗体: 抗-HBc

抗乙型肝炎核心抗原IgM抗体: 抗-HBc IgM

抗乙型肝炎核心抗原IgG抗体: 抗-HBc IgG

抗乙型肝炎核心抗原IgA抗体: 抗-HBc IgA

乙型肝炎e抗原 HBeAg

抗乙型肝炎e抗原的抗体: 抗-HBe

乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸: HBV-DNA

乙型肝炎病毒DNA多聚酶: DNAp

乙型肝炎前S₁抗原: 前S₁抗原

抗乙型肝炎前S₁抗原的抗体: 抗-前S₁

乙型肝炎前S₂抗原: 前S₂抗原

抗乙型肝炎前S₂抗原的抗体: 抗-前S₂

乙型肝炎X抗原: HBxAg

抗乙型肝炎X抗原的抗体: 抗-HBx

3. 非甲非乙型肝炎

肠道传播的非甲非乙型肝炎: HNANB(E)

肠道外传播的非甲非乙型肝炎: HNANB(p)

非甲非乙型肝炎: HNANB

4. 丁型肝炎

丁型肝炎病毒: HDV (δ因子)

抗丁型肝炎病毒的抗体: 抗-HD (抗-δ)

抗丁型肝炎病毒IgM抗体: 抗-HD IgM

丁型肝炎抗原: HDAg (δ抗原)

丁型肝炎病毒核糖核酸: HDV-RNA

5. 其它病毒

巨细胞病毒: CMV

Epstein-Barr病毒: EBV

一、乙型肝炎

乙型肝炎是由乙型肝炎病毒（HBV）感染所致。自从Blumberg（1965年）发现乙型肝炎表面抗原（HBsAg）以来，各国对乙型肝炎的病原学、流行病学及临床特点，已进行了大量研究。

（一）乙型肝炎病毒

乙型肝炎病毒（HBV）是一种复杂的小分子脱氧核糖核酸（DNA）病毒。HBV与土拨鼠肝炎病毒（WHV）、地松鼠肝炎病毒（GSHV）和鸭肝炎病毒（DHBV）同属嗜肝DNA病毒族。

1. 乙型肝炎病毒的结构

完整的HBV颗粒又称Dane颗粒。它的外部成分为乙型肝炎表面抗原（HBsAg），最初称澳大利亚抗原（简称澳抗）。它的内部成分称核心。在核心内含有乙型肝炎核心抗原（HBcAg）、乙型肝炎e抗原（HBeAg）、乙型肝炎X抗原（HBxAg）、DNA多聚酶（DNAP）和一个部分双链的环形脱氧核糖核酸分子（HBV-DNA）。

循环中的Dane颗粒呈球形，直径为42nm（纳米），非感染性HBsAg颗粒呈小球形或管形，直径为22nm（图1·1）。

近年来，有关HBV-DNA的分子生物学研究，已经有了很大进展。现已知，HBV-DNA的结构呈环形，部分双链，含3,200个核苷酸。它的一条链为长链，又称负链，另一条链为短链，又称正链。短链有一段不完全区，因此，

HBV-DNA有一段单链区。此区在不同病毒颗粒的长度有所改变，约占HBV-DNA全长的10~50%。

HBV-DNA的长链包含全部基因组信息，其核苷酸序列有4个开放读框（open reading frame, ORF），分

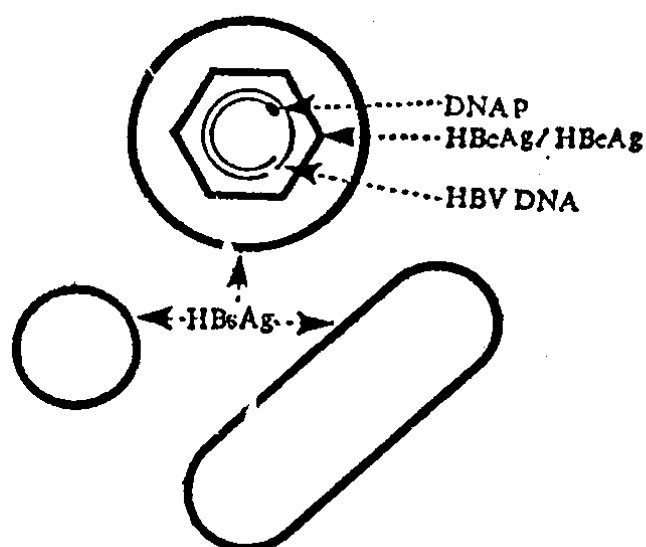


图1·1 乙型肝炎病毒（HBV）颗粒和非感染性HBsAg颗粒

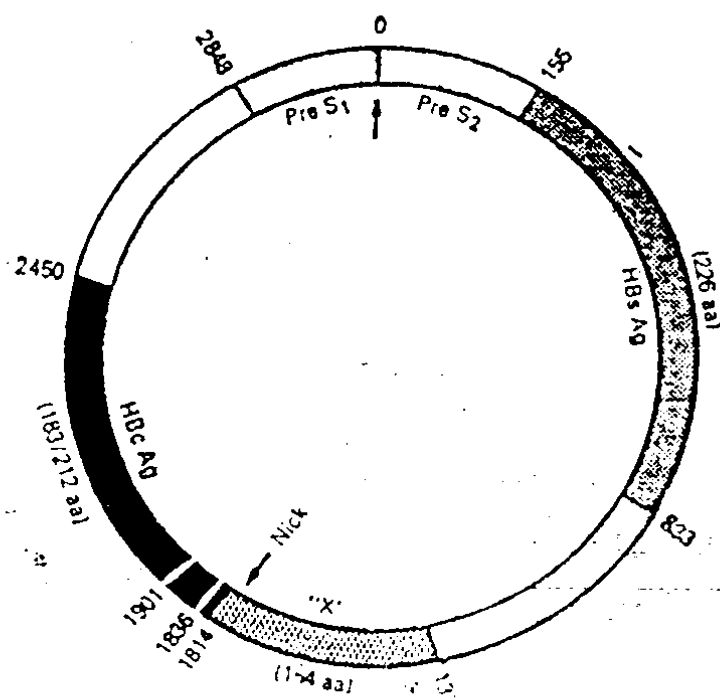


图1·2 HBV-DNA长链的结构

Nick: 切点 aa: 氨基酸 Pre: 前

别称为S、C、P、和X区（图1·2）。在这些区内含有病毒蛋白的编码基因。P区与另外3个区重叠。HBV-DNA的短链不含开放读框，故不能编码病毒蛋白。

HBV-DNA的第1个开放读框，即S区，编码病毒衣壳蛋白（HBsAg）。此区有S、前S₂和前S₁3个基因，分别编码S、前S₂和前S₁蛋白。S蛋白含226个氨基酸，有糖基化（分子量为27000道尔顿）和非糖基化（分子量为24000道尔顿）两型。在S基因之前，还有两个起始密码子，它们都能起动较大蛋白质的合成。这两个基因区分别称前S₁和前S₂，合称前S。如果HBsAg的合成从第1个起始密码子编码，将会产生一个含有前S₁、前S₂和S的409个氨基酸的HBsAg，分子量为39,000道尔顿（糖基化型的分子量为42,000道尔顿）；如果HBsAg的合成从第2个起始密码子编码，将会产生一个含有前S₂和S的281个氨基酸的HBsAg，分子量为33,000道尔顿（糖基化型的分子量为36,000道尔顿）。

由上述可知，HBsAg有3种蛋白成分，这3种蛋白分别称为主要蛋白、中分子蛋白和大分子蛋白（图1·3）。

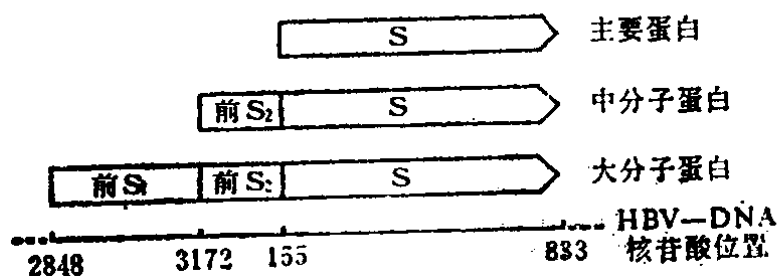


图1·3 HBsAg的3种蛋白成分及前S₁、前S₂和S基因的核苷酸位置

表1·3

HBV的基因和蛋白

基因	核苷酸 位置	蛋白	氨基酸	分子量(Kd)	
				非糖基	糖基化
S	155~833	HBsAg	226	24	27
前S ₂	3172~155	前S ₂	55	33	36
前S ₁	2848~3172	前S ₁	128	39	42
C	1901~2450	HBcAg	183~212	15	
前C	1814~1901	前C			
X	1374~1836	HBxAg	145~154	16	
P	2357~1621	DNAP	832~845	95	

主要蛋白由S基因编码,有226个氨基酸;中分子蛋白由前S₂和S基因编码,有281个氨基酸;大分子蛋白由前S₁、前S₂和S基因共同编码,有400个氨基酸。一个病毒体含有300~400个主要蛋白分子、40~80个中分子和大分子蛋白。3种类型的所有蛋白成分都能被糖基化,这就意味着,在血清HBsAg的蛋白质分析中,这种抗原能够出现6种不同类型(表1·3)。这6种HBsAg类型在血清中出现的量是可变的。完整的HBV颗粒似乎富含前S蛋白。宿主对33和39kd(1kd=1,000道尔顿)类型HBsAg的免疫应答可能大于较小的24kd类型。

HBV-DNA的第2个开放读框是C区,此区编码HBcAg及其可溶性成分HBeAg,HBcAg含183~212个氨基酸,分子量为15000道尔顿,其主要功能是保护HBV-DNA。C基因之前的前C区可能在HBV的装配和分泌中起作用。此外,基因分析表明,不含前C序列的C基因仅表达HBcAg,含前C序列的完整的C基因可表达HBeAg。

HBV-DNA的第3个开放读框是P区。P基因编码的

DNA多聚酶 (DNAP) 含832~845个氨基酸, 分子量为95000道尔顿 (95kd), 具有逆转录酶的活性。

HBV-DNA的最后一个开放读框是X区。X区同前C区有部分重叠。此区编码的蛋白 (HBxAg) 含145~154个氨基酸, 分子量为16000道尔顿 (16kd)。现已知, 血清HBxAg与HBV感染及HBV复制有关, HBxAg持续存在可能是HBV感染慢性化的指征。抗-HBx也是HBV感染的标志。急性HBV感染患者抗-HBx持续时间短; 抗-HBx持续阳性提示HBV感染慢性化。抗-HBx在HBsAg阳性肝硬化和肝癌病例中检出率甚高。

所有嗜肝 (Hepadna) 病毒, 包括人类HBV、土拨鼠WHV、地松鼠GSHV和鸭DHBV, 它们的DNA都有上述4个基因组。

2. 乙型肝炎病毒的复制

通过分子生物学研究, 目前对HBV的复制已经有了较清楚的了解。HBV首先须侵入肝细胞, 然后才能在肝细胞内进行复制。目前认为, 前S₁和前S₂蛋白在HBV附着和侵入肝细胞的机制中起着重要作用。Imai等(1979年)报告HBV含有多聚人血清白蛋白(PHSA)受体, Thung等(1981年)证实肝细胞表面也有PHSA受体, 因而提出HBV是以血清白蛋白为桥梁而进入肝细胞的。HBV的PHSA受体位于前S₂蛋白的亲水区, 是前S₂基因编码的产物。HBV的PHSA受体只能与人和黑猩猩的白蛋白结合, 与其它哺乳类动物和鸟类的白蛋白 (或多聚白蛋白) 不能结合, 这一结果可以解释为什么HBV只能感染人类和黑猩猩。前S₁蛋白是否具有PHSA受体尚不清楚。

HBV侵入肝细胞后复制过程即开始。首先外壳与液泡

融合或由溶酶体酶脱去外壳,释出核蛋白。DNA基因在核内转变成双链环状的“原病毒”DNA,“原病毒”DNA是RNA多聚酶转录mRNA和全长正链RNA(前基因)的模板。新合成的前基因RNA、DNA多聚酶、起动蛋白和HBcAg在胞浆内裹入未成熟的核心,通过逆转录合成DNA负链。然后,前基因RNA被降解,DNA负链作为模板合成DNA正链。最后,核心颗粒裹以外壳,由细胞内释出。HBV的包裹和释放不需要完成正链的合成,因为细胞外HBV含有不完整的正链。虽然HBV复制的具体部位尚不完全清楚,但一系列研究结果表明,HBV的复制主要在胞浆中进行。由上述可知,HBV-DNA的合成不是通过DNA复制的半保守机制进行,而是以RNA作为复制的中间体,复制周期中包括一个逆转录步骤(图1·4)。

关于病毒蛋白的合成、细胞内定位和病毒装配,目前虽不很清楚,但已有所了解。HBsAg可能是自我装配或与内质网的脂膜相互作用,形成HBV外壳和22nm的非感染性糖脂颗粒(HBsAg)。在电镜下,可见HBV感染的肝细胞浆内有光面内质网增生,其扩大的池内和少数粗面内质网中,有直径为22nm的球形及管状颗粒。含HBsAg的光面内质网占据大部分胞浆,把其它细胞器和细胞核挤到周边,形成电镜下的毛玻璃样细胞。免疫电镜也证明光面内质网的池内有HBsAg决定簇。此外,HBsAg还沿感染肝细胞、产生HBsAg的肝癌细胞和转染的成纤维细胞的核膜及粗面内质网膜分布,这些膜可能是HBV脂蛋白外壳的来源。在肝细胞间、狄氏间隙和肝细胞膜也有HBsAg存在。

目前,HBcAg可在感染肝细胞及一些转染细胞中检出。HBcAg存在于一种27nm的类球形颗粒上,这种颗粒为