

· 临床常见病症诊疗丛书 ·

主编 / 刘泽富 聂青和

病毒性肝炎

的

BING DU XING
GAN YAN DE
ZHEN DUAN YU ZHI LIAO
诊断与治疗



人民军医出版社

· 临床常见病症诊疗丛书 ·

病毒性肝炎的 诊断与治疗

BINGDUXING GANYAN DE
ZHENDUAN YU ZHILIAO

主 编 刘泽富 聂青和

副主编 李爱月 董 捷

编著者 (以姓氏笔画为序)

门 可	成冬生	刘泽富	刘翠莲
苏 勤	李爱月	李粉萍	李煜国
何念海	邹菊贤	邵春中	周晓萍
张周良	张绪清	高风琴	姚志强
聂青和	顾炳权	常天恩	郭顺明
焦成松	焦建中	董 捷	薛敬东

人 民 军 医 出 版 社

北 京

图书在版编目(CIP)数据

病毒性肝炎的诊断与治疗/刘泽富等主编. —北京:人民军医出版社, 2001. 1

ISBN 7-80157-126-6

I. 病… II. 刘… III. 病毒性肝炎-诊疗 IV. R512.6

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2000) 第 31005 号

人民军医出版社出版

(北京市复兴路 22 号甲 3 号)

(邮政编码: 100842 电话: 68222916)

人民军医出版社激光照排中心排版

潮河印刷厂印刷

潮河装订厂装订

新华书店总店北京发行所发行

*

开本: 850×1168mm 1/32 • 印张: 20 字数: 520 千字

2001 年 1 月第 1 版 2001 年 1 月(北京)第 1 次印刷

印数: 0001~5000 定价: 32.00 元

(购买本社图书, 凡有缺、倒、脱页者、本社负责调换)

内 容 提 要

本书是一部融基础理论、临床经验、先进技术于一体的实用性专著。全书共分九章,重点阐述病毒性肝炎的病原学、流行病学、发病机制、病理生理、临床表现、实验室检查、合并症与相关问题、诊断与鉴别诊断以及治疗与预防,并将肝、肾功能低下时药物剂量调整表附后。本书内容新颖,信息量大,实用性强。是从事病毒性肝炎防治工作的临床医师和科研人员的有用参考书,也可作为医学博士生、硕士生的教学用书。

责任编辑 张怡泓 冯江东 周国泰

前 言

病毒性肝炎是我国的常见病、多发病。在我国各地人群中,乙型肝炎病毒(HBV)感染率为42.4%~80.7%,乙型肝炎病毒携带者(AsC)可能超过1.2亿人,占全世界AsC的1/3以上。乙型肝炎现症患者为3000余万人,慢性乙型肝炎的患病率约为0.1%~1%。丙型肝炎病毒(HCV)的携带率为2%~3.4%,感染HCV后转成慢性的发生率为40%~50%,有报道高达80%。由乙型和丙型肝炎导致肝硬化、肝癌的患者屡有发生,给人民健康造成极大危害。近年来,庚型肝炎病毒和TT病毒的发现,为研究新型肝炎病毒的致病性和危害性增添了新的课题。

高新技术的迅猛发展,促进了医学科学的日益进步。为了提高广大医务人员对病毒性肝炎的认识水平和诊治能力,解除广大肝病患者的痛苦,保障人民生命健康,在人民军医出版社的提议下,我们组织了在病毒性肝炎防治研究中有一定建树的中青年学者编撰了本专著。旨在反映病毒性肝炎防治研究的新经验、新成果、新进展,在保证系统性的前提下,突出全书的先进性、科学性和实用性,在跨入千禧之年的时刻,为社会奉献一部内容新颖的实用性专著。

由于我们才疏学浅,加之编撰人员的水平不一,书中内容、体例、前后衔接可能存在缺点和不足,祈盼前辈和同道赐教指正。

刘泽富

2000年5月

目 录

概述	(1)
第一章 病原学	(5)
第一节 甲型肝炎病毒	(5)
第二节 乙型肝炎病毒	(31)
第三节 丙型肝炎病毒	(56)
第四节 丁型肝炎病毒	(81)
第五节 戊型肝炎病毒	(116)
第六节 庚型肝炎病毒和 GB 病毒	(131)
第七节 TT 病毒	(140)
第八节 研究新型肝炎病毒的技术思路	(147)
第二章 流行病学	(150)
第一节 甲型病毒性肝炎的流行病学	(150)
第二节 乙型病毒性肝炎的流行病学	(155)
第三节 丙型病毒性肝炎的流行病学	(159)
第四节 丁型病毒性肝炎的流行病学	(163)
第五节 戊型病毒性肝炎的流行病学	(168)
第六节 庚型病毒性肝炎的流行病学	(171)
第三章 发病机制与病理变化	(177)
第一节 病毒性肝炎发病机制	(177)
第二节 病毒性肝炎肝纤维化机制	(201)
第三节 病毒性肝炎致癌机制	(221)
第四节 肝脏结构的现代概念	(263)
第五节 病理变化及病理分型	(268)
第四章 临床表现	(296)
第一节 急性肝炎	(296)
第二节 慢性肝炎	(301)

第三节	重型肝炎	(305)
第四节	淤胆型肝炎	(325)
第五节	肝炎肝硬化	(325)
第五章	实验室检验	(328)
第一节	病原学检查	(328)
第二节	肝功能检查	(355)
第三节	聚合酶链反应(PCR)检测	(368)
第四节	其它检查	(382)
第六章	合并症及相关问题	(391)
第一节	肝性脑病	(391)
第二节	上消化道出血	(401)
第三节	自发性细菌性腹膜炎	(411)
第四节	肝肾综合征	(418)
第五节	药物与肝炎	(424)
第六节	肝病的糖代谢异常	(432)
第七节	肝炎、肝硬化与肝癌	(440)
第七章	诊断与鉴别诊断	(449)
第一节	诊断模式	(450)
第二节	诊断依据	(455)
第三节	鉴别诊断	(462)
第四节	辅助检查的选择与应用	(467)
第八章	治疗	(478)
第一节	一般治疗	(478)
第二节	抗病毒药物治疗	(487)
第三节	免疫调控疗法	(515)
第四节	其它疗法	(524)
第五节	淤胆型肝炎的治疗	(531)
第六节	重型肝炎的治疗	(539)
第七节	肝纤维化的治疗	(568)
第八节	中医中药治疗	(573)
第九章	预防	(609)
第一节	预防措施	(609)

第二节 疫苗研制与应用	(612)
第三节 预防研究进展	(618)
附录 肝、肾功能低下时药物的 $t_{1/2}$ 和剂量的调整	(622)

概 述

病毒性肝炎(viral hepatitis)是一种严重危害人类生命健康的传染病。本病流行范围之广、传播途径之复杂、发病率之高、危害性之大,居各种传染病之首。病毒性肝炎是由多种肝炎病毒引起的以肝脏损害为主的全身性疾病,至少可分为甲型、乙型、丙型、丁型及戊型,其病原不同,但临床表现基本相似。

人类对于病毒性肝炎的认识经历了一个漫长的过程,早在两千多年前《内经》即有记载:“湿热相交,民病疸”。西方国家很早以前即认识黄疸,认为黄疸是由胆管的卡他性炎症引起的,故称为“卡他性黄疸”。以后发现肝炎是全身性疾病,称为“包特金病”。由于战争时期常有本病流行,故又称为“战时黄疸”(campaign jaundice)。第二次世界大战期间,美军共发生肝炎 182 000 例;1942 年美军士兵因注射含人血清的黄热病疫苗,导致 28 584 人患黄疸型肝炎。

1963 年,Blumler 发现澳大利亚抗原(简称澳抗)。以后发现这种抗原主要见于血清型肝炎,遂称之为“肝炎相关抗原”(HAA),而将 HAA 阳性的血清型肝炎称为乙型肝炎(简称乙肝),将 HAA 阴性的传染性肝炎称为甲型肝炎(简称甲肝)。1973 年 Feintone 发现甲型肝炎病毒。1974 年 Goldfield 等报道了输血后非甲非乙型肝炎,1977 年 Rizzette 发现了 δ 因子,随后命名为丁型肝炎病毒。1980 年 Wong 等报道了经肠道传播的非甲非乙型肝炎。1989 年 Reyes 等应用分子克隆技术获得了经肠道传播的非甲非乙型肝炎病毒的基因克隆,并命名为戊型肝炎病毒。同年,Choo 等获得了经肠道外传播的非甲非乙型肝炎病毒的基因克隆,并命名为丙型肝炎病毒。1989 年 9 月在日本召开的国际非甲非乙型肝炎

炎会议上,将上述两型肝炎正式命名为丙型和戊型肝炎。

继人类发现上述 5 型肝炎病毒后,即使应用新的更加敏感和特异的诊断方法检测,仍有一些输血后及散发的肝炎(约占肝炎患者的 10%~20%)不属于前述 5 型肝炎。1995 年,美国科学家从一名输血后肝炎患者血清中成功的克隆出一株新的黄病毒样 RNA 序列,因为当时 Deka 等(J Virol. 1994;68:7810)已有关于 HFV 的论述,Linnen 等(Science 1996 年)分别命名为 GBV-C 及 HGV。1997 年 10 月,日本科学家 Nishizawa 等通过分子流行病学的研究,找到输血后甲型至庚型肝炎之外的病原,把该基因片段可能代表的病毒因子,以患者的姓名命名为 TTV,因恰与输血传播病毒(transfusion transmitted virus)名称巧合,故将该病毒命名为 TTV。

1974 年 Summers 等利用限制酶切技术,对 HBV 基因组做了详尽的限制酶谱分析;同时 Robinson 和 Greeman 阐明了病毒的分子结构;1978 年以来利用 DNA 重组技术对 HBV 的主要亚型克隆成功;1982 年了解了嗜肝 DNA 病毒复制需经其独特的 RNA 中间体。至此,HBV 的基因结构、编码蛋白、合成途径及其装配分泌等问题已基本阐明。1985 年建立的聚合酶链反应(PCR)技术迅速在病毒性肝炎研究的许多方面广泛应用,更新了一些原有的概念,促进了分子病毒学的发展,使病毒性肝炎的免疫学、病理学、流行病学等方面的研究也提高到分子水平。

从流行病学和临床来看,5 型肝炎可分为两类:一类是甲肝和戊肝,其共同特点是:经口传播,有季节性,可引起暴发流行,一般不转为慢性。但二者也有不同:①好发年龄不同,甲型肝炎一般儿童多见,戊型肝炎主要发生在青壮年;②预后不同,甲型肝炎预后良好,1989 年上海甲肝流行时,31 万患者中仅 47 例(15.2/10 万)死亡,戊型肝炎病死率较甲型为高;③孕妇患甲肝后其预后与非孕妇相同,均较良好。而孕妇患戊肝后则较易发展成重型肝炎,病死率可达 10%以上。另一类包括乙型、丙型和丁型,其共同特点是:

主要经血传播,无季节性,多为散发,可转为慢性和重症。其不同点是:①血液中病毒含量不同,乙肝病毒在血液中含有量很高,可用 ELISA 方法检测,而丙肝病毒在血液中含有量很低,宜用 PCR 方法检测;②母婴传播的意义不同,母婴传播在乙肝传播中起重要作用,而在丙肝传播中意义较小;③在转成慢性化方面不同,乙型肝炎慢性化主要发生于围生期及婴幼儿感染,而丙肝的慢性化似与年龄无关,无论小儿或成人患病后均有 50% 以上转为慢性肝炎。HGV 和 TTV 主要通过输血和注射途径传播。HGV 感染后,可引起急性和慢性肝炎发生。临床自觉症状较轻,易形成慢性持续感染及复发型发作,也可成为无症状携带者。HGV 常与 HCV 重叠感染,重叠感染后极易形成慢性化。TTV 感染的临床表现,其症状和体征与其它肝炎相似,成慢性者症状轻,常与甲、乙型肝炎病毒重叠感染,似不加重病情。TTV 的生物学行为可能类似 HBV,既可致急慢性肝炎、暴发性肝炎,也可见慢性携带者。患暴发型肝炎时易促发肝功能衰竭,且比例较高,应予重视。

根据 1994 年 6 月世界肝病年会上(墨西哥坎肯)专家组提出的关于慢性肝炎的诊断、分级及分期的建议,1995 年 5 月第 5 次全国传染病与寄生虫病学术会议上,重新修订我国病毒性肝炎防治方案。方案中强调了以病原为基础的命名模式;废除了慢性迁延型肝炎(CPH)、慢性活动型肝炎(CAH)及门脉性肝硬化的诊断命名;提出了以病理组织学严重程度为基础的分级方法;增加了以纤维化程度为依据来划分慢性肝炎分期的内容。从而使病毒性肝炎的诊断成为融临床诊断、病原诊断和病理诊断三者为一体的综合诊断模式,为病毒性肝炎的治疗及预后判断提供了科学依据。

目前病毒性肝炎的治疗手段和方法不断更新,并取得了显著疗效。由于各型病毒性肝炎的预后不一,国内外学者认为慢性肝炎的抗病毒疗法、重型肝炎的综合治疗以及抗纤维化的有效措施仍为研究的三大热点。

近年来,在抗肝炎病毒药物的应用研究方面取得长足进展,其

治疗药物大体分为两类：一类药物的作用主要是抑制病毒复制；另一类是调整机体免疫反应。在现有的治疗药物中，干扰素(interferon, IFN)仍为首选。80年代早期曾风靡一时的嘌呤核苷类药物，如阿糖腺苷(Ara-A)、单磷酸阿糖胞苷(Ara-AMP)、无环鸟苷(acyclovir)及其前体6-脱氧无环鸟苷(deoxyacyclovir)等，临床应用表明疗效不佳。其它抗病毒制剂，如利巴韦林(病毒唑, ribavirin)、磷甲酸钠(foscarnet sodium)、苏拉明(suramin)、齐多夫定(叠氮胸苷, zidovudine, AZT)、丙氯鸟苷、去羟肌苷(didanosine, DDI)、扎西他滨(zalcitabine, DDC)等，因疗效欠佳或毒性太大，现已少用。新一代核苷类制剂如雷米夫定(lamivudine, 3-TC)、泛昔洛韦(famciclovir)、更昔洛韦(ganciclovir, PHPG)、洛布卡韦(lobucavir)和阿地福韦(adefovir, dipivoxil)等，在治疗慢性肝炎中有良好的耐受性及有效的抗病毒活性，但疗效短暂，停药后可复发。目前剂型及疗程的改进有助于提高疗效。联合应用抗病毒及免疫调控治疗可增强抗病毒效果，减轻副作用。中医中药抗肝炎病毒疗法正在评价之中，新的抗病毒疗法，如基因疗法、疫苗疗法、导向疗法等仍处于试验研究阶段。

重型肝炎的治疗原则是：抗坏死、促再生，稳定内环境(治疗四高三低二水肿，即：高胆红素血症、高血氨、高假性介质、高芳香氨基酸；低血糖、低血钾、低蛋白血症；脑水肿和肺水肿)，防止并发症(肝性脑病、感染、出血、肝肾综合征)。新型生物人工肝支持疗法及肝移植是当前发展的方向，广泛开展尚有困难。对重型肝炎的治疗，人们虽付出了巨大努力，但目前病死率仍高。

抗纤维化治疗应针对抑制胶原基因的转录及翻译(如 γ -干扰素、类视黄醇等)，抑制胶原分泌(应用秋水仙碱等)，增加胶原降解(应用前列腺素E等)，抑制胶原蛋白翻译后的修饰(如应用赖氨酸强化酶抑制物米诺地尔等)。中草药抗纤维化的实验与临床研究正在广泛开展，现已证实苦参素、大黄廬虫丸、乌鸡白凤丸、桃红四物汤、莪术散、丹参饮、鳖甲丸具有一定疗效。(刘泽富)

第一章 病 原 学

第一节 甲型肝炎病毒

甲型病毒性肝炎(viral hepatitis A)旧称流行性黄疸及传染性肝炎,早在 8 世纪就有记载。甲型肝炎病毒(hepatitis A virus, HAV)可引起急性病毒性肝炎,全世界约 40 亿人口受到该病的威胁。由于其危害性大,全世界科学家对其进行了艰苦持久的研究,获得了可喜的成果,现已成功地研制出甲型肝炎病毒减毒活疫苗,有效地控制了甲型肝炎的流行。近年来对其病原学等方面的研究进展较大。

一、病毒特征

HAV 于 1973 年发现,1979 年首次在狨猴原代肝细胞培养成功。HAV 属于微小 RNA 病毒科(picornaviridae)的一员,原归属肠道病毒的 72 型,因其具有嗜肝性,1991 年被确定为一个新属——肝病毒属。其宿主范围狭窄,只能感染人和几种高等灵长类动物,如狨猴和黑猩猩。我国学者发现恒河猴、红面猴和树鼯也可受感染。HAV 与脊髓灰质炎病毒、柯萨奇病毒、埃可病毒及鼻病毒等微小 RNA 病毒结构相似,是一种无囊膜正 20 面体颗粒,直径 27nm,内含一条线状单正股 RNA 基因组,由衣壳包封而成核壳体,此即 HAV 病毒体。

自病人或受感染动物分离的野型株 HAV,在体外细胞中复制缓慢,滴度低,不引起细胞病变,在细胞内形成持续感染,不阻断宿主细胞蛋白质合成。在 60℃ 1h 环境中保持稳定,这些特点均

与其它微小 RNA 病毒不同。该病毒对甲醛溶液、氯、紫外线敏感,加热 98℃ 1min 可以灭活。能抑制其它微小 RNA 病毒生长的许多抗病毒药物,对 HAV 却无影响。其它微小 RNA 病毒都有许多血清型,而 HAV 只有一种已知的血清型。

二、HAV 基因型和血清型

(一)HAV 基因结构

1981 年,HAV 部分基因组互补 DNA(complementary DNA, cDNA)已被克隆,目前野型株 HAV 全基因组核苷酸序列已研究清楚。代表株 HAV-HM-175,是从澳大利亚一次甲型肝炎暴流行的病人分离的野毒株,而后在狨猴体内传 3 代,再从这些患急性肝炎的狨猴肝脏提纯 HM-175 株病毒,用其进行 cDNA 克隆。野毒株 HAV-HM-175 基因组 5'端共价结合有基因组连接性病毒蛋白(genome-linked viral protein, VPg),3'端由一段多聚腺嘌呤核苷酸(poly A)结尾。全基因组长度为 7 478 个核苷酸,由三大部分组成:

1. 5'-非编码区(5'-noncoding region) 也称 5'非翻译区(5' nontranslated region),位于基因组前段,长度为 734bp。此区鸟嘌呤核苷酸+胞嘧啶核苷酸(G+C)成分占 47%,远远高于基因组其它部分。此区有两个富含嘧啶的区段,第 1 个区段(第 99~138 个核苷酸)接近 5'端,其嘧啶成分占 95%,其它微小 RNA 病毒无此区段;第 2 个区段(第 712~720 个核苷酸)位于编码区起始点之前不远,其它微小 RNA 病毒均有此区段。5'-非编码区无编码病毒蛋白的功能,但该区可能携带一些特殊信号,如顺式作用控制序列(cis-acting control sequence),对 HAV-RNA 识别和结合宿主肝细胞浆核蛋白体(ribosome),从而对影响 HAV 的复制有重要意义。

2. 编码区(coding region) 即开放读码框架(open reading frame, ORF),仅此一个,长度为 6 681bp。此区起始点称启动密

3. 3'-非编码区 位于 ORF 之后, 长度为 63bp, 无编码病毒蛋白的功能, 但含顺式作用信号序列, 也参与 HAV 复制的调节。

HA V-RNA (7478bp)

5' → 3'

I (743) I (7415) II

VP_g AUG poly(A) UGA

聚合蛋白 (2227aa)

P1 P2 P3

蛋白名称 ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ ⑪

长度 (aa) 23 222 246 300 189 107 335 74 23 219 489

①1A(VP4),②1B(VP2),③1C(VP3),④1D(VP1),⑤2A,⑥2B,⑦2C,
⑧3A,⑨3B(VPg),⑩3C,⑪3D; poly A:多聚腺苷酸尾, VPg:病毒基因组连
接蛋白, AUG:起始密码子, UGA:终止密码子

由于 HAV 只有一个血清型,运用传统方法无法对不同来源和不同区域的 HAV 进行分类、鉴别及流行病学追踪调查,阻碍了

对 HAV 研究的进一步深入。国外许多科学家对 HAV 进行了基因分型的研究,并取得了突破性成果。

1. HAV 基因分型的尝试 寡核苷酸图谱和特定基因区域核苷酸序列的比较是两种鉴定病毒不同分离株遗传相关性的有效方法。1985 年 Weitz 等曾运用寡核苷酸图谱法比较和鉴别了 8 株来自不同地理位置的 HAV 株。他们用核糖核酸酶 T1 切割 HAV RNA,将其降解成大小不等的寡核苷酸片段,然后将这些片段在聚丙烯酰胺凝胶中电泳,经放射自显影产生一个指纹图谱,可通过这一图谱来分类鉴别不同的 HAV 株。该研究结果表明,HAV 株可按病毒的地理来源分组,但确切分组需要原始的野毒株,且较难获得。

随着越来越多的 HAV 株部分或全长核苷酸序列的阐明,许多科学家对不同的 HAV 株进行比较分析,研究 HAV 株间核苷酸序列的差异及 HAV 减毒和细胞适应等的分子机制,从而为 HAV 基因分型研究积累了资料和经验。

1990 年,美国 Jansen 等尝试对 HAV 进行基因分型研究。他们参考 Rico-Hesse 基因分型方法,选择 HAV VP3 羧基端基因区(高度保守区,2020~2210bp)和 VP1/2A 交接点基因区(较低保守区,2984~3265bp)作为目标序列,运用抗原捕捉/聚合酶反应(AC/PCR)技术,对 36 株来自世界各地的 HAV 进行核苷酸序列分析,然后运用所得序列(VP3 羟基端和 VP1/2A 区)进行同源性比较分析。结果表明,大多数人源 HAV 株核苷酸序列相当保守;地理位置和流行特点相似的病毒株具有类似的核苷酸序列;所有病毒株可按核苷酸序列同源性的多少分成几组。

1991 年,美国 Robertson 等选择 HAV VP1(2389~2414bp)作为目标序列,对 22 株来自世界各地的 HAV 株进行核苷酸序列分析,并进行同源性比较。他们把 HAV 株分成 3 组,其中两组株间差异约 10%,另一组差异则达 20%。该研究表明,来自世界各地的 HAV 株可通过核苷酸序列分析进行分类。

2. HAV 基因分型的确立 1992 年和 1993 年,美国 Robertson 和 Lenion 等综合前人及自己的工作,提出了 HAV 基因分型的概念。他们对 152 株 HAV 野毒株或细胞培养株的 VP1/2A 区进行核苷酸序列分析,并进行同源性比较。把核苷酸序列差异在 15%~25% 之间的归为不同基因型;差异在 7.5%~15% 之间的为同一基因型不同亚型;差异 <7.5% 的为同一亚型不同分离株,并据此把 HAV 分为 7 个基因型(I~Ⅶ型)。部分 HAV 代表株的来源及基因型见表 1-1。

表 1-1 HAV 代表株的来源及基因型

HAV 株	基因型	来 源
美洲		
MS-1	I A	纽约、美国
LA	I A	洛杉矶、美国
GA76	Ⅲ A	佐治亚、美国
HAS-15	I A	亚利桑那、美国
CR326	I A	哥斯达黎加
欧洲		
H-122	Ⅲ A	瑞士
KPH	Ⅲ B	丹麦
CP	I A	英国
CF-53	Ⅱ	法国
H-152	I B	德国
Agll	I B	希腊
Carina	I A	意大利
JF-136	I A	捷克
KMW-1	I A	瑞典
1406	I A	西伯利亚、前苏联
东南亚、日本和印度		
KPM031	I A	日本
KRM003	Ⅲ B	日本