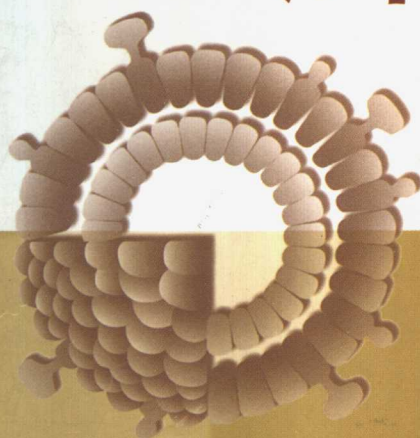


病毒性 肝炎

陈紫榕 主编



人民卫生出版社

病毒性肝炎

主编 陈紫榕

副主编 杨才生 蔡琳 林建银

编著者(以姓氏汉语拼音字头为序)

蔡琳	蔡立勉	陈道纯	陈红绉	陈华忠
陈少华	陈紫榕	龚芬	过贵元	郭永建
郝文平	何德勋	黄爱琼	黄建富	黄晓琴
李丹	李党生	李东良	李凌奋	李一伟
林华	林建银	刘晖	刘松	刘小鹏
马卫闽	彭小斌	彭宗根	饶凤秀	苏东辉
施水兰	魏国志	温云海	王永平	徐鸣
徐丽荣	杨才生	张国安	张荔荔	张声

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

病毒性肝炎/陈紫榕主编. - 北京:人民卫生出版社,
2002

ISBN 7-117-04791-7

I. 病… II. 陈… III. 病毒性肝炎 IV. R512.6

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2002) 第 015703 号

病 毒 性 肝 炎

主 编: 陈 紫 榕

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 67616688)

地 址: (100078) 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

网 址: [http://www. pmph. com](http://www.pmph.com)

E-mail: [pmph @ pmph. com](mailto:pmph@pmph.com)

印 刷: 北京市通县永乐印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787 × 1092 1/16 印张: 48.5 插页: 2

字 数: 1129 千字

版 次: 2002年 6 月第 1 版 2002年 6 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 7-117-04791-7/R · 4792

定 价: 83.00 元

著作权所有, 请勿擅自用本书制作各类出版物, 违者必究
(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

前 言

病毒性肝炎（下称肝炎）是以弥漫性肝脏病变为主的全身性疾病。我国大多数人曾经或正在感染其中一种或多种肝炎病毒。我们不仅面临大量肝炎防治工作，还有不少特殊人群肝炎和相关肝病待治。每个医药学工作者都应掌握其有关知识。在这些领域，近年国内外积累了丰富的经验。本书为传播这些实用知识，在一般肝炎专著基础上，又增添了特殊人群肝炎和肝炎相关肝病，以满足临床实践和防治工作需求。

本书内容丰富、新颖、实用、先进、科学。除介绍近两年肝炎及相关肝病的国内外进展外，重点突出肝炎病毒、病理、流行病、诊断、治疗、预防及重型肝炎抢救。本书与其说是肝炎专著，还不如说是最新的实用肝脏病学参考书。参加本书编著者，有从事肝炎及其相关肝病医疗、教学、科研和预防工作多年的教授、主任医师，也有个别学有所长、造诣较深的年轻医师。编写中力求实用而全面，跟上时代步伐，反映各自经验与世界先进水平和发展趋势。

本书按《医药卫生书稿编写手册》编写。专业名词照《英汉医学词汇》，药名据《新编药理学》，新药遵有关论著。诊断名称几经修改者，按引用原文。参考文献为温哥华格式，中文列前，英文居中，日文或其他外文殿后，按作者姓氏汉语拼音字头或外文字母顺序排列。编、审者共同署名于所编篇或章之后；编者列前，审校者在后。本书为专著，与教科书有别。篇章间既有系统性、连贯性，又有独立性、自主性。有相互间之呼应，亦有不同观点之并存或相近看法之重复。适于临床各科医务人员、肝炎防治工作者及医学院校师生学习参考。

本书编写过程中，得到了福建医科大学的关心和解放军 476 医院，特别是程长庚同志的支持。我所在肝病研究所副所长李龙洋主任医师和李敏丽副主任分担了许多应由我完成的日常医疗和行政工作，陈爱玉技师兼顾了大量文书事务。在此一并致谢。

由于编审者在国内或（和）国外工作阅历不同，水平参差，加上内容广泛，时间匆促，难免有文章繁简不一，叙述不清，挂一漏万或其他谬误。欢迎专家、读者指正，以匡不逮。

福建医科大学兼职教授
解放军 476 医院肝病研究所所长、主任医师
陈紫榕

目 录

第1篇 肝炎病毒学	1
第1章 甲型肝炎病毒	1
第1节 HAV 生物学特性	1
第2节 HAV 分子病毒学	3
第2章 乙型肝炎病毒	5
第1节 HBV 生物学特性	5
第2节 HBV 分子病毒学	6
第3节 HBV 基因分型	8
第3章 丙型肝炎病毒	13
第1节 HCV 生物学特性	13
第2节 HCV 分子病毒学	13
第3节 HCV 变异与准种	17
第4节 HCV 基因分型	21
第5节 HCV 感染的细胞模型	24
第6节 HCV 感染的动物模型	25
第4章 丁型肝炎病毒	27
第1节 HDV 生物学特性	27
第2节 HDV 分子病毒学	28
第5章 戊型肝炎病毒	31
第1节 HEV 生物学特性	31
第2节 HEV 分子病毒学	33
第6章 庚型肝炎病毒	36
第1节 HGV 生物学特性	36
第2节 HGV 分子病毒学	36
第7章 输血传播病毒	39
第2篇 病理学	45
第1章 肝脏的正常组织胚胎学	45
第1节 肝脏的组织发生	45
第2节 肝脏的组织细胞结构	46
第3节 儿童和老年肝脏组织学的正常变化	56
第2章 病毒性肝炎的肝组织损伤与修复	57
第1节 变性	57
第2节 坏死	60

第3节 凋亡	62
第4节 炎性渗出	63
第5节 再生与增生	63
第3章 病毒性肝炎病理形态学改变	65
第1节 急性病毒性肝炎	65
第2节 慢性病毒性肝炎	71
第3节 病毒性肝炎的新分类方案	78
第4章 病毒性肝炎的免疫病理及分子病理研究	82
第1节 乙型病毒性肝炎	82
第2节 丙型病毒性肝炎	84
第3节 丁型病毒性肝炎	85
第4节 庚型病毒性肝炎	85
第5节 其他病毒性肝炎	86
第5章 发病机制	89
第1节 病毒的感染与免疫	89
第2节 HAV 的致病机制	96
第3节 HBV 的致病机制	97
第4节 HCV 的致病机制	106
第5节 HDV 的致病机制	110
第3篇 病毒性肝炎流行病学和预防	113
第1章 病毒性肝炎流行病学	113
第1节 甲型肝炎	113
第2节 乙型肝炎	117
第3节 丙型肝炎	121
第4节 丁型肝炎	123
第5节 戊型肝炎	126
第2章 经肠道传播的病毒性肝炎的预防	129
第1节 管理传染源	129
第2节 切断传播途径	131
第3节 保护易感人群	133
第3章 经肠道传播的病毒性肝炎的疫苗预防	135
第1节 甲肝减毒活疫苗	135
第2节 甲肝灭活疫苗	142
第3节 戊型肝炎疫苗研究	146
第4章 经肠道外传播的病毒性肝炎的预防	148
第1节 管理传染源	148
第2节 切断传播途径	151
第3节 保护易感人群	156

第5章 经肠道外传播的病毒性肝炎的疫苗预防	160
第1节 血源性乙肝疫苗	160
第2节 基因工程重组酵母乙肝疫苗	166
第3节 基因工程重组 CHO 乙肝疫苗	169
第4节 乙肝疫苗研究进展	172
第5节 丙型肝炎疫苗研究	174
第4篇 诊断学	181
第1章 临床表现	181
第1节 急性肝炎	181
第2节 慢性肝炎	183
第3节 淤胆型肝炎	183
第2章 临床分型与诊断	184
第1节 临床诊断	184
第2节 病原学诊断	187
第3节 确立诊断	188
第3章 肝炎病毒标志物检测	190
第1节 甲型肝炎病毒标志物	190
第2节 乙型肝炎病毒标志物	191
第3节 丙型肝炎病毒标志物	197
第4节 丁型肝炎病毒标志物	199
第5节 戊型肝炎病毒标志物	200
第4章 肝功能试验	203
第1节 肝脏的功能	203
第2节 试验选择依据	215
第3节 胆色素试验	218
第4节 蛋白质试验	220
第5节 血清酶测定	224
第6节 肝纤维化试验	230
第7节 脂质和脂蛋白试验	233
第8节 凝血因子和凝血试验	236
第9节 胆汁酸试验	240
第10节 肝功能定量试验	241
第11节 其他肝功能试验	245
第5章 免疫学检查	247
第1节 肝脏的免疫功能	247
第2节 病毒性肝炎的免疫异常	249
第3节 细胞免疫功能测定	252
第4节 体液免疫功能检测	256

第5节 血清自身抗体检测·····	262
第6节 免疫复合物检验·····	265
第7节 细胞因子检验·····	267
第5篇 治疗学 ·····	275
第1章 心理治疗·····	275
第1节 病人的心理需要·····	275
第2节 肝炎病人常见的心理反应·····	276
第3节 心理治疗的原则·····	277
第4节 心理治疗的程序·····	278
第5节 心理治疗的方法·····	279
第6节 肝炎病人的心理护理·····	283
第2章 肝病养生·····	287
第1节 适应自然·····	287
第2节 合理营养·····	290
第3节 参加文娱活动·····	297
第4节 减少压力、危害和不良行为·····	299
第5节 乘上友谊·····	300
第6节 除去酒色·····	300
第3章 药物治疗的现状与展望·····	302
第1节 现有药物分类·····	302
第2节 药物与肝脏·····	303
第3节 肝病用药的选择及注意事项·····	311
第4章 非活动性 HBsAg 携带状态的保健 ·····	314
第1节 HBV 感染 ·····	314
第2节 HBV 感染自然史 ·····	315
第3节 预后·····	316
第4节 保健和随访·····	317
第5章 急性肝炎治疗·····	320
第1节 甲型肝炎·····	320
第2节 乙型肝炎·····	320
第3节 丙型肝炎·····	321
第4节 丁型肝炎·····	321
第5节 戊型肝炎·····	321
第6章 慢性肝炎的治疗·····	322
第1节 慢性乙型肝炎·····	322
第2节 慢性丙型肝炎·····	329
第3节 慢性丁型肝炎·····	335
第4节 庚型肝炎病毒和 TT 病毒感染 ·····	336

第5节 慢性肝炎治疗中几个问题的商榷	336
第7章 淤胆型肝炎治疗	342
第1节 诊断步骤	342
第2节 分类和鉴别	342
第3节 发病机制	344
第4节 治疗	346
第8章 干扰素	356
第1节 种类及其制剂	356
第2节 生物学功能	357
第3节 抗肝炎病毒作用机制	359
第4节 理化特性	361
第5节 药代动力学	361
第6节 临床应用	362
第7节 IFN 治疗病毒性肝炎经验	368
第9章 核苷类似物	376
第1节 作用靶位	376
第2节 拉米夫定	377
第3节 泛昔洛韦	385
第4节 阿地福韦	387
第5节 洛布卡韦	389
第6节 环氧羧碳脱氧鸟苷	389
第7节 耐药性监测和防治	389
第10章 胸腺因子	392
第1节 胸腺功能	392
第2节 命名和分类	394
第3节 生物学特性	397
第4节 临床前研究	400
第5节 临床研究	401
第6节 胸腺因子 D 的研究和应用	403
第7节 结论与展望	407
第11章 细胞因子	410
第1节 种类与功能	410
第2节 临床应用制剂	412
第3节 有望试治慢性病毒性肝炎的细胞因子	413
第4节 肝细胞生长因子	416
第12章 免疫疗法	423
第1节 病毒清除靠机体免疫	423
第2节 病毒性肝炎的 Th_1/Th_2 免疫应答	424
第3节 乙型肝炎病毒感染的免疫学分类及对策	425

第4节	免疫治疗原则	426
第5节	免疫治疗展望	427
第13章	细胞疗法	430
第1节	干细胞疗法	430
第2节	过继性细胞免疫疗法	434
第3节	慢性乙型肝炎的细胞疗法	437
第14章	保肝疗法	440
第1节	细胞因子	440
第2节	自由基除剂	440
第3节	内源性保护因子	441
第4节	外源性保护因子	442
第5节	具有膜稳定作用的药物	443
第15章	抗肝纤维化治疗	445
第1节	肝纤维化的发生机制	445
第2节	抗肝纤维化的靶标	446
第3节	抗肝纤维化天然调控因子	448
第4节	抗肝纤维化药物研究热点	449
第16章	基因治疗	451
第1节	基因和基因治疗	451
第2节	肝病基因治疗	458
第3节	病毒性肝炎基因治疗	462
第4节	乙型肝炎基因治疗新设想	466
第5节	丙型肝炎基因治疗新方案	471
第6节	基因疫苗	472
第17章	肝移植	481
第1节	适应证、手术时机与禁忌证	481
第2节	肝移植手术	482
第3节	肝移植的内科问题	483
第4节	肝移植展望	485
第18章	中医中药治疗	486
第1节	传统的辨证论治	486
第2节	中药及其制剂的选用	493
第3节	常用中药	496
第4节	苦味叶下珠	501
第5节	具有免疫调控作用的中药及其制剂	505
第6节	利胆退黄的中药制剂	508
第7节	中药多糖	515
第8节	其他方药及制剂	517
第19章	重型肝炎的抢救	527

第1节	早期诊断	527
第2节	预后	529
第3节	支持治疗	531
第4节	肝性脑病	538
第5节	出血	544
第6节	感染	550
第7节	肝肾综合征	555
第8节	护理	557
第9节	人工肝支持系统	559
第6篇	特殊人群病毒性肝炎	565
第1章	妊娠期病毒性肝炎	565
第1节	妊娠期肝脏及肝功能的变化	565
第2节	妊娠和病毒性肝炎的相互影响	566
第3节	鉴别诊断	568
第4节	处理	570
第2章	老年人病毒性肝炎	572
第3章	儿童肝炎	579
第1节	感染和传播途径	579
第2节	病原学回顾	579
第3节	临床表现	581
第4节	治疗	582
第7篇	病毒性肝炎相关肝病	585
第1章	病毒性肝炎肝硬化	585
第2章	原发性肝癌	598
第1节	概论	598
第2节	流行病学与病因	600
第3节	病理形态学	605
第4节	诊断	611
第5节	治疗	620
第3章	自身免疫性肝炎	628
第4章	原发性胆汁性肝硬化	635
第5章	原发性硬化性胆管炎	641
第6章	酒精性肝病	647
第7章	血色病	653
第8章	肝豆状核变性	659
第9章	代谢性肝病	665
第1节	脂肪肝	665

第2节	非酒精性脂肪性肝炎	666
第3节	α_1 抗胰蛋白酶缺乏症	668
第4节	糖原累积病	670
第5节	肝性卟啉病	672
第6节	遗传性高胆红素血症	677
第7节	半乳糖血症	679
第8节	遗传性果糖血症	680
第9节	酪氨酸血症	680
第10节	尿素循环酶缺乏症	681
第11节	先天性胆汁酸合成缺陷	681
第12节	丙酸血症	681
第13节	原发性草酸尿	682
第14节	线粒体呼吸链障碍症	682
第15节	Niemann-Pick 病	683
第16节	Gaucher 病	684
第17节	胆固醇酯沉积病	684
第10章	艾滋病的肝脏损害	686
第1节	艾滋病概述	686
第2节	艾滋病的肝脏损害	689
第11章	肝脏感染	694
第1节	细菌性肝脓肿	694
第2节	肝阿米巴病	695
第3节	棘球蚴病	696
第4节	肝结核	697
第5节	钩端螺旋体病	698
第6节	肝胆道蛔虫病	699
第7节	血吸虫病	700
第8节	肝片形吸虫病	702
第9节	华支睾吸虫病	702
第12章	胆汁淤积症	704
第1节	胆石病	704
第2节	胆囊炎	708
第3节	急性胆管炎	709
第4节	胆石胰腺炎	709
第5节	胆囊癌	710
第6节	肝纤维囊性疾病	710
第7节	先天性肝纤维化	713
第8节	胆总管囊肿	714
第9节	Caroli 病	715

第10节 胆管癌	716
第13章 药源性及毒物中毒性肝病	718
第1节 药源性肝病	718
第2节 毒物中毒性肝病	730
第14章 危重病人的肝功能不全	734
第1节 败血症综合征的肝功能障碍	734
第2节 缺血性肝炎	736
第15章 全身性疾病的肝脏损害	738
第1节 循环衰竭	738
第2节 系统性淀粉样变病	739
第3节 结缔组织病	741
第4节 肉芽肿性疾病	742
第5节 甲状腺疾病	745
第6节 淋巴瘤	746
第7节 胃肠道疾病	747
第16章 肝脏良性肿瘤和囊性疾病	748
第1节 绪言	748
第2节 肝细胞腺瘤	749
第3节 胆管囊腺瘤	751
第4节 胆管腺瘤和微小错构瘤	752
第5节 血管瘤	752
第6节 婴儿成血管内皮细胞瘤	753
第7节 淋巴管瘤	755
第8节 脂肪瘤	755
第9节 局灶性结节状增生	756
第10节 结节状再生性增生	757
第11节 间质错构瘤	758
第12节 炎性假瘤	759
第13节 各种瘤样病变	759
第14节 单纯性肝囊肿	759
第15节 多囊性肝病和先天性肝纤维化	760
第16节 Caroli 病	760

肝炎病毒学

第 1 章 甲型肝炎病毒

第 1 节 HAV 生物学特性

一、分 类

1982 年将 HAV 归类于小 RNA 病毒科的肠道病毒属，定为肠道病毒 72 型。随后的研究发现 HAV 的生物学特性与肠道病毒属差异较大：①HAV 基因组 (G + C) mol% 为 38%，而肠道病毒为 46%；②HAV 基因组序列和多肽氨基酸序列与肠道病毒属的差异较大；③HAV 复制周期很长，在细胞培养中增殖需要数周，而肠道病毒仅需数天；④HAV 在 60℃ 稳定，而肠道病毒不稳定。因此，1991 年在小 RNA 病毒科中建立一个新的属，称为肝病毒属 (Hepatovirus)。将 HAV 归为该属仅有的一个种，即肝病毒，也有人将 Hepatovirus 译为嗜肝病毒。

二、形 态

HAV 颗粒为圆球形，直径为 27 ~ 32nm，无包膜，呈二十面体立体对称。电镜下可见空心 and 实心两种颗粒存在。实心颗粒为成熟的病毒颗粒，由衣壳蛋白和 RNA 基因组构成。空心颗粒是不完整的病毒颗粒，为空心的衣壳，不含核酸，仅含衣壳蛋白。衣壳上含有 12 个五聚体。

三、理 化 特 性

成熟的病毒颗粒在 CsCl 溶液的浮力密度为 $1.33\text{g}/\text{cm}^3$ ，在蔗糖溶液中的沉降系数为 150 ~ 160S。病毒粒子的核酸含量为 29%，不含脂类。空心颗粒的浮密度为 $1.29\text{g}/\text{cm}^3$ ，沉降系数为 75 ~ 90S。

四、抵 抗 力

HAV 的抵抗力比其他小 RNA 病毒更强。耐酸、耐碱（在 pH2 ~ 10 之间稳定）、耐乙醚，耐热（60℃ 4 小时不能完全灭活，80℃ 5 分钟可以完全灭活）。 Mg^{2+} 或 Ca^{2+} 可增强 HAV 对热的抵抗力。煮沸 20 分钟，干烤（160℃ 1 小时），高压蒸汽灭菌，甲醛

(1:4 000) 37℃ 72 小时, 氯 (1mg/L) 30 分钟, 均可灭活病毒, 70% 的乙醇迅速灭活病毒。HAV 对紫外线照射敏感, 依照射条件的不同在 1~5 分钟内可完全灭活。-20℃ 贮存数年仍保持其感染性。HAV 能抵抗 2%~5% 来苏儿和 200ppm 的有效氯达 1 小时以上, 因此常规饮水消毒要考虑氯的有效含量和作用时间。曾发现含 HAV 的矿泉水置室温 300 天后, HAV 仍具有感染性。

五、宿主范围

HAV 的宿主范围局限于人类和数种非人类灵长类动物, 不可能在除了灵长类动物以外的脊椎动物播散。对 HAV 敏感的非人类灵长类动物有几种猴和类人猿。在捕获的非人灵长类动物, 包括大类人猿 (黑猩猩) 以及数种东半球猴和西半球猴 [Old World ——cynomolgus, African vervet, stump-tailed 和 New World (aotus) monkeys], 发现 HAV 自发感染。在新捕获的上述猴子中存在 HAV 抗体, 提示在其自然群落可能存在 HAV 感染的播散。自发感染猴的 HAV 分离株的抗原性与人 HAV 密切相关, 但其基因组存在显著的差异。至少有 4 种独特的猴 HAV 毒株, 它们各不相同且与人 HAV 分离株也不同, 提示每种 HAV 只感染某一特定的宿主, 反映了 HAV 毒株与其灵长类宿主的进化关系。

六、细胞培养

在原代非洲猴肾细胞、人胚肾细胞, 传代猴肾细胞、人成纤维细胞和人肝癌细胞等, HAV 可进行增殖和传代。Takeda 等发现小鼠细胞系 NIH/3T3 能支持 HAV 的增殖。HAV 的初次分离在细胞培养增殖中缓慢, 不阻断宿主细胞的大分子合成, 一般不产生细胞病变 (cytopathogenic effect, CPE)。但分离病毒经在细胞培养传数代适应后, 可出现快速增殖及产生 CPE 的变异株。现已获得了数个细胞培养适应的能产生 CPE 的 HAV 毒株。如巴西学者将巴西 HAV 分离株 HAF-203 在 FRhK-4 细胞上连续传代 8 次, 获得快速增殖的毒株。在第 3 代时, 感染后 21 天, HAV RNA 达到最大量, 但 HAV 抗原仍为阴性。到第 7 代时, 在感染后第 7 天出现最大量的 HAV RNA 和抗原。第 8 次传代后 14 天, 细胞出现明显形态学改变。日本学者将来自 HAV 感染的黑猩猩肝脏 10% 匀浆和急性甲型肝炎的粪便标本的 HAV, 在细胞系 JTC-12. P3 增殖成功。JTC-12. P3 源于狨猴肾细胞, 适宜在无血清、无蛋白的化学合成培养液生长。在溶酶体泡, HAV 颗粒以串状形式存在, 在细胞浆呈游离晶格状排列。最初 2 次传代, HAV 增殖需要至少 8 周时间, 但随着传代次数的增加, 所需增殖时间缩短。在培养基中加入 0.1% 的无 HAV 抗体的血清或前列腺素 E1 促进 HAV 增殖。

新近发现, 保留许多分化功能的人小肠上皮细胞能够支持 HAV 的增殖, 并释放大量的子代病毒, 但不产生 CPE。

HAV 不阻断宿主细胞的大分子合成, 有关致细胞病变的产生机制的研究结果并不一致。意大利学者发现, HAV 分离变异株的 2A 蛋白通过对帽状结构依赖翻译的抑制, 阻断宿主细胞的蛋白合成。然而 HAV HM175 株能够产生 CPE 的后代并不妨碍宿主细胞的代谢。另外 3A 蛋白的变异也与 CPE 的产生有关。总的说来, HAV 的细胞适应和产生细胞病变与 HAV 基因组的整个 5'端非翻译区和 P2、P3 区的许多突变有关, 因此,

CPE 的产生与 HAV 复制的总的效率有关。

最近两项关于 HAV CPE 株引起细胞凋亡研究报道。瑞士学者发现,在感染的后期以及细胞培养死亡前,大量 HM175/24a 感染细胞呈现典型的细胞凋亡迹象,认为 HM175/24a 感染的细胞死亡为细胞凋亡所介导,而非细胞病理学所致。德国学者发现 HAV_{cyt/HLI.1} 诱导 FRhK-4 细胞的凋亡。

第 2 节 HAV 分子病毒学

一、HAV 基因组结构

用于研究 HAV 基因组的是野型株 HM-175,该毒株分离自澳大利亚的 1 次急性爆发流行,随后在狨猴进行了 3 次传代,用于 cDNA 克隆的 HM175 是从患有急性肝炎的狨猴肝脏纯化的,从未进行过细胞培养。HAV 基因组长度为 7 478 bp,由 1 个 5'非编码区(NCR)、1 个开放阅读框架(ORF)、和 1 个 3'NCR 组成,还带有 1 个 poly(A)尾。HAV HM175 株的核苷酸组成为:2 188 A、2 459 T、1 202 C、1 629 G, G + C 含量很低,仅为 38%,低于其他小 RNA 病毒。5'端非编码区的 G + C 含量为 47%,高于基因组的其它区域。

二、HAV 基因组主要功能区

(一) 5'NCR 区

5'端非编码区(5'noncoding regine, 5'NCR)是 HAV 基因组的起始区,又称非翻译区(nontranslating regine, NTR;或 untranslating regine, UTR),全长为 734bp,约占整个基因组的 1/10。5'NCR 不仅片段长度很长,而且具有高度有序的结构,在 HAV 基因组的翻译过程中具有重要作用。

(二) P1 区

P1 区可进一步分为 1A、1B、1C、1D 4 个区,分别编码 4 种病毒衣壳蛋白。1A(nt735~803)编码 VP4,1B(nt804~1 469)编码 VP2,1C(nt1 470~2 207)编码 VP3,1D(nt2 208~3 107)编码 VP1。

(三) P2 区

P2 区编码 3 种非结构蛋白,即 2A、2B 和 2C。

1. 2A 蛋白 VP1-2A 是肝病毒所特有的。它与 VP0 和 VP3 相结合形成 HAV 颗粒形态发生的第一个中间体即五聚体,随后在形态发生的后期,VP1-2A 被加工为成熟的 VP1 衣壳蛋白。

2. 2B 和 2C 蛋白 HAV 2B、2C、2BC 具有与细胞内膜结合的特性,诱导这些膜结构重排,显著提高细胞膜通透性。HAV 2C 和 2BC 属于整合膜蛋白,而 2B 以周围蛋白的形式和细胞膜结合。2B 和 2C 有效释放到作为 HAV RNA 复制位点的细胞膜上,需要 2BC 和 3ABC 的作用。2C 对细菌的生长和蛋白合成有抑制作用,但对宿主细胞的蛋白质合成的影响仍不清楚。这两种蛋白在病毒 RNA 复制过程中具有重要作用,并且在宿主依赖过程有重要意义。

(四) P3 区

HAV P3 区编码 3A、3B、3C 和 3D 蛋白。3A 蛋白的一段 21 个疏水氨基酸残基锚定细胞膜。致细胞病变的 HAV FG 株的 3A 蛋白可引起对大肠埃希菌细胞膜的穿孔和通透性改变,这一作用依赖于其 N 端和 C 端的带电荷氨基酸。3B 蛋白为病毒基因组连接蛋白 (viral genome-linked protein, VPg)。该蛋白又称引物蛋白 (primer protein),与病毒基因组的 5'NCR 的 5'端结合,具有启动病毒 RNA 复制的作用。3C 蛋白是 HAV 编码的惟一的蛋白加工酶,将 HAV 基因组编码单一的多聚蛋白进行剪切加工成为具有功能的结构和非结构蛋白。HAV 3D 蛋白与其他小 RNA 病毒的 3D 蛋白具有很高的氨基酸序列同源性,是依赖 RNA 的 RNA 聚合酶。

(五) 3'NCR 区

3'NCR 区位于编码区之后,长度为 63 个核苷酸,后接一多聚 A 尾,可能与 HAV RNA 的稳定性有关。

三、HAV 复制周期

病毒吸附在敏感的宿主细胞表面是启动感染的第一步,也是决定病毒感染成功与否的关键环节。HAV 的吸附依赖病毒表面的特异性吸附蛋白与易感细胞表面的受体的相互作用。病毒进入宿主细胞的过程,即病毒侵入是病毒感染的第二阶段。病毒感染性核酸从衣壳内释放出来的过程称为脱壳。小 RNA 病毒的脱壳与侵入是同步进行的,病毒颗粒表面的吸附蛋白与细胞受体结合后,随即引起病毒颗粒发生构型改变和衣壳膨胀,并导致 VP4 脱离病毒颗粒,VP1 暴露出疏水性的 N 末端,于是 VP1 的疏水性 N 末端与细胞膜相互作用构成膜通道,并由这一膜通道释放病毒基因组 RNA 到细胞质中。HAV 虽然是小 RNA 病毒,但可能有不同的侵入方式,可能通过受体介导的细胞内吞实现侵入。HAV 在感染后 4 小时发生病毒颗粒的脱壳。细胞内吞所形成的酸性环境,或者在钙离子的介导下(钙离子在体外能使 HAV 颗粒不稳定),使 HAV 暴露出疏水基团,造成病毒构型的变化,引起脱壳,释放出病毒 RNA 基因组至细胞质中。如上所述,HAV 基因组 5'端连接有病毒蛋白 VPg,这种病毒特异性蛋白对稳定病毒核酸构型、保护病毒核酸免遭细胞内的核酸酶的破坏以及随后的转录起始都是非常重要的。

HAV 基因组 RNA 能够直接作为编码合成蛋白质的模板即 mRNA,属于正单链 RNA (+ ssRNA)。HAV 基因组的复制过程先以病毒基因组 RNA 为模板,复制形成互补的负单链 RNA (-ssRNA)。再由 -ssRNA 合成子代 + ssRNA。新合成的子代 + ssRNA 具有 3 种功能:①作为 mRNA 进行翻译,产生更多的病毒蛋白;②作为模板合成 -ssRNA;③作为子代病毒基因组进行包装。HAV 基因组复制和衣壳蛋白合成后,装配成病毒颗粒,释放至细胞外。