

临床新技术著作系列
国家级继续教育参考用书

Ruijin Yiyuan Jixu Yixue Jiaoyu Congshu

病毒性疾病 诊疗新技术

BINGDUXING JIBING
ZHENLIAO XINJISHU

上海第二医科大学附属瑞金医院
继续医学教育丛书

■ 主 编 陆志檬

■ 副主编 张欣欣



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PUBLISHER

临床新技术著作系列

国家级继续教育参考用书

主 编 陆志檬

副主编 张欣欣

病毒性疾病诊疗新技术

BINGDUXINGJIBING ZHENLIAO XINJISHU

上海第二医科大学附属瑞金医院
继续医学教育丛书



人民军医出版社

People's Military Medical Publisher

北 京

图书在版编目(CIP)数据

病毒性疾病诊疗新技术/陆志檬主编. —北京:人民军医出版社,2002.10
ISBN 7-80157-466-4

I. 病… II. 陆… III. 病毒病-诊疗 IV. R511

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2002)第 004692 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
北京天宇星印刷厂印刷
春园装订厂装订
新华书店总店北京发行所发行

*

开本:787×1092mm 1/16·印张:14.5·彩页 2 面·字数:308 千字

2002 年 10 月第 1 版 (北京)第 1 次印刷

印数:0001~4000 定价:33.00 元

(购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换)

内 容 提 要

本书是以介绍病毒性疾病诊疗新技术为主的临床参考书,是国家级继续教育系列参考书之一。

全书共分 15 章,详细阐述了不同类型肝炎、艾滋病、疱疹病毒、巨细胞病毒等各种病毒性疾病的发病机制与病理、诊断与鉴别诊断、治疗与预防的新理论、新观点和新技术,重点介绍了各种病毒性疾病临床研究的最新进展和成果。

本书是在现代临床医学迅速发展,医生需要不断学习新理论、掌握新技术、接受高层次继续教育的形势下,由著名的上海瑞金医院长期从事医教研工作、有学术特长的多位专家、教授编写而成。本书注重基础理论知识的介绍,紧密结合临床工作实际,反映了本学科的发展前沿。内容新颖、实用性强,可供从事本专科以及相关学科工作的临床医生、研究生参考。

责任编辑 姚 磊 王 敏

序

《临床新技术著作系列·瑞金医院继续医学教育丛书》即将结集付梓,特略为数语,以为序。

现代医学数百年来发展,是与各个历史时期的社会、文化、生产和科技等条件密切相关的,尤其是伴随 20 世纪后叶发生的高新技术革命,包括医学在内的各项科学都大大扩展了工作领域。新的理论、设备、技术和药物不断涌现,大量新的研究途径和治疗方法也不断拓展,并通过科学实践证实、充实和发展了不少假说和学说。当前,随着社会经济的持续发展,人口平均寿命和健康水平有了很大提高,疾病谱和病因谱都有了很大变化;医疗制度的不断完善和健全,新型医患关系的建立等等,均对医疗服务质量和医学发展提供了新的机遇和挑战。如何将临床发现的问题,用科学实验、研究和总结的方法加以探索提高,使医学理论进一步深化;同时将基础研究的新成果尽快应用于临床;并及时更新和拓广知识结构,是终日被繁重临床工作所困的医师面临的现实问题。继续医学教育不失为解决这一矛盾的有效对策,其以学习新知识、新理论、新技术和新方法为目标,旨在不断提高在职医务人员的专业工作能力和业务水平,以适应医学科学的发展,在当前医疗市场业已形成的激烈竞争的形势下立于不败之地。

在将我院建设成为国家级继续医学教育基地和多次成功举办各类国家级继续教育学习班的实践中,我们深感继续医学教育的重要性与提高教学质量的紧迫感。目前此类教育的形式和途径以短期培训为主,存在学员人数多、学习时间短、课程编排紧、边远地区人员往来有困难和所用教材良莠不齐等情况。有鉴于此,本院组织了一大批既有扎实理论基础,又有丰富临床经验的学者,其中许多是在各自领域内造诣甚深的知名专家和学科带头人,倾其所学,出版了这套丛书,祈能为我国的继续医学教育工作提供一套有价值的参考资料。

在本套丛书的内容编排上,既有白血病、内分泌学、胃肠道肿瘤、骨关节疾病等瑞金医院的传统优势学科,又纳入了基因诊断、营养支持、微创外科和放射诊断学等呈现蓬勃发展之势的新兴学科;既有手术操作和各专科(专病)诊疗规范等临床经验总结,又有分子生物学和免疫学技术等高新科技的实践指导和进展介绍;兼收各自领域的经典理论和国内外最新研究成果,并蓄作者自身的临床实践经验和前景展望,充分体现了覆盖面广、内容新、介绍全、立意高、可读性强等编写特色,在一定程度上也反映了瑞金医院医、教、研工作的全貌。

鉴于本套丛书内容颇为庞大,涉及领域广泛,参编人员众多,其中欠缺错误之处也在所难免,尚祈各界同仁不吝指正,以容再版时更正,使之不断改进提高。

李宏为 朱正纲

主编单位简介

上海第二医科大学附属瑞金医院

瑞金医院原名广慈医院,创建于1907年,是一所隶属于上海第二医科大学的三级甲等综合性教学医院。医院现有病床近1600张,工作人员3240名,其中具有高级技术职称的专业人员367人,包括中国工程院院士王振义教授和中国科学院院士陈竺教授等一大批国内外享有很高知名度的医学专家。医院设有32个临床科室,9个医技科室、6个市级研究所(包括内分泌学、血液学、消化外科学、伤骨科学、灼伤学、高血压)、10个实验室(包括卫生部及上海市人类基因组研究重点实验室、卫生部内分泌与代谢病重点实验室、国家人类基因组南方研究中心、上海市人类基因组研究中心、上海市中西医结合防治骨关节病损实验室、上海市中西医结合骨折专病医疗协作中心等)、7个卫生部临床药理基地专业点(消化外科、心血管内科、内分泌科、血液科、烧伤科、伤骨科、高血压科),1个国家教委重点学科(内分泌科),4个上海市教委重点学科(内分泌科、消化外科、灼伤科、骨科),3个上海市医学领先学科(肾脏内科、消化外科、血液科)。瑞金医院拥有一批知名的临床科室,诸如血液科、内分泌科、高血压科、心血管科、肾脏科、消化内科、外科、烧伤科、伤骨科、儿科、放射科等。整体医疗水平不断提高,20世纪50年代成功地抢救严重烧伤病人邱才康,在大面积烧伤治疗方面始终处于世界先进行列;70年代率先在国内开展心脏、肝脏等器官移植手术;进入90年代,在白血病诱导分化治疗及分子生物学研究领域取得了重大进展。此外,在心导管介入治疗、胃肠道癌肿外科综合治疗、急性坏死性胰腺炎、微创手术、骨关节置换、关节镜手术、糖尿病诊断、眼科准分子激光术、多维影像诊断等领域均取得了国内领先或先进水平。

瑞金医院是上海第二医科大学最大的临床教学基地,医学院设临床医学系、医学检验系、高级护理系和高级护理培训中心,每年承担医学系、检验系、高护系等历届近千名医学生的临床理论课与见习、实习教学任务。每年约有280名不同学制学生毕业,并接受30余名各国留学生和大批夜大学、高级医师进修班及来自全国各地医院的进修学员的临床教学任务。1997年以来,继续医学教育已成为瑞金医院临床教学工作的重要组成部分,我们共举办123项国家级、23项上海市级继续医学教育项目,近6400名学员参加,达到了学习交流临床医学新知识、新理论、新技术和新方法的目的。

在科研方面,医院近10年获得各类科研项目200余项、国际科研项目23项,加之自身的配套科研投入(近3年1800万元),累计科研经费1.9亿元。科研项目中包括了国家自然科学基金重大项目、重点项目、面上项目、国家科委863项目、S863项目、973项目、攀登计划、国家“八五”攻关项目、“九五”攻

关项目、卫生部科研项目、国家教委留学生基金项目、上海市级科研项目等重大项目。医院拥有硕士生点 31 个、博士生点 15 个、博士后流动站专业点 15 个,有硕士生导师 186 名,博士生导师 45 名。医院的科研技术人员在国家杰出人才基金、国家教育跨世纪人才培养基金、上海市启明星计划、启明星后计划、上海市曙光计划、上海市卫生系统百名跨世纪优秀学科带头人计划中占有大量的份额。医院在国内外发表的学术论文总数 5 500 余篇,据中国科技信息研究中心论文学术榜的统计结果,医院及个人学术论文的排名始终在全国的前十名以内,2000 年在 SCI 上医院个人发表论文的被引用次数最高为第二名。近十年中,医院共获国际专利 128 项,占全国各行各业专业总数的三分之一。获国家、卫生部、市级科研成果 174 项、专家奖 7 项,另获国际奖 9 项,如:美国灼伤协会伊文思奖,意大利惠特克国际烧伤奖,美国凯特林癌症奖,瑞士布鲁巴赫癌症研究奖,法国卢瓦茨奖和祺诺台尔杜加奖等。

瑞金医院积极开展对外交流与协作,每年接待来访外宾 1 000 余人次。每年派往英国、日本、法国、比利时、澳大利亚、加拿大、美国、意大利、香港等 10 多个国家和地区留学、讲学及合作科研的人员有 120 人次,与美国、法国、日本、香港等国家和地区的一些大学、医学院、医院有密切联系,建立的科研合作包括:法国癌症基金会项目、法国血液血管研究所项目、法国科学研究中心 P. Marche 项目、美国 WAXMAN 癌症研究基金会项目、欧共体项目、日本文部省科学研究项目、日本横滨市立大学医学部项目、加拿大 Humet 项目、英国皇家癌症研究基金会项目、香港中文大学项目等;医院与 30 多个国家和地区有学术交流,曾举办了数十次大型学术活动,这些活动扩大了国际学术交流,也促进了医学新技术的发展。

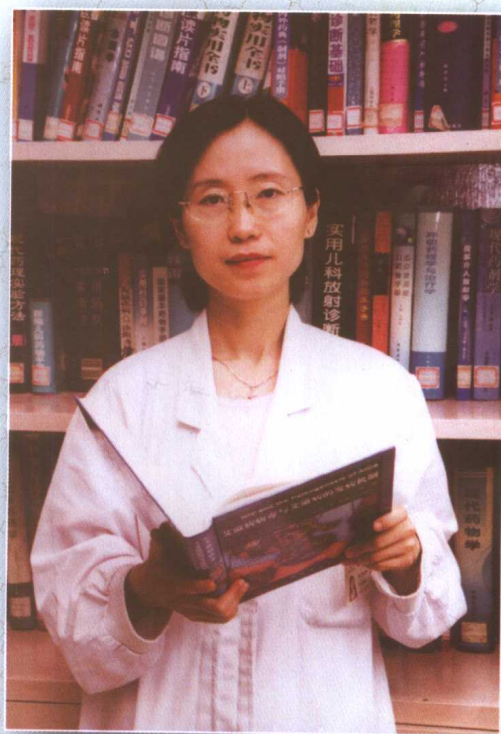
在改革开放的大好形势下,在全国同行的关心与支持下,瑞金医院始终坚持“团结、严谨、求实、创新”的瑞金精神,“以病人为中心”的办院方针和“质量建院、人才立院、科教兴院”的办院宗旨,连续多年荣获全国卫生系统先进集体、全国创建精神文明行业先进集体、全国百佳医院和上海市文明单位等多个荣誉称号。瑞金医院将为在“十五”期间成为与国际大都市相匹配,具有国际先进水平的设施完善、管理现代、技术一流、服务优良的综合临床医疗、教学、科研中心而进一步努力。

病毒性疾病诊疗新技术

主编 副主编



陆志椽教授



张欣欣副教授

主编、副主编简介

陆志雄 1933年生,1961年毕业于上海第一医学院,1988~1989年在法国巴斯德研究院进修。现任上海第二医科大学瑞金医院教授、主任医师、临床病毒研究室主任;中华医学会传染病与寄生虫病学会常委、上海医学会传染病学会副主任委员,《中华传染病杂志》副主编、《中华肝脏病杂志》及《肝脏杂志》编委,中国生物制品标准委员会委员、中法医学生物促进协会会员。长期从事病毒性疾病的诊治和研究工作,作为课题负责人,先后获中国科学院科学技术进步三等奖、上海市科技进步二等奖和三等奖。在国内外杂志发表论文40余篇,参加《内科手册》、《分子生物学与疾病》、《现代感染性疾病与传染病》等6部著作的编写。

** ** ** ** ** ** ** **

张欣欣 1963年生,1987年毕业于上海第二医科大学,1993~1995年赴法国国立健康与医学研究院进行乙型肝炎病毒基因变异的研究,同时就读于法国里昂第一大学医学病毒学专业。现任上海第二医科大学瑞金医院传染病科副主任、副教授、副主任医师、硕士生导师;中华医学会上海传染病学会委员,中华医学会上海病毒学会委员。从事传染病临床医疗及肝炎病原学研究工作10余年,在国际性刊物 *JM Virol* 和 *J Hepatol* 及国内核心期刊上发表论文20余篇。回国后继续从事肝炎病毒方面的研究工作,承担并完成了1项上海市科委课题,1项国家自然科学基金重点项目子课题的研究。

编 著 者 名 单

主 编 陆志檬

副主编 张欣欣

编著者 (以姓氏笔画为序)

万 谟 彬	李 云 珠	张 申 英	张 东 华
张 欣 欣	陆 志 檬	周 云 芳	周 霞 秋
季 育 华	金 根 娣	韩 永 年	敖 立 明
龚 启 明	蒋 丽 蓉	翟 为 溶	

前 言

病毒性疾病是危害人类健康的重要传染病。本书以常见传染病的诊疗新技术为重点,综合了国内外若干新信息,结合我院感染科和临床病毒研究室在该领域的临床和实验研究的丰富经验编写而成,共 15 章,特点如下:

1. 分子病毒学与临床的相关性。如乙型肝炎病毒变异与疾病进展、耐药的关系;丙型肝炎病毒基因型、准种、变异与防治关系;巨细胞病毒的潜伏和激活的发病机制等。

2. 治疗新技术中的综合治疗和抗病原治疗相结合。如重型肝炎针对肝细胞再生、肝性脑病、出血、感染等环节综合治疗,并反映了人工肝、肝移植的进展;慢性乙肝和丙肝的规范化抗病毒药物的应用作为治疗的关键,反映了近年国内外专家的共识;艾滋病重点介绍疾病分类、HAART 治疗和机会性感染的防治。

3. 在病原诊断技术中,介绍了传统的免疫学和核酸诊断在临床中应用和定量检测核酸的进展。

4. 新病毒的发现与肝炎的相关性,治疗性疫苗的应用前景等。

本书由我院感染科、儿科和检验科专家共同编写,并特地邀请了复旦大学医学院病理科翟为容教授、第二军医大学长海医院感染科万谟彬教授和新华医院儿科敖立明教授等。对于他们的辛勤劳动和热情支持,表示衷心感谢。

本书适用于广大内科、传染病科医师及检验医师阅读和参考。由于编写较急促和水平有限,书中存在不少缺点和不足,恳请广大读者予以批评指正。

陆志谟

目 录

第 1 章 甲型肝炎和戊型肝炎	(1)
第一节 甲型病毒性肝炎.....	(1)
第二节 戊型病毒性肝炎	(10)
第 2 章 乙型肝炎病毒感染的发病机制	(18)
第一节 乙型肝炎病毒基因型与疾病的关系	(18)
第二节 乙型肝炎病毒感染与免疫反应	(19)
第三节 乙型肝炎病毒感染慢性化因素	(25)
第四节 乙型肝炎病毒的致癌作用	(30)
第 3 章 乙型肝炎病毒变异及其临床意义	(34)
第一节 病毒变异的类型	(34)
第二节 病毒变异的检测方法	(36)
第三节 前 C/C 基因变异	(37)
第四节 前 S/S 基因变异	(41)
第五节 X 基因变异	(42)
第六节 P 基因变异	(43)
第七节 小结与展望	(44)
第 4 章 乙型肝炎的治疗	(46)
第一节 单一干扰素的治疗	(46)
第二节 核苷类药物的应用	(48)
第三节 免疫治疗	(53)

第 5 章 丙型肝炎	(55)
第一节 病原学	(55)
第二节 流行病学	(58)
第三节 临床表现	(59)
第四节 发病机制和病理	(63)
第五节 诊断与鉴别诊断	(65)
第六节 丙型肝炎的治疗	(68)
第七节 预防	(72)
第 6 章 重型肝炎的发病机制和治疗	(74)
第一节 重型肝炎的定义及分类	(74)
第二节 重型肝炎的病因	(77)
第三节 重型肝炎发病机制	(78)
第四节 重型肝炎的治疗	(79)
第 7 章 病毒性肝炎的病原学诊断	(85)
第一节 甲型肝炎	(85)
第二节 乙型肝炎	(87)
第三节 丙型肝炎	(91)
第四节 丁型肝炎	(95)
第五节 戊型肝炎	(95)
第六节 其他可能的肝炎病毒	(96)
第七节 病毒基因定量检测的研究进展	(96)
第 8 章 病毒性肝炎的病理诊断	(105)
第一节 病毒性肝炎的基本病变	(105)
第二节 各型病毒性肝炎的病理特点	(107)
第三节 组织原位病原检测	(109)
第四节 肝穿刺在肝炎诊断中的应用	(110)
第 9 章 新病毒与肝炎的关系	(114)
第一节 庚型肝炎病毒	(115)
第二节 TT 型肝炎病毒(TTV)	(120)
第三节 SANBAN、YONBAN 及 TLMV	(123)

第四节	SEN 病毒	(124)
第 10 章	艾滋病流行现状及临床治疗	(127)
第一节	HIV 病毒学特征和传播方式	(127)
第二节	流行病学变化	(131)
第三节	临床分期和分级	(133)
第四节	机会性感染的预防	(134)
第五节	抗逆转录病毒治疗	(137)
第六节	HAART 治疗后的免疫重建	(140)
第 11 章	疱疹病毒感染	(143)
第一节	单纯疱疹病毒	(143)
第二节	水痘-带状疱疹病毒	(145)
第三节	人巨细胞病毒	(147)
第四节	EB 病毒感染	(149)
第五节	人疱疹病毒Ⅷ型	(151)
第六节	人疱疹病毒Ⅵ型	(152)
第七节	人疱疹病毒Ⅶ型	(154)
第 12 章	人巨细胞病毒的潜伏感染与激活	(156)
第一节	人巨细胞病毒潜伏感染相关的组织和细胞	(156)
第二节	人巨细胞病毒潜伏感染形成的机制	(158)
第三节	人巨细胞病毒潜伏-再激活的可能机制	(160)
第四节	人巨细胞病毒潜伏-再激活感染的诊断	(162)
第五节	展望	(166)
第 13 章	呼吸道病毒感染	(170)
第一节	呼吸道合胞病毒感染	(171)
第二节	鼻病毒	(174)
第三节	腺病毒	(176)
第四节	流感病毒	(179)
第五节	副流感病毒	(181)
第 14 章	肠道病毒感染	(185)
第一节	脊髓灰质炎病毒	(186)

第二节	柯萨奇病毒·····	(189)
第三节	埃可病毒·····	(191)
第四节	新型肠道病毒·····	(192)
第五节	急性胃肠炎病毒·····	(194)
第 15 章	治疗性疫苗的应用 ·····	(202)
第一节	治疗性疫苗发展简史·····	(202)
第二节	治疗性疫苗的特点与作用机制·····	(203)
第三节	慢性乙型肝炎治疗性疫苗的研究·····	(203)
第四节	单纯疱疹治疗性疫苗的研究·····	(208)
第五节	艾滋病治疗性疫苗的研究·····	(210)
第六节	问题与展望·····	(213)

甲型肝炎和戊型肝炎

第一节 甲型病毒性肝炎

甲型病毒性肝炎,简称甲型肝炎,是由甲型肝炎病毒污染食物或水源后经粪-口途径传播的,以乏力、食欲减退、厌油等消化道症状和尿色加深、巩膜及皮肤黄染、肝脾肿大、肝功能损害为临床特征的急性传染病。

一、病 原 学

1973 年美国病毒学家 Feinstone 等从甲型肝炎病人的粪便中检出病毒颗粒,并证实这种病毒颗粒可与恢复期病人血清发生免疫沉淀反应,从而确定了甲型肝炎的病原。电镜下观察到甲型肝炎病毒为 20 面体对称的球状颗粒,无囊膜,直径 27~32nm,浮力密度以氯化铯浓度为 1.32~1.34 g/cm³,以中性蔗糖浓度的沉淀系数为 150~160S。已经明确,甲型肝炎病毒属于小 RNA 病毒科肝炎病毒属。

甲型肝炎病毒的基因组为一单股线形正链 RNA,长 7.48kb,5'端有 1 个非翻译片段,约长 734 碱基;紧接 1 个开放阅读框架(ORF),可编码 1 个含 227 个氨基酸的聚合蛋白;近 3'端有 1 个较短的非编码区,再以 3'多聚腺苷酸终止。有 1 个较小的基因连接蛋白(VP_g)以共价键方式连接到 5'病毒体 RNA(图 1-1)。

全长基因克隆的 cDNA 和 RNA 有对细胞培养的感染性。经碘处理分析证实,甲型肝炎病毒 RNA 沉淀系数为 33S,浮力密度为 1.64g/cm³。病毒基因编码 4 种结构蛋白,其中 3 种(VP₁、VP₂、VP₃)各含 222~280 个氨基酸残基,经多聚丙烯凝胶电泳分析证实均为甲型肝炎病毒的衣壳蛋白,VP₁ 是主要表面蛋白。

从世界各地免疫球蛋白对甲型肝炎的保护作用调查结果提示,全世界甲型肝炎病毒

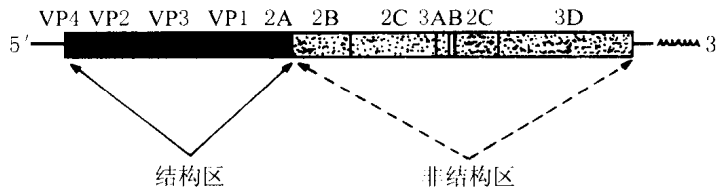


图 1-1 甲型肝炎病毒的基因组结构

抗原性相似;世界不同地区分离的甲型肝炎病毒无明显抗原性差异,不同病毒株的核苷酸和氨基酸序列的同源性分别达 90% 以上和 98% 以上;甲型肝炎病毒与其他消化道传播的非甲型肝炎病毒之间,核苷酸不相似并且不发生血清学交叉反应。以上的实验研究证实,人类甲型肝炎病毒只存在一个血清型。用鼠单克隆中和抗体分析甲型肝炎病毒抗原发现,病毒衣壳蛋白存在抗原免疫决定簇。如果对血液或粪便中病毒用逆转录和 PCR 方法对病毒基因组进行限制性序列分析,再进行扩增,可以鉴别不同的甲型肝炎病毒株。这有助于鉴定甲型肝炎病毒的病毒基因型,对于调查甲型肝炎暴发的起源有重要意义。

甲型肝炎病毒在 25℃、pH3.0、3h 内保持稳定,并且耐氯仿、二氯二氟甲烷;比其他小 RNA 病毒相对耐热,在 60℃ 可存活 1h、贮存在 25℃ 干燥和湿度 < 42% 环境中至少可存活 1 个月、在 -20℃ 时可存活数年。甲型肝炎病毒对人类的传染性在 98~100℃ 1min 可被破坏。

甲型肝炎病毒的宿主范围非常局限,1961 年 Hillis 及随后的学者发现甲型肝炎病毒仅感染灵长类动物,如黑猩猩、狨猴、鹰猴等,可经口或经皮接种病毒使实验动物感染,感染后发病过程与人类非常相似,但病情较轻。人体胃肠道细胞对甲型肝炎病毒易感,可经口感染。动物实验研究证明,甲型肝炎病毒经胃肠道侵入后 1~4 周,病毒在胃肠道上皮细胞中繁殖,粪便中含有大量病毒。最新资料表明,甲型肝炎病毒的繁殖部位在小肠隐窝细胞。这些细胞具有极性,细胞的肠腔面感染病毒,病毒在细胞内复制后又从细胞的肠腔面排出。甲型肝炎病毒也可在肝细胞中复制,然后从肝细胞的腔面排出到胆小管,再经胆道排入肠道,进入粪便。在实验感染的猩猩和猴类的肝组织中可经直接免疫荧光实验发现甲型肝炎病毒,呈 27nm 的细小颗粒。这些颗粒弥散在肝细胞浆的囊内,肝细胞核内未见病毒颗粒。在肝细胞内发现的病毒颗粒与粪便中分离的病毒毫无区别。从肝细胞浆、脾和淋巴结的生发中心以及某些灵长类动物的肾小球基底膜上均可检测出病毒抗原。病毒血症持续时间和粪便排毒期大致平行,但粪便中的病毒量要比血液中病毒量高出 100~1 000 倍。

1979 年 Provost 和 Hilleman 首先报道甲型肝炎病毒成功地在组织细胞培养中生长,在大多数细胞培养中病毒无细胞致病性,但在某些传代细胞株可诱导细胞凋亡。某些灵长类动物细胞株可培养甲型肝炎病毒,但对野生株病毒难于分离,常常只能在接种后数周内检测到病毒抗原。因此,以分离病毒作为诊断方法并不可行。细胞培养中病毒量很低,但细胞培养的甲型肝炎病毒经甲醛灭活后可制成疫苗。