

中西医结合病毒性肝炎防治指南

陈旭光 谭忠勇 主编



中医古籍出版社

中西医结合病毒性肝炎防治指南

主 编:陈旭光 谭忠勇

副主编:朱湘云 李国维 徐新建

编 委:(按姓氏笔划为序)

朱湘云 陈旭光 李国维

徐新建 程和锋 谭忠勇

图书在版编目(GIP)数据

中西医结合病毒性肝炎防治指南/陈旭光 谭忠勇编著.
——北京:中医古籍出版社,2002

ISBN 7-80174-051-3

I.中… II.①陈… ②谭… III.病毒性肝炎—中西医结合—防治 IV.R512.6
中国版本图书馆 GIP 数据核字(2002)第 029035 号

中医古籍出版社

发行者:中医古籍出版社出版发行

(北京东直门内北新仓 18 号 邮编:100700)

印刷厂:湖北崇阳县印刷厂

版次:2002 年 8 月第 1 版

经销者:全国各地新华书店经销

印次:2002 年 8 月第 1 次印刷

开 本:850×1168 毫米 大 32 开 册数:1-3000

字 数:179 千字

书号:ISBN 7-80174-051-3/R.051

印 张:7.125

定价:9.80 元

前 言

病毒性肝炎是一种常见的传染病,患病率高,传染性强,对人体健康构成了极大威胁。其中乙型肝炎病毒人群总感染率在50%以上;丙型肝炎病毒感染后50%~80%成为慢性肝炎;重型肝炎的病死率在70%~90%之间。为了攻克这几大难题,国家投入了大量的人、财、物力,取得了比较明显的进展,但至今尚无特效的治疗方法。

祖国医学对肝炎的认识历史悠久,其独特的治疗方法,既注重人体的整体性,也重视体内各器官之间的相互关系,通过调理肝、脾、肾,补充精、气、血,对慢性肝炎、重型肝炎、乙肝病毒携带者等均有较好的疗效。

中西医结合治疗病毒性肝炎,可以取长补短,利用西医快速、准确的特点,结合中医中药在改善症状、抑制病毒、调节免疫功能等方面的优点,对病毒性肝炎各型病人都有明显的帮助。

由于多数病毒性肝炎患者对其所患疾病缺乏了解,且治疗肝炎的药物品种繁多,加之虚假广告的误导作用,故容易造成误诊、误治,或使一些简单的病情复杂化,一般的病情危重化,增加了病人的痛苦和额外的负担。本书的目的是想对病毒性肝炎作一简要的介绍,重点在中西医结合治疗和预防方面为医患提供参考。全书共10章,分别介绍病毒性肝炎的病原学和流行特点,临床表现和分型,特殊类型肝炎的处理,并发症的防治,辅助检查与评价,中医辨证论治,西医治疗与进展,预防方法,营养与饮食疗法,自我保健等。

由于我们水平有限,书中难免会有谬误,敬请读者批评指正。

陈旭光

2001年11月20日

目 录

第一章 病毒性肝炎的病原及流行病学	(1)
1、甲型病毒性肝炎	(1)
2、乙型病毒性肝炎	(5)
3、丙型病毒性肝炎	(13)
4、丁型病毒性肝炎	(17)
5、戊型病毒性肝炎	(20)
6、己型病毒性肝炎	(23)
7、庚型病毒性肝炎	(24)
第二章 病毒性肝炎的临床分型与表现	(28)
1、急性肝炎	(28)
2、慢性肝炎	(32)
3、重型肝炎	(34)
4、瘀胆型肝炎	(38)
5、肝炎肝硬化	(40)
第三章 辅助检查与评价	(44)
1、实验室检查	(44)
2、超声波检查	(69)
3、放射和核医学检查	(72)
4、肝穿术与腹腔镜检查	(72)
第四章 病毒性肝炎的中医辨证论治	(74)
1、急性黄疸型肝炎	(74)
2、急性无黄疸型肝炎	(77)

3、慢性肝炎	(79)
4、重型肝炎	(87)
5、瘀胆型肝炎	(91)
6、关于乙型肝炎病毒无症状携带者(ASC)的中西医结合治疗	(95)
7、常用口服中成药	(97)
第五章 西医治疗	(104)
1、基本治疗方法	(104)
2、各型肝炎的基本治疗原则	(129)
第六章 并发症及其治疗	(139)
1、肝性脑病	(139)
2、肝肾综合症	(144)
3、自发性细菌性腹膜炎	(148)
4、内毒素血症的防治	(153)
5、肝炎相关性再生障碍性贫血	(155)
6、肝炎并发糖尿(病肝源性糖尿病)	(157)
7、肝炎后高胆红素血症	(158)
8、消化道出血的治疗	(158)
第七章 几种特殊炎型的肝炎	(162)
1、小儿病毒性肝炎	(162)
2、婴儿病毒性肝炎的临床特点与处理	(169)
3、老年病毒性肝炎的临床特点与处理	(171)
4、妊娠伴病毒性肝炎	(179)
第八章 预防	(184)

1、人工免疫预防的方法	(184)
2、免疫预防的药物	(185)
3、各型肝炎病毒感染的预防	(187)
第九章 营养及药食疗法	(191)
1、营养与饮食	(191)
2、药食疗法	(201)
第十章 自我保健	(205)
1、情绪的调摄	(205)
2、饮食宜忌	(209)
3、慎用药物	(210)
4、性生活	(211)
5、休息与运动	(212)

第一章 病毒性肝炎的病原及流行病学

病毒性肝炎(Viral hepatitis)是由肝炎病毒所致的全身性传染病。既往仅有甲型病毒性肝炎和乙型病毒性肝炎。1965年以后,逐渐确定了乙型肝炎病毒的性质,1974年提出还有输血后及肠道传播的非甲非乙型肝炎,1977年发现了丁型肝炎病毒,1979年甲型肝炎病毒体外培养成功。1989年在东京召开的国际会议上,根据当时的研究发现,将输血后非甲非乙型肝炎的病原定名为丙型肝炎病毒,并正式将病毒性肝炎分为甲、乙、丙、丁、戊5型。自建立起甲、乙、丙、丁、戊五种肝炎病毒的实验诊断后,仍有部分肝炎患者的病因得不到明确。1994年英国的Fagan等提出己型肝炎病毒。1995年发现庚型肝炎病毒。

1 甲型病毒性肝炎

甲型肝炎病毒引起的肝炎,称甲型病毒性肝炎(Viral hepatitis A),旧称流行性黄疸及传染性肝炎,是一种急性传染病。无症状感染常见,无慢性病例和病原携带状态。绝大多数经粪一口途径传播,常见于儿童与青少年,可有爆发流行,病后免疫力持久。

1.1 病原学:甲型肝炎病毒(hepatitis A Virus, HAV),于1973年发现,1979年首次在狨猴原代肝细胞中

培养成功。HAV 是微小核糖核酸病毒科的肠道病毒 72 型,具有嗜肝性。其宿主范围狭窄,只能感染人和几种高等灵长类动物,如狢猴和黑猩猩。我国学者发现恒河猴、红面猴和树鼯也可感染。HAV 直径 27nm,由 32 个壳粒组成 20 面体对称核衣壳,无包膜,内含一条线状单正股 RNA 基因组。自病人或受感染动物分离的野型株 HAV,在体外细胞培养中生长缓慢,滴度低,在细胞内易形成持续感染,不引起细胞病变,不阻断宿主细胞蛋白质合成。抵抗力较其它肠道病毒为强,能耐受 60℃ 1 小时及 PH4.0 的酸度。60℃ 10 小时大部分灭活,加热 98℃ 1 分钟,紫外线 1 小时,氯 1mg/L30 分钟,福马尔林 1:4000 37℃ 72 小时皆可灭活。HAV 只有一个血清型和一个抗体系统,HAV - 1gM 于发病数日即可检出,黄疸期达到高峰,一般持续 2~4 个月,以后逐渐下降乃至消失,抗 HAV - 1gG 出现于病程恢复期,较持久,甚至终身阳性。

目前野型株 HAV 的基因组核苷酸序列已研究清楚。其基因组(HAV - RNA)全长为 7484 个碱基对(bp),由三大部分组成:①5'—非编码区(5' - noncoding region),位于基因组前段,长度为 734bp,该区可携带一些特殊信号,如顺式作用控制序列,对 HAV - RNA 识别和结合宿主肝细

胞浆核蛋白体从而影响 HAV 复制有主要意义;②编码区(coding region);即开放读码框架(Open reading frame, ORF),仅此一个,长度为 6681bp,可编码 2227 氨基酸的聚合蛋白(polyprotein);③3'-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。ORF 编码的聚合蛋白分 P1 区、P2 区和 P3 区。P1 区包括 4 种衣壳蛋白:1A、1B、1C、1D,HAV 免疫决定簇抗原位点主要限定于 1C。P2 区包括 3 种非结构蛋白:2A、2B 和 2C,2C 可能参与病毒的转录。P3 包括 4 种非结构蛋白 3A、3B、3C 和 3D,3B 可能参与病毒的组装,3D 是 HAV-RNA 复制所依赖的 RNA 多聚酶。

1.2 流行病学

1.2.1 传染源:甲型肝炎的传染源是急性病人和亚临床感染者。在急性病人中不典型的无黄疸型患者和儿童患者尤为重要。亚临床感染者即隐性感染者是指血清中抗 HAV 从阴性转为阳性或抗 HAV-1gM 阳性而无肝炎临床表现的人,包括血清生化指标(如 ALT)正常或不正常者,亚临床感染者以儿童为主。

甲型肝炎起病前 2 周或起病后 1 周从粪便中排出的 HAV 量最多,传染性最强。起病后 30 天仍有少数患者从

粪便中排出病毒,但传染性已明显减弱。患者的 HAV 病毒血症最高开始于黄疸出现前 25 天,持续至黄疸出现为止,在此期患者的血液有传染性。本病无慢性 HAV 携带者。

1.2.2 传染途径:粪一口途径是主要传播途径。水和食物的传播,特别是水生贝类如毛蚶等是爆发流行的主要传播方式,我国上海 1988 年甲型肝炎爆发流行系由污染的毛蚶所致。由于 HAV 病毒血症持续时间不长,无慢性 HAV 携带者,所以经输血与注射途径传播的并不多见。

1.2.3 易感人群:在甲型肝炎流行地区,成年人多因早年隐性感染,血清中都有抗 HAV。出生后 6 个月内的婴儿由于血清中含有来自母体的抗 HAV 而不易感染 HAV,因此初次接触 HAV 的儿童易感性最强。我国甲型肝炎以学龄前儿童发病率最高,青年次之,20 岁以后血清阳性率高达 90% 以上,故甲型肝炎在成人中少见。但近年来发达国家成人甲型肝炎发病率相对增高,我国部分大城市由于卫生条件改善,调查显示发病年龄也见后移。1988 年上海甲型肝炎爆发流行时 4 个月内有 31 万余人发病,20~39 岁年龄组高达 89.5%。

2 乙型病毒性肝炎

乙型病毒性肝炎(ciral hepatitis B)是由乙型肝炎病毒(HBV)引起的肝炎,原称血清型肝炎。自1965年Blumberg发现澳大利亚抗原(简称澳抗)以来,对乙肝病原学,流行病学及发病机理的研究有重大进展,在防治方面也做了大量研究,但抗病毒治疗尚无突破性进展。我国是乙型病毒性肝炎的高发区。

2.1 病原学

HBV是嗜肝脱氧核糖核酸病毒(hepadna vtruses)科中的一员,本组病毒其它成员仅寄生于动物,包括鸭肝炎病毒(DHBV)、土拨鼠肝炎病毒(WHV)、地松鼠肝炎病毒(CSHV)及苍鹭肝炎病毒(HHBV)。

2.1.1 HBV 颗粒形式

HBV感染者血清中存在三种形式的病毒颗粒:①小球形颗粒,直径约22nm。②柱状颗粒,直径约22nm,长度约100~1000nm。这两种颗粒均由与病毒囊膜相同的脂蛋白(即乙型肝炎表面抗原,HBsAg)组成,不含核酸。③大球形颗粒,或称Dane氏颗粒,直径为42nm,为HBV完整的病毒体,分为包膜与核心两部分。脂蛋白包膜(HBsAg)厚7nm,核心直径28nm,内含核心抗原(HBcAg)、环状

双股 HBV - DNA、DNA 多聚酶(DNAP)和 e 抗原(HBeAg), 是病毒复制的主体。

2.1.2 HBV 基因组结构及功能

环状双股 HBV - DNA 即 HBV 基因组,全长为 3182 碱基对(bp),其负股有 4 个主要开放读码区(ORF):S 基因区,C 基因区、D 基因区和 X 基因区。

2.1.2.1 S 基因区:全长 1167bp,由 S 基因、前 S1 基因及前 S2 基因组成。S 基因(678bp)编码含 226 个氨基酸的多肽,称为 S 蛋白或主蛋白(major protein);前 S1 基因(324bp)编码含 108 个氨基酸的多肽,称为前 S1 蛋白;前 S2 基因(165bp)编码含 55 个氨基酸的多肽称为前 S2 蛋白。前 S2 基因和 S 基因连续编码的多肽(含前 S2 蛋白和 S 蛋白)称为中蛋白(Middle protein);前 S1 基因、S2 基因和 S 基因连续编码的多肽(含前 S1 蛋白、S2 蛋白和 S 蛋白)称为大蛋白(Large protein)。S 基因区上述各段编码产物均属于 HBV 囊膜蛋白(HBsAg)的范畴。

HBV 复制时 HBsAg 可出现于受感染肝细胞浆、肝细胞膜和血循环中。HBsAg 如半年内不消失,则称慢性 HBsAg 携带者。HBsAg 还存在于许多体液和分泌物中,如唾液、乳汁、精液等。由于 HBsAg 与 Dane 氏颗粒常同时存

在,故被认为是传染性标志之一。但要注意,HBV—DNA 可自 X 基因到终点起逆向发生整合,整合入肝细胞 DNA 中的 HBV—DNA 片断,主要是 X 基因和 S 基因。肝细胞 DNA 复制时,其内的 X 基因表达较弱,S 基因表达较强,故不断产生 HBsAg。结果,即使 HBV 复制停止或从体内完全清除,血清 HBsAg 仍可长期阳性。理论上,这种血清无传染性。

HBV 囊膜蛋白中前 S1 蛋白和 S2 蛋白与 HBV 侵犯肝细胞有关。在肝细胞的分布,有胞浆型和胞膜型。血清前 S1 蛋白及前 S2 蛋白出现较早,是传染性标志。HBsAg 中蛋白含有 S2 蛋白、大蛋白含有 S1 和前 S2 蛋白,其血清阳性也提示有传染性。

HBsAg 共有 10 个亚型: $ayw_1(a_1yw)$ $ayw_2(a_2^1yw)$ $ayw_3ayw_2(a_2^3yw)$ $ayw_4(a_3yw)$ $ayr adw_2(a_2^1dw)$ $adw_4(a_3dw)$ $adr adyw$ 和 $adyr$ 。共同决定簇 a 的抗体对不同亚型感染有保护体用,但交叉免疫不完全。各地区的亚型分布不同,我国长江以北以 adr 占优势,长江以南 adr 和 adw 混存,新疆、西藏、内蒙古当地民族几乎均为 ayw_2 , ayw_3 和 ayw_4 。急性 HBV 感染患者血清 HBsAg 转阴与其特异性抗体(抗-HB_s)转阳之间相隔数周时间,此期血清中既测不出

HBsAg,也测不出抗 HBs,称为“空白期”。此期 HBsAg 和抗 HBs 实际以免疫复合物形式存在于血循环内。抗 HBs 为保护性抗体,其在新感染者属 IgM 型,持久存在者属 IgG 型,是 HBV 感染终止及有免疫力的标志。血清前 S1 蛋白和前 S2 蛋白特异抗体抗一前 S1 和抗一前 S2 出现时间比抗 HBs 早,也是 HBV 复制减弱或将被清除的标志。

2.1.2.2 C 基因区:全长 636bp,由前 C 基因和 C 基因组成。前 C 基因(876bp)编码含 29 个氨基酸的多肽,称为功能性信号肽(functional signal peptide)。C 基因(549bp)编码含 183 个氨基酸的多肽,称为核心蛋白(即 HBcAg)。如果从前 C 基因起始密码子(initiating codon)启动前 C 基因和 C 基因连续编码,则产生前核心/核心前体蛋白(pre-core/core precursor protein),或称乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)前体蛋白。功能性信号肽将 HBeAg 前体蛋白引导至肝细胞内质网膜,其氨基端和羧基端被部分削减,即形成 HBeAg。

HBV 复制时 HBcAg 表达于肝细胞内,分胞核型、胞浆型和胞膜型。血清中检测不出游离的 HBcAg。其特异抗体称抗-HBc。抗-HBc-IgM 阳性间接表示 HBV 复制,是传染性标志,抗-HBc-IgG 阳性表示既往感染。

HBV 复制时 HBeAg 在肝细胞的分布有胞浆型和胞膜

型,HB_eAg 阳性表示 HBV 复制活跃,是传染性强的标志。

抗 - HB_e 阳性表示 HBV 复制减弱,传染性降低。

2.1.2.3 P 基因区:全长 2496bp,编码含 832 个氨基酸的多肽,称为 HBV - DNA 多聚酶。此酶为 HBV - DNA 生物合成所必需。HBV - DNA 多聚酶具有 DNA 指导的 DNA 多聚酶(DDDP)、RNA 指导的 DNA 多聚酶(RDDP)和 RNA 酶 H 活性,血清 HBV - DNA 多聚酶阳性是 HBV 复制和有传染性的标志。

2.1.2.4 X 基因区:全长 462bp,编码含 154 的氨基酸的多肽,称为乙型肝炎 X 抗原(HB_xAg)。HBV 复制时 HB_xAg 在肝细胞的分布与 HB_cAg 相似。血清 HB_xAg 也是 HBV 复制和传染性的标志。血清 HB_xAg 及其特异性抗体(抗 - HB_x)动态变化和 HB_eAg 及抗 HB_e 大体一致。HB_x-Ag 有反式激活(trans - activation)功能,可激活肝细胞基因组的原癌基因(oncogene),促使肝细胞癌变,故与原发性肝癌的发生有关。血清抗 - HB_x 阳性提示 HBV 复制减弱,但 HB_eAg 阳性的慢性活性肝炎、肝硬化和原发性肝癌患者血清中常可检出抗 - HB_x。

2.1.3 HBV - DNA 复制过程和存在形式: HBV 基因组虽为环状双股 DNA,但其复制过程很特殊,正股(短

链)在自身 DNA 指导的 DNA 多聚酶的作用下先延伸而成共价闭合环状 DNA (covalently closed circular DNA, cccDNA), 以此为模板在宿主肝细胞酶的作用下转录成复制中间体—前基因组 RNA (pregenomic RNA), 再以此为模板在病毒 RNA 指导的 DNA 多聚酶(逆转录酶)作用下逆转录成第一股子代 DNA。前基因组 RNA 模板即被病毒 RNA 酶 H 所降解。然后在病毒 RNA 指导的 DNA 多聚酶作用下, 以第一股子代 DNA 为模板合成第二股子代 DNA。该双股 DNA 部分环化, 即完成 HBV 基因组成的复制。

HBV 复制时, HBV - DNA 可出现于肝细胞和血清中。存在于细胞和血清中游离型 HBV - DNA 是 HBV 复制和传染性强的标志。慢性 HBV 感染者常见 HBV - DNA 整合入肝细胞 DNA 序列, 整合的 X 基因可顺式激活其附近的原癌基因, 也是诱导肝细胞癌变的重要因素。

2.1.4 HBV 多嗜性及肝外器官细胞内复制: 原来认为 HBV 是专一的嗜肝病毒。近年由于核酸分子杂交技术的发展, 在肝外器官细胞内不断检出 HBV - DNA。这些肝外器官或细胞包括外周血单个核细胞(特别是 B 淋巴细胞和单核巨噬细胞)、脾、肾、胰、骨髓、脑、淋巴结、睾丸、卵巢、肾上腺及皮肤等。