

医学新进展丛书

主编 杨宝山 刘成林 陈焕永

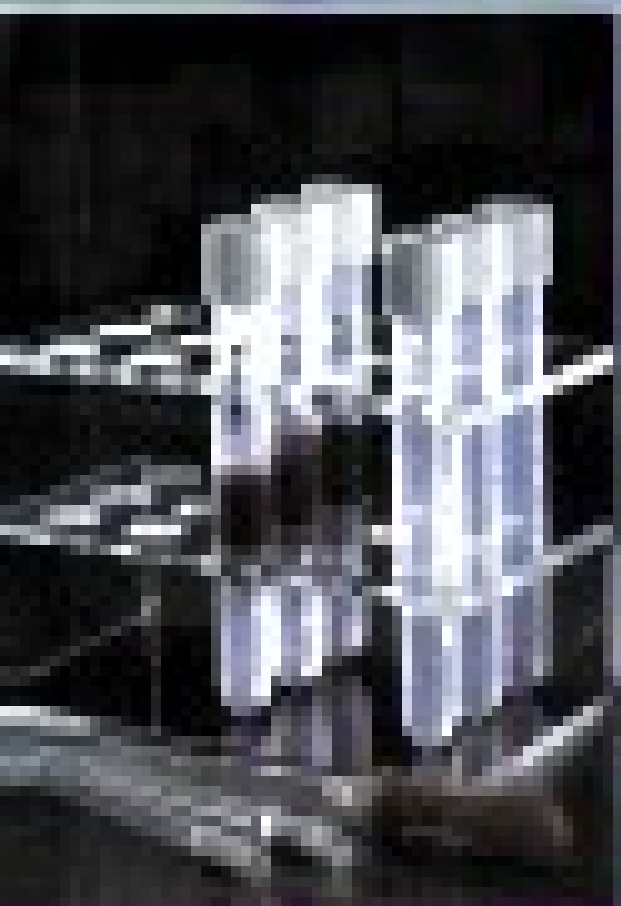
病毒性肝炎临床研究与进展



黑龙江科学技术出版社

中国有色金属工业年鉴 1997 年卷

中国有色金属工业年鉴
1997 年卷



中国有色金属工业年鉴 1997 年卷

医学新进展丛书

病毒性肝炎临床研究与进展

主编 杨宝山 刘成林 陈焕永

黑龙江科学技术出版社

中国·哈尔滨

责任编辑 李欣育

封面设计 洪 冰

版式设计 关士军

医学新进展丛书

病毒性肝炎临床研究与进展

BINGDUXING GANYAN LINCHUANG YANJIU YU JINZHAN

主编 杨宝山 刘成林 陈焕永

出 版 黑龙江科学技术出版社

(150001 哈尔滨市南岗区建设街 41 号)

电话 (0451)3642106 电传 3642143(发行部)

印 刷 阿城市印刷厂

发 行 全国新华书店

开 本 850×1168 1/32

印 张 7.75

字 数 202 000

版 次 1998 年 4 月第 1 版·1998 年 4 月第 1 次印刷

印 数 1—2 000

书 号 ISBN 7-5388-3318-8/R·679

定 价 13.00 元

《病毒性肝炎临床研究与进展》

编委会名单

主 编	杨宝山	刘成林	陈焕永	
副主编	岳 蓓	苗 杰	李书勤	
	李桐章	郭景利		
主 审	崔 蔚	马英骥		
编 委	杨宝山	刘成林	陈焕永	岳 蓓
	苗 杰	李书勤	李桐章	郭景利
	王 岩	张 军	肖 玢	



前

言

高新技术的迅猛发展,促进了医学科学的日益更新。尤其是现代细胞免疫学和分子生物学的巨大进步,更使病毒性肝炎的基础和临床研究如虎添翼,如鱼得水,取得长足的发展。每当我们得到最新版本的肝病专著或期刊时,常为其进展神速豁然耳目一新,深感自己的知识多么需要不断更新和充实。

病毒性肝炎发病率高,流行区域广,对人类健康危害甚大。以乙型肝炎为例,我国 HBsAg 慢性携带者约达 1.2 亿,每年死于本病和相关性疾病的患者在 16 万人以上。对此,党和国家投入巨额资金和人力,加之几代传染病工作者的不懈努力,已经在病毒性肝炎的各个研究领域取得了世人瞩目的成就。尤其在临床研究方面,由于病例集中,第一手资料充足,使其研究的科学性和可信度都很高。

病毒性肝炎的种类日益增多,新的诊断和治疗技术的应用日益广泛,使病毒性肝炎研究亦不断取得新的突破性的进展,这些使以往的有关病毒性肝炎的专著无法万象包罗。为此,我们将近年国内、外病毒性肝炎在临床方面的最新进展及医疗工作实践中的点滴体会汇成此册,奉献给读者,企望不但能对病毒性肝炎的临床研究有所裨益,而且,亦能为基层传染病医师的医疗实践提供参考。

本书的编写人员均是工作在传染病临床、教学和科研第一线的中青年技术骨干,并得到多位传染病专家和老师们精心指点。

但由于作者的学术造诣尚浅,加之写作风格各异,书中难免存在片面性甚或缺点、错误,诚望有关专家和老师批评指教。

最后,对本书出版给予大力支持和指导的传染病学界的各位老师、黑龙江科学技术出版社和哈尔滨医科大学附属第一医院表示诚挚的谢意。

编 者

1998年1月12日

目 录

第一章	甲型病毒性肝炎临床研究进展·····	(1)
第二章	乙型肝炎的现状与展望·····	(9)✓
第三章	乙肝病毒感染和细胞免疫损伤·····	(11)
第四章	Fas 抗原在病毒性肝炎病理中的作用及意义·····	(17)
第五章	乙型肝炎病毒变异研究进展·····	(22)
第六章	乙型肝炎病毒 C 基因和启动子的研究·····	(33)
第七章	慢性无症状和 HBsAg 阴性的 HBV 感染·····	(40)
第八章	乙型肝炎临床治疗研究进展·····	(53)✓
第九章	乙型肝炎疫苗研究进展·····	(62)✓
第十章	丙型肝炎病毒分子生物学的研究进展·····	(72)
第十一章	丙型肝炎病毒感染的实验诊断进展·····	(78)
第十二章	丙型病毒性肝炎治疗的研究进展·····	(84)
第十三章	输血后丙型肝炎的某些进展·····	(90)
第十四章	丙型肝炎病毒感染与自身免疫性肝炎·····	(94)
第十五章	丁型肝炎诊断技术研究进展·····	(99)
第十六章	戊型肝炎病毒病原学与分子生物学检测 研究进展·····	(107)
第十七章	戊型肝炎发病机理和临床研究近况·····	(114)
第十八章	己型肝炎病毒和 GB 病毒研究现状·····	(120)
第十九章	庚型肝炎病毒分子生物学研究近况·····	(124)
第二十章	庚型肝炎流行病学研究进展·····	(129)
第二十一章	庚型肝炎临床研究进展·····	(134)
第二十二章	暴发性肝衰竭研究及治疗进展·····	(141)

第二十三章	重型肝炎合并自发性腹膜炎治疗进展·····	(152)
第二十四章	肝病与一氧化氮·····	(156)
第二十五章	病毒性肝炎与酒精性肝病·····	(161)
第二十六章	病毒性肝炎与细胞凋亡·····	(168)
第二十七章	病毒性肝炎与肝纤维化·····	(178)
第二十八章	病毒性肝炎与肝细胞癌·····	(185)
第二十九章	肝性脑病与内分泌紊乱研究进展·····	(193)
第三十章	病毒性肝炎与糖代谢紊乱研究进展·····	(204)
第三十一章	肝硬化并消化道出血的研究进展·····	(212)
第三十二章	人工肝支持系统研究进展·····	(219)
第三十三章	肝移植研究进展·····	(229)

第一章 甲型病毒性肝炎临床研究进展

由于“流行黄疸肝炎”发生最早,并可能为经口感染,在后来的病原学分型,将其定为甲型。根据近年来病毒学理论的进展,甲肝病毒的研究愈加清楚,为甲肝的发病学、治疗学、预防及疫苗的制备提供可靠的理论基础。

60年代以来特别是80年代后病毒性肝炎的研究不断产生飞跃性发展。1973年 Teinsfome 等从来源于接种甲型肝炎病毒(HAV)MS—1株的志愿者粪便标本中应用免疫电镜首次证实了HAV病毒颗粒(图1)。在此基础上又发现了甲型肝炎抗原(HAAg),并建立检测抗—HAV、抗—HAV IgM的免疫学方法。1975年 Deinsdag 用黑猩猩建立了甲型肝炎动物模型。1979年 Provost

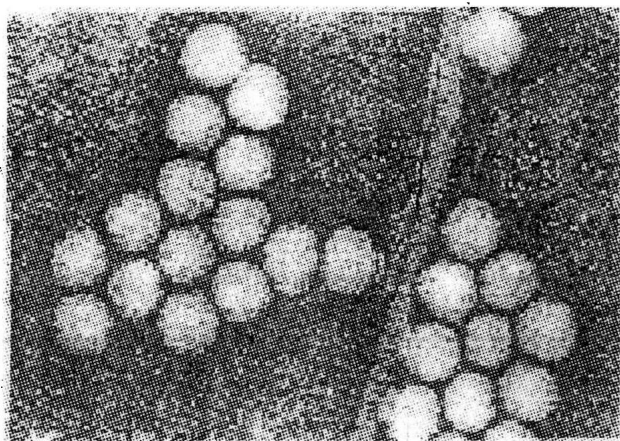


图1 甲型肝炎病毒(HAV),颗粒直径27nm

和 Hilleman 体外培养 HAV 获得成功。这一重要成果被以后的其他学者所证实,为甲肝疫苗的研制奠定了基础。而 Ticehurst 等对 HAV 基因分子克隆的成功,使 HAV 分子生物学研究取得重大进展。

曾经分属为微小 RNA 病毒中的肠道病毒 72 型的 HAV,现已公认为 Hepama 病毒属。因为该病毒具有嗜肝性,只含有 38% 的鸟嘌呤核苷酸 + 腺嘌呤核苷酸的 RNA 基因组,复制周期长,一般不致细胞病变以及病毒与细胞紧密结合而较少释放至细胞外等特点。目前已知 HAV 具有囊膜呈 20 面颗粒状,直径 27nm。内含 1 条正股 RNA,基因全长约 7 478 个核苷酸,由 5'—非编码区,编码区和 3'—非编码区三大部分组成。其中编码区即开放读码框架(ORF)的 6 681 个核苷酸可编码 2 227 个氨基酸的多聚蛋白,后者被划分为 P_1 、 P_2 和 P_3 区。目前认为, P 区合成 VP_1 、 VP_2 、 VP_3 和 VP_4 四种衣壳蛋白。其中 VP_1 (可能还有 VP_3) 有 HAV 抗原决定簇位点, VP_2 和 VP_3 与 HAV RNA 衣壳包封有关; P_2 区合成 2A、2B 和 2C 三种非结构蛋白。此类蛋白可能是蛋白酶类与转录有关,其中 2C 具有 RNA 依赖性 ATP 酶活力,为螺旋酶; P_3 区合成 3A、3B、3C 和 3D 四种非结构蛋白,3B 即 5' 端的共价结合蛋白 VP_g 。而 3A 是 VP_g 的前体,可能充当 HAV RNA 的引物或参与病毒体的组装,3C 具有蛋白酶活力,3D 可能是 RNA 多聚酶。上述蛋白的性质与功能仍在深入研究中。基因组序列分析发现不同株之间核酸序列在 P_1 区可相差 15% ~ 25%,可将 HAV 分为 I—Ⅶ个不同基因型,人 HAV 分 I、Ⅱ、Ⅲ及Ⅶ型,而Ⅳ、Ⅴ、Ⅵ型为猴 HAV。

甲肝经粪—口途径感染已为公认的传播途径。但新近有关材料提示在献血员中抗—HAV IgG 阳性者血,可以使受血者血中的抗—HAV IgM 阳性。这一结果说明不但抗—HAV IgG 不能保护免疫 HAV 感染,而且输血过程亦可使甲肝得以传播。据此我们尚可认识到:尽管血中抗—HAV 阳性,也不能除外其血中没有 HAV,这也充分证明抗—HAV 的出现不是保护性抗体,抗—HAV IgM 是

HAV 急性感染的指标。

甲肝的高发年龄仍然在儿童中间,伴随着年龄的增长,其患病率逐渐降低。成年人患甲肝者不但少于小儿,同其他型肝炎相比也很低,说明甲肝仍是儿少年年龄组的常见传染性疾病。因此要加强这一年龄组人群的疾病防护,疫苗接种是防止本病流行传播的重要一环。在发病季节托幼机构和专职从事少儿工作的人员要加强甲肝的预防管理,杜绝本病的发生。

甲型肝炎发病机理至今尚未充分阐明。首先 HAV 侵入肝细胞之前,是否先在消化道及肠上皮细胞内增殖;其次 HAV 侵入肝细胞之后,通过什么机制引起肝细胞病变,这些重要问题均无肯定的结论。既往认为甲型肝炎的发病机理是 HAV 对肝细胞有直接杀伤作用,近年的研究表明:①实验感染 HAV 动物的肝细胞及 HAV 体外细胞培养时均不发生细胞病变;②致敏淋巴细胞对 HAV 感染的靶细胞显示细胞毒性;③患者外周血 CD_8^+ 细胞亚群升高;④患者肝组织内炎症反应明显,浸润较多的 CD_8^+ 细胞、 CD_4^+ 细胞及 B 细胞;⑤针对 I 类 MHC 抗原的特异性抗体,能阻抑 CD_8^+ 细胞对 HAV 感染靶细胞的杀伤作用;⑥患者外周血淋巴细胞产生并释放 γ -干扰素(γ -IFN)。根据这些研究结果,目前认为甲型肝炎的发病机理倾向以宿主免疫反应为主。发病早期可能是由于 HAV 在肝细胞内大量增殖及 CD_8^+ 细胞毒性 T 细胞杀伤作用共同导致肝细胞损害,内源性 γ -IFN 诱导受感染肝细胞膜 I 类 MHC 抗原表达则促进 T_c 细胞的细胞毒作用。病程后期,可能主要是免疫病理损害,即内源性 γ -IFN 诱导 I 类 MHC 抗原表达,促使 T_c 细胞特异性杀伤受 HAV 感染的肝细胞,导致肝细胞破裂,同时 HAV 清除。

甲型肝炎肝脏病理改变的主要特点是:①显著的门管区周围肝实质坏死性炎症,除使肝小叶周边区肝细胞溶解坏死外,有时还像“舌”样延伸到肝小叶中央区,这一变化极似乙型慢性活动性肝炎门管区周围碎屑样坏死;②假若原系肝组织含有大量磨玻璃样

肝细胞的慢性 HBsAg 携带者,重叠感染 HAV 的门管区周围肝实质坏死性炎症则更加严重;③肝小叶中央区瘀胆现象十分常见,可能是由于本病肝小叶中央区肝细胞病变很轻,形成胆汁的功能保存完好;④用免疫组化技术可在肝细胞浆内观察到 HAV 颗粒;⑤上述肝脏病变是可逆性的,短时间可以完全恢复,不会慢性化。

甲肝的临床经过尚无明显进展,只是在病程和恢复期及是否可能至慢性损伤的问题上,有人提出了一些观点。曾有报道因患甲型肝炎入院患者 ALT 复常时间明显延长,即使到恢复期其 ALT 仍然呈异常水平。另有学者报告 1 例急性甲肝患者其 ALT 持续异常近 3 年。IgM 抗-HAV(+)连续 31 个月,而且粪便中 HAV RNA(+),同时肝活检组织学有明显的慢性纤维化过程。这说明在甲型肝炎的发病过程中除绝大多数病人呈现一个自限过程之外,也有极个别表现为慢性过程,甚至出现慢性纤维化过程。这一点也为我们在甲肝治疗过程中出现的异常病例提供了参考依据,在今后甲肝治疗还需进一步观察。下面简要介绍甲肝的诊断、预防和治疗方面的近况:

一、实验室检查

1. 常规实验室检查

外周血白细胞总数正常或偏低。淋巴细胞相对增多,偶见异型淋巴细胞,一般不超过 10%,这可能是淋巴细胞受病毒抗原刺激后发生的母细胞转化现象。黄疸前期末尿胆原及尿胆红素开始呈阳性反应,是早期诊断的重要依据;血清丙氨酸转氨酶(ALT)于黄疸前期开始升高;血清胆红素在黄疸期末开始升高,血清 ALT 高峰在血清胆红素高峰之前,一般在黄疸消退后 1 至数周恢复正常;急性黄疸型肝炎其血浆球蛋白也是轻度升高,但随病情恢复而逐渐恢复。急性无黄疸型和亚临床型病例肝功能改变以单项 ALT 轻、中度升高为特点。急性瘀胆型病例血清胆红素显著升高而 ALT 仅轻度升高,二者形成明显反差,同时伴有血清碱性磷酸酶

(AKP)及丙谷氨酰转肽酶(γ -GT)明显升高。

2. 特异性血清学检查

这是确诊甲型肝炎的主要指标。血清 IgM 型甲肝病毒抗体(抗-HAV IgM)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。目前临床上主要应用酶联免疫吸附法(ELISA)检查血清抗-HAV IgM,以作为早期诊断甲型肝炎的特异性指标。血清抗-HAV IgG 出现于病程恢复期,较持久,甚至终身阳性,是获得免疫力的标志,一般用于流行病学调查(图 2)。

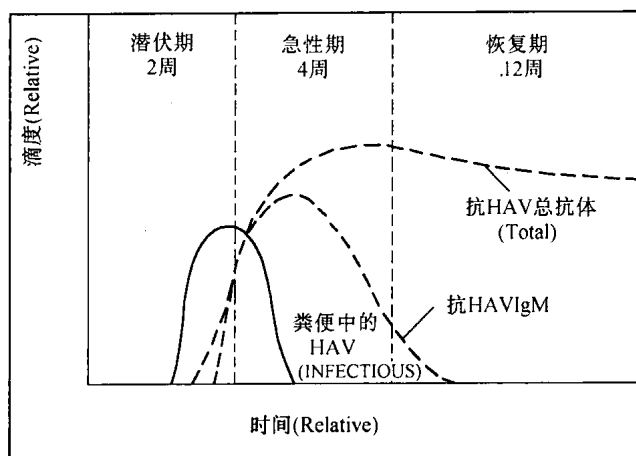


图 2 急性甲型肝炎病毒感染的典型血清学反应

二、诊断

主要依据流行病学资料,临床特点,常规实验室检查和特异性血清学诊断。流行病学资料应参考当地甲型肝炎流行疫情,病前有无甲型肝炎患者密切接触史及个人、集体饮食卫生状况。急性黄疸型病例黄疸期诊断不难,此期表现似“感冒”或“急性胃肠炎”,如尿色变深黄是疑及本病的重要线索。急性无黄疸型及亚临床型

病例不易早期发现,诊断主要依赖肝功能检查,需凭特异性血清学检查方能作出病因学诊断。慢性肝炎一般不考虑为甲型肝炎,而重症肝炎其甲型肝炎也较为少见,只有戊型肝炎在临床上才需同急性黄疸型肝炎甲型进行必要的鉴别。

三、鉴别诊断

1. 药物性肝炎

甲基多巴、异烟肼和铈剂等易导致急性黄疸型肝炎,而氯丙嗪以及氟烷等易导致胆汁瘀积性肝炎,所以说在急性甲型肝炎的诊断过程中,要注意除外上述药物所引发的药物性肝炎的可能。

2. 传染性单核细胞增多症

本病起病时常有发热、颈淋巴结肿大、咽喉炎、皮疹及肝、脾肿大,外周血白细胞总数及淋巴细胞增多,异型淋巴细胞增多可达10%以上,血清嗜异性抗体阳性。

3. 急性结石性胆管炎

出现黄疸前常有胆绞痛及寒战高热,外周血白细胞总数及中性粒细胞显著增高。

4. 妊娠期肝内胆汁淤积症

皮肤瘙痒明显,先痒后黄,肝功能变化轻微,分娩后黄疸迅速消失,再次妊娠时症状复发。

5. 妊娠急性脂肪肝

本病多发生于年轻首孕妇女妊娠后期,静滴大剂量四环素为主要诱因。病初有急性上腹剧痛,虽有严重黄疸而尿胆红素检查阴性,血糖降低,血白细胞增高,早期出现急性肾功衰竭,常并发急性出血性胰腺炎而血清淀粉酶升高,超声检查呈脂肪肝波型,肝穿刺病理检查呈弥漫性肝细胞脂肪变性。

除上述情况外,血吸虫病、肝吸虫病、肝结核、脂肪肝、肝瘀血及原发性肝癌等均可有肝肿大或 ALT 升高,在鉴别诊断时应加以考虑。

四、治疗

本病尚缺乏特效治疗。治疗原则以适当休息,合理营养为主,药物治疗为辅。严禁饮酒及使用对肝脏有害的药物。肝炎病人用药宜简忌繁。目前各种治疗肝炎的药物泛滥,大多未经严格的疗效考核,甚至为追求经济效益而夸大宣传,极大的损害了广大患者的利益和疾病的医治。因此在急性肝炎的治疗上一定要慎重行之。

1. 急性期应强调卧床休息,因为卧床不但可减少机体的消耗,而且可直接增加肝脏本身的血流和充分的营养。

2. 给予病人营养丰富易于消化的饮食,补充足够的 B 族和 C 族维生素,进食过少及呕吐者,应每日静滴 10% 葡萄糖 1 000 ml ~ 1 500 ml,酌情加入能量合剂及 10% 氯化钾。

因机体对甲肝病毒有足够免疫力,故不要特殊抗病毒治疗,可清除甲肝病毒,病人随之完全康复。

五、预后

本病预后良好,发生肝衰竭者罕见,无演化成肝癌的危险。

六、预防

1. 管理传染源

早期发现传染源并予以隔离。隔离期自发病日起共 3 周。病人隔离后对其居住、活动频繁地区尽早进行终末消毒。托幼机构发现甲型肝炎后,除病儿隔离治疗外,应对接触者进行医学观察 45 天。

2. 切断传播途径

提高个人和集体卫生水平,养成餐前便后洗手习惯,共用餐具应消毒,实行分餐制,加强水源、饮食、粪便管理。

3. 保护易感人群

对有甲型肝炎密切接触史的易感者,可用免疫球蛋白进行预防注射,用量为 0.02 ~ 0.05 ng/ml。注射时间越早越好,不宜迟于 2 周。因我国成人血中大都含有抗—HAV IgG,故用正常成人血提取的免疫球蛋白对预防 HAV 感染有一定效果。

控制甲型肝炎流行的根本措施是广泛开展疫苗接种。减毒活疫苗已研制成功,初步应用证明能诱导特异性抗体产生,但目前产量有限,成本较高,尚未推广。利用 HAV—IC 蛋白研制合成多肽疫苗、或研制基因工程疫苗,是目前正在深入研究的课题。

参考文献

1. Feinstone SM, et al. Hepatitis A. Detection by immune electron microscopy of A virus like antigen associated with illness science, 1973; 182: 1026
2. Purcell RH. The eliscovery of the hepatitis viruses. Gastroenterology, 1993; 104: 955
3. Provost P, et al. Propagation of luma n hepatitis A virus in cell culture in vitro. proc SOC Exp BiolMed, 1979; 160: 213
4. Ticehurst JR, et al. Molecular cloning and characterization of hepatitis A virus cDNA. Proc Natl Acad Sci USA, 1983; 80: 5885
5. 胡大荣,等.病毒性肝炎的历史和现状.传染病学新进展.第Ⅲ卷病毒性肝炎专辑.重庆科技文献出版社,1995; 2
6. 彭立义,等.献血员甲、乙、丙、丁、戊型肝炎病毒感染状况分析.临床肝胆病杂志,1996; 12: 38