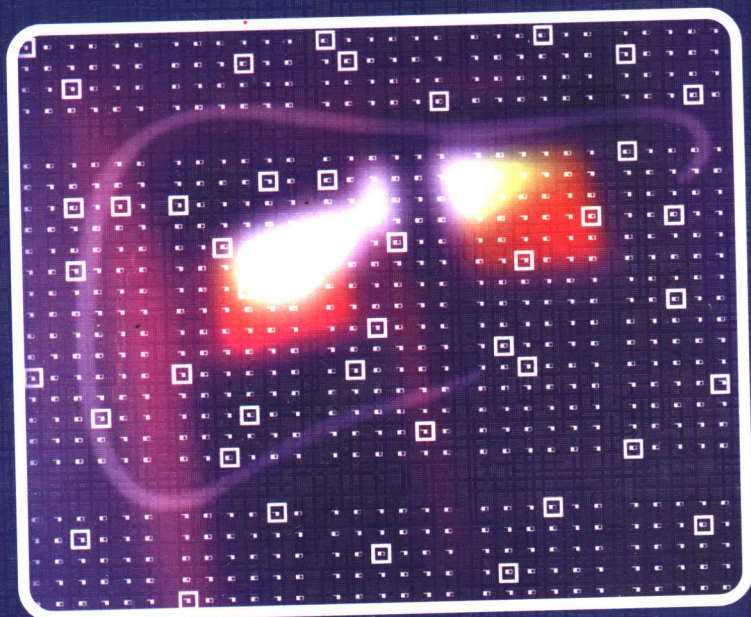




病毒性肝炎

VIRAL HEPATITIS

主编 李勇年 季 伟



世界图书出版公司

病毒性肝炎

VIRAL HEPATITIS

主 编 李勇年 季 伟

主 审 斯崇文

编 者 (按姓氏笔画为序)

于岩岩	王英杰	成 军	任进余
关德玉	刘正稳	吕 毅	李勇年
李 阳	季 伟	赵英仁	高建兴

世界图书出版公司

西安 北京 广州 上海

图书在版编目(CIP)数据

病毒性肝炎/李勇年 季伟主编. —西安: 世界图书出版
西安公司, 2004. 11

ISBN 7 - 5062 - 6983 - X

I. 病... II. ①李... ②季... III. 病毒性肝炎—
治疗 IV. R512.6

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2004)第 115420 号

病毒性肝炎

主 编 李勇年 季伟

责任编辑 汪信武

出版发行 世界图书出版西安公司

地 址 西安市南大街 17 号

邮 编 710001

电 话 029 - 87214941 87233647(市场营销部)

029 - 87232980(总编室)

传 真 029 - 87279675 87279676

经 销 全国各地新华书店

印 刷 西安市建明印务有限责任公司

开 本 787 × 1092 1/16

印 张 14.25

字 数 350 千字

版 次 2005 年 6 月第 1 版 2005 年 6 月第 1 次印刷

书 号 ISBN 7 - 5062 - 6983 - X/R · 678

定 价 35.00 元

著作权所有, 请勿擅自用本书制作各类出版物, 违者必究。

☆如有印装错误, 请寄回本公司更换☆

序

病毒性肝炎是世界性流行的传染病,尤其是在亚洲、非洲和拉丁美洲发展中国家流行率高,并有暴发流行发生。我国是病毒性肝炎高感染地区。根据 1992 年全国病毒性肝炎血清流行病学调查,甲型肝炎病毒感染率为 80.9%;乙型肝炎病毒感染率为 57.6%,HBsAg 流行率为 9.75%,HBsAg 携带者约为 1.2 亿,其中慢性乙型肝炎病人约为 2 000 万~3 000 万人;丙型肝炎病毒感染率为 3.2%;丁型肝炎病毒在 HBsAg 阳性者中的感染率为 1.2%;戊型肝炎病毒感染率为 17.2%。其中,甲型和戊型肝炎表现为急性病毒性肝炎。乙型、丙型和丁型肝炎除可表现为急性病毒性肝炎外,还可发展为慢性病毒性肝炎、肝硬化和肝癌,并可通过母婴传播传给婴儿,尤其是乙型和丙型肝炎,严重影响了下一代健康。因此,病毒性肝炎对我国人民健康危害极大,成为极其重要的公共卫生问题,是我国重点防治的传染病。

本书对各型病毒性肝炎的病毒学、流行病学、发病机制及病理、病原学、免疫学和分子生物学检测和诊断、治疗和预防,吸收国内、外先进的研究成果和作者自己的研究和临床经验,作了系统及深入的阐述。本书作者均为国内学有成就,并对病毒性肝炎有丰富、渊博的理论和实践经验的中青年学者,并在病毒性肝炎领域中,作了大量、有成效的研究。此书的出版,将会促进病毒性肝炎防治和研究工作的发展,也将介绍最新的进展给大家,有利于学术交流。

北 京 大 学 第 一 医 院 感 染 科 教 授 斯 崇 文
中 华 医 学 会 传 染 病 与 寄 生 虫 病 学 分 会 原 主 任 委 员

2004 年 11 月 20 日

前 言

病毒性肝炎最早可追溯到公元前400年,而人类真正认识这种疾病是从20世纪50年代开始的。在此后的近半个世纪里,随着科学技术的进步和基础医学的发展,病毒性肝炎研究领域进展迅速,硕果累累。在这些成果中,最引人注目的是丙型、戊型肝炎病毒的发现和核苷类抗病毒药物的研制成功,前者得益于分子生物学技术的建立,后者则是全球致力于人类免疫缺陷病毒研究的副产品,可见其他科学与医学以及各医学学科之间都是紧密联系、相互促进的。我国是病毒性肝炎高流行国家,慢性病毒性肝炎及其恶性转归(肝硬化、肝癌和慢性肝功能衰竭)的发病率也较高,严重威胁着数以千万计人口的健康和生命。作为从事这一领域研究的临床医生,我们觉得除了尽力医治这些病人之外,我们还有责任和义务将国内外最新的医学资料与同道共享,这就是我们编译这部书的初衷。

本书是以美国肝病研究会(AASLD)的病毒性肝炎培训教材为蓝本,参照其他有关专著和国外最新医学文献编译而成,参加本书编写的作者均是来自国内外的中青年学者,有过国外留学经历或是目前仍身在海外,最为了解国外的研究动态,同时他们都具有多年的病毒性肝炎研究和临床经验。全书共分5章22节,主要介绍与病毒性肝炎基础研究和临床诊断治疗有关的进展和现状;同时,也将该研究领域的困惑、争执和未来预期发展方向呈现给大家,以期给读者留下一个自己的思考空间。需要特别指出,鉴于病毒性肝炎研究领域,尤其是新的治疗药物进展迅速,所以,随着时间的推移,本书的部分内容将不可避免的陈旧与过时,如果未来理论和概念与本书内容不一致或发生冲突,请以最新研究和进展资料为准。同时,为了借鉴国外的病毒性肝炎临床治疗情况,本书还将美国、欧洲和亚洲太平洋地区有关病毒性肝炎控制方面的指南(或专家共同意见)收录到附件中,供读者参考。

我们要感谢每位参编者毫无保留地奉献他们的才智和经验,感谢国内著名的病毒性肝炎方面的专家、中华医学会传染病与寄生虫病学分会原主任委员、北京大学第一医院斯崇文教授为本书所写的热情洋溢的序言。我们还要感谢高建兴大夫为本书所做的大量文字处理工作,感谢何红梅、李梅玲女士及世界图书出版公司在该书出版中给予的支持与帮助。

我们热切期望同道们对于本书中可能存在的谬误和不妥之处,给予指教。

李勇年 季 伟

2004年12月于北京

目 录

第一章 病毒性肝炎概述	1
第一节 病毒性肝炎历史回顾	1
第二节 急性病毒性肝炎	9
第三节 急性肝功能衰竭	13
第四节 慢性病毒性肝炎	22
第二章 急性肝炎与新型肝炎	37
第一节 甲型肝炎病毒	37
第二节 甲型肝炎病毒疫苗	43
第三节 戊型肝炎病毒	50
第四节 新型肝炎病毒	58
第三章 乙型肝炎	67
第一节 乙型肝炎病毒	67
第二节 丁型肝炎病毒	73
第三节 乙型肝炎病毒疫苗	79
第四节 乙型肝炎免疫学	82
第五节 乙型肝炎的治疗	85
第四章 丙型肝炎	94
第一节 丙型肝炎病毒	94
第二节 丙型肝炎自然史	105
第三节 丙型肝炎病毒疫苗	113
第四节 丙型肝炎免疫学	117
第五节 丙型肝炎病毒的检测	124
第六节 慢性丙型肝炎的治疗	132
第五章 病毒性肝炎中的特殊问题	142
第一节 病毒性肝炎与肝癌	142
第二节 病毒性肝炎与肝移植	153
第三节 病毒性肝炎与肝脏组织病理学	167
附录一 美国肝病研究协会慢性乙型肝炎实践指南	176
附录二 欧洲肝病研究协会乙型肝炎共同意见	194
附录三 亚太地区慢性乙型肝炎治疗共识	203
索引	210

第一章 病毒性肝炎概述

第一节 病毒性肝炎的历史回顾

内容提要:

●1965 年 Blumberg 发现了澳大利亚抗原,在此基础上发现了乙型肝炎病毒 (HBV),并开创了病毒性肝炎的新领域。

●安全、高效的乙肝疫苗的问世和广泛应用,使得慢性乙型肝炎和肝细胞性肝癌的发生率显著下降。

●1973 年, Feinstone 等人发现了甲型肝炎病毒 (HAV),安全有效的甲肝疫苗也得以产生。

●1972 年, Rizzetto 描述了 δ 抗原 (δ -antigen),它是一种与乙型肝炎有关的另外一种肝炎病毒,即丁型肝炎病毒 (HDV)。HDV 感染常与慢性肝炎的加重有关。

●1990 年, Reyes 等人发现了一种不同于甲型肝炎的粪-口传播性肝炎即戊型肝炎。戊型肝炎常常是大范围水源流行性肝炎的原因。

●非甲非乙型肝炎最初在输血后肝炎患者中发现,不久在胃肠外药物使用者中也发现了这种肝炎。

●1989 年, Houghton 及其同事发现了丙型肝炎病毒 (HCV),为急性及慢性的非甲非乙型肝炎提供了血清学检查标志。特异性丙型肝炎标志物的检测使得输血后肝炎近于消失,同时也明确了需要进行抗病毒治疗的病人。

●在慢性乙型和丙型病毒性肝炎的病人中,抗病毒治疗的持续性病毒清除率为 30%~40%。

一、引言

早在公元前 400 年, Hippocrates 就描述了流行性黄疸。公元后第 8 世纪, Pope Zacharias 观察到了流行性黄疸的传染特性。第二次世界大战期间,文献记录了两种类型的肝炎:“传染性肝炎”和“同种血清性肝炎”。采用 γ 球蛋白被动免疫对预防传染性肝炎有效,但是一直未找到病毒性肝炎的特异性血清标志物。直至 1965 年, Blumberg 和他的同事才在白血病人血清中发现了“澳大利亚抗原”(Australia antigen),这项突破性的进展来自一位血友病患者与一位澳大利亚土著人血清在高氏凝胶扩散板上形成的免疫沉淀线。后来,“澳大利亚抗原”被证明是 HBV 的包膜成分,即乙型肝炎表面抗原 (HBsAg)。

“澳大利亚抗原”的发现,首次为一种肝炎病毒提供了血清学标志。目前,已经弄清了不同类型肝炎的流行病学、血清学和临床特性。接下来会开始对病毒性肝炎领域新的方面的探讨。HAV、HDV、HCV 和戊型肝炎病毒 (HEV) 都可以通过血清学的方法来加以确认。甲型肝炎和乙型肝炎疫苗已经产生,已经找到了针对慢性乙型、丁型和丙型肝炎的特异性治疗方法。

二、乙型肝炎病毒

1967年 Krugman 区分出两种类型的肝炎：一种类似于传染性肝炎 (MS-1)，另一种类似于血清性肝炎 (MS-2)。MS-1 和 MS-2 血清的接种试验证实，这两种病毒具有不同的潜伏期，相互之间没有交叉免疫。在此基础上，1968年在献血员中发现了“澳大利亚抗原”，同时发现“澳大利亚抗原”在血清性肝炎的潜伏期就已经存在。Dane 在电子显微镜下看到了完整的乙型肝炎病毒，它的直径为 42 nm，体内过剩的表面抗原管型或球型颗粒直径为 22 nm，因此很容易将它们区别开来。针对 HBsAg 的抗体称抗-HBs (anti-HBs)，可以通过放射免疫诊断法 (RIA) 进行检测。HBsAg 是一个复合物，在此复合物中发现了一些亚型决定簇 (subdeterminant)。1971年，Krugman 第一次报告了人工制备的特异性乙型肝炎免疫球蛋白对乙型肝炎的预防作用，研究的对象是纽约 Willowbrook 州立学校的儿童。同年，这个研究小组还用煮沸的 MS-2 血清制备了乙型肝炎粗制疫苗。

在血清“澳大利亚抗原”阳性的慢性乙型肝炎病人中还发现了一种新的抗原——乙型肝炎 e 抗原 (HBeAg)，而在许多 HBeAg 阴性的 HBV 携带者中发现了抗-HBe (anti-HBe)，后来发现，HBeAg 是 HBV 核心的组成部分之一，出现 HBeAg 是病毒高度复制的标志之一。Hoofnagle 等人首先报告，在乙型肝炎病人血清中存在抗-HBc (anti-HBc)，这项血清学检查可以区分患者是急、慢性感染抑或已经恢复痊愈。黑猩猩是第一个乙型肝炎动物实验模型，在血清接种了 HBV 之后，黑猩猩仍然可以恢复。1973年，已经可以在富含 Dane 颗粒的病人血清中检测到 HBV DNA 多聚酶活性 (DNA polymerase)。Summers 等人首先检测到 HBV DNA 分子并证明 Dane 颗粒的结构是一个双股环状 DNA 分子。

HBV 相关病毒，如土拨鼠肝炎病毒 (WHV) 和北京鸭乙型肝炎病毒 (DHBV) 的发现为乙型肝炎及 HBV 相关肝细胞性肝炎的研究又提供了两种新的动物模型。

三、甲型肝炎病毒

1973年，Feinstone 在一名急性期甲型肝炎病人的粪便中发现了一种 27 nm 的颗粒，由此建立了一种甲型肝炎病毒的血清学标志来检测针对这些病毒颗粒的抗体。第一种灭活的甲型肝炎疫苗来自被 HAV 感染的狨猴的肝脏。不久，Provost 和 Hilleman 报告，HAV 可以在培养细胞中繁殖。在 Ticehurst 等人克隆和公布了 HAV cDNA 之后，很快就产生了基因重组的甲型肝炎疫苗。

四、丁型肝炎病毒

1977年，Rizzetto 等人在 HBsAg 阳性的慢性乙型肝炎病人血清中发现了一种与 HBV 有关的新的抗原-抗体系统，它不同于乙型肝炎核心抗原 (HBcAg)，采用免疫荧光技术可以在肝细胞核中检测到这种抗原，即 δ 抗原。

有些慢性肝脏疾病患者肝内存在 δ 抗原，血清 HBsAg 阳性。如果将这种病人的血清接种给黑猩猩，可以在黑猩猩的血液中检测到 δ 抗原和抗体。如果在接种之前黑猩猩体内已经存在抗-HBs，它则不会发展成肝炎。因此，成功的乙型肝炎疫苗可以预防丁型肝炎。1986年，HDV 的基因组结构及其表达产物被确定。HDV 需要 HBsAg 作为病毒的包膜 (envelope)，HDV 阳性的病人，其慢性肝炎更加严重并可表现为爆发性肝衰竭 (fulminant hepatic failure)。目前，针对 HDV 的抗病毒治疗还很不成功，所幸的是，由于采用了一次性注射器，丁型肝炎的流行已开始减少。

五、乙型肝炎病毒疫苗

1980年, HBsAg的克隆与序列测定为大量生产乙型肝炎病毒抗原疫苗提供了一种方法。在美国第一个获得注册的乙型肝炎病毒疫苗是高度纯化的HBsAg颗粒甲醛灭活疫苗,它是用慢性HBsAg阳性献血员的血液制备的。接种结果表明,这种HBsAg血源疫苗的安全性和免疫原性均很好。Beasley所做的一项前瞻性研究显示,慢性HBV感染的男子有发展为肝硬化(cirrhosis)和肝细胞性肝癌(hepatocellular carcinoma)的很大危险。Shafritz等人也证明HBV DNA可以整合到肝细胞基因组中,提示这一过程会加速肝细胞性肝癌的发生。因此,在许多地区,采用乙型肝炎病毒免疫球蛋白(HBIG)和乙型肝炎病毒疫苗免疫注射,不仅可以阻断围产期母婴乙型肝炎的传播,也是减少HBV携带率和减少肝细胞性肝癌至关重要的一步。通过不到20年的广泛接种,效果十分显著。Chang等人报告,在接受乙型肝炎病毒疫苗的台湾儿童中,肝细胞性肝癌的发生率大幅度下降。现在,普遍接种乙型肝炎病毒疫苗的概念已被介绍到全世界。毫无疑问,它将会大大地减少乙型肝炎的发生。因此,Barry Blumberg起初所发现的澳大利亚抗原,使乙肝疫苗得以产生,一旦乙肝疫苗被广泛接种,将会彻底消灭乙型肝炎,并且明显降低肝细胞性肝癌的发生。

六、戊型肝炎病毒

1980年Khuroo报告了一起发生在印度喀什米尔地区的病毒性肝炎的水源流行,所有病例的甲型和乙型肝炎病毒血清标志物均是阴性,在印度的其他地区也发现了类似的病例。1990年,Reyes等人在被感染的病人粪便中分离得到这种病毒的cDNA,并将其命名为戊型肝炎病毒。其实,在此之前,就曾发现了这种经粪-口传播的病毒,并且发现它在猪中流行。后来,全长HEV基因组被克隆和测序。1994年,采用主动和被动免疫方法预防猴子的戊型肝炎获得成功,人的HEV疫苗将会很快出现。

七、丙型肝炎

20世纪70年代,曾在献血员中用HBsAg作为血清标志物来防止“血清性肝炎”,但是,这种做法并未能有效减少输血后肝炎的发生,这些后来患肝炎的受血者的HAV和HBV血清标志物均为阴性,因此,就产生了非甲非乙型肝炎(NANBH)的名称。另外,这些病人肝炎慢性化的比率很高。Alter等人将这种病人的血浆或血清接种给黑猩猩后发现,有明显的NANBH的生化学和组织学改变,这些结果得到了其他人的证实。到了1981年,仍然没有找到这种肝炎的特异性血清标志物。但是,Arch等人观察到献血员中血清谷氨酸氨基转移酶(ALT)的升高与容易发生输血性肝炎的受血者之间存在一定的相关性。因此,建议通过检查ALT来筛选献血员。1984年,Stevens等发现抗-HBc阳性献血员发生输血后NANBH的危险性比抗-HBc阴性的献血员高3倍。此后,ALT和抗-HBc检测成为筛选献血员的常规项目。

采用了这些非特异性的替代性血清标志物检测之后,输血后肝炎的发生率有所下降,但并未消灭。直到1989年,由Michael Houghton实验室的Choo和Chiron公司的Kuo以及美国疾病控制中心(CDC)的研究人员所做的划时代研究,使针对HCV抗原成分的抗体检测成为现实。HCV由此被证实就是NANBH的病原体。用可能含有NANBH致病因子的血浆构建了一个cDNA文库(cDNA library),并用来源于被诊断为NANBH病人的血清对其进行筛选。来自RNA分子的克隆被保留下来,来自宿主DNA分子的克隆则被去除,利用这些筛选出的重组DNA分子在酵母菌中合成了多肽(polypeptide)抗原分子,建立了捕捉病人血液循环中抗-HCV的检测方法。不久,第一代(C100-3)酶联免疫吸附试验(ELISA)检测抗-HCV

的方法成为筛选献血员的常规项目。接着第二代、第三代检测试剂盒的诞生,使得丙型肝炎几乎消失。1990年,Weiner等还建立了检测HCV RNA的多聚酶链反应(PCR)方法,用于血清和肝脏标本的检测。现在还可以通过一些方法直接检测HCV。那些已经清除了病毒的抗-HCV阳性丙型肝炎病人,其血清中的HCV RNA会转阴。而当怀疑病人存在HCV病毒血症,但抗-HCV阴性时,应该检测病人血清中的HCV RNA。在HCV基因组中已经发现了一些高变区(hypervariable region),也知道了这种病毒具有准种(quasispec)的特性。有三个不同的实验室均报道HCV存在不同的基因型(genotype)。目前看来HCV至少可分为6个型。HCV这种变异能力可以解释它为什么容易逃避机体的免疫反应,也是它持续存在于病人体内的原因,并且,这种情况也给HCV疫苗研制带来了挑战。

八、甲型肝炎病毒疫苗

1992年,Werzberger等评价了经甲醛灭活的甲型肝炎病毒疫苗的有效性。接种对象为儿童,他们生活在一个曾经有多次甲型肝炎流行的社区。结果显示,儿童们对这种疫苗的耐受性很好,仅仅注射一次就能很好地预防有症状的甲型肝炎。在甲型肝炎流行性较高的泰国,也进行了一次类似的疫苗试验,接种者为4万名儿童,结果再次表明,这种甲醛灭活疫苗是安全 and 有效的。目前在美国,经注册的甲型肝炎疫苗已常规用于2岁或2岁以上的儿童。

九、乙型和丙型肝炎的抗病毒治疗

在20世纪70年代,已经有许多证据提示慢性乙型、丙型和丁型肝炎会演变为肝硬化和肝细胞性肝癌。皮质类固醇激素对自身免疫性肝炎有效,但对慢性病毒性肝炎无效。

干扰素(IFN)具有抗病毒、免疫调节和抑制增殖的作用,其治疗乙型和丙型肝炎的效果首先被评价。1976年,Greenberg等报告3例慢性乙型肝炎病人在使用人白细胞干扰素之后,HBV DNA多聚酶活性迅速持续下降,其中2人HBeAg消失。后来一项多中心随机对照试验证实,对于那些慢性乙型肝炎,特别是那些成年期感染,未产生免疫耐受(immunotolerant)的病人,干扰素能够有效促进HBeAg/抗-HBe血清转换。然而,在等待肝移植(liver transplantation)的晚期肝硬化的病人,干扰素的效果不好,且一般认为应该禁止使用。肝移植为这类病人提供了一条根本的解决方法。不幸的是,多数病人在肝移植后都再次患乙型肝炎,移植肝和病人存活率之低,让人难以接受。Samuel等通过给HBsAg阳性的肝移植病人注射乙型肝炎免疫球蛋白后发现,在那些移植前没有HBV活动性复制的病人,给予乙型肝炎免疫球蛋白可以明显降低HBV的再感染并提高生存率。1991年,Doong等又研究了拉米夫定(lamivudine)对HBV转染细胞株中HBV复制的抑制作用。接着,拉米夫定的临床试验又表明,这种核苷类似物(nucleoside analogue)在治疗慢性乙型肝炎中不仅有效,而且安全。并且,在肝移植之前,单用拉米夫定可以减少HBsAg阳性的晚期肝硬化病人,移植肝脏后乙型肝炎的再发生(post-transplant recurrent hepatitis B)。如果将拉米夫定与乙型肝炎免疫球蛋白联合使用,则可明显改善肝移植病人的生存率。在使用拉米夫定治疗过程中,可能会出现HBV逃逸变异(escape variant),对于这些体内HBV变异的病人,可能需要新的核苷类似物进行治疗。

1978年,Hoofnagle等采用重组 α 干扰素治疗了10例慢性NANBH病人,结果表明, α -干扰素能迅速降低病人血清中的转氨酶水平。治疗结束一年之后,3例病人的肝脏活组织检查(liver biopsy)明显改善。之后,一些多中心随机对照试验表明,经过一年的干扰素治疗,病毒的持续清除率可达到20%。借鉴在艾滋病联合治疗的成功经验,采用干扰素与利巴韦林(ribavirin)联合方案,在慢性丙型肝炎病人中进行了多中心随机对照试验。结果显示,单用利

巴韦林, 只有降低病人血清转氨酶水平的作用, 而无抗病毒作用。但是, 联合应用干扰素和利巴韦林, 可使约 40% 的病人维持血清 HCV 的持久清除。

十、结论

在过去的半个世纪里, 病毒性肝炎领域的科学成就辉煌夺目。我们对病毒性肝炎的认识经历了一次巨大的飞跃。起初对病毒性肝炎的认识仅仅停留在黄疸是由进食污染的食物及水或者输血引起。现在, 我们已经可以通过血清学方法明确至少 5 种肝炎病毒。正在实行的肝炎免疫计划, 已经并将继续减少甲型和乙型肝炎的发生。经过抗病毒治疗, 许多慢性乙型或丙型肝炎病人体内的病毒得到抑制甚至持续清除。生物化学和肝脏组织学改变也得以持续保持正常, 发生输血后肝炎的途径基本被切断。显而易见, 随着分子生物学和基因治疗技术的进步, 病毒性肝炎预防和治疗领域的进展必然大大加快, 或许在今后的 50 年里, 病毒性肝炎将销声匿迹。

(李勇年)

参考文献

1. Blumberg BS, Alter HJ, Visnich S. A "New" Antigen in Leukemia Sera. JAMA 1984; 252 (2): 252~7.
2. Krugman S, Giles JP, Hammond J. Infectious Hepatitis. JAMA 1967; 200 (5): 95~103.
3. Okochi K, Murakami S. Observations on Australia antigen in Japanese. Vox Sang 1968; 15 (5): 374~385.
4. Prince, AM. An antigen detected in the blood during the incubation period of serum hepatitis. Proc Natl Acad Sci USA 1968; 60 (3): 814~821.
5. Dane DS, Cameron CH, Briggs M. Virus-Like Particles In Serum Of Patients With Australia - Antigen - Associated Hepatitis. Lancet 1970; 695~698.
6. Vyas GN, Shulman NR. Hemagglutination Assay for Antigen and Antibody Associated with Viral Hepatitis. Science 1970; 170: 332~333.
7. Ling CM, Overby LR. Prevalence of hepatitis B virus antigen as revealed by direct radioimmune assay with 125 I-antibody. J Immunol 1972; 109 (4): 834~841.
8. Lander JJ, Giles JP, Purcell RH, et al. Viral Hepatitis, Type B (MS-2 Strain) Detection of Antibody after Primary Infection. NEngl J Med 1971; 285 (6): 303~307.
9. Le Bouvier GL. The Heterogeneity of Australia Antigen. Journ Inf Dis 1971; 123 (6): 671~675.
10. Krugman S, Giles JP, Hammond J. Viral Hepatitis, Type B (MS - 2 Strain) Studies On Active Immunization. JAMA 1971; 217 (1): 41~45.
11. Krugman S, Giles JP, Hammond J. Viral Hepatitis, Type B (MS - 2 Strain) Studies On Active Immunization. JAMA 1971; 217 (1): 41~45.
12. Magnus LO, Espmark JA. New Specificities in Australia Antigen Positive Sera Distinct From The Le Bouvier Determinants. J Immunology 1972; 109 (5): 1017~1021.
13. Hoofnagle JH, Gerety RJ, Barker LF. Antibody To Hepatitis-B-Virus Core in Man. Lancet 1973 Oct 20; 869~873.
14. Maynard JE, HartweU WV, Berquist KR. Hepatitis-associated antigen in chimpanzees. J Infec Dis 1971; 123 (6): 660~664.
15. Kaplan PM, Greenman RL, Gerin JL, et al. DNA Polymerase Associated with Human Hepatitis B Antigen. J Virology 1973; 12 (5): 995~1005.
16. Robinson WS, Clayton DA, Greenman RL. DNA of a Human Hepatitis B Virus Candidate. J Virology 1974

Aug; 14 (2) : 384~391.

17. Summers J, O'Connell A, Millman I. Genome of hepatitis B virus; Restriction enzyme cleavage and structure of DNA extracted from Dane particles. *Proc Natl Acad Sci* 1975; 72 (11) : 4597~4601.
18. Summers, Jesse, Smolec JM, and Snyder R. A virus similar to human hepatitis B virus associated with hepatitis and hepatoma in woodchucks. *Proc Natl Acad Sci* 1978; 75 (9): 4533~4534.
19. Mason WS, Seal G, Summers J. Virus of Pekin Ducks with Structural and Biological Relatedness to Human Hepatitis B Virus. *J Virology* 1980; 36 (3): 829~836.
20. Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH. Hepatitis A; Detection by Immune Electron Microscopy of a Viruslike Antigen Associated with Acute Illness. *Science* 1982; 182: 1026~1028.
21. Provost PH, Ittensohn OL, Villarejos VM, et al. A specific complement—fixation test for human hepatitis a employing CR326 virus antigen. *Diagnosis and epidemiology. Proc Soc Exp Biol Med* 1975; 148 (4): 962.
22. Provost PJ, Hilleman MR. An Inactivated Hepatitis A Virus Vaccine Prepared from Infected Marmoset Liver. *Proc Soc Exp Bio Med* 1978; 159 (2): 103~201.
23. Provost PJ, Hilleman MR. Propagation of human hepatitis A virus in cell culture in vitro. *Proc Soc Exp Bio Med* ~979; 160 (2): 213~221.
24. Ticehurst JR, Racaniello VR, Baroudy BM, et al. Molecular cloning and characterization of hepatitis A virus cDNA. *Proc Natl Acad Sci* 1983; 80: 5885~5889.
25. Rizzetto M, Canese MG, Arico S, et al. Immunofluorescence detection of new antigen — antibody system (delta/anti—delta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAgcarriers. *Gut* 1977; 18: 997 ~1003.
26. Rizzetto M, Canese MG, Gerin JL, et al. Transmission of the Hepatitis B Virus—Associated Delta Antigen to Chimpanzees. *Journ Inf Dis* 1980; 141 (5): 590~602.
27. Rizzetto M, Hoyer B, Canese MG, et al. Agent; Association of antigen with hepatitis B surface antigen and RNA in serum of infected chimpanzees. *Proc Natl Acad Sci* 1980; 77 (10): 6124~6128.
28. Wang KS, Choo, QL, Weiner AJ, et al. Structure, sequence and expression of the hepatitis delta () viral genome. *Nature* 1986; 323: 508~514.
29. Valenzuela P, Gray P, Quiroga M, et al. Nucleotide sequence of the gene coding for the major protein of hepatitis B virussurface antigen. *Nature* 1979; 280: 815~819.
30. Szmunn W, Stevens CE, Harley EJ. Hepatitis B vaccine: Demonstration of Efficacy in a Controlled Clinical Trial in a High—Risk Population in the United States. *NEJM* 1980; 303 (15): 833~841.
31. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, et al. Hepatocellular Carcinoma and Hepatitis B Virus. *Lancet* 1981 Nov 21; 1129~1132.
32. Shafritz DA, Shonval D, Sherman HI, et al. Integration of hepatitis B virus DNA into the genome of liver cells in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma.
33. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, et al. Prevention of Perinatally Transmitted Hepatitis B Virus Infections With Hepatitis B Immune Globulin and Hepatitis B Vaccine. *Lancet* 1983 Nov 12: 1099~1102.
34. Chang MH, Chen, CJ, Lai MS, et al. Universal Hepatitis B Vaccination in Taiwan and the Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Children. *N Engl J Med* 1997; 336 (26): 1855~1859.
35. Khuroo MS. Study of an Epidemic of Non—A, Non—B Hepatitis Possibility of Another Human Hepatitis Virus Distinct from Post—Transfusion Non—A, Non—B Type. *Am J Med* 1980; 68: 818~824.
36. Wong DC, Purcell RH, Sreenivasan MA, et al. Epidemic and endemic hepatitis in India; evidence for a non—A, non—B hepati—tis virus aetiology. *Lancet* 1980; 2 (8200): 876~879.
37. Reyes GR, Purdy MA, Kim JP, et al. Isolation of a cDNA from the Virus Responsible for Enterically

Transmitted Non-A, Non-B Hepatitis. *Science* 1990 Mar; 247: 1335~1339.

38. Balayan MS, Usmanov RK, Zamyatina NA, et al. Brief Report: Experimental Hepatitis E Infection in Domestic Pigs. *Med Virol* 1990; 32: 58~59.
39. Tam AW, Smith MM, Guerra ME, et al. Hepatitis E Virus (HEV): Molecular Cloning and Sequencing of the Full-Length Viral Genome. *Virology* 1995; 185: 120~131.
40. Tsarev SA, Tsareva TS, Emerson SU, et al. Successful passive and active immunization of cynomolgus monkeys against hepatitis E. *Proc Natl Acad Sci* 1994; 10198~10202.
41. Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH, et al. Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B. *N Engl J Med* 1975; 292 (15): 767~770.
42. Alter, HJ, Purcell, RH, Holland PV, et al. Transmissible Agent in Non-A, Non-B Hepatitis. *Lancet* 1978 Mar 4; 459~463.
43. Tabor E, Gerety RJ, Drucker JA, et al. Transmission of Non-A, Non-B Hepatitis From Man to Chimpanzee. *Lancet* 1978 Mar 4; 463~464.
44. Aach RD, Szmuness W, Mosley JW, et al. Serum Alanine Aminotransferase of Donors in Relation to the Risk of Non-A, Non-B Hepatitis in Recipients. *New Eng Journ Med* 1981; 304 (17): 989~994.
45. Stevens CE, Aach RD, Hollinger FB, et al. Hepatitis B virus antibody in blood donors and the occurrence of non-A, non-B hepatitis in transfusion recipients. An analysis of the Transfusion-Transmitted Viruses Study. *Ann Intern Med* 1984; 101 (6): 733~738.
46. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, et al. Isolation of a cDNA Clone Derived from a Blood-Borne Non-A, Non-B Viral Hepatitis Genome. *Science* 1989; 244: 359~361.
47. Kuo G, Choo QL, Alter HJ, et al. An Assay for Circulating Antibodies to a Major Etiologic Virus of Human Non-A, Non-B Hepatitis. *Science* 1989; 244: 362~364.
48. Weiner, AJ, Kuo G, Bradley DW, et al. Detection of hepatitis C viral sequences in non-A, non-B hepatitis. *Lancet* 1990; 335: 1~3.
49. Weiner AJ, Brauer MJ, Rosenblatt J, et al. Variable and Hypervariable Domains Are Found in the Regions of HCCorresponding to the Flavivirus Envelope and NS 1 Proteins and the Pestivirus Envelope Glycoproteins. *Virology* 1991; 180: 842~848.
50. Martell M, Esteban JI, Quer J, et al. Hepatitis C Virus (HCV) circulates as population of different but closely related genomes; quasispecies nature of HCV genome distribution. *Virol* 1992; 66 (5): 3225.
51. Okamoto H, Kurai K, Okada S, et al. Full-length sequence of a hepatitis C virus genome having poor homology to reported isolates; comparative study of four distinct genotypes. *Virology* 1992 May; 188(1): 331~341.
52. Simmonds P, McOmish F, Yap PL, et al. Sequence variability in the 5' non-coding region of hepatitis C virus; identification of a new virus type and restrictions on sequence diversity. *Journ Gen Virology* 1993; 74: 661~668.
53. Bukh J, Purcell RH, Miller RH. At least 12 genotypes of hepatitis C virus predicted by sequence analysis of the putative E1 gene of isolates collected worldwide. *Proc Natl Acad Sci* 1993 90: 8234~8238.
54. Wertzberger A, Mensch, B, Kuter B, et al. A Controlled Trial of a Formalin-Inactivated Hepatitis A Vaccine In Healthy Children. *N Engl J Med* 1992; 327 (7): 453~457.
55. Innis BL, Snitbhan R, Kunasol P, et al. Protection Against Hepatitis A by an Inactivated Vaccine. *JAMA* 1994; 271 (17): 1328~1334.
56. Greenberg, HB, Pollard RB, Lutwick LI, et al. Effect of Human Leukocyte Interferon On Hepatitis B Virus Infection in Patients With Chronic Active Hepatitis. *N Engl J Med* 1976; 295 (10): 517~522.

57. Perrillo RE, Schiff ER, Davis GL, et al. A randomized, coiled trial of interferon alfa-2b alone and after prednisone withdrawal for the treatment of chronic hepatitis B. The Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1990; 323 (5): 295~301.
58. Samuel D, Bismuth A, Mathiew D, et al. Passive immunoprophylaxis after liver transplantation in HbsAg-positive patients. *Lancet* 1991; 337 (8745): 813~815.
59. Doong SL, Tsai CH, Schinazi RF, et al. Inhibition of thereplication of hepatitis B virus in vitro by 2', 3' - dideoxy-3' - thiacytidine and related analogues. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 8495~8499.
60. Tripples GA, Ma MM, Fischer KP, et al. Mutation in HBVRNA - dependent DNA polymerase confers resistance to lamivu-dine in vivo.
61. Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB, et al. Treatment of Chronic Non - A, Non - B Hepatitis With Recombinant HumanAlpha Interferon. *New England Journ Med* 1986; 315 (25): 1575~1578.
62. Reichard O, Andersson J, Schvarcz R, et al. Ribavirin treat- ment for chronic hepatitis C. *Lancet* 1991; 337: 1058~1061.
63. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treat- ment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional. TherapyGroup. *N Engl J Med* 1998; 339 (21): 1485~1492.
64. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, et al. Randomised trial of interferon alphas2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeksversus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treat- ment of chronic infection with hepatitis C virus. InternationalHepatitis Interventional Therapy Group. *Lancet* 1988; 352 (9138): 1426~1432.
65. Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. International Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1998; 339 (21): 1493~1499.
66. Seeff LB, Hoofnagle JH. Appendix: The National Institutes of Health Consensus Development Conference Management of Hepatitis C 2002. *Clin Liver Dis.* 2003 Feb; 7 (1): 261~287.
67. Castellano Tortajada G. Chronic viral hepatitis: liver biopsy, yes or no? *Rev Esp Enferm Dig.* 2002 Oct; 94 (10): 613~624.
68. Lavanchy D. Public health measures in the control of viral hepatitis: a World Health Organization perspective for the next millennium. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002 Dec; 17 Suppl: S452~459.
69. Davidson BL. Hepatic diseases-hitting the target with inhibitory RNAs. *N Engl J Med.* 2003 Dec 11; 349 (24): 2357~2359.
70. Kim W, Oe Lim S, Kim JS, Ryu YH, Byeon JY, Kim HJ, Kim YI, Heo JS, Park YM, Jung G. Comparison of proteome between hepatitis B virus - and hepatitis C virus - associated hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2003 Nov 15; 9 (15): 5493~5000.
71. Wejstal R, Alaeus A, Fischler B, Reichard O, Uhnno I, Weiland O; Swedish National Expert Panel for the treatment of chronic hepatitis C. Chronic hepatitis C: up dated Swedish consensus. *Scand J Infect Dis.* 2003; 35 (8): 445~451.

第二节 急性病毒性肝炎

内容提要：

- 控制病毒性肝炎的传播。
- 疫苗的效果和广泛应用（甲型和乙型肝炎疫苗）。
- 减少易于导致病毒传播的高危行为和活动。
- 应用适当和有效的筛选方法来确诊有高度传染性的病人。
- 控制感染的策略。
- 发展安全和更有效的治疗手段。

病毒性肝炎是指有至少 5 种不相关的肝炎病毒中的 1 种，引起的肝脏原发性病毒感染性炎症。由肝炎病毒引起的急性和慢性肝病，可引起机体发病甚至死亡。这些肝炎病毒中的 2 种：甲型肝炎病毒（HAV）和戊型肝炎病毒（HEV）主要通过粪—口途径传播，并引起急性自限性发病。另外 3 种，即乙型肝炎病毒（HBV）、丙型肝炎病毒（HCV）和丁型肝炎病毒（HDV）主要通过皮肤（或黏膜）—血液（或体液）途径传播。这 3 种肝炎病毒都可以引起慢性感染，进而使病人有发生慢性肝病或原发性肝细胞肝癌（HCC）的危险。

过去 50 年来完成的有关病毒性肝炎的预防和治疗方面的成果包括：病毒检测试剂方面，敏感和特异的血清学和核酸检测技术的发展，人群筛检技术的完善，有效地使血液传播产物失活的方法；世界性预防措施的广泛应用；安全和有效的甲型和乙型肝炎疫苗的发明和使用；基于对这些疾病的流行病史的详细了解，全国性的预防措施的发展和完善。

未来 50 年我们所面临的挑战包括：高效疫苗的广泛应用；减少有较高发病危险性的行为和活动；建立适当和经济的筛选方法；保持足够的感染控制手段；发展安全和更为有效的针对慢性肝炎的治疗方法。

在美国，3 种主要的病毒性肝炎类型为 HAV、HBV 和 HCV（表 1-2-1）。仍有一些肝炎临床表现上为原发于病毒感染，而血清学检查不符合目前已知的肝炎病毒的诊断。这些“非甲、乙、丙、丁、戊”型肝炎也表现为非胃肠道传播。最近检测出一些新的病毒，并怀疑他们可能为这些“非甲、乙、丙、丁、戊”型肝炎的病原体。但目前为止，没有研究能证明这些病毒与急性或慢性肝病有关。

表 1-2-1 急性病毒性肝炎资料统计（美国，1997）

类型	感染人数	发病人数	死亡人数
HAV	179 000	90 000	300
HBV	185 000	39 000	400
HCV	38 000	6 000	少见
HDV	5 000	1 000	80
HEV	未知	罕见	0

一、甲型肝炎

甲型肝炎病毒是小核糖核酸病毒 (picornavirus) 科的一种 RNA 病毒, 随着年龄的增长, HAV 感染后的临床表现逐渐加重。6 岁以下儿童感染 HAV 后, 黄疸的发生率小于 10%, 而 6 岁以上儿童发生率为 40%~50%, 成年人则为 70%~80%。在美国, 全部人群甲型肝炎的病死率很低 (小于 1/1 000), 但 5 岁以下儿童的病死率 (1.5/1 000) 和大于 50 岁人的病死率 (27/1 000) 较高。没有发现慢性 HAV 感染。甲型肝炎主要由粪-口途径传播, 通过密切接触也可引起传染。甲型肝炎可通过注射疫苗来预防。

在美国, 甲型肝炎的发病与年龄、种族和地理位置有关。几乎 30% 的病例发生于 15 岁以下的儿童, 并且 5~14 岁的儿童发病率较高。由于许多儿童感染 HAV 后无临床症状, 不能为人们觉察, 这部分人即成为 HAV 的主要传染源。在各种族中, 美洲印第安人和阿拉斯加人发病率高, 为其他民族的 10 倍。西班牙裔美国人的发病率约为非西班牙裔的 3 倍。美国西部和西南地区 HAV 的发病率也比其他地区高。

疾病监测系统的资料显示, 最普遍的感染方式为通过家庭接触或性接触传播 (15%~30%)。在孩子之间、幼教工作者及家庭成员之间传染的比例为 10%~15%, 通过旅行感染 (5%~7%) 和可疑食物或饮水感染 (2%~5%) 只占很少的比例, 每年发生率很低。相反, 在男性同性恋 (homosexuality) 者及静脉药瘾者当中, HAV 发病为 5%~30%, 并且在这些人群中会周期性爆发流行。

大约 50% 的 HAV 感染病人不表现出可察觉的感染征象。许多病人特别是儿童, 通过家庭接触感染 HAV, 却没有临床征象和可觉察到的感染表现。有一项关于成年人无症状感染的研究, 52% 的家庭有一个小于 6 岁的孩子, 并且因孩子的存在使之与家庭内的 HAV 感染相关。在研究中, 对无症状感染的成年人接触的家庭成员进行了血清学检查, 在 25%~40% 的小于 6 岁的儿童接触者中检测到急性 HAV 感染的血清学标志 (抗-HAV-IgM)。

免疫实践顾问委员会 (ACIP) 宣布下列未接种甲型肝炎疫苗者有感染危险: 到中等和高 HAV 发病地区旅行者、男性同性恋者、滥用药物者 (注射或非注射途径)、凝血因子使用者和慢性肝病病人。通过家庭接触和性接触及一般生活接触 (如接触感染者的双手或照顾被感染的儿童等), 而接触 HAV 者可应用免疫球蛋白预防, 但必须在接触后 14 天内应用。

甲型肝炎感染高危人群的存在, 对人群的 HAV 发病率并无影响, 因为这些人中的大部分人不发病。要获得甲型肝炎发病率的全面下降, 需要进行全民计划免疫。在美国, 2 岁或 2 岁以上儿童甲型肝炎的计划免疫率较高 (近似于全国平均水平的 2 倍), 并且一般认为儿童的计划免疫率应高于全国平均水平 (但应小于 2 倍)。对儿童的成功免疫接种可明显降低甲型肝炎的发病率, 并最终减少 HAV 传播的机会。为达到这一目标, 全美的儿童均需要接种甲肝疫苗。由于婴儿或 2 岁儿童的疫苗使用便利及联合免疫疫苗中包括甲型肝炎疫苗, 这项目标很容易达到。

二、乙型肝炎

乙型肝炎病毒为嗜肝病毒 (hepadnavirus) 科的一种 DNA 病毒。它可引起急性和无症状感染。发生急性黄疸型肝炎 (acute icteric hepatitis) 的危险性与年龄成正比, 而发展为慢性 HBV 感染的危险性与年龄成反比。只有 10% 的儿童和 30%~50% 的成年人, 在发生急性 HBV 感染时出现黄疸。然而发生慢性感染的比例, 出生即感染的婴儿为 90%, 1~5 岁感染的儿童为 25%~50%, 年长儿童及成年人感染者为 2%~6%。HBV 为血液和性传播性疾病, 可通过接

种疫苗预防。经过 1987 年前的一段相对稳定期,美国乙型肝炎的发病率下降了 70% 以上。然而,据估计 1997 年新感染的 HBV 人数为 185 000 人,而且在年轻人(20~29 岁)中发病率最高,并且黑人和西班牙裔美国人发病率较白人高。

发病率下降最明显的为 10~19 岁的人群,其原因主要与近年来乙型肝炎疫苗应用的累积效应有关。在美国,婴儿乙型肝炎计划免疫始于 1992 年,普及时间尚短,并不足以影响 HBV 感染的发病率。然而,年长儿童 HBV 感染率降低的部分原因,可能是与 20 世纪 80 年代对婴儿和年长儿童的早期 HBV 免疫接种有关。

在全民发病率下降当中,也可看到有 HBV 感染高危险性的成年人群发病例数增加的现象。在 20 世纪 80 年代,发病率的增加主要在保健工作者和男性同性恋者中。而在 90 年代,增加的病例多发生在静脉吸毒者、男性同性恋者和从事高危性交易的女性。全部人群和特异性高危人群发病率下降的原因,可能包括乙型肝炎疫苗的应用和高危行为的改变。虽然如此,在成年者中,与一个或多个感染伴侣的性暴露及静脉吸毒仍然是主要原因。

据报道大约一半的急性乙型肝炎患者有性传播疾病(STD)病史或有过坐牢的经历。如果 STD 病人和犯人能有计划地接种乙肝疫苗,那么超过半数的急性乙型肝炎可被预防。基于这一策略,即使没有所知感染因素的人群也应该进行预防接种。因此有必要在 STD 诊所和监狱、家庭诊所、戒毒所、注射交易所和少年管教所实行乙型肝炎的计划免疫。另外,未接种乙肝疫苗的人,与 HBV 感染者通过性接触及家庭生活接触后易感染 HBV,亦需要接种疫苗。有资料显示,1/2~1/3 通过性接触或家庭接触感染 HBV 者,可明确感染来源,适当的预防措施可以阻断大部分类似的感染发生。

相当数量的儿童在特定的环境里感染 HBV,其感染的流行病学特点与成人不同。因为超过 90% 的儿童期 HBV 感染患者为无症状感染,报道临床病例的全国感染监控资料不能反映出真正的儿童感染率。因此,在美国,5 岁以下儿童的急性 HBV 感染,只有 1%~3% 被报道。但是这一年龄段感染占以后发展为慢性 HBV 感染者的 20%~30%。

在美国,控制 HBV 传染的策略包括:婴儿和青少年的计划免疫,HBsAg 阳性孕妇的筛查和对感染孕妇的初生婴儿采取预防措施(HBIG 和 HBV 疫苗),对有高危感染因素的儿童、青少年和成年人进行疫苗接种。婴儿期的计划免疫,可保证预防具有较高感染率的早期儿童阶段的 HBV 感染。例如,对爱斯基摩人、亚洲或太平洋地区岛国、从高发病率地区移民妇女婴儿的预防接种。由于保护性免疫系统的建立,可确保有较高的免疫保护率;由于乙肝疫苗有较长时间的保护效果,可预防青少年和年轻人感染。然而,因为大部分临床发病者表现在成年人,青少年期补充的免疫接种可迅速减少 HBV 的发病。在免疫接种后的儿童成长为青少年和成年人阶段,必须努力加强有肝炎高危行为的青少年和成年人的免疫接种。

三、丙型肝炎

丙型肝炎病毒为黄病毒(flavivirus)科的一种 RNA 病毒。类似于 HBV 感染,HCV 感染也可引起不同的临床表现。急性 HCV 感染通常为无症状性或仅表现轻微肝功异常,20% 以下的病例可发生黄疸。血清谷氨酸氨基转移酶(ALT)水平的升高(通常为波动的)为急性丙型肝炎最典型的临床表现,但它的病程是多变的。ALT 水平可正常并显示完全恢复,但很快又有 ALT 上升,提示进展为慢性感染。急性丙型肝炎很少进展为爆发性肝衰竭(fulminant liver failure)。HCV 通常通过血液传播,很少通过围产期或性接触传播。目前尚无丙型肝炎疫苗。