

乙型肝炎防治

YIXING GANYAN FANGZHI

● 任西根 鲍春华 叶 众

● 上海医科大学出版社



2.5
G

乙型肝炎防治

任西根 鲍春华 叶 众

4x20/13



A0099005

上海医科大学出版社

内 容 提 要

本书是作者综合近 10 年国内外乙型肝炎防治进展写成,内容包括乙型肝炎的流行病学、病原学、临床学、预防和防治问题解答。具有较强的知识性、科学性和实用性。书后附有全国乙型肝炎疫苗免疫接种实施方案。

本书可作为广大医务人员,卫生防疫、检验人员,医、护校师生的参考书,并可供有关人员阅读。

责任编辑 王晓萍

封面设计 朱振东

乙 型 肝 炎 防 治

任西根 鲍春华 叶 众

上海医科大学出版社出版发行

上海市医学院路 138 号

邮政编码 200032

新华书店上海发行所经销

上海长鹰印刷厂印刷

开本: 787×1092 1/32 印张: 5.75 插页 1 字数: 129 000

1993 年 11 月第 1 版 1993 年 11 月第 1 次印刷

印数: 1—11 000

ISBN 7-5627-0159-8/R·150

定价: 4.50 元

(沪)新登字 207 号

序

病毒性肝炎是一种全球性传染病,特别在一些经济发展较慢、卫生条件较差的第三世界国家流行尤为广泛,严重威胁着人类的健康和生命,已成为一个重要的公共卫生问题。在五种病毒性肝炎中,乙型肝炎具有其特殊性,不仅由于它流行面广、感染率高、携带率高,而且有慢性化倾向,并已确认80%肝细胞癌是由乙型肝炎病毒所致。

近10年来,乙型肝炎研究取得突破性进展。乙型肝炎疫苗已研制成功并广泛应用。实践证明它是一种安全有效的生物制品,不仅能降低乙型肝炎感染率、携带率,成为控制乙型肝炎流行的一种重要手段,而且还是预防肝细胞癌的一种有效方法。

由任西根等编写的《乙型肝炎防治》一书,系统介绍了乙型肝炎的病原学、流行病学、临床诊断、治疗和预防等知识,内容丰富,理论结合实际,是一本较好的参考书。它的出版必将对乙型肝炎防治起到积极作用,希望受到广大读者欢迎。

邱华士 浙江省预防医学会副会长、主任医师

袁 渭 浙江省预防医学会理事、主任医师

1993年9月

前 言

自人类诞生以来,就受到各种疾病的侵袭。为求生存,人们开始不断向各种危害健康的疾病展开防治。流行几千年的天花,已得到消灭,这是人们与疾病斗争结果的有力佐证。随着医学科学的突飞猛进,控制乃至消灭各种疾病的愿望,已被人们所关注。乙型肝炎是由乙型肝炎病毒引起的,以肝脏病变为主,并可引起多种器官损害的一种传染病。该病在世界各地广泛流行,全球有 20 多亿人感染乙型肝炎病毒。我国通过对 70 万人群的抽样调查,人群中乙型肝炎病毒感染率为 45%~60%,携带率为 7%~12%。近 10 年来国内外对该病的研究取得了突破性的进展。为了介绍这方面的研究成果,我们综合国内外有关文献资料,编写了本书。

本书在内容上注重科学性、系统性、理论性,论述力求做到简明扼要,重点突出,以供广大医务、卫生防疫、妇幼保健、检验人员以及医学院校师生和有关人员阅读参考。

由于我们水平有限,加上时间匆促,书中缺点在所难免,诚望专家、读者指正。

编 者

1993 年 2 月

目 录

第一章 概述	1
第二章 病原学	3
第一节 抗原的发现和乙型肝炎有关的缩写或简称	3
一、抗原的发现	3
二、乙型肝炎有关的缩写或简称	5
第二节 乙型肝炎病毒	6
一、病毒的形态及构成	6
(一) 大球形颗粒	6
(二) 小球形颗粒	7
(三) 管形颗粒	7
二、乙型肝炎病毒的复制	8
(一) 吸附和穿入	8
(二) 脱壳	8
(三) 复制	8
(四) 装配和释放	8
三、乙型肝炎病毒的抵抗力和变异	9
(一) 乙型肝炎病毒的抵抗力	9
(二) 乙型肝炎病毒的基因突变	9
四、抗原与抗体系统及临床意义	10
(一) 表面抗原(HBsAg)	11
(二) 表面抗体(抗-HBs)	14
(三) 核心抗原(HBcAg)	15
(四) 核心抗体(抗-HBc)	16

(五) e 抗原(HBeAg)	18
(六) e 抗体(抗-HBe)	19
(七) 新发现的抗原、抗体	20
第三章 流行病学	23
第一节 传染源	23
一、病人	23
二、带毒者	24
第二节 传播途径	24
一、母婴传播	24
二、日常生活接触传播	26
三、输血传播	27
四、注射传播	27
五、其他传播途径	28
第三节 流行特征	28
一、流行概况	28
二、流行率模式	30
三、年龄分布	31
四、性别分布	32
五、时间分布	32
六、职业分布	32
第四章 临床学	34
第一节 免疫病理学	34
一、乙型肝炎的免疫损伤机理	34
(一) 细胞免疫	36
(二) 体液免疫和自身免疫	39
二、乙型肝炎的组织损伤机理	41
(一) 肝内组织损伤的发病机理	41
(二) 肝外组织损伤的发病机理	42

(三) 其他免疫损伤	42
三、乙型肝炎各临床类型的免疫发病机理	42
(一) 隐性感染	42
(二) 潜在性感染	43
(三) 急性感染	43
(四) 慢性感染	44
(五) 重症肝炎	45
(六) 无症状 HBsAg 携带者	46
第二节 组织病理学和病理生理学	47
一、组织病理学	47
(一) 基本病理改变	47
(二) 临床病理类型	48
二、病理生理	53
三、肝外病理损害	56
第三节 临床表现	57
一、症状与体征	57
(一) 肝功能代偿症候群	57
(二) 急性肝功能失代偿症候群	59
(三) 慢性肝功能失代偿症候群	62
二、实验室检查	63
(一) 肝功能	63
(二) 病原学检查	70
(三) 与乙型肝炎有关的其他免疫学检查	76
(四) 肝穿刺活体组织学和病原学检查	80
(五) 其他有关的实验室检查	82
三、各型肝炎的临床表现、实验室检查特点和预后	82
(一) 急性肝炎(普通型肝炎)	83
(二) 慢性肝炎	86
(三) 重症肝炎	89
(四) 淤胆型肝炎	91
(五) 肝炎后肝硬化	93

(六) 特殊类型乙型肝炎的临床特点	94
四、乙型肝炎合并症	98
(一) 消化系统	98
(二) 糖代谢障碍	99
(三) 神经系统	100
(四) 皮肤合并症	100
(五) 关节及肌肉合并症	100
(六) 循环系统合并症	100
(七) 血液系统合并症	100
(八) 混合性冷球蛋白血症	101
(九) 合并其他传染病及寄生虫病	101
(十) 肾脏合并症	101
第四节 乙型肝炎的诊断与鉴别诊断	101
一、诊断	101
(一) 诊断依据	101
(二) 诊断标准	102
二、鉴别诊断	107
(一) 黄疸型肝炎与伴有黄疸的疾病鉴别	107
(二) 无黄疸型肝炎的鉴别	108
(三) 乙型肝炎与甲、丙、丁、戊型肝炎的鉴别	109
第五节 乙型肝炎的治疗	110
一、西医治疗	110
(一) 休息	110
(二) 合理的活动	110
(三) 合理的营养	111
(四) 药物治疗	111
(五) 各型肝炎的治疗	118
二、中医的辨证论治	125
(一) 病机分析	125
(二) 辨证论治	126
第六节 病毒性肝炎的治愈标准和药效评价	136

一、病毒性肝炎的治愈标准	136
(一) 急性肝炎	136
(二) 慢性迁延性肝炎	136
(三) 慢性活动性肝炎	136
二、病毒性肝炎药效评价标准	136
(一) 药效评价原则	137
(二) 药效判断标准	137
(三) 抗肝炎药物疗效综合评价标准	139
第七节 与乙型肝炎有关的一些问题	140
一、乙型肝炎与原发型肝癌	140
二、无症状 HBsAg 携带者的注意事项	140
三、急性肝炎或慢性肝炎活动期注意事项	141
第五章 预防	142
第一节 特异性免疫预防	142
一、被动免疫	142
二、自动免疫	143
(一) 疫苗制备	144
(二) 疫苗检定	145
(三) 疫苗性状	146
(四) 安全性	147
(五) 免疫接种	147
(六) 免疫效果	150
第二节 非特异性预防	153
(一) 实行消毒制度	153
(二) 加强献血员和血液制品的管理	153
(三) 加强卫生宣传教育	154
第六章 乙型肝炎防治问题解答	155
附录: 全国乙型肝炎疫苗免疫接种实施方案	171

第一章 概 述

乙型肝炎是由乙型肝炎病毒 (HBV) 引起的一种传染病, 以肝脏病变为主, 并可引起多种器官的损害。本病在世界各地广泛流行, 主要侵犯儿童及青少年。目前, 全球有 20 多亿人感染 HBV, 其中因肝内存在 HBV 而成为持续携带者至少有 2.8 亿人。我国通过对 70 万人群的抽样调查, 人群 HBV 感染率为 45%~60%, 携带率为 7%~12% (其中 40%~50% 是由母婴传播引起的)。我国约有 1 亿人乙型肝炎表面抗原 (HBsAg) 阳性, 与缅甸、泰国、菲律宾等东南亚国家和地区同属于乙型肝炎 (HB) 高发区。1983 年 2 月世界卫生组织 (WHO) 明确指出, 80% 肝癌的病因是由于 HBV 引起的, 每年有近 200 万慢性携带者死于 HBV 引起的肝硬化或原发性肝癌。由此可见 HBV 感染是目前我国乃至世界一个十分严重的公共卫生问题, 因此采取有效手段阻断传播尤为重要。

乙型肝炎传播的主要途径之一是围产期传播, HBsAg 携带者或妊娠期患急性乙型肝炎的母亲可将 HBV 直接传染给婴儿。新生儿感染 HBV, 则将有 90% 可转为慢性 HBsAg 携带者。因此, 乙型肝炎的传播已成为影响人口素质的重要问题。

乙型肝炎是一个历史较久的疾病, 1883 年法国发现, 由于接种含有人血清的疫苗后, 有 10% 的接种者发生了黄疸型

肝炎，这可能是本病最早的记载。20 世纪初用砷剂注射及人工感染疟疾治疗梅毒时，也常有肝炎的发生。1926 年在某糖尿病门诊中，发现检查血糖用的采血针可以传播肝炎。在30～40 年代间由于注射混合的恢复期血清预防麻疹和腮腺炎，也发生过肝炎流行。在第二次世界大战中，美军由于大量使用含有血清的黄热病疫苗，于 1941 年发生了 28 000 例 临床肝炎病例及无症状感染，这可能是最大的一次乙型肝炎流行。直至 1940 年的人工感染实验中，才初步确定了乙型病毒性肝炎的流行病学和临床特征。1963 年以来由于 HBsAg 的发现，使乙型肝炎的研究工作跨进了一个新的历史阶段。70 年代初期开始研制乙型肝炎疫苗，1981 年美国首先获准使用。我国于 1973 年开始研制，1985 年 12 月经卫生部药品审评委员会鉴定通过，迄今已投放市场数百万人份。近年来，各地对国产血源乙型肝炎疫苗进行了大规模流行病学现场实验研究，证明安全有效。最近卫生部又颁发《全国乙型肝炎疫苗免疫接种实施方案》，制定了《全国实施乙型肝炎疫苗免疫接种管理规程》（试行）。这对乙型肝炎的预防和控制将起到重要作用。

（任西根）

第二章 病 原 学

乙型肝炎的病原体为乙型肝炎病毒，它是一种嗜肝脱氧核糖核酸病毒，通过血液和体液传播，引起人体不同程度的以肝脏损害为主的急慢性、多样化全身性临床表现，少数可发展为肝硬化、肝癌。人类早在 2 500 多年前就认识了肝炎的病症，我国古代医学著作中，也有不少类似肝炎的记载。远在 2 000 多年前《内经》中，就有“黄疸病症”的记载；1 000 多年前张仲景所著《伤寒论》中就有“治黄三方”，其中“茵陈蒿汤”仍是当前治疗急性肝炎的良方。但从病理学角度研究急性肝炎还只有 100 余年的历史。肝炎的主要病变是肝细胞变性的论点还是本世纪 40 年代才有所认识，而发现乙型肝炎病毒并进行科学的研究，至今只有 20 多年的历史。随着电子显微镜和分子生物技术的发展与应用，目前人们对乙型肝炎病毒的内部结构、抗原成分已了解得比较清楚。遗憾的是还不能采用组织培养的方法分离乙型肝炎病毒。

第一节 抗原的发现和乙型肝炎 有关的缩写或简称

一、抗原的发现

1963 年，诺贝尔奖获得者美国学者 Blumberg 在对人类

血清成分变化的研究中,从2例接受多次输血的澳大利亚血友病患者血清中发现了一种特异性抗体。将含有这种抗体的血清与选自澳大利亚土著居民24份有代表性的血清标本进行测试,发现一份土著居民血清能与含有这种抗体的血清起反应。1964年又从接受血制品治疗的血友病患者血清中发现类似的与这种抗体起反应的抗原物质。限于当时的认识,1965年把存在于土著居民血清中的相应抗原称为“澳大利亚抗原(Australia antigen)”。尔后,一些其他国家的研究者也从部分健康人群中检出了这种抗原,当时推测这种抗原与白血病有关。1966年,多数学者认为这种抗原与肝炎有关。1968年Okochi证实了澳大利亚抗原与肝炎有关,并用血清学实验证明在典型的输血后肝炎的潜伏期和急性期中有这种抗原存在。同年Prince发现血清性肝炎潜伏期患者血中的抗原可与多次接受过输血者的血清起沉淀反应,把这种抗原称为“血清型肝炎抗原(SH抗原)”。1969年Gocke和Keney报告80%急性肝炎患者血循环中含有一种抗原。尔后,经多国学者研究证实上述抗原均是同一种抗原物质。1970年,Dane在含有“澳大利亚抗原”的病人血液中发现了一种与病毒结构相类似的两层壳颗粒。

1970年Blumberg总结了几年来积累的研究资料,认为这种抗原与肝炎密切相关:①急性、慢性肝炎均可发现这种抗原,其他肝病不能发现;②血清中带有抗原的患者的肝活检标本,用免疫荧光技术检测,肝细胞内可见抗原,而血清中无这种抗原的肝病患者中不能发现;③接受含有抗原的血液后可发生肝炎;④流行病学观察表明,这种抗原是一种传染性因子;⑤已能从人类血清中分离和纯化这种抗原,电镜下可观察到这种抗原颗粒,针对这种抗原的特异性抗体能凝集这种颗

粒,说明颗粒表面含有相应的抗原;⑥这种抗原能传染给非人类灵长类动物并能在动物体内复制。

由于这种抗原与肝炎有关,1970年称这种抗原为肝炎伴随抗原(hepatitis-associated antigen, HAA)。不久,又进一步确定HAA仅与乙型肝炎有关,而与甲型肝炎无关。这是Giles等通过对甲、乙两型肝炎患者一系列血清动态检测,分析对照结果发现,乙型肝炎患者能检出HAA,而甲型肝炎患者则不能检出,从而肯定了HAA与乙型肝炎的特异性关系。

1972年世界卫生组织病毒性肝炎科学组建议HAA改称为乙型肝炎抗原(hepatitis B antigen, HBAg)。1976年世界卫生组织肝炎专家委员会正式将这种抗原命名为乙型肝炎表面抗原(HBsAg)。以后随电镜、免疫电镜和分子生物技术的发展,对Dane颗粒进行了进一步的科学研究,发现Dane颗粒是完整的乙型肝炎病毒,内含HBsAg与抗-HBs、HBc-Ag与抗-HBc、HBeAg与抗-HBe和DNA-P、HBV-DNA等多种成分,从而对乙型肝炎病毒有了比较清楚的科学认识。但仍有一些未解决的问题,如乙型肝炎与肝癌的内在关系,乙型肝炎的发病机理和治疗,预后的估计等。

二、乙型肝炎有关的缩写或简称

HBV 乙型肝炎病毒完整颗粒, 又称 Dane 颗粒或丹氏颗粒

乙型肝炎 乙型病毒性肝炎, 又称乙肝

慢迁肝(CPH) 慢性迁延性肝炎

慢活肝(CAH) 慢性活动性肝炎

HBV-DNA 乙型肝炎病毒核心主要成分, 即环状双股脱氧核糖核酸

DNAP 乙型肝炎病毒核心组成成分, 即 DNA 聚合酶

HBsAg 乙型肝炎病毒表面抗原

HBcAg 乙型肝炎病毒核心抗原

HBeAg 乙型肝炎病毒 e 抗原, 又称 e 抗原

Pre-s₁ 表面抗原组成成分, 又称前 s₁

Pre-s₂ 表面抗原组成成分, 又称前 s₂

HBxAg 乙型肝炎病毒 x 抗原

抗-HBs 针对 HBsAg 的抗体, 又称抗乙型肝炎表面抗原的抗体

抗-HBc 针对 HBcAg 的抗体, 又称抗乙型肝炎核心抗原的抗体

抗-HBcIgG 抗-HBc 总抗体的主要组成成分, 又称抗乙型肝炎核心抗原 IgG 抗体

抗-HBcIgM 抗-HBc 总抗体的组成成分之一, 又称抗乙型肝炎核心抗原 IgM 抗体

抗-HBe 针对 HBeAg 的抗体, 又称 e 抗体(抗乙型肝炎 e 抗原抗体)

抗-Pre-s₂ 针对 Pre-s₂ 的抗体, 又称抗-前 s₂ 抗体

抗-Pre-s 针对 Pre-s 的抗体, 又称抗-前 s 抗体

抗-HBx 针对 HBx 的抗体

HBIG 乙型肝炎高效免疫球蛋白

第二节 乙型肝炎病毒

一、病毒的形态及构成

用电子显微镜观察, 人感染 HBV 后的血清中存在着三种形态完全不同的颗粒。

(一) 大球型颗粒

1970年由Dane发现,故称Dane颗粒(丹氏颗粒),是完整的乙型肝炎病毒(HBV),直径42 nm呈球型,中间有核心,是一种具有双层外壳的病毒颗粒,外壳厚7 nm,含HBsAg和前s₁、前s₂抗原,能刺激机体产生相应的抗-HBs、抗-Pre-s₁、抗-Pre-s₂抗体。用去垢剂将其外壳剥脱,留下的是直径27 nm,内壳厚2 nm的核心,核心表面含有HBcAg和HBeAg、HBxAg,核心中含有环状双股DNA和DNA聚合酶。刺激机体能产生相应的抗-HBc、抗-HBe、抗-HBx,它的存在意味着体内病毒复制活跃,是人的血液和体液具有传染性的真正原因。

(二) 小球型颗粒

1968年由Bayer发现,直径为22 nm,实质上属于HBV的外壳,是完整病毒装配后的剩余物,含有HBsAg、Pre-s₁、Pre-s₂。因无核心成分,故没有传染性,也不是病毒复制的直接证据,但具有HBV的抗原性,刺激机体可产生相应的抗-HBs、抗-前s₂抗体,属中和抗体,对人体具有保护作用,是制备乙型肝炎疫苗的主要物质。

(三) 管型颗粒

直径为22 nm,长30~70 nm甚至更长,实际上是一串聚合起来的小球形颗粒,但不是乙型肝炎疫苗的成分。

各种形态的病毒颗粒在不同的HBV感染者血清中含量不一。据Bend与Hall报告,小球形颗粒为 2.6×10^{15} (个)、管形颗粒为 1.8×10^{14} (个)、Dane颗粒为 1.5×10^2 (个),三者比例大约为1730:120:1。据Almeida报告慢性HBsAg携带者的血清,抗原颗粒数量为每毫升 $10^8 \sim 10^9$,主要是小球形和管形颗粒,偶尔出现Dane颗粒。一般来说,Dane颗粒数量在各种HBV感染者血清中均大大少于小球形和管形颗粒;