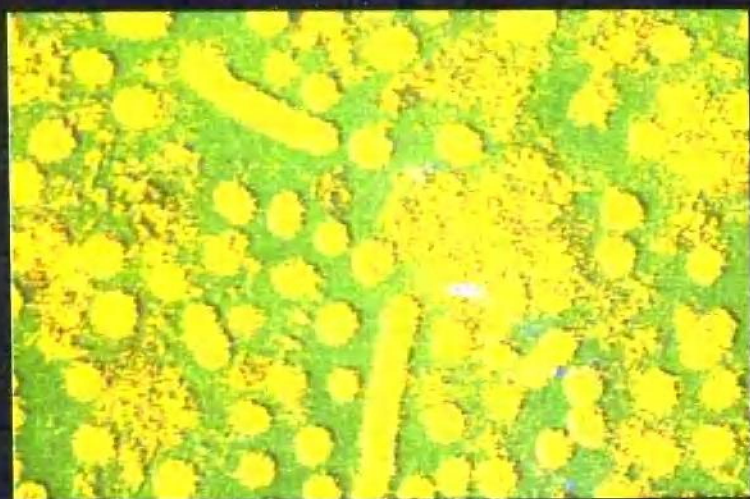


Edouard Kurstak 著
郭 仁 等译

病毒性肝炎

现状与难点



2.6

北京医科大学 联合出版社
中国协和医科大学

1
R512.6
GR

病毒性肝炎

——现状与难点

原著者: Edouard Kurstak 博士 国际比较病毒学
会 (ICVO) 主席, 加拿大蒙特利尔大学微
生物与免疫学室主任, 教授

翻译者: 郭 仁 巩志立 蔡宏荣
胡云章 罗仕泉 李艳梅



收50107



A0283038

北京医科大学 联合出版社
中国协和医科大学

图书在版编目 (CIP) 数据

病毒性肝炎——现状与难点/Edonard Kurstak 著;郭仁等译. —北京:
北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1995

ISBN 7-81034-512-5

I. 病… I. ①E… ②郭… II. 病毒性肝炎-研究 N. R512.6

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (95) 第 06626 号

病毒性肝炎——现状与难点

Edonard Kurstak 著

郭仁等译

责任编辑: 李宗彦

*

北京医科大学
中国协和医科大学联合出版社出版

四方计算机照排中心排版

北京昌平精工印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

*

787×1092 毫米 1/18 印张 $9\frac{2}{18}$ 千字 178

1995 年 5 月第一版 1995 年 5 月北京第 1 次印刷

印数: 1—2000

ISBN 7-81034-512-5/R · 510

定 价: 15.00 元

Edouard Kurstak

Viral Hepatitis

Current Status and Issues

In Collaboration with
Christine Kurstak, A. Hossain,
and A. Al Tuwaijri

Springer-Verlag Wien New York

Prof. Dr. Edouard Kurstak

Director of ICVO, Department of Microbiology and Immunology,

Faculty of Medicine, University of Montreal, Canada

World Health Organization, Geneva, Switzerland

King Fahad National Guard Hospital, Riyadh, Saudi Arabia

This work is subject to copyright.

All rights are reserved, whether the whole or part of the material is concerned, specifically those of translation, reprinting, re-use of illustrations, broadcasting, reproduction by photocopying machines or similar means, and storage in data banks.

© 1993 Springer-Verlag/Wien

Printed in Austria by Eugen Ketterl GesmbH, A-1180 Wien

Printed on acid-free paper

Product Liability: The publisher can give no guarantee for information about drug dosage and application thereof contained in this book. In every individual case the respective user must check its accuracy by consulting other pharmaceutical literature. The use of registered names, trademarks, etc. in this publication does not imply, even in the absence of a specific statement, that such names are exempt from the relevant protective laws and regulations and therefore free for general use.

With 26 Figures

ISBN 3-211-82387-5 Springer-Verlag Wien New York

ISBN 0-387-82387-5 Springer-Verlag New York Wien

前 言

病毒性肝炎，特别是乙型肝炎，尽管有安全有效的疫苗，常可持续到生命终止。近来又有了高免疫原性的甲型肝炎疫苗，这两种病毒性肝炎的感染可以得到预防。如果说这种免疫活动能在全球贯彻实施的话，获取预防和控制这种疾病的重大成就，如像消灭天花那样，也是有可能性的。

在全世界范围，约有三亿五千万的乙型肝炎病毒感染和一亿丙型肝炎病毒感染携带者，这可与一千四百万艾滋病毒感染人群相比，加上其它型肝炎病毒引起的肝炎，都是我们面对着的巨大而又在不断增加的全球性健康问题。就因患急性和慢性感染及其后遗症而住院的病人来说，也包括相关的肝细胞癌及其高的病死率，可以说病毒性肝炎是对社会的一种巨大经济负担，是人类健康管理有待解决的重大问题。

由于病毒性肝炎新近研究资料大量涌现，特别是丙型肝炎病毒及高敏感分子遗传诊断工具的发展，很有必要及时地将所用甲、乙、丙、丁和戊型肝炎病毒感染的研究现状及存在问题出版一专辑。

各型病毒性肝炎的病毒学、临床、流行病学、诊断、治疗和预防各方面，迄今所得研究资料都汇集在这一书中。文中所列的某些资料是最近时期科学家们所取得的惊人进展，他们一点一点地来澄清肝炎病毒及其疾病的复杂性和差异。

本书在选题与参考资料上作了某些限制。主要的愿望是使不同的肝炎病毒及其感染都能有一个广泛而又有节制地表述，重点强调有关疫苗、免疫、这些疾病的诊断与治疗，特别是病毒的分子特征、它们的流行病学、免疫学及病原学方面新的发现。

我们希望本书的出版将对全世界的医学工作者、微生物学家、传染病专业工作者，以及健康管理部門的工作人员有所受益。

特别感谢 Springer-Verlag 出版社的工作人员为本书的出版所付出的劳动。

Edouard Kurstak 教授，博士

国际比较病毒学组织主席

世界卫生组织病毒疾病专家组成员

目 录

绪论 病毒性肝炎的研究现状	(1)
第一章 甲型肝炎病毒与疾病	(8)
第一节 甲型肝炎病毒的特征与复制	(8)
一、引言	(8)
二、病毒颗粒的性质	(9)
三、甲型肝炎病毒基因组与结构蛋白	(10)
四、甲型肝炎病毒的复制周期	(13)
第二节 甲型肝炎病毒感染的临床表现	(14)
一、引言	(14)
二、甲型肝炎的临床症状	(15)
三、甲型肝炎病毒感染的潜伏期	(16)
四、无症状肝炎与暴发性肝炎	(16)
五、儿童传染的多阶段性	(17)
第三节 甲型肝炎病毒感染的致病机理	(17)
一、引言	(17)
二、甲型肝炎的病理学特征	(18)
三、感染的过程	(18)
四、感染的免疫病理	(19)
第四节 甲型肝炎的诊断	(20)
一、引言	(20)
二、免疫电镜	(21)
三、快速病毒学诊断	(21)
四、目前诊断技术发展趋势	(23)
第五节 甲型肝炎病毒的流行病学	(24)
一、引言	(24)
二、甲型肝炎病毒传染的流行病学特征	(24)
三、潜伏期与甲型肝炎病毒传播	(26)
第六节 甲型肝炎防治与控制	(28)
一、引言	(28)
二、医院内甲肝病毒传播的预防措施	(29)
三、被动免疫	(30)

四、主动免疫	(31)
第二章 乙型肝炎病毒与疾病	(40)
第一节 乙型肝炎病毒的分子性状和亚型	(40)
一、引言	(40)
二、病毒颗粒与基因组	(40)
第二节 急性乙型肝炎病毒感染	(47)
一、引言	(47)
二、急性乙型肝炎的临床表现	(47)
三、乙型肝炎的临床病理学	(48)
四、乙型肝炎的不同临床形式	(49)
第三节 慢性乙型肝炎病毒感染	(51)
一、引言	(51)
二、慢性迁延性乙型肝炎	(51)
三、慢性活动性肝炎	(52)
四、特殊高危病人中的慢性乙型肝炎	(55)
第四节 乙型肝炎病毒的流行病学、传播与携带状态	(57)
一、流行病学与感染的特征	(57)
二、病毒的传播	(59)
三、病毒携带者状态	(62)
第五节 乙型肝炎病毒感染的血清学和诊断技术	(64)
一、引言	(64)
二、病毒感染的血清学表现	(66)
三、急性乙型肝炎的血清学	(67)
四、慢性乙型肝炎的血清学	(68)
五、病毒的标志检测技术	(70)
第六节 乙型肝炎病毒感染的免疫学	(74)
一、引言	(74)
二、肝抗原	(75)
三、体液免疫	(76)
四、细胞免疫	(77)
五、抗独特型抗体	(78)
第七节 肝细胞癌与乙型肝炎病毒	(79)
一、引言	(79)
二、PHC 与 HBV 相关的临床表现	(79)
三、PHC 与 HBV 相关的病理学表现	(80)

四、从地理分布和家族性看 PHC 与 HBV 的关系	(81)
五、PHC 与 HBV 标志的血清学关系	(82)
六、从分子生物学观点看 HBV 与 PHC 的关系	(83)
第八节 乙型肝炎的治疗	(85)
一、急性乙型肝炎的治疗	(85)
二、慢性乙型肝炎的治疗	(86)
三、干扰素在乙型肝炎治疗中的应用	(88)
四、乙型肝炎的药物联合疗法	(90)
五、HBsAg 单克隆抗体的治疗作用	(90)
六、白细胞介素 2 在乙型肝炎治疗中的应用	(91)
第九节 乙型病毒性肝炎的控制和预防	(91)
一、引言	(91)
二、被动免疫	(92)
三、主动免疫	(92)
四、乙型肝炎病毒疫苗	(94)
五、全球普种乙肝疫苗	(97)
第三章 丁型肝炎病毒与疾病	(109)
第一节 丁型肝炎病毒的特征	(109)
一、病毒特性和复制	(109)
二、感染的临床过程	(111)
第二节 丁型肝炎的流行病学、预防和治疗	(113)
一、感染的潜伏期和传播途径	(113)
二、流行病学和病毒分布	(113)
三、感染的预防和治疗	(115)
第三节 丁型肝炎病毒感染的诊断	(115)
一、引言	(115)
二、血清学检测方法	(116)
三、诊断技术	(118)
第四章 丙型肝炎、戊型肝炎病毒与疾病	(126)
第一节 病毒的命名、病原体与丙型、戊型肝炎的临床	(126)
一、引言	(126)
二、丙型、戊型肝炎的临床特征	(129)
第二节 丙型肝炎和戊型肝炎病毒的流行病学	(131)
一、流行病学及感染分布	(131)
二、潜伏期与传播方式	(133)

第三节 丙型、戊型肝炎病毒感染的诊断.....	(134)
一、引言.....	(134)
二、抗体检测与血清流行病学.....	(135)
三、丙型肝炎病毒的检测.....	(139)
四、戊型肝炎病毒感染的诊断.....	(140)
第四节 丙型肝炎和戊型肝炎的防治.....	(141)
一、预防.....	(141)
二、丙型肝炎的治疗.....	(142)
第五章 病毒性肝炎的不同形式.....	(149)
第一节 病毒性肝炎之间的鉴别.....	(149)
一、引言.....	(149)
二、肝炎病毒.....	(149)
三、病毒性肝炎的临床特征.....	(150)
四、病毒性肝炎的流行病学.....	(151)
五、病毒性肝炎的诊断.....	(151)

绪 论

病毒性肝炎的研究现状

肝炎可能是由药物、毒素和病毒引起的炎症。当然，最常见的致病因子是病毒。近年来，在病毒感染过程中，随着病毒结构及其分子的研究新的进展，对病毒性肝炎的发病机理也进一步地得到阐明 (Krugman, 1985; Zuckerman, 1988; Hollinger 等, 1991; McLachan, 1991; Kurstak, 1992)。自从人们认识到病毒是急性黄色肝坏死的病原之后，已经积累了大量的有关致肝炎病毒的性质与多样性的知识。

目前已经知道引起肝炎的病毒至少有：甲型肝炎病毒 (HAV)；乙型肝炎病毒 (HBV)，它可能还有变异株 HBV-2；丁型肝炎病毒 (HDV)；另外还有一种或一种以上的，引起非甲非乙型肝炎的病毒，它们是最近才确定的通过肠道外途径传播的丙型肝炎病毒 (HCV) 和经肠道途径传播的戊型肝炎病毒 (HEV)。

最近建立的 HCV 抗体 (抗 HCV) 检测方法 (Choo 等, 1989; Kuo 等 1989)，进而提高了我们对 HCV 流行病学的认识，同时，还了解到 HCV 可能有致癌作用。HCV 是输血相关性非甲非乙型肝炎的主要病原，但它在献血员中的流行率以及输血过程中的传播发生率仍不清楚。根据抗 HCV 检测结果，大约 90% 的输血后肝炎病例是由 HCV 引起的 (Esteban 等, 1990)。McHutchison 等 (1991) 指出，抗 HCV 检出率，静脉注射毒品者为 89%；输血后的慢性感染者为 71%；急性输血相关性肝炎患者为 33%。许多推测 HCV 阳性的病人，即使增加了补充试验，结果仍为 HCV 阴性，考虑到这一事实，很有可能存在另外的、经肠道外途径传播的非甲非乙型肝炎的病原 (HFV、甚至 HGV)。

病毒性肝炎，特别是乙型病毒性肝炎，仍然是世界范围内的一个严重的公众健康问题 (Dindzans 等, 1985; Hollinger 等, 1991; Ghendon, 1992)。全世界大约有 20 亿人感染过 HBV，其中有 3.5 亿为慢性感染。急性病毒性肝炎是一种由感染引起的肝脏广泛的炎症，它的临床表现差异很大，有的为无症状的亚临床感染；有的有轻度的胃肠道症状；有的则出现严重的持续性黄疸，甚至发生急性暴发性肝炎。

乙型病毒性肝炎患者发生 HDV 和 HCV 重叠感染时,可能会导致慢性携带者状态。这些病毒的感染都可演变为严重的慢性肝病。事实上 HBV 携带者发展为原发性肝癌的危险性比其他入高 12~300 倍 (Melnick, 1992)。HBV 慢性携带者 HBsAg 持续阳性的分子机制还不清楚。最近的研究资料提示,可能是由于 HBV 感染过程中突变的累积效应,使病毒逃避了免疫监视功能,从而导致 HBsAg 持续阳性 (Blum 等, 1991)。一旦出现了 α 决定簇缺失的突变株并逃避了免疫监视机制,就带来了一个严重问题,因为 HBV 的亚型都带有 α 决定簇,抗 α 抗体对所有 HBV 亚型都有保护作用。Garman 等 (1990) 对儿童的感染情况作了详尽的分析,发现抗 HBs 的存在显然不能防止 HBV 突变株的感染。另一项研究 (Bhat 等, 1990) 也证实,病毒基因组 pre-C 和 C 区的突变形成新的 C 抗原后,就不能产生抗 HBc。据估计,在一个感染者体内,HBV 的每个核苷酸每年发生突变的机率为 $1 \sim 3 \times 10^{-5}$ (Okamoto 等, 1987)。

Kosaka 等 (1991) 的研究进一步证实, HBeAg 抗原缺陷形成的 HBV 具有严重的致病性。HBV 突变对临床的重要性还不十分清楚。pre-C 突变形成的 HBeAg 阴性、HBV DNA 阳性的慢性乙型肝炎对干扰素治疗的反应,存在着很大差异,甚至出现互相矛盾的结果。pre-C 突变株 HBV 可导致严重的慢性肝炎 (Moriyama 等, 1991)。

HCV 感染时, HCV 复制与疾病的严重性之间的关系还不明确。Pozzato 等 (1991) 认为血清中检测出日本型 HCV RNA 时,似乎肝脏病变会很严重。最近,也有证据表明, HCV 也存在着垂直传播途径 (Degos 等, 1991; Thaler 等, 1991)。这些资料表明,围产期感染可以是静默的过程,也可以导致慢性携带状态。Fong 等 (1991) 对 148 例慢性 HBV 感染者的 HCV 抗体检出率和临床意义进行了探讨,发现 HCV 抗体阳性的慢性 HBV 感染者更易发生肝硬化。HCV 似可抑制 HBV 复制,引起慢性 HBV 感染者更严重的病变。

在 HDV 感染的急性期,无论是与 HBV 协同感染还是 HBV 慢性携带者的重复感染, HBV 蛋白合成明显受到抑制;而在 HDV 慢性感染时,需要辅助病毒的存在 (Rizzetto, 1984)。Smedile 等 (1991) 认为,伴有慢性 HDV 感染时, HBV 活跃复制意味着严重的肝损伤,这一点以前被忽略了。因为 HBV 能辅助 HDV 的复制和释放, HBV 的活跃复制促进 HDV 在细胞间的传染,增强 HDV 的致病力。

世界上至少有 5~7% 的人是慢性 HBV 感染者。慢性 HBV 感染是肝硬化,可能也是肝细胞癌的主要原因。WHO 已将 HBV 感染列为世界第九大死亡原因,紧随慢性肺病之后。这意味着慢性 HBV 感染是威胁人类的最严

重的慢性感染。现在已经有证据表明, HBV 与世界十大恶性肿瘤之一的原发性肝细胞癌 (PHC) 有关 (Hsu 等, 1989)。肝细胞癌和肝硬化的发病率和死亡率在东南亚和非洲较高, 在北美和欧洲较低。差不多在世界各地, HBV 是 PHC 最重要的决定因素, HBsAg 携带者患 PHC 的风险比非携带者高 10~20 倍。虽然 HBsAg 携带者的男女比率大致相同, 但 PHC 的发病率在男女之间有着显著的差异。这除了与性激素有关之外, 吸烟、饮酒可能都是辅助因素。Chen 等 (1991) 发现肝细胞癌与 HBsAg 和 HBeAg 携带状态密切相关。从肝细胞癌发病率来看, 携带 HBsAg 者比一般人高 16.7%, 同时携带 HBsAg 和 HBeAg 者比一般人高 56.5%。吸烟与 PHC 之间存在着剂量效应关系; 习惯性饮酒患 PHC 的风险比不饮酒者高 3.4 倍。甲胎蛋白 (AFP) 的测定对 PHC 的诊断是很有价值的, Lee 等 (1991) 利用这一点, 对 AFP 的特异性和阳性预测价值 (PVP) 进行了研究, 结果提示, 定期检测血清中的 AFP, 对 HBsAg 阴性慢性肝病患者 PHC 的早期诊断比 HBsAg 阳性者更有价值。Arville 等 (1991) 对胰岛素样生长因子 I 基因表达的调控进行了研究, 结果发现, 这种细胞因子在已发生肝硬化/未发生肝硬化的慢性肝病向肝细胞癌演进过程中, 起着一定作用; 在这一过程中, HBV 也发挥着一定的作用。Chang 等 (1991) 对患有 PHC 的 HBV 儿童慢性携带者肿瘤组织和肝组织中的 HBV DNA 进行了研究, 8 例患儿中有 5 例 HBV DNA 整合到了宿主细胞 DNA 序列中。用 HBV 的亚基因组片段作为探针, 发现 X 基因片段和 HBsAg 基因片段是高度保守的, 他们认为 HBV DNA 单一位点的整合可能会损伤关键区域, 引起插入突变, 从而导致了儿童期 PHC 的发生。由于病毒核酸可以部分整合到宿主染色体上, 因此, 即使在没有 HBV 复制时, HBxAg 和 HBsAg 也会随着 PHC 的发生而得到表达 (Feitelson, 1992)。

人们早就怀疑非甲非乙型肝炎可能也会导致 PHC。已经建立的一种检测血循环中的 HCV 抗体的方法。已经证实 HCV 与慢性肝病有关。Kaklamani 等 (1991) 也指出 HCV 与 PHC 的发生有关。

HAV、HBV 和 HDV 已得到鉴定, 这些病毒的感染也可以通过敏感特异的实验室方法进行鉴别诊断。多聚酶链反应 (PCR) 已在病毒感染诊断领域得到广泛应用。

HBV 基因组由 4 个开放读框 (ORF), 每个 ORF 编码一种或一种以上病毒基因产物, 第四个 ORF 编码 HBxAg。通过对 HBsAg 短暂或持续阳性的肾透析病人的研究发现, 抗病毒聚合酶抗体 (抗 pol) 是 HBV 感染的最早标志; HBxAg 与病毒复制的其他标志有关; 抗 HBx 的出现伴随着血清中的病毒量减少。在慢性肝炎患者中 HBxAg 是很常见的, 它与病毒复制无

关,但与肝脏转氨酶水平有关,说明它在慢性感染的病理过程中是很重要的。在许多 HBeAg 和 HBV DNA 阳性标本中,可检测到抗 pol,而在没有 HBV 复制标志的血清中很少检测到抗 pol,说明该标志代表了肝脏中活跃的病毒复制。

虽然 HDV 感染有多种检测方法,包括免疫斑点杂交和 cDNA 探针,但实验室常规采用的血清学方法是酶免疫法 (EIA) 或放射免疫法 (RIA),检测的血清学标志有 1~3 种,HDAG 表示急性感染;抗 HDV 表示曾受过 HDV 感染;高滴度抗 HDV IgM 表示慢性感染。

血源性非甲非乙型肝炎的病原体最近得到了鉴定,并命名为丙型肝炎病毒 (HCV)。HCV 类似于黄病毒,为线性单股正链 RNA,基因组长约 10kb。分子克隆和表达技术揭示,HCV 基因组只有一个 ORF,编码 363 个氨基酸的多肽 (C100-3),已在酵母中得到表达。HCV 基因组核苷酸序列发现之后,已建立了酶联免疫吸附试验 (ELISA) 对献血员进行筛选,以预防输血后非甲非乙型肝炎,但只有 17%~25% HCV C100 ELISA 阳性的血液制品能传播 HCV (Garson 等,1990)。有人用 PCR 建立了检测肝组织中 HCV RNA 的方法 (Hosada 等,1991),对扩增的 cDNA 直接进行测序可以获得阳性病人 HCV 基因组的部分序列。

戊型肝炎病毒 (HEV) 的直径为 27~34nm,它引起灵长类肝损伤的特征是血清氨基转移酶活性升高,病毒颗粒随粪便排泄。HEV 基因组为单股正链 RNA,长约 7.6kb。

对乙型肝炎已建立了有效的预防免疫方法,但对急性和慢性病毒性肝炎的治疗仍缺乏满意的疗效 (Alexander 等,1988; Hoofnagle 等,1988; Mazella 等,1988; Caselmann 等,1989; Henrietta 等,1989)。目前 α 干扰素仍是最有希望的药物。

相信在不远的将来,必将研制出联合疫苗,通过有限的几次接种,就能预防多种感染性疾病。将乙型肝炎疫苗与其他疫苗,如黄热病疫苗,DTP、DT 脊髓灰质炎疫苗、麻疹疫苗联合起来 (已证明这种联疫苗是相容的,没有副作用 Ajjan,1991)。这种联合疫苗用于未来的免疫计划。但目前的关键是要研制安全的高免疫特异性的疫苗,包括用基因工程技术制备的肝炎疫苗。痘苗病毒与腺病毒表达载体系统已用于肝炎疫苗的研制。犬腺病毒已构建成重组的不完全复制的表达载体,没有致病性,可作为制备人用疫苗的备选系统。

(郭仁 蔡宏荣)

参 考 文 献

- Ajjan N (1991) Vaccines. Pasteur Mérieux SV, Lyon, 1-188
- Alexander GJM, Williams R (1988) *Am J Med* 85 (Suppl 2A): 143-146
- André FE, Safary A (1988) In: Zuckerman AJ (ed) *Viral hepatitis and liver disease*. Alan R Liss, New York, pp 1025-1030
- Arville CN, Nouri-Aria KT, Johnson P, Williams R (1991) *Hepatology* 13: 310-315
- Bhat RA, Ulrich PP, Vyas GN (1990) *Hepatology* 11: 271-276
- Blum HF, Liang TJ, Galun E, Wands JR (1991) *Hepatology* 14: 56-62
- Carman WF, Zanetti AR, Karayiannis P, Waters J, Manzillo G, Tanzi E, Zuckerman AJ, Thomas HC (1990) *Lancet* 336: 325-329
- Carman WF, Thomas C (1992) *Gastroenterology* 102 (2): 711-719
- Caselman VJ, Eisenburg J, Hofschneider PM, Kishy RI (1989) *Gastroenterology* 96: 449-455
- Cha TA, Kolberg J, Irvine B, Stempien M, Beall E, Yano M, Choo QL, Houghton M, Kuo G, Han JH, Urdea MS (1991) *J Clin Microbiol* 29: 2528-2534
- Chang MH, Chen PJ, Chen JY, Lai MY, Hsu HC, Lian DC, Liu YG, Chen DS (1991) *Hepatology* 13: 316-320
- Chayama K, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Matsumoto T, Sakai Y, Kabayashi M, Unakami M, Morinaga T, Kumada H (1991) *Hepatology* 13: 1040-1043
- Chen CJ, Liang KY, Chang AS, Chang YC, Lu SN, Liaw YF, Chang WY, Sheen MC, Lin TM (1991) *Hepatology* 13: 398-406
- Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M (1989) *Science* 244: 359-362
- Coursaget P, Yvonnet B, Gilks WR, Wang CC, Day NE, Cherm JP, Diop-Maari I (1991) *Lancet* 337: 1180-1183
- Degos F, Maisonneuve P, Thiers V, Noel L, Erlinger S, Bréchet C, Benhamou JP (1991) *Lancet* 338: 758
- Dindzans VJ, Cai MY, Levy GA (1985) *Med North Am* 21: 2770-2779
- Ebeling F, Naukkorinen R, Leikola J (1990) *Lancet* 335: 982-983
- Editorial (1992) *Lancet* 339 (8803): 1198-1199
- Esteban JI, Gonzalez A, Hernandez JM, Viladomiu L, Sanchez C, Lopez-Talavera JCL, Lucea D, Martin-Vega C, Vidal X, Esteban R, Guardia J (1990) *N Engl J Med* 323: 1107-1110
- Feitelson M (1992) *Clin Microbiol Rev* 5 (3): 275-301
- Fong TL, Di Bisceglie AM, Waggoner JG, Banka SM, Hoofnagle JH (1991) *Hepatology* 14: 64-67
- Garson JA, Tedder RS, Briggs M, Tuke P, Glazebrook JA, Trute A, Parker O (1990) *Lancet* 335: 1419-1422
- Ghendon Y (1992) In: Kurstak E (ed) *Control of virus diseases*, 2nd edn. Marcel Dekker, New York
- Henrietta JH, Lelie PN, Wong VCW, Kuchns MC, Reesink HK (1989) *Lancet* i (8635): 406-409
- Hollinger FB, Lemon SM, Margolis H (eds) (1991) *Viral hepatitis and liver disease*. Williams and Wilkins, Baltimore
- Hoofnagle JH, Alter HI (1984) In: Vyas GN, Dienstag JL, Hoofnagle JH (eds) *Viral hepatitis and liver disease*. Grune & Stratton, Orlando, pp 97-113
- Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM (1988) In: Zuckerman AJ (ed) *Viral hepatitis and liver disease*. Alan R Liss, New York, pp 823-830
- Hoofnagle JH (1990) *N Engl J Med* 323: 337-339
- Horiike N, Blumberg BS, Feitelson MA (1991) *J Infect Dis* 164: 1104-1112
- Hosada K, Yokosuka O, Omata M, Kato N, Omoto M (1991) *Gastroenterology* 101: 766-771
- Hsu HC, Wu TT, Sheu JC, Wu CY, Chiou TJ, Lee CS, Chen DS (1989) *Hepatology* 9(5): 747-750
- Jardi R, Butl M, Rodriguez F, Garcia-Lafuente A, Sjogren MH, Esteban R, Guardia J (1991) *Hepatology* 14: 25-28
- Jilg W, Schmidt M, Deinhardt F (1988) *J Infect Dis* 157: 1267-1269

- Jilg W, Schmidt M, Deinhardt F (1989) *J Infect Dis* 160: 766-769
- Kaklamani E, Trichopoulos D, Tzonou A, Zavitsanos X, Koumantaki Y, Hatzakis A, Hsieh CC, Hatzivannis S (1991) *JAMA* 265: 1974-1976
- Korenman J, Baker B, Waggoner J, Everhart JE, Di Bisceglie AM, Hoofnagle JN (1991) *Ann Intern Med* 114: 629-634
- Kosaka Y, Takase K, Kojima M, Shimizu M, Inoue K, Yoshida M, Tanaka S, Akahane Y, Okamoto H, Tsuda F, Miyakawa Y, Mayumi M (1991) *Gastroenterology* 100: 1087-1094
- Krugman S (1985) In: Gerety RJ (ed) *Hepatitis B*. Academic Press, Orlando, pp 1-4
- Kuo G, Choo QL, Alter HJ, Gitnick GL, Redeker AG, Purcell RH, Miyamura T, Dienstag JL, Alter MJ, Stevens CE, Tegtmeier GE, Bonino F, Colombo M, Lee WS, Kuo C, Bager K, Shuster JR, Overby LR, Bradley DW, Houghton M (1989) *Science* 244: 362-364
- Kurstak E (1992) *Control of virus diseases*, 2nd edn. Marcel Dekker, New York, pp 1-448
- Lau JYN, Sheron N, Morris AG, Bumford AB, Alexander GJM, Williams R (1991) *Hepatology* 13: 1035-1039
- Lee HS, Chung YH, Kim CY (1991) *Hepatology* 14: 68-72
- Lesniewski RR, Desai SM, Johnson RG, Nelson LR, Schlouder GG, Sant CL, Mushahwar IK (1992) *Proc European HCV Council Group Meeting, Venice, July 1992*
- Lin HJ, Lai CL, Laufer JJ, Wu PC, Lau TK, Fong MW (1991) *J Infect Dis* 164: 284-288
- McHutchison JC, Kuo G, Houghton M, Chao QL, Redeker AG (1991) *Gastroenterology* 101: 1117-1119
- Marcellin P, Martinot-Peignoux M, Bayer N, Pouteau M, Almont P, Erlinger S, Benhamou JP (1991) *Lancet* 337: 551-552
- Mazella G, Rizzetto M, Amed MA, Quiritela G, Rosina F, Barbara L, Roda E (1988) *Am J Med* 85 (Suppl 2A): 141-142
- McLachlan A (1991) *Molecular biology of the hepatitis B virus*. CRC Press, Boca Raton, 1-312
- Melnick JL (1992) *J Virol Dis* 1: 6-14
- Moriyama K, Nakajima E, Hohjoh H, Asayama R, Okoch K (1991) *Lancet* 337: 125
- Mutchnick MG, Appelman HD, Chung HT, Aragona E, Gupta TP, Cummings GD, Waggoner JG (1991) *Hepatology* 14: 409-415
- Okamoto H, Imai M, Kametani M, Nakamura T, Mayumi M (1987) *Jpn J Exp Med* 57: 231-236
- Omata M, Yokosuka O, Takano S, Kato N, Hosada S, Imazeki F, Tada M, Ito Y, Ohto M (1991) *Lancet* 338: 914-915
- Perrillo RP, Schiff ER, Davis GL, Bodenheimer HC, Lindsay K, Payne J, Dienstag JL (1990) *N Engl J Med* 323: 295-301
- Pozzato G, Moretti M, Franzin F, Croce LS, Tiribelli C, Masayu T, Kaneko S, Unoura M, Kobayashi K (1991) *Lancet* 338: 509
- Prince AM (1991) *Lancet* 338: 61
- Quiroga JA, Campillo ML, Catillo I, Bartolome J, Porres JC, Carreno V (1991) *Hepatology* 14: 38-43
- Ray R, Aggarwal R, Salunke PN, Mehrotra NN, Talwar GP (1991) *Lancet* 338: 783-784
- Reichard O, Anderson J, Schvarcz R, Weiland O (1991) *Lancet* 337: 1058-1061
- Rizzetto M (1984) *Hepatology* 3: 729-737
- Ruiz-Moreno M, Rua MJ, Molina J, Moraleda G, Moreno A, Garcia-Aguado J, Carreno V (1991) *Hepatology* 13: 1035-1039
- Shattock AG, Morris MC (1991) *J Clin Microbiol* 29: 1873-1878
- Shih JWK, Chueung LC, Alter HJ, Lee LM, Gu HR (1991) *J Clin Microbiol* 29: 1640-1644
- Smedile A, Rosina F, Saracco G, Chiaberge E, Lattore V, Fabiano A, Brunetto MR, Verme G, Rizzetto M, Bonino F (1991) *Hepatology* 13: 413-416
- Thaler MM, Park CK, Landers DV, Wara DW, Houghton M, Wauters GV, Sweet RL, Han JH (1991) *Lancet* 338: 17
- Tron F, Degos F, Bréchet C, Courouge AM, Goudeau A, Marie FN, Adamowicz P, Saliou P, Laplanche A, Benhamou JP, Girard M (1989) *J Infect Dis* 160: 199-204
- Van der Poel CL, Cuypers HTM, Reesink HW, Weiner AJ, Quan S, Di Nello R, Van Boven JJP, Winkel I, Mulder-Folkerts D, Excel-Verlors PJ, Schaasberg W, Leentvaar-Cuypers A, Polito A, Houghton M, Lelie PM (1991) *Lancet* 337: 317-319

Vento S, Garofano T, Perri G, Dolci L, Concia E, Basetti D (1991) *Lancet* 337: 1183-1187
Weiner AJ, Kuo G, Bradley DW (1990) *Lancet* 335: 1-3
World Health Organization (1992) Press Release WH0/12, February 21
Yokosuka O, Omata M, Hosada K, Tada M, Ehata T, Ohto M (1991) *Gastroenterology* 100: 175-181
Zuckerman AJ (ed) (1988) *Viral hepatitis and liver disease*. Alan R Liss, New York, pp 1-136