

8512.6
SDF

2720015

THE PATHOGENESIS AND CLINICAL RESEARCH ON VIRAL HEPATITIS B



乙型肝炎的 发病机理及临床

张定凤 主编
重庆出版社



A0010344

(川)新登字010号

责任编辑 罗 敏

封面设计 王小珊

技术设计 寇小平

张定凤主编

乙型肝炎的发病机理及临床

重庆出版社出版、发行（重庆长江二路205号）

新华书店经销 重庆新华印刷厂印刷

*

开本850×1168 1/32 印张 12.5 插页11 字数 284 千

1992年11月第一版 1992年11月第一版第一次印刷

印数：1—8,000

*

ISBN 7-5366-2003-9/k. 110

科技新书目274—361 定价：9.10元

主 编 张定凤教授 重庆医科大学
编 委 郝连杰教授 同济医科大学
姚光弼教授 上海静安中心医院, 上海医科大学
陶其敏教授 北京医科大学

执笔者 (姓名按文稿顺序排列)

张定凤 重庆医科大学
张 维 重庆医科大学
姚光弼 上海静安中心医院, 上海医科大学
郝连杰 同济医科大学
张永源 同济医科大学
陶其敏 北京医科大学
王 宇 北京医科大学

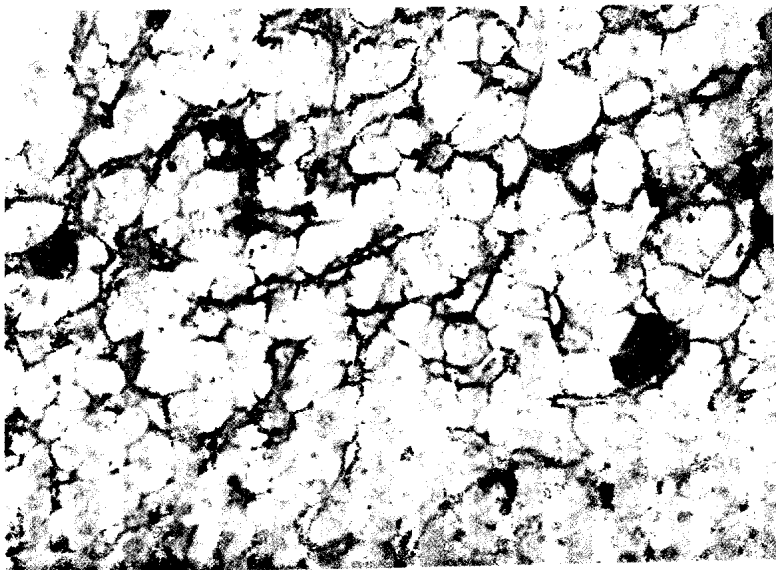


主 编 简 介

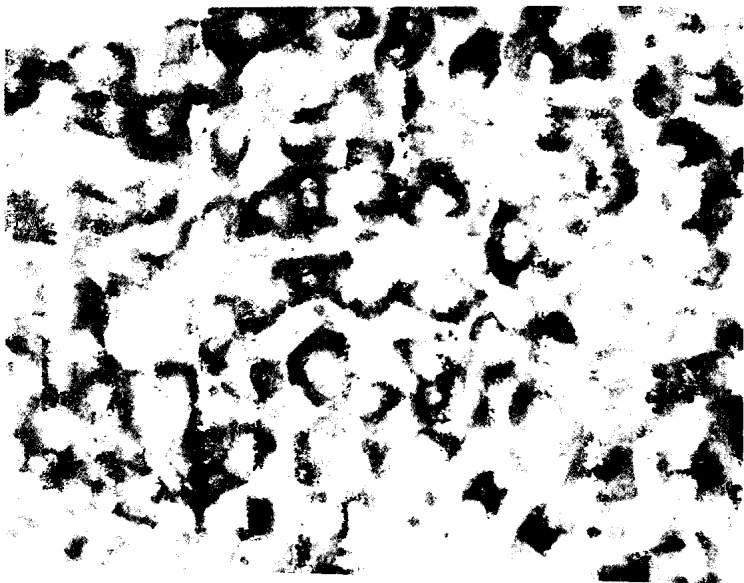
张定凤教授 江西南昌人 1931年11月生 1955年毕业于中南同济医学院。现任重庆医科大学肝炎研究所所长,博士生导师,卫生部肝炎专家咨询委员会委员,是国家有突出贡献的中青年专家及政府特殊津贴获得者。1985~1986年先后在美国华盛顿大学及 scripps 研究所进行研究,主要从事病毒性肝炎免疫发病机理及治疗的研究。曾先后在国内发表论著 160 余篇,主编及参加编写教科书及专著 16 部。先后获得卫生部及四川省科技进步奖 18 项。1990 年被评为国家教委、国家科委科技先进工作者。



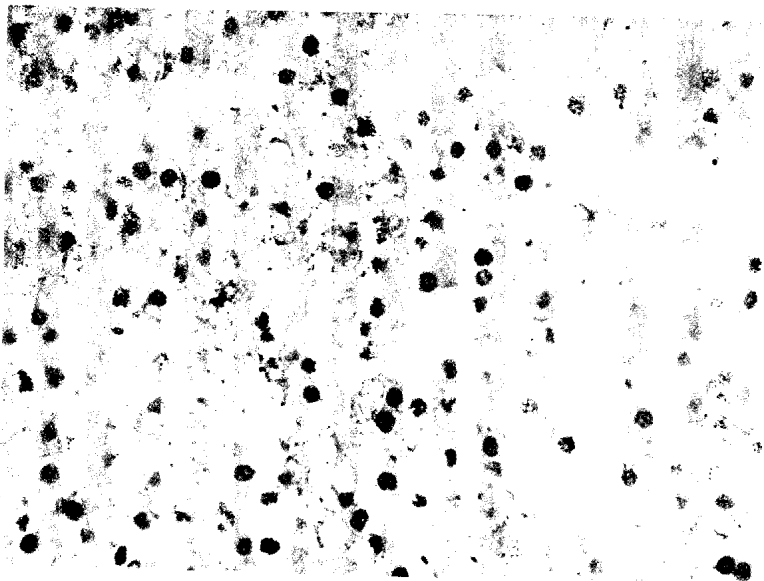
图版 6-1 肝细胞内 HBsAg 呈胞浆均质型(兔抗-HBs, PAP)



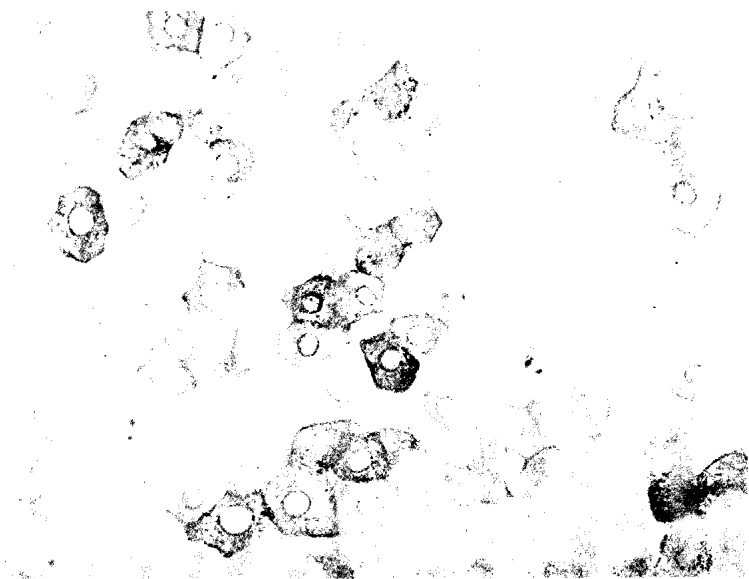
图版 6-2 肝细胞内 HBsAg 呈细颗粒膜型,个别肝细胞内呈包涵体型(兔抗-HBs, PAP)



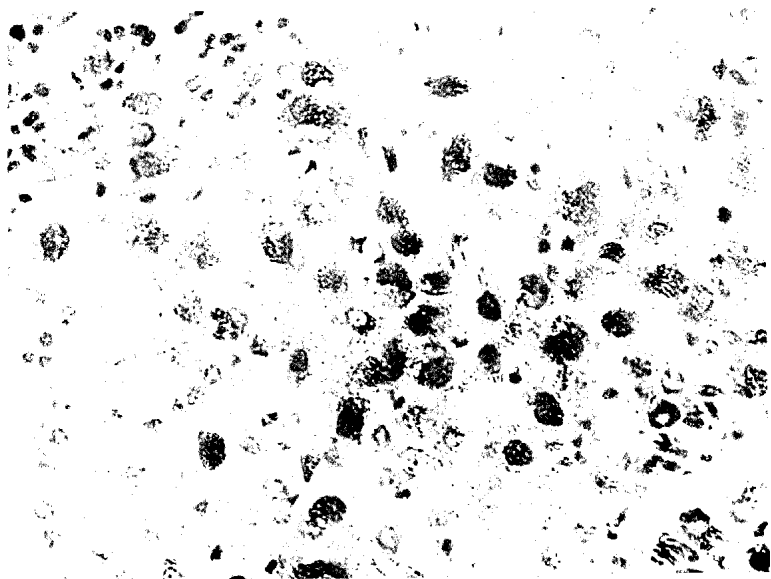
图版 6-3 肝细胞内 HBsAg 呈粗颗粒膜型(兔抗-HBs, PAP)



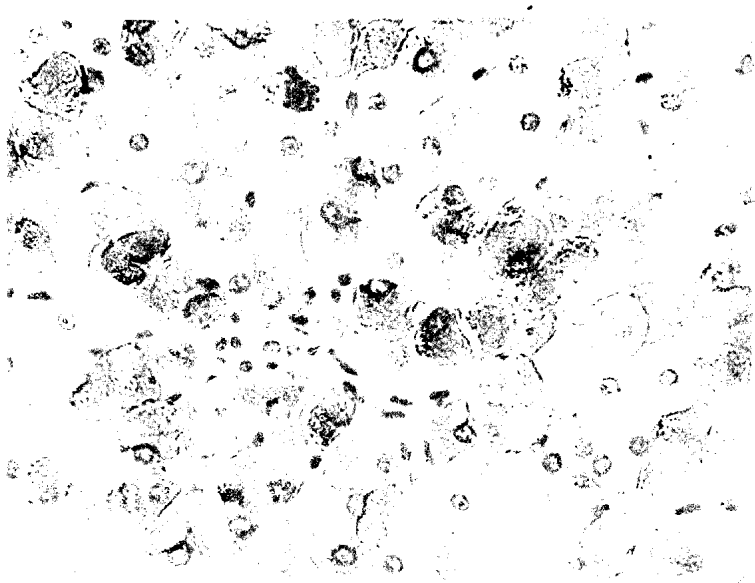
图版 6-4 肝细胞内 HBcAg 局限于细胞核内,呈核型(兔抗-HBc, PAP)



图版 6-5 肝细胞内 HBcAg 表达于细胞浆与细胞膜,呈胞浆膜型(兔抗-HBc,PAP)



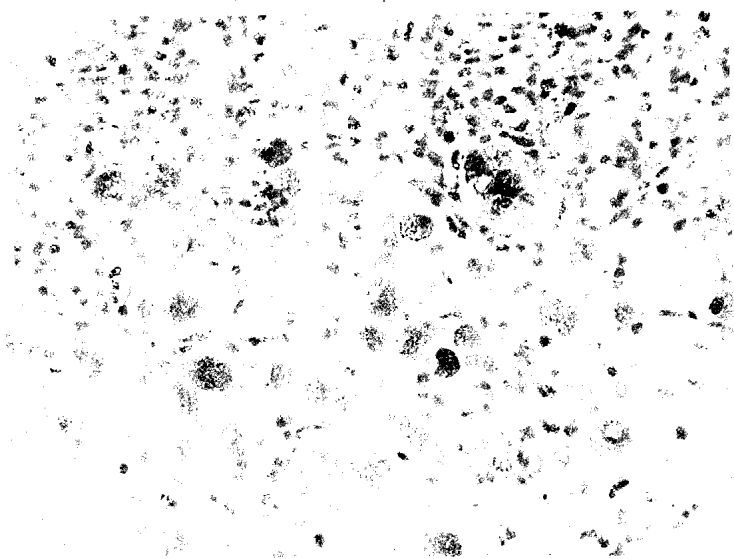
图版 6-6 包涵体型前-S1 阳性肝细胞(MA18/7, 间接免疫酶)



图版 6-7 胞浆均质型前-S1 阳性肝细胞(MA18/7, 间接免疫酶)



图版 6-8 胞膜型前-S2 阳性肝细胞(Q19/10, 间接免疫酶)



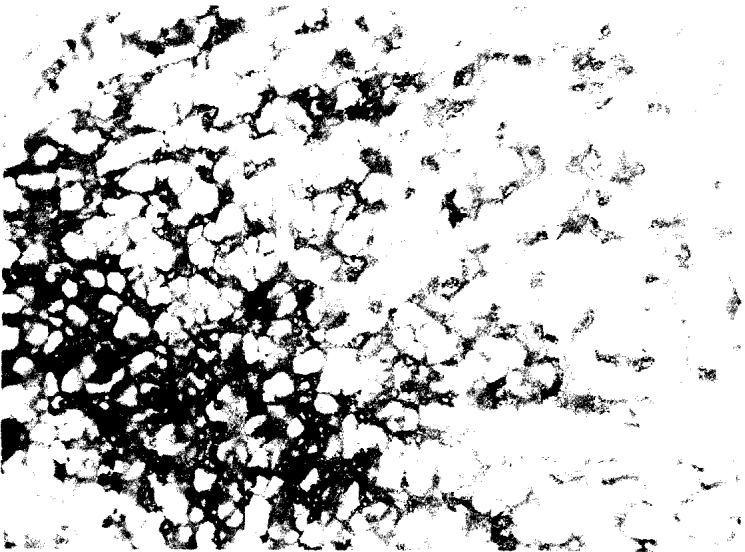
图版 6-9 前-S1 表达区见肝细胞碎屑坏死
(MA18/7, 间接免疫酶)



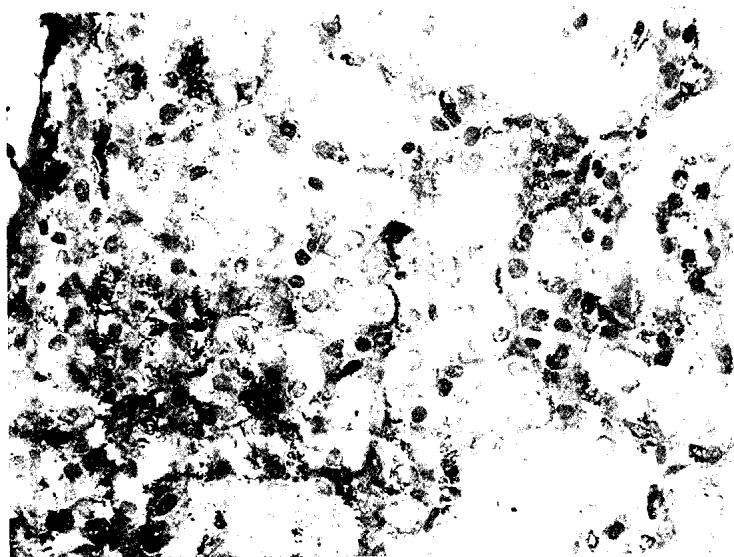
图版 6-10 乙型慢活肝门管区/门管区周围见大量的 CD8+ 细胞 (OKT8, 间接免疫酶)



图版 6-11 亚急性重肝肝内见较多的 OKM1+ 细胞(OKM1, 间接免疫酶)



图版 6-12 肝炎肝组织内的 HLA-ABC 呈蜂窝状表达(MAS14, 间接免疫酶)



图版 6-13 肝组织内的 HLA-DR 抗原呈灶状分布
(抗 HLA-DR, 间接免疫酶)

内 容 提 要

本书由四位国内知名医学专家、卫生部肝炎专家委员会成员撰写而成。全书共10章25万字，有图42幅，图版13幅。本书不仅集中反映了他们参加国家“六五”、“七五”重点攻关课题“乙型肝炎慢性化的机理研究”及“重型肝炎的治疗和机理研究”的成果，而且充分展示了他们多年从事病毒性肝炎研究的丰富资料，还介绍了国内外在这个领域的最新进展，内容丰富、新颖而实用，是一本颇具权威性的学术专著。书中对乙型肝炎病毒基因变异的临床意义，有关乙型肝炎的免疫发病机理的新见解，各种肝细胞生长物质的性质和机理，丙型及丁型肝炎病毒感染合并乙型肝炎病毒感染的影响，以及乙型肝炎的诊断及治疗进展等均作了详尽地阐述，因而对我国乙型肝炎的防治有指导意义。本书对从事病毒性肝炎研究的科技工作者及临床医生均有重要参考价值。

Introduction

This book consists of 10 chapters with 250 000 words and 42 pictures. The editors are our nation's famous scientists and members of Advisory Committee for Viral Hepatitis of Ministry of Health. They have summarized their own work on the national sixth five-year and seventh five-year key project on the topics of "The mechanism for the chronicity of viral hepatitis B" and "the therapy and therapeutic mechanism of hepatic failure". It not only reflected their extremely fruitful experience of the research on viral hepatitis and also provided some useful descriptive data as reported in the scientific literature. It would be a authoritative book which contained well-documented materials in each aspect of up-to-date analysis of each problem and basis for current practice. This volume defined the overall modern progress focusing on molecular biology of HBV and devoted most of its coverage on "Gene mutation of HBV DNA and its clinical significance", "New concepts of immunopathogenesis of HBV infection", "The characterization and mechanism of different growth factor derived from liver", "Interaction of HBV infection concurrent with HCV or HDV" and "the progress in the field of diagnosis and treatment of hepatitis B". This book will be a valuable text for reference and guidance to the scientists in the field of viral hepatitis. It should bring to a wide spectrum of students and physicians up-to-date and useful information.

前 言

乙型病毒性肝炎为我国的常见病及多发病，全国人群感染率约占60%（包括血清病毒抗原或抗体阳性）。乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)携带者1亿多人，占全世界携带者的1/3以上。根据我国疾病监测点报告传染病发病数推算，全国每年肝炎发病人数达269万例，15~40岁占63.1%，对社会劳动力影响极大。以上海为例，每年因肝炎造成的劳动力损失达360万工作日。本病病程迁延，易转变为慢性活动性肝炎、肝硬化及肝癌。我国每年因患乙型肝炎转变为肝癌而致死者达16万人以上，若加上因急、慢性肝功衰竭及肝硬化而致死者则更多。我国“六五”、“七五”及“八五”期间，均将乙型肝炎的防治列为重点攻关项目，近年来很多方面都取得了重大的进展，有些已达到或接近世界先进水平。但由于本病发病机理较为复杂，目前对清除病毒及防止肝细胞坏死的治疗效果仍然不够满意。何况我国和西方发达国家有所不同，我们拥有大量各种临床类型的乙型肝炎病人急需治疗，所以我们研究的重点不仅应着重于乙型肝炎疫苗的研制及应用方面，而且还应加强乙型肝炎发病机理的研究，探讨人体对乙型肝炎病毒(HBV)免疫耐受的机理以及引起肝细胞坏死的分子生物学基础，阐明肝炎慢性化、重型化及转变为肝癌的机理，进而寻找各种有效的针对性措施。这样，或许能为今后乙型肝炎的临床治疗，开辟突破性途径。目前我国正逐步推广乙型肝炎疫苗在新生儿及

婴幼儿中进行预防接种，可能会出现不少无反应或低反应人群，对其发生机理及相应措施也有待于进一步研究。

本书主要根据作者们参加国家“六、五”和“七、五”攻关课题研究的结果，并结合1990年在美国休士敦召开的第七届国际病毒性肝炎及肝病会议的资料，以及近年来国内外的有关新进展，对乙型肝炎的发病机理及临床进行系统介绍。

乙型肝炎的发病因素，有病毒和宿主两个方面。近年来对乙型肝炎病毒的分子生物学研究进展很大，本书详细介绍了HBV基因复制，病毒蛋白的形成及装配的现代概念，特别是乙型肝炎核心抗原(HBcAg)、e抗原(HBeAg)形成的过程和临床关系密切。近年来发现的前-C区变异，导致HBeAg形成障碍，血清中出现抗-HBe，病毒仍然不断进行复制，病情不断发展，有人认为可能和乙型肝炎慢性化有关，可能影响预后及抗病毒疗效。但近年来也有人报告，HBeAg/抗-HBe转换后，不论系“自然转换”或“干扰素诱导转换”，均可出现前-C区变异。有前-C区变异者不易引起病毒复制的“重新活动(Re-activation)”，有前-C区变异的暴发性肝炎预后较好。本书还介绍了HBV的基因和宿主肝细胞的基因整合机理，也可能和乙型肝炎慢性化及癌变有关。有人认为，HBV基因组在复制过程中，有的不能形成环形，大量线形基因的存在有利于和宿主基因的整合。根据Chisari对HBV DNA转基因小鼠的研究，发现在无特异性免疫应答的小鼠肝脏内，积聚了大量大分子的表面抗原蛋白(包括HBsAg的主蛋白，前-S1及前-S2)，可以直接引起肝细胞坏死、肝硬变及肝癌，提示HBV可能有直接致病变的作用。但由于人体自然感染乙型肝炎为HBV的全基因，和转基因小鼠仅转入基因片段有所不同，是否能解释我们所遇见的临床病情，尚有待于进一步研究。

近年发现，乙型肝炎病人合并感染丙型肝炎病毒(HCV)或

丁型肝炎病毒(HDV)后,常使病情加重或易演变成慢性肝炎。在第七章慢性肝炎及第八章重型肝炎内分别对HCV及HDV的病毒分子生物学进行了介绍,并且探讨了病毒之间的相互作用及对疾病预后的影响。

至于宿主方面,一向认为机体免疫应答为引起肝损害的主要原因。人体免疫系统有如一个复杂的网络系统,各种免疫细胞、细胞因子具有互相促进、互相制约的作用,并以此来维持机体内环境的平衡。本书从非特异性免疫到特异性免疫,从体液免疫到细胞免疫,淋巴因子以及免疫调节等,由浅入深,分别加以介绍。多数学者认为,细胞介导免疫为机体对抗HBV感染及引起免疫损害的主要途径,而且认为HBcAg为靶抗原。根据近年采用T细胞克隆技术研究,不仅CD8+T细胞(抑制性/细胞毒性T细胞)可以引起细胞毒作用,而且CD4+T细胞(协助性/诱导性T细胞)的炎症性T细胞(TH-2)也有类似作用。靶抗原还包括前-S1及前-S2抗原。在转基因小鼠体内,证明HBsAg也可成为靶抗原。近年来还发现HBcAg和HBeAg的T细胞识别位点有交叉,所以大大拓宽了原来对乙型肝炎细胞免疫发病机理的认识。

至于肝细胞的溶解性坏死,包括肝细胞大块坏死及亚大块坏死,或肝细胞内的局灶性溶解。局部并无显著炎症细胞浸润,引起肝细胞坏死的机理,可能和内毒素等激活Kupfer细胞及单核细胞,释放大细胞因子,如肿瘤坏死因子、白细胞间素1、白细胞间素6等,对已有损害的肝细胞可引起坏死性改变,纤维组织增生及全身微循环障碍;内毒素激活Kupfer细胞还可以产生超氧化物,形成一系列串联反应(Cascade),包括白烯酸、血栓素等,引起肝细胞膜损害。

在第六章免疫病理内,采用酶联免疫及分子原位杂交技术,对乙型肝炎患者肝组织进行了不同病毒抗原(HBsAg、前-S1、

前-S₂、HBcAg及HBxAg)及HBV DNA在肝内的表现,肝内浸润的单个核细胞的表型(OKT-4、OKT-8、MNC等),肝内组织相容抗原的表达(HLA-ABC、HLA-DR等)和不同程度肝损害的关系进行了系统的研究。发现在肝组织内有HBcAg表达的部位,常可见肝细胞坏死灶(灶状和碎屑样坏死)。血清HBeAg阳性者,肝内浸润主要为CD8⁺T细胞,而抗-HBe阳性者,则主要为CD4⁺T细胞。肝炎患者肝细胞膜上有HLA-ABC抗原表达,部分病例有HLA-DR抗原表达。此外,在前-S₁及前-S₂阳性表达区,也可见肝细胞点状坏死及碎屑样坏死,支持HBcAg及前-S₁及前-S₂均为靶抗原,而T细胞介导的细胞免疫在急、慢性乙型肝炎发病中具有重要作用。至于在肝细胞大块坏死及亚大块坏死区内,则可见Kupfer细胞活跃,有单核细胞浸润,提示单核-巨噬细胞活化及所产生的单核因子可能在肝细胞大块或亚大块坏死中发挥作用。

在第七章慢性肝炎章内,系统阐述了影响乙型肝炎慢性化的各种因素,包括HBV DNA的突变、基因整合、母婴传播过程中通过胎盘的HBeAg引起免疫耐受的机理、人体患肝炎后白细胞间素活性变化、干扰素应答低下及血清干扰素抑制因素等等,提出了乙型肝炎慢性化的发病机理模式图,结合病理及临床,详细介绍了对慢性乙型肝炎的合理治疗途径,特别是对采用重组干扰素抗病毒疗法的现状及今后探索抗病毒药物的途径进行了介绍。目前国内报导有抗病毒苗头的药物不少,如能严格按照规定的方案,做好双盲对照、留置血清,用标准血清进行检测,或能筛选出一批有前途的药物。

在第八章重型肝炎章内,对重型肝炎的发病机理,包括合并病毒感染,如HBV合并HCV, HBV合并HDV, HBV合并HAV, 和内毒素等激活单核巨噬细胞系统,释放肿瘤坏死因子等单核因