

传染病学 医师进修教程

主编 倪若愚

ADVANCED DOCTOR TRAINING COURSE
FOR INFECTIOUS DISEASES

NI RUOYU

武汉大学出版社

传染病学医师进修教程

主 编 倪若愚

副主编 杨东亮 黄自平
揭盛华 叶 进

特邀编委

(按姓氏笔画排列)

王宝恩 王爱霞 白雪帆 汪 复 张淑玲
皇甫玉珊 桂希恩 黄其通 魏镜龙

武汉大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

传染病学医师进修教程/倪若愚主编·—武汉:武汉大学出版社,1996.6

ISBN 7-307-02203-6/R·46

I. 传…

II. 倪…

III. 传染病学—教材

IV. R51 R181

武汉大学出版社出版

(430072 武昌 珞珈山)

同济医科大学印刷厂印刷

新华书店湖北发行所发行

1996年6月第1版 1996年6月第1次印刷

开本:787×1092 1/16 印张:16.25

字数:550千字 印数:1—3000

ISBN 7-307-02203-6/R·46 定价:25.00元

前 言

我国传染病学领域正面临改革与发展的时刻。一方面是病原学、免疫学、分子生物学及临床治疗学的飞速进展,传染病的诊断、预防和治疗效果不断提高;另一方面是经典传染病发病率大幅度下降,病人减少。不知不觉中,病毒性肝炎成为我国传染病学的中心问题。本书有关肝炎的内容几乎占去一半。而新近出版的《传染病学新进展》则全部内容均与肝炎有关,其实为一部“肝病学”。以往我国传染病学不涉足的机会性感染、性病等发生率不断上升,院内感染和抗菌、抗病毒药物的使用及耐药问题等在临床工作中日渐突出。本书试图在反映传染病学基础与临床最新发展的基础上,包罗上述内容,推动传染病学向感染病学和肝病学的转向。一般教科书中有的内容本书不再赘述。为保证书的质量,本书特邀数位德高望众的著名学者为本书撰稿和审稿。其它稿件则出自我国传染病学和肝病学领域学科前沿的中青年学者,他们来自 20 多所医科大学和科研院所,其中博士 14 人,硕士 14 人。本书为教学参考书,供传染病学专科医师、进修生、研究生、七年制或八年制学生及从事肝病、感染性疾病工作的医师和研究人员使用,可用于授课,亦可自学。因篇幅有限,编写仓促,书中一定存在不足之处,请读者谅解并斧正。

编者

1995 年 11 月于武汉

参编人员

(按单位排列)

- 王爱霞 北京协和医院感染科 教授;中华医学会传染病与寄生虫病学会 主任委员 100730
- 王宝恩 北京友谊医院 院长 教授;中华医学会肝脏病学会 主任委员 100050
- 皇甫玉珊 解放军302医院 教授;中华医学会传染病与寄生虫病学会 副主任委员 100039
- 朱安令 解放军302医院 主治医师 100039
- 宋喜秀 解放军302医院 教授 100039
- 杨永平(硕士) 解放军302医院 主治医师 100039
- 庄 辉 北京医科大学微生物学教研室 教授 100083
- 徐国民 北京医科大学微生物学教研室 讲师 100083
- 魏 来(博士) 北京医科大学附属人民医院肝病研究所 100044
- 金 博(硕士) 解放军海军总医院传染科 主治医师 100037
- 俞晓峰(博士) 军事医学科学院微生物与流行病学研究所一室 副研究员 100850
- 刘延清 中国预防医学科学院流行病与微生物研究所基础室 主任 研究员 博士生导师
102206
- 汪 复 上海医科大学附属华山医院抗生素研究所 教授 200040
- 史久华 上海生物制品研究所 研究员;《国外医学》 预防、诊断、治疗用生物制品分册 主编
200052
- 黄自平(博士) 原湖北三峡学院医学院附属医院内科教研室 主任 教授;中华医学会宜昌分会内科学会副主任委员,消化学会主任委员;现任上海市第一人民医院 主任医师;《实用医师进修杂志》编委 200080
- 王 捷 中国预防医学科学院寄生虫病研究所 研究员 200025
- 周秋霞 上海第二医科大学附属瑞金医院传染科 教授;重症肝炎研究室 主任 200025
- 谢 青(硕士) 上海第二医科大学附属瑞金医院传染科 讲师 200025
- 白雪帆(博士) 西安第四军医大学附属唐都医院传染科 副主任 副教授;中华医学会传染病与寄生虫病学会 青年委员;陕西省传染病学会 委员兼秘书 710038
- 姚自强(博士) 西安第四军医大学附属唐都医院传染科 副教授;陕西省肝病学会 副主任委员 710038
- 李梦东 重庆第三军医大学附属西南医院传染病中心 教授 博士生导师;中华肝脏病学杂志 编委 630038
- 王英杰(博士) 重庆第三军医大学附属西南医院传染病中心 讲师 630038
- 王宇明(硕士) 重庆第三军医大学附属西南医院传染病中心 主任 教授;重庆传染病学会 副主任委员 630038
- 王永刚(硕士) 重庆第三军医大学附属西南医院传染病中心 助教 630038
- 郝 飞(博士) 重庆第三军医大学附属西南医院传染病中心 副教授 630038
- 王其南(博士) 重庆医科大学附属第一医院传染病与寄生虫病研究所 所长 教授 博士生导师 630042
- 莫 岚(博士) 重庆医科大学附属第一医院传染病与寄生虫病研究所 讲师 630042
- 孟宪镛 南通医学院附属医院内科 教授;消化病研究室主任 226001
- 杨大明 南通医学院附属医院内科 副教授 226001

- 穆荣普 苏州医学院微生物学教研室 教授 215007
- 黄 瑞(硕士) 苏州医学院微生物学教研室 讲师 215007
- 龙 尧 广东医学院附属医院传染病教研室 副主任;感染内科 副主任 讲师 524001
- 黄其通 湖北医科大学附属第一医院传染科 主任 教授;中华医学会传染病与寄生虫病学会
委员;湖北省传染病学会 副主任委员 430060
- 桂希恩 湖北医科大学附属第二医院传染科 主任 副教授;武汉市传染病学会 主任委员
430071
- 张 杰(博士) 湖北医科大学附属第一医院 讲师 430060
- 巫 山 武汉生物制品研究所免疫室 研究员 430060
- 魏镜龙 同济医科大学附属同济医院传染病教研室 主任 教授;武汉市传染病学会 副主任
委员 430030
- 申正义 同济医科大学附属同济医院传染病教研室 教授;中国医院感染控制学会 委员;武
汉医院管理控制学会 主任委员;中华医院感染学杂志 编委 430030
- 张东钟 同济医科大学附属同济医院传染病教研室 副教授 430030
- 齐俊英 同济医科大学附属同济医院传染病教研室 副教授 430030
- 杨道锋(硕士) 同济医科大学附属同济医院传染病教研室 讲师 430030
- 黄加权 同济医科大学附属同济医院传染病教研室 讲师 430030
- 宋建新 同济医科大学附属同济医院传染病教研室 讲师 430030
- 黄元成(硕士) 同济医科大学附属同济医院传染病教研室 讲师 430030
- 唐振亚(硕士) 同济医科大学附属同济医院临床免疫室 助教 430030
- 赵西平(硕士) 同济医科大学附属同济医院临床免疫室 助教 430030
- 杨东亮(硕士) 同济医科大学附属同济医院临床免疫室 教授;中华医学会传染病与寄生虫病
学会 青年委员;武汉传染病学会 委员兼秘书 430030
- 冯敏生(德国博士) 同济医科大学附属协和医院介入放射科 主任 教授 430022
- 杨建勇(德国博士) 同济医科大学附属协和医院介入放射科 副教授 430022
- 蔡淑清(硕士) 同济医科大学附属协和医院传染病教研室 副主任 副教授;湖北省传染病学
会 委员兼秘书 430022
- 张淑玲 同济医科大学附属协和医院传染病教研室 副教授;湖北省热带病学会 副主任委员
430022
- 揭盛华(硕士) 同济医科大学附属协和医院传染病教研室 副教授 430022
- 王 萍 同济医科大学附属协和医院传染病教研室 副教授 430022
- 叶 进(德国博士) 同济医科大学附属协和医院传染病教研室 副教授 430022
- 曹令兰 同济医科大学附属协和医院传染病教研室 副主任技师 430022
- 张建徽(硕士) 同济医科大学附属协和医院传染病教研室 讲师 430022
- 童巧霞(硕士) 同济医科大学附属协和医院传染病教研室 讲师 430022
- 魏 屏 同济医科大学附属协和医院传染病教研室 讲师 430022
- 韩春荣 同济医科大学附属协和医院传染病教研室 讲师 430022
- 易建华 同济医科大学附属协和医院传染病教研室 讲师 430022
- 倪若愚(博士) 同济医科大学附属协和医院传染病教研室 副主任 副教授;武汉传染病学会
副主任委员 430022

目 录

第一篇 肝炎与肝硬化

第一章	病毒性肝炎的自然病程及转归	(1)
第二章	乙型肝炎病毒分子生物学	(8)
第三章	丙型肝炎病毒分子生物学	(12)
第四章	肝功能不全的分级	(18)
第五章	病毒性肝炎的流行病学概况	(24)
第六章	肝炎病毒血清学标志及意义	(29)
第七章	肝性胃肠功能不全	(33)
第八章	肝性消化道出血	(38)
第九章	肝活体组织检查术	(43)
第十章	慢性肝炎的肝脏病理学	(47)
第十一章	戊型肝炎	(54)
第十二章	重症肝炎时的脑水肿	(60)
第十三章	爆发型肝炎的发病机理	(65)
第十四章	爆发型肝炎的诊断和治疗	(69)
第十五章	肝纤维化发生机制及诊断	(75)
第十六章	肝纤维化血清学诊断指标	(85)
第十七章	门静脉高压症	(88)
第十八章	经颈静脉肝内门体静脉分流术	(94)
第十九章	自身免疫性肝病	(98)

第二篇 病毒、细菌、寄生虫感染

第二十章	汉坦病毒	(105)
第二十一章	肾综合征出血热患者的出凝血机制障碍	(110)
第二十二章	病毒性脑炎	(114)
第二十三章	病毒性感染的治疗	(119)
第二十四章	伤寒及其它肠道杆菌的耐药机制	(123)
第二十五章	O139 群霍乱弧菌引起的霍乱	(129)
第二十六章	化脓性脑膜炎	(132)
第二十七章	耐药性金黄色葡萄球菌感染	(138)
第二十八章	肠道梭形芽胞杆菌感染	(144)
第二十九章	绿脓杆菌感染	(148)
第三十章	抗菌药物与抗真菌药物的使用和进展	(152)
第三十一章	日本血吸虫病的免疫发病机制	(157)
第三十二章	日本血吸虫病与肝炎病毒感染	(161)
第三十三章	疟疾的血清免疫学诊断	(166)

第三篇 其它传染病有关问题

第三十四章	我国传染病现状与发展	(172)
-------	------------------	-------

第三十五章	单克隆抗体在传染病中的应用	(176)
第三十六章	特异性 IgM 抗体在传染病诊断中的意义	(181)
第三十七章	定位血清学及其在病毒感染诊断中的应用	(184)
第三十八章	细菌内毒素的致病机理	(188)
第三十九章	医院内感染	(193)
第四十章	败血症	(197)
第四十一章	传染病重症监护若干问题	(205)
第四十二章	自发性细菌性腹膜炎	(209)
第四十三章	腹泻诊断的思维与决策	(215)
第四十四章	性传播疾病研究概况	(218)
第四十五章	反义核酸技术与应用	(226)
第四十六章	血液制剂与传染病	(229)
第四十七章	传染病治疗用生物制品	(233)
第四十八章	某些传染病的生物制品治疗	(238)
第四十九章	治疗性疫苗	(242)

第一章 病毒性肝炎的自然病程及转归

倪若愚

一、甲型和戊型肝炎

二、乙型肝炎

(一) 自限性感染

(二) 持续性感染

(三) HBV 变异与乙型肝炎转归

(四) 抗病毒治疗与乙型肝炎转归

三、丙型肝炎

(一) 临床类型

(二) 血清指标与丙型肝炎转归

(三) 病毒变异与丙型肝炎转归

(四) 抗病毒治疗与丙型肝炎转归

四、非甲乙丙丁戊型肝炎

五、混合感染

(一) 乙型肝炎与丁型肝炎病毒

(二) 乙型肝炎与丙型肝炎病毒

(三) 乙型肝炎与甲型或戊型肝炎病毒

(四) 丙型肝炎与甲型或戊型肝炎病毒

(五) 多重感染

现已知病毒性肝炎至少有五种以上,其自然病程及转归各有不同。随着病原学及分子生物学的进展,绝大部分肝炎已可以查明病因,病毒类型及病毒变异对肝炎病程影响的认识也在逐步加深。因此,对各种病毒性肝炎的自然病程及转归的认识已较前进步并有所改变。临床医生对肝炎自然病程及转归的正确认识,有助于正确判断肝炎病人的病情、预后,正确评价疗效。

一、甲型和戊型肝炎

甲型和戊型肝炎均为肠道传播性肝炎,临床自然病程和转归有许多相近之处。两者均表现为急性肝炎,一般无慢性化表现。急性黄疸型甲型肝炎病程一般在 45 天左右,黄疸愈高,病程愈长。无黄疸型病程较短。多数不超过 3 个月。急性肝炎偶有超过半年,甚至 1 年者,多表现为单纯转氨酶轻度升高,或胆红素轻度升高(肝炎后胆红素血症),或脂肪肝,但最终仍可恢复正常,不导致肝硬化。较罕见的有“双峰型”(或称双相型)肝炎,表现为进入恢复期的急性肝炎再次出现急性期症状体征,转氨酶、胆红素升高,但一般较第一次轻,预后良好。甲肝病毒(HAV)可以引起急性或亚急性肝衰竭(重症肝炎)。甲型肝炎总的病死率为 0.1%~0.2%。

戊型肝炎除有与甲肝相近的表现外,还有以下特点:①黄疸较深,持续时间较长,淤胆型较多见;②孕妇感染病情严重,病死率达 20%;③病情较甲肝重,肝衰竭发生率较甲肝高,总的病死率为 1%~4%;④目前我国以散发为主,仅少数城市或地区有流行。

一般来说,药物对甲肝和戊肝病程的影响很小,现在大量使用的药物并没有使其病程较从前有明显缩短。

二、乙型肝炎

乙型肝炎的临床表现最为复杂,影响疾病自然病程的因素主要有:①感染时间 新生儿及幼儿期感染易慢性化,成人时期感染则多为自限性;②病毒变异 HBV 在人体内可产生变异,有不同毒力和不同抗原性的病毒株存在。由于感染时病毒株的不同或感染后病毒发生变异,从而可产生不同自然病程的乙型肝炎;③人体免疫的不同 对 HBV 的免疫力由多基因遗传决定,不同民族、不同家庭对 HBV 的免疫力有所不同,因而感染后的结果亦不完全相同;④混合感染 多数情况下使病情加重。以下按感染的类型加以描述:

(一) 自限性感染

1. 隐性感染或亚临床性感染

我国一般人群 HBV 自然感染率为 50%~80%,成人感染 60%以上表现为隐性感染,无明显症状体征。多数可自然清除病毒,产生抗 HBs、抗 HBe、抗 HBc(IgM 和 IgG 均有),仅 HBc-IgG 持续时间长。机体同时产生防御再次感染的能力。少数人病毒不能清除,转变为慢性感染。

2. 急性感染

为成年人常见的感染形式,占 25%左右。潜伏期 4 周至数年(一般 60~120 天)。发病后症状与甲肝相似,轻重不一,有黄疸型和无黄疸型,亦可分为轻、中、重三型和急性、亚急性肝衰竭(急重肝或亚重肝,详见“肝功能不全分级”一章)。80%~90%的急性感染病人可以完全恢复并清除病毒。但部分病人迁延时间较长,或经过一段时间的 HBsAg 携带状态后转阴。仅少部分人转为慢性乙型肝炎。

(二) 持续性感染

有 10%的成年感染者和 90%以上的新生儿期 HBV 感染成为持续性感染。HBV 感染从免疫病理上可分为免疫耐受期、清除期、静止期和消失期;根据

病毒复制情况可分为与其相应的复制期、血清转换期(或低复制期)、非复制期和无病毒期,而临床则有HBV携带者、急性肝炎、慢性肝炎、肝硬化和痊愈。

1. 免疫病理分期

(1)免疫耐受期 此期肝细胞内存在大量病毒,复制活跃,因此又称复制期。肝细胞内容易检测到HBV抗原(HBcAg和HBsAg)。伴有高度病毒血症,血中HBsAg、HBeAg、抗HBc均为阳性,但抗HBc-IgM阴性,血清ALT正常,极少或不伴有肝组织学损伤表现,无临床症状。临床常诊断HBV“健康”携带者。免疫耐受期的长短与感染的时间关系较大。新生儿和婴幼儿时期感染,免疫耐受期长,甚至持续终生。至15岁以后仍有60%左右处于免疫耐受期,HBcAg阳性。有一部分病人成年后(20~40岁左右)免疫耐受消失或部分消失,恢复对HBV的免疫清除作用,进入清除期。成年后感染HBV则免疫耐受期较短。

(2)清除期 机体恢复对HBV的免疫清除,肝组织内HBV减少,复制减低,因此又称低复制期。肝细胞内不易检测到HBV抗原,有肝组织损伤。伴低度或中度病毒血症,HBsAg、HBeAg阳性或抗HBe阳性,抗HBc-IgM阳性,同时血清转氨酶升高,严重者胆红素升高。临床诊断为慢性肝炎,亦分轻、中、重三型和慢性肝衰竭(慢重肝)。实际上还存在一种隐匿型,进展缓慢(详见后)。

清除期存在二种不同的免疫反应。一方面是针对HBV的正常免疫清除,它包括细胞内免疫、细胞免疫和体液免疫三种机制,其结果是抑制HBV复制,直至清除;另一方面是针对人体肝细胞的免疫损伤,可称为变态反应,它包括Ⅳ型、Ⅰ型、Ⅲ型变态反应,其结果是肝细胞损伤、炎性细胞浸润以及纤维结缔组织增生。因此,肝炎的预后和转归取决于清除期这两方面的免疫和HBV复制与变异。

清除期常可以观察到HBeAg阳性的病人转变为抗HBe阳性,因此又称血清转换期。少数出现血清转换后又再转回原样,有的甚至来回转换数次。此时多伴有肝损伤。清除期是机体通过免疫系统对病毒进行清除的时期,同时造成肝损伤,表现出肝炎症状体征,亦有无明显症状者。其中部分病人可以清除病毒,疾病痊愈;少部分反复发作或持续活动进展为肝硬化或肝衰竭;其它多数病人可在数月至数年内自发缓解,病毒在免疫系统抑制下复制率减低或发生变异,以“逃避免疫清除”,转入静止期。

清除期根据肝脏免疫损伤的时间和程度还可分为上升相、下降相和缓解相。上升相免疫损伤作用逐渐增强,表现ALT上升、黄疸加深、症状加重;下降相则ALT和黄疸下降,症状减轻;缓解相ALT正常或接近正常,无黄疸,无明显症状,但血中仍有病毒血症,或HBeAg阳性,或HBcIgM阳性。进入缓解相后仍有可能再次出现肝脏炎症活动,重复上升相、

下降相和缓解相的过程。其它病人可进入静止期。

抗病毒治疗的时机宜选择在清除期,最好在下降相使用。上升相使用干扰素有一定危险,可能因增强免疫而加重病情;缓解相使用效果不如下降相。

(3)静止期 任何类型的乙型肝炎,包括急性或慢性肝炎(含慢迁肝、慢活肝)、肝硬化早期等,均可能转入静止期。此期肝细胞内HBV复制停止或水平极低,可以测到HBsAg,但无HBcAg。血中无病毒血症,所以又称非复制期。HBsAg持续存在,HBeAg、抗HBc-IgM持续阴性,ALT正常。无肝炎活动的组织学证据,如肝细胞坏死、活动性肝纤维化等。但可有清除期残留下来的非活动性肝纤维化,甚至肝硬化(非活动性,静止性)。此期HBV DNA可以整合到宿主染色体内。进入静止期的病人少部分体内HBV可能再次被激活,亦可能发生肝细胞癌。

(4)消失期 每年都有一部分病人从静止期或直接从清除期自发进入消失期。此期肝细胞内无HBV复制,测不到任何HBV抗原,因此又称无病毒期。血中各项HBV感染指标持续阴性,包括HBsAg、HBeAg、抗HBc-IgM和HBV DNA。肝脏病理持续无炎症活动,无肝细胞损伤,无活动性纤维化。多伴有抗HBs阳转过程,但抗HBs一般持续时间不太长。有些病人HBsAg仅暂时阴性,不久又转阳,不能算进入消失期。这些病人多不伴抗HBs阳转过程,或伴有抗HBc-IgM阳性。幼年时期感染者成年后每年HBsAg消失率为1%~2%;成年时期感染者每年消失率为15%±。但即使进入消失期的病人在罕见的情况下仍可能复发。原因与微量病毒潜伏在肝内或肝外细胞中,在免疫系统受到抑制的时候可能被再次激活有关(参见图1-1)。

2. 临床类型

(1)乙肝病毒携带状态 这个临床诊断名称概念比较模糊,指存在HBV感染而无明显临床表现者,既包括没有出现肝脏炎症的、处于免疫耐受期的感染者,亦包括曾有肝炎病史目前处于静止期的以及有轻度肝损伤而无明显临床表现的清除期病人。由于这些病人的病程与转归是不同的,应加以区别对待,因此可进一步分为:①HBeAg阳性HBV携带者 患者肝组织内持续HBV复制,有高度病毒血症,无症状。有二种情况:a.完全免疫耐受(耐受期)

肝组织内无明显炎症反应,血中抗HBc-IgM阴性,各项肝脏血液生化指标正常。因此又称此类病人为HBV“健康”携带者。但他们中有一部分将来某一时期(多在20~40岁)免疫耐受消失而进入清除期,有转变成慢性肝炎的危险;b.隐匿型肝炎 有轻度持续性肝脏炎症反应,抗HBc-IgM阳性,ALT正常或偶有升高没被发现,属于清除期的病人,可以转入静止期,但部分病人经过较长时间以后出现高球蛋白血症、脾大、肝纤维化甚至肝硬化。也可能转变为显性的慢性肝炎。②抗HBe阳性的HBV携带者

患者持续 HBsAg 阳性、HBeAg 阴性,无明显临床症状,亦有二种情况:a. 静止期感染者 又称“HBsAg 健康携带者”,病人血清 HBV DNA 阴性,抗 HBe-IgM 阴性。无肝脏活动性炎症进一步肝损伤,无肝脏血液生化异常表现。这种病人传染性低,预后较好,少有再转变成慢性肝炎者;b. 隐匿型慢性肝炎 病

入血中 HBV DNA 阳性,或抗 HBe-IgM 阳性,属清除期。肝脏有持续性轻度炎症和肝组织损伤,ALT 正常或偶有轻度升高未被发现。部分病人较长时间后可以出现球蛋白升高、脾大、甚至肝硬化。亦可能转变为显性慢性肝炎。

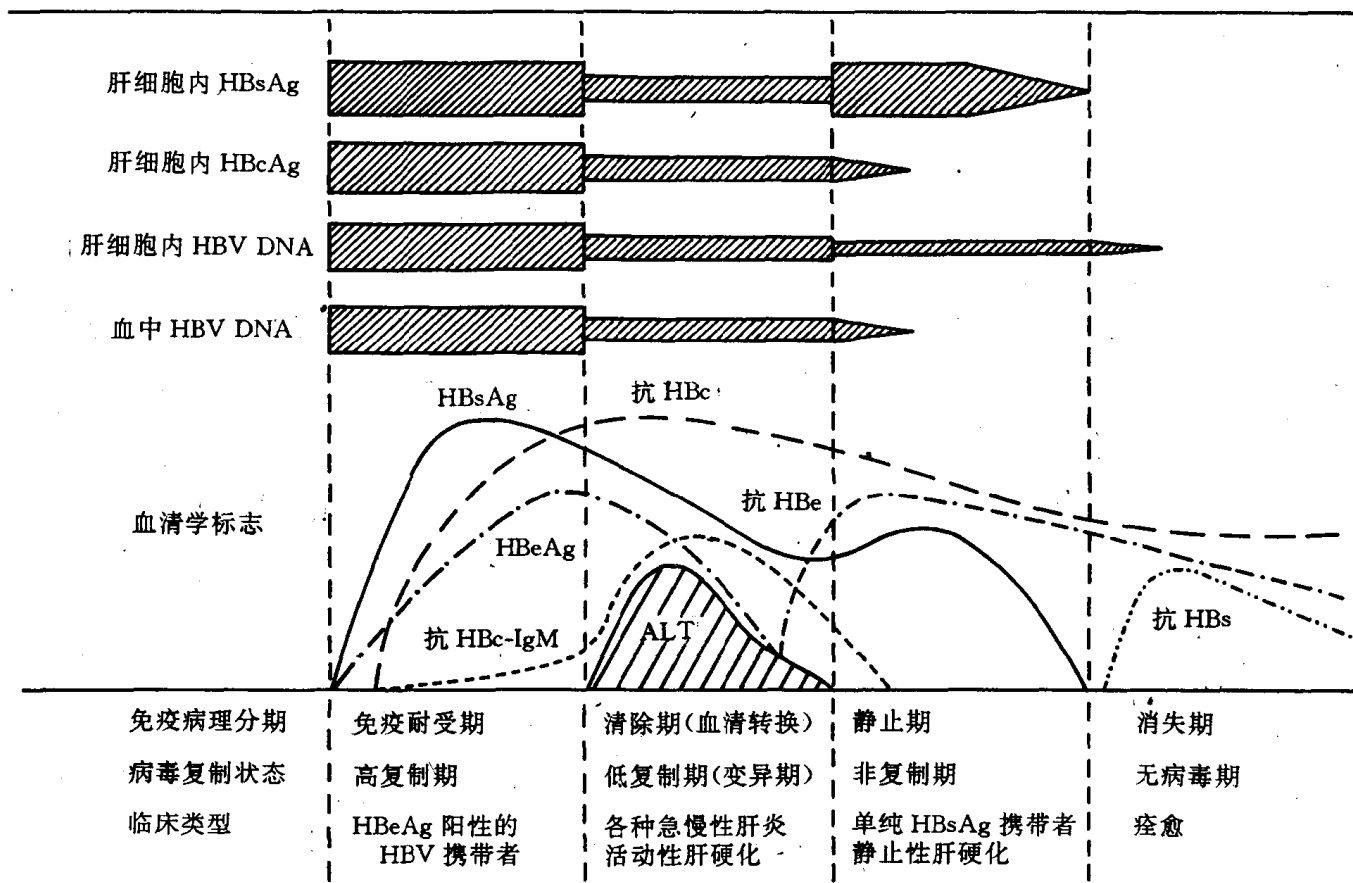


图 1-1 乙肝病毒感染的自然清除过程

(2)慢性肝炎 慢性肝炎除上面谈到的隐匿型慢性肝炎外,根据临床表现还可以分为轻、中、重三种临床类型(参见本书“肝功能不全的分级”一章)。一般来讲,病情愈重,肝损伤愈重,发展为肝硬化的速度愈快。但是,各型慢性肝炎是可以相互转化的。过去是轻型,将来有可能转为中、重型,而中、重型也可能转为轻型或静止期。

根据临床表现持续的时间及发作次数又可分为持续型和间歇型(反复发作型)。前者肝脏炎症长时间活动,无明显间歇期,中、重型可较快进入肝硬化,甚至肝衰竭;后者呈间歇型发作,发作间歇期肝功能正常或接近正常,发作频繁的和病情严重的(中、重型)易进展为肝硬化和肝衰竭。凡处于肝炎活动期的病人,抗 HBe-IgM 多为阳性。

多数慢性肝炎(即清除期或血清转换期)的病人将进入静止期,成为 HBeAg 阴性的 HBsAg 携带者。进入静止期的有一部分在数月至数年内 HBsAg 转阴进入消失期。

(3)肝炎肝硬化 肝硬化可以由各种类型的慢性肝炎转化而来。长期肝脏炎症活动而未能控制者,不论是持续型、间歇型,还是隐匿型、轻型或中、重型,均可发展为肝硬化,病情愈重,时间愈短。但即使是肝硬化亦有二种类型:①静止性肝硬化 由慢性肝炎发展而来,但进入肝硬化后病毒被机体免疫系统抑制,炎症活动和纤维化过程停止,仅残留较严重的肝纤维化及假小叶。此时病人肝功能基本正常,仅 HBsAg 阳性,HBV DNA 阴性、抗 HBe-IgM 阴性,有些甚至 HBsAg 亦转阴,但可伴有 HBV DNA 与宿主

染色体的整合。静止的早期肝硬化预后相对较好,许多病人可安享天年而无特殊影响。晚期肝硬化即使静止下来,病情亦常进行性发展。如发生消化道出血、手术、外伤、感染等情况,可造成肝功能失代偿而出现肝衰竭,还可能出现肝癌。②活动性肝硬化 已进入肝硬化阶段而仍有病毒复制和肝炎活动,有HBV DNA 阳性、抗HBc-IgM 阳性、ALT 升高、低蛋白血症、高球蛋白血症,甚至高胆红素血症。这些病人愈后较差,多死于肝功能衰竭和其它并发症。

(三)HBV 变异与乙型肝炎转归

已知HBV 在人体内可产生大量变异株,S、C、P、X 基因区均可以发生变异。变异导致HBV 抗原性、复制力和致病力的改变,从而对乙肝自然病程产生不同的影响:①加重病情 例如前C 区末端终止密码突变,产生不能编码HBeAg 的前C 区突变株。此时尽管HBeAg 阴性、抗HBe 阳性,但血HBV DNA 仍为高滴度阳性。一方面机体针对HBeAg 的免疫清除作用失效,使免疫清除作用减弱,病毒得以持续复制;另一方面针对感染细胞上其它HBV 抗原(如HBcAg)的免疫清除仍在继续,使肝细胞损伤持续存在,病情持续进展;②持续性感染 例如前C 区和C 区、前S 区和S 区基因突变可使HBV 抗原变异,产生免疫逃避作用,躲过机体的有效免疫清除而导致持续感染;③病情减轻或缓解 可能在多数情况下HBV 突变不利于HBV 的继续大量复制。如C 区突变或S 区突变可导致HBcAg 或HBsAg 的抗原性改变或消失,完整病毒组装障碍;P 区突变导致复制缺陷;X 区突变导致反式激活作用消失等等。这些有复制障碍的突变株,可以在肝细胞内潜伏下来,不表达抗原或只表达某些抗原(如HBsAg),而无大量病毒复制,免疫清除作用停止而转入静止期。

“抗HBe 阳性慢性肝炎”近来引起注意,特指HBeAg 持续阴性而肝炎仍进行性发展的、由一组HBV 前C 基因区突变株感染引起的慢性肝炎。这种肝炎病人肝组织内有大量前C 突变株复制,血中HBV DNA 阳性,或抗HBc-IgM 阳性,肝脏炎症损伤严重,伴有ALT 升高及其它指标异常。临床症状亦较明显,常在短时间内进展为肝硬化或肝衰竭。但并非所有抗HBe 阳性的HBV 感染者预后均差,其中大多数属于血清转换后的感染状态,HBV 可以是其它突变株,复制停止或减弱,或整合入宿主DNA,病程进入或将进入静止期。没有突变的野生型株则可能被清除。临床上一般不进行前C 区基因的序列分析,只有通过临床资料判断。如果血清抗HBe、HBV DNA 或抗HBc-IgM 持续阳性,伴有明显肝炎活动的表现,病情进行性发展,多为前C 区突变株引起的“抗HBe 阳性慢性肝炎”;如果血清抗HBe 阳性,但HBV DNA 或抗HBc-IgM 阴性或短期内转阴,无明显肝炎活动证据,则为进入静止期的病人,预后较好。

HBV 变异株感染可以由感染野生型株后在体内发生变异而获得。变异株逃避免疫而继续存在或复制,野生型株则被清除,二者亦可在一定时间内同时存在。还可以是一开始即为变异株感染,由接触带有变异株患者的体液而感染。因此,野生型株和不同致病力的变异毒株感染亦是决定病情和预后的重要因素。

(四)抗病毒治疗与乙型肝炎转归

乙型肝炎的自然病程和转归是有千差万别的,在不同时期采用抗病毒治疗的效果也是明显不同的。有时可以加速病毒的清除,有时则作用很弱甚至无效。另一方面还要充分看到其自限和自愈性的一面,不能将疗效均归功于抗病毒治疗。一般来讲,凡是有HBV 复制(包括变异株)同时又存在免疫清除作用的时候便会表现出肝脏炎症和损伤,表明处于清除期。这类病人自然清除病毒的比例较高,使用抗病毒治疗效果也较好。如果免疫清除作用不够强,而使病毒能继续复制,免疫清除作用亦持续进行,肝脏炎症损伤呈进行性发展,此时最需要抗病毒治疗,能帮助机体清除或抑制病毒,减轻病情,缩短病程,改善预后。凡是仅有病毒复制而缺乏免疫清除作用的均无明显肝脏炎症表现,为免疫耐受期。此时使用抗病毒药物多无多大帮助,既不可能清除HBV,亦无减轻病情一说。凡是有足够免疫清除能力,使病毒复制被抑制者,包括病毒整合,则肝炎活动停止,进入静止期,此时使用抗病毒药亦无益处。

一般认为,抗病毒治疗的目的在于清除乙肝病毒。但在没有机体免疫的参与下,单靠药物来清除肝细胞内的病毒在目前条件下几乎是不可能的。我们认为,使用抗病毒药物和免疫促进剂(干扰素兼有二种性质),一方面抑制病毒复制,另一方面提高机体抗病毒免疫,促进有不完全免疫清除能力的慢性肝炎病人在比自然条件更短的时间内清除病毒,或造成比自然情况下更强的免疫压力,选择出低复制率、有复制缺陷的低毒变异株,使病情缓解进入静止期或消失期。所以,目前抗病毒治疗只适用于有活动性肝脏炎症的HBV 感染者,其目的应该是:①促进机体清除HBV;②促进低毒变异株的产生,使肝脏活动性炎症在比自然情况更短的时间内静止下来。与抗病毒治疗效果相关的因素有:①感染时间不长;②有肝炎活动,ALT 水平较高,处于免疫清除期;③女性;④有病毒复制但水平较低,抗HBc-IgM 阳性;⑤急性黄疸起病等。这些病人也恰恰是自发清除率较高的患者。

有学者发现,用干扰素治疗的乙肝病人在短期内抗HBe 转换率明显高于未用干扰素治疗的病人,但长期追踪观察则两组差距缩小。说明干扰素能加速清除HBV,而不能替代机体的免疫清除作用。

对于肝硬化病人,由于残存肝细胞较少,使用干扰素易触发免疫清除,杀伤肝细胞,使肝炎严重发

作,甚至导致肝衰竭,因此不宜推荐使用。

三、丙型肝炎

丙型肝炎病毒(HCV)感染的发生率在多数国家为0.1%~2.0%,非洲一些发展中国家达6%,甚至14.5%,我国2.0%~3.0%。丙型肝炎与乙型肝炎的不同点见表1-1。

(一)临床类型

1. 急性丙型肝炎

人类感染 HCV 后 60%以上的患者是无症状的,亦即亚临床型,只有 ALT 升高,常在偶然的机会被发现,如体检等。少部分人表现为急性显性感染,症状、体征(如黄疸)均较急性甲肝、乙肝等为轻。ALT 常较难自然恢复。如果 ALT 呈“单相型”,即 ALT 升至高峰值后逐渐回到正常水平者,多为自限性感染,如反复波动(多相型)或持续高于正常(平台型)则演变为慢性。

急性丙肝全病程均有病毒血症,起病即可测到 HCV RNA,但抗 HCV 出现较迟,常在疾病后期或恢复期才出现,有的甚至不出现(理论上讲不成立,可能与方法有关)。持续高滴度抗 HCV 示疾病慢性化,持续抗 HCV-IgM 阳性亦提示慢性化,转阴则病情缓

解。急性丙肝的早期诊断方法最敏感的是 PCR(测 HCV RNA),抗 HCV-IgG 和抗 HCV-IgM 早期阳性率均不高。

2. 慢性丙型肝炎

成人感染 HCV 后约 60%演变成慢性感染状态,远高于 HBV 感染。凡 ALT 持续升高 ≥ 6 个月即可诊断慢性肝炎。但在 6 个月之后仍有可能自然恢复。一般在 1~2 年内清除率较高,时间愈长清除率愈低。慢性丙型肝炎症状轻微或无症状、病情进展缓慢,多能坚持工作学习。发展到肝硬化常需 20~30 年(有人认为快的仅 5~6 年)。

慢性丙肝早期病理诊断多为轻型,中、重型极少见。根据其临床表现及 ALT 变化形式可分为多相型(反复发作型)、平台型(持续异常型)和隐匿型。后者无症状,ALT 正常但伴有肝脏炎症损伤,进展更为缓慢。对多数慢性丙肝患者来说,病毒血症和 ALT 升高是仅有的表现,ALT 升高与肝细胞病变程度呈正相关。在慢性丙肝的自然病程中罕有出现病情突然加重、出现肝衰竭而致死的情况,有学者甚至想寻找丙肝病人的尸检材料都十分困难。这一点与乙型肝炎明显不同。但亦有持相反观点的学者。

表 1-1 丙肝病毒感染与乙肝病毒感染的比较

	HCV	HBV
病毒核酸	RNA	DNA
病毒血症水平(基因组/ml)	低, $10^2 \sim 10^4$ /ml,最高 10^7 /ml	高, $10^6 \sim 10^8$ /ml,最高 10^{10} /ml
发病机理	病毒直接致病变和免疫损伤	免疫损伤
与宿主 DNA 整合	无	有
肝脏病理损害	轻	重
成人感染慢性化	高(60%)	低(10%)
自然清除率	低	较高
肝硬化发生率	高(20%)	低(1%~2%)
肝癌发生率	高(2%)	低(0.2%)
自愈后再感染	能	不能
病情	轻	重

3. 肝硬化

有 20%左右的丙肝患者最终将发展成肝硬化,而这些肝硬化病人中的 15%~25%在未来的 10 年中有可能发生肝细胞癌(HCC)。但即使到了肝硬化,不少病人仍可以无明显症状,甚至维持终生,最后死于其它疾病而非肝硬化。HCV 感染发展到肝癌的时间比 HBV 感染短,肝癌发生率高于 HBV 感染。

4. “健康”携带者

最近发现 HCV 感染亦存在“健康”携带者,可由急性肝炎转化而来,亦可感染后直接进入“健康”携带状态。这种病人 ALT 正常,肝活检基本正常,但血中 HCV RNA 阳性,滴度低,有传染性,可能与弱毒株感染有关。其病程及预后尚有待于进一步观察。

(二) 血清指标与丙型肝炎转归

1. 病毒血症

感染后最早 1 周即可用 PCR 在病人血中测到 HCV RNA, 1 月内达 93%~100%。血中病毒滴度与肝组织内 HCV 复制率和肝细胞损伤程度是一致的, 与 ALT 升高亦呈正相关。因此, 病毒血症的表达形式决定临床类型。①一过性表达 感染后 HCV 在血中一过性出现后被清除, 临床表现为急性自限性感染, 即单相型; ②持续性表达 HCV 在血中持续表达, 临床表现为平台型(持续异常型); ③间歇性表达

HCV 在血中呈间歇阳性, 临床表现为多相型(反复发作者)。间歇期(缓解期)ALT 正常, 病毒滴度下降, 有的甚至转阴, 肝细胞病变减弱或停止; 发作期(活动期)ALT 再度升高, 病毒滴度升高。病情的波动与机体免疫的消长、病毒变异株不断产生有关; ④低度表达 病毒复制水平低, ALT 正常。有肝脏病变者为隐匿型, 无肝脏病变者为健康携带型。

2. 酶血症

ALT 水平与 HCV 复制率和肝细胞病变程度呈正相关。ALT 是诊断丙型肝炎、判断病情的主要依据。ALT 升高说明肝炎活动, 降低或恢复正常说明病情缓解; 持续升高示慢性化; 持续正常则示病毒清除, 或为隐匿型肝炎和“健康”携带者。

3. 抗 HCV

抗 HCV-IgM 和 IgG 出现均较迟, 这与病毒水平低、免疫原性弱有关, 因此常无早期诊断意义。不论抗 HCV-IgG 还是 IgM, 持续阳性均示 HCV 感染慢性化。HCV 被清除后, 抗 HCV 亦逐渐消失。据认为, 抗 HCV-IgM 消失较 IgG 略早。抗 HCV 可作为病毒复制、病情活动及治疗效果判断的参考指标。

(三) 病毒变异与丙型肝炎转归

HCV 是一种高度异源性病毒, 目前已知有 8 种型和 13 种亚型, 而每一型又可有許多变异株。不同型别的 HCV 的毒力、复制力、免疫原性以及治疗反应等都不尽相同, 如 1b 型 HCV 感染易形成慢性, 病情较重, 易形成肝硬化和肝癌。因此对丙肝的自然病程及转归产生明显的影响。

HCV 的频繁变异是逃避机体免疫清除、形成慢性感染的重要机制。宿主感染 HCV 某一亚型的某一株后, 机体逐渐产生免疫力, 造成野株病毒的清除, 而自然产生的变异株由于抗原变异或复制率减低, 可逃避免疫清除, 随后机体对新病毒株产生免疫力, 又筛选出更新的变异株, 如此造成持续性感染。病人体内往往可以在先后不同时间, 甚至相同时间里分离到二种以上的 HCV 变异株。因此, 病程愈长, 愈易产生更多变异株, 病毒也就愈不易被彻底清除; 同时也说明机体方面存在清除病毒的免疫缺陷。

(四) 抗病毒治疗与丙型肝炎转归

与 HBV 感染一样, 要彻底清除丙肝病毒需要机

体自身对病毒有免疫清除能力, 单靠抗病毒治疗往往只能暂时抑制病毒复制, 停药后易复发。凡自然清除能力高的病人则抗病毒治疗效果较好, 无自然清除能力的病人则很难达到治愈效果。所以, 急性丙肝、病程较短的(2 年以内)慢性丙肝病人, 以及某些慢性化较低的 HCV 亚型感染, 抗病毒治疗效果相对较好。如 2a 和 3 型 HCV 感染对干扰素反应较 1b 型为好。HCV 对抗病毒药物易产生耐药突变株, 是治疗效果不好的原因之一。总的来讲, 长期感染、高龄、慢活肝、肝硬化以及高滴度病毒血症均为干扰素治疗反应差的预测因素。

丙肝病人使用免疫促进剂可能有一定帮助, 而且一般无明显加重病情的情况出现。乙肝则在使用免疫促进剂时偶有病情加重、甚至肝衰竭的情况发生。如乙肝使用左旋咪唑、IL-2、干扰素时常出现 ALT 升高, 并认为是治疗有效的标志, 少数病人出现黄疸甚至肝衰竭。丙肝使用干扰素, ALT 下降说明有效, 不降则无效。这与两种肝炎发病机理不同有关。乙肝发病的主要机制是免疫损伤, 丙肝则以病毒直接毒性为主, 免疫损伤为辅。免疫功能低下和老年丙肝患者往往复制率高, 病情进展较快。所以, 丙肝患者可以提倡使用免疫促进剂, 如 α 胸腺肽。

四、非甲乙丙丁戊型肝炎

在认识丙肝、戊肝病毒以前, 将不明原因的肝炎统称为非甲非乙型肝炎(HNANB)。尽管目前绝大部分肝炎的病因都可以查明, 但仍有少部分肝炎的病因不明, 血中缺乏已知的各种肝炎病因的标志。因此, 国际上已公认存在甲、乙、丙、丁、戊型以外的肝炎病毒引起的肝炎, 统称非甲乙丙丁戊型肝炎(HNANBNCNDNE)。

关于己型肝炎(hepatitis F), 有许多不同的观点。有人认为是一种 DNA 病毒引起, 经血液传播。并认为此病毒即为 X 基因编码区发生了突变的 HBV, 由于反式激活作用消失, 抗原表达受到抑制导致血清学标志缺乏, HBsAg、HBeAg、抗 HBc 均阴性。这种病毒可以引起急性肝炎, 亦可引起慢性肝炎。但症状较轻, 常呈隐匿性感染。还有人认为, 己肝病毒是一种 RNA 病毒, 与已知的肝炎病毒无关。能引起急性慢性肝炎。

关于庚型肝炎(hapatitis G), 目前已有较为公认的观点, 其病原为庚型肝炎病毒(HGV), 属 RNA 病毒, 归黄病毒属, 已分析出全部基因序列, 并制出诊断试剂盒。HGV 能感染灵长类动物, 能引起慢性感染。经血液传播, 但致病力弱, 临床表现较轻, 进展缓慢。

副粘病毒中的某种或某些病毒能引起巨细胞性肝炎。肝脏病理检查可发现合胞体多核巨细胞。临床表现较重, 可为急性, 亦可为慢性。

因此, 非甲乙丙丁戊型肝炎是一组病因不明、传播途径不明的肝炎, 通过排除法诊断, 其病程和预后

尚无定论。有的表现为急性肝炎,可以自愈;有的可能转化为慢性肝炎,形成肝硬化,甚至导致肝衰竭。

五、混合感染

各种肝炎病毒的混合感染在多数情况下是加重病情的,即比单独感染病情严重,是慢性肝炎反复发作、迅速进入肝硬化、发生肝衰竭的常见原因。混合感染分同时感染(coinfection)和重叠感染(superinfection),但有时很难区分。一般来讲,肠道传播性肝炎少有同时携带二种病毒的患者,因此罕有同时感染者。又因为病程较短,所以重叠感染亦少见。肠外传播性肝炎同时感染常见,由于病程长,重叠感染亦较常见。肠外传播性与肠道传播性肝炎病毒的混合感染主要是重叠感染,多为在肠外传播性肝炎的基础上感染肠道传播性肝炎病毒,而同时感染则罕见。

(一)乙型肝炎与丁型肝炎病毒(HDV)

HDV感染只见于与HBV的混合感染。同时感染是最常见的感染形式,多表现为急性感染,HDV随HBV的清除而一同被清除。有时临床表现为双相型,第一相肝损伤主要由HDV引起,第二相由HBV引起,中间有一段间歇时间。成人同时感染较少有转为慢性者。重叠感染,即在HBV持续性感染基础上重叠感染HDV,多形成慢性感染,使原有病情加重,使处于“免疫耐受期”或静止期的“健康”携带者出现肝炎活动;使慢性乙肝患者进展加快,较早出现肝硬化或肝衰竭。

(二)乙型肝炎和丙型肝炎病毒

既可同时感染,亦可重叠感染。同时感染可使病情加重,部分表现为双相型,其中一相由丙肝病毒引起,另一相由乙肝病毒引起,间隔时间不一。可以清除病毒而自愈,亦可转为慢性。慢性乙型肝炎(清除期)重叠丙肝病毒感染,常使病情进行性发展,短期进入肝硬化甚至肝衰竭(重症肝炎)。处于“免疫耐受期”或“静止期”的HBV携带者重叠感染HCV,则表现与单纯丙肝相似。

(三)乙型肝炎、甲型肝炎、戊型肝炎病毒

乙肝与甲肝或戊肝病毒的混合感染多为HBV感染基础上感染HAV或HEV。乙肝活动期,肝硬化病人重叠感染HAV或HEV常使病情明显加重,甚至导致肝衰竭(重症肝炎)。HAV或HEV被清除后乙肝继续发展;而免疫耐受期或静止期的HBV携带者重叠感染HAV或HEV,表现与单纯甲肝或戊肝无异。

(四)丙型肝炎、甲型肝炎、戊型肝炎病毒

HCV与HAV或HEV混合感染多为丙肝基础上重叠感染HAV或HEV,病情较单独感染为重,病程稍长,但引起肝衰竭的情况并无明显增多。HAV、HEV清除后丙肝将继续发展,尚无迹象表明重叠HAV或HEV感染能加速HCV的清除。

(五)多重感染(multiple-infection)

临床上可以见二种以上的肝炎病毒混合感染,如HBV、HDV、HCV、巨细胞病毒(CMV)及HAV或HEV等三重、四重甚至五重感染。一般随着重叠感染病毒的增多,病情更加严重。三种以上肠外传播性肝炎病毒重叠感染常迅速导致肝硬化或肝衰竭。如再重叠感染肠道传播性肝炎病毒,则常导致致死性打击。预防混合感染是改善肝炎预后的重要措施。

思考题

1. 你认为,目前的药物治疗对甲型肝炎、戊型肝炎的自然病程影响有多大?
2. 乙型肝炎病毒感染临床上可见到哪几种类型?
3. HBV的自发清除率与哪些因素有关?
4. 抗HBc-IgM在乙肝自然病程中有何意义?
5. HBV变异对乙型肝炎自然病程有何影响?
6. “抗HBe阳性的慢性肝炎”是指什么?
7. HBV感染的抗病毒治疗有什么意义?
8. 丙型肝炎的预后怎样?
9. HCV的自然清除率与哪些因素有关?
10. 肝炎病毒混合感染有哪些?意义如何?

参考文献

1. 池肇春,叶维法主编.新编实用肝病学.北京:中国医药科技出版社,1994年
2. 胡大荣,王宇明主编.传染病学新进展.北京:科学技术文献出版社,1995年
3. 叶维法主编.临床肝胆病学.天津:天津科学技术出版社,1992年
4. 韩德五主编.肝脏病理生理学.太原:山西高校联合出版社,1992年
5. Mandell G L, Eds. Principles and practice of infectious diseases (3th edition). New York: Churchill livingstone Inc, 1990
6. Seeger G, Ganem D, Varmus H E. Biochemical and genetic evidence for the hepatitis B virus replication strategy. Science, 1986, 232: 477—84
7. Brunetto M R, Giarin M M, Oliveri F et al. Wild-type and e-antigen-minus hepatitis B viruses and course of chronic hepatitis. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1991, 88: 4186—90
8. Chang M H, Hsu H Y, Hsu H C. et al. The significance of spontaneous hepatitis Be antigen seroconversion in childhood; with special emphasis on the clearance of hepatitis Be antigen before 3 years of age. Hepatology, 1995, 22(5): 1387—1391
9. Rodriguez-Farias F, Buti M, Jardi R et al. Hepatitis B virus infection: precore mutants and its relation to viral genotypes and core mutation. Hepatology, 1995, 22(6): 1641—1647

第二章 乙型肝炎病毒分子生物学

杨东亮

- 一、HBV 基本结构
- 二、HBV 基因组及其产物
 - (一) S 区基因及其产物
 - (二) C 区基因及其产物
 - (三) X 区基因及其产物
 - (四) P 区基因及其产物
 - (五) DR1 及 DR2 区基因
- 三、HBV 基因转录

- 四、HBV 复制
- 五、HBV 基因变异及其意义
 - (一) 前 S/S 基因变异
 - (二) 前 C/C 基因变异
 - (三) X 基因变异
 - (四) P 基因变异
- 六、结语与展望

乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 是已知最小的动物 DNA 病毒之一, 属嗜肝 DNA 病毒科 (hepadnaviridae)。同属该科的嗜肝 DNA 病毒包括土拨鼠肝炎病毒 (woodchuck hepatitis virus, WHV)、地松鼠肝炎病毒 (ground squirrel hepatitis virus, GSHV) 以及鸭乙型肝炎病毒 (duck hepatitis B virus, DHBV) 等。每一种嗜肝 DNA 病毒的宿主范围都很局限, HBV 仅在人类、猩猩及狨猴体内复制。

一、HBV 基本结构

HBV 的感染性颗粒 (Dane 颗粒) 是一个直径为 42nm 的球形颗粒, 其外层由 HBV 的表面抗原和脂质构成, 外层内是直径为 27nm 的核心颗粒。核心颗粒由核心抗原、HBV DNA 基因及 DNA 多聚酶/逆转录酶组成。在 HBV 感染者血清中, 除 42nm 的病毒颗粒外, 还有大量直径为 22nm 的球形颗粒和一些直径为 22nm、长度不等的棒状颗粒, 它们只含有表面抗原和脂质, 不具感染性。表面抗原含有共同型抗原决定簇 a 和两组亚型抗原决定簇 d/y 和 w/r, 分别组成 adw、adr、ayw、ayr 四个主要的亚型。HBV 感染的血清学诊断主要依靠检测感染者血清中 HBV 抗原 (HBsAg, HBeAg)、抗体 (抗 HBs、抗 HBc、抗 HBe) 及 HBV DNA。

二、HBV 基因组及其产物

HBV 基因组是一个有部分单链区的环状双链 DNA 分子, 长约 3250 碱基 (3.2kb)。其长链为负链, 短链为正链。负链的长度约 3.2kb, 正链的长度不确定, 其 3' 末端位置可变, 长度为负链的 50%~80%, 两者碱基互补。HBV DNA 两条链均为线性, 环状结构是依靠长链 3' 末端与短链 5' 末端的互补而实现的。长链的 5' 末端有一个共价结合的末端蛋白, 它可能就是引物酶, 而短链的 5' 末端则共价连接着一段带帽的 RNA, 它们都与 HBV DNA 的复制密切相关。

HBV 基因组的功能单位非常密集, 高度重复利

用是其特征。全部基因组序都是蛋白编码区, 根据编码蛋白的不同可分为四个编码区 (或称开放阅读框架, open reading frame, ORF), 分别称作 S 区、C 区、X 区和 P 区, 各编码区互相重叠。

(一) S 区基因及其产物

S 区的 ORF 长约 1067 核苷酸, 编码 HBV 表面抗原 (HBsAg)。S 区基因有 3 个不同的编译起始位点, 将该区基因分为前 S₁、前 S₂ 及 S 基因, 分别编码大蛋白、中蛋白及主要蛋白。每种蛋白又有糖基化和非糖基化两种形式。它们都含有 HBsAg 的抗原决定簇。Dane 颗粒及 22nm 球形颗粒中 HBsAg 大部分由主要蛋白构成, 中蛋白与大蛋白仅占 10%~18%。HBsAg 为构型依赖性抗原, 具有很强的免疫原性, 是乙肝疫苗的主要成分。中蛋白和大蛋白的前 S₂ 区具有同人类的聚合人白蛋白 (pHSA) 结合的作用, 而肝细胞膜上也有类似的 pHSA 受体, 因此前 S₂ 蛋白可能通过 pHSA 成为 HBV 与肝细胞特异性结合的位点, 使得 HBV 得以接近并进入肝细胞复制。大蛋白在病毒颗粒的装配中也起重要作用。

(二) C 区基因及其产物

C 区基因 5' 端有两个起始密码, 核心抗原 (HBcAg) 由第二个起始密码开始编码。两个起始密码之间的序列称作前 C 区, 其编码的产物有信号肽的作用。由第一个起始密码开始编码的产物称作前核心蛋白, 也具有 HBcAg 的抗原决定簇, 但当去除 N 端 19 肽和精氨酸丰富的 C 末端后, HBcAg 抗原位点被破坏而暴露出 HBeAg 抗原决定簇, 成为 HBeAg 被分泌至血液中。HBcAg 为 22kd 蛋白, 是 HBV 核衣壳的唯一结构蛋白。用单克隆抗体可以鉴定出 HBcAg 的两个抗原决定簇, 即 HBcAg/α 和 HBcAg/β。HBcAg C 末端有结合核酸的能力。血清中 HBeAg 的出现与 HBV 的复制可能有一定的关系, 但其确切功能尚不清楚。

(三) X 区基因及其产物

X 区基因编码长约 145~154 个氨基酸的 X 蛋白,其分子量约 17kD。X 蛋白具有反式调控因子的功能。它不仅能活化 HBV 自身启动子和增强子,还能活化多种异源性启动子和增强子。X 蛋白不与 DNA 直接结合,必须通过活化其它蛋白因子而起作用。X 蛋白的反式调控作用对 HBV 复制的影响及与肝癌发生的关系仍不十分明确。

(四)P 区基因及其产物

P 基因编码区最长,占全基因组 3/4 以上,S 基因完全处在 P 基因中,C 和 X 与 P 基因也有部分重叠。P 基因编码区可分为四个功能区:引物酶(primease)或称末端蛋白(TP)、间隔区(spacer)、反转录酶(RT)和 RNase H。P 基因可能先翻译成 95kD 的多聚蛋白,然后加工成较小的产物。

(五)DR1 和 DR2 区基因

在 HBV 基因组负链的缺口处及正链的起始处附近的一段核苷酸序列称为粘附区(cohesive region)。该区域由两条长度为 11 个碱基,序列完全相同但方向相反的核苷酸序列组成,称作直接重复序列 1 和直接重复序列 2(direct repeat, DR1 和 DR2)。DR1 和 DR2 区对 HBV DNA 整合进宿主基因组及病毒本身复制都有重要意义。

三、HBV 基因转录

从 HBV DNA 负链可以转录出两类病毒 RNA,即基因组 RNA 和亚基因组 RNA。基因组 RNA 长 3.5kb,包含了 HBV 基因组所有信息,因此成为病毒复制的唯一模板。亚基因组 RNA 包括两种长度不等的转录本,即 2.1kb 与 2.4kb 病毒 RNA。所有转录本都是正链、未拼接并且都具有多聚腺苷酸的 3' 末端。

3.5kb RNA 的 5' 末端位于 DR1 和 DR2 之间,即前 C 区,因此可用作前 C 及 C 区基因产物的信使 RNA(mRNA)。此外,3.5kb RNA 也是 HBV DNA 多聚酶的 mRNA。2.4kb RNA 的 5' 末端位于前 S₁ 区上游,包括前 S₁、S₂、S 基因及 X 区,但其主要作用是作为表达前 S₁ 蛋白的 mRNA。2.1kb RNA 的 5' 末端位于前 S₂ 区上游,包括了前 S₂、S 基因及 X 区,是前 S₂ 蛋白和 S 蛋白的 mRNA。晚近有学者发现了 HBV 另一种转录本,即 0.8kb 的 mRNA,其产物为 X 蛋白。

四、HBV 复制

HBV 复制包括四个主要步骤:①非对称的 HBV DNA 分子在感染肝细胞核内转换成共价闭合环状 DNA 分子(cccDNA);②在宿主 RNA 聚合酶作用下,由 cccDNA 转录产生 RNA 模板(前基因组),并被合成的核心蛋白包绕形成病毒核心;③由前基因组 RNA 逆转录合成负链 DNA;④以负链 DNA 为模板合成正链 DNA,在正链 DNA 尚未完全合成时装配上由 HBsAg 形成的外壳并被分泌到血液中。

五、HBV 基因变异及其意义

病毒的基因变异是其适应生存环境和进化的结果。由于复制过程中的错误,病毒 DNA 特别是 RNA 基因组不可避免地要发生变异。RNA 病毒的 RNA 多聚酶及逆转录酶缺乏校正功能,其突变发生率约为 $10^{-5} \sim 10^{-3}$ 核苷酸/复制周期,而 DNA 病毒突变发生率则为 10^{-8} 核苷酸/复制周期。所以在每一个感染细胞中,自然发生的病毒变异应被看作病毒复制过程中正常的生物学现象,由于一个或几个碱基替代、缺失或插入而在某一病毒群体中产生的变异株可称作基因型(genotypes),在一个细胞或个体内由许多突变株所构成的病毒群体则称作类似株(quasispecies)。如果突变不影响变异病毒的正常存活能力,它们便固定下来并得以增殖或者由于能逃避免疫监视、对抗病毒药物产生耐药性以及细胞的分化而成为优势株。

由于在 HBsAg 阴性患者血清及肝脏中检出 HBV DNA,人们在多年前就怀疑存在 HBV 突变。应用常规克隆技术及 PCR 技术,很容易对患者血清及肝脏组织中 HBV DNA 进行克隆及序列分析。嗜肝病毒基因组在其自然宿主内复制时比较稳定,其突变率较 RNA 病毒低 100~1000 倍,但较其它 DNA 病毒高 100 倍。由于人类 HBV 感染经常持续几年或几十年,所以核苷酸的变化逐渐积累最终形成有显著意义的突变数量。选择压力常导致突变株的出现。此外,在慢性 HBV 感染者中常可发现含有缺失基因的缺陷性病毒基因。这些缺陷性病毒可能是在活跃性病毒复制过程中产生的,其在 HBV 致病机理中的作用仍不清楚。迄今,在 HBV 基因组每一编码区内均发现了自然发生的突变。

(一)前 S/S 基因变异

前 S/S 基因区有三个起始密码和一个共同的终止密码,分别编码 HBV 表面大、中蛋白及主要蛋白。HBsAg 的型特异性抗原位点“a”以及亚型特异性位点“d 或 y”及“w 或 r”均由 S 基因编码。“a”抗原决定簇为构型依赖性抗原,由第 125~147 密码子编码,其产物形成两个袢状结构,其中 124 位及 147 位的胱氨酸和 142 的脯氨酸为表达完整抗原性的关键。“a”抗原决定簇抗原性强,自然感染或疫苗接种后产生的抗 HBs 主要是针对“a”位点的。密码子 122(特别是第 365 位核苷酸)编码赖氨酸或精氨酸,决定着亚型决定簇“d”或“y”。而密码子 160(特别是第 479 位核苷酸)编码赖氨酸或精氨酸则决定亚型抗原决定簇“w”或“r”的产生。

S 区基因区突变有多种,包括缺失、插入和点突变。但是迄今发现的最有临床意义的突变是“a”位点突变。意大利的一项研究表明,HBV 携带者母亲所生婴儿虽然在出生时接受了被动/主动免疫,但仍有 2%~4% 婴儿感染 HBV。序列分析发现 HBV 感染是由逃避突变株所致,即 S 基因的第 145 密码子编码的氨基酸发生了由甘氨酸到精氨酸的替换。这种