

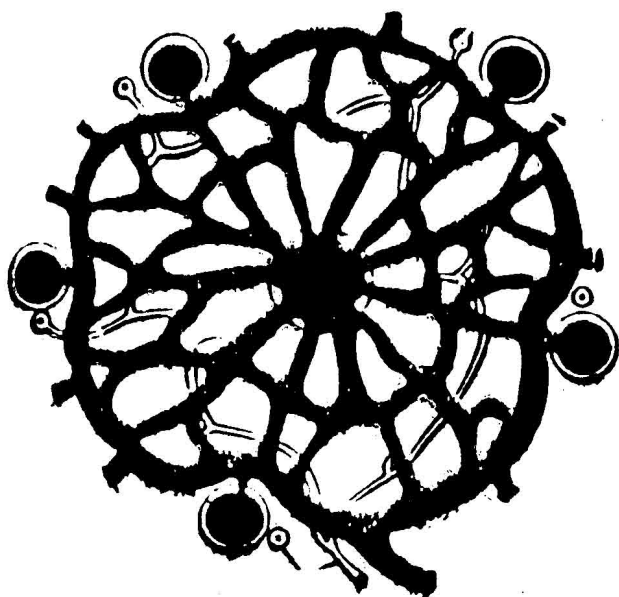
R575.1
SGR

重症肝炎

国家科委重症肝炎攻关组

沈耕荣 余书文 主编

Yx 74/04



天津科学技术出版社

责任编辑：邢凤述

重症肝炎

国家科委重症肝炎攻关组
沈耕荣 余书文 主编

*

天津科学技术出版社出版

天津市赤峰道130号

天津新华印刷一厂印刷

新华书店天津发行所发行

*

开本787×1092毫米 1/16 印张15.5 插页1 字数352 000

1990年6月第1版

1990年6月第1次印刷

印数：1—3 950

ISBN 7-5308-0602-5/R·184 定价：14.45 元

内 容 提 要

本书由国家科委重症肝炎攻关组集体编写。系统地介绍了重症病毒性肝炎的定义、分类、发病机理、鉴别诊断、早期诊断、病理、实验室检查、临床表现、并发症（包括肝昏迷、凝血机制障碍、感染、肝肾综合征等）、预后与治疗等方面的基本理论与实践；重点介绍了重症肝炎攻关组在降低重症肝炎病死率方面的丰富经验及有效疗法的新进展。

本书内容丰富，理论与实践并重，既是目前国内第一本指导重症肝炎治疗的高级参考书，又可作为基层单位内科、传染病科等医师学习有关重症肝炎新知识的教课书。

主 编

沈耕荣 余书文

编 写 者

(以姓氏笔划为序)

丁长固 王兆荃 王鸿利

朱理泯 沈美雯 许钰卿

张定凤 周霞秋 黄仲德

董祥家 霍宏慎 戴祥章

前 言

病毒性肝炎是严重危害人民健康的一种常见的急性传染病，其中1~3%患者可发展为重症肝炎。重症肝炎的病情严重复杂，治疗困难，进展迅速，病死率甚高，对人民健康威胁极大。1983年9月国家科委委托上海第二医科大学附属瑞金医院、天津市传染病医院、中国医科大学（沈阳）及重庆医科大学四个单位，共同组成重症肝炎攻关协作组。在国家科委的领导下，重症肝炎攻关协作组从1983年9月至1985年12月共收治121例经病理确诊的急性和亚急性重症肝炎患者，经过共同努力，采用新的综合治疗措施，获得一定的效果，病死率有所下降。在总结经验的基础上，我们将这些初步成果综合起来，编写了《重症肝炎》一书。本书系统地介绍了重症病毒性肝炎的定义与分类、病原学、病理学、发病机理、症候学、实验室检查、治疗与护理等方面，并对重症肝炎治疗的新进展（如人胎肝细胞的应用、人工肝等）以及攻关组对121例的经验总结等，均作了详尽的介绍。本书还收集了与重症肝炎有关的资料，如历届全国病毒性肝炎学术会议所制订的防治方案中重症肝炎部分，攻关组制订的诊断标准、治疗常规等，作为附录，以供参考。全书共分22章，约38万字。本书的特点是既有理论的阐述，又有临床实践经验的介绍，适合于广大内科及传染科临床医师参考使用。

由于编写时间较为紧迫，参加编写人员多而分散，以及我们水平有限，缺点和错误在所难免，恳切希望广大读者批评指正。

本书部分病理照片多承上海第二医科大学电镜室及瑞金医院病理科程孜医师及胡长春同志大力协助完成，重症肝炎的护理一章特邀瑞金医院重症肝炎护理小组编写，特在此一并表示谢意。

编 者

1988年4月

目 录

第一章 定义与分类	(1)
一、历史的回顾.....	(1)
二、重症肝炎分类与涵义的现况.....	(1)
三、几个有待研究的问题.....	(2)
第二章 病原学	(5)
一、甲型肝炎病毒.....	(5)
二、乙型肝炎病毒.....	(6)
三、非甲非乙型肝炎病毒.....	(6)
四、丁型肝炎病毒(δ 因子).....	(7)
五、其它病毒——非肝炎病毒.....	(7)
第三章 病理学	(11)
一、急性重症肝炎.....	(11)
二、亚急性重肝炎.....	(13)
三、慢性重症肝炎.....	(14)
四、其它脏器的病变及并发症.....	(15)
五、重症肝炎的超微结构.....	(16)
第四章 发病机理	(22)
一、病毒因素.....	(22)
二、免疫发病机理.....	(23)
三、内毒素血症.....	(38)
第五章 症候学	(41)
一、基本临床表现.....	(41)
二、肝性脑病(肝昏迷).....	(42)
三、出血(见第六章).....	(48)
四、电解质紊乱与肝肾综合征.....	(48)
五、感染.....	见附录一、章二(50)
六、心肺功能紊乱.....	(56)
七、急性胰腺炎、低血糖.....	(61)
第六章 出血的机理	(67)
一、止凝血因子和抗凝血因子合成的减少.....	(67)

二、止凝血因子和抗凝血因子消耗的增多	(77)
第七章 实验室检查	(82)
一、病原学检查	(82)
二、免疫学检查	(89)
三、肝功能、凝血障碍及氨基酸检查	(98)
四、血象、血液电解质、血液酸碱平衡及血糖检查	(110)
五、血氨、内毒素及中分子物质测定	(115)
六、脑电图、B型超声检查	(118)
第八章 肝穿刺活体检查	(127)
一、肝穿刺活检的目的	(127)
二、手术的禁忌症	(128)
三、肝穿刺活检的操作	(129)
四、手术的并发症	(130)
第九章 早期诊断与鉴别诊断	(132)
一、早期诊断要点	(132)
二、鉴别诊断	(137)
第十章 重症肝炎的预后	(141)
一、病死率问题	(141)
二、预后因素	(141)
三、死亡原因的分析	(147)
四、远期预后问题的探讨	(147)
第十一章 重症妊娠肝炎	(149)
一、妊娠期的肝功能变化	(149)
二、妊娠肝炎的诊断	(149)
三、妊娠重症肝炎的诊断	(149)
四、妊娠重症肝炎的鉴别诊断	(150)
五、妊娠重症肝炎的处理要点	(151)
第十二章 一般疗法	(154)
一、治疗的基本原则	(154)
二、一般支持疗法	(155)
三、监护措施	(156)

第十三章 抗病毒疗法	(150)
一、干扰素.....	(158)
二、阿糖腺苷与单磷酸阿糖腺苷 (Ara-AB Ara-AMP)	(159)
三、无环鸟苷 (Acyclovir)	(159)
四、山豆根注射液 (肝炎灵)	(159)
第十四章 免疫调控疗法	(161)
一、胸腺激素与胸腺肽.....	(161)
二、胸腺肽治疗重症肝炎的临床观察.....	(162)
三、胸腺肽的治疗机理研究.....	(164)
四、小牛胸腺肽的使用方法.....	(167)
第十五章 肝性脑病的预防与治疗	(168)
一、消除和抑制有毒物质的产生和吸收.....	(168)
二、脱氨药物的应用.....	(168)
三、肝病用复方氨基酸.....	(169)
四、左旋多巴及卡比多巴.....	(169)
五、血浆交换疗法.....	(170)
六、聚丙烯腈膜血液透析.....	(170)
七、活性碳血液灌流.....	(170)
八、脑水肿的治疗.....	(171)
第十六章 出血的治疗与预防	(172)
一、出血的治疗.....	(172)
二、出血的预防.....	(182)
第十七章 感染的预防与治疗	(185)
一、感染的预防.....	(185)
二、感染的治疗.....	(185)
第十八章 其他疗法	(191)
一、抗肝细胞坏死、促进肝细胞再生的疗法 (胰高糖素-胰岛素疗法)	(191)
二、腹水的治疗.....	(191)
三、肾上腺皮质激素治疗重症肝炎的评价.....	(195)
第十九章 重症肝炎的治疗进展——人胎肝细胞疗法	(198)
一、人胎肝细胞疗法的理论基础.....	(198)
二、初步临床疗效.....	(198)

三、人胎肝细胞悬液的制备	(199)
四、临床应用方法	(200)
五、疗效机理	(200)
六、临床应用的几个问题	(201)
七、典型病例介绍	(201)
第二十章 重症肝炎治疗的展望	(204)
一、肝支持疗法 (人工肝)	(204)
二、肝移植	(208)
三、其他	(209)
第二十一章 重症肝炎攻关组经验介绍——121例重症肝炎治疗总结	(211)
第二十二章 重症肝炎的护理	(216)
一、一般护理	(216)
二、特殊护理	(220)
附录	(225)
一、第一次全国病毒性肝炎学术会议 (1978年杭州) 制订的病毒性肝炎防治方案中有关重症肝炎的资料	(225)
二、中华医学会第二届全国传染病与寄生虫病学术会议制订的病毒性肝炎防治方案 (试行) 中有关重症肝炎的资料	(226)
三、第三次全国病毒性肝炎学术会议 (1984年12月南宁会议) 修订的病毒性肝炎防治方案 (试行) 中有关重症肝炎的资料	(228)
四、重症肝炎病理诊断标准 (暂行)	(229)
五、重症肝炎临床诊断标准	(230)
六、重症肝炎的综合基础治疗	(231)
七、重症病毒性肝炎诊疗常规 (试行)	(232)

第一章 定义与分类

一、历史的回顾

国内对于病情严重、预后不良的病毒性肝炎常称之为重症（或重型）肝炎。这一命名还有一段历史演变过程。

（一）原来的命名与分类

在第一次全国病毒性肝炎学术会议（1978年杭州）前，病毒性肝炎的临床分型被归纳为二期六型。二期：即急性期与慢性期；六型是指急性期三个型，即急性黄疸型、急性无黄疸型和重型（当时又名恶性型）；慢性期也分为三个型，即慢性迁延型（相当于国外的慢性持续型）、慢性活动型（相当于国外的慢性活动型）和慢性长期黄疸型。

（二）重症肝炎分类的演变

在第一次全国病毒性肝炎学术会议上，根据临床实际情况，特别是重症肝炎的重要性，对病毒性肝炎的临床分型进行了修订，主要是把重症肝炎从急性中独立出来，加入了慢性重症肝炎的内容，另外还把长期黄疸型从慢性中独立出来，成为胆汁郁积型肝炎。修订后的临床分型如下几种。

1. 急性肝炎

- （1）急性无黄疸型肝炎。
- （2）急性黄疸型肝炎。

2. 慢性肝炎

- （1）慢性迁延型肝炎。

- （2）慢性活动型肝炎。

3. 重型肝炎

- （1）急性重型肝炎。
- （2）亚急性重型肝炎。
- （3）慢性重型肝炎。

4. 淤胆型肝炎

然而，在第二届全国传染病与寄生虫病学术会议（1983年郑州）上，根据部分代表的建议，把慢性重症肝炎划为慢性肝炎的一种类型。这就引起了许多肝炎工作者的反对。在1984年南宁举行的第三次全国病毒性肝炎学术会议上以及公开刊物上，许多学者指出不当，并认为所谓“慢性重症肝炎”实际上包括了三种不同的情况：①慢性活动性肝炎变重；②肝硬化代偿失调；③原有肝炎史基础上再次感染重症肝炎（原有肝炎已多年稳定）。因此认为慢性重症肝炎既不宜笼统地与其它二型（即急性和亚急性）重症肝炎并列，也不宜与其它二型慢性肝炎（即迁延性和活动性）并列。正确的做法，应该是进一步明确其诊断，然后将其恰当地归类，这一观点博得了多数学者的同意，因此在第三次全国肝炎会议所修订的病毒性肝炎防治方案中，已取消了这一命名，仅在各临床型的诊断依据中慢性肝炎项下，写上慢活肝的重型：“表现同亚急性重型肝炎，但有慢活肝的病史、体征及严重肝功能损害”。这一问题有待今后进一步的研究与明确。

二、重症肝炎分类与涵义的现况

根据1984年12月在南宁召开的第三次全国病毒性肝炎学术会议所修订的病毒性肝炎

防治方案，重症（型）肝炎分为二型。

（一）急性重症肝炎

急性黄疸型肝炎，起病后10天以内迅速出现精神、神经症状（嗜睡、烦躁不安、神志不清、昏迷等）而排除其它原因者，患者肝浊音区进行性缩小、黄疸迅速加深、肝功能异常（特别是凝血酶原时间延长）。应重视昏迷前驱症状（行为反常、性格改变、意识障碍、精神异常），以便作出早期诊断。因此，急性黄疸型病人如有高热、严重的消化道症状（如食欲缺乏、频繁呕吐、腹胀或有呃逆）、极度乏力，同时出现昏迷前驱症状者，即应考虑本病。即或黄疸很轻，甚至尚未出现黄疸，但肝功能明显异常，又具有上述诸症状者，亦应考虑本病。

（二）亚急性重症肝炎

急性黄疸型肝炎，起病后10天以上8周以内具备以下指征者。

（1）黄疸迅速上升（数日内血清胆红素上升大于10mg/dl）、肝功能严重损害（血清谷丙转氨酶升高或有胆酶分离、浊度试验阳性、白/球蛋白倒置，丙种球蛋白升高）、凝血酶原时间明显延长或胆碱脂酶活力明显降低。

（2）高度无力及明显食欲减退或恶心呕吐，重度腹胀及腹水，可有明显出血现象（对无腹水及明显出血现象者，应注意是否为本型的早期）。可出现程度不等的意识障碍，后期可出现肾功能衰竭及脑水肿。

三、几个有待研究的问题

（一）重症肝炎与暴发型肝炎的异同问题

重症肝炎这一命名，国外学者用得不多。除法国学者有时应用，称为严重肝炎（Hépatite grave），日本学者称为剧症肝炎外，英美医学文献上常用暴发型肝炎（fulminant hepatitis）一词。重症肝炎（包括急性及亚急性）是否即等于英美文献中的暴发型肝炎，还有两种不同的意见。一部分学者认为，暴发型肝炎只等于国内的急性重症肝炎，而不同于亚急性重症肝炎。另一部分学者认为，在去除了慢性重症肝炎以后，国内的重症肝炎即相当于国外的暴发型肝炎，仅有下列的细小差别：即国外的暴发型肝炎系属于暴发型肝衰竭的范畴，其病因除病毒性肝炎外，还有药物性肝炎、中毒性肝炎、急性妊娠脂肪肝等，而且国外对暴发型肝衰竭的诊断标准，特别是起病后肝衰竭出现的期限与国内亚急性重症肝炎近似。

（表1-1）

表 1-1 暴发型肝衰竭的诊断标准

作者（年）	肝衰竭出现的期限（周）	肝昏迷级别	凝血酶元活性	肝病史
Trey (1968)	< 8	> I	—	—
日本消化病学会 (1971)	< 6 ~ 8	> I	—	—
Rueff (1973)	< 3	> I	—	— ~ +
Karvountzis (1974)	< 4	> I	< 15%	—
Gazzard (1975)	< 8	> I	—	—
美国暴发型肝衰竭研究组 (1977)	< 6	> I	< 20%	—
欧洲肝病研究组 (1979)	< 6	> I	< 20 ~ 15%	—
Mathiesen (1980)	< 4	> I	< 40%	—

表1-1指出：除三位学者（Rueff、Karvountzis、Mathiesen）认为只有肝衰竭在起病后4周内出现时才能诊断暴发型肝衰竭外，更多的作者认为起病后6~8周内出现肝衰竭即可诊断暴发型肝衰竭，与国内亚急

性重症肝炎相仿。

(二) 暴发型肝衰竭的新分类法

暴发型肝衰竭原来涵义中,起病后肝衰竭出现的期限可短至数天到长达8周,因此引起诸多与临床情况不太相符的情况,尤其是对某些新疗法的评价带来许多不利因素。因此,不少学者要求制订新的分类法。1986年法国学者Bernuau和Benhamou建议,把黄疸出现后2周内发生肝性脑病的急性肝衰竭称为暴发型肝衰竭。而把黄疸出现后2周至3个月内发生肝衰竭表现者称为亚暴发型肝衰竭(Subfulminant liver failure)。这样的区分有利于肝功能衰竭过程的正确描述,因为两者不仅发病机理不同,而且临床表现也有所不同。例如,在暴发型肝衰竭时,肝性脑病和脑水肿比较多见,而在亚暴发型肝衰竭时,腹水多见,而肝性脑病少见。由此推论,伴有暴发型肝衰竭的急性肝炎可称为暴发型肝炎,而伴有亚暴发型肝衰竭的急性肝炎可称为亚暴发型肝炎。如果这一新的命名法能被广泛接受,则我国的重症肝炎中的急性重症肝炎即相当于新命名法的暴发型肝炎。而亚急性重症肝炎即相当于亚暴发型肝炎。

(三) 关于“慢性重症肝炎”的补充资料

对于“慢性重症肝炎”的分歧意见,前面已有所叙述。重症肝炎在原先的分型中属于急性肝炎范畴,现在却冠以“慢性”,在逻辑学上似乎有矛盾,但临床上确实遇到原有慢性肝炎的病人,又患急性肝炎,病情迅速恶化,虽经努力诊治,但卒告死亡。笔者曾多次遇到以下情况:病人多年前曾患肝炎,但长期稳定,肝功能正常,本次发病前参加正常工作,起病后病情严重,迅速恶化,最后抢救无效而死亡。尸检时,除发现肝脏有慢性病变外,还有急性肝坏死的证

据。曾有一病人有以下情况:慢性肝炎史多年,且已进展至肝炎后肝硬化(多处皮肤有蜘蛛状血管痣、肝掌阳性)。起病前可从事一般工作。起病后病情急转直下,迅速出现Ⅲ~Ⅳ级肝昏迷。经积极治疗后昏迷苏醒,但迅速出现腹水,利尿剂疗效不显,进入肝肾综合征,再次发生肝昏迷,最后治疗无效而死亡。死后尸体解剖,肝脏明显缩小,肝重较正常减轻一半(750g),肝脏病理检查除发现肝硬化病变(大多陈旧性)外,还有明显的肝细胞大量坏死。病理诊断:肝硬化伴急性肝坏死。

如何解释这一矛盾现象呢?肝炎是一种病毒性传染病。按照传染病的免疫学规律,得病后可在体内产生特异性抗体,保护机体不被第二次感染。如麻疹、水痘、风疹等都是这样。现根据病毒性肝炎病原学与免疫学近年来的进展,已知肝炎可由多种肝炎病毒引起,至少有5种,即甲型、乙型、非甲非乙型(也可称丙型)、丁型(也称δ抗原或δ因子)以及非肝炎病毒(疱疹病毒、EB病毒、巨细胞病毒等)。这5种病毒之间并无交叉免疫力。可以设想,假如某一患者第一次感染乙型肝炎病毒,且不幸演变至慢性,以后他如又不幸感染了另一种肝炎病毒,例如,非甲非乙型肝炎病毒,病情完全可以以急性方式出现,甚至可以以重症肝炎的面貌出现,这在免疫学上是完全可以成立的。

另外,国外最近报道所谓“慢加急(acute on chronic)”的暴发型肝衰竭病例。由于国外病毒性肝炎发病率甚低,因此,病毒性慢性肝病不多,但国外有些地区酗酒者多,因而慢性酒精性肝病发病率高,在此基础上也发生暴发型或亚暴发型肝炎。其规律也与国内慢性重症肝炎相似。这样,急性和亚急性重症肝炎诊断标准中无肝炎病史这一前提看来有修订的必要了。

(沈耕荣)

主要参考文献

1. 第一次全国病毒性肝炎学术会议病毒性肝炎防治方案(试行) 中华内科杂志1979; 18:221.
2. 第二届全国传染病与寄生虫病学术会议病毒性肝炎防治方案(试行) 中华传染病杂志 1984; 2:288.
3. 第三次全国病毒性肝炎学术会议. 病毒性肝炎防治方案(试行) 中华传染病杂志 1985; 3:192.
4. 上海第二医学院. 内科手册 第2版 上海科学技术出版社 1981; 159.
5. 沈耕荣. 暴发型病毒性肝炎研究进展 国内外医学科学进展 上海医学情报研究所 1985; 69.
6. 沈耕荣, 等 暴发型肝炎的某些进展 国外医学内科分册 1984; 11:313.
7. 童善, 等 暴发型肝衰竭的定义与病毒病因学的新概念 国外医学内科学分册 1987; 14(8):343.
8. 缪正秋. 关于慢性重症肝炎 中华传染病杂志 1984; 2:44.
9. Bernuau J et al. Fulminant and Subfulminant Liver Failure: Definitions and Causes Semin Liver Dis 1986; 6:97.
10. Sherlock S. Diseases of the Liver and Biliary System 5th ed Saunders. London 1981:107.

第二章 病 原 学

重症病毒性肝炎(简称重症肝炎或重肝)可由多种病毒所引起。通常是由甲型、乙型、非甲非乙型与丁型肝炎病毒(即 δ 因子)所引起,但疱疹病毒、巨细胞病毒(CMV)及EB病毒等也可导致本病的发生。我国重肝攻关组(由上海第二医科大学瑞金医院、天津市传染病医院、中国医科大学三院和重庆医科大学二院组成)总结1983~1985年收治的急性和亚急性重症肝炎121例,其病原分型结果为:甲型肝炎1例(占0.82%);乙型肝炎99例(81.82%);非甲非乙型肝炎18例(14.88%);甲、乙型肝炎病毒重叠感染3例(2.48%)。从上述结果可以看出我国重症

肝炎主要是由乙型肝炎病毒所引起。希腊学者报告65例重症肝炎其病原分型为:甲肝1例(1.54%);乙肝48例(73.85%);非甲非乙型肝炎16例(24.61%)。其结果与我国近似。另有 δ 肝炎2例与乙肝重叠感染。在乙型重症肝炎中, δ 感染可高达30.5%。重庆第三军医大学报告35例重症肝炎中12例(34.28%)血清 δ 抗体阳性,说明四川省部分地区 δ 因子传染比较严重,我组后阶段时有11例测定 δ 因子,发现2例阳性,阳性率为18.18%。

关于重症肝炎有关病毒的特点简要介绍如下。

一、甲型肝炎病毒(HAV)

1973年Feinston在志愿感染MS-1甲肝病毒者的急性期大便中,用电子显微镜首次观察到甲肝病毒颗粒。此后甲肝病原学的研究进展很快。1979年上海、北京及沈阳等地相继发现粪便中甲肝病毒颗粒。1982年上海市卫生防疫站从粪便中分离出的甲肝病毒获得组织培养成功,加快了甲肝病毒研究工作的进展。近年来国内外对甲肝病毒的研究已经取得很大成绩。

目前认为甲型肝炎病毒属于微小RNA病毒科(Picornaviruses),肠道病毒72型。天然病毒颗粒的直径为27nm,近似圆形,由壳粒组成20面对称体,无外膜(non-enveloped),含单股RNA,沉降系数为160S,在氯化铯中的浮密度为1.34g/mL(1.31~1.35g/mL)。用SDS消化病毒,经聚丙烯酰胺电泳可得4个病毒多肽,即V_{p1}(33000 dalton)、V_{p2}(26000 dalton)、

V_{p3}(22000 dalton)及V_{p4}(10000 dalton)。这些多肽形成蛋白壳体(Capsid),内含病毒RNA。该病毒基因从32~35S,为单股,长度接近7500核苷酸,在其3'位置上有一多聚腺苷酸(Polyadenylic acid)尾端。病毒RNA本身具有传染性。甲肝病毒的热稳定性比其它微小RNA病毒为强,耐56℃ 60分钟及pH3.0的酸度。

初次感染甲肝病毒后可产生IgM抗体,大约持续8周,随之IgG抗体出现,但较迟,然而可表明存在。

甲型肝炎病毒能够适应多种组织培养而增殖,如人胚肺二倍体细胞、恒河猴胎肾细胞(FRhk-6)、人原发性肝细胞瘤传代细胞(PLC/PRF/5)、非洲绿猴肾细胞及Ver ϕ 细胞等。病毒不引起细胞病变,感染细胞可连续传代。猩猩、鹰面猴及恒河猴等为甲肝病毒敏感动物,病毒在动物中可以传

代。经过组织培养传代或敏感动物传代可以减毒。甲型肝炎病毒基因克隆已有较大进

展。HAVcDNA基因片段可以作为诊断之用。

二、乙型肝炎病毒 (HBV)

乙肝病毒属于嗜肝病毒组1型(Hepadnavirus Type 1)。含有乙肝抗原的血经纯化后,在电镜下可观察到3种病毒颗粒,即管形颗粒,圆形颗粒(约22nm,为HBs-Ag)——为表面抗原,无传染性,而表面抗体有保护作用;另一种有传染性的重要颗粒为圆形的Dane氏颗粒,它的直径为42nm左右,外面有一层脂蛋白外膜,此外膜含表面抗原成分,内包裹核心为核蛋白体,含乙肝核心抗原(HBcAg),并含有e抗原及供病毒复制的DNA多聚酶(DNA-P)。

现对乙肝病毒的基因结构已经清楚。从感染的肝组织提取DNA进行分子生物学研究,证实乙肝病毒基因是环形双股DNA,约有3200碱基对。短股为正链,长股为负链,携带病毒所有蛋白基因编码的信息。长股共含有4个蛋白编码区,即S区可产生病毒外套多肽(表面抗原),C或c/e区产生核壳粒体多肽(nucleocapsid peptide)(核心抗原及e抗原),p区最长,可产生多聚酶

蛋白(polymerase protein)和X区,产生未知功能的蛋白。以这些编码区为模板,通过信息RNA可合成病毒蛋白。表面抗原基因部分含有226个氨基酸片段,其前区含55个氨基酸片段(pre-S)。S区基因则转译“主要蛋白”(Major protein);S基因及前S₂(pre-S₂)转译“中等蛋白”(middle protein);S基因及前S₁转译“大蛋白”(Large protein)。pre-S蛋白具有结合血清聚合白蛋白的位点(受体),这种受体在肝细胞膜的表面也广泛存在,故HBV能吸附在肝细胞上,可能是借助于聚合白蛋白作中间体。

乙肝病毒不能在组织培养细胞上增殖,其致病机理复杂,迄今未搞清。HBV的DNA已可克隆化,分子杂交技术也已经应用,由于病毒不能在组织细胞上生长,故基因工程疫苗生产十分重要,现在乙型肝炎基因工程疫苗已经应用于预防,初步认为其免疫原性及免疫效价都较满意。

三、非甲非乙型肝炎病毒

从传播方式及流行规律来看,至少包括3种病毒可导致肝炎。散发性非甲非乙型肝炎有2种病毒:一种为血传非甲非乙型肝炎病毒(blood transmitted non-A, non-B HV),通过输血传播为主要途径。在其感染的肝细胞(黑猩猩)内,可在电镜下观察到内质网中呈纡曲的管状结构(Convuluted tubules)。迄今有20多种大小不同的病毒颗粒的报告,故尚难下结论。该病毒可经福尔马林60℃10小时和氯仿处理而灭活。黑猩猩感染期获得的粪便不能引起传染;第

二种为凝血因子,如输入抗血友病因子Ⅲ、纤维蛋白原等血浆凝血因子制品,也可传染非甲非乙型肝炎病毒(Coagulation-factor transmitted non-A, non-B HV),其感染的黑猩猩肝脏未发现纡曲管状结构,有报告在肝细胞核中有27nm直径的圆形颗粒。本病毒耐氯仿。由于血传非甲非乙型肝炎和凝血因子传染非甲非乙型肝炎的病原不同,故同一病人的感染可两次发病,同样,在实验感染的猩猩中也能两次发病。它们且都较易演变为慢性肝炎。

流行性水传非甲非乙型肝炎由另一种病毒所引起。在印度和尼泊尔曾引起水传播流行 (epidemic waterborn), 我国新疆地区也有报告。本病通常由感染性粪便污染供水系统而引起流行。其流行病学规律类似甲型肝炎, 但两者没有抗原交叉反应, 故该病

毒可感染甲肝恢复期病人。在志愿者感染后 28~45 天的粪便中, 用免疫电镜技术研究, 发现直径为 27nm 的球形病毒颗粒。本病毒的组织培养迄今未获成功。以上各型非甲非乙型肝炎至今还未建立可靠的特异性诊断方法。

四、丁型肝炎病毒 (δ 因子)

1977 年 Rizzetto 在意大利南部偶然发现 δ 因子, 黑猩猩对 δ 因子感染敏感。 δ 因子是一种直径 35~37nm 的缺陷病毒, 其构造由产生 δ 抗原的核心与包绕它外面的乙肝表面抗原外套共同组成, δ 因子需要 HBV 或其它嗜肝病毒来维持其本身复制及表达。它的基本组成为一种低分子量的 RNA, 约 5.5×10^6 dalton, 约有 1750 个碱基对, 它与宿主的核糖体 RNA (ribosomal RNA) 或 HBV 的 DNA 均非同源。作为一个依靠 HBsAg 合成并装配的缺陷病毒, δ 因子只能感染乙肝病毒标记阳性的患者, 而高度感染的乙肝表面抗原阳性的患者与 δ 因子重叠感染时, 会导

致肝脏内或血清中 HBsAg、HBV DNA 和 DNA 多聚酶的减少。当 δ 因子感染时, 病人肝脏内可以查出 δ 因子或在恢复期血清中测出抗- δ 滴度上升或抗- δ IgM 阳性。 δ 因子可被福尔马林所灭活, 这对用福尔马林灭活的乙肝血源疫苗来说增加了安全性。

组织学研究表明, δ 因子的致病机制是以直接细胞病变为介导的, 而不是以免疫反应为介导的。检测 δ RNA 的互补脱氧核糖核酸探针 (CDNA probe), 可作为特异性的检测手段用于诊断或流行病学调查的实际工作。

五、其它病毒——非肝炎病毒

除了 HAV、HBV、NANBV 及 HDV 外, 尚有其它病毒也可引起肝炎。这些病毒在一般情况下并不引起肝炎, 而引起其它疾病, 故这些病毒被称为非肝炎病毒 (non hepatitis virus)。

首先是疱疹病毒, 有人报道疱疹病毒可引起致死性肝炎, 可在肝细胞内分离出病毒, 在血清中测出相应抗体。现知 1 型单纯疱疹病毒 (HSV₁)、2 型单纯疱疹病毒 (HSV₂) 与水痘带状疱疹病毒 (VZV) 等 3 种病毒是高度细胞致病性的, 能引起肝脏大块坏死。迄今已有多起报道 HSV 或 VZV 引起弥散性肝炎的死亡病例, 但病人是否死于肝衰竭尚有疑问, 因为患者死亡前并未出

现典型的肝性脑病, 同时肝外损害, 特别是脑炎、肾上腺坏死与弥散性血管内凝血 (DIC) 的存在, 同样可以作为致死的原因。

其次是巨细胞病毒 (CMV) 和 EB 病毒 (EBV), 这两种病毒对肝细胞的致病作用较弱, 通常极少引起严重的肝细胞坏死。虽有 3 例报道 CMV 感染伴有急性肝炎与脑病, 但由于当时未作有关 HBV 的血清学检查, 故不能排除同时感染 HBV 的可能性。总之, 迄今还无令人信服的证据表明 CMV 或 EBV 感染可引起重症肝炎。但必须指出, CMV 在新生儿或幼婴儿中常可引起严重型肝炎, 病儿可因之而死亡。

上述这些病毒均可引起肝炎, 但它们与

重症肝炎发病的关系就复杂得多。重症肝炎可发生在上述任何一种病毒感染过程中。众所周知,不同病毒对肝细胞可有不同类型的病理作用,甲型肝炎病毒及 δ 因子可直接溶解肝细胞,所以患者病情严重程度与被感染的肝细胞的绝对数往往平行。而乙型肝炎病毒则为非溶肝细胞性病毒,故重症乙型肝炎的发病与病人机体反应有关。我们重症肝炎攻关组对38例重症肝炎的肝穿刺活检标本用ABC染色,检查HBsAg与HBcAg,结果发现HBsAg及HBcAg均阳性者3例,HBsAg阳性4例,HBcAg阳性1例,共8例。乙肝病毒抗原标志与坏死区没有相关的分布。法国Brechot等对64例暴发性乙肝住院病例,在肝昏迷出现1~5天查血清e抗原

及HBV DNA,结果分别为37% (24例)及9% (6例),其中13例出现抗-HBs,而e抗原及病毒DNA均消失。这些结果表明,多数病例在出现肝昏迷后,乙型肝炎病毒的复制常处于静止状态,提示可能为机体免疫反应增强的结果。

δ 因子与重症肝炎发病的关系近来日益被重视,认识到 δ 因子可影响暴发性乙型肝炎的转归。Govindarajan报告,在71例HBsAg阳性的暴发性肝炎中,有24例(占34%)血清 δ 标志阳性,而在118例非暴发性肝炎和急性自限性乙肝中,仅5例(4%)血清 δ 标志阳性,说明 δ 感染与暴发性乙型肝炎可能有密切关系,值得进一步深入研究。

(王兆荃 董祥家 沈耕荣)

主要参考文献

1. 王兆荃,等.从甲型肝炎流行期病人粪便中提取抗原的报告 辽宁医药 1979; 6:1.
2. 毛江森,等.甲型肝炎减毒活疫苗的研究 1986年中华医学会病毒学会第一届学术会议论文汇编(烟台) 1986:21.
3. 庄辉,等.从粪便中提取甲肝病毒抗原的研究 中华传染病杂志 1985; 3 (3):164.
4. 李奇芬,等.重型肝炎中 δ 因子感染的初步探讨 1986年中华医学会病毒学会第一届学术会议论文汇编(烟台) 1986:88.
5. 庞其方,等.甲型肝炎病毒颗粒的电镜观察 中华医学杂志 1979; 59(4):197.
6. 胡孟冬,等.从中国病人粪便标本中分离到一株甲型肝炎病毒 上海医药 1982; 5:249.
7. Bonino F, et al. The delta agent: HBsAg particles with delta antigen and RNA in the serum of an HBV carrier. Hepatology 1981; 1:127.
8. Bradley DW, et al. Posttransfusion non-A, non-B hepatitis physicochemical properties of two distinct agents. J Infect Dis 1983; 148:254.
9. Bradley DW, et al. Experimental infection of chimpanzees with anti-hemophilic materials: recovery of virus-like particles associated with non-A, non-B hepatitis. J. Med virol 1979; 3:253.
10. Brechot C, et al. Multiplication of hepatitis B virus in fulminant hepatitis B. Brit Med J 1984; 288 (6413):270.
11. Brotman B, et al. Blood-borne non-A, non-B hepatitis: lack of infectivity of feces from chimpanzees infected with a strain producing cytoplasmic tubular alteration. J Infect Dis 1983; 147:535.
12. Coulepis AG, et al. Biophysical and biochemical characterization of hepatitis A virus. Intervirology 1982; 18(3): 107.
13. Coulepis AG, et al. Evidence that the genome of hepatitis A virus