

病毒性肝炎的 防治与康复

王 岳 编著

12.6

Y

中国医药科技出版社

病毒性肝炎的防治与康复

王 岳 编著

中国医药科技出版社

内 容 提 要

本书是编者结合多年临床实践,并参考国内外有关病毒性肝炎最新文献和资料编写的一本专著。全书主要内容包括病毒性肝炎临床与意义、对HBV患者的评价、HBV与有关疾病的关系、实验室检查、乙肝的预防、药物治疗、病毒性肝炎的康复治疗等。较系统地介绍了近几年来病毒性肝炎的基础理论研究和临床防治技术的进展,对推动病毒性肝炎防治工作有参考价值。本书适合医药卫生人员、临床医生,尤其是基层医务工作者及医学院校师生参考。

病毒性肝炎的防治与康复

王 岳 编著

*

中国医药科技出版社 出版

(北京市西外北礼士路甲 38 号)

(邮政编码 100810)

北京市卫顺印刷厂 印刷

新华书店北京发行所 发行

#

开本787×1092mm¹/₃₂ 印张 5¹/₈

字数 109 千字 印数 8,000

1991年10月第1版 1991年10月第1次印刷

ISBN 7-5067-0400-5/R·0341

定价: 2.50元

序

病毒性肝炎是一种常见病、多发病，已成为世界各国严重关注的公共卫生问题之一。

病毒性肝炎以乙型肝炎危害最大，这是因为机体感染了乙型肝炎病毒后，除急性临床表现外，尚有相当部分病人转为慢性肝炎形式或成为无症状的带毒者，其中一部分人将发展为肝硬化甚至肝癌导致死亡。乙肝病毒还会引起母婴传播，新生儿感染者每年可达数十万人之多。因此，对肝炎的防治和科研，已成为我国医学的重要科研课题之一。

王公岳氏有志于振兴祖国医药事业，先后研制新药有：“速效牙痛宁”“小儿泻得康”“肝速平糖浆”“千年健胶丸”等，并多次获奖。贯以中医药效为本，提高临床疗效，是中医学学术发展的关键之一。王岳同志编著的《乙肝治疗与康复》一书，主要是为了让读者对这些疾病有个比较系统的、正确的认识，进而防治和战胜疾病。

书中着眼于诊断、治疗之微细处、娓娓而谈，详尽透彻，故能取巧求精，得其要领，易于师法，为中西医理论结合发展提供了重要素材。

因此，是一部具有理论价值，防治结合指导临床治疗肝病的专著。

有鉴于此，故为之序。

刘亚勤

1990年8月

致 谢

本书在编写过程中，承蒙中国人民解放军三〇二医院汪承柏主任医师、中国中医研究院魏菊仙副研究员、中国医药科技出版社余传隆社长、研究员为该书进行审校，提出宝贵意见，在此一并致谢。

王 岳

1990年8月

目 录

序

致谢

I. 病毒性肝炎临床与意义	1
一、甲型肝炎	2
1. HAV简解	2
2. HAV细胞免疫过程	4
3. HAV在世界各地	5
二、乙型肝炎	7
1. 乙型肝炎病毒的特征	7
2. HBV基因图	11
3. 机体感染HBV后的演变过程	17
4. 各国献血人员HBsAg阳性率	21
5. 乙肝病毒Ⅱ型现状	23
三、非甲非乙型肝炎	25
1. 丙型肝炎	26
2. 戊型肝炎	30
II. 对HBV患者的评价	33
1. 关于HBsAg携带者的问题	33
2. HBV的传播方式和途径	35
3. HBsAg的传染性问题	40
4. HBsAg阴性问题	41
5. HBsAg转阴复阳问题	42
6. HBsAg阳性并非感染乙肝病毒问题	43

7. HBsAg与年龄、性别的关系	45
8. 恋爱、婚姻与生育问题	46
9. 职业的处理问题	48
10. 无症状 HBsAg 携带者的预后情况	49
III. HBV与有关疾病的关系	52
一、HBV与肝硬化	52
二、HBV与肝癌	54
三、HBV与艾滋病	57
四、HBV与 δ 因子的关系	59
IV. 实验室检查	65
一、HAV标志的实验室诊断	65
二、HBV血清标志的临床意义	66
1. 检测主要价值	66
2. 乙型肝炎病毒感染标记物常见的检测项目	68
3. HBV二对半常见结果模式	72
三、血清酶的临床意义	77
四、血清蛋白及氨基酸测定	80
五、肝脏活体组织检查	82
六、免疫学检查	85
V. 乙型肝炎的预防	87
VI. 药物治疗	91
1. 肝炎的治疗	91
2. 中医辨治	101
3. 消除肝病中最突出的症状	109
4. 慢性乙肝治疗探讨	114
5. 常见抑制HBsAg的中草药	116
6. 西药治疗乙肝进展	118

Ⅵ. 有关人员与病毒性肝炎	126
1. 医务人员与病毒性肝炎	126
2. 孕妇与病毒性肝炎	127
3. 婴幼儿与病毒性肝炎	130
4. 血液透析、器官移植及肿瘤病人与病毒性 肝炎	132
5. 其它疾病与病毒性肝炎	133
Ⅶ. 病毒性肝炎的康复治疗	134
一、保肝养肝、合理用药	134
二、注意休息、动静结合	136
三、加强营养、饮食宜忌	138
四、适当体育锻炼	142
五、正确对待化验结果	143
附录	145
一、本书中出现的英语略语汉解	145
二、1984年卫生部印发病毒性肝炎的诊断标准	147

I. 病毒性肝炎临床与意义

病毒性肝炎 (viral hepatitis) 是由甲、乙、丙、丁、戊五种肝炎病毒引起的传染病，传染途径复杂，流行面广，是一种常见病、多发病。病人常有全身乏力，食欲减退，恶心，呕吐，肝肿大及肝功能损害，部分病人可出现黄疸和发热，隐性感染亦较常见。病毒性肝炎分为甲型、乙型和非甲非乙型，(hepatitis A, hepatitis B, non-A non-B hepatitis) 等五种。

五种常见的病毒性肝炎中以乙型肝炎的危害性最大，这是因为机体在感染了乙型肝炎病毒后，除急性表现外，尚有相当一部分病人迁延不愈变成慢性肝炎或发展为肝硬化甚至肝癌导致死亡。乙肝病毒还会引起母婴传播。

我国是病毒性肝炎高发区之一。近二十年来，其病原、检测、预防、治疗等方面的进展是以往任何时期所无可比拟的。在肝炎研究的领域中最令人瞩目的成果是：对乙型肝炎病毒的系统了解，甲型肝炎病毒的检出和对非甲非乙型肝炎的确立。目前认为最常见的病毒性肝炎可分为甲型、乙型、非甲非乙型三种。此外 δ 因子 EB 巨细胞、风疹、单纯疱疹、水痘等病毒均可引起肝炎，但发病较少。

病毒性肝炎血清标志检测明确，肝炎病原的诊断是开展肝炎防治的重要环节，必须采取有效的预防、诊断和治疗。

一、甲型肝炎

1. HAV 简解

甲型肝炎病毒 (HAV) 在人类甲型肝炎病毒中, 在狢猴类肝细胞和恒河猴胚胎肾细胞 (FRHK₀) 细胞培养反复传代试验成功。是 1973 年 Feinstone 首先应用免疫电镜从早期甲型肝炎患者粪便中发现的, 后经国际病毒分类及命名委员会鉴定, 把 HAV 列入肠道病毒 72 型小核糖核酸病毒科。

HAV 是一种无外壳、无核心的 RNA 病毒圆型颗粒, 直径 27~32nm, 有 32 个亚结构单位呈对称二十面体, 颗粒排列而成。HAV 每个亚单位具有 4 个多肽, 即病毒蛋白 VP₁、VP₂、VP₃ 和 VP₄。这些单位围裹着一条单股 RNA 分子, 它含有 8100 核苷酸, 分子量为 2.5×10^6 、在氯化铯中主峰密度为 1.33g/ml, 病毒沉降系数为 156~160s, 基因组为单股单链 RNA, 其基本结构为具有 5'端和 3'的翻译 RNA 及大分子蛋白的开放读码区, 这部分编码蛋白又可被宿主和病毒所编码的蛋白酶分割成多个病毒性功能蛋白, 该 RNA 的 5'末端有 1 个蛋白, 称为整组基因蛋白 (VP₀) 它可能有助于病毒附在细胞浆的核糖体, 电镜还可见壳体的结构多肽分子量, 与肠道病毒相似。我国及世界各国证明抗原相, 从感染甲型肝炎的狢猴和黑猩猩粪便中检出 CR₃₂₆ 珠病毒, 可被甲型肝炎病人恢复期血清所中和, 此后多数学者证实, CR₃₂₆ 珠病毒为 HAV (见图1)。

1978 年上海、北京等地也从甲型肝炎早期病人的粪便中找到了 HAV。1979 年 Provost 首先报导 HAV 体外细胞培养获得成功, 可在狢猴肝原细胞、恒河猴胚肾细胞 (FPhK₀)

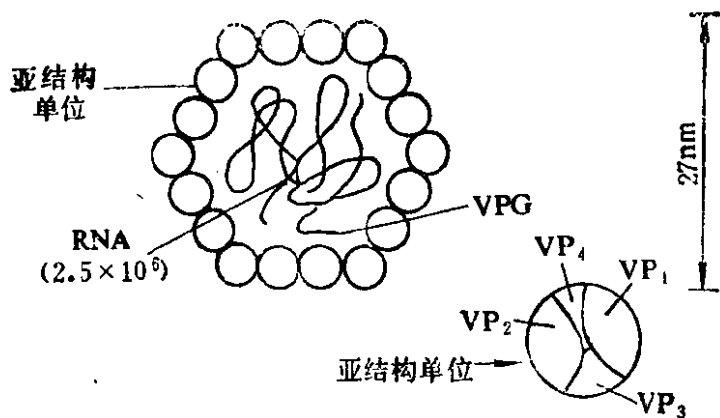


图 1 HAV结构示意图

肝癌细胞及人二倍体细胞中增殖。同年 Frosner 等直接用人类粪便标本种于人肝癌传代细胞株 (Alexander 细胞株), 亦能分离到 HAV。国内胡氏等先后在人肝癌细胞株和人胚肺二倍体细胞中接种 HAV, 均分离得 HAV。1984 年国外应用微载体细胞培养法获得大量 HAV, 即将从粪便中分离到的一株甲型肝炎病毒, 接种于恒河猴胚肾细胞株 (FRhK-4) 内, 并多次传代使之适应于这一细胞, 然后将传代的 HAV 感染介质接种于大型 (5000m²) 微载体 (右旋糖酐珠) 细胞培养, 可生产大量甲型肝炎病毒, 可供诊断与研究用, 乃是一安全而简单的病毒繁殖方法。国外已证实甲型肝炎病毒基因组基因变异, HAV 的分子克隆亦获成功。

近年来对 HAV 的研究已明显地表现出 HAV 本身的生物学特性及基因组织结构的独特性, 其特点如下:

① 高度耐受性; HAV 对酸、乙醚、氯仿等有机溶剂有较强的耐受性。HAV 对温度的抵抗力较肠道病毒属代表株明显为高, 曾比较: 在 10 分钟内灭活 50% HAV (在 pH7.0 的条件下) 所需的温度较灭活 50% PolioI 型病毒高 20℃, 即分别为 61℃ 和 42℃。HAV 对紫外线敏感, 在阳光直射

下, 1 小时效果良好, 但零下 20℃可贮存数年仍保持其传染性。

② 不同于其他肠道病毒。至今无明确的证据表明, HAV 能在肠道上皮细胞中繁殖和定位。

③ HAV 在细胞培养中的生长特征与肠道病毒截然不同。

④ 应用电子计算机和分子杂交试验比较, HAV DNA 克隆和小核糖核酸科其它病毒 DNA 克隆的核苷酸序列未见有同源性。

这些 HAV 独特性的发现引起了人们对其本质探讨的兴趣, 有可能在今后若干年内将会重新考虑对 HAV 的分类问题。

2. HAV 细胞免疫过程

HAV 除人外黑猩猩与狨猴也易感。故可用这两种动物作 HAV 感染模型, 可供基础及临床研究。人类感染 HAV 后, 潜伏期为 28 天左右, 发病可呈暂短的病毒血症, 然后汇集于肝脏, 排毒高峰出现在潜伏期末或刚出现症状时。但大多表现为亚临床型, 即无症状的隐性感染, 仅部分患者表现出急性肝炎的临床、生化和组织病理学的改变。甲型肝炎中和抗体主要与甲型肝炎 IgG 抗体有关。甲型肝炎 IgM 抗体虽也具有中和病毒的能力, 但一部分甲型肝炎 IgM 抗体阳性的血清中也含有 HAV, 这类病毒对中和抗体有抵抗力。在急性患者的恢复期粪便中, 可出现甲型肝炎 IgA 抗体(粪抗体), 但这粪抗体无中和 HAV 的作用。关于肝脏损害的机制了解尚少, 但已有证据表明粪便中排毒早于酶值升高, 提示病毒在尚未直接引起病理作用时, 已释放至胆汁中, HAV 的体外培养不产生细胞病变也支持了 HAV 无直接的病理作用;

但另一方面，肝细胞的病理损害与病毒抗体几乎同时出现，此时，排毒量已减少。因此认为，HAV 感染主要包括两个阶段。

① 原发的、无病理性和病毒高度复制的阶段，肝脏病理学检查，可见典型的肝炎病变也可在血清中检出抗体，用间接免疫荧光法可在感染 HAV 细胞内见到 HAV 颗粒。

② 细胞病理阶段，表现为病毒产生减少和局部炎症细胞浸润，表明免疫力形成，这些情况表明肝脏损害主要由于免疫病理作用，支持机体细胞免疫机制包括诱导产生干扰素和自然杀伤细胞活力等在控制原发感染中起一定的作用。

这些患者大多 4 周后恢复，不转为慢性肝炎，感染 HAV 后若能康复，一般均能获终身免疫力，仅极少数人可呈现重症肝炎症状，这种情况死亡率相当高。

3. HAV 在世界各地

HAV 主要通过粪——口途径传播。HAV 污染的水源，食物和水生贝壳类动物等均可能导致甲型肝炎的暴发流行。甲型病毒性肝炎呈世界性分布，全球各地区、各民族人群几乎均对 HAV 易感，发病率的高低随卫生条件和人群抗体阳性率而异。卫生条件差的地区 10~15 岁年龄组发病率高达 95%。人群抗体阳性率在美国为 44.7%、瑞士 28.7%、泰国 88.7%、塞内加尔 75%，说明在发展中国家，由于隐性感染，人群中抗 HAV 抗体阳性率颇高。在国外，甲肝在某些特殊环境和特殊高危人群中易流行。特殊环境指精神发育迟缓收治机构、军队中的新兵营、大学和夏令营，特殊高危人群包括与其它肝炎病人的密切接触者、同性恋者和吸毒者。根据 1976 年“WHO”的分析在温带地区，本病每 5~20 年出现一次发病高峰，在热带和亚热带地区亦广泛流行，世界各地

的人群中抗HAV 阳性率见表 1。

表 1 世界各地人群中抗-HAV阳性率

国名或地名	抗-HAV阳性率	国名或地名	抗-HAV阳性率
美 国 宾夕法尼亚州	12%	地中海沿岸	81%
瑞 典	13%	希 腊	82%
挪 威	17%	乌 普	82%
瑞 士	39%	塔 希 堤	84%
美 国 德克萨斯州	44%	斐 济	84%
日 本	50%	比 利 时	87%
澳大利亚	51%	中国台湾省	88%
荷 兰	52%	肯 尼 亚	88%
联邦德国	55%	布甘非尔	88%
波 兰	60%	中 华 人 民 共 和 国	89.1%
美 国 哥斯尼加州	72%	以 色 列	94%
法 国	75%	拉浴汤加	95%
塞内加尔	75%	尼 欧	95%
斯里兰卡	76%	南斯拉夫	97%
凡那福提	80%		

上海市 1988 年春甲肝暴发流行，共有 31 万余人发病，平均罹患率为 4082.6/10 万。这次流行的特点是：病情波及面广，近十分之一的家庭有 2 个人或以上同时发病。流行时间持续较长，自 1 月中旬开始至 3 月中、下旬明显减少，以

1月下旬至2月中旬为高峰期,持续近20天左右。发病年龄以青壮年为主,20~39岁占病例总数的83.5%。

流行病学调查证明,生食毛蚶与此次甲肝发病有密切的关系。根据抽样调查,本市居民中的吃蚶率为32.1%,即约230万人食用过毛蚶,食毛蚶者甲肝罹患达14~16%。吃蚶人群甲肝罹患率对未吃蚶人群甲肝罹患率的相对危险性为23~25倍,特异危险度为11.5~15.2。对上海市居民血清甲肝抗体检测结果表明,人群对甲肝的平均易感性为30.2%,20~30岁对甲肝的免疫水平不高,抗体阳性率低于50%,随着年龄的增加,易感性逐渐下降,40岁以上年龄组甲肝抗体阳性已达90%以上,故患病机会明显减少。这几批毛蚶主要产地来自江苏启东县,赴产地多次调查,证明是吕泗海区毛蚶在海底已受到甲肝病毒的污染。从1987年11月至1988年1月启东毛蚶先后售到江苏(南通、海门、苏州、浙江、宁波、杭州、舟山、温州。山东(荣成、文登)和上海三省一市,引起43万余人患甲肝,其危害之大,可谓空前。

从市售和产地,捕捞到的几批毛蚶中,应用DNA-RNA分子核酸杂交技术,明确检测到甲肝病毒的核酸。应用免疫电子显微镜检查,从毛蚶标本中查出大量的甲型肝炎病毒颗粒。另外还观察到符合轮状病毒,冠状病毒等形状特征的颗粒,以及多种形态的细菌(以杆菌为主)。同时,将毛蚶标本接种于几种细胞株于35~36天,均分离到甲肝病毒。

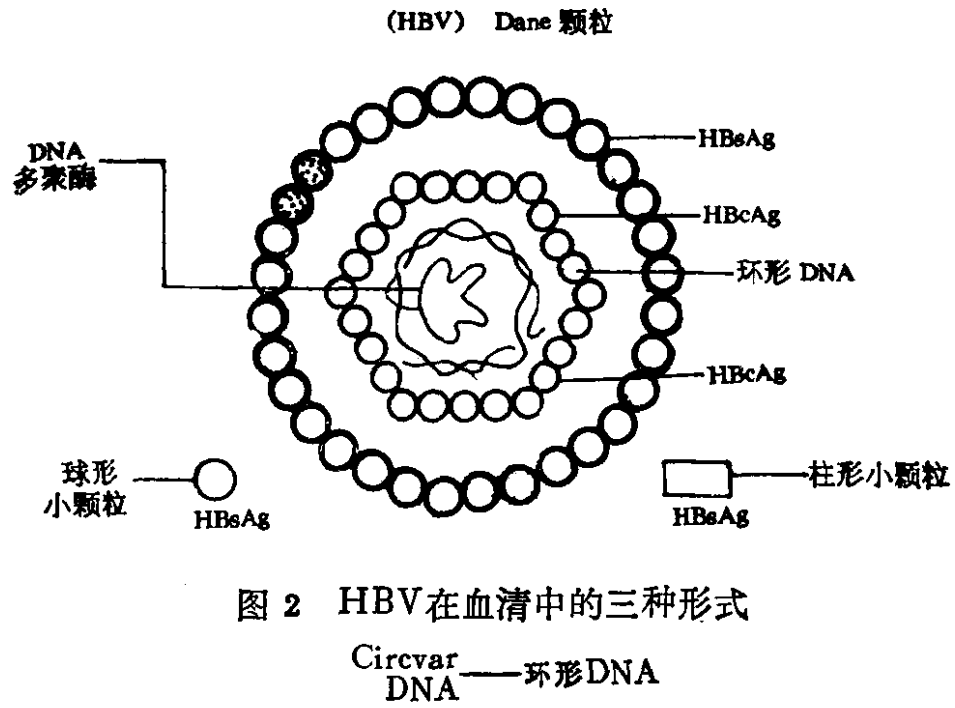
二、乙型肝炎

1. 乙型肝炎病毒的特征

乙型肝炎的病原是HBV,它是1970年Dane氏发现

的，故又称为 Dane 颗粒。后确认此颗粒为完整病毒颗粒。现对 HBV 结构有较完整的了解。完整的 HBV 是双层排列整齐的颗粒，外壳是表面抗原 (HBsAg) 内层是核心抗原 (HBcAg) 等。HBsAg 可以是完整的外壳，也可以是球形式管状颗粒，而不包含 HBcAg 等内核成分。这种不完全的病毒形式可以在血清中存在很高的浓度。HBcAg 具有数种特异性抗原，包括共同抗原决定簇 a 和两组互相排斥的决定簇 d/y 及 w/r，按不同组合构成 10 种 HBsAg 亚型。主要的是 adr, adw, ayw 和 ayr 四种。

HBV 内核除 HBcAg 外，还包括 HBeAg，双链 DNA 及特异性 DNA 多聚酶。HBeAg 大部分与 HBcAg 结合在一起，估计它在肝细胞浆中合成，穿过核膜进入细胞核内装配成 HBV 内核。部分 HBeAg 可从肝细胞直接释放到血液中。DNA 多聚酶的作用与双链 DNA 的形成有关，具有特异性。它们可以与肝细胞 DNA 结合在一起而难以被清除。



王月炎

见图 2

乙型肝炎的病原是 HBV，目前把 HBV 定为嗜肝性病毒。至今至少已发现三种动物病毒属嗜肝性病毒，它们在基因组合、病毒颗粒形状、感染脏器、流行病学特征等与感染人的 HBV 相似(表 2)。

表 2 DNA嗜肝病毒族性质比较

	HBV	WHV*	GSHV**	DHV***
病毒体	42nm, 球状, 核心 27nm; 具有 DNA-P 活力。	45nm, 球状, 核心 27nm, 具有 DNA-P 活力。	47nm, 环状, 核心 30nm, 具有 DNA-P 活力。	40~45nm 球状, 核心 27nm, 具有 DNA-P 活力。
基因组	DNA, 环状, 大的单链空隙, 3182对核苷酸。	DNA, 球状, 大的单链空隙, 3308对核苷酸。	DNA, 环状, 大的单链空隙, 3250~3300对核苷酸	DNA, 球状, 大的单链空隙, 3000对核苷酸。
表面抗原颗粒	血中大量 HBsAg 22nm, 球状和圆柱状。	血中大量 WHAg 20~25nm, 球状和圆柱状, 与 HBsAg 有弱交叉反应 (0.1~1%)	血中大量 GSHAg 15~25nm, 球状和圆柱状, 与 HBsAg 有弱交叉反应。	血中大量 DHsAg, 35~60nm, 球状卷绕状。
自然宿主	人	东方土拨鼠	地松鼠	北京鸭 其它品种鸭
选择性群体中的分布	0.1~20% 持续感染	16~30% 持续感染	0~50% 持续感染	5~10% 持续感染
传播	垂直、水平	?	?	卵传播
侵犯组织	肝	肝	肝	肝
相关疾病	健康携带急、慢性肝炎肝细胞性肝癌	健康携带慢性肝炎肝细胞性肝癌	健康携带 ? ?	健康携带 ? ?

* 土拨鼠肝炎病毒**地松鼠肝炎病毒***北京鸭肝炎病毒

HBsAg 的命名有一个历史演变的过程。1963 年 Blumb