

病毒性肝炎



华山医院传染科
施光峰



概况

- 病毒性肝炎 (viral hepatitis) 是由多种肝炎病毒引起的，以肝脏炎症和坏死病变为主的一组传染病
- 主要通过粪-口、血液或体液等途径而传播
- 临床上以疲乏、食欲减退、肝肿大、肝功能异常为主要表现，部分病人出现黄疸，无症状感染常见



- 按病原分类，目前已确定的病毒性肝炎共有5型（甲型、乙型、丙型、丁型和戊型）
- 甲型、戊型主要表现为急性肝炎
- 乙、丙、丁型主要表现为慢性肝炎，并且可发展为肝硬化和肝细胞癌
- 新近还发现第6型、第7型肝炎病毒，暂命名为庚型病毒（HGV）和输血传播病毒（TTV）但其致病性尚未明确



内容结构

- 一、病原学
- 二、流行病学
- 三、发病机制
- 四、病理解剖
- 五、病理生理
- 六、临床表现
- 七、实验室检查
- 八、诊断
- 九、鉴别诊断
- 十、预后
- 十一、治疗
- 十二、预防



一、病原学

- 甲型肝炎病毒 (HAV) RNA病毒
- 乙型肝炎病毒 (HBV) DNA病毒
- 丙型肝炎病毒 (HCV) RNA病毒
- 丁型肝炎病毒 (HDV) RNA病毒
- 戊型肝炎病毒 (HEV) RNA病毒
- 庚型肝炎病毒 (HGV) RNA病毒
- 输血传播病毒 (TTV) DNA病毒



(一) 甲型肝炎病毒 (HAV)

- HAV(hepatitis A virus)是小核糖核酸病毒(Picornavirus)科中的一员
- 1981年归类为肠道病毒属72型
- 最近根据生化、生物物理和分子生物学的特征归入嗜肝RNA病毒属(Heparnavirus), 该属只有一个种, 即HAV



1.1 HAV的结构

- ▶ 直径27~28nm，无包膜，球形，由32个壳粒组成20面体对称核衣壳
- ▶ 内含单股线状RNA，由7478个核苷酸组成，分子量2.25kD。
- ▶ HAV基因组序列分为3个编码区P1，P2，P3
 - P1区编码核衣壳结构蛋白VP1、VP2、VP3、VP4
 - P2、P3区编码非结构蛋白



1.2 HAV生物学特性

- HAV抵抗力较强，能耐受56C30min，室温1w
- 60c12h部分灭活；煮沸5min全部灭活
- 实验动物狨猴及黑猩猩皆对HAV易感，且可传代
- HAV只有一个血清型和一个抗原抗体系统
 - IgM型抗体仅存在于起病后6个月之内，是近期感染的标志
 - IgG型抗体可保持多年，是过去感染的标志



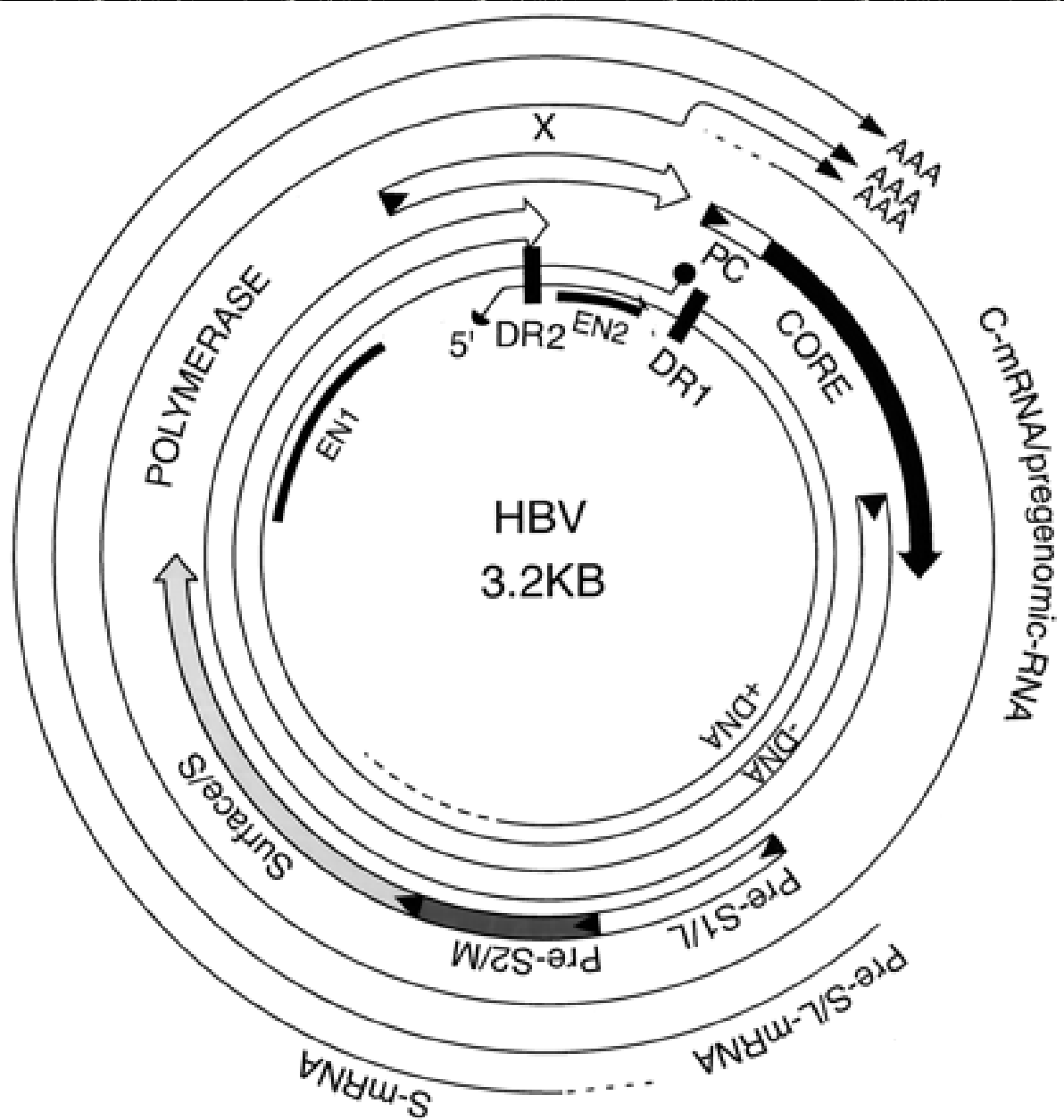
(二) 乙型肝炎病毒 (HBV)

- HBV是嗜肝脱氧核糖核酸病毒 (Hepadnavirus) 科中哺乳动物病毒属的一员
- 其他成员包括土拨鼠肝炎病毒 (WHV) 和地松鼠肝炎病毒 (GSHV)



2.1 HBV的结构

- 完整的HBV颗粒直径42nm，又名戴恩（Dane）颗粒，分为包膜和核心两部分
- 包膜厚约7nm，内含HBsAg、糖蛋白、细胞脂肪
- 包膜内为28nm直径的核心或核衣壳
 - 核心部分含有环状双股DNA、DNA聚合酶（DNAP）和核心抗原（HBcAg），是病毒复制的主体





2.2 HBV基因组

- HBV基因组又称 HBV DNA
 - 由 3200碱基对组成
 - 为环状部分双股 DNA
 - 分为长的负链（L）和短的正链（S）两股
 - L链有4个开放读码区（S、C、P、X区）



2.2.1 HBV基因组（一）

- S区又分为前S1、前 S2两区及 S区，分别编码包膜上的前S1、前 S2蛋白和HBsAg，三者合称为大分子蛋白
- 前S2蛋白与HBsAg合称为中分子蛋白
 - ▶ 前S2区还编码多聚人血清白蛋白受体（PHSA-R）
- HBsAg又称为主蛋白或小分子蛋白



2.2.2 HBV基因组（二）

- C区又分为前C区与C基因，编码HBeAg和HBcAg
- HBeAg是可溶性多肽
- HBcAg是核心（核衣壳）多肽
 - 前C区含有起始密码子，当前C区发生突变时，在1896位的核苷酸鸟嘌呤被腺嘌呤所取代，结果TGG密码子被TAG终止密码子所取代。这时HBV仍有感染性，因为仍可表达HBcAg而不能表达HBeAg
 - 前C区突变的HBV毒株可引起重型肝炎。在HBV携带者中，1896位核苷酸变异是最常见的变异，它可导致HBeAg向抗-HBe的转换，而HBV DNA在血清中维持阳性



2.2.3 HBV基因组（三）

- P区编码一个碱性多肽，分子量约为 90 kD，称为 DNA 聚合酶（DNAP），具有逆转录酶活性
- X区编码X抗原（HBxAg）
 - 内含 154个氨基酸，具有反式激活作用（transactivation）
 - 可反式激活其他病毒和细胞的转录，例如促进 HBV 本身的复制，导致 HBxAg 与抗-HBx 同时出现于慢性重型肝炎和肝细胞癌患者血清中
 - 又可促进 HIV 的复制，加重艾滋病病情



2.3 HBV理化特性

- HBV的抵抗力很强，能耐受 60℃4h及一般浓度的消毒剂，煮沸 10 min、65℃ 10 h或高压蒸气消毒可以灭活
- 在血清中30~32℃可保存6个月，-20℃中可保存15年
- 灵长类动物如猩猩等对HBV易感，并可作为实验动物。在体外培养HBV尚未取得满意效果，但 HBV DNA转染后的许多细胞株则可支持完整病毒和它的蛋白成分的复制



2.4 HBV的抗原抗体系统

- HBsAg与抗-HBs
- HBcAg与抗-HBc
- HBeAg与抗-HBe



2.4 .1 HBV的抗原抗体系统

■ HBsAg与抗-HBs

- 成人暴露于HBV后最早1~2周，最迟11~12周血中首先出现HBsAg
- 急性自限性HBV感染时血中HBsAg持续时间大多为1~6周，最长可达20周
- 在慢性患者和无症状携带者中可持续存在多年
- 抗-HBs是一种保护性抗体，出现于HBsAg转阴后一段时间，在疾病的恢复期开始出现，在6~12个月内逐步上升至高峰，以后逐步下降，至10年内转为阴性。约半数病例的抗-HBs在HBsAg转阴后数月才可检出



2.4.2 HBV的抗原抗体系统

■ HBcAg与抗-HBc

- HBcAg主要存在于受感染的肝细胞核内，血液中的HBV颗粒，经处理后亦可检出HBcAg和DNAP，两者都是HBV复制的标志
- 血清中的抗-HBc出现于HBsAg出现后3~5周，当时抗-HBs尚未出现，HBsAg已消失，只检出抗-HBc和抗-HBe，此阶段称为窗口期（window phase）
- IgM型抗-HBc只存在于乙型肝炎急性期和慢性肝炎急性发作期，有鉴别诊断意义
- IgG型抗-HBc出现较迟，但可保持多年
 - 低滴度抗-HBc是过去感染的标志，高滴度时提示HBV有活动性复制
 - 低水平HBV感染时，血清中可出现单独抗-HBc阳性



2.4.3 HBV的抗原抗体系统

■ HBeAg与抗-HBe

- HBeAg是一种可溶性蛋白，一般仅见于HBsAg阳性血清
- HBeAg在血清中出现稍后于HBsAg而消失较早，它与DNAP和HBV DNA密切相关，是HBV活动性复制和有传染性的重要标记
- 前C区基因发生突变时，HBeAg可为阴性而HBV仍在活动复制，甚至病情加重
- 急性自限性肝炎时，抗-HBe在HBeAg阴转后，与抗-HBs同时出现，表示HBV复制减少，一般仅持续1~2年
- 抗-HBe长期存在时，提示HBV DNA已和宿主DNA整合



2.5 HBV的分子生物学标记

- **HBV DNA聚合酶 (HBV DNAP)**
 - HBV DNAP位于HBV核心部位，具有逆转录酶活性，是直接反映HBV复制能力的指标
- **HBV DNA**
 - HBV DNA位于HBV核心部位，与HBeAg几乎同时出现于血液中，称为游离型HBV DNA，是HBV感染最直接、特异和灵敏的指标
 - 在慢性HBV感染时可整合到肝细胞基因组中，称为整合型HBV DNA



（三）丙型肝炎病毒（HCV）

- 丙型肝炎病毒（hepatitis C virus, HCV）过去称为输血后或体液传播型非甲非乙型肝炎病毒。
- 1989东京国际非甲非乙型肝炎会议正式命名为HCV
- 1991年国际病毒命名委员会将HCV归入黄病毒（Flavivirus）科丙型肝炎病毒属



3.1 HCV的理化特性

- HCV为55 nm直径的球形颗粒，去包膜后为33 nm直径的核壳蛋白包被的核心部分，内含全长约9400个核苷酸的单股正链RNA基因组
- 氯仿（10%~20%，v/v）、甲醛（1:1000）6h及60℃10h可使HCV灭活
- 仅人和猩猩对HCV易感。传统细胞培养不能繁殖HCV，但最近报道用构建的有感染性的HCV基因组全长拷贝转染传代肝细胞株可持续生产HCV RNA



3.2 HCV的基因组

- HCV基因组两侧分别为5'端和3'端非编码区
 - 编码区从5'端依次为核蛋白（C）区、包膜蛋白（E）区和非结构（NS）区
 - NS分为NS1、NS2、NS3、NS4、NS5等区
 - NS1又称为E2/NS1
 - C区结构基因编码核壳蛋白
 - E1、E2 / NS2区编码包膜糖蛋白
 - NS3、NS4、NS5区各自编码不同功能的非结构蛋白质



3.3 HCV的基因型和亚型

- 根据核苷酸序列同源程度，可将HCV分为若干个基因型和亚型
 - Simmonds法分为6个（1~6）型，以下再分为9个亚型
 - Mori / Okamoto法分为4个（I~IV）型而无亚型
 - Purcell法分为6个组12个基因型，即I / Ia、II / 1b、III/2a、IV / 2b、V / 3a、4a、4b、4c、4d、5a和6a
 - 全世界HCV基因型至少有十几种之多，广泛分布的有5个基因型：I / Ia、II / 1b、III/2a、IV / 2b、V / 3a
 - 基因型分布具有明显地域性。中国大陆北方以III/2a型为主，南方以II / 1b型为主，6a仅发现于香港



3.4 HCV的抗原抗体系统

- ❖ 由于HCV在血中浓度低，一直未能在血中检出HCV Ag,仅能用针对某一基因片段的单克隆抗体以免疫组化法检出肝细胞上的HCV Ag
- ❖ 以第一代试剂用ELISA法检测抗-HCV,其敏感性约为70%，且这种抗体在急性丙型肝炎起病1~3个月后，有时1年后才出现



3.5 HCV 抗原抗体系统的临床意义

- 用常规试剂盒检出的抗-HCV并非保护性抗体，相反，它的检出说明血液有传染性。抗病毒治疗后，抗-HCV一般不会在短时间内阴转
- 关于IgM型抗-HCV的意义目前还有争论。一般认为用重组免疫印迹（RIBA）法检出IgM抗-core抗体是诊断HCV感染的可靠指标，并可反映病情的活动性
- HCV RNA在血清中的检出，表明血液中有HCV存在，是有传染性的直接证据。抗病毒治疗后如HCV RNA阴转，则是治疗有效的根据



(四) 丁型肝炎病毒 (HDV)

- HDV (hepatitis D virus) 是一种缺陷RNA病毒，必须有HBV或其他嗜肝DNA病毒（如WHV）的辅助才能复制、表达抗原及引起肝损害
- 在细胞核内的HDV RNA则无需HBV的辅助而能自行复制
- HDV可与HBV同时感染人体，也可以在HBV感染的基础上引起重叠感染。当HBV感染结束时，HDV感染亦随之而结束



4.1 HDV的抗原抗体系统

- HDV只有一个抗原抗体系统
- HDVAg主要在肝细胞核内表达，呈粒状、小球状或弥散状分布，可用免疫组化法检出
用RT-PCR方法可检出 <10 个拷贝的HDV RNA，并可作为抗病毒治疗的疗效观察指标



(五) 戊型肝炎病毒 (HEV)

- HEV (hepatitis E virus) 又名肠道传播型非甲非乙型肝炎病毒
 - 1989年Reyes等获得本病毒基因克隆
 - 同年东京国际肝炎会议正式命名为HEV
- HEV呈球状，无包膜，直径平均32~34 nm
- HEV基因组为单股正链RNA，全长7.5 kb，分为结构区和非结构区
 - 有3个部分重叠的开放读码框 (ORF)
 - ORF-1编码非结构蛋白
 - ORF-2编码核壳蛋白，可能是中和抗体的作用靶位
 - ORF-3与ORF-2部分重叠，可能编码部分核壳蛋白



5.1 HEV的抗原抗体系统

- 以重组或人工合成多肽为抗原，用ELISA法检测戊型肝炎患者血清抗-HEV，阳性率为86.5%
- IgM抗-HEV和 IgG抗-HEV在血清中基本上同步出现
 - IgM抗-HEV消失较早
 - IgG抗-HEV于9~12月后达低水平
- 发病前1~4 d至发病后2周可从病人粪便中检出 HEV



二、流行病学



(一) 传染源

- 患者和亚临床感染者都可成为5型肝炎的传染源
 - 甲型和戊型肝炎的慢性患者和病毒携带者作为传染源的可能性极少
 - 甲型和戊型肝炎患者都仅从粪便中排出病原体
 - 血液中 HAV 主要出现于黄疸发生之前14~21d, 黄疸发生后患者血液通常无传染性
 - 乙、丙、丁型肝炎患者则通过血和体液而排出病原体



1.1 患者

- 甲型肝炎患者在起病前2周和起病后1周从粪便中排出HAV的数量最多，但至起病后30d仍有少数患者从粪便中排出HAV
- 慢性患者和病毒携带者是乙型肝炎的主要传染源，其传染性贯穿于整个病程
 - 传染性的大小与病毒复制指标（HBeAg、HBV DNA、DNAP）是否阳性有关
- 慢性患者是丙型肝炎的主要传染源
 - 抗HCV阳性代表有传染性
- 丁型肝炎患者也是以慢性患者与携带者为主
- 戊型肝炎以急性患者为主



1.2 病毒携带者

- 只有乙、丙、丁、庚型肝炎病毒和TTV存在病毒携带者
 - HBsAg携带者：
 - 凡血清 HBsAg阳性持续超过 6个月以上者，称为慢性HBsAg携带者，是最主要的传染源。
 - HCV携带者：
 - HCV携带者在我国比HBV携带者为少，但经抗-HCV筛选后，输血后丙型肝炎仍不少。



(二) 传播途径

- 粪-口传播
 - 甲型和戊型肝炎都以粪-口为主要传播途径
- 体液传播
 - 是HBV、HDV、HCV和HGV的主要传播途径
- 社区获得性传播、医院内传播
- 母婴传播
 - 包括经胎盘、分娩、哺乳、喂养等方式
- 性接触传播



(三) 易感性与免疫力

■ 甲型肝炎

- 6个月龄后，血中母体传给抗-HAV IgG逐渐消失而成为易感者，甲型肝炎病后免疫一般认为可维持终身

■ 乙型肝炎

- 新生儿通常不具有来自母体的先天性抗-HBs，因而普遍易感

■ 丙型肝炎

- 凡未感染过HCV的人，不分年龄和性别均对HCV易感

■ 丁型肝炎

- 对HDV免疫状况的了解不多，抗-HDIgG并非保护性抗体

■ 戊型肝炎

- 凡未感染过HEV的人均对HEV易感



(四) 流行特征

- 散发性发病

- 甲型、乙型、丙型、戊型（非流行区）

- 流行爆发

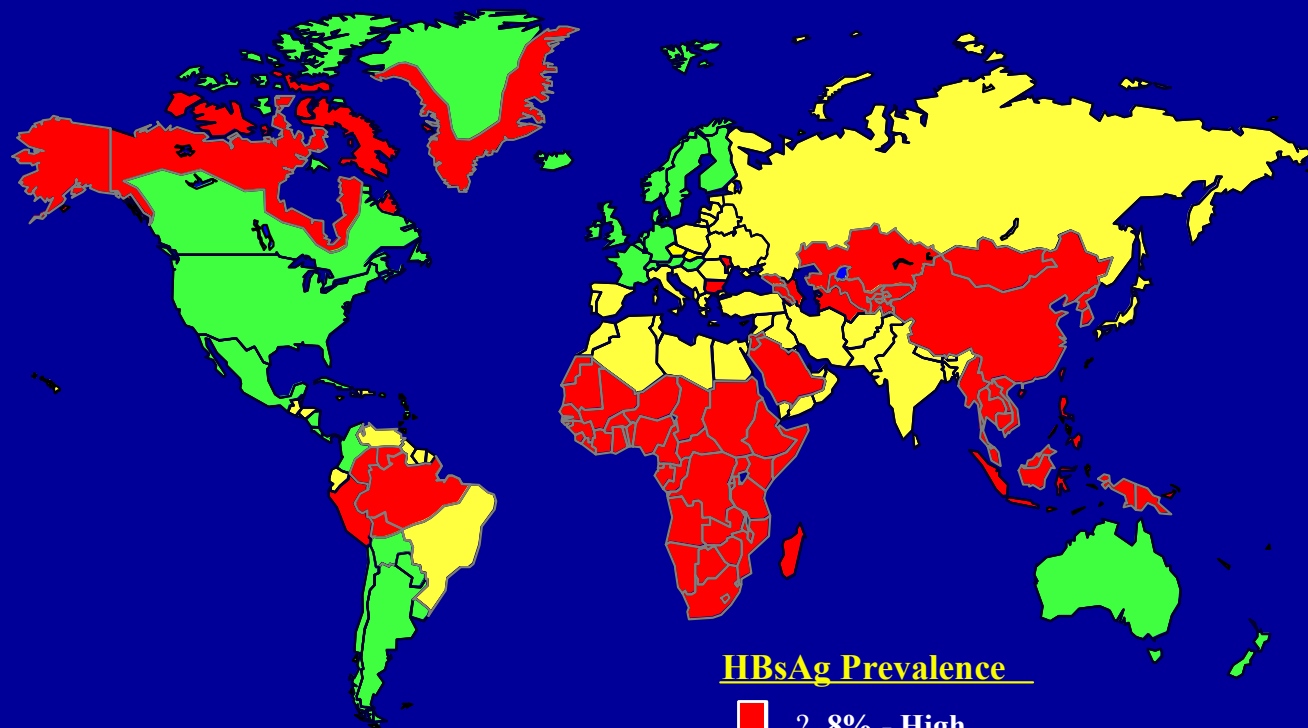
- 主要由水和食物传播所致，常见于甲型和戊型肝炎

- 季节分布

- 甲型、戊型

- 地理分布

慢性 HBV 感染的流行病学



HBsAg Prevalence

- ? 8% - High
- 2-7% - Intermediate
- <2% - Low

- 全球约有3.5亿人感染HBV
- 美国125万HBV慢性携带者
- 15%-40%的携带者出现严重并发症
- 主要流行区:亚洲、南太平洋、撒哈拉沙漠以南的非洲国家、北极的土著居民区(阿拉斯加、格陵兰、加拿大北部)、澳大利亚、新西兰、中东等



三、发病机制



3.1 甲型肝炎

- HAV引起肝细胞损伤的机制尚未充分明了
- HAV与其他肠道病毒不同，它并不引起细胞病变
- HAV可能通过免疫介导而不是直接引起肝细胞损伤的
 - 甲型肝炎患者血液中可检出含有HA Ag和抗-HAV IgM的循环免疫复合物
 - 在动物实验感染HAV中发现HAV与抗-HAV可同时存在于血清中，提示免疫复合物可能参与发病机制



3.2 乙型肝炎

- HBV通过注射或破损的皮肤、粘膜进入机体后，迅速通过血流到达肝脏和其他器官，包括胰腺、胆管、肾小球基底膜、血管、皮肤、白细胞和骨髓细胞等
- HBV在肝外组织中可潜伏下来并导致相应病理改变和免疫功能的改变
- 乙型肝炎的组织损伤主要由于机体的免疫应答所致，但不排除病毒本身引起组织损伤的可能性。引起肝组织损伤的发生机制有下列4个可能性：



3.2.1

- 急性自限性HBV感染时，受感染的肝细胞膜上由于存在HBeAg、HBcAg（现在认为也包括HBsAg）和HLA-I类抗原的双重表达而被HBV抗原致敏的、HLA-I类抗原限制的细胞毒性CD8+细胞（CTL）通过双重识别作用而导致肝细胞溶解
- 同时，辅助性CD4+细胞通过其表面的HLA-II类受体与B细胞上表达的HBsAg、HBcAg及HLA-II类抗原相结合而被激活，并反过来促进B细胞释放抗-HBs而达到清除HBV的效果



3.2.2

■ HBcAg

■ 在肝细胞上表达直接引起细胞病变

- 细胞培养实验证明，肝细胞上单独表达 HBsAg 时不产生细胞病变；而表达 HBcAg 时则产生细胞病变

- 在慢性乙型肝炎患者肝细胞上经常表达 HBcAg 和 HBsAg，而在无症状 HBsAg 携带者的肝细胞上则仅有 HBsAg 表达



3.2.3

■ HBsAg

■ 在肝细胞内高度表达但分泌不足

- 在HBsAg转基因小鼠中观察到，由于小鼠肝细胞只能表达大分子HBsAg蛋白而不能表达小分子HBsAg蛋白，因而前者得不到后者的帮助来分泌出肝细胞外，结果引起肝细胞损伤。这种肝细胞类似于人患乙型肝炎时肝细胞的“毛玻璃”状改变。



3.2.4

- 同时或重叠感染其它嗜肝病毒
 - 同时感染HBV和HDV的人，其肝损害较单独感染HBV者为严重，常导致重型或暴发型肝炎，其发生率远高于单独感染HBV者
 - HBV感染者重叠感染任何一种其它嗜肝病毒时，肝损害也明显加重



3.2.5 乙肝发病机制的其他观点

- 虽然HBV引起肝细胞损伤的确切机制还不清楚，但是免疫复合物引起的肝外损伤却比较肯定
- 乙型肝炎慢性化的发生机制还未充分明了，但有证据表明，免疫耐受是关键因素之一
- 慢性HBsAg携带者的发生机制可能与年龄、遗传等因素有关
- 各种细胞因子在乙型肝炎发病机制中起相当作用
- HBV与肝细胞癌（HCC）的关系密切



3.3 丙型肝炎

- HCV通过注射或非注射途径进入人体内
- 引起肝损害的机制，目前认为可能和乙型肝炎相似，即由免疫应答所介导
- 超过50%的HCV感染转为慢性
- HCV与HCC的关系也很密切，但它不经过整合过程



3.4 丁型肝炎

- 丁型肝炎的发病机制还未完全阐明。多数学者认为，复制状态的HDV似与肝损害有密切关系。因为：
 - 体外实验证明，高水平表达的HDAg对HeLa细胞和Hep-G2细胞有直接的细胞毒作用
 - 组织学所见主要是肝细胞浆退行性变和嗜酸性变而无炎症细胞浸润
 - 免疫抑制剂对HDV所引起的肝损害无影响
 - 几乎所有HDV感染都发展成慢性
- 最近研究提示，免疫应答也可能是HDV导致肝损害的主要原因



3.5 戊型肝炎

- HEV经口进入人体内后，引起肝损害的原因可能主要由免疫应答介导
- 组织学特征为肝细胞假腺状排列和显著肝内淤胆，伴有灶性肝细胞坏死和混合炎症细胞浸润
- 孕妇中病死率高的原因还不清楚，但Popper认为可能是一种严重的 Shwartzman（内毒素出血性坏死）现象



四、病理解剖

- 5型肝炎的病理解剖改变显示，除甲、戊两型不转为慢性外，其余各型肝炎的病理解剖改变基本相同



4.1 急性病毒性肝炎 (acute viral hepatitis)

■ 急性轻型肝炎

- 主要病变位于小叶内
- 肝细胞肿胀（水肿），嗜酸性变、脂肪性变（主要见于丙型肝炎）
- 点状、灶状坏死，嗜酸小体，肝窦内核细胞浸润，窦壁细胞增生（丙型肝炎较常见，明显）
- 可见碎屑样坏死（piecemeal necrosis）
- 伴桥形坏死的急性肝炎

■ 组织学改变除见有中央带状坏死外其余改变同急性轻型肝炎



4.2 慢性病毒性肝炎 (chronic viral hepatitis)

- 轻度慢性肝炎 包括过去称为慢性迁延性肝炎、慢性小叶性肝炎和轻型慢性活动性肝炎 G1~2, S0~2
 - 肝细胞变性，点、灶状坏死，嗜酸性小体
 - 汇管区有/无炎症细胞浸润、扩大，可见轻度碎屑坏死
 - 小叶结构完整
- 中度慢性肝炎 相当于中型CAH
 - 汇管区炎症明显，伴中度碎屑坏死
 - 小叶内炎症重，伴桥形坏死
 - 纤维间隔形成，小叶结构大部分保存
- 重度慢性肝炎 相当于重型CAH
 - ✓ 汇管区炎症重或伴重度碎屑坏死
 - ✓ 桥形坏死范围广泛，累及多个小叶
 - ✓ 多数纤维间隔，致小叶结构紊乱，或形成早期肝硬化



4.2.1 慢性肝炎分期分级标准

炎症活动度 (G)		纤维化程度 (S)		
级	汇管区及周围	小叶内	级	纤维化程度
0	无炎症	无炎症	0	无
1	汇管区炎症 (CPH)	变性及少数坏死灶	1	汇管区扩大, 纤维化
2	轻度PN (轻型 CAH)	变性, 点灶状 坏死或嗜酸小体	2	汇管区周围纤维化, 纤维 间隔形成, 小叶结构 保留
3	中度PN (中型 CAH)	变性, 坏死重或 见PN	3	纤维间隔伴小叶结构紊 乱, 无肝硬化
4	重度PN (重型 CAH)	PN范围广, 累及 多个小叶结构失 常 (多个小叶坏 死)	4	早期肝硬化或肯定的肝 硬化



4.3 重型肝炎 (hepatitis gravis)

■ 急性重型肝炎

- 肝细胞呈大块性坏死 (坏死面积 \geq 肝实质的 $2/3$) 或亚大块性坏死, 或大灶性坏死伴肝细胞的重度水肿

■ 亚急性重型肝炎

- 肝细胞新旧不等的亚大块性坏死 (坏死面积 $\leq 50\%$)
- 小叶周边出现团块状肝细胞再生
- 小胆管增生, 常常与增生的肝细胞移行, 重度淤胆, 尤其是小叶周边增生的小胆管及小叶间胆管较为显著

■ 慢性重型肝炎

- 在慢性肝病 (慢性肝炎或肝硬化) 的病变背景上, 出现大块性 (全小叶性) 或亚大块新鲜的肝实质坏死



4.4 淤胆型肝炎 (cholestatic hepatitis)

- 除有轻度急性肝炎变化外，还有毛细胆管内胆栓形成，肝细胞内胆色素滞留，肝细胞内出现小点状色素颗粒
- 严重者肝细胞呈腺管状排列，肝吞噬细胞肿胀并吞噬胆色素
- 汇管区水肿和小胆管扩张，中性粒细胞浸润



五、病理生理

- 黄疸
- 以肝细胞性黄疸为主
- 肝性脑病 (hepatic encephalopathy)
 - 血氨及其他毒性物质的储积
 - 氨基酸比例失调
 - 假性神经递质假说
 - 其他诱发因素：一切导致血氨升高的因素，如利尿剂引起低钾、低钠血症；消化道大出血；高蛋白饮食；以及感染、镇静剂、大量放腹水等都可诱发肝性脑病
- 出血
- 肝细胞坏死可导致由肝脏合成的多种凝血因子缺乏、血小板减少



■ 急性肾功能不全 又称肝肾综合征 (hepato-renal syndrome) 或功能性肾衰竭

- 内毒素血症
- 肾血管收缩、肾缺血
- 前列腺素E₂减少
- 有效血容量下降
- 肾损害多是功能性的，但亦可发展为急性肾小管坏死

■ 肝肺综合征

- 慢性病毒性肝炎和肝硬化患者可出现气促、呼吸困难、肺水肿、间质性肺炎、盘状肺不张、胸腔积液和低氧血症等病理和功能改变，统称为肝肺综合征

■ 腹水



六、临床表现



6.1 潜伏期

- 甲型肝炎潜伏期平均为 30 d (5~45 d)
- 乙型肝炎潜伏期平均为 70 d (30~180 d)
- 丙型肝炎潜伏期平均为 50 d (15~150 d)
- 戊型肝炎潜伏期平均40 d (10~70 d)
- 丁型肝炎的潜伏期尚未确定，可能相当于乙型肝炎的潜伏期



6.2 急性肝炎

- 黄疸前期 起病急，有畏寒、发热、全身乏力、食欲不振、厌油、恶心、呕吐、腹痛、肝区痛、腹泻、尿色逐渐加深，至本期末呈浓茶状。本期持续1~21d，平均5~7d
- 黄疸期 自觉症状可有所好转、发热减退，但尿色继续加深，巩膜、皮肤出现黄染，约于2周内达高峰。可有大便颜色变浅、皮肤瘙痒、心动徐缓等梗阻性黄疸表现。肝肿大至肋下1~3cm，有充实感，有压痛及叩击痛。部分病例有轻度脾肿大。本期持续2~6周
- 恢复期 黄疸逐渐消退，症状减轻以至消失，肝、脾回缩，肝功能逐渐恢复正常。本期持续2周至4个月，平均1个月



6.3 慢性肝炎



6.3.1 轻度慢性肝炎

- 过去称为慢性迁延性肝炎
- 急性肝炎迁延半年以上，反复出现疲乏、头晕、消化道症状
- 肝区不适、肝肿大、压痛，可有轻度脾肿大，少数患者可有低热
- 肝功能显示血清转氨酶反复或持续升高
- 肝活检仅有轻度肝炎病理改变，也可有轻度纤维组织增生，病程迁延可达数年
- 病情虽有波动，但总的趋势是逐渐好转以至痊愈



6.3.2 中度慢性肝炎

- 病程超过半年
- 各项症状（消化道症状如厌食、恶心、呕吐、腹胀、腹泻等；神经症状如乏力、萎靡、头晕、失眠及肝区痛等）明显
- 肝肿大，质地中等以上，可伴有蜘蛛痣、肝掌、毛细血管扩张或肝病面容，进行性脾肿大
- 肝功能持续异常，尤其是血浆蛋白改变，肝脏纤维化指标升高
- 或伴有肝外器官损害，自身抗体持续升高等特征
- 肝活检有轻型慢性活动性肝炎的病理改变



6.3.3 重度慢性肝炎

- 除上述临床表现外，还具有早期肝硬化的肝活检病理改变与临床上代偿期肝硬化的表现



0.4 重型肝炎 (hepatitis gravis)

- 本型约占全部病例的 0.2%—0.5%，但病死率甚高；所有5型肝炎病毒感染均可导致重型肝炎



6.4.1 急性重型肝炎

■ 亦称暴发型肝炎（fulminant hepatitis）

■ 发病多有诱因

- 起病后未适当休息
- 营养不良
- 嗜酒或服用损害肝脏药物
- 妊娠或合并感染

■ 起病10d以内出现:

- 黄疸迅速加深
- 肝脏迅速缩小
- 有出血倾向
- 中毒性鼓肠
- 腹水迅速增多
- 有肝臭、急性肾功能不全（肝肾综合征）
- 不同程度的肝性脑病



6.4.2 亚急性重型肝炎

- 亦称亚急性肝坏死
 - 急性黄疸型肝炎起病 10d 以上而出现急重肝症状
 - 肝性脑病在此型中多出现于疾病的后期
 - 本型病程较长，可达数月，容易发展为坏死后肝硬化



6.4.3 慢性重型肝炎

- 亦称慢性肝炎亚急性肝坏死
- 表现同亚急性重型肝炎
- 有慢性活动性肝炎或肝硬化病史、体征及肝功能损害



6.5 淤胆型肝炎

- 亦称毛细胆管炎型肝炎
 - 主要表现为较长期间（2~4个月或更长）肝内梗阻性黄疸，如皮肤瘙痒、粪便颜色变浅、肝肿大和梗阻性黄疸的化验结果
 - 与肝外梗阻性黄疸不易鉴别



6.6 特殊人群肝炎的表现



6.6.1 小儿肝炎的特点

- 多不表现症状而成为隐性感染
- 在感染 HBV 后则容易成为无症状 HBsAg 携带者
- 有症状者一般表现较轻，以无黄疸型或迁延性肝炎为主



6.6.2 老年肝炎的特点

- 发病率较低
- 黄疸发生率高，黄疸程度较深，持续时间较长；淤胆型较多见，合并症较多
- 重型肝炎比例高，因而病死率也较高



6.6.3 妊娠期肝炎的特点

- 症状较重，尤其以妊娠后期为严重
- 消化道症状较明显
- 产后大出血多见
- 重型肝炎比例高，因而病死率也较高
- 可对胎儿有影响（早产、死胎、畸形）
- 妊娠合并戊型肝炎时病死率可高达30%以上
- 妊娠期合并乙型肝炎时，胎儿受传染的机会特别大

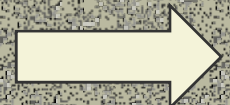


七、实验室检查



7.1 肝功能检查

- 血清酶的检测
- 血清蛋白的检测
- 血清和尿胆色素的检测
- 凝血酶原时间的检测
- 血氨浓度的检测





7.2 肝炎标记物检测



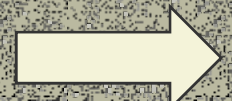
7.2.1 甲型肝炎

■ 血清标记物:

- 抗-HAV IgM阳性, 提示存在HAV现症感染
- 抗-HAV IgM阴性而抗-HAV IgG阳性时则提示过去感染HAV而产生的免疫
- 两者皆阳性时也提示现症感染。

■ 粪便标记物:

- 用组织培养或动物接种法均可从粪便中分离HAV, 两种检测均只用于科研





7.2.2 乙型肝炎

■ 血清免疫学标记物

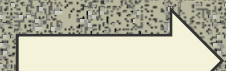
■ HBsAg与抗-HBs:

■ HBsAg阳性表明存在现症HBV感染

— HBsAg阴性不能排除HBV感染，因为可能有S基因突变株存在

■ 抗-HBs阳性提示可能通过预防接种或过去感染产生对HBV的保护性免疫

■ 抗-HBs阴性说明对HBV易感，需要注射疫苗





■ HBeAg与抗-HBe:

- HBeAg持续阳性表明存在HBV活动性复制，提示传染性较大，容易转为慢性
- 抗-HBe持续阳性提示HBV复制处于低水平，HBV DNA可能已和宿主DNA整合，并长期潜伏下来；或者出现前C区突变，HBeAg不能表达
- HBeAg与抗-HBe的转换有时是由于前C区发生突变而不一定意味着感染的减轻



■ HBcAg与抗-HBc:

- HBcAg阳性意义同HBeAg
- 抗-HBc阳性提示为过去感染或现在的低水平感染
- 高滴度抗-HBcIgM阳性则提示HBV有活动性复制



■ 分子生物学标记

■ DNAP检测:

- DNAP阳性表明HBV有活动性复制

■ HBV DNA检测:

- 血清HBV DNA阳性表明HBV有活动性复制，传染性较大
- 肝细胞内HBV DNA可用原位杂交或原位PCR法检测，阳性提示已同宿主DNA整合，并长期潜伏下来

■ 免疫组织化学标记物检测:

- 用免疫组化方法来检测肝组织细胞内HBsAg或HBcAg，以辅助诊断及评价抗病毒药物的疗效



7.2.3 丙型肝炎

- 血清免疫学标记：
 - 抗-HCV是有传染性的标记而不是保护性抗体
 - 抗-HCV于丙型肝炎恢复或治愈后仍持续存在
 - 抗-HCV IgM主要存在于急性期及慢性HCV感染病毒活动复制期。抗-HCV IgG则可长期存在
- 分子生物学标记：
 - 血清 HCV RNA的定量检测用于评价抗病毒药物疗效
- 免疫组织化学标记物检测



7.2.4 丁型肝炎

- 血清免疫学标记：
 - 检测血清 HD Ag和抗-HDV
- 免疫组织化学检测：
 - 用免疫组织化学法可在肝活检标本中肝细胞核和胞浆内检出HD Ag
- 分子生物学标记：
 - 可用 HDV cDNA探针检测血清中 HDV RNA



7.2.5 戊型肝炎

- 血清免疫学标记：
 - 检测抗-HEV IgM及抗-HEV IgG
- 分子生物学标记物检测：
 - 用 RT-PCR法检测粪便中 HEV RNA已获得成功，但未作为常规
- 直接检测粪便中HEV：
 - 可用免疫荧光法或免疫电镜法直接检测，也未作为常规



7.3 肝活体组织检查（肝活检）

- 肝活检病理组织学检查能准确判断慢性肝炎患者所处的病变阶段及判断预后
- 同时可进行免疫组织化学检测及分子免疫学检测如原位杂交和原位PCR等检测以明确所患肝炎的病毒型别



7.4 其他检查

- 超声检查
- 血液常规检查
- 尿液常规检查



八、并发症和后果

- 甲型与戊型肝炎仅引起急性肝炎，少数发展为重型肝炎而不转为慢性，合并症少见
- 乙型肝炎并发症多，可累及多个系统
- 肝硬化是乙型和丙型肝炎的重要后果
- 乙型肝炎重叠感染HAV、HCV、HDV或HEV均可使病情加重
- 乙型肝炎在我国是肝细胞癌的主要病因



九、诊断

- 流行病学资料
- 临床诊断
 - 急性肝炎
 - 慢性肝炎
 - 炎症活动度
 - 肝功能损伤程度
 - 胶原合成度
 - 重型肝炎
- 病原学诊断：甲型、乙型、丙型、丁型、戊型
- 病理学诊断



十、鉴别诊断

- 其他原因引起的黄疸
 - 溶血性黄疸
 - 肝外梗阻性黄疸
- 其他原因引起的肝炎
 - 其他病毒引起的肝炎
 - 感染中毒性肝炎
 - 药物引起的肝损害
 - 酒精性肝病
 - 血吸虫性肝病
 - 肝豆状核变性 (Wilson病)



十一、预后

■ 急性肝炎

甲型肝炎预后良好，大多数患者于3个月内恢复健康。戊型肝炎病死率一般为1%~2%，最高达12%。妊娠后期合并戊型肝炎病死率10%~20%，最高达39%。

■ 慢性肝炎

轻度慢性肝炎一般预后良好，仅少数转为肝硬化。中度慢性肝炎预后较差，其中较大部分转为肝硬化，小部分转为肝细胞癌，后者多同时伴有或经过肝硬化过程。重度慢性肝炎相当于早期肝硬化，容易发展为慢性重型肝炎或失代偿期肝硬化。

■ 重型肝炎

预后不良，病死率达70%以上。年龄较小、治疗及时、无并发症者病死率较低。

■ 淤胆型肝炎

急性淤胆型肝炎预后较好，通常病程延长至8周以上，最后恢复健康。慢性淤胆型肝炎容易转变为胆汁性肝硬化，预后较差。



十二、治疗

- 病毒性肝炎目前还缺乏可靠的特效治疗方法，各型肝炎的治疗原则均以足够的休息、营养为主，辅以适当药物，避免饮酒、过劳和损害肝脏药物。各临床类型肝炎的治疗重点则有所不同。



12.1 急性肝炎

- 以一般及支持疗法为主。应强调早期卧床休息，至症状明显减退，可逐步增加活动。初感染的急性黄疸型肝炎患者，于隔离期（甲型肝炎至起病后3周，乙型肝炎至HBsAg阴转，丙型肝炎至HCV RNA阴转，戊型肝炎至发病后2周）满，临床症状消失，血清总胆红素在 $17.1\mu\text{mol/L}$ 以下，ALT在正常值2倍以下时可以出院。但出院后仍应休息1~3个月，恢复工作后应定期复查1~3年。
- 饮食宜清淡，热量足够，蛋白质摄入争取达到每日 $1\sim 1.5\text{g/kg}$ ，适当补充维生素B族和C，进食量过少者可由静脉补充葡萄糖及维生素C。不强调高糖和低脂肪饮食。



12.2 轻度慢性肝炎

- 一般及支持疗法

- 对症治疗

- 降低转氨酶制剂，如联苯双酯、垂盆草、齐墩果酸
- 一般的非特异性护肝药物
- 特异性免疫增强剂
- 非特异性免疫增强剂

- 抗病毒治疗

- 干扰素（使用指针：①HBV在活动性复制中；②肝炎处于活动期；③HBV DNA血浓度低；④抗-HBC IgM阳性）
- 核苷类似物：拉米夫丁、泛昔洛韦、adefovir、阿糖腺苷



12.3 中度和重度慢性肝炎

- 除上述治疗以外，应加强护肝治疗，包括定期输注人血清白蛋白和血浆，其剂量和疗程视血液内白蛋白浓度而定
- 免疫调节药物也可适当选用，如注射IL-2、自体LAK细胞回输等
- 在其他疗法当中，可试用猪苓多糖注射液（并用乙肝疫苗）、山豆根注射液、香菇多糖注射液等



12.4 重型肝炎

■ 一般和支持疗法

- 患者应绝对卧床休息，密切观察病情
- 尽可能减少饮食中的蛋白质，以控制肠内氨的来源
- 进食不足者，可静脉滴注10%~25%葡萄糖溶液，补充足量维生素B、C及K
- 静脉输入人血浆白蛋白或新鲜血浆
- 注意维持水和电解质平衡



12.4.1 对症治疗（一）

■ 出血的防治

- 使用足量止血药物，输入新鲜血浆、血液、血小板或凝血酶原复合物等。可用雷尼替丁防止消化道出血。如发生DIC，可考虑静脉滴注丹参注射液或低分子右旋糖酐等以改善微循环。

■ 肝性脑病的防治

- 氨中毒的防治
- 恢复正常神经递质
- 维持氨基酸平衡
- 防治脑水肿



12.4.2 对症治疗（二）

- 继发感染的防治
- 急性肾功能不全的防治
- 促进肝细胞再生的措施
 - 高血糖素+胰岛素疗法
 - 促肝细胞生长因子（p-HGF）
- 肝移植



12.5 淤胆型肝炎

- 可试用泼尼松 $40\sim 60\text{mg}/\text{d}$ 口服或静脉滴注地塞米松 $10\sim 20\text{mg}/\text{d}$ ；2周后如血清胆红素显著下降，则逐步减量。如不显效时应停药作进一步检查，以排除肝外梗阻性黄疸。



十三、预防

■ 控制传染源

- 患者的隔离
- 携带者的管理

■ 切断传播途径

- 甲型和戊型肝炎重点在搞好卫生措施
- 乙、丙、丁型肝炎重点在于防止通过血液和体液的传播

■ 保护易感人群

- 主动免疫
- 被动免疫



谢谢

