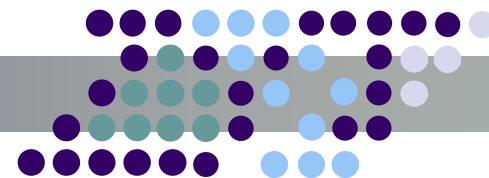


Fudan University



病毒性肝炎

Viral Hepatitis

郑英杰 PhD



复旦大学公共卫生学院流行病学教研室

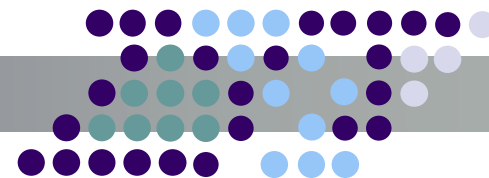
地址:上海市东安路130号

邮政编码:200032

Tel/ Fax:021-54237052

Email:yjzheng@shmu.edu.cn

Fudan University



概述

郑英杰 PhD



复旦大学公共卫生学院流行病学教研室

地址:上海市东安路130号

邮政编码:200032

Tel/ Fax:021-54237052

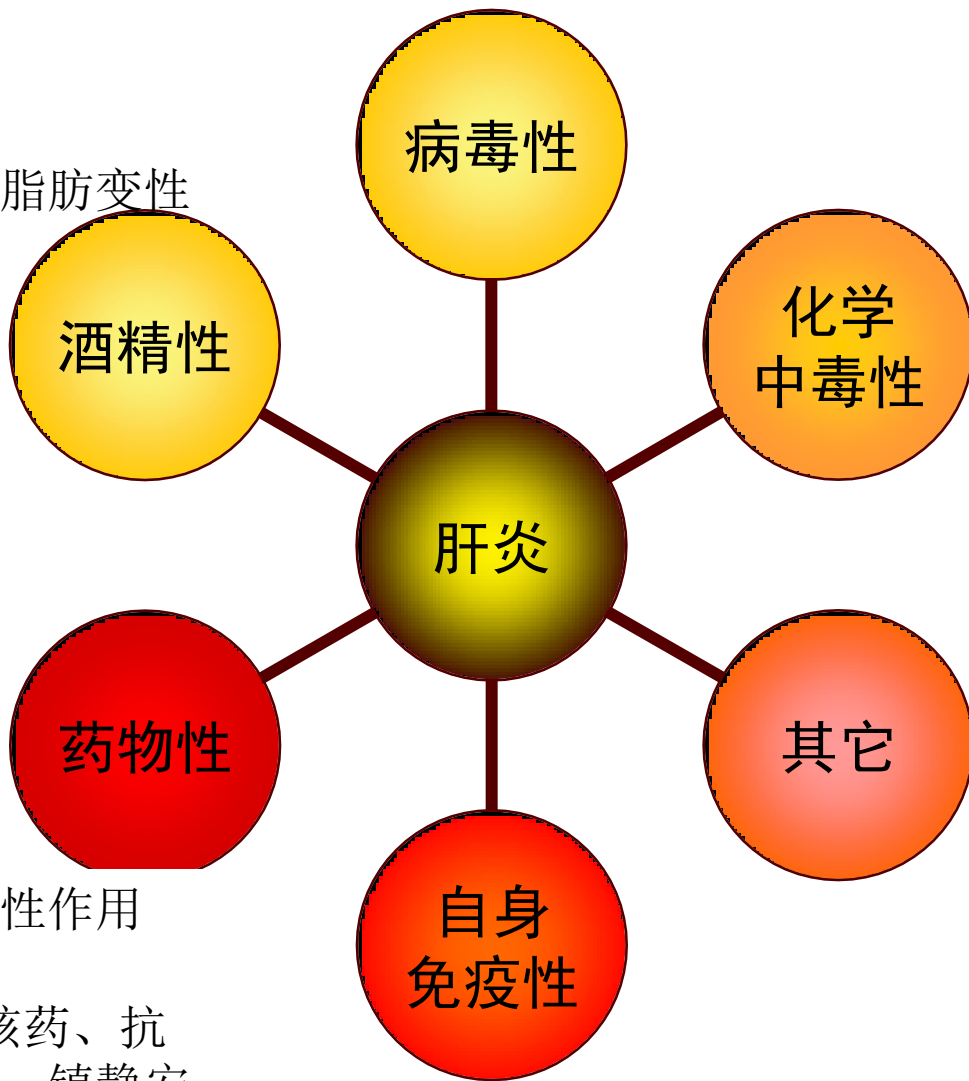
Email:yjzheng@shmu.edu.cn



肝炎：肝脏炎症病变的总称

长期或大量饮酒：

1. 直接致肝细胞损伤
2. 酒精性脂肪肝
3. 营养不良：肝细胞脂肪变性



直接肝细胞损伤

1. 脂肪肝；
2. 其他病原体感染 (钩端螺旋体病、

1. 剂量依赖性的肝毒性作用
2. 过敏反应

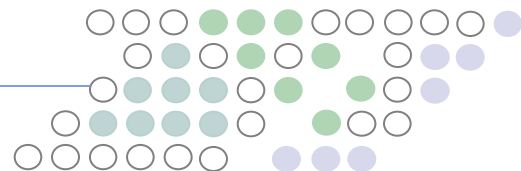
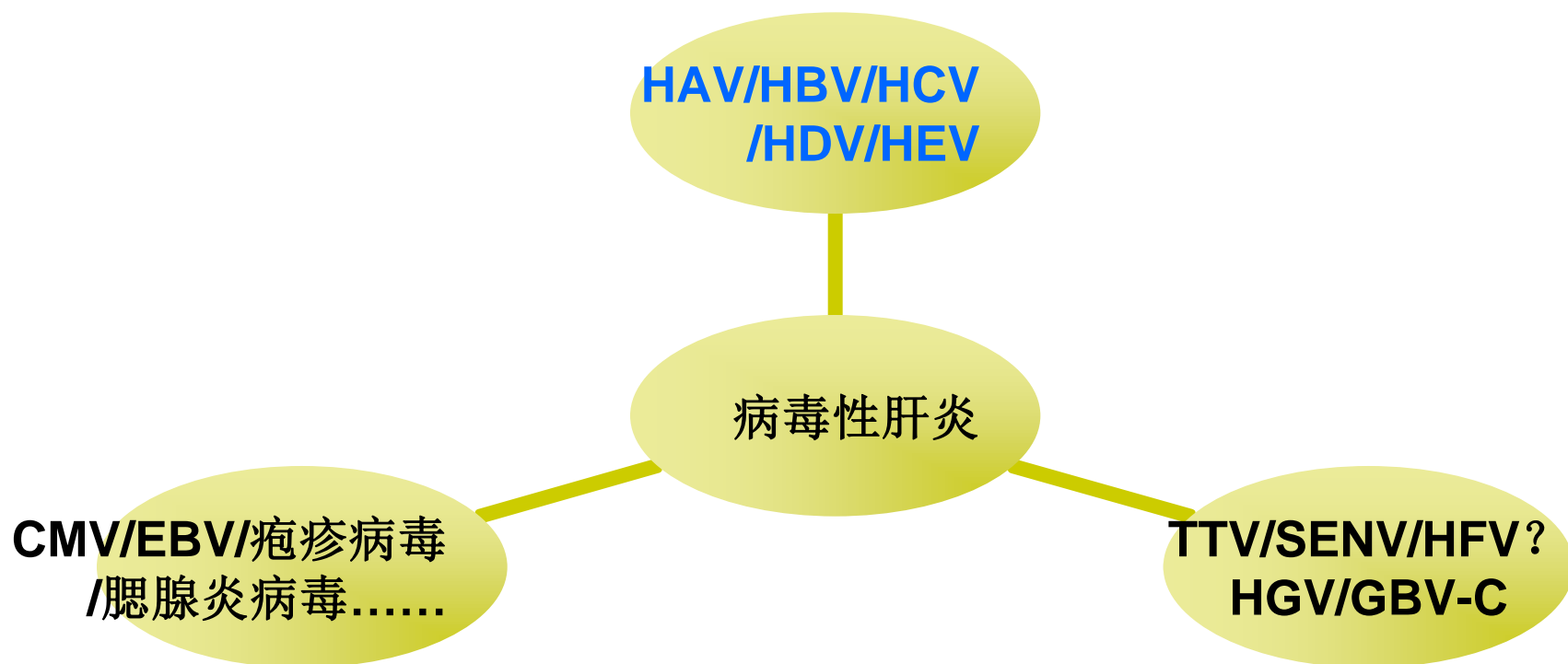
免疫抑制剂、抗结核药、抗甲亢药、抗菌药物、镇静安眠麻醉药、解热镇痛药

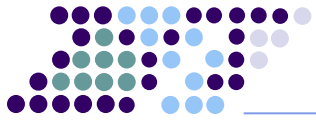
自身免疫性疾病的器官损害



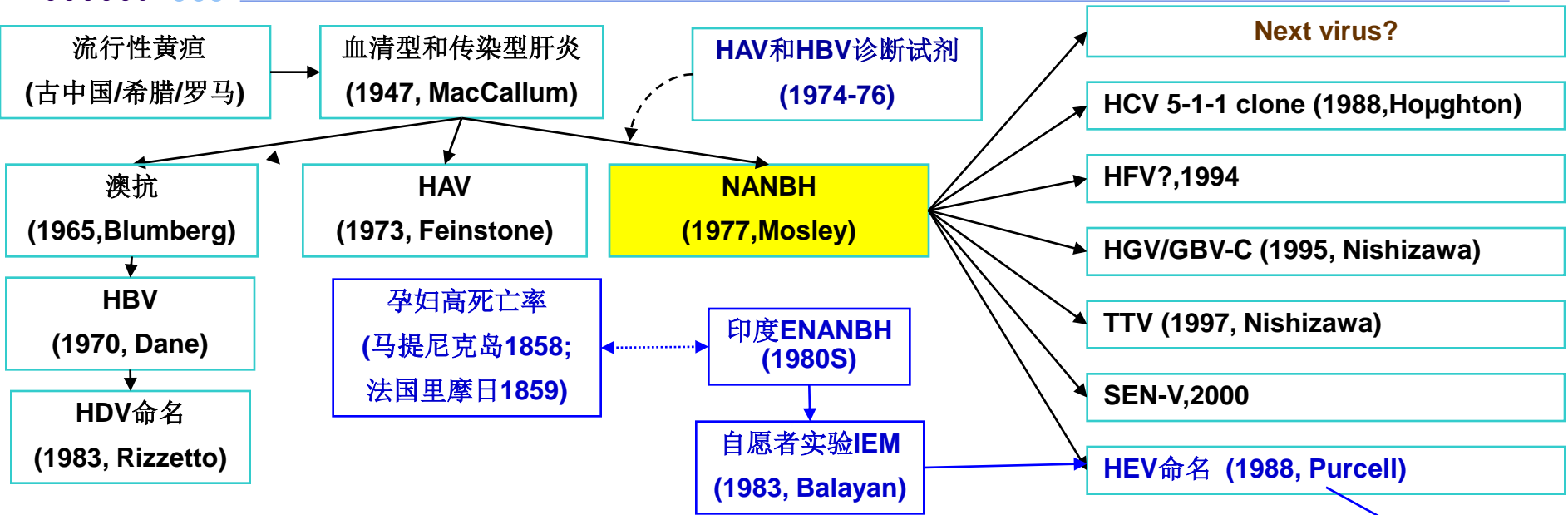
病毒性肝炎

- 由多种肝炎病毒引起的、以肝脏炎症和坏死性病变为主的一组传染病。

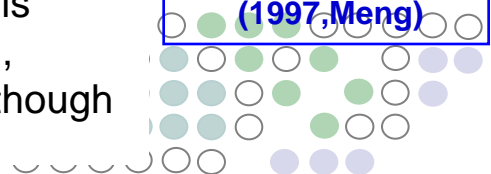
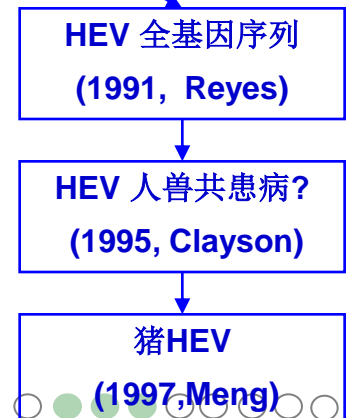


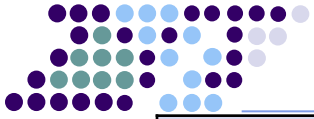


从黄疸→病毒性肝炎：一个古老的疾病



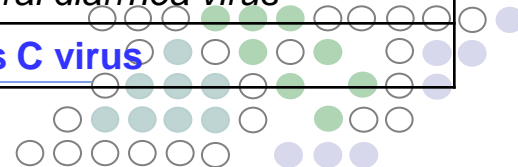
- 公元前4世纪，流行性黄疸(Epidemic jaundice):古希腊医生希波克拉底(Hippocrate)在其著作《Of Internal Affections》记载；
- 19世纪末和20世纪初，Legg、Hirsch和Cockayne记载了icterus epidemius；
- 1942年Voget与Cameron志愿者实验：肝炎的病毒病因学说。
 - 1943年JAMA使用了卡他性黄疸(Catarrhal jaundice)
 - 直到20世纪中叶才得到内科医生的广泛接受；
 - 1947年MacCallum分甲、乙型肝炎，1973年被WHO采纳。
- In other epidemics, it is the **pregnant** women who suffer; and whenever this epidemic jaundice attacks pregnant women, it seems to go hard with them, causing either serious symptoms, as delirium and coma, or death itself, although the non-pregnant women and the men recover without trouble.





ICTV classification

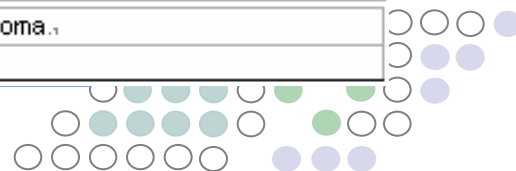
Order	Family	Genus	Type Species
Mono -negavirales	<i>Picornaviridae</i> (小RNA病毒科)	<i>Enterovirus</i>	<i>Poliovirus</i>
		<i>Rhinovirus</i>	<i>Human rhinovirus A</i>
		Hepatovirus (肝病毒属)	Hepatitis A virus
		<i>Cardiovirus</i>	<i>Encephalomyocarditis virus</i>
		<i>Aphthovirus</i>	<i>Foot-and-mouth disease virus</i>
		<i>Parechovirus</i>	<i>Human parechovirus</i>
	<i>Arenaviridae</i> (沙状病毒科)	<i>Arenavirus</i>	<i>Lymphocytic choriomeningitis virus</i>
		<i>Ophiovirus</i>	<i>Citrus psorosis virus</i>
		<i>Tenuivirus</i>	<i>Rice stripe virus</i>
		Deltavirus	Hepatitis delta virus
<i>Hepeviridae</i>	Hepevirus	Hepatitis E virus	
Caudovirales	<i>Hepadnaviridae</i> (嗜肝DNA病毒科)	Orthohepadnavirus	Hepatitis B virus
		<i>Avihepadnavirus</i>	<i>Duck hepatitis B virus</i>
Nidovirales (成套病毒目)	<i>Flaviviridae</i> (黄病毒科)	<i>Flavivirus</i>	<i>Yellow fever virus</i>
		<i>Pestivirus</i>	<i>Bovine viral diarrhea virus</i>
		Hepacivirus	Hepatitis C virus

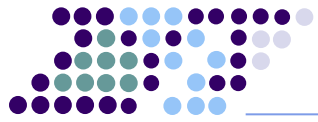




Viral hepatitis(B15-B19) in ICD-10

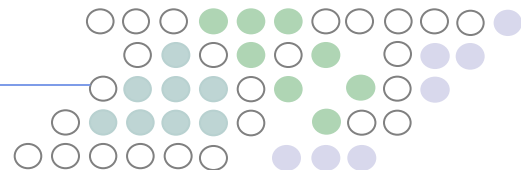
不包括:	巨细胞病毒性肝炎(B25.1)	Cytomegavirus hepatitis.
	疱疹病毒性[单纯性疱疹]肝炎(B00.8)	Herpesviral [herpes simplex] hepatitis.
	病毒性肝炎后遗症(B94.2)	Sequelae of viral hepatitis.
B15	急性甲型肝炎	Acute hepatitis A
B15.0	甲型肝炎, 伴有肝昏迷	Hepatitis A with hepatic coma.
B15.9	甲型肝炎, 不伴有肝昏迷	Hepatitis A without hepatic coma.
	(急性)(病毒性)甲型肝炎 NOS	Hepatitis A (acute)(viral) NOS.
B16	急性乙型肝炎	Acute hepatitis B
B16.0	急性乙型肝炎, 伴有 δ 因子(共同感染), 并伴有肝昏迷	Acute hepatitis B with delta-agent (coinfection) with hepatic coma.
B16.1	急性乙型肝炎, 伴有 δ 因子(共同感染), 但不伴有肝昏迷	Acute hepatitis B with delta-agent (coinfection) without hepatic coma.
B16.2	急性乙型肝炎, 不伴有 δ 因子(共同感染), 并伴有肝昏迷	Acute hepatitis B without delta-agent, with hepatic coma.
B16.9	急性乙型肝炎, 不伴有 δ 因子(共同感染), 也不伴有肝昏迷	Acute hepatitis B without delta-agent and without hepatic coma.
	(急性)(病毒性)乙型肝炎 NOS	Hepatitis A (acute)(viral) NOS.
B17	其他急性病毒性肝炎	Other acute viral hepatitis
B17.0	乙型肝炎病毒携带者的急性 δ 因子(重复)感染	Acute delta-(super) infection of hepatitis B carrier.
B17.1	急性丙型肝炎	acute hepatitis C.
B17.2	急性戊型肝炎	acute hepatitis E.
B17.8	其他特指的急性病毒性肝炎	Other specified acute viral hepatitis.
	(急性)(病毒性)非甲非乙型肝炎 NEC	Hepatitis non-A non-B (acute)(viral) NEC.
B18	慢性病毒性肝炎	Chronic viral hepatitis
B18.0	慢性乙型病毒性肝炎, 伴有 δ 因子	Chronic viral hepatitis B with delta-agent.
B18.1	慢性乙型病毒性肝炎, 不伴有 δ 因子	Chronic viral hepatitis B without delta-agent.
	(慢性)(病毒性)乙型肝炎	Chronic (viral) hepatitis B.
B18.2	慢性丙型病毒性肝炎	Chronic viral hepatitis C.
B18.8	其他慢性病毒性肝炎	Other chronic viral hepatitis.
B18.9	未特指的慢性病毒性肝炎	Chronic viral hepatitis, unspecified.
B19	未特指的病毒性肝炎	Unspecified viral hepatitis
B19.0	未特指的慢性病毒性肝炎, 伴有昏迷	Unspecified viral hepatitis with coma.
B19.9	未特指的慢性病毒性肝炎, 不伴有昏迷	Unspecified viral hepatitis without coma.
	病毒性肝炎 NOS	Viral hepatitis NOS.





肝炎按传播途径分为两类：

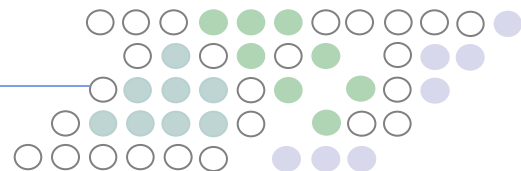
- 主要经粪 - 口途径传播：HAV和HEV，发病有季节性，可引起爆发流行，不转为慢性。
- 主要经血液传播：HBV、HCV和HDV，无季节性，多为散发，易转为慢性，少部分可发展成肝硬化和原发性肝癌。





流行与危害(全球 WHO)

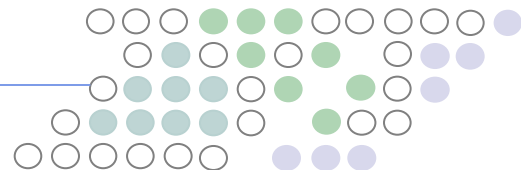
- 甲肝新发病例：约有**140**万/年
- 乙肝：20亿感染过，**3.5**亿为慢性感染者
- 丙肝：约**1.7**亿为慢性感染者
- 每年仅死于乙型肝炎及其相关慢性肝病的人数达到**100**万，其中1/3发生在中国。





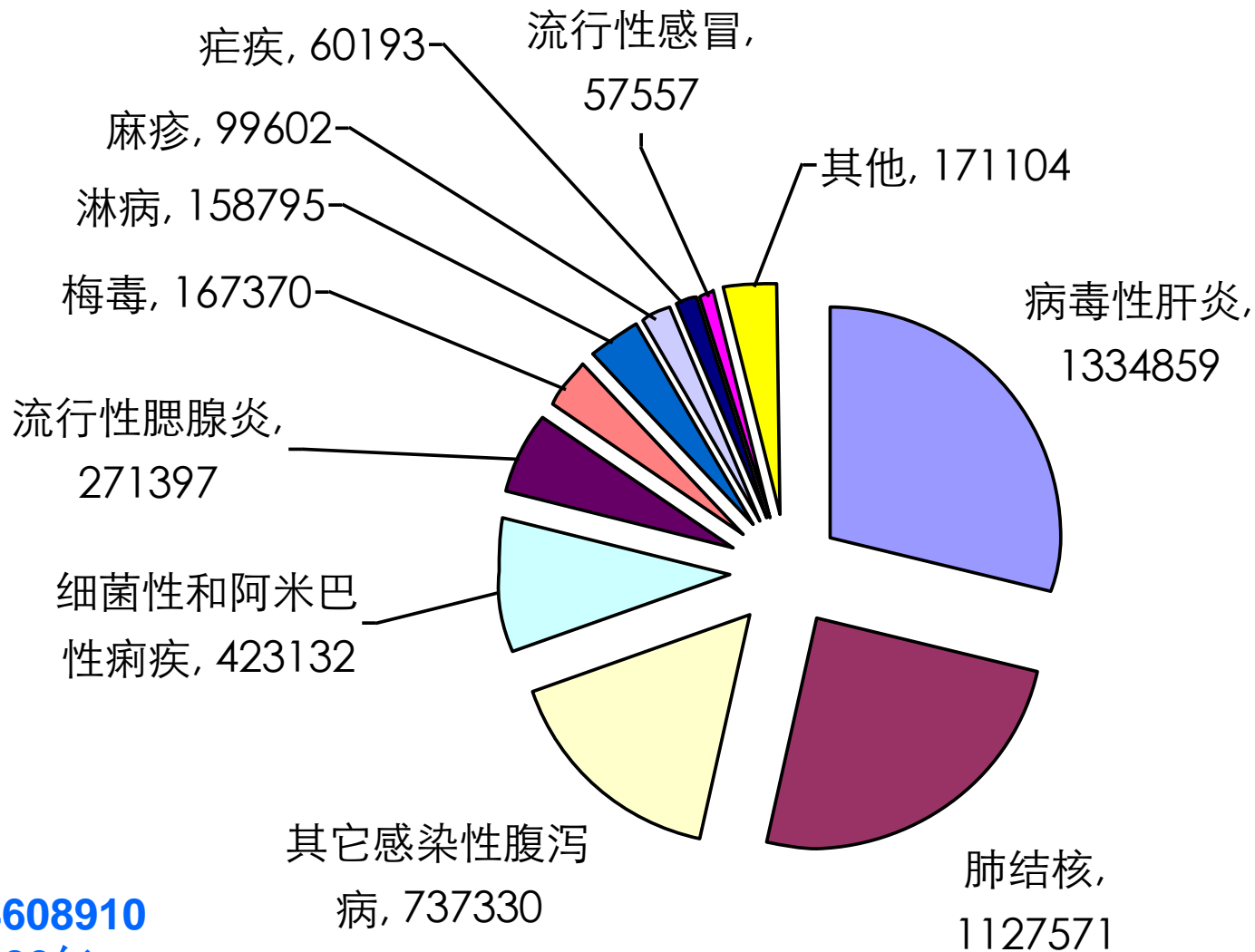
流行与危害(我国)

- 2006年法定报告传染病中，其发病率位居第一，发生急性病毒性肝炎约**133**万例，发病率约为**101/10**万。
- 有**10**亿人感染过甲型肝炎
- 有超过**1.2**亿人为乙型肝炎病毒携带者
- 是甲、乙、丙、戊型肝炎高度流行区。
- 近年来，一些地区小范围人群调查的资料显示，丁型肝炎也呈高度流行态势。

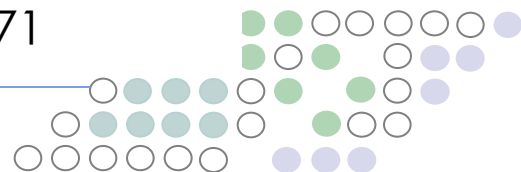


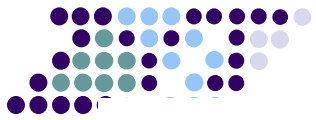


2006年法定报告传染病中前10位发病数

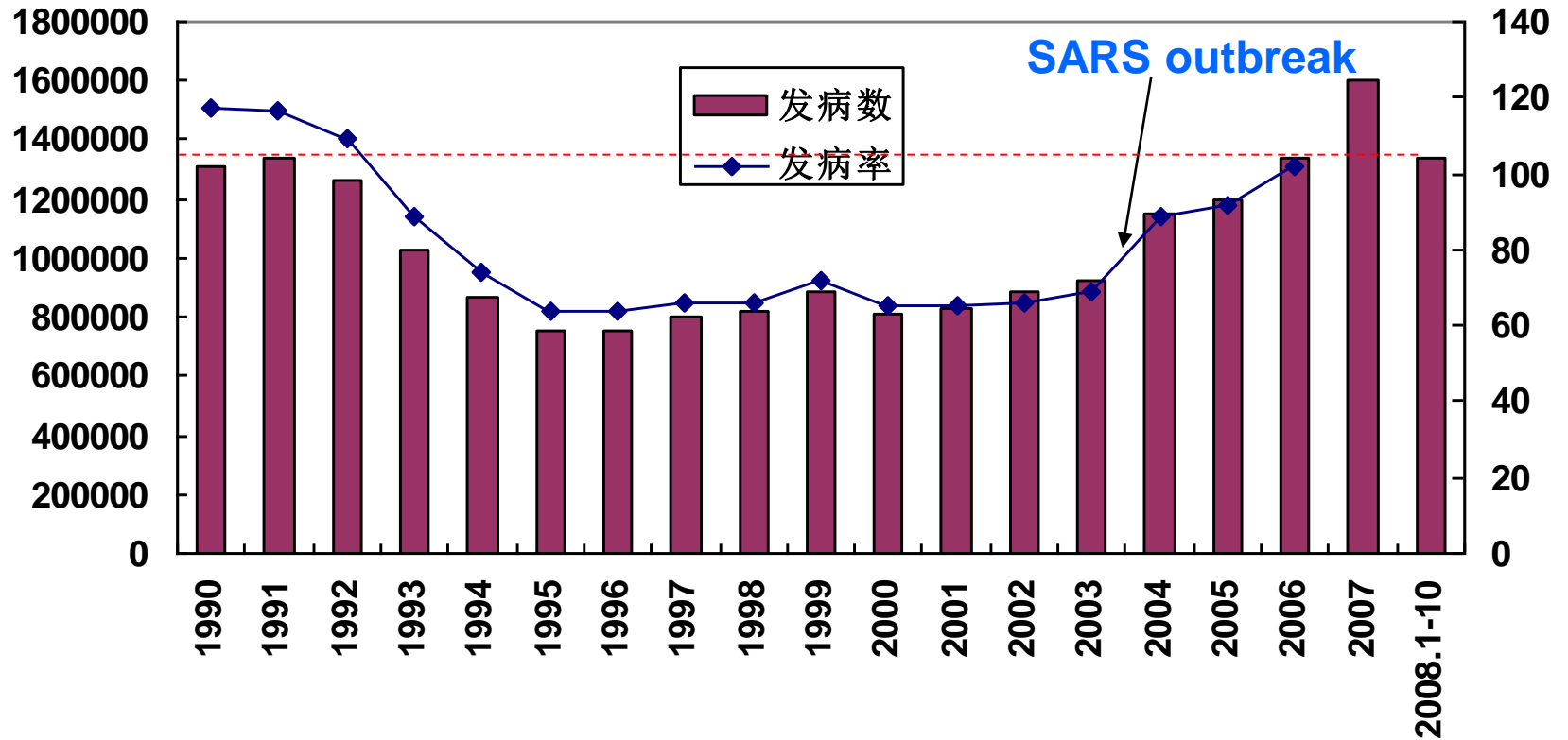


N=4608910
2006年

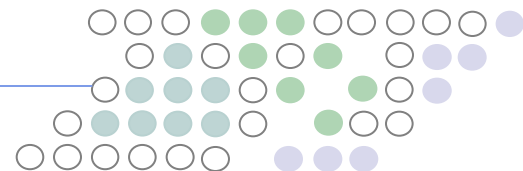




1990-2008.10病毒性肝炎发病数和发病率

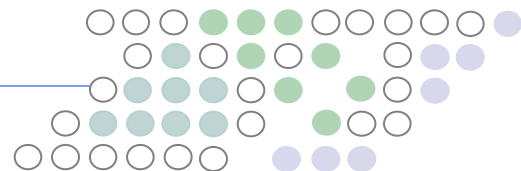
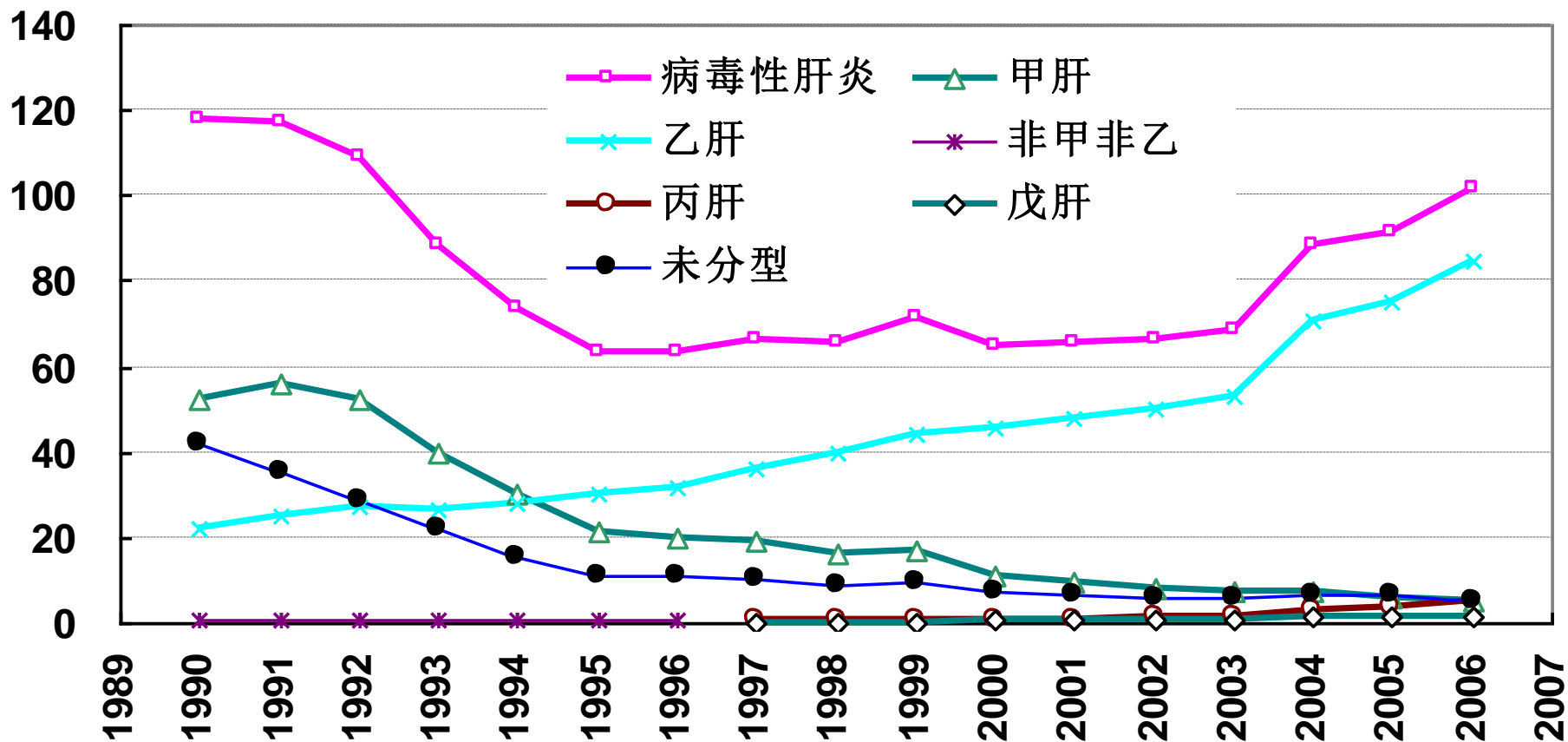


Web-base reporting system has been set up after SARS.



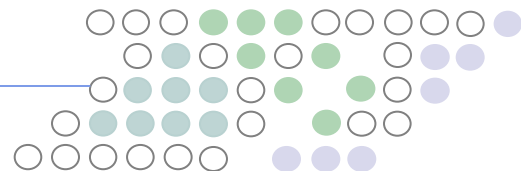
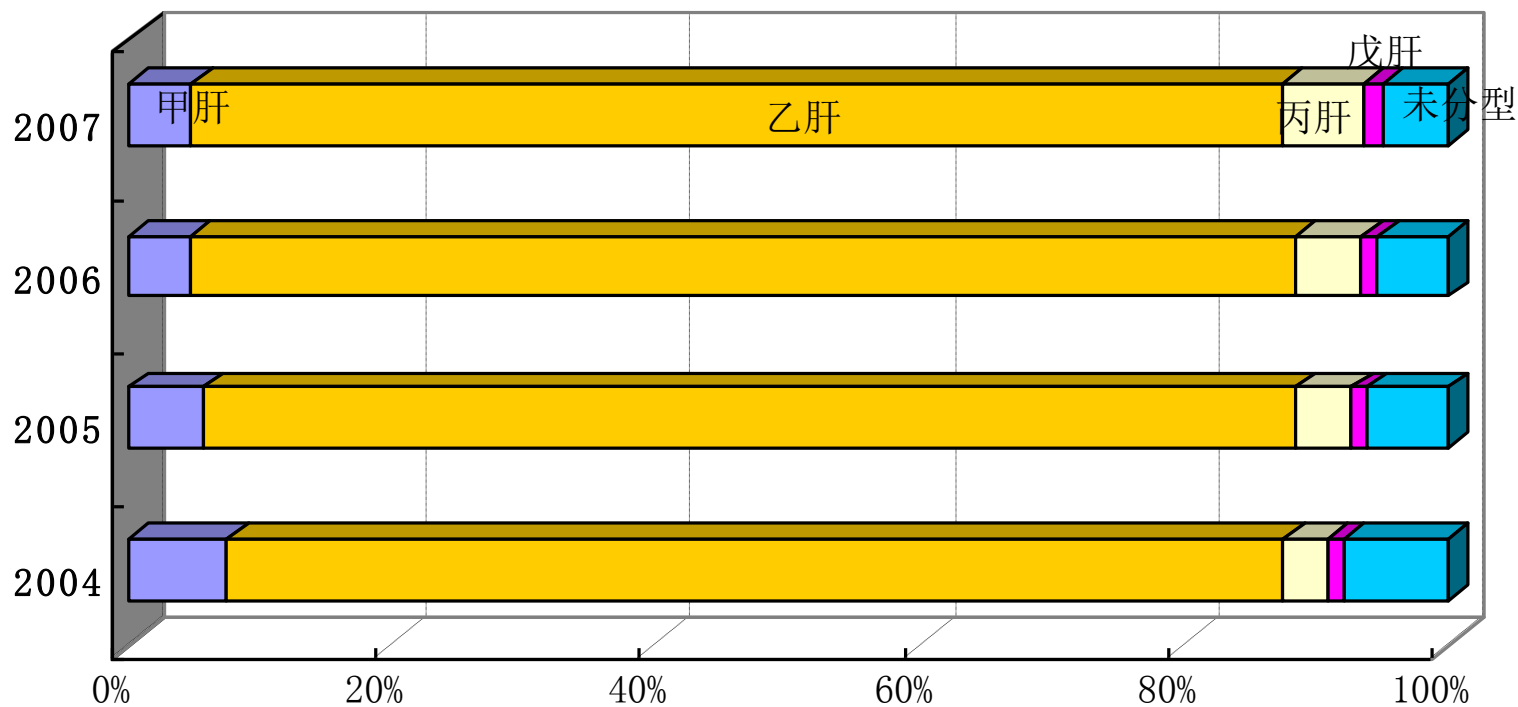


1990-2006年分型病毒性肝炎发病率



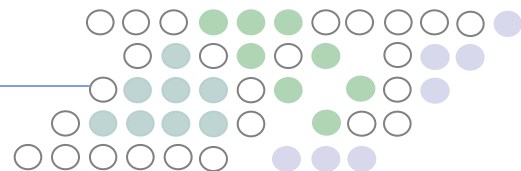
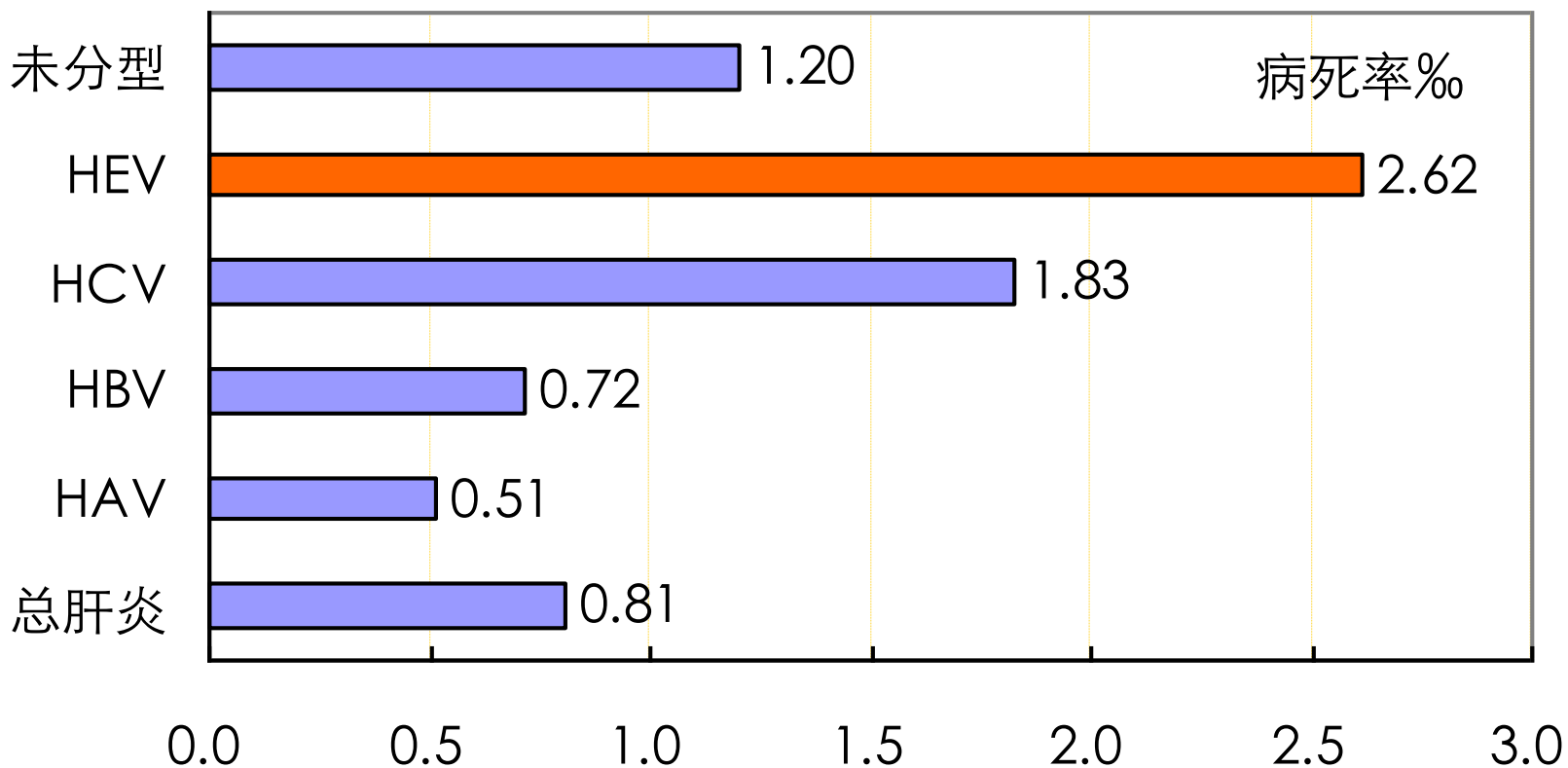


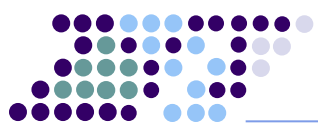
2004-2006年分型病毒性肝炎发病构成





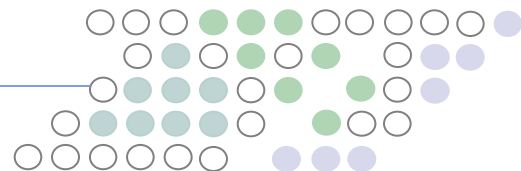
分型病毒性肝炎报告病死率





五个型别肝炎危害比较

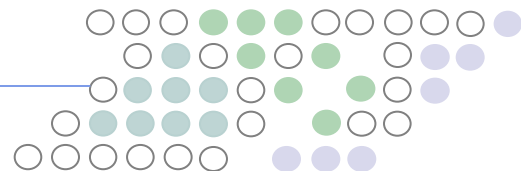
- 乙型最为常见，呈现明显上升趋势；甲型和未分型下降明显；丙型和戊型呈缓慢上升趋势。
- 乙型危害最为严重，丙型慢性化比例高；乙型和丙型慢性化是肝癌最主要的原因。
- 戊型常引起水型大爆发和食物型小流行。
- 丁型伴随乙型发生，可加重病情，促进慢性化。
- 五个型别肝炎间无交叉免疫，常可合并发生。

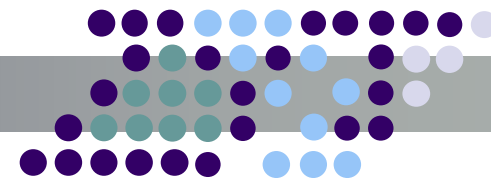




预防策略

- 病毒性肝炎的发生与经济状况、卫生条件等因素密切相关。
- 采取控制传染源、切断传播途径和保护易感人群的综合性防制措施。
- 疫苗接种预防现只有甲型和乙型肝炎疫苗。乙型肝炎疫苗经广泛应用其效果已得到充分肯定，是预防乙型肝炎最有效的手段。





甲型肝炎

郑英杰 PhD



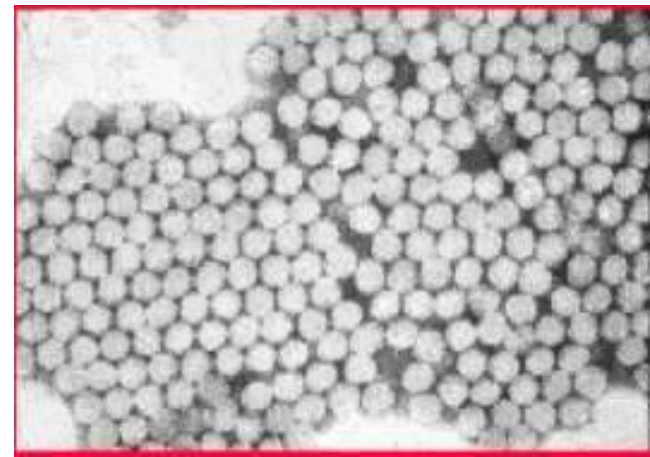
复旦大学公共卫生学院流行病学教研室

地址:上海市东安路130号

邮政编码:200032

Tel/ Fax:021-54237052

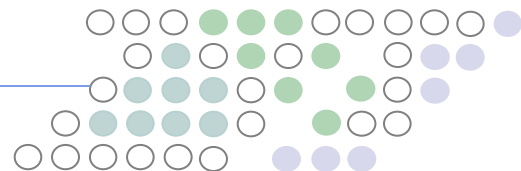
Email:yjzheng@shmu.edu.cn





概述

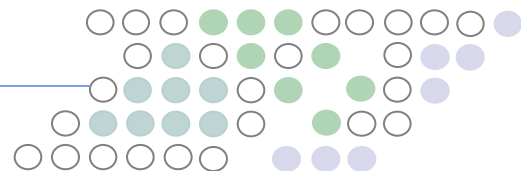
- 甲肝传播最易实现，二代病例常见。
- 人群感染率最高，在经济发达地区,如大城市呈明显下降趋势。
- 无慢性化。

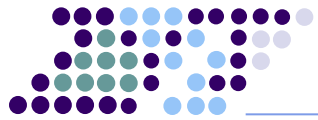




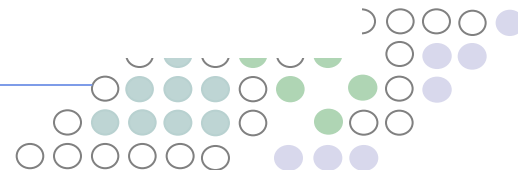
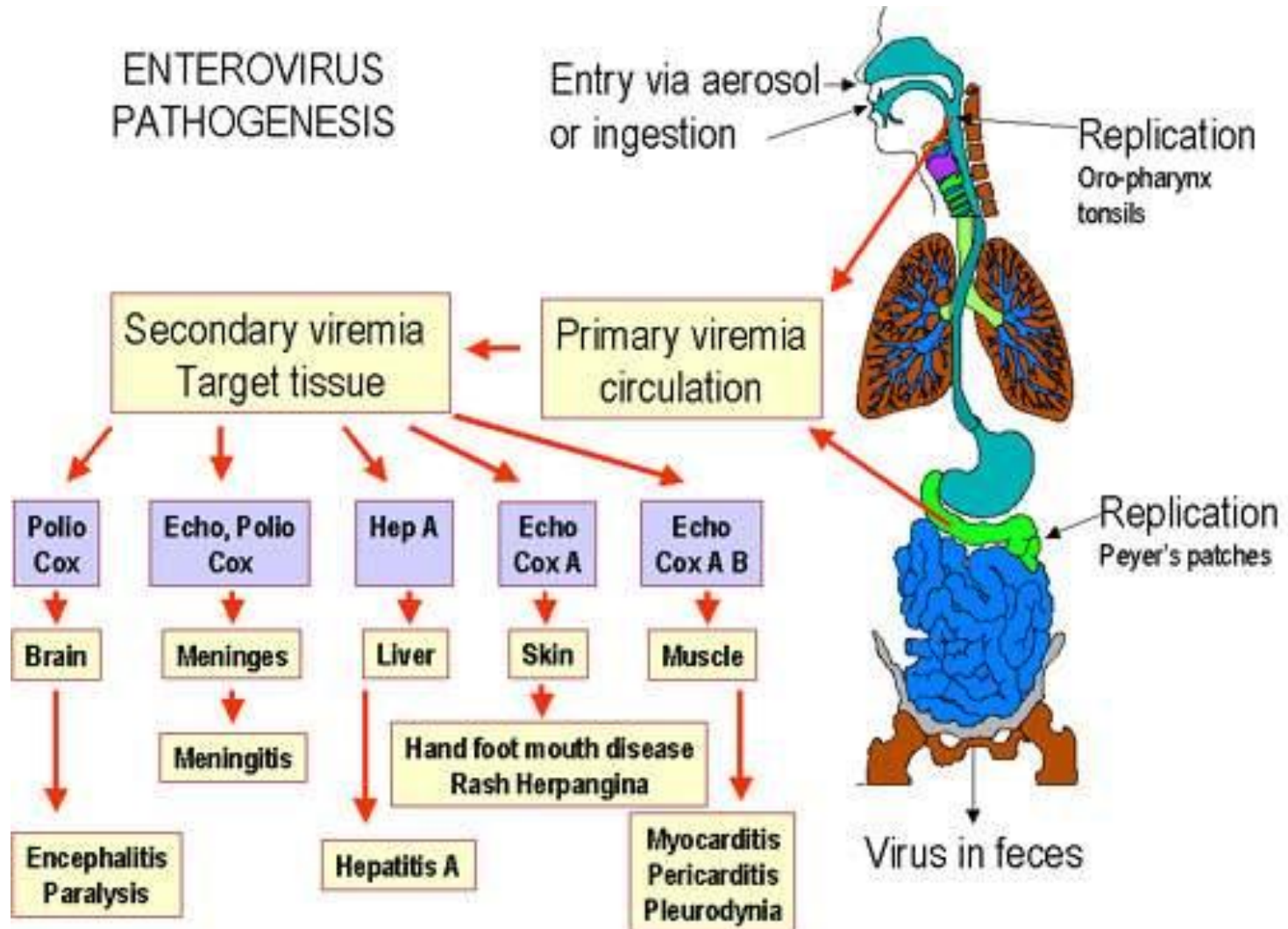
HAV特性

- 只有一个血清型和一个抗原抗体系统。主动和被动免疫简单，单一的中和抗体即可预防本病。
- 较一般肠道病毒抵抗力强，在清水中、海水中、污水中、泥土中及毛蚶等水产品中能存活数天至数月。
- 对热有较强耐受性，**60℃ 1小时**仍有感染性。
- 在**-20℃**低温条件下能存活数年并保持感染性。
- 对紫外线敏感，**100℃ 5分钟**或**121℃ 高压20分钟**可被灭活。



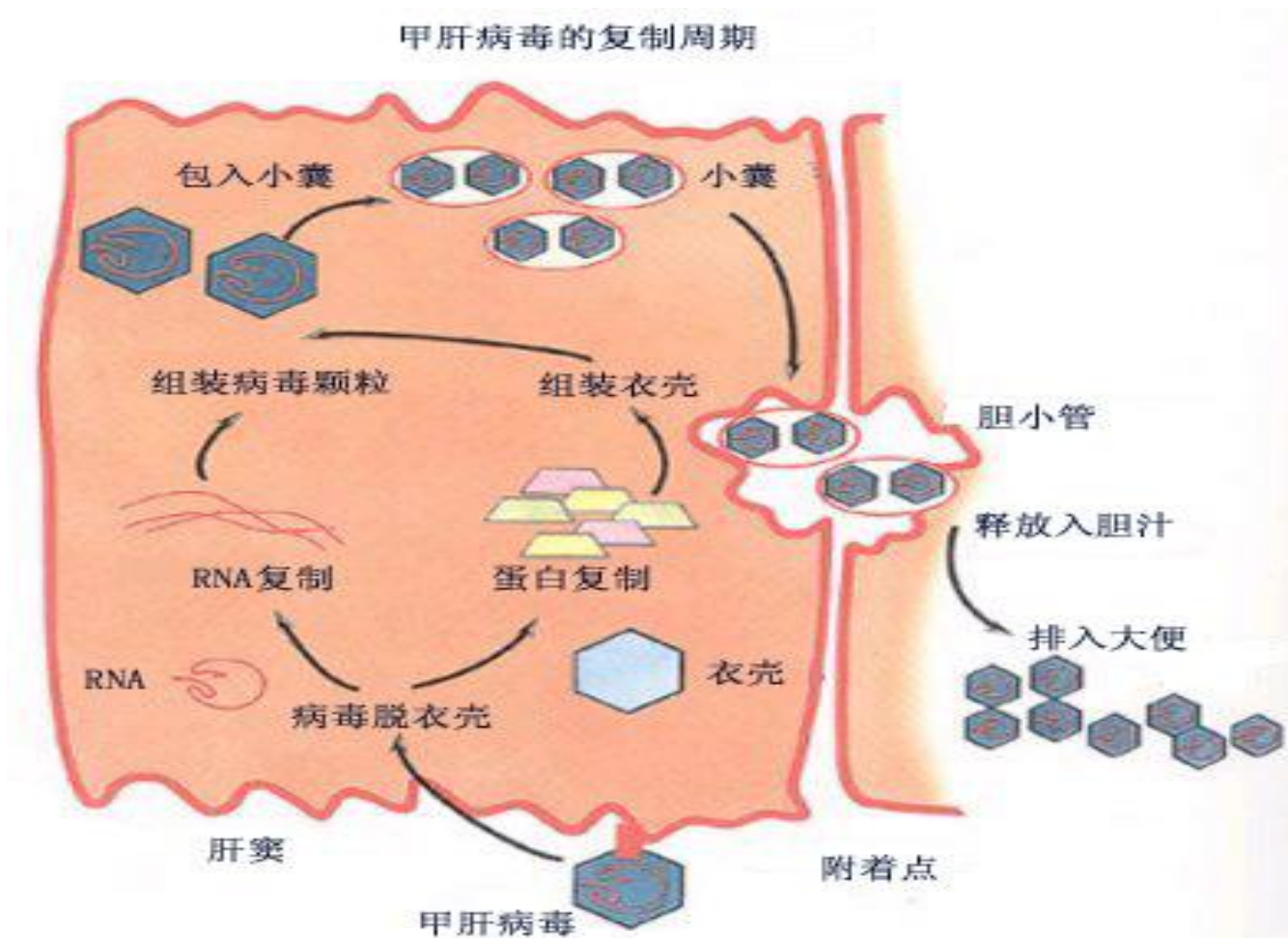


Pathogenesis of enteroviruses





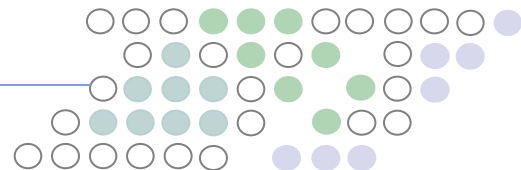
甲肝病毒的肝内复制





传染源

- 急性期病人和亚临床感染者是主要传染源。
- HAV宿主范围狭窄，仅可引起人类，黑猩猩、鹰面猴、短尾猴和一些南美狨猴等灵长类动物发病。
- 人与灵长类动物之间是否可发生相互传播，还不清楚。
- 病人排毒高峰依次在潜伏期末、临床症状初期及黄疸出现后的最初1~2天，至黄疸出现后1~2周，排毒基本停止。



感染特征

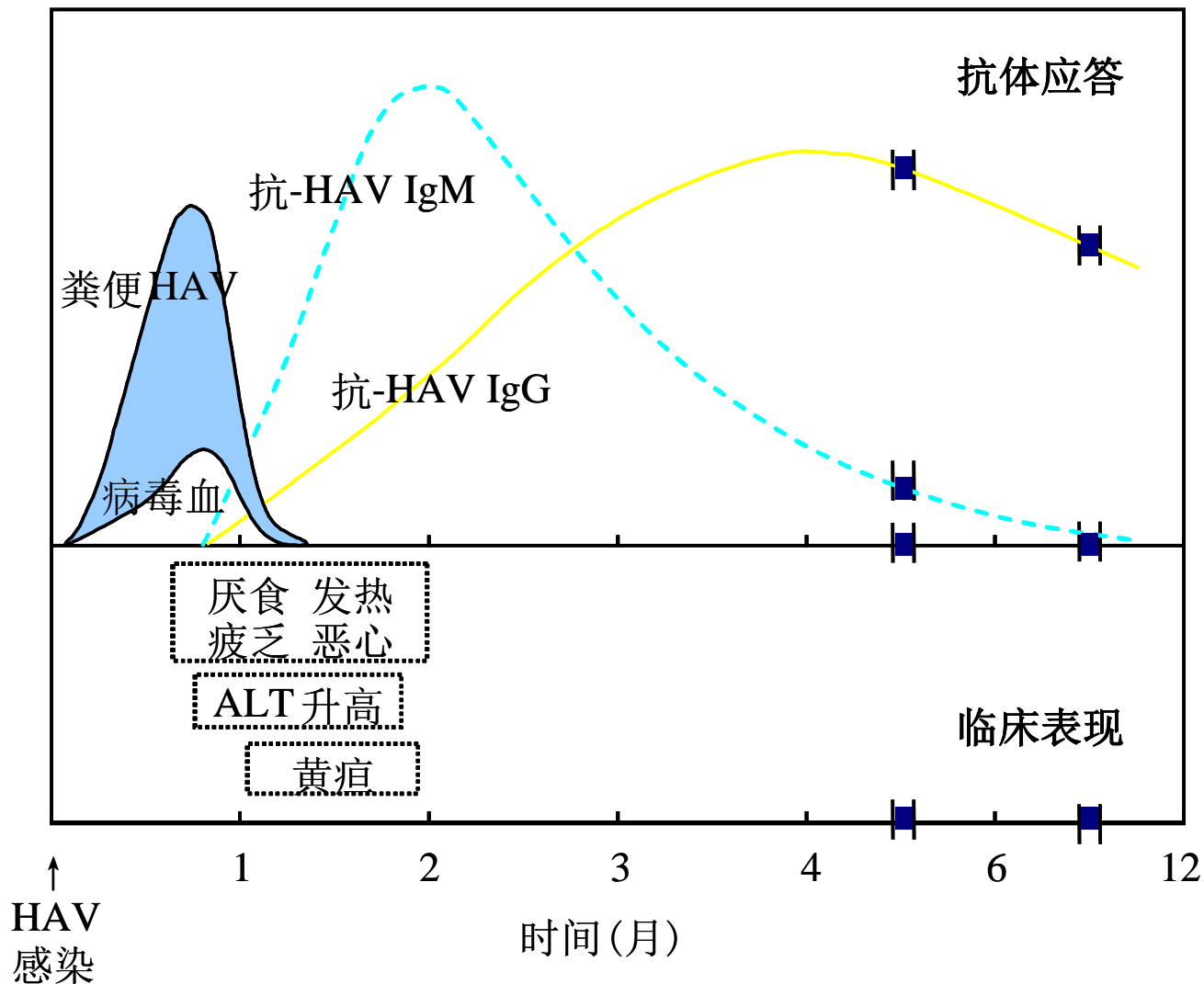
- 潜伏期一般15~50天，平均30天。
- 感染类型
 - 亚临床型
 - 临床型：急性黄疸型，急性无黄疸型，重症肝炎(占甲肝病例0.2%~0.4%)
- 感染类型与年龄密切相关

parameter	PREDICTED OUTCOME	
	Children (<5 years)	adults
Inapparent infection	80-95%	10-25%
Anicteric or icteric disease	5-20%	75-90%
Complete recovery	99+%	98+%
Chronic disease	none	
Mortality rate: * 14 years	0.1%	
15-39 years	0.3%	
* 40 years	2.1%	



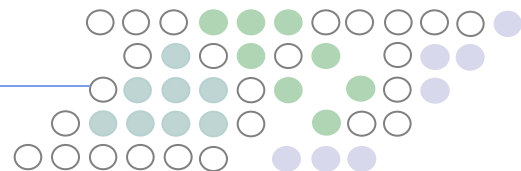


感染典型过程



抗-HAV IgM阳性指示HAV急性感染；

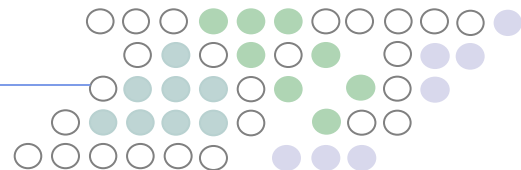
单项抗-HAV IgG阳性证明HAV既往感染。





传播途径

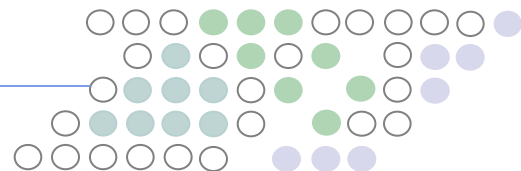
- 日常生活接触传播
- 经食物传播
- 经水传播
- 其他途径(肠道外途径):可经输血和注射传播,但少见。
- 不会发生母婴传播;不能通过尿液或鼻咽分泌物传播;不通过蚊虫叮咬传播。





人群易感性

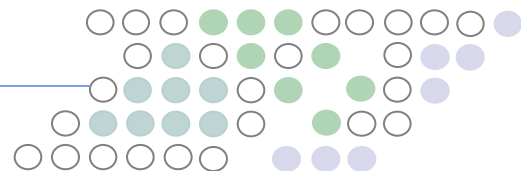
- 人对HAV普遍易感，感染后可获得持久的免疫力，再次感染极为少见。
- 人群易感性随年龄增加感染比例上升而下降。
- 2岁以内，特别是1岁以内的婴儿易感性低。出生6个月内不会发生HAV感染。

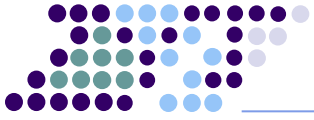




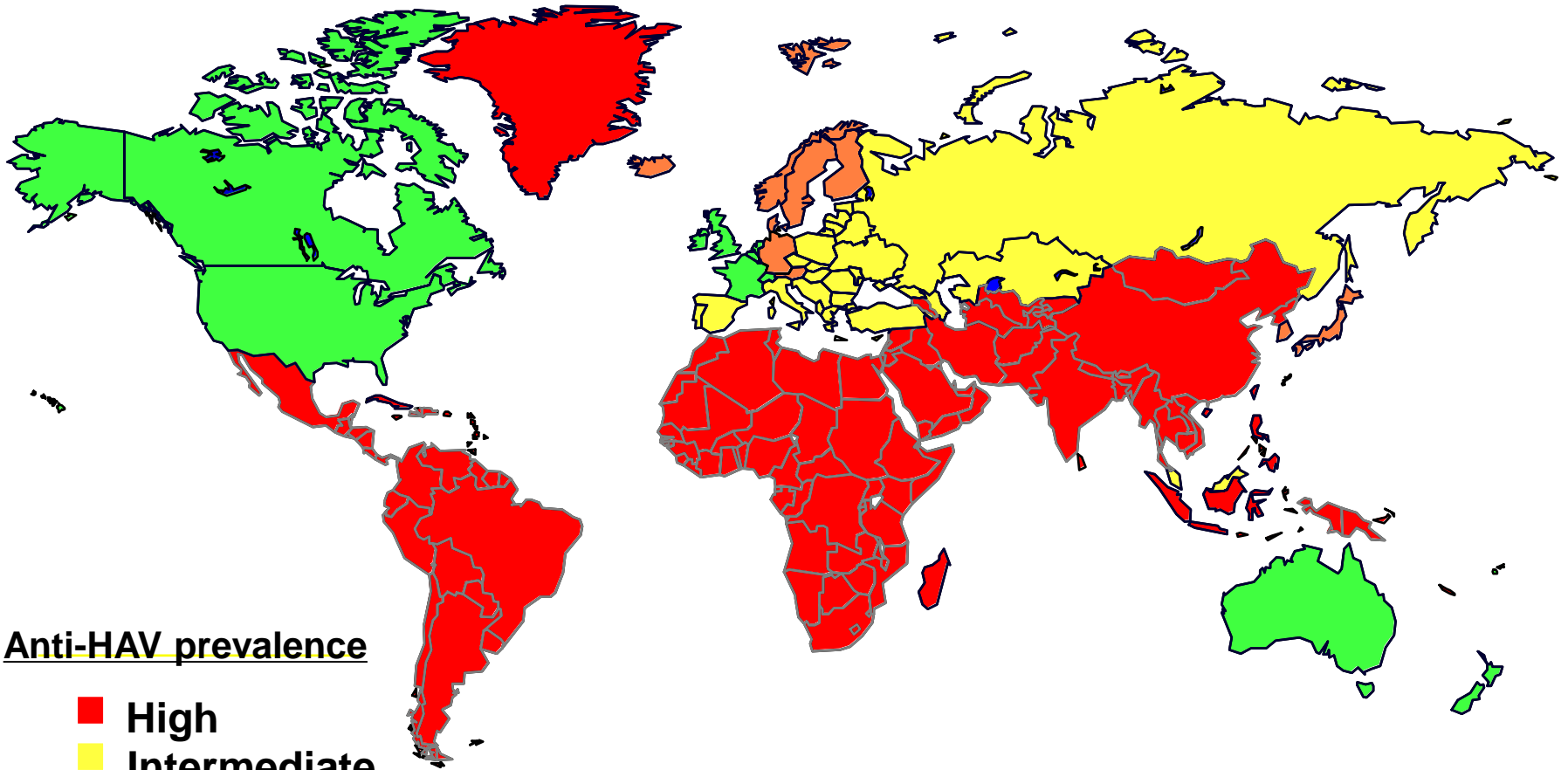
流行特征

- 广泛分布于世界各地，但流行情况不同，与经济状况、卫生条件密切相关。
- 既往发病以学龄前及学龄儿童为主，但随着生活水平提高及卫生条件改善，发病年龄后移。
- 我国属高度流行区，成人HAV平均感染率达到70%，病例还主要集中在小年龄人群。
- 发病有一定的周期性；季节多为秋末冬初。
- 经济发展、卫生条件改善，疫苗应用，人群HAV感染率下降；流行特征已发生相应改变。





全球分布



Anti-HAV prevalence

- High
- Intermediate
- Low
- Very low

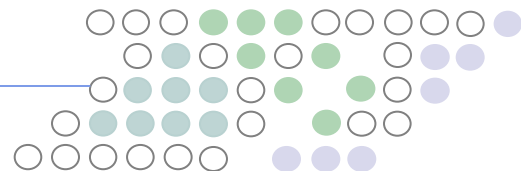
CDC, 1999





甲型肝炎在全球的传播模式

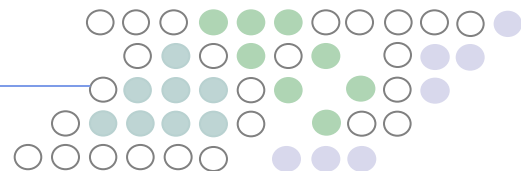
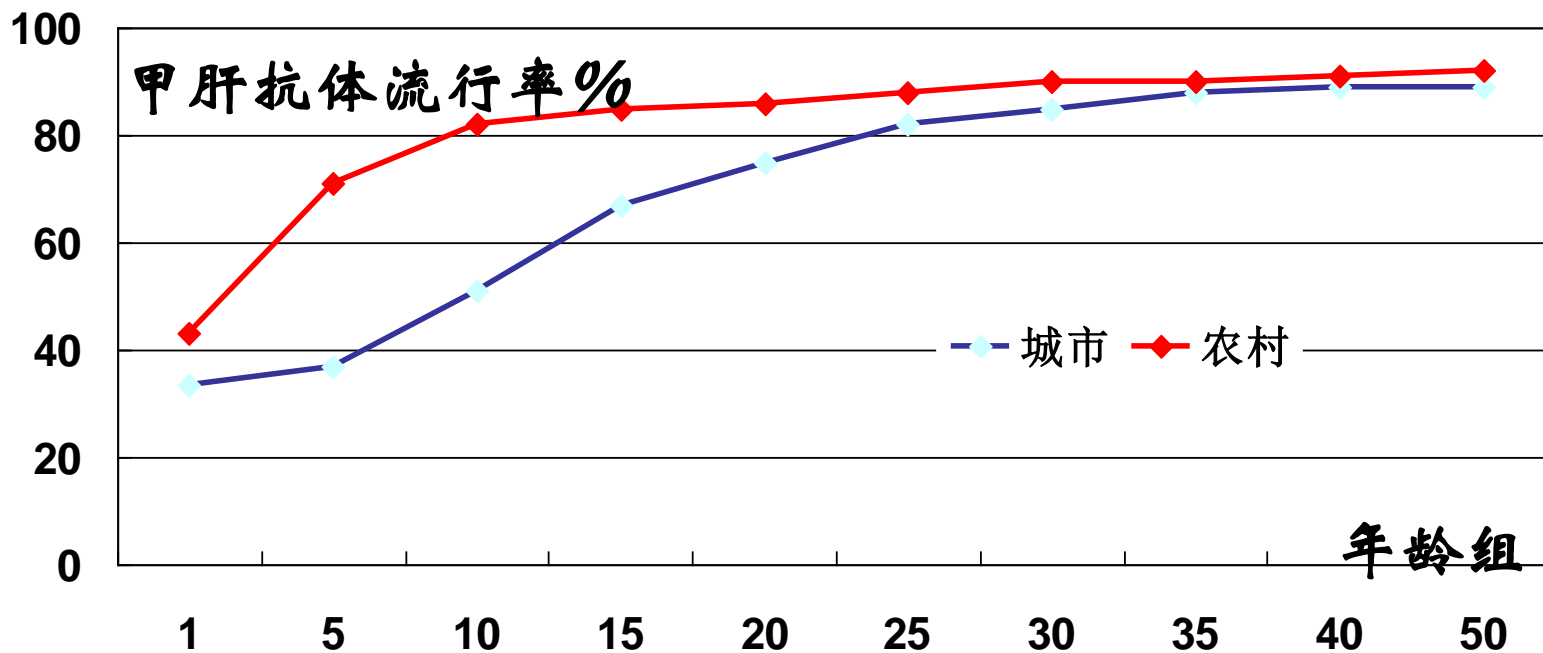
流行强度	发病率 /10万	年龄分布	传播方式
高	>100	10岁儿童>80% 成人>90%	人与人之间的传播; 不明原因爆发
中	20-80	年龄较大儿童/ 青少年	人与人之间的传播; 食物型和水型爆发
低	20	年轻成人	人与人之间的传播; 食物型和水型爆发
特低	-	成人	旅行者; 不明原因爆发





我国城乡HAV感染年龄别流行率的分布

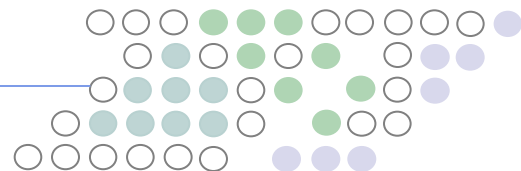
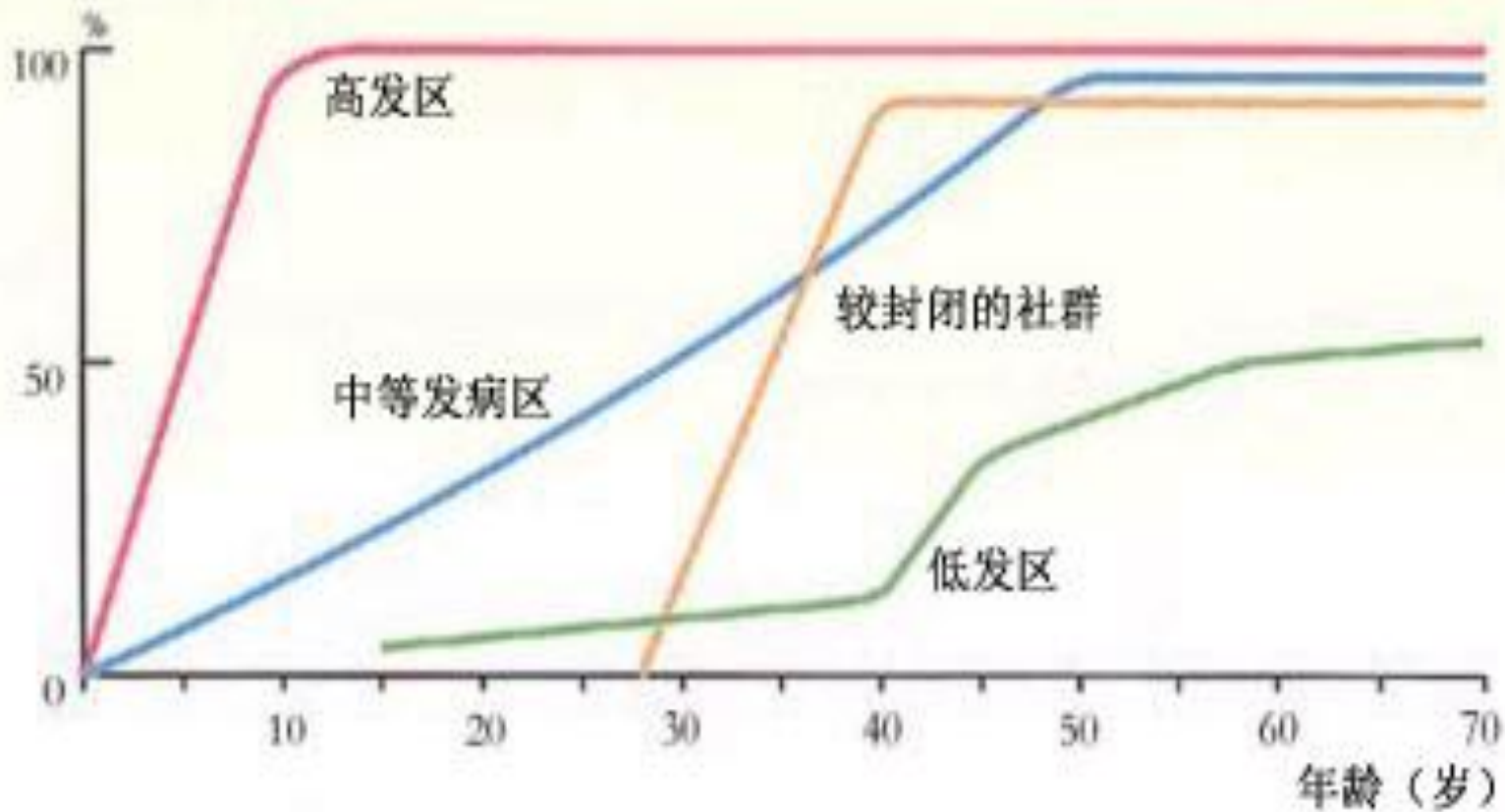
1992年全国肝炎流调结果(N=67,000)





HAV感染与年龄的相关性

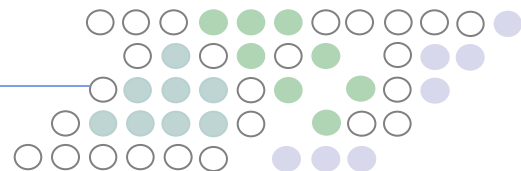
甲肝病毒抗体的阳性率

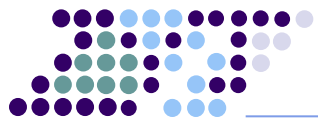




预防策略与措施

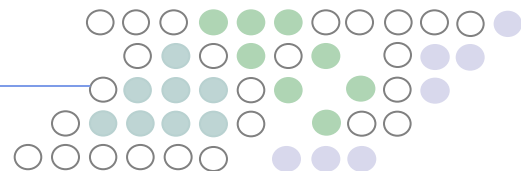
- 预防应采取以切断粪-口传播途径为主、免疫接种保护易感人群为辅的综合性措施。
- 甲肝疫苗安全性和有效性已得到充分肯定。
 - 发展中国家：不适宜普种，应结合各地甲肝流行特点及经济状况有步骤地逐渐展开。
 - 发达国家：高危人群

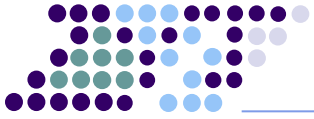




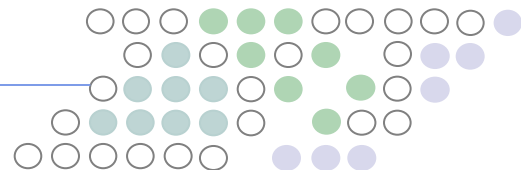
免疫预防 – 主动免疫

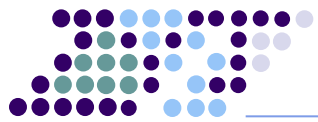
- **1992年我国开始甲型肝炎减毒活疫苗的试生产；1995年卫生部批准浙江医学科学院等三个单位正式生产，随后在全国范围内较大规模地开展了甲肝免疫接种。**
- **甲肝疫苗分为减毒活疫苗和灭活疫苗两大类。灭活疫苗原多为进口产品，自2002年开始，国产甲肝灭活疫苗Healive(孩尔来福)上市使用。**
- **减毒活疫苗：H2株\LA-1株：**
- **灭活疫苗：Havrix贺福立适、VAQTA维康特、AVAXIM巴维信、Healive孩尔来福**
- **甲乙肝联合疫苗：双福立适**





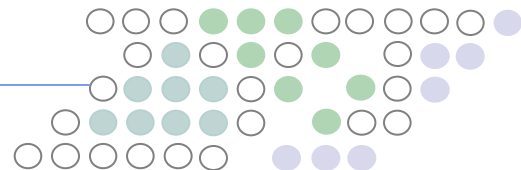
- 保护率在**90%**以上，保护期限至少在**20年**。
- 减毒活疫苗多采用**1针**、灭活疫苗多采用**2针**于上臂三角肌处皮下或肌肉注射。两针间隔时间应在**4~12月**之间。
- 甲肝灭活疫苗可与多种其他疫苗如百白破、乙肝疫苗等同时注射，不相互影响抗体应答。
- 在我国应主要针对**15岁**以下儿童使用，从事饮食行业人员、集体食堂的炊事员和托幼机构保育员也是重点接种对象。不推荐**1岁半**以内的婴儿使用。

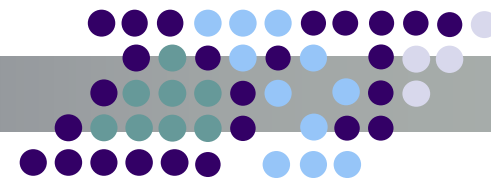




免疫预防 - 被动免疫

- 甲肝免疫球蛋白(HAIG)可预防或减少甲肝临床感染，保护率可达90%。
- 应用免疫球蛋白进行大规模暴露后预防，可以减少HAV的传播，但并不能终止暴发流行。
- 保护期限短(最长为3~5个月)。主要应用于暴露后应急预防。
- HAIG可减弱机体对减毒活疫苗的免疫应答，应避免与各类减毒活疫苗同时使用。





戊型肝炎

-- 流行病学和预防

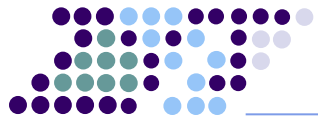
郑英杰 PhD



复旦大学公共卫生学院流行病学教研室
地址:上海市东安路130号
邮政编码:200032
Tel/ Fax:021-54237052
Email:yjzheng@shmu.edu.cn

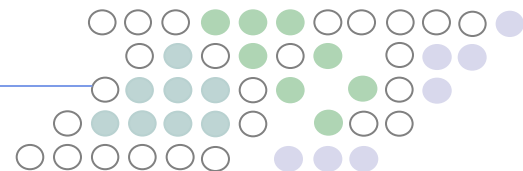


Hydra, 九头怪兽



戊型肝炎(Hepatitis E)

- 由戊型肝炎病毒(HEV)引起、肠道传播为主的急性传染性肝炎。
- 通常不导致慢性化，除了特殊人群如器官移植患者
- 发展中国家为主,占急性非甲非乙型肝炎的30~70%左右;
- 可散发和流行：
 - 大爆发通常是基因I和II型引起，水源和食源污染
 - 散发和小聚集：基因III和IV型
 - 旅行相关散发病例
- 戊肝是一种人兽共患病?!
- 无特异的消杀、治疗和预防性疫苗。

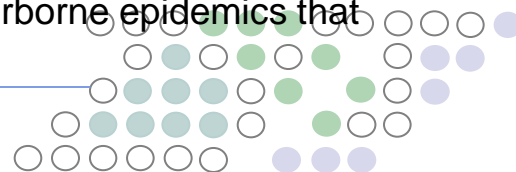


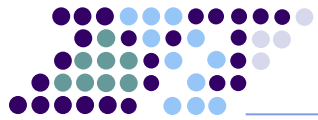


万例以上的戊肝暴发

年份	国家.城市	病例 (万)	孕妇病死率(%)
1955~56	印度.新德里	2.96	10.5
1955~56	前苏联.吉尔吉斯共和国	1.1	18.0
1973~74	尼泊尔.加德满都山峡	1.0	20~25
1976~77	缅甸.曼德勒市	2.0	18.0
1978~82	印度.克什米尔	5.2	NA
1981~82	尼泊尔.加德满都山峡	1.2	20~25
1985	土库曼斯坦.达沙古兹州	1.6175	NA
1986~88	中国.新疆	12.0	NA
1988~89	索马里.谢贝利河下游	1.14	17.0
1992	印度.坎普尔	7.9	NA

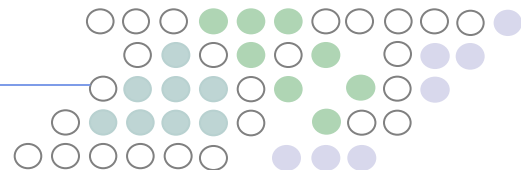
Khuroo estimated a total of **92 000** cases of jaundice from reports of waterborne epidemics that struck **India, Nepal, Kashmir and Burma** in the 1970s and 1980s

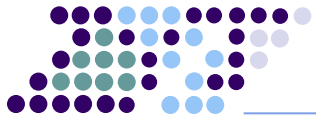




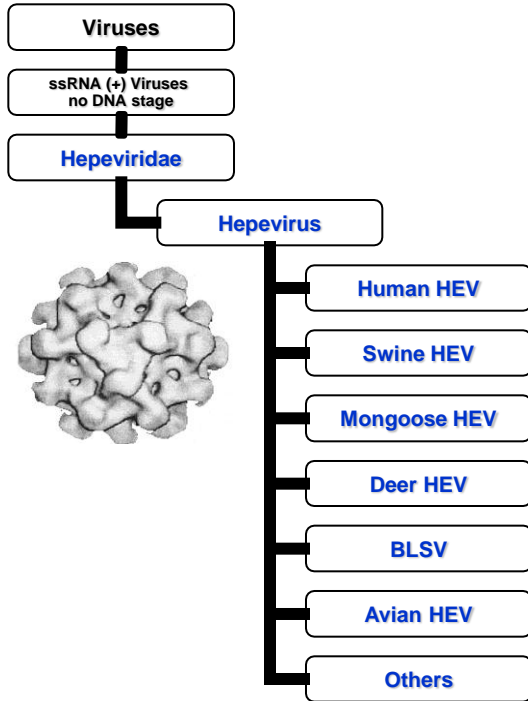
与甲肝的比较

- 临床表现和传播途径类似，但不同的是：
 - 潜伏期更长, 40天 (15~60天);
 - 发病年龄与基因型有关: 1-2型相对年轻, 3-4型中老年
 - 致病性与病毒剂量有关
 - 胆汁郁积 (黄疸) 更明显
 - 病死率较高(1~5%), 孕妇(20%以上)
 - 慢性肝炎基础上病情严重、预后较差
 - 二代病例罕见
 - 通常表现为单峰流行
 - 无有效预防性疫苗

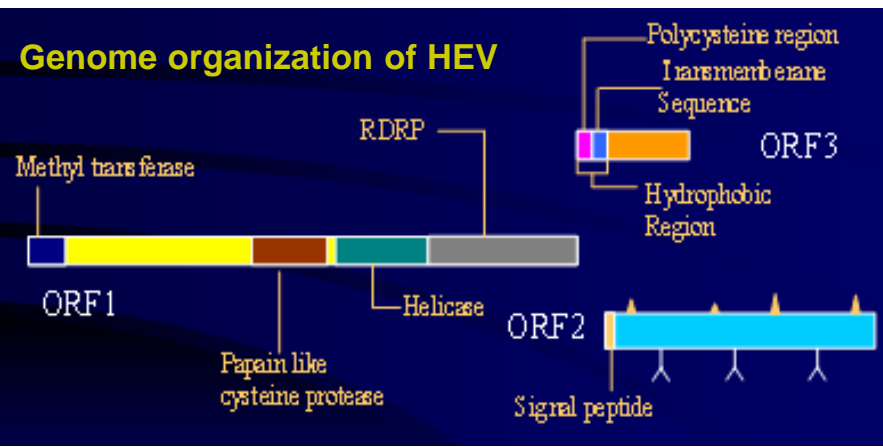
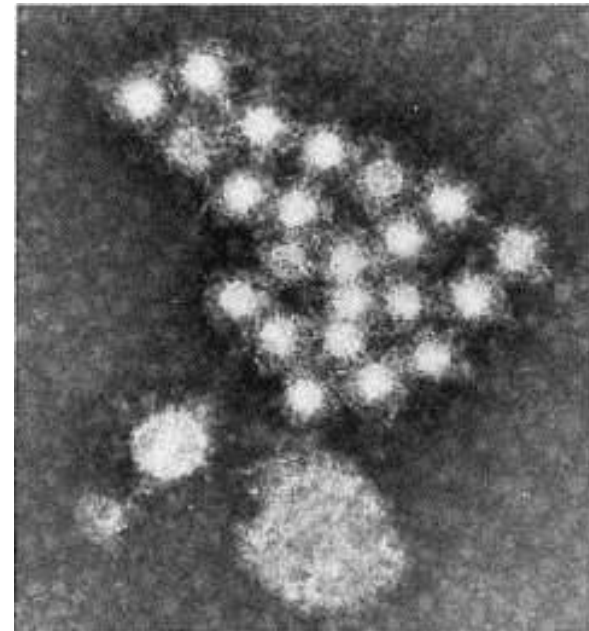




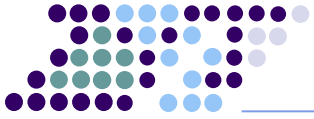
戊型肝炎病毒



- 形态类似于杯状病毒，单正链RNA，无包膜
- 基因全长7.5kb，3个开放读码框架(ORFs)
 - ORF1: 非结构蛋白
 - ORF2: 结构蛋白
 - ORF3: 与细胞骨架有关，加强 α_1 微球蛋白(α_1m)自肝细胞分泌
- 对酸、碱相对稳定，但对热敏感。

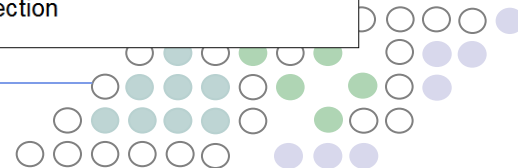
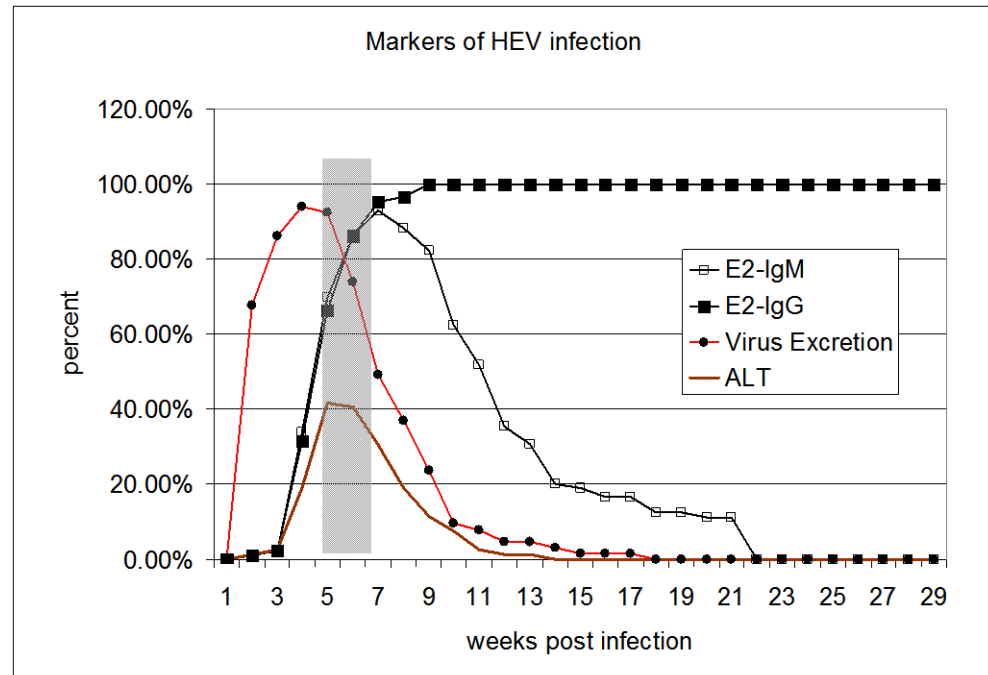


Antibody-coated hepatitis E virus particles recovered from the stool of a patient with hepatitis E, in Mexico. Immunoelectron microscopy ($\times 223,000$) (Courtesy of D. Bradley)



HEV致病性 (恒河猴模型)

- 非细胞毒性
- 抗HEV导致病变并终止病毒复制





全球HEV分离株

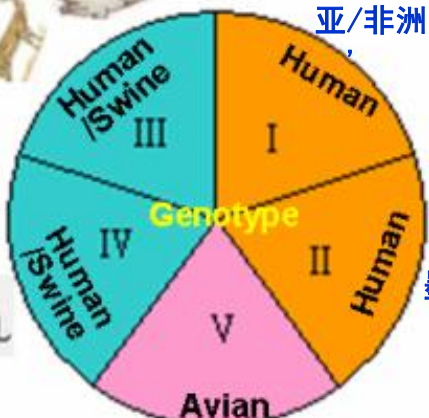
美国/欧洲

日本/韩国/泰国

新西兰



亚/非洲

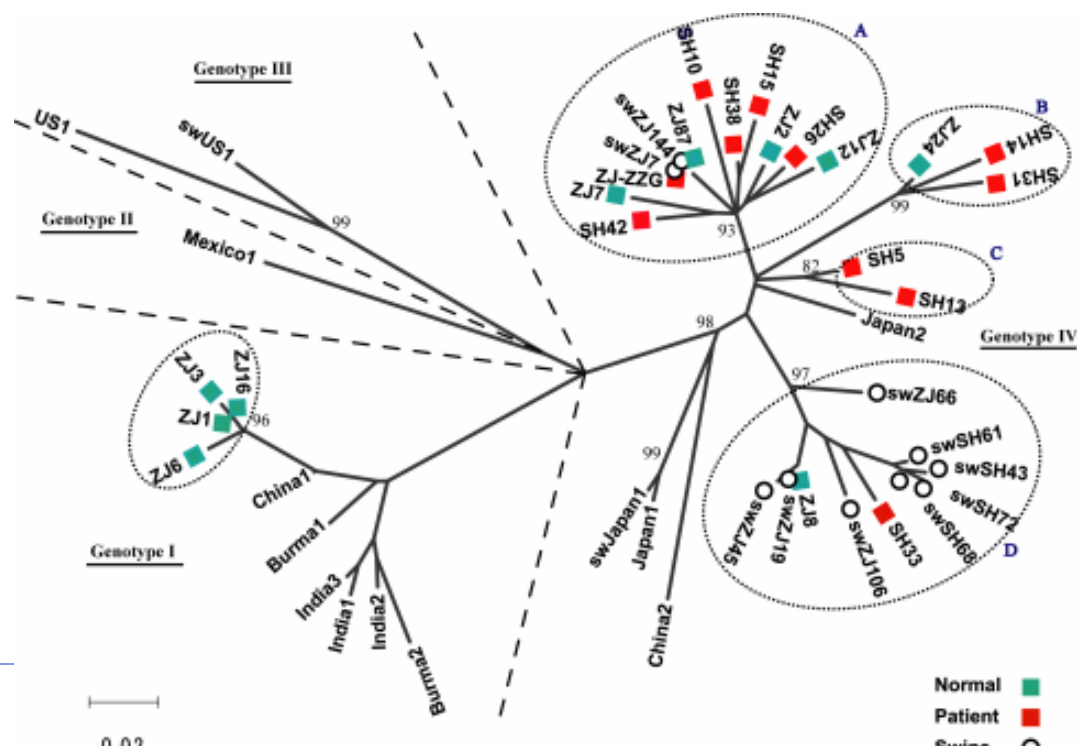


墨西哥

中国/日本
越南/印度
印度尼西亚



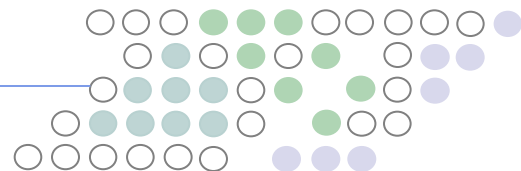
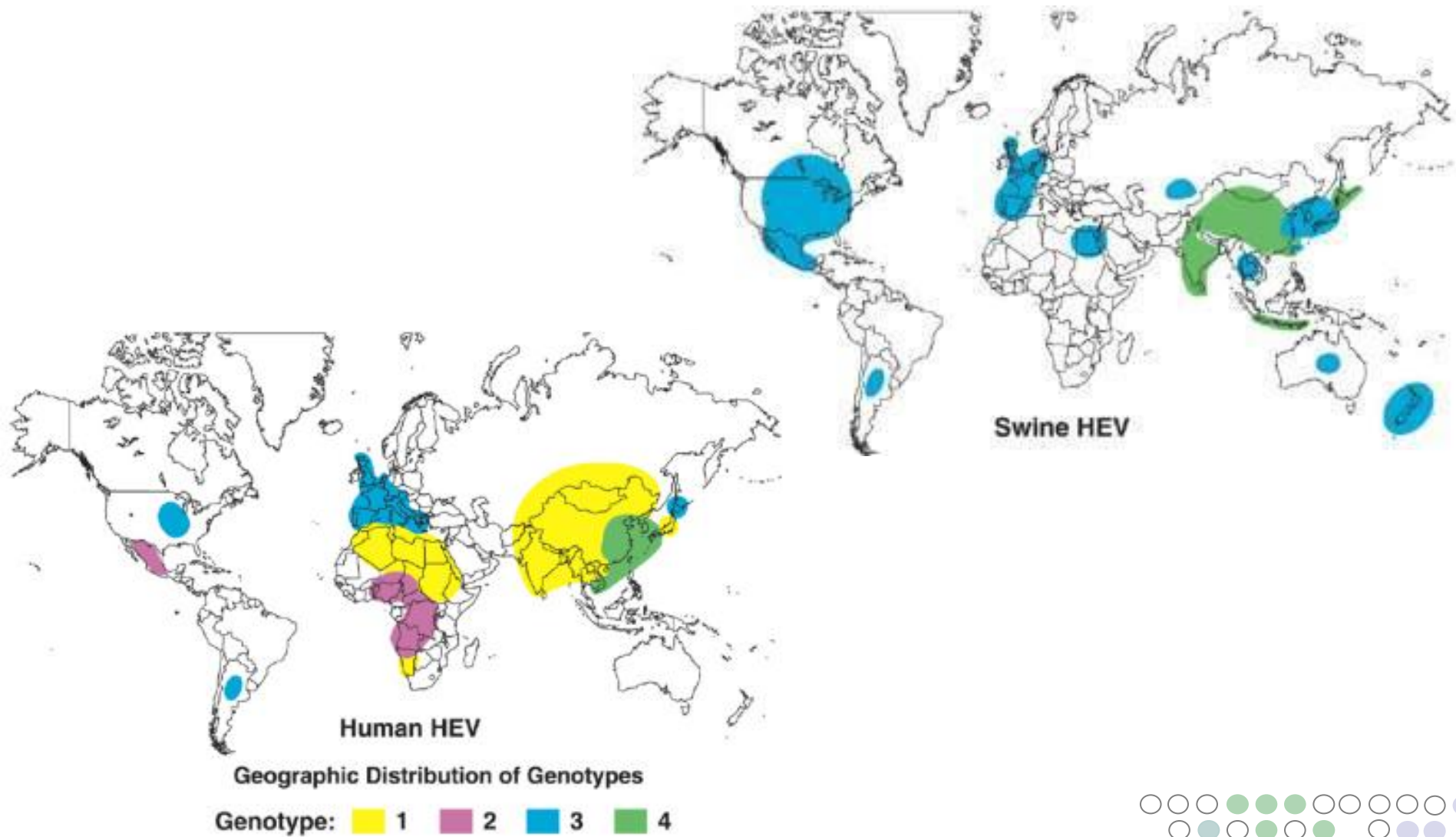
- 4种基因型间：
 - 地理分布、宿主范围和感染模式不同
 - 只有一种血清型
- 人和猪HEV分离株在基因上密切相关
- 禽HEV为第5型

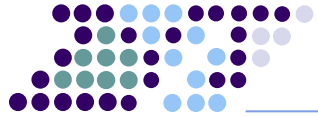


- 我国人群：I和IV
- 我国猪群：IV和III



全球人和猪HEV的分布





INTERNATIONAL SOCIETY
FOR INFECTIOUS DISEASES

[about ISID](#) | [membership](#) | [programs](#) | [publications](#) | [resources](#) | [13th ICID](#) | [site map](#)



[Search Criteria](#) | [Result List](#) | [Search Help](#)

Navigation

[Home](#)
[Subscribe/Unsubscribe](#)

Search Archives

[Announcements](#)
[Recalls/Alerts](#)
[Calendar of Events](#)
[Maps of Outbreaks](#)
[Submit Info](#)
[FAQs](#)
[Who's Who](#)
[Awards](#)
[Citing ProMED-mail](#)
[Links](#)
[Donations](#)
[About ProMED-mail](#)

Reports Matching Search

05-SEP-08	PRO/EDR> Hepatitis E virus - Uganda (09): (Kitqum)	20080905.2777
13-AUG-08	PRO/EDR> Hepatitis E virus - Uganda (08): (Kitqum)	20080813.2511
11-AUG-08	PRO/EDR> Undiagnosed fatal illness - India (02): (UP) RFI	20080811.2478
06-AUG-08	PRO/EDR> Hepatitis E virus - Uganda (07): (Kitqum)	20080806.2413
04-AUG-08	PRO/EDR> Hepatitis E virus - Uganda (06): (Kitqum)	20080804.2385
16-JUL-08	PRO/EDR> Hepatitis E virus - Uganda (05): (Kitqum)	20080716.2159
20-JUN-08	PRO/EDR> Hepatitis E virus - Uganda (04): (Kitqum)	20080620.1919
29-MAY-08	PRO/EDR> Hepatitis E virus - Uganda (03): (Kitqum)	20080529.1737
12-MAY-08	PRO/AH/EDR> Hepatitis E virus - Uganda (02): (West Nile)	20080512.1612
01-MAY-08	PRO/AH/EDR> Hepatitis E, world cruise - UK (02)	20080501.1503
15-APR-08	PRO/EDR> Hepatitis E - China: (HK)	20080415.1358
05-APR-08	PRO/EDR> Hepatitis E, world cruise - UK	20080405.1249
05-MAR-08	PRO> Hepatitis E virus - Sub-Saharan Africa	20080305.0909
04-MAR-08	PRO/EDR> Hepatitis E virus - Uganda	20080304.0894
26-OCT-07	PRO/EDR> Undiagnosed viral disease - India (02): (Uttar Pradesh)	20071026.3485
20-SEP-07	PRO/AH/EDR> Hepatitis E virus - Europe (02)	20070920.3120
18-SEP-07	PRO/AH/EDR> Hepatitis E virus - Europe	20070918.3093
06-AUG-07	PRO/EDR> Hepatitis E - India (Kashmir)	20070806.2556
14-MAR-07	PRO/EDR> Jaundice outbreak - India (UP): RFI	20070314.0903
06-MAR-07	PRO/EDR> Hepatitis, viral - Pakistan	20070306.0796
26-FEB-07	PRO/EDR> Hepatitis E - Afghanistan (Laghman)	20070226.0695
20-FEB-07	PRO> Hepatitis E - Nepal (03): background	20070220.0637
18-FEB-07	PRO/AH> Hepatitis E, porcine carriers - UK (England)	20070218.0615
16-FEB-07	PRO> Hepatitis E - Nepal (02): background	20070216.0576
15-FEB-07	PRO/AH/EDR> Hepatitis E, porcine carriers - Spain	20070215.0561
14-FEB-07	PRO/EDR> Hepatitis E - Nepal	20070214.0554
18-OCT-06	PRO/EDR> Hepatitis E - Congo DR (Equateur)	20061018.2994
31-AUG-06	PRO/EDR> Hepatitis - Bulgaria: RFI	20060831.2477
03-MAY-06	PRO/EDR> Hepatitis - Nepal (Birgunj)	20060503.1277
19-APR-06	PRO/AH/EDR> Avian influenza - worldwide (92): Sudan, conf.	20060419.1154
22-AUG-05	PRO/AH/EDR> Hepatitis E - Chad (Eastern)	20050822.2477
29-MAR-05	PRO/EDR> Hepatitis - India (Maharashtra): hepatitis E conf	20050329.0908



乌干达
-因戊肝引起世界关注

A cumulative total of **8617** cases and **127** deaths have been registered in 17/19 sub counties in **Kitgum district** since the onset of the epidemic on 25 Oct 2007 till 16 Oct 2008. The risk factors responsible for this continued transmission of HEV have been discovered to be **extremely low latrine coverage** (one for 112 people, sandard one for 20 people), contamination of water at household levels and poor hygiene practices in the affected IDP (internally displaced persons) camps.



REUTERS AlertNet
Foundation Alerting humanitarians to emergencies

Low graphics | Mobile ALERT: TROPICAL STORM OMAR STRENGTHENS INTO HURRICANE

Tue, 17:06 14 Oct 2008 GMT

- Home
- All news
- Africa**
- AlertNet insight
- News
- Blogs
- Pictures
- Crisis briefings
- Country statistics
- Americas

[-] Text [+] | [Subscribe](#) | [Email](#) | [Print](#) | [RSS](#)

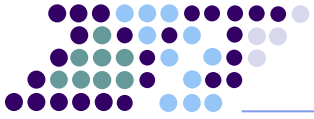
UGANDA: Hepatitis E spreads, IDPs most vulnerable

13 Oct 2008 15:20:45 GMT

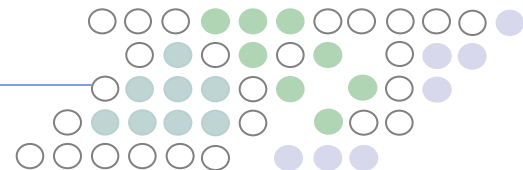
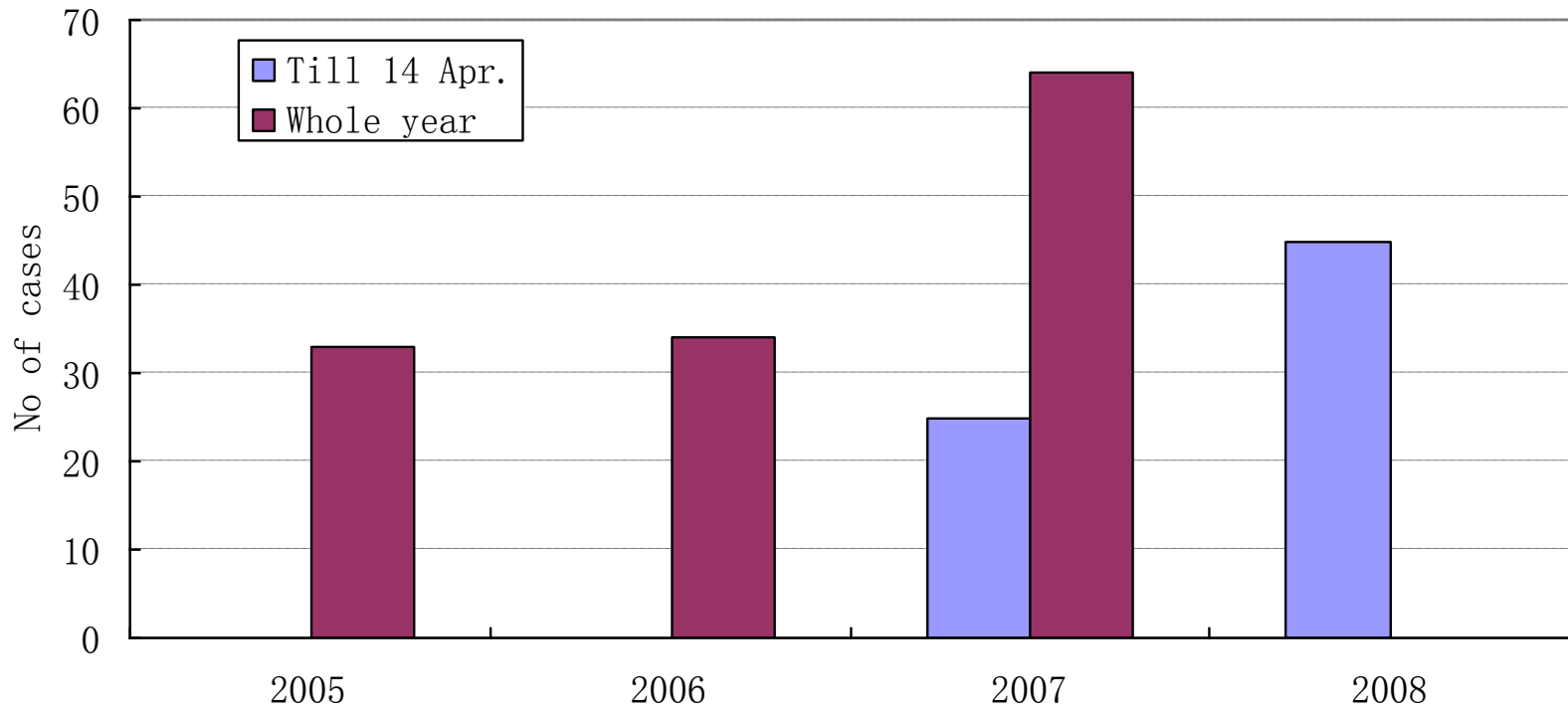
Source: IRIN

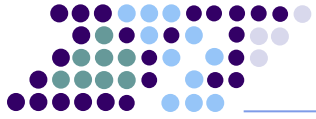
Reuters and AlertNet are not responsible for the content of this article or for any external internet sites. The views expressed are the author's alone.
PADER, 13 October 2008 (IRIN) - Hepatitis E is on the increase in Uganda's northern district of Pader, where it has claimed scores of lives and infected thousands in the





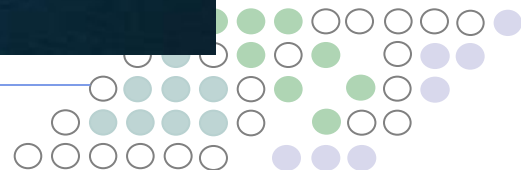
香港卫生署：应警惕戊肝病例在增加！ -- 15-APR-2008

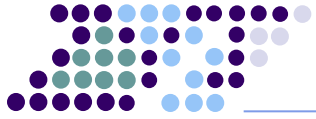




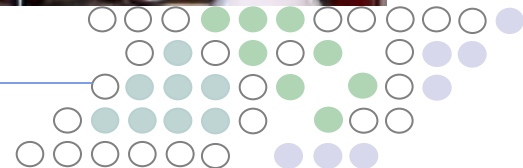
世界上最豪华游轮Aurora出现戊肝流行 -- 30 Apr 2008

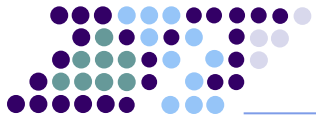
- 在2008年1月7日至2008年3月28日的游客中已确诊7例戊肝，可能是旅行中水或食物污染所致；卫生机构以向600名游客发信要求提供血样进行检测。
- The passenger capacity of the cruise ship is 1800 with 900 staff but, as people joined and left the cruise at different points during the journey, the cumulative number of passengers on board at some point during the cruise was 3000. Passengers were mainly from the UK but also included nationals from the USA, Australia, South Africa, Denmark, and Ireland.



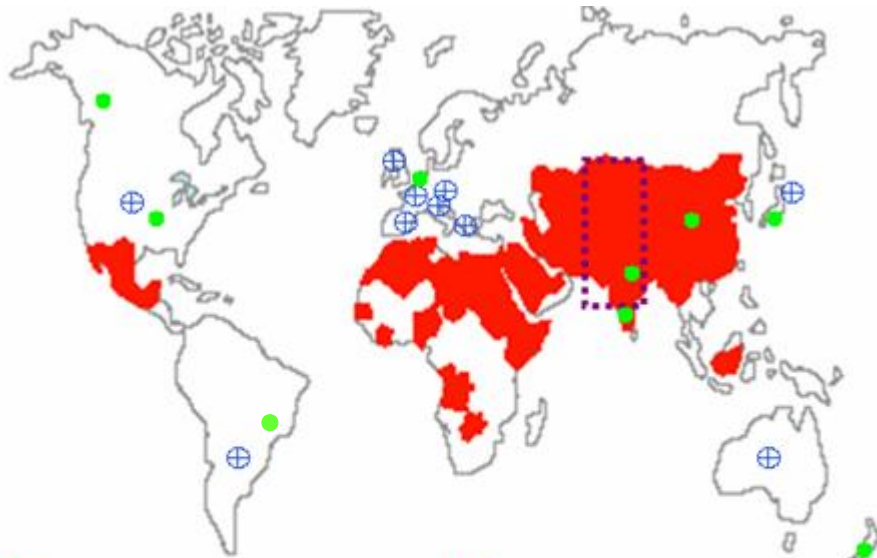


- 尼泊尔84岁总理吉里贾·普拉萨德·柯依拉腊（Girija Prasad Koirala），6名内阁成员和他住所的25名工作人员患上戊肝。
- 爆发发生在尼泊尔和平谈判的关键时刻：拟在结果10年来 Maoist insurgency。





全球和中国戊肝流行



- Areas where >25% of sporadic non-ABC hepatitis is due to hepatitis E virus
- ⊕ Human cases by RT-PCR
- Great outbreaks
- Swine infection by RT-PCR

World HEV Epidemic

China was listed as one of the countries with the biggest economic burden due to HEV.



The prevalence distribution among general population in 1992

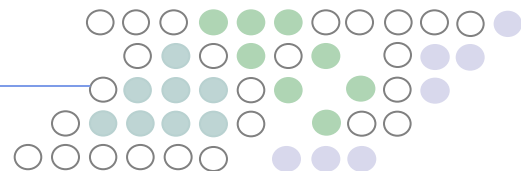
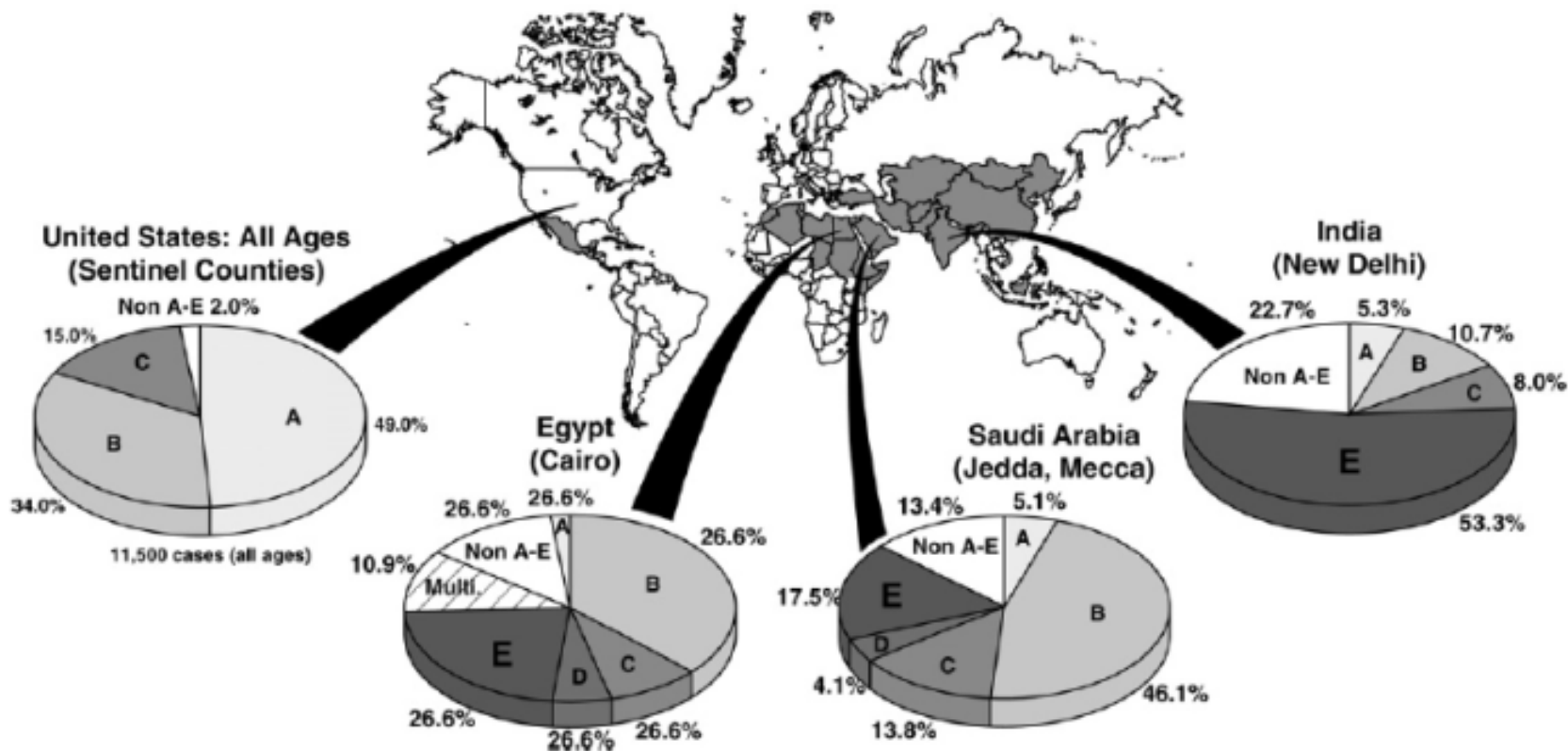


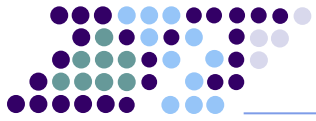
The prevalence distribution among pigs in 2001





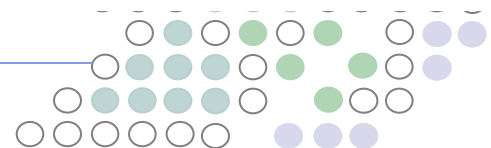
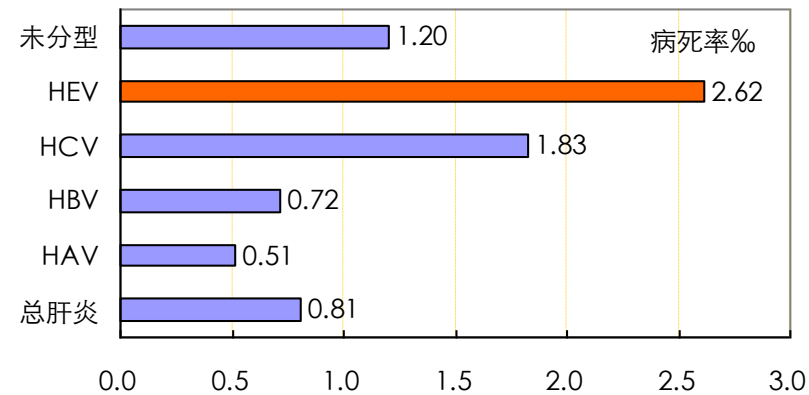
HEV在热带\亚热带地区肝炎谱中起着不同的作用





中国戊肝流行

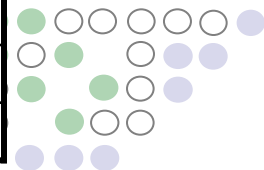
- 1982年即有报道
- 已报道>20起暴发。最大 - 南疆, 12万例,死亡>1千人 (1986-88)
- 1.25% - 报告病毒性肝炎
- 2.62‰ - 报告病死率
- 16.4% - 散发性急性肝炎(国家八.五攻关课题)
- 46.5% - non-ABC肝炎(上海市90年代)
- 17.2% - 一般人群戊肝抗体阳性率(1992) → 约 50%: **新检测抗原**

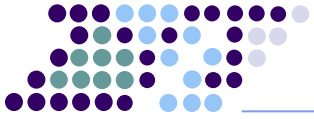




中国戊肝爆发记录

时间	省份	罹患率(%)	病死率(%)	可能原因
1982	天津	10/63, 15.9	NA	食物
1982	新疆	35/221, 15.8	NA	水
1983	新疆	459/17261, 2.7	NA	水
1983	内蒙古	61/341, 17.9	NA	食物
1985	吉林	9/150, 6.0	NA	食物
1986	沈阳	24/112, 21.4	NA	食物
1986	山东	6/668, 0.9	NA	水
1986	新疆	76/623, 12.2	NA	水
1986.9-1988.4	新疆	119280/4028577, 3.0	0.6	水
1993.2.18-3.10	北京	11/107, 10.3	NA	食物
1994.4.27-5.15	天津	24/379, 6.87	NA	食物
1995.2.3-3.15	吉林	11/92, 12.0	9.1	食物
2000.11-12	辽宁	56/357, 15.7	NA	食物
2001.1.20-3.1	北京	145/1675, 8.7	0.7	食物
2002.1.4-2.9	北京	10/434, 2.3	10.0	食物
2003.5	江苏	NA	NA	食物
2004.3.15-4.30	广州	42/288, 14.6	0.0	食物
2004.3.	辽宁	2/91, 2.2	0.0	食物
2004.11.10-12.10	辽宁	56/363, 15.4	0.0	食物
2004.6-7	上海	3/25, 12.0	0.0	食物



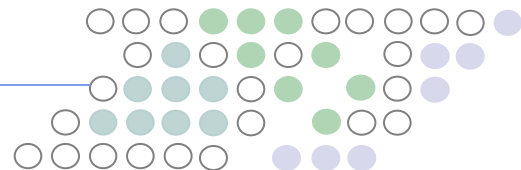
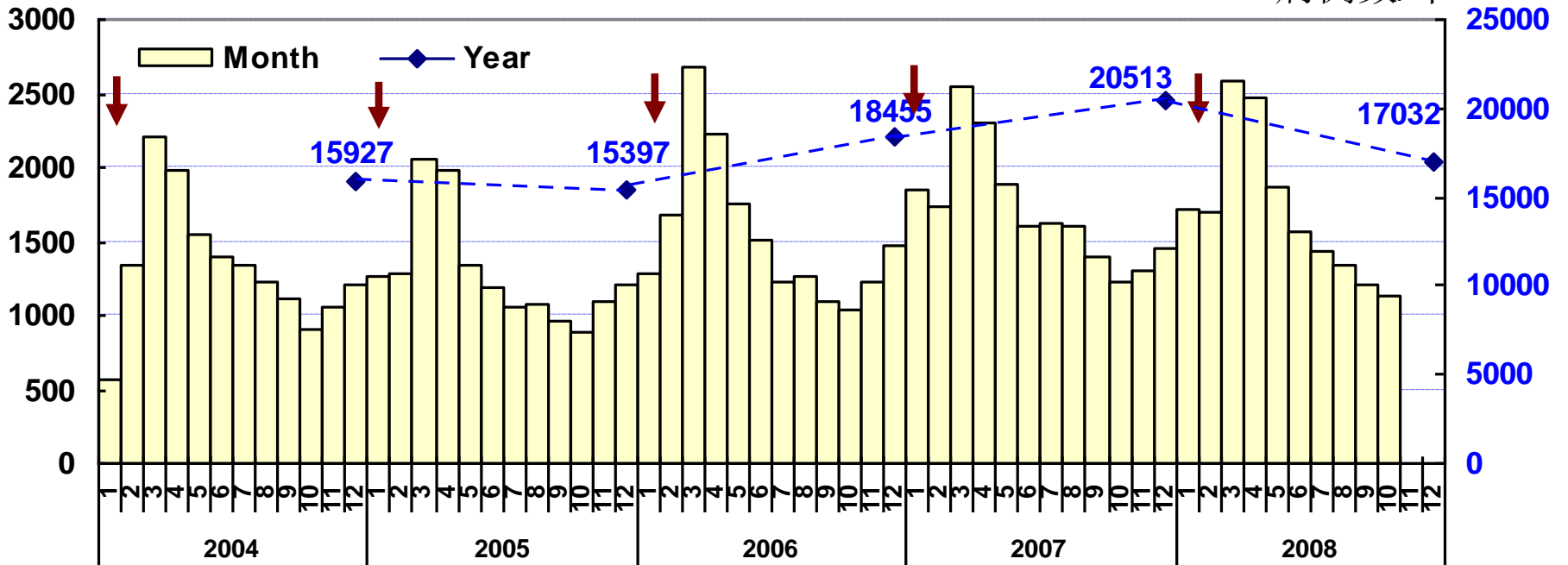


全国月报病例数

↓ 春节

病例数/月

病例数/年





戊肝临床过程

病毒复制

病理改变

抗体

ALT

粪便排毒

病毒血症

黄疸

症状体征

IgM

IgG

-20

-10

0

10

20

30

40

50

2

3

4

//

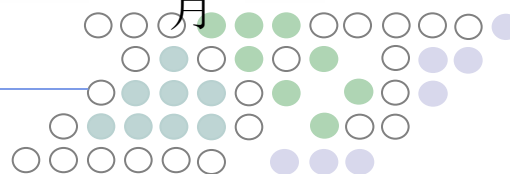
12

24

天

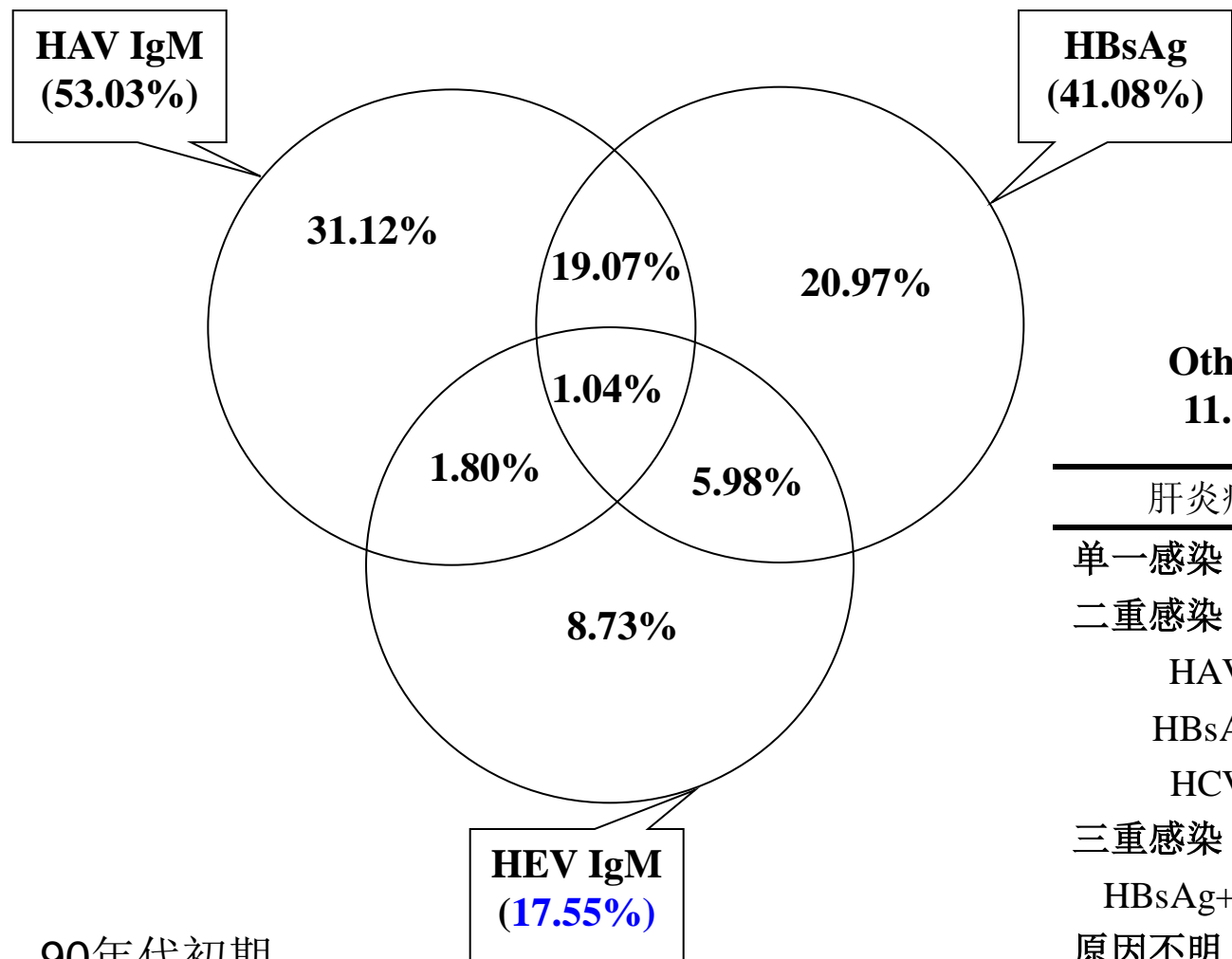
月

暴露后时间





上海市肝炎的病原学特征

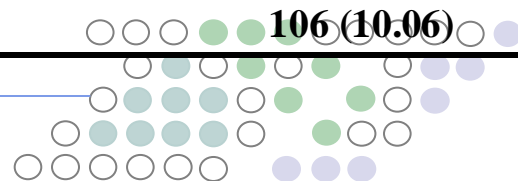


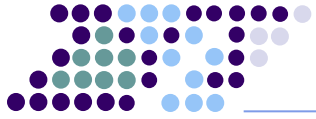
在非ABC肝炎中有**43.48%**是戊肝引起的!

**Others:
11.28%**

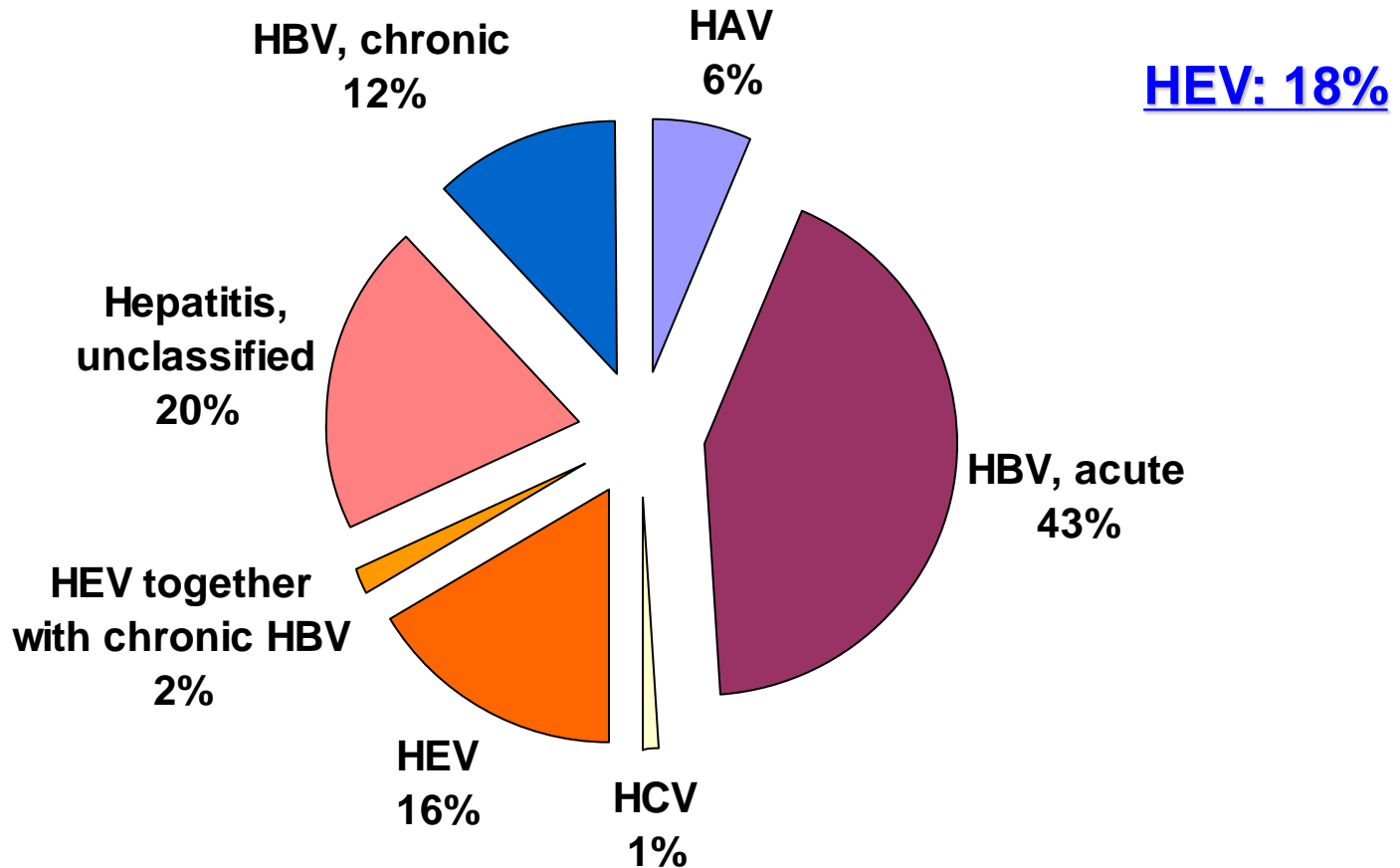
肝炎病毒感染	例数(百分比,%)
单一感染 HCV	5 (0.47)
二重感染	
HAV+HCV	3 (0.28)
HBsAg+HCV	2 (0.19)
HCV+HEV	2 (0.19)
三重感染	
HBsAg+HCV+HEV	1 (0.09)
原因不明	106 (10.06)

90年代初期

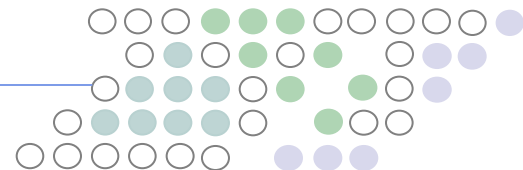


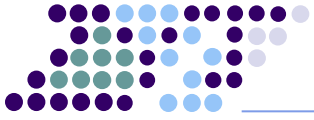


急性肝炎分型研究:以系列血清为基础

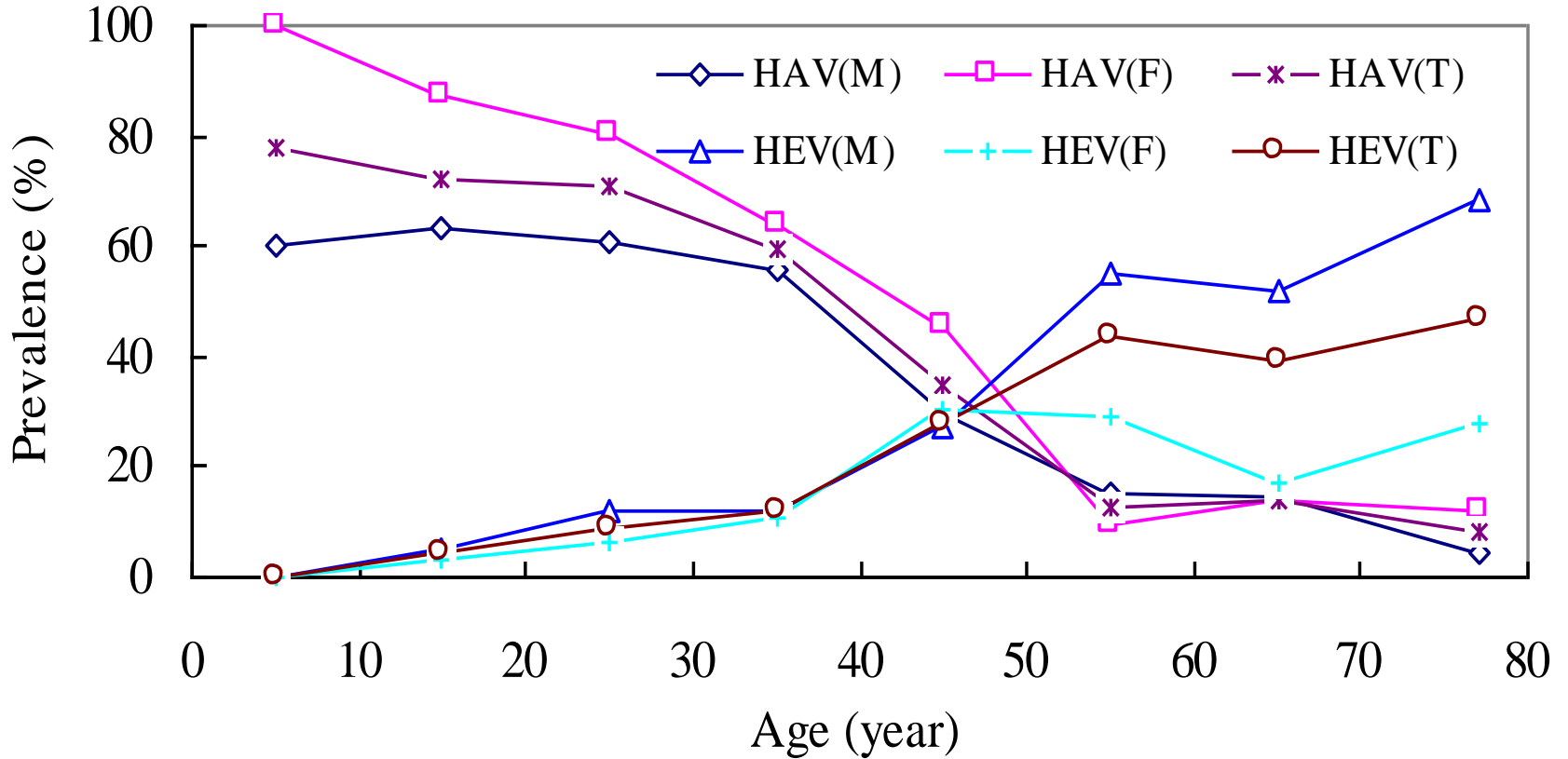


Jan. 2005 to April 2006 in Shanghai (n=160)

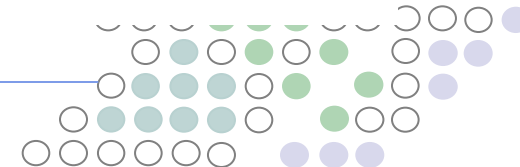


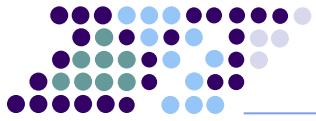


HAV和HEV发病的性别和年龄分布



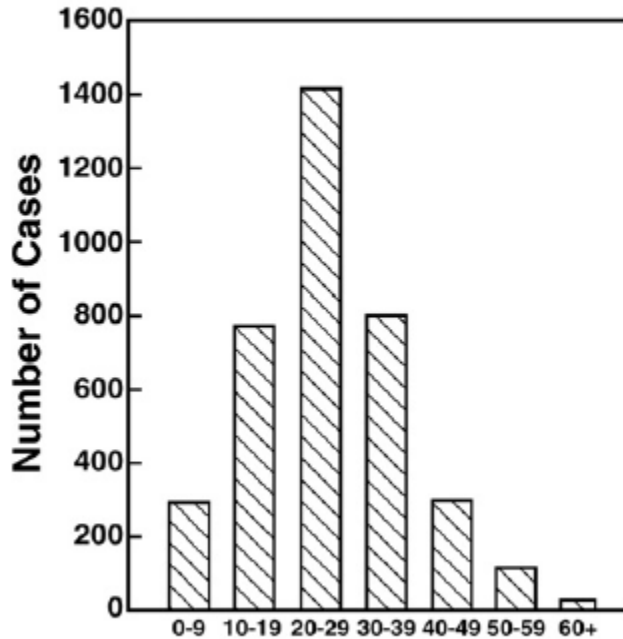
Shanghai
1990-1994



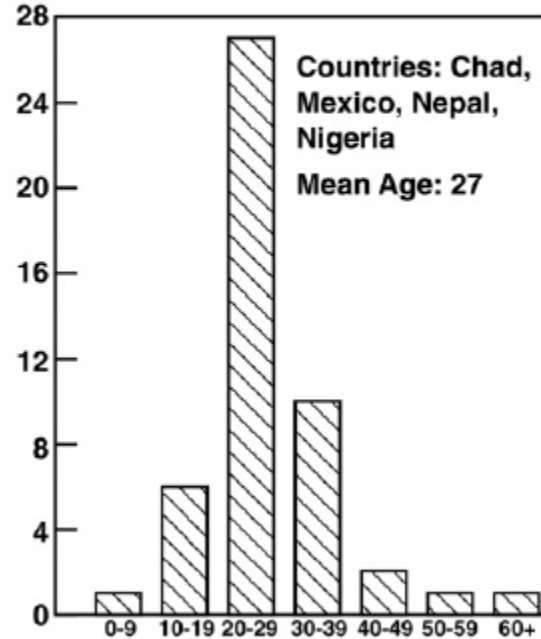


基因型别的戊肝发病年龄特征

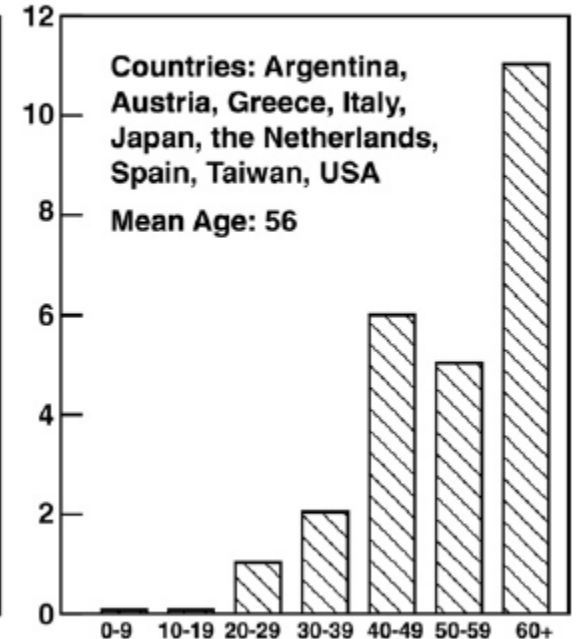
**Epidemic Hepatitis E:
Delhi, India, 1955
(Probably Genotype 1)**



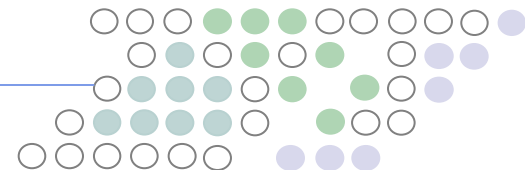
**Sporadic Hepatitis E:
Developing Countries
(Genotypes 1 and 2)**



**Sporadic Hepatitis E:
Industrialized Countries
(Genotypes 3 and 4)**

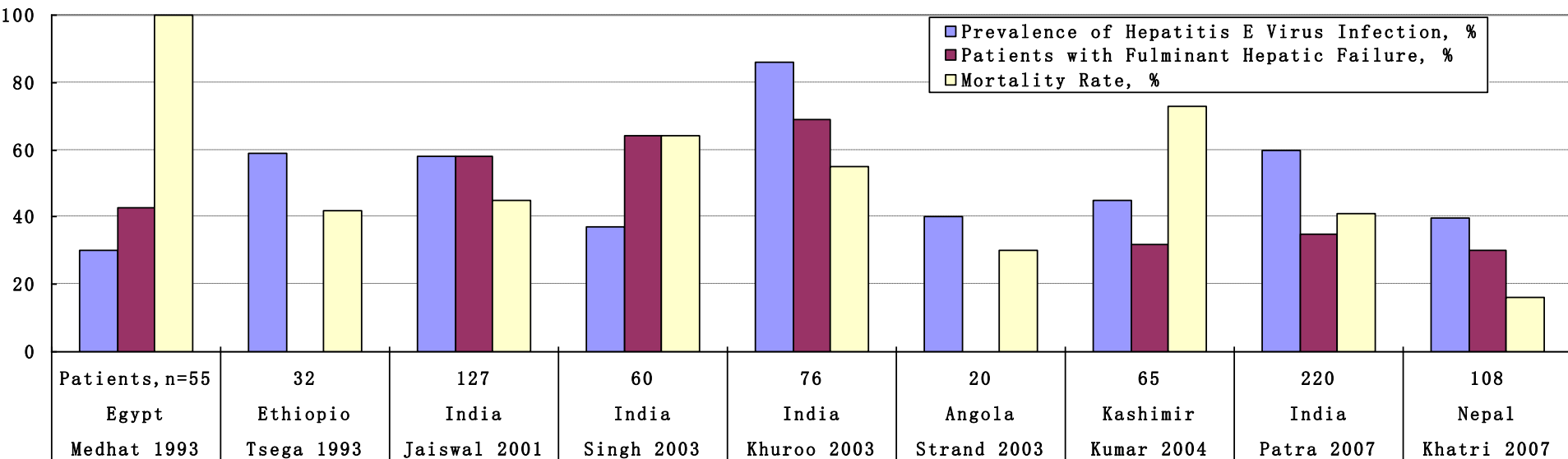


Age (Years)

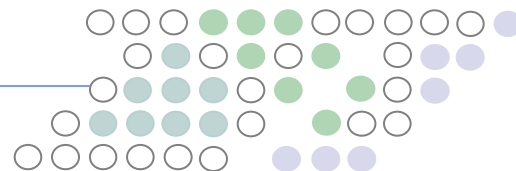




孕妇戊肝研究



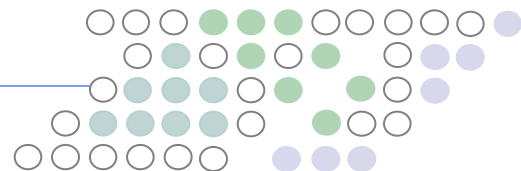
- 可能与基因I型有关!



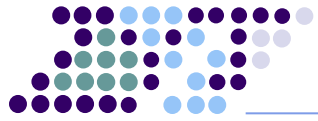


戊肝病毒宿主及其环境

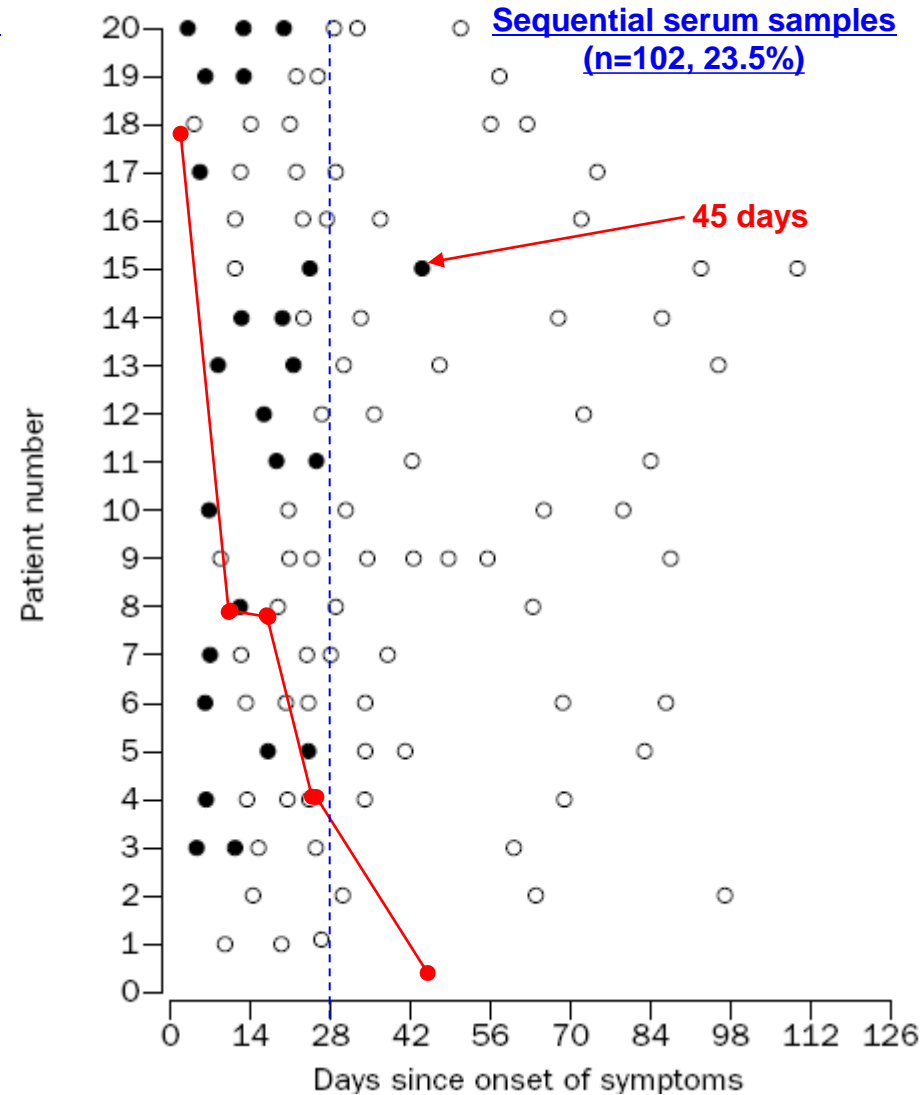
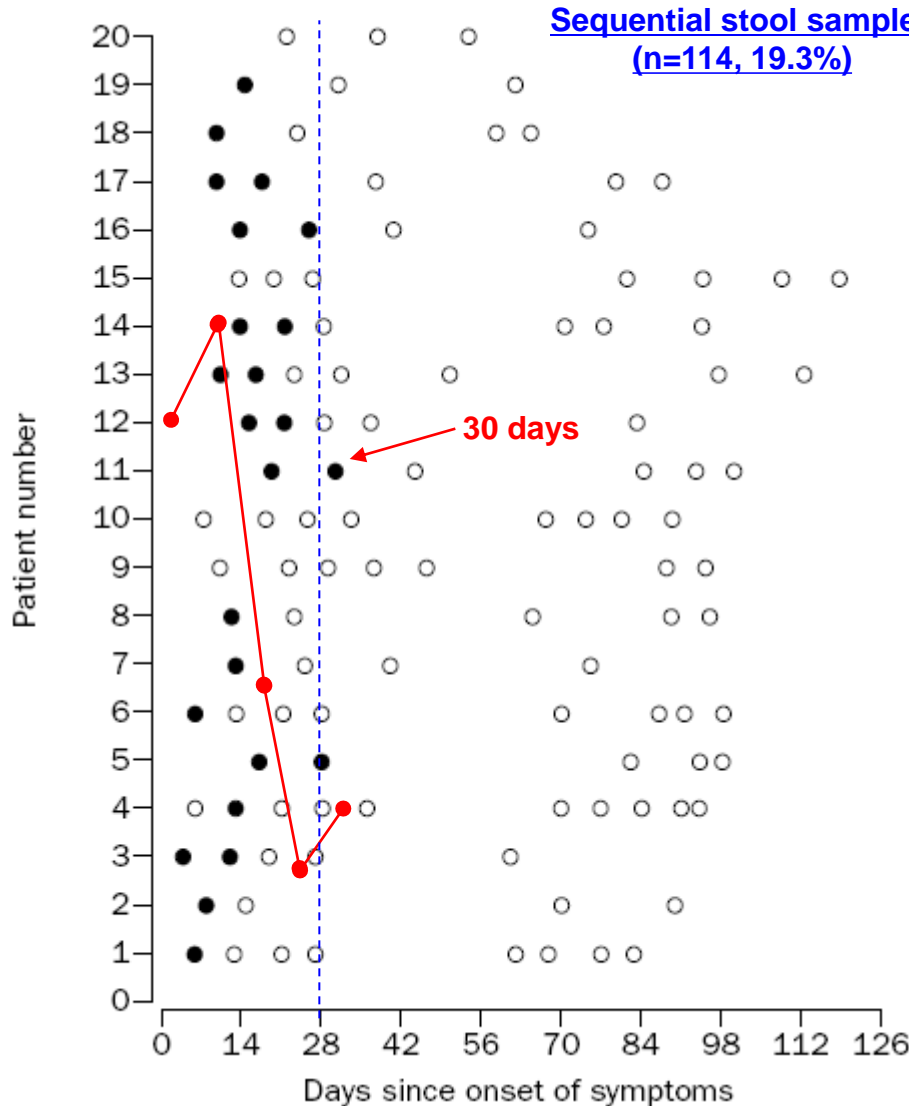
- 人群: 戊肝病毒可出现在血液和粪便中
 1. 急性戊肝患者: 潜伏期末和症状出现早期
 2. 亚临床感染: 献血员, 一般人群
- 动物: 野生或家养 (屠宰场或养殖场)
 - 商品猪或野猪: 猪的感染是全球性的!
 - 鹿
 - 猫鼬
 - 其它动物:野鼠?
- 污染环境:
 - 垃圾
 - 猪圈或屠宰场的排水沟
 - 贝壳类产品: 报道2例和1例流行

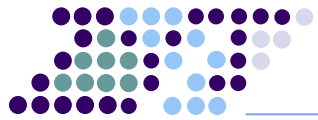


In 19 of 20 patients, all the stool and serum samples collected after serum ALT returned to normal tested negative.



急性戊肝患者(n=20)



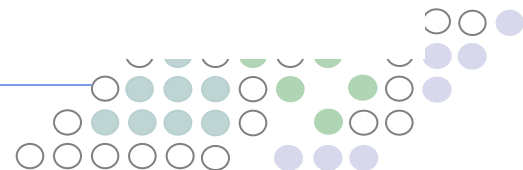


无症状HEV携带者

Individual's number	Geographic origin	Clinical characteristics	Sex	Age (years)	IgG and IgM to HEV	HEV RNA in serum*	HEV RNA in stools
1	Kosovar	Acute hepatitis	M	46	+	- (3 samples collected on days 12, 21, 45)	- (1 sample collected on day 45)
2	French	Acute hepatitis	M	28	+	- (1 sample collected on day 8)	NA
3	Kosovar	Acute hepatitis	F	5	-	+ (1 sample collected on day 15)	- (1 sample collected on day 30)
4	Kosovar	Acute hepatitis	F	11	-	- (1 sample collected on day 8)	+ (1 sample collected on day 15)
5	Kosovar (wife of index case)	Symptom-free	F	42	-	-	+
6	Kosovar	Symptom-free	M	8	-	+	NA
7	Kosovar	Symptom-free	M	10	-	-	+
8	Kosovar (twin of number 7)	Symptom-free	F	10	-	+	NA

NA=not available. *Date of collection of samples after onset of symptoms.

Epidemiological characteristics and hepatitis E markers

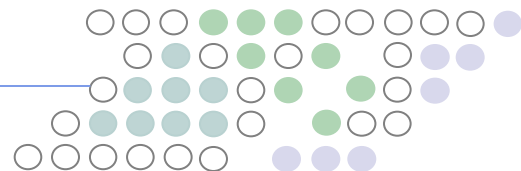


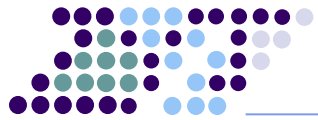


人和动物群HEV载量

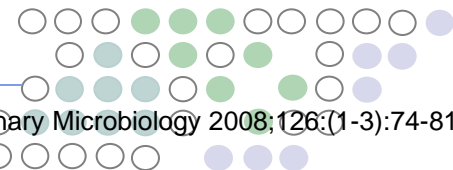
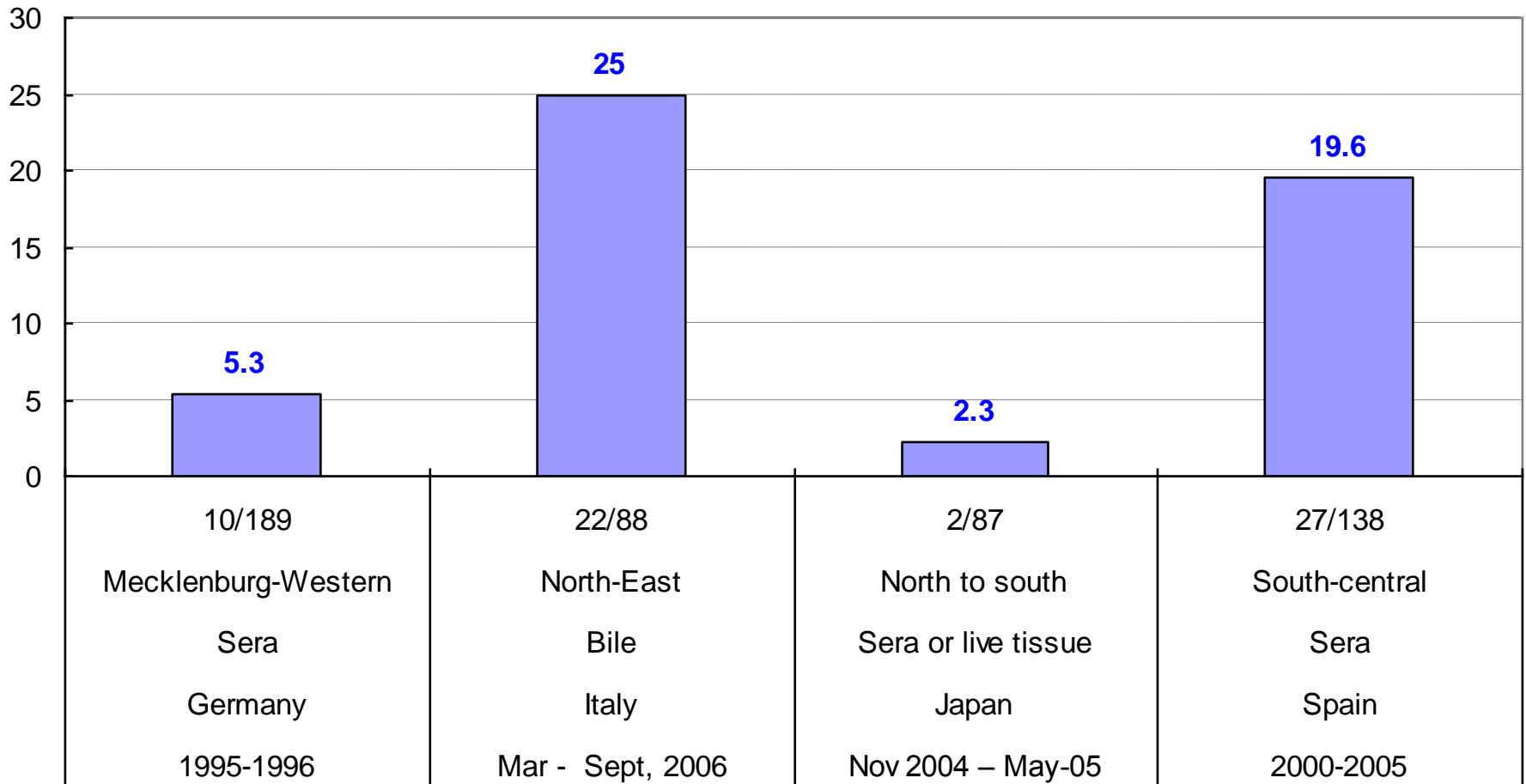
人或动物群	采集时间	来源省份	标本类型	采集地点	检测数	阳性数	阳性率 (%)
猪	2004-6	浙江	粪便	养猪场	282	27	9.6
猪		浙江	胆汁	集中屠宰场	160	5	3.1
猪	2007年 3月-4月	西安	胆汁	集中屠宰场	194	8	4.1
狗		西安	胆汁	集中屠宰场	178	0	0.0
牛		西安	胆汁	集中屠宰场	79	0	0.0
羊		西安	胆汁	集中屠宰场	191	0	0.0
猪	2006年 8月	山东	肝脏	个体屠宰场	8	0	
猪		山东	肝脏	城镇集中屠宰场	27	3	11.1
健康人群 ^{\$}		浙江	血清	社区人群	97	10	0.3
急性患者		上海/浙江	血清/粪便	医院	16	11	68.8

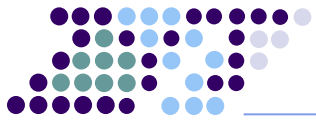
^{\$}健康人群HEV载量 = $127/4767 \times 10/97 = 0.3\%$



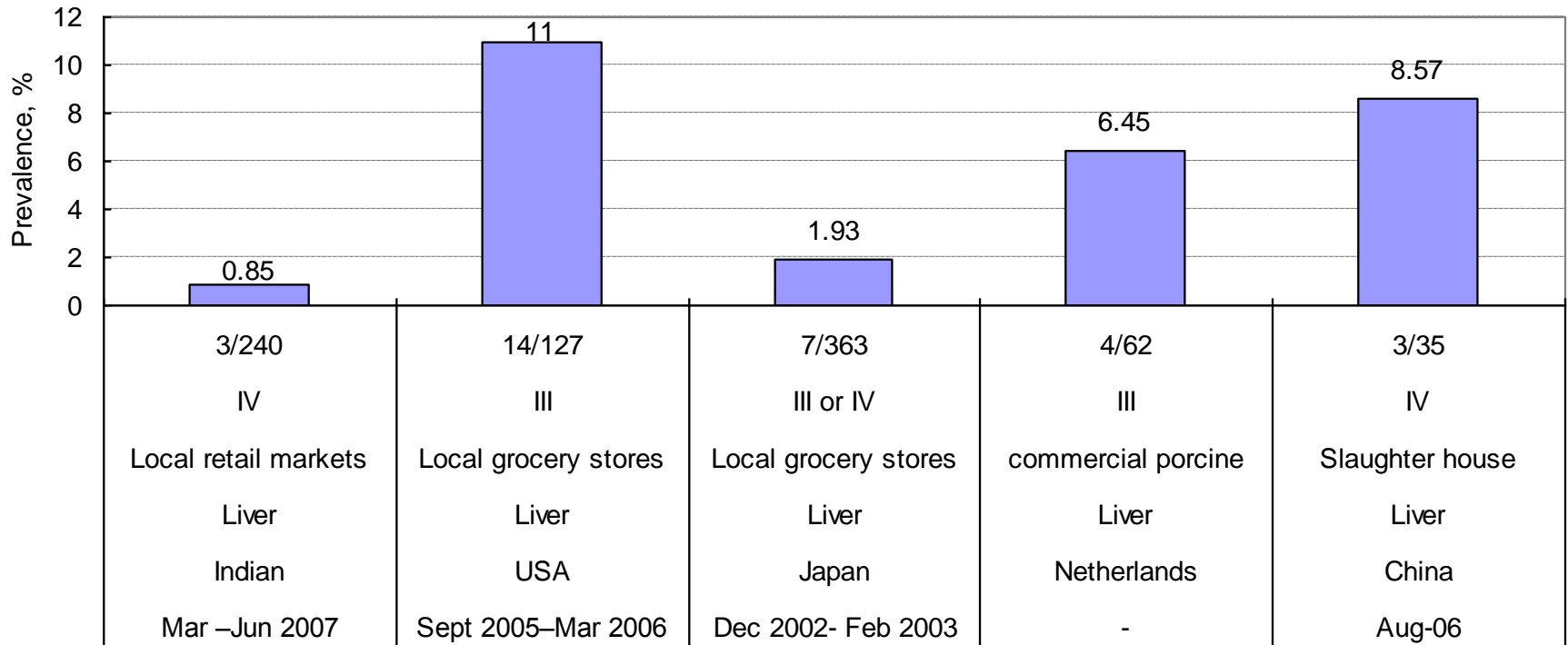


野猪中戊肝病毒分离率

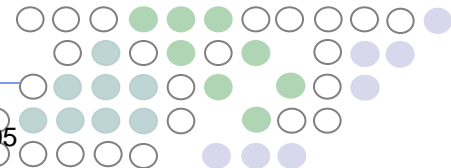




市场上猪肝中戊肝病毒的分离情况



- 日本报道: 食用未正确煮熟的猪肝产品导致10人中9人得戊肝.
- 猪肝以猪HEV感染过的猪肝、心、胰(静脉接种)和骨骼肌匀浆物、粪便(口服接种)再感染SPF猪, 发现只有接种肝匀浆物的猪在3-7和14-20DPI出现抗体转阳和病毒血症。
- HEV在半熟的猪肉中仍然具有活性

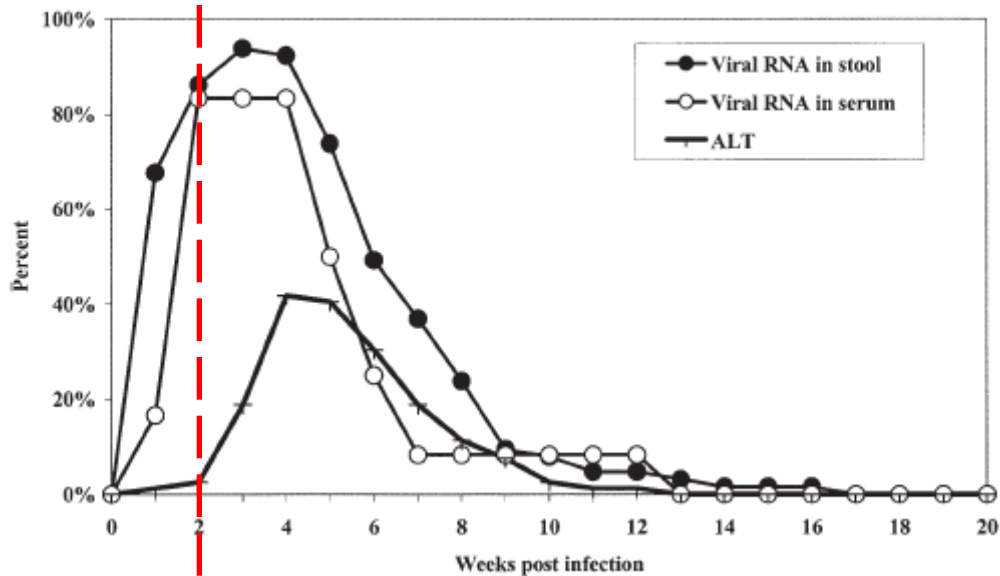




恒河猴模型 (n=86)

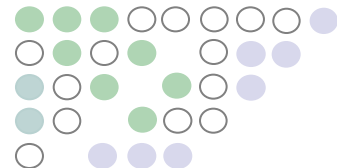
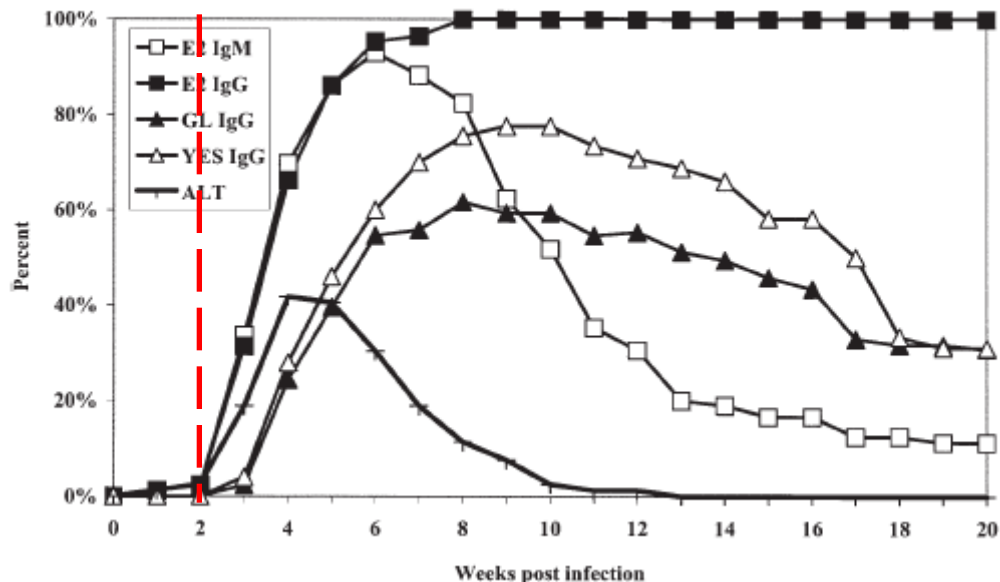
A

Virological markers



B

Immunological markers

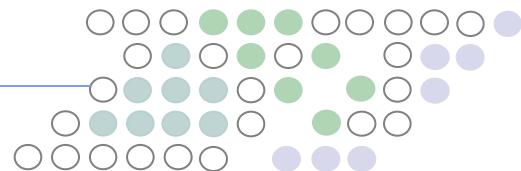




动物血清流行病学

野生动物	感染率 (%)	国家
鹿★	2.6	日本
啮齿类动物	2.1-21.5	印度
	9	越南
	76.9	美国
	68.5	
	38.3	
	24	
	67	
14.3		
非人灵长类动物	36.7	印度
	19.1	
	36.2, 84/232	日本
	10.5, 2/19	
	3.6, 3/83	
100, 1/1		
猫鼬★	8.3, 7/84	

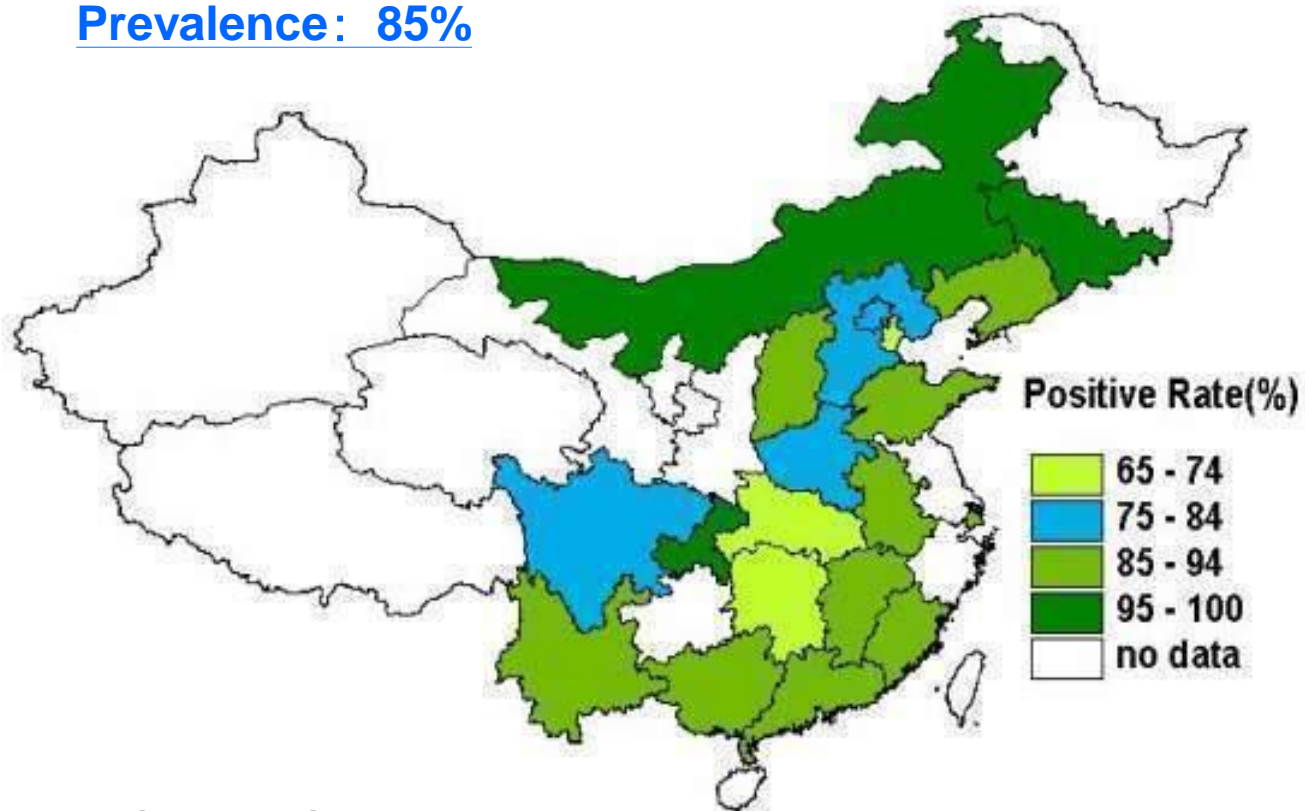
家禽家畜	感染率 (%)	国家
牛	4.4-6.9	印度
	12	乌克兰
	6.3	中国大陆
	29-62	索马里/塔吉克斯坦 /土库曼斯坦
羊	42-67	塔吉克斯坦
鸡	44	越南
	13.6	尼泊尔
狗	27	越南
	22.7	印度
宠物猫	33.0, 44/135	日本



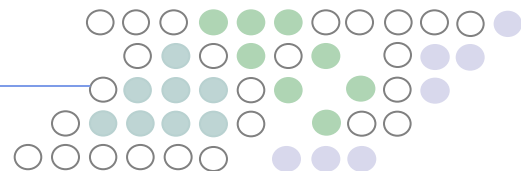


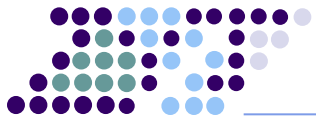
中国18省市商品猪戊肝感染率

Prevalence: 85%

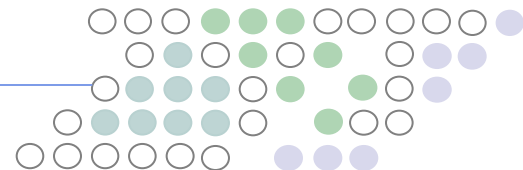
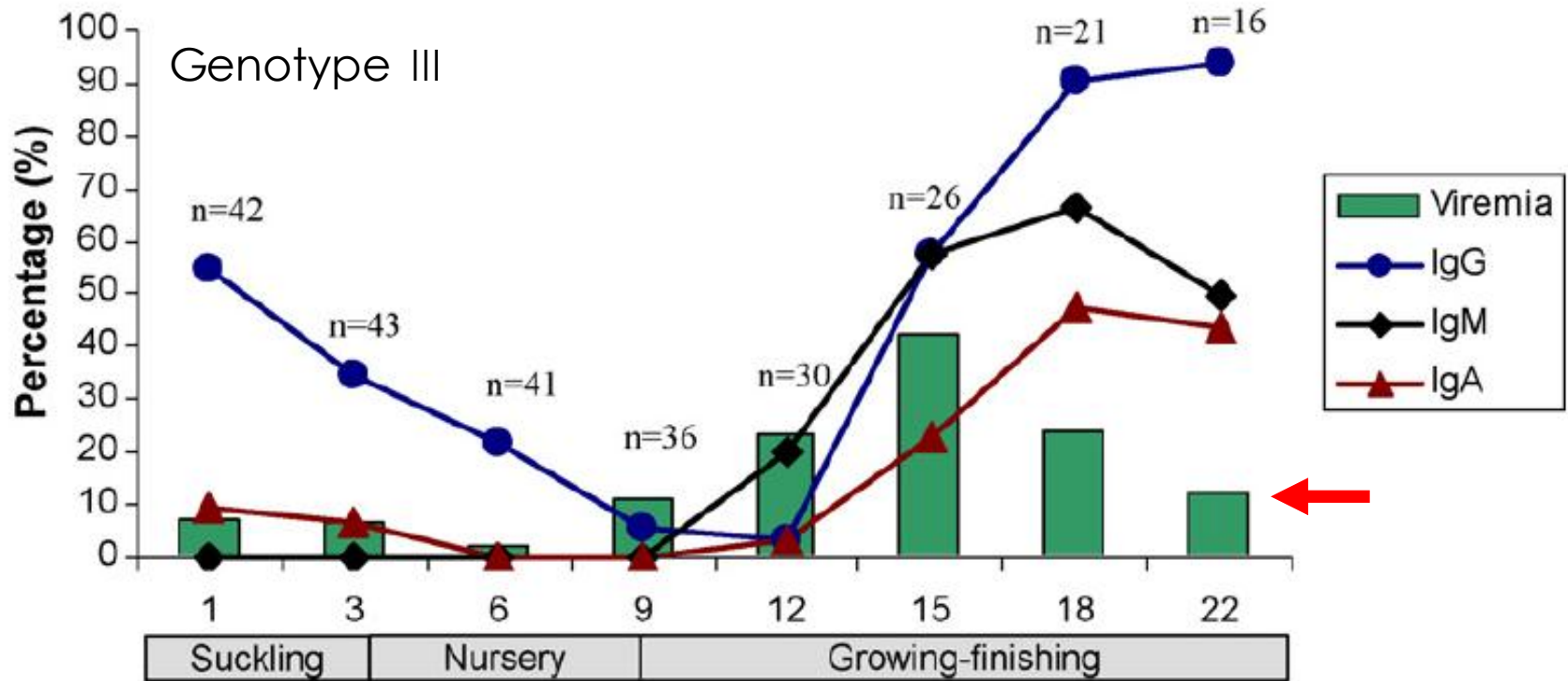


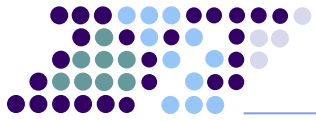
(n=8626)





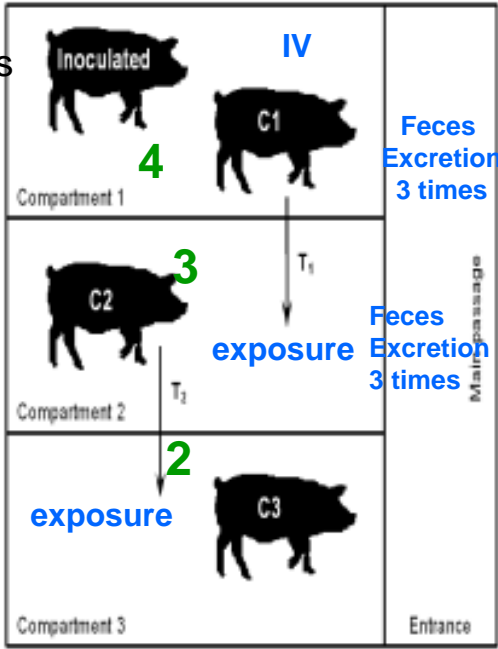
自然感染过程:从小猪到成年猪



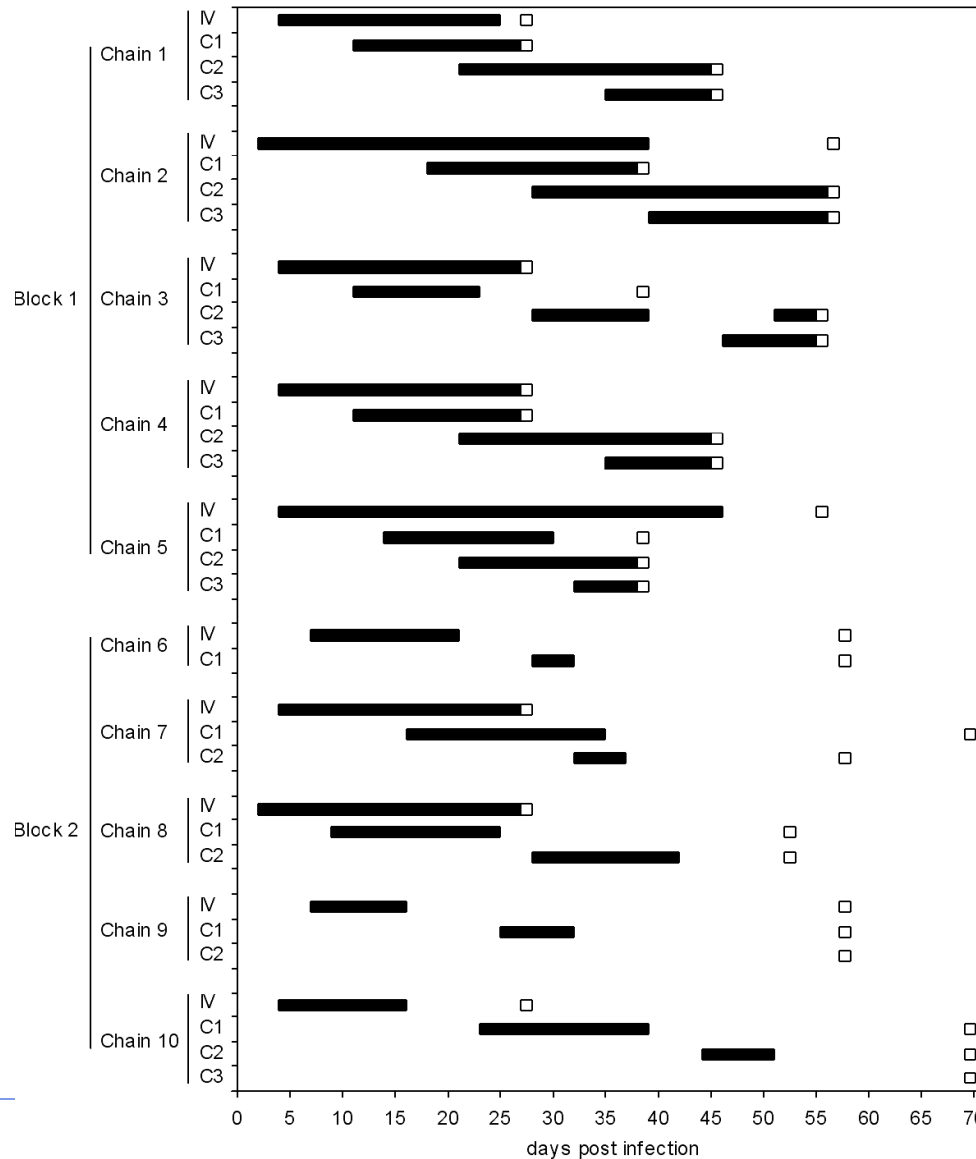


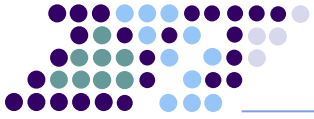
基本繁殖指数, R_0

10 pigs



Virus: genotype III HEV
 Dose: 10^4 PCR/ml
 Block 1: 2ml
 Block 2: 1ml
 Model: random SIR



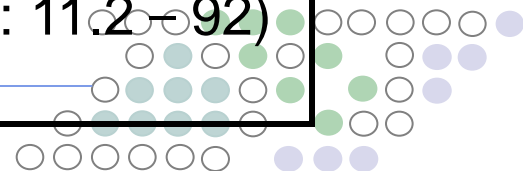


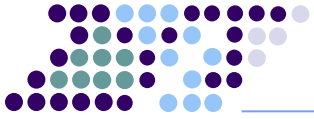
- 静脉注射戊肝病毒的猪粪便排毒时间为: 3 天 (2-7 天)
- 与注射剂量无关

Table I. Transmission of hepatitis E virus by contact-exposure of susceptible pigs to infectious pigs.

	Transmission from ^a					
	IV-pigs to C1-pigs		C1-pigs to C2-pigs		C2-pigs to C3-pigs	
	Success	<i>t</i> ^b (SD)	Success	<i>t</i> (SD)	Success	<i>t</i> (SD)
Block 1	5/5	9 (4)	4/4 ^c	3 (4)	5/5	6 (3)
Block 2	5/5 ^d	17 (7)	3/4	9 (4)	0/1 ^e	.
Total	10/10	13 (7)	7/8	6 (4)	5/6	6 (3)

	感染期	R ₀
Block 1	49 天 (95% CI: 17 – 141)	8.8 (95%CI: 4.2 – 18.8)
Block 2	13 天 (95% CI: 11 – 17)	32 (95% CI: 11.2 – 92)

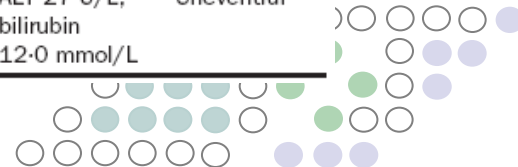




第一个直接证据

- 吃生鹿肉和野猪肉后发生的戊肝小聚集:

	Family O					Family H	
	O-1	O-2	O-3	O-4	O-5	H-6	H-7
Age (years)/sex	44/male	69/male	42/male	38/male	35/female	61/male	30/male
Relation	Index patient	Father of O-1	Brother of O-1	Brother of O-1	Wife of O-4	Friend of O-3	Son of H-6
Ate deer meat							
Feb 22 (meat 1)	100 g	100 g	100 g	None	None	100 g	Very little
April 5 (meat 2)	100 g	100 g	100 g	100 g	100 g	100 g	100 g
April 13 (meat 3)	None	100 g	100 g	None	None	100 g	100 g
Time after admission of first patient							
April 16	Fever, nausea, malaise, ALT 2163 U/L, Bilirubin 54.7 mmol/L	Uneventful	Uneventful	Uneventful	Uneventful	Uneventful	Uneventful
April 25	ALT 394 U/L, bilirubin 29.1 mmol/L	Fever, nausea, malaise, ALT 3906 U/L, bilirubin 92.3 mmol/L	Uneventful	Uneventful	Uneventful	Uneventful	Uneventful
April 27	ALT 289 U/L, bilirubin 22.2 mmol/L	ALT 1605 U/L, bilirubin 90.6 mmol/L	Fever, malaise, arthralgia, ALT 666 U/L, bilirubin 10.3 mmol/L	Uneventful	Uneventful	Uneventful	Uneventful
April 29	ALT 201 U/L, bilirubin 18.8 mmol/L, anti-HEV IgM/G +/+, HEV RNA +	ALT 833 U/L, bilirubin 53.0 mmol/L, anti-HEV IgM/G +/+, HEV RNA +	ALT 455 U/L, bilirubin 8.6 mmol/L, anti-HEV IgM/G +/+, HEV RNA +	Uneventful, anti-HEV IgM/G -/-, HEV RNA -	Uneventful, anti-HEV IgM/G -/-, HEV RNA -	ALT 521 U/L, bilirubin 8.6 mmol/L, anti-HEV IgM/G +/+, HEV RNA +	Uneventful, anti-HEV IgM/G -/-, HEV RNA -
May 16	ALT 58 U/L, bilirubin 12.0 mmol/L	ALT 45 U/L, bilirubin 13.7 mmol/L	Uneventful	Uneventful	Uneventful	ALT 27 U/L, bilirubin 12.0 mmol/L	Uneventful

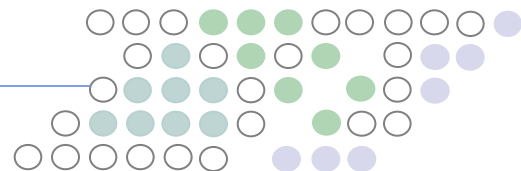




印度污水中的HEV RNA

TABLE I. Relationship of HEV RNA Positivity Rate in Sewage Specimens With the Time of the Year

Month	Year 1 (August 2004–July 2005)	Year 2 (August 2005–July 2006)	Combined data for 2 years (August 2004–July 2006)
January	0/6	8/9	8/15
February	3/7	3/7	6/14
March	3/6	3/9	6/15
April	1/8	8/9	9/17
May	5/8	7/9	12/17
June	3/8	6/9	9/17
July	0/9	4/9	4/18
August	0/7	3/8	3/15
September	2/9	2/9	4/18
October	3/6	1/8	4/14
November	5/8	7/9	12/17
December	2/7	0/8	2/15
Total	27/89 (30%)	52/103 (51%)	79/192 (41%)





entry



Electroshock and bleed



bleed



cleaning



Immerging in hot water



depilation



behead



Viscera removal



Viscera removal



Viscera removal



Viscera removal

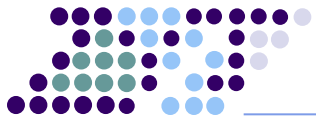


quarantine



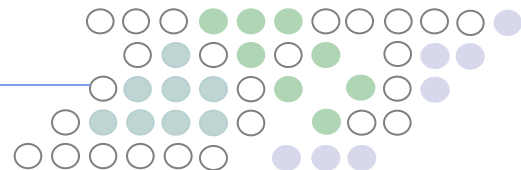
Marketing





传播途径

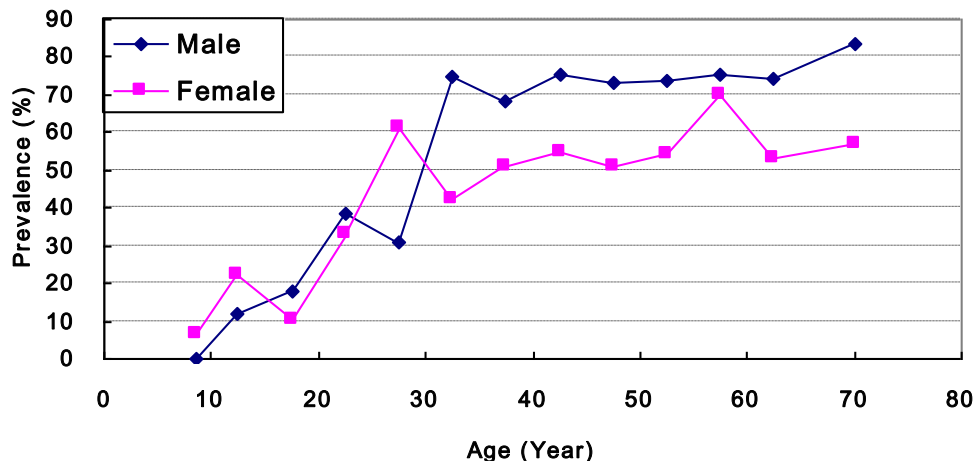
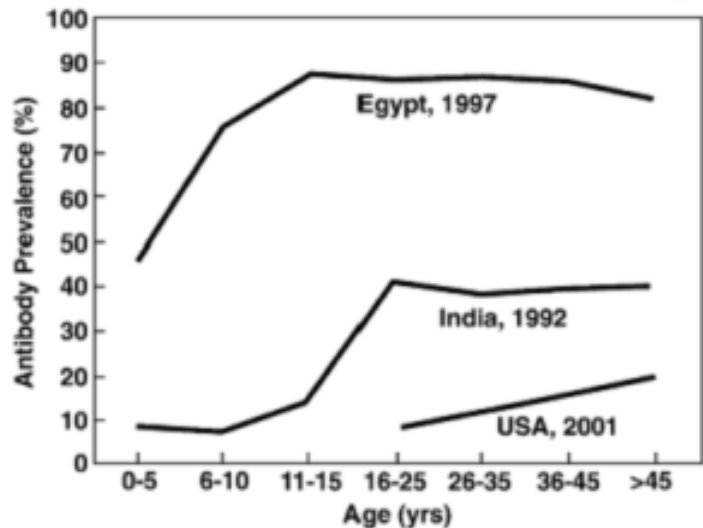
- 粪 - 口途径
 - 经水传播是，大爆发的主要方式
 - 经食物传播：动物源性？动物在其中的作用
 - 全球现象：戊肝病毒在猪中存在
 - 未煮熟的肉类、内脏（包括肝脏，大小肠等）
- 经血液传播
- 母婴传播
- 人与人接触传播：罕见



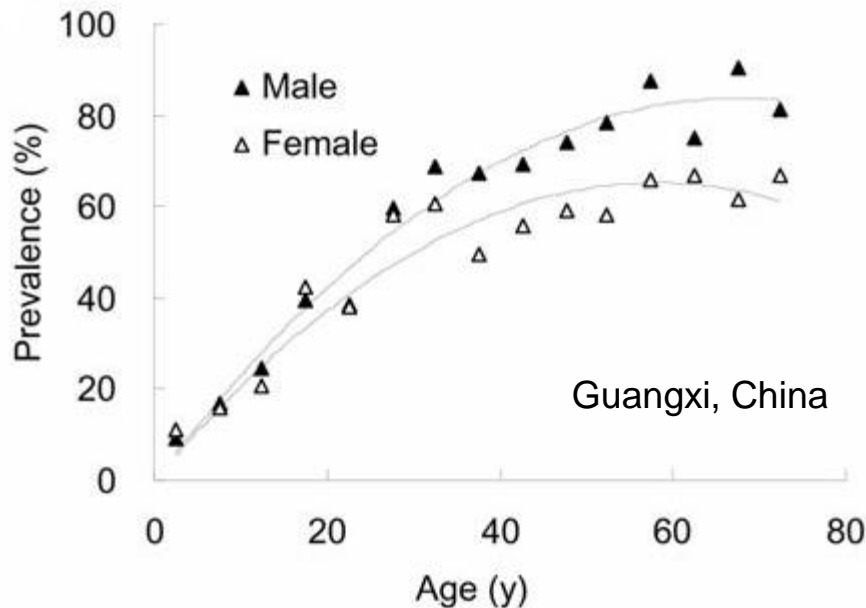


易感人群：性别和年龄别抗体阳性率

Age-Specific Prevalence of Anti-HEV in Three Regions



2004-2005, HEV infection among rural population (N=1720)
Deqing, Zhejiang Province, China





病毒分离用标本的收集

人(血清)

水系流向 

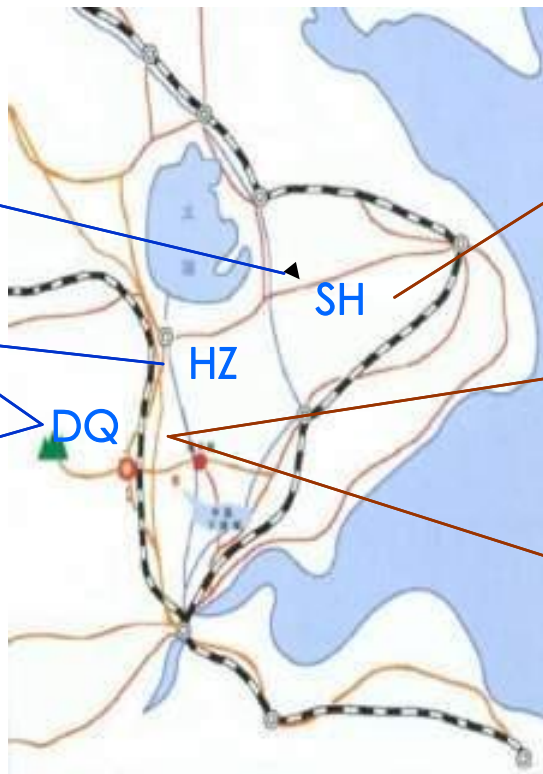
猪

16例, 急性戊肝

46例, 献血员
(自 4767例筛查*)

26例, 健康人群
(自 1720例筛查*)

*使用HEV IgM EIA

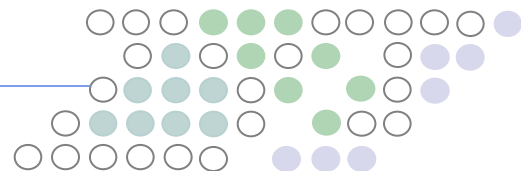


150份, 猪粪便, 屠宰场猪

132份, 猪粪便, 养猪场

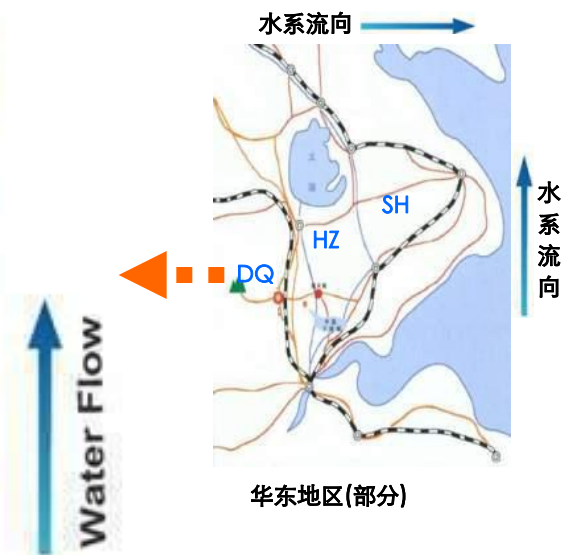
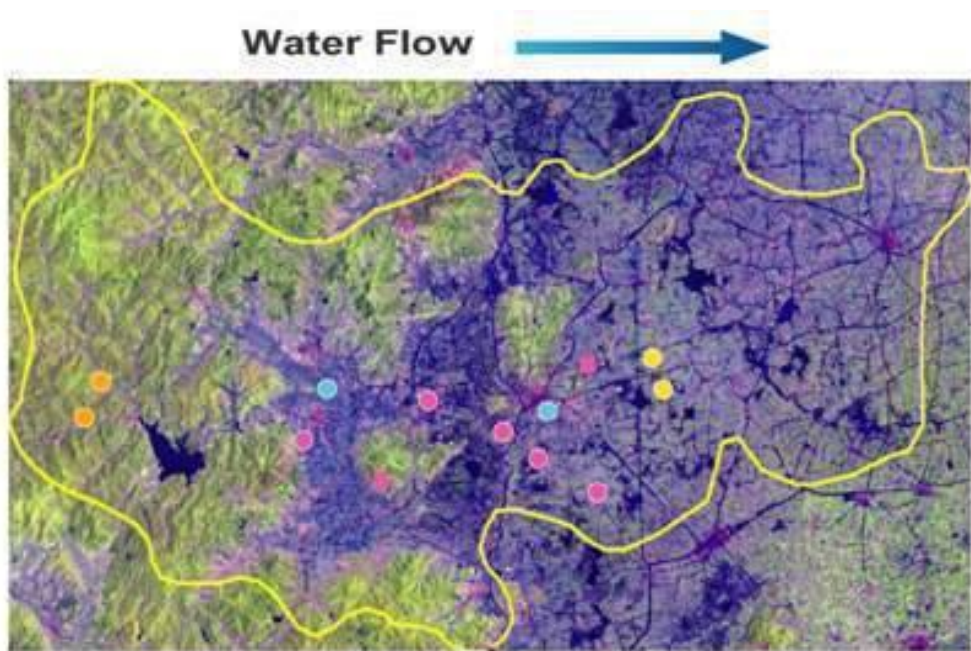
160份, 猪胆囊, 屠宰场

华东地区(部分)





人群血清流行病学调查



● 屠宰场/兽医站/集市

● 上游自然村

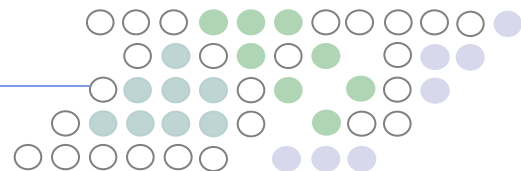
● 养猪场

● 下游自然村

⇓
职业人群

⇓
一般人群

- 1.背景资料：如性别、年龄
- 2.猪接触史
- 3.可能的其它危险因素





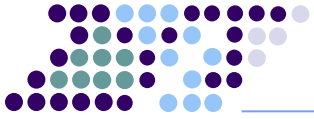
人群和猪群HEV载量

人或猪群	检测数	阳性数	阳性率(%)
猪(养猪场)	282	27	9.6
猪(屠宰场)	160	5	3.1
健康人群 ^{\$}	97	10	0.3
急性戊肝患者	16	11	68.8

^{\$}健康人群HEV载量 = $127/4767 \times 10/97 = 0.3\%$

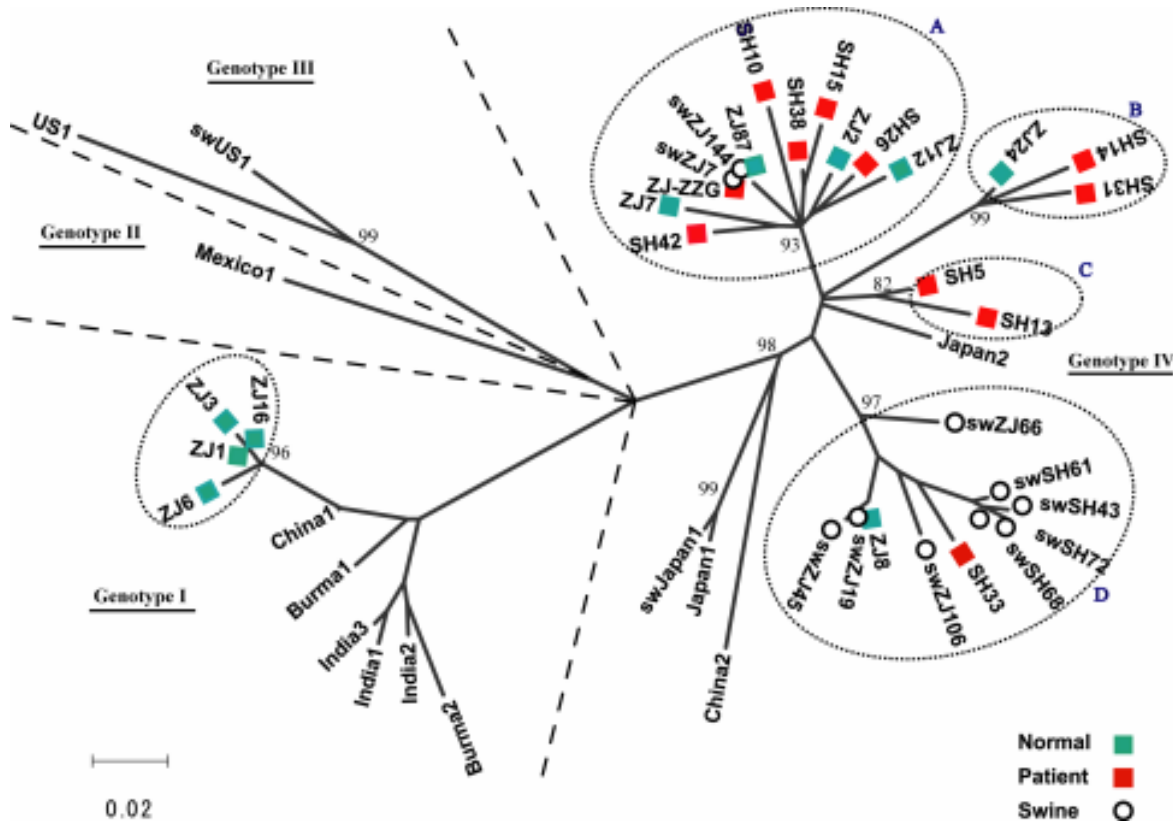
- 戊肝显性病例数太少，因此难以影响到人群HEV病毒载量；因此人群HEV病毒载量估计为0.3%。





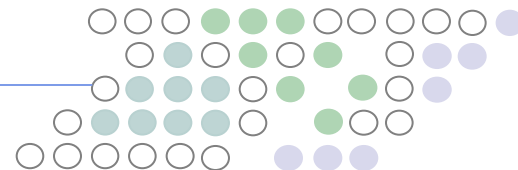
进化树分析

- 所测序列(150bp)与全长所构建的进化树是相似的；
- 31株病毒序列有不同：4株为基因 I 型，其余均为IV。
- IV 型病毒株可进一步分为4组：A-D，与中国和日本原型株不同。



核苷酸变异数%/位点		
亚组内	3.4~4.1	
亚组间	3.7~14.4	
A和D 亚组	人株间、猪株间，与合并的人株和猪株之间几乎相似	

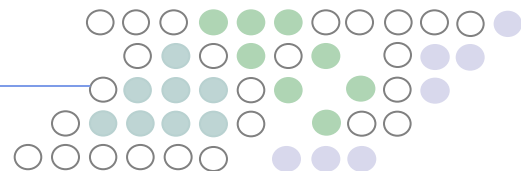
IV型(亚型)	人	猪
A	2004/2005	2004
D	2004/2005	2002/2004
B/C	2002/2005	-





人群血清流行病学结果(HEV IgG)

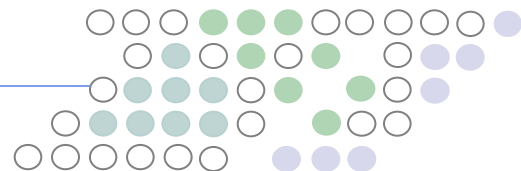
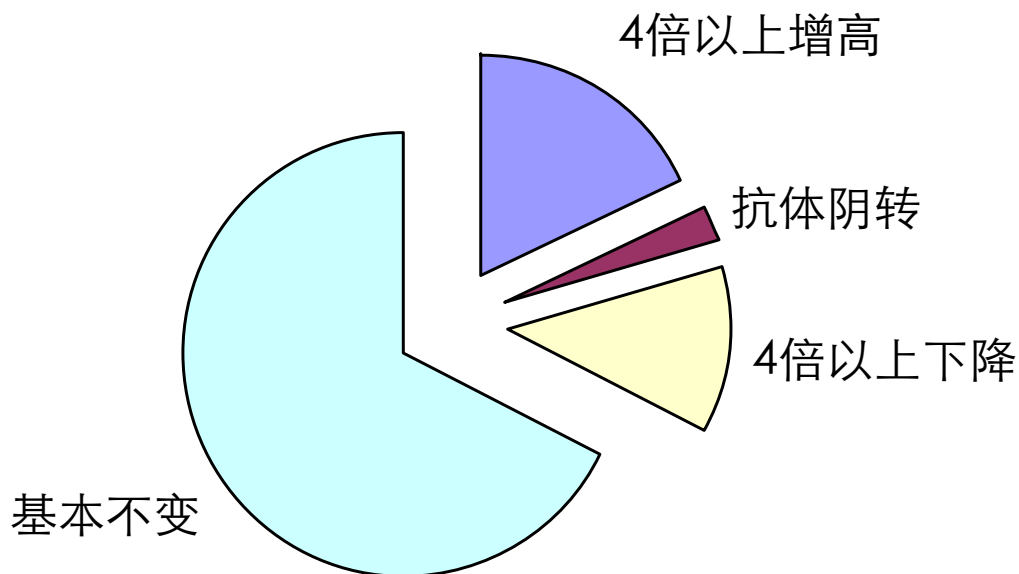
研究人群	阳性数/检测数	阳性率(%)	OR和95%CI
职业接触猪人群			
>15年	124/145	85.5	2.82(1.67, 4.75)
5-14年	94/126	74.6	1.84(1.16, 2.93)
<5年	40/69	58.0	0.82(0.48, 1.41)
合计	258/340	75.9	1.74(1.24, 2.44)
非接触猪人群			
猪场下游人群	792/1295	61.2	1.29(1.02, 1.64)
猪场上游人群	213/425	50.1	1.0





接触猪人群的随访研究

- 对同一接触猪人群进行两年度的戊肝随访研究发现：
 - 11.36%(5/44,95%CI:3.79-24.56%)的人群出现抗体阳转,是一般人群新感染率的**2.64**倍(95%CI:1.13~6.20);

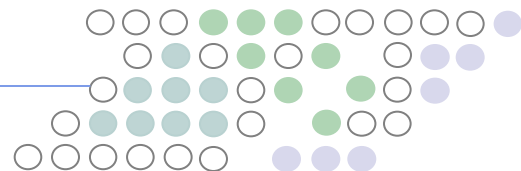


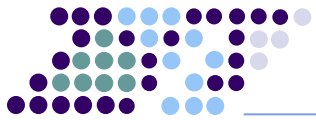


主要观点

1. 不同动物(猪、狗、牛和羊等动物)群HEV病毒检测结果：猪是主要的病毒宿主（“健康”携带者），总体阳性率估计为：**6.41%** (43/671)；阳性率从0%~11.1%波动，受采样时间、标本类型、来源地点等影响。
2. 猪带毒率远远高于人群。人群HEV病毒载量估计为0.3%，而戊肝显性病例数太少，因此难以影响到人群HEV病毒载量。
3. 同基因（亚）型戊肝病毒在人和猪中共同流行。
4. 接触猪人群比一般人群、有更高的戊肝感染风险；在一般人群中，猪场下游河流人群比上游具有更高的戊肝感染风险。
5. 猪戊肝携带率并不局限于2-4月龄，即将上市的成年商品猪（>5个月龄）可能为人群戊肝感染的主要来源。

结论：猪群很可能成为我国（华东地区）人群感染基因IV型戊肝病毒的一个主要来源。





发达的养殖业带来的环境污染： 戊肝相关



4 新闻焦点 新华每日电讯

养猪村成了“猪粪村”

距村1公里，就闻到了臭气

新华社北京4月26日电 记者王明春、王明春、王明春报道：在山东省临沂市兰陵县，一个养猪村成了“猪粪村”。

记者近日在临沂市兰陵县采访时，发现一些养猪村的环境卫生问题非常严重。在临沂市兰陵县，一个养猪村成了“猪粪村”。

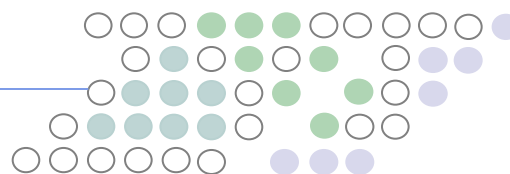
猪粪污染，祸及村庄

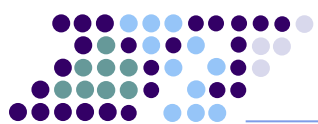
临沂市兰陵县，人口约100万，辖10个镇、100多个行政村。该县是全国著名的生猪养殖大县，年出栏生猪达1000万头。由于养猪业发达，猪粪污染问题日益严重。

临沂市兰陵县，人口约100万，辖10个镇、100多个行政村。该县是全国著名的生猪养殖大县，年出栏生猪达1000万头。由于养猪业发达，猪粪污染问题日益严重。

粪水灌溉，粪水浇地

临沂市兰陵县，人口约100万，辖10个镇、100多个行政村。该县是全国著名的生猪养殖大县，年出栏生猪达1000万头。由于养猪业发达，猪粪污染问题日益严重。





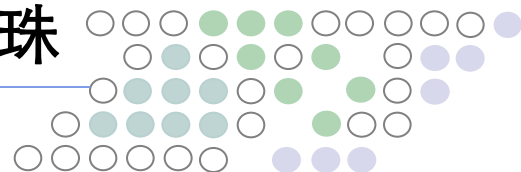
戊肝病毒与水一起跑!

Running like water- N Engl J Med 351;23

养猪场与运河支流



养猪场与养珍珠





姜庆五 教授
复旦大学



郑英杰 副教授



王法弟 主任
德清CDC



郭清顺 博士

The Journal of Infectious Diseases

2006;193(12):1643-9 (IF=4.953)

Swine as a Principal Reservoir of Hepatitis E Virus That Infects Humans in Eastern China

Yingjie Zheng,^{1*} Shengxiang Ge,^{2*} Jun Zhang,² Qingshun Guo,² Mun Hon Ng,² Fadi Wang,³ Ningshao Xia,² and Qingwu Jiang¹

¹Department of Epidemiology, School of Public Health, The Key Laboratory on Public Health Safety, Ministry of Education, Fudan University, Shanghai; ²Centre for Research on Medical Molecular Virology of Fujian Province, Xiamen University, Xiamen; and ³Centre for Disease Prevention and Control, Deqing County, Huzhou City, Zhejiang, China

Background and methods. Genotype IV hepatitis E virus (HEV) has been isolated from humans and swine. To study the relationship between the human and swine reservoirs, we estimated their respective viral burden, analyzed the genetic makeup of the virus populations, and assessed the risk of infection associated with swine farming.

Results. In 2 swine-farming districts of eastern China, 9.6% of swine and 0.3% of healthy human subjects excreted HEV in stool, as did 68.8% of patients with confirmed HEV infection. The virus population circulating in humans consisted of genotype I and at least 4 phylogenetically distinct subgroups of genotype IV viruses, 2 of which concurrently circulated among swine. Persons engaged in occupations related to swine farming were found to have a 74% higher risk of infection than those engaged in other occupations, and persons living in communities downstream of the swine farms were found to have a 29% higher risk of infection than persons living in communities upstream.

Conclusions. Genotype IV HEV is freely transmitted between humans and swine. Because the size of the swine population and its viral burden are much larger than those of humans, transmission of the virus most likely is directed from swine to humans. Infection can be acquired through contact with swine and their waste.

复旦大学青年科学基金资助项目(JKF201001)

中国高新技术研究和开发项目(2005AA2Z3H20)

(genotypes), which differ with respect to geographic distribution, host range, and pattern of infection, but different genotypes cannot be distinguished serologically and are cross-protective [2-4]. Genotype I is prevalent in Asia and Africa [5-10]; it has been isolated only from

prevalent in swine herds in the United States [11, 12], Europe [13, 14], Canada [15], Mexico [16], New Zealand [17], South Korea [18], Japan [19], and Thailand [16]. HEV could cause rare sporadic cases and foodborne outbreaks of acute hepatitis in areas hitherto considered to be nonendemic for hepatitis E; this could account for the low but significant levels of anti-HEV sero-



夏宁邵 教授
厦门大学



葛胜祥 博士



张军 副教授



吴文翰 教授

MAJOR ARTICLE

文匯

忘带身份证不再拒之场外



上海4000多考场准备就绪,各项人性化服务惠及考生

【本報訊】上海4000多考场准备就绪,各项人性化服务惠及考生。随着2006年全国普通高考的临近,上海市教育考试院日前表示,今年高考将采取多项人性化措施,确保考生顺利应考。

首先,在考场设置方面,今年将增加考场数量,以满足考生需求。其次,在考场环境方面,将采取多项措施,如提供饮用水、空调等,为考生创造良好的考试环境。此外,在考场管理方面,将实行严格的入场安检制度,确保考试的公平公正。

千名院士听取自主创新报告

陈惠康科学部和光华工程科技奖颁奖

【本報訊】中国科学院日前在北京召开院士大会,听取科技部自主创新报告。会上,科技部党组书记陈惠康向院士们汇报了我国自主创新工作的进展情况,并颁发了光华工程科技奖。

陈惠康表示,我国自主创新工作取得了显著成就,但在核心技术领域仍存在短板。他要求院士们继续发挥引领作用,推动我国科技事业高质量发展。



研究人员,从事和接触猪只的职业者感染戊肝病毒

北京科技报

来源于猪,春节是其感染高峰

科学家揭开戊肝病毒宿主面纱

【本報訊】科学家们近日揭开了戊肝病毒宿主的长期面纱,证实猪是该病毒的主要宿主。研究指出,春节期间的聚餐习惯可能增加了感染风险。

研究团队通过对病毒基因组的测序分析,发现猪体内的病毒序列与人类感染病例高度一致。此外,流行病学调查显示,春节期间感染病例明显增多,这与传统的聚餐习俗密切相关。

「戊型肝炎」来源于猪

上海科技馆首展「猪」

【本報訊】上海科技馆日前首展「猪」,旨在普及科学知识,提高公众对猪在农业生产和科学研究中的重要性认识。

展览通过图文、视频等形式,介绍了猪的生物学特性、饲养管理以及其在食品工业中的应用。同时,还展示了猪在科学研究中的价值,如作为实验动物的应用。

为你擦亮心灵之窗

上海虹院博物馆开馆侧记

【本報訊】上海虹院博物馆日前正式开馆,吸引了众多市民前往参观。博物馆展示了丰富的历史文化藏品,为市民提供了一个了解上海历史文化的好去处。

博物馆的藏品涵盖了从古代到现代的各个时期,包括书画、陶瓷、玉器等多种类型的文物。此外,博物馆还定期举办各类文化活动和展览,丰富了市民的文化生活。

健康报

人戊型肝炎感染主要来源于猪

戊肝病毒在70℃以上便可杀灭猪肉可放心吃

【本報訊】戊型肝炎病毒在70℃以上便可杀灭,猪肉可以放心吃。专家提醒,在烹饪猪肉时应确保彻底煮熟,以杀灭可能存在的病毒。

研究团队通过实验发现,戊肝病毒对热敏感,在70℃下加热15分钟即可灭活。因此,只要猪肉烹饪得当,就不会对人体健康构成威胁。

治理商业贿赂不是作秀

卫生部新闻发言人答记者问明政策界限

【本報訊】卫生部新闻发言人日前在新闻发布会上表示,治理商业贿赂不是作秀,而是严肃的执法行动。发言人详细解读了相关政策,明确了政策界限。

发言人指出,商业贿赂严重扰乱了市场秩序,损害了公共利益。卫生部将采取有力措施,加大查处力度,绝不姑息任何违法违规行为。

除一臂

中山三院不存在违规用药

【本報訊】中山三院日前表示,不存在违规用药问题。医院在药品使用方面严格遵守相关规定,确保患者用药安全。

医院相关负责人在接受采访时表示,医院一直高度重视药品质量管理,严格执行采购、验收、储存等各个环节的规范操作,确保药品质量和患者安全。

专家呼吁社会重视猪的防疫工作

【本報訊】专家呼吁社会重视猪的防疫工作,防止疾病传播。专家建议,养殖户应加强日常防疫,及时发现并报告异常情况。

专家强调,猪的防疫工作关系到公共卫生安全,必须引起全社会的高度重视。相关部门应加强对养殖环节的监管,确保防疫工作落到实处。

卫生部「开二门」事件表态

【本報訊】卫生部对「开二门」事件表态,表示将依法依规处理。卫生部强调,任何违法违规行为都将受到严肃处理,绝不姑息。

卫生部表示,「开二门」事件严重违反了相关规定,损害了政府公信力。相关部门将立即开展调查,依法依规追究相关责任人的法律责任。



除一臂

中国首枚猪鼻病毒疫苗

【本報訊】中国首枚猪鼻病毒疫苗日前研制成功,为防控猪鼻病毒提供了有力保障。疫苗的研发成功标志着我国在猪鼻病毒防治领域取得了重大突破。

猪鼻病毒是一种重要的猪类传染病病原体,对养猪业造成严重威胁。新疫苗的研制成功,将有助于降低猪鼻病毒的感染率,保障生猪健康养殖。

专家观点

戊肝病毒的疫苗尚在研制中

【本報訊】戊肝病毒的疫苗尚在研制中,目前尚无上市。专家提醒,市民应注意饮食卫生,避免感染。

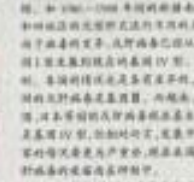
专家指出,戊肝病毒的疫苗研发难度较大,目前仍处于实验室研究阶段。市民在日常生活中应注意饮食卫生,避免食用生肉,以减少感染风险。

专家观点

戊肝病毒的疫苗尚在研制中

【本報訊】戊肝病毒的疫苗尚在研制中,目前尚无上市。专家提醒,市民应注意饮食卫生,避免感染。

专家指出,戊肝病毒的疫苗研发难度较大,目前仍处于实验室研究阶段。市民在日常生活中应注意饮食卫生,避免食用生肉,以减少感染风险。



猪鼻病毒疫苗研发进展

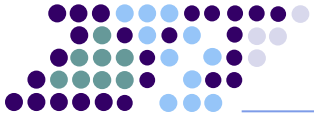
【本報訊】猪鼻病毒疫苗研发取得重要进展,有望早日上市。研发团队表示,疫苗的安全性和有效性得到了初步验证。

研发团队表示,疫苗的研发过程严格按照科学规范进行,目前各项指标均符合预期。研发团队将继续努力,争取早日完成疫苗的研发和上市。

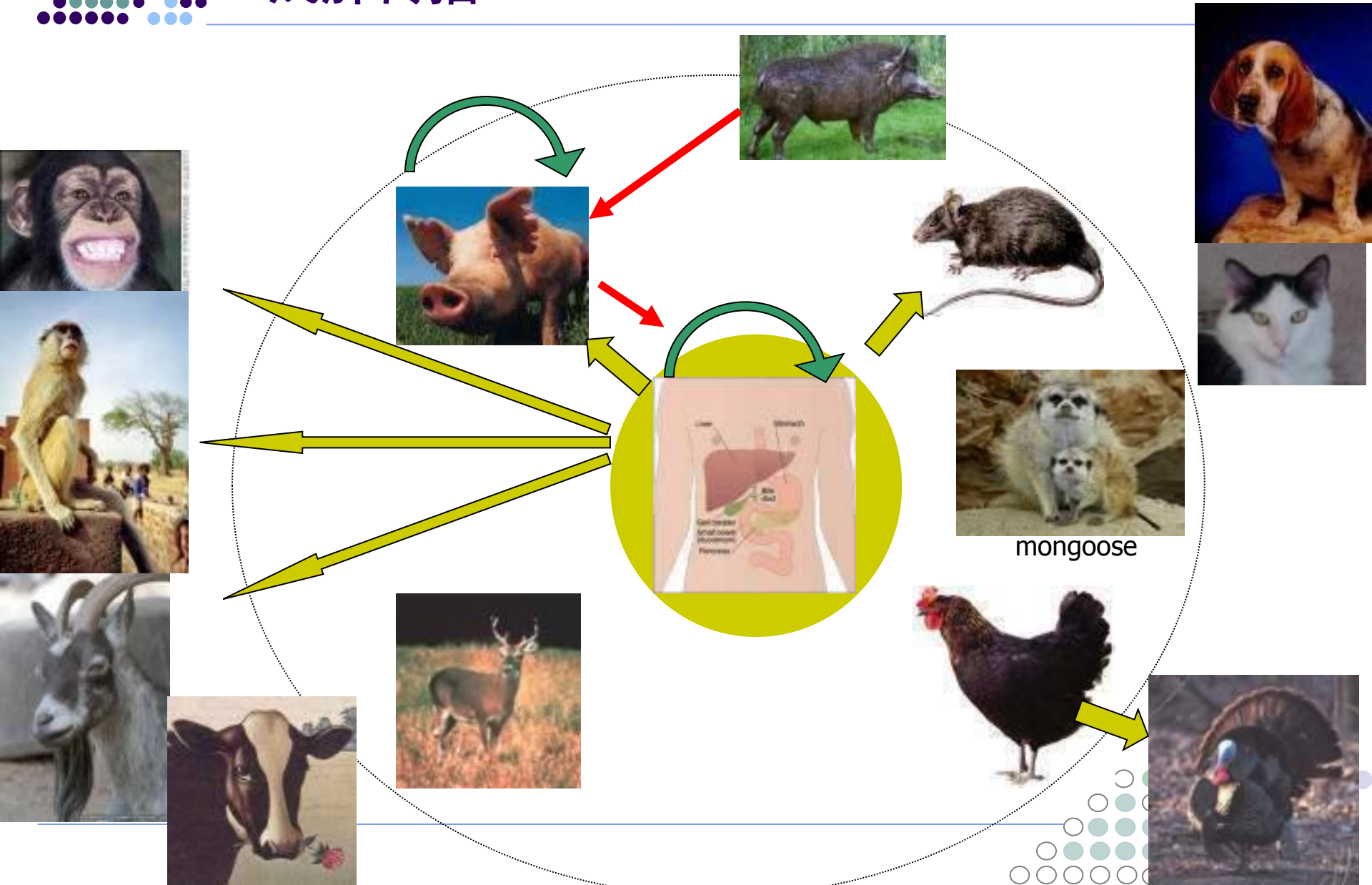
北京地区相对感染几率要小一些

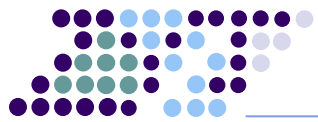
【本報訊】北京地区相对感染几率要小一些,市民应继续保持警惕。专家提醒,市民应养成良好的卫生习惯,降低感染风险。

专家指出,北京地区的感染几率相对较低,但仍存在一定的感染风险。市民应继续保持警惕,注意饮食卫生,避免食用生肉,以降低感染风险。



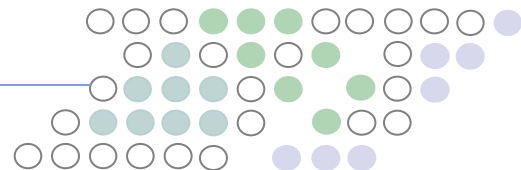
戊肝传播





预防策略和措施 - 戊肝预防与甲肝相同?

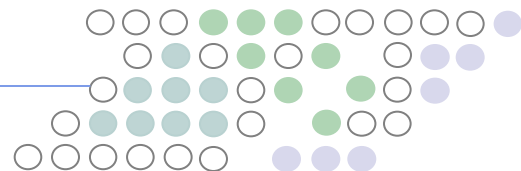
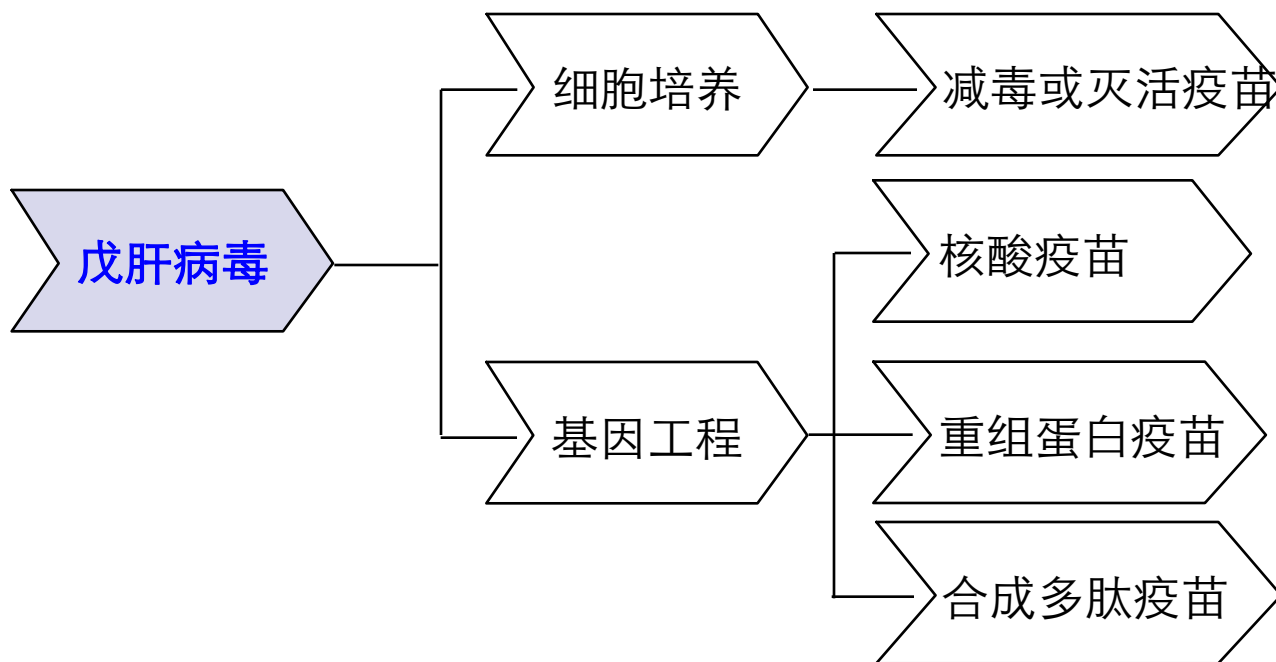
- 控制传染源
 - 如何处理动物宿主，尤其是猪？
 - 猪场和屠宰场向城郊外移→病毒返回中心城区！
 - 亚临床感染者和猪可能在维持着戊肝病毒的循环。
 - 管好水源，防止粪便污染。
 - 个人和环境卫生：消毒措施？！
 - 及时处理爆发和流行
- 切断传播途径：比较可行
- 保护易感人群：疫苗研制中！

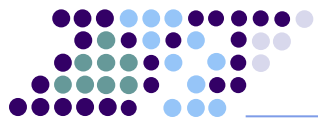




疫苗开发的途径

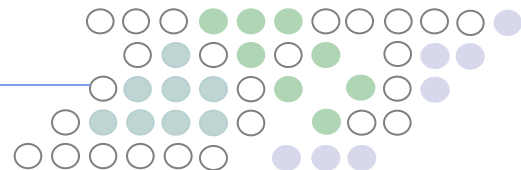
肝癌细胞株PLC-PRF5

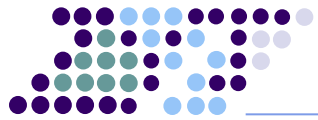




开发戊肝疫苗的可能性

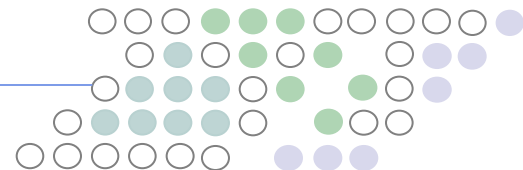
- 戊肝发病后抗体的持久性和保护性渐渐得到公认
 - 以往试剂不能检测到HEV中和抗体，如1992年全国流调新疆和田（11.79%）、流行区较低的阳性率；
 - 应用构象型表位的戊肝试剂检测发现，维持10年以上的报道增多，如Mast、李新兰等；
 - 在巴基斯坦一次戊肝流行中发现自然感染过的人群有保护作用；
 - 主动和被动免疫的猕猴、猪用HEV攻击时不发病。
- 戊肝病毒仅有一种血清型。





56-kDa rHEV (GSK)

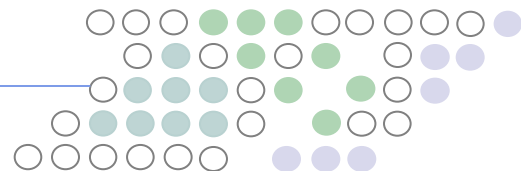
- Novavax公司和NIH于2000年4月获得了ORF2 N端开始于aa112，C端位于aa578至aa607之间的多肽及其疫苗、试剂用途的专利保护；
- 2000年9月该专利的疫苗用途被比利时史克公司购买，2000年底史克公司与葛兰素-威康公司合并，成为GSK。
- 由Walter Reed Armed Forces Research Institute of Medical Sciences (AFRIMS)所属的位于泰国的陆海空三军医学研究所负责进行临床试验。AFRIMS在尼泊尔加德满都建立疫苗现场基地WARUN，其中AFRIMS起着领导作用。





I期临床试验的结果

- 88个美国自愿者参加了该疫苗的I期临床试验，发现该疫苗是安全的并且抗原性好。
- 进一步的I期临床试验在尼泊尔进行：试验分为5 μ g和20 μ g剂量两组，每组22名尼泊尔自愿者，在0、1、6个月时进行疫苗的注射，没有发现严重不良事件；第二个月时，44名自愿者中有43名出现抗-HEV抗体阳转。该结果表明尼泊尔人对该疫苗的耐受性好、疫苗的抗原性较好。





rHEV (GSK): I-II 临床试验

- 尼泊尔军队
- rHEV: 898
- 对照 - rHBV: 896
- 免疫程序 :0-1-6 m
- 相似不良反应率
- 保护率 95.5% (95%CI, 85.6 to 98.6)
- 安全而有效!

Table 2. Rates of Symptoms Reported to Investigators (Reactogenicity Subgroup) during the 8-Day Period after the Administration of Any of Three Doses of Study Drug.

Symptom	Intensity*	Subjects Reporting Event		P Value†
		Vaccine (N=100)	Placebo (N=100)	
% (95% CI)				
At injection site				
Pain	Any	82 (73.1–89.0)	68 (57.9–77.0)	0.03‡
	Grade 3	1 (0–5.4)	0 (0–3.6)	1.00
Redness	Any	24 (16.0–33.6)	19 (11.8–28.1)	0.49
	Grade 3	0 (0–3.6)	0 (0–3.6)	—
Swelling	Any	20 (12.7–29.2)	17 (10.2–25.8)	0.72
	Grade 3	0 (0–3.6)	0 (0–3.6)	—
Systemic				
Fatigue	Any	43 (33.1–53.3)	47 (36.9–57.2)	0.67
	Grade 3	0 (0–3.6)	0 (0–3.6)	—
Headache	Any	46 (36.0–56.3)	46 (36.0–56.3)	1.00
	Grade 3	0 (0–3.6)	0 (0–3.6)	—
Fever	Any	30 (21.2–40.0)	36 (26.6–46.2)	0.45
	Grade 3	1 (0–5.4)	1 (0–5.4)	1.00



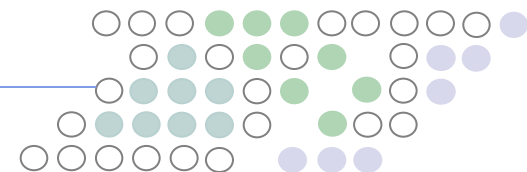
rHEV (GSK): I-II 临床试验

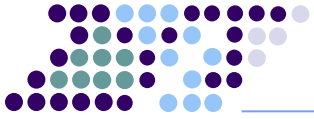
Table 1. Efficacy of the rHEV Vaccine against HEV.

Period of Observation	Subjects with HEV Infection		Vaccine Efficacy* % (95% CI)
	Vaccine <i>no./total no.</i>	Placebo <i>no./total no.</i>	
From 14 days after dose 3 until end of study (a priori primary end point)	3/898	66/896	95.5 (85.6 to 98.6)
From 14 days after dose 2 until dose 3 (a priori secondary end point)	1/960	7/961	85.7 (-16.0 to 98.2)
From 14 days after dose 2 until 14 days after dose 3 (a posteriori secondary end point)	1/960	8/961†	87.5 (0.1 to 98.4)
From dose 1 until end of study (exploratory end point)	9/1000	78/1000	88.5 (77.1 to 94.2)

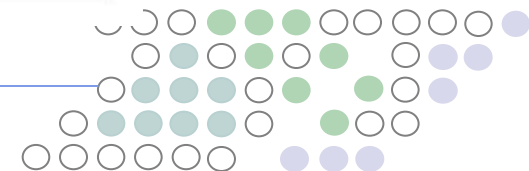
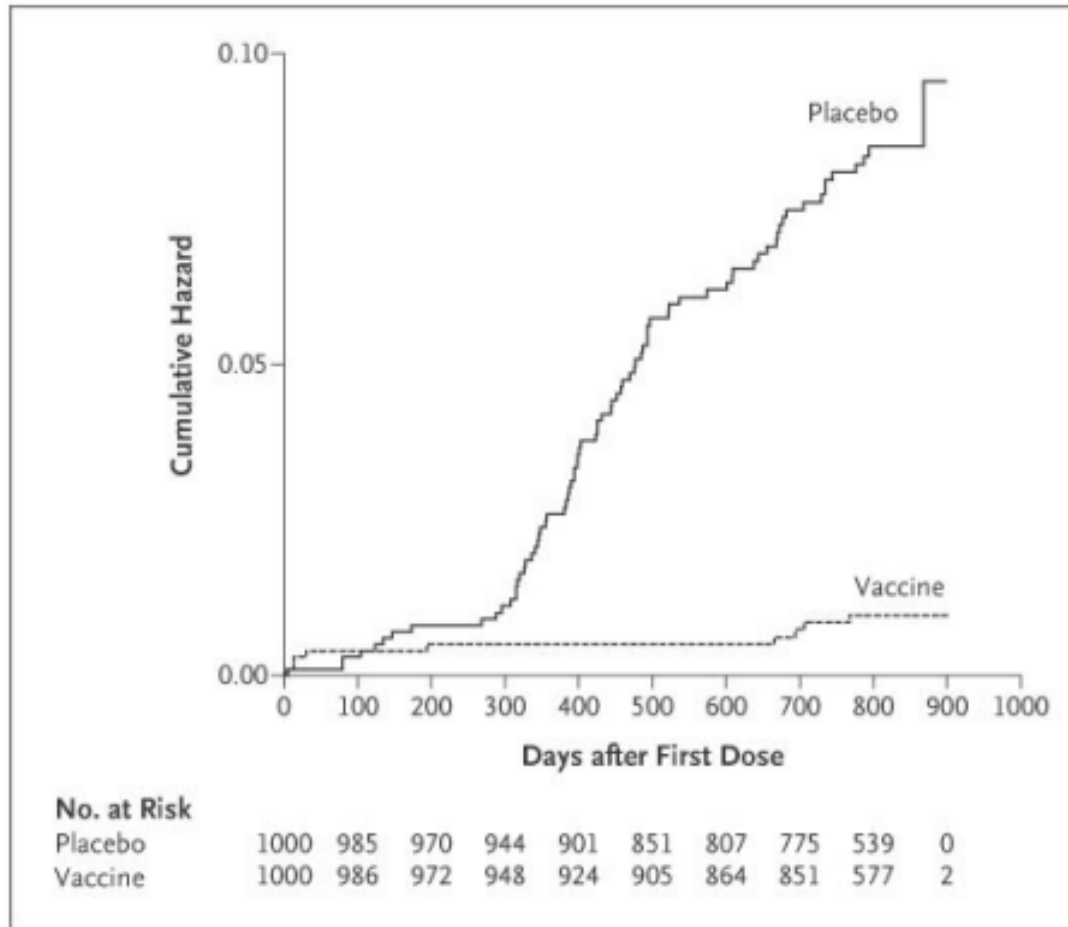
* Efficacy was estimated as 1 minus the relative risk, with the 95% CI based on the Mantel–Haenszel CI for the relative risk.

† One additional case occurred 6 days after the administration of dose 3, before the surveillance period for the a priori primary end point.





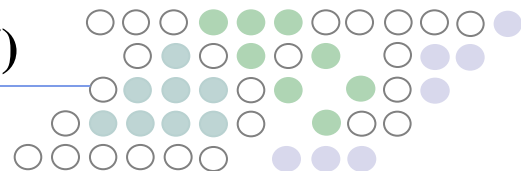
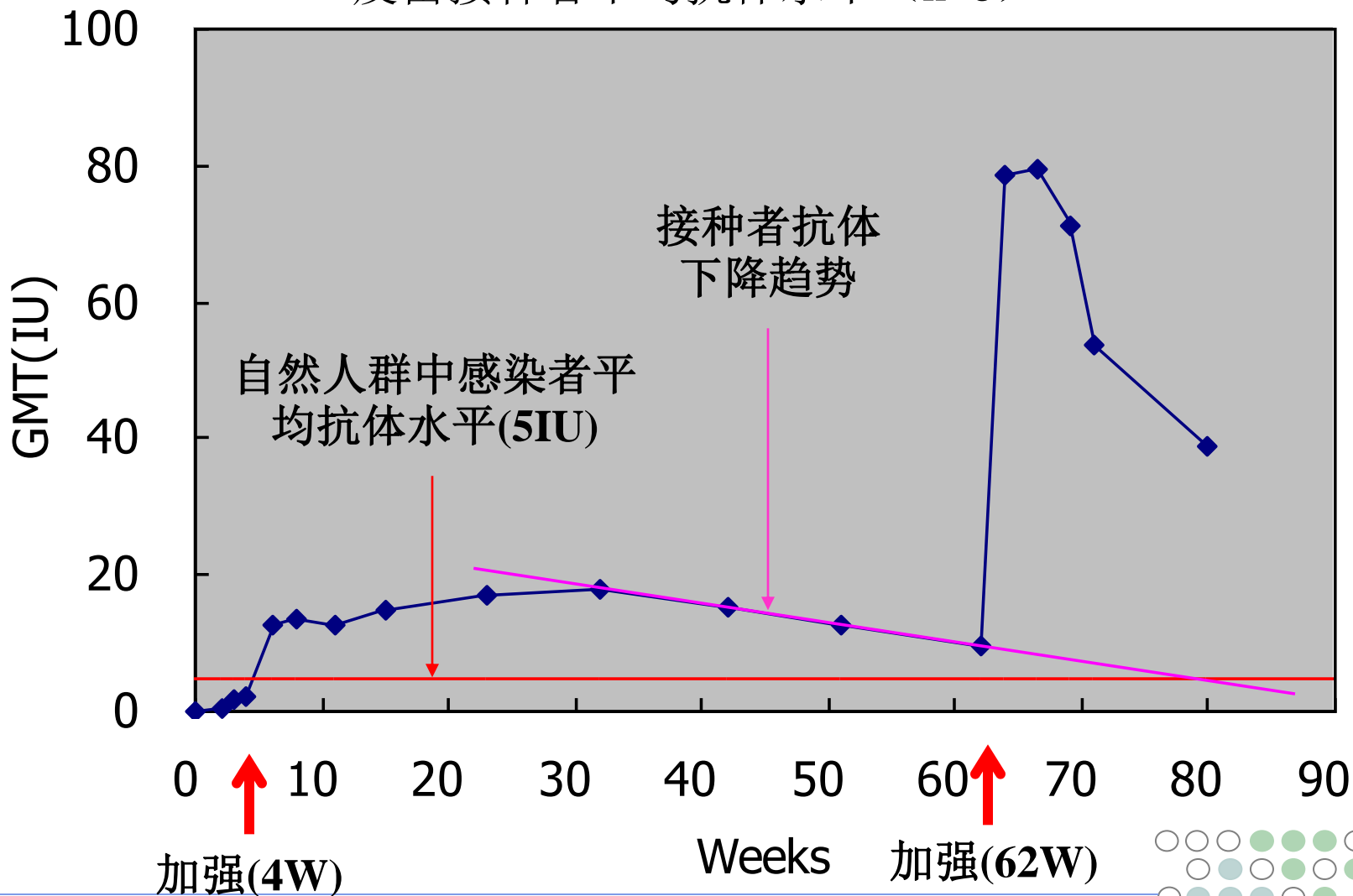
rHEV (GSK): I-II 临床试验

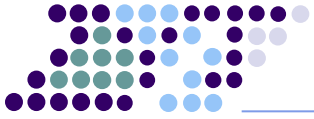




rHEV: 厦门大学

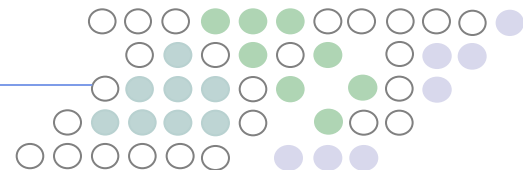
疫苗接种者平均抗体水平 (n=8)





戊肝病毒消杀

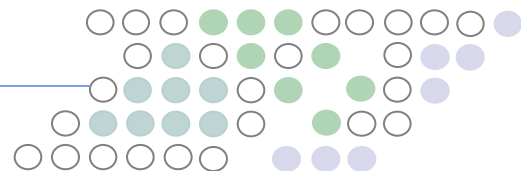
	结果
体外系统	56 °C 1小时可灭活50%病毒
动物实验	肝组织体积在0.5~1.0 cm ² : <ul style="list-style-type: none">●191 °C 5分钟搅拌炒或●≥71 °C 水煮5分钟 – 不引起猪的感染;●56 °C 1小时仍具有感染性
细胞培养 (肝癌细胞株PLC-PRF5)	戊肝感染性是温度依赖的: <ul style="list-style-type: none">●56 °C 仍然具有感染性●95或70 °C 10分钟,病毒完全灭活

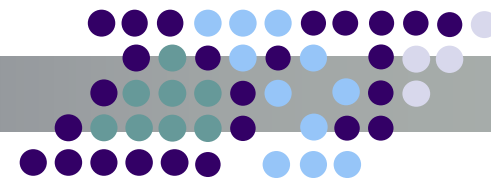




前瞻

- 基因型别戊肝病毒流行病学及其致病性
- 人畜共患病：动物宿主,直接证据
- 有效的消杀方法和疫苗:很快问世
- 病毒进化:重组、变异、起源、人畜传播特征





IV型戊肝病毒 的进化分析

郑英杰 PhD



复旦大学公共卫生学院流行病学教研室

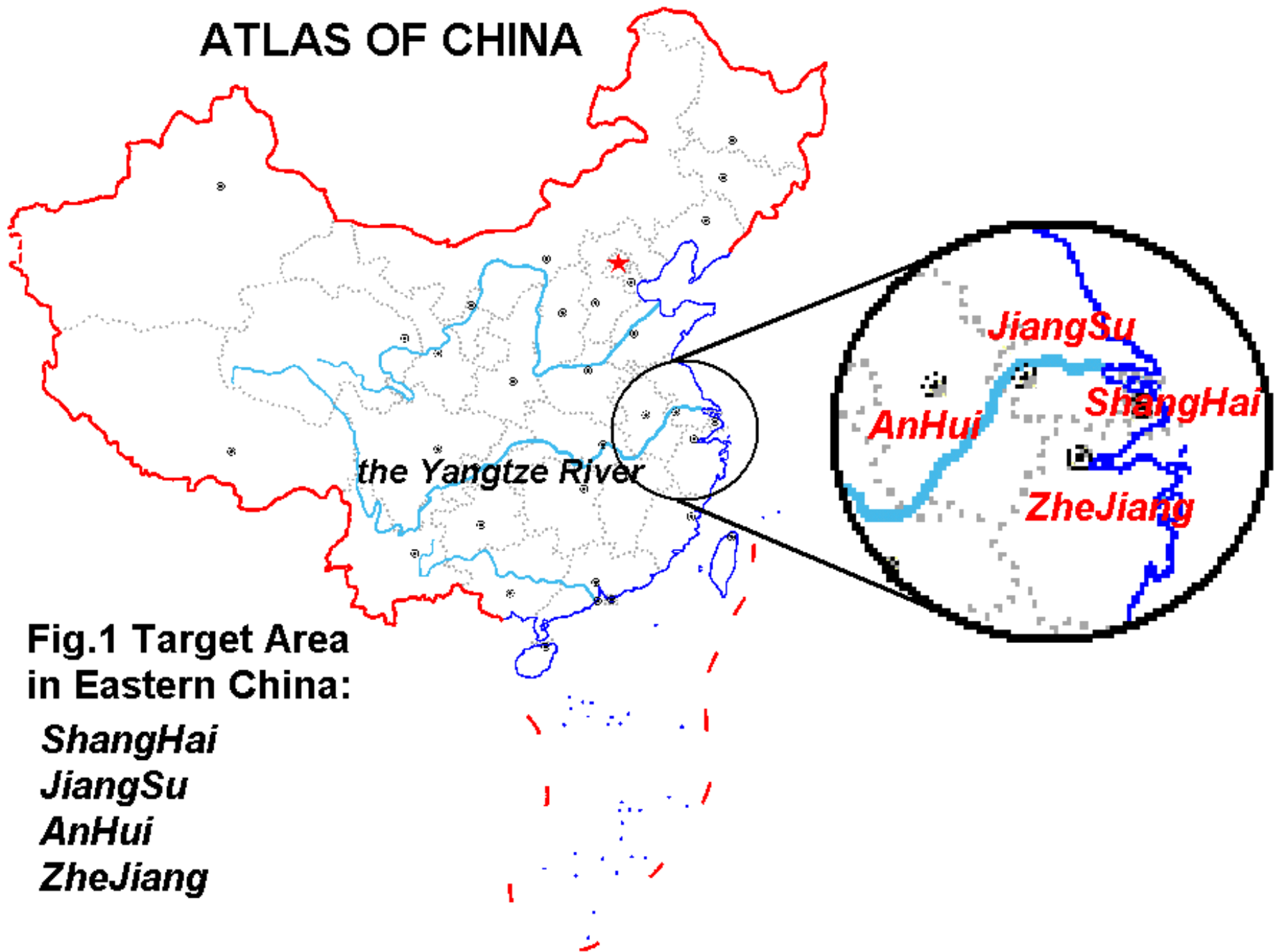
地址:上海市东安路130号

邮政编码:200032

Tel/ Fax:021-54237052

Email:yjzheng@shmu.edu.cn

ATLAS OF CHINA



the Yangtze River

JiangSu

AnHui

ShangHai

ZheJiang

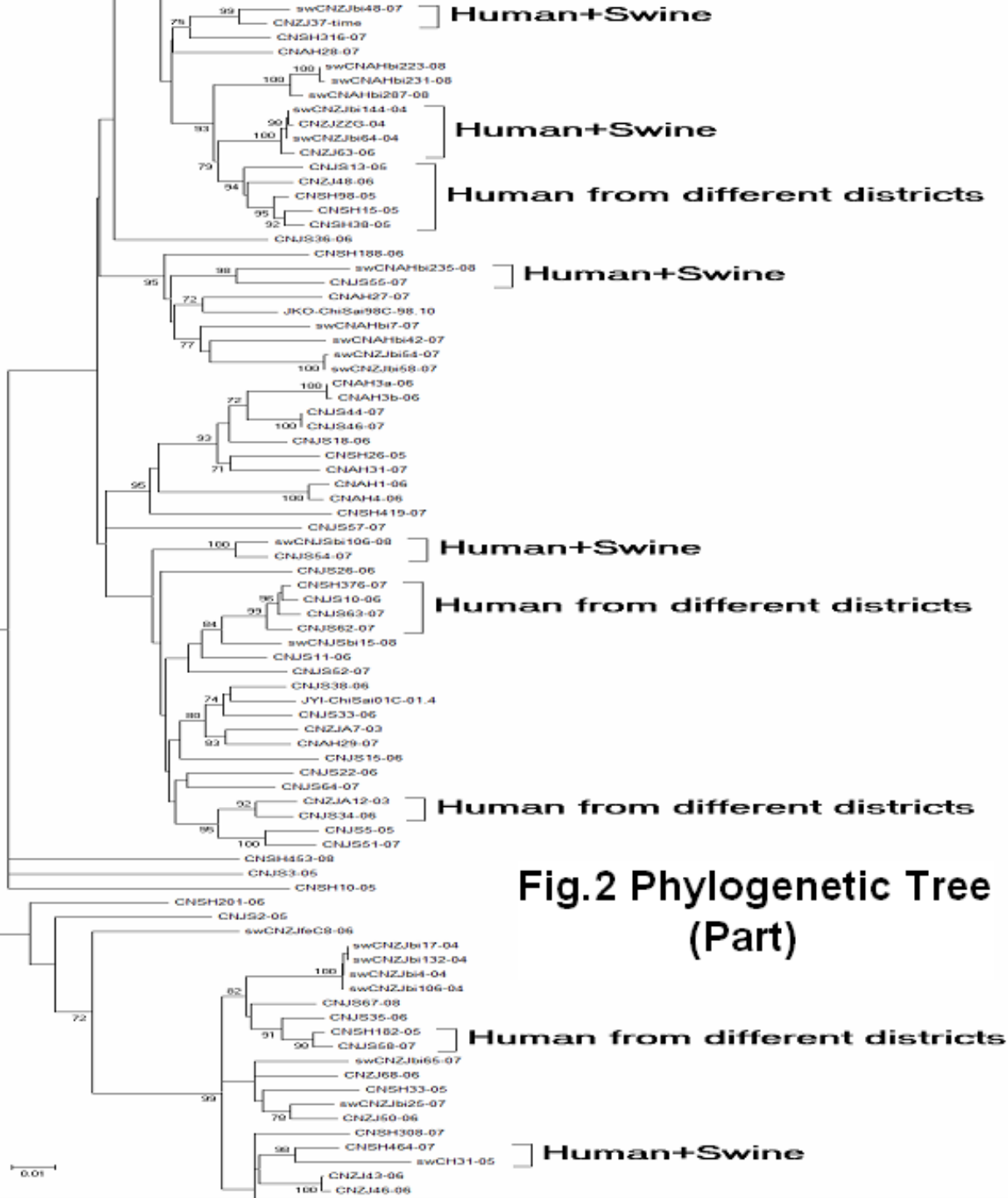
**Fig.1 Target Area
in Eastern China:**

ShangHai

JiangSu

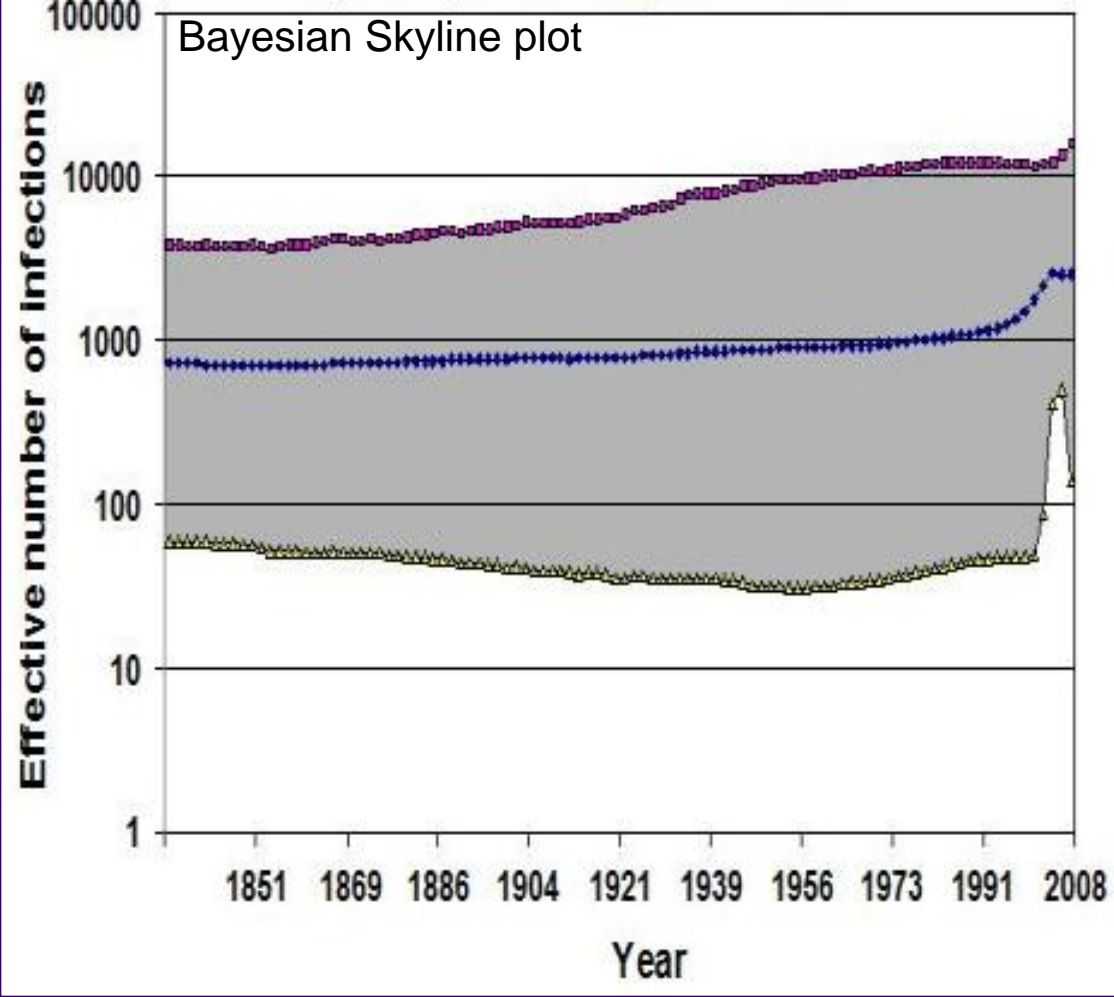
AnHui

ZheJiang



- 原型株（中国变异株）与日本分离株的同源性小于90%；
- 分子进化率为 $2.07 \pm 0.05 \times 10^{-3}$ 替换 / 位点/年，约为日本IV型的2.5倍(0.84×10^{-3})；
- 进化树内部各株序列变异较大，可进一步细分为不同亚组；
- 同一地区猪分离株和人分离株的同源性比非同一地区高；
- IV型病毒可能变异速度较快；

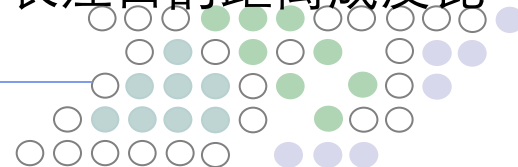




- HEV有效感染群体数自1900s开始增长,1990s后明显加快,每5年约翻一番。
- 华东HEV的最近祖先(tMRCA)出现在1830s-1840s (相当于中国的鸦片战争前期)
 - 人株: 1840;猪株:1841年
 - 上海, 1840; 江苏, 1841; 安徽, 1845;浙江, 1854

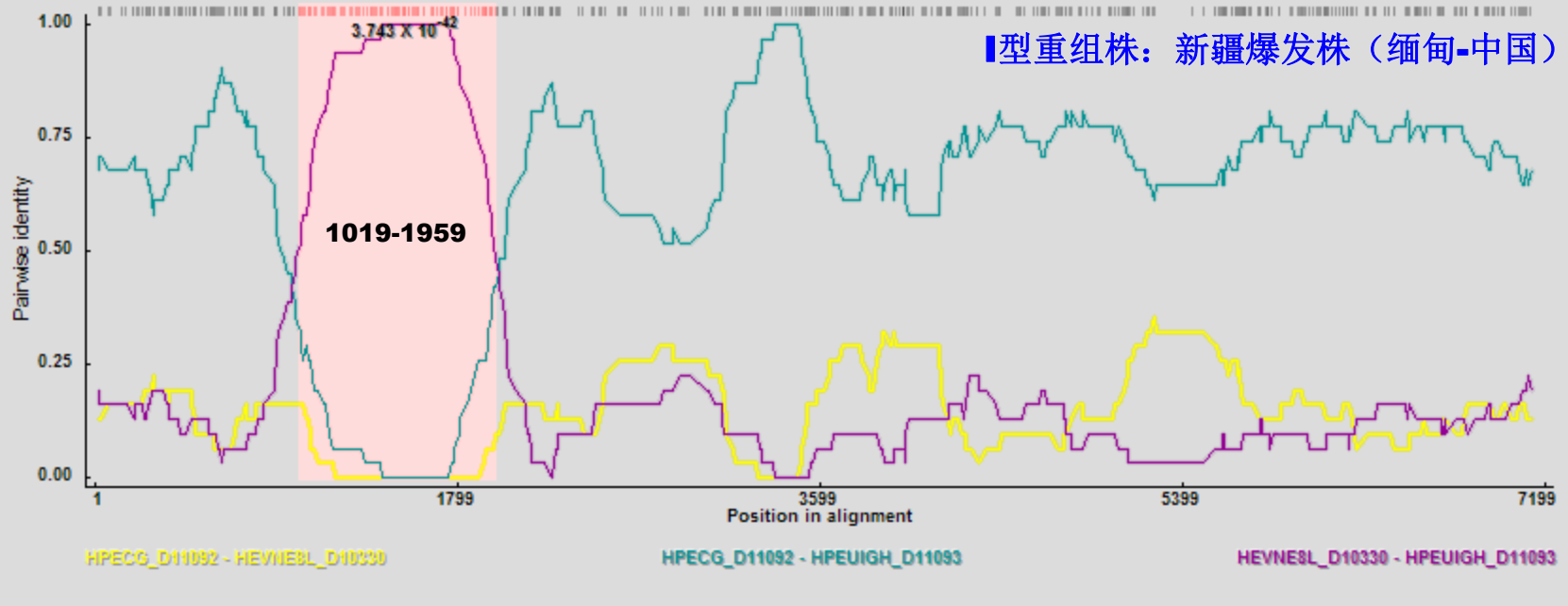


- **HEV可能是外来输入的? !**
 - 1830s: 中国清朝在华东开通通商口岸
 - 最近祖先出现时间与各省市与长江口的距离成反比



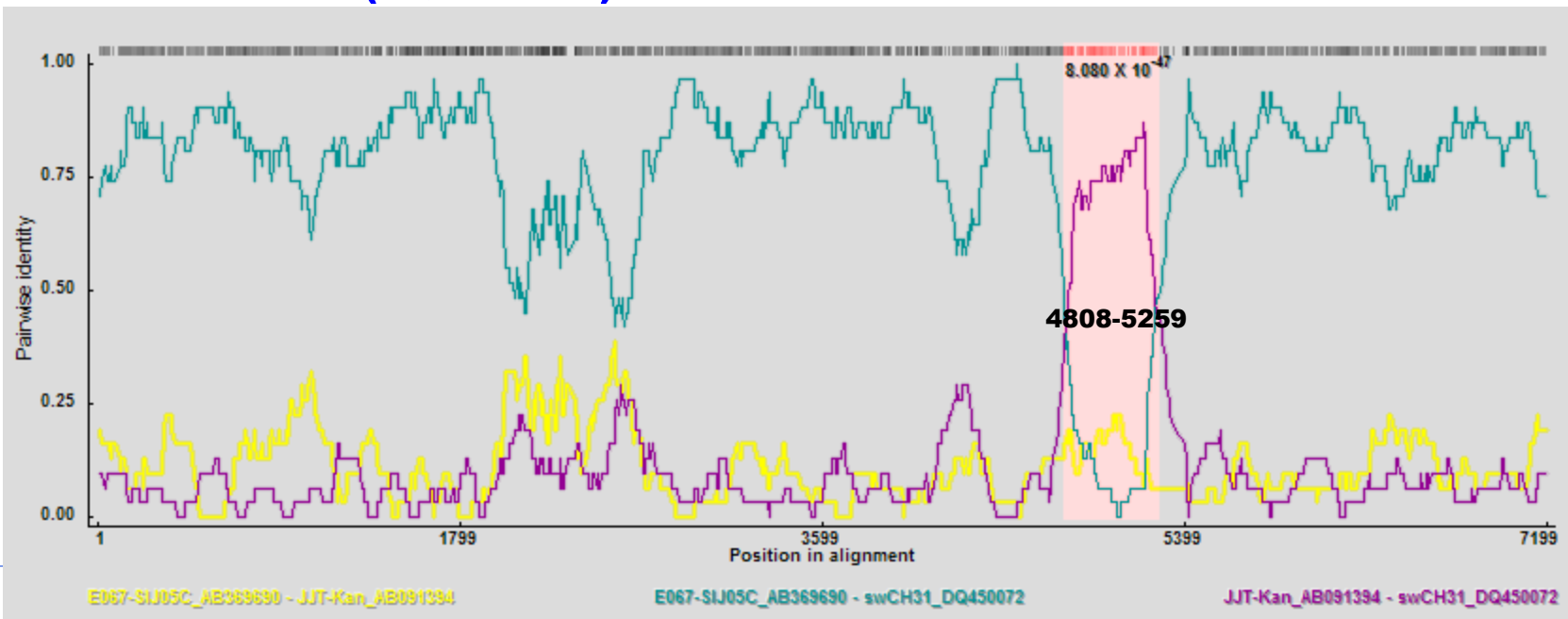
重组现象

III型重组株：新疆爆发株（缅甸-中国）



IV型重组株：中国猪株(日本III型-IV型)?!

人-猪可能存在双向传播?!



37th APACPH 大会全额资助

October 17, 2005

Travel Award Notification & Abstract Acceptance Letter

Dear Dr. Yingie Zheng,

First of all, we'd like to congratulate you that you are one of the winners of Student / Junior Professional / Academic Travel Awards. Thank you for your contribution to the 37th APACPH Conference & 2005 Asia Pacific Health Forum. In addition, it is our pleasure to notify you that your abstract entitled "SWINE ARE A PROBABLE RESERVOIR OF GENOTYPE IV HEPATITIS E VIRUS FOR HUMAN: A COUNTY - BASED EVIDENCE" & "HIGHER PREVALENCE OF IGG-CLASS ANTIBODIES TO HEPATITIS E VIRUS IN THE POPULATION RESIDED IN THE DOWNSTREAM AREAS THAN THE UPSTREAM" have been accepted as an ORAL presentation. We will inform you the presentation details shortly.

Secondly, for your information, as a travel awardee, you can have following privileges:

1. Travel grant: USD600 from Asia -Pacific region; USD1,000 from America/Canada/ Europe regions
2. Waived registration fees
3. Given 5-night budget accommodation at Chien Tan Overseas Youth Activity Center.

However, please note that the final registration deadline will be October 31, 2005. Please complete the registration process via the online registration system (<http://www.apacph2005.org>) before the date, if you haven't done so. Further, please DO send a short curriculum vitae (within 1-2 pages) to service@apacph2005.org or luo@twecolabco.com if you still haven't submitted it.

Finally, please MUST submit the original invoice, passport copy, original boarding pass slips, fly-ticket copies as you come to the venue, we will confer you the grant on-site.

If you have any questions, please do not hesitate to contact us.

We look forward to seeing you in Taipei.

Sincerely yours,

Prof. Jung-Der Wang
Conference President
Organizing Committee, 37th APACPH

Prof. Wen-Ta Chiu
Executive President
Organizing Committee, 37th APACPH
Vice President, APACPH

Hotels

- [List of Hotels](#)
- [Map of Hotels](#)

General Information

Tours

Official Airline

Sponsorship

CME Accreditation

Immunity

Friday, June 16, 2006, 15:30 ?17:30hrs, Auditorio 4

- Vaccination with *Setaria cervi* Glutathione-S-transferase Induces High Level of Protection Against *Brugia malayi* Infection in Jirds

Colonized with Vancomycin-Resistant Enterococci
Zirakzadeh Ali, USA

12th ICID

ations | resources | 12th ICID | site map

6

ISID给以注册费资助

5a Molecular Epidemiology in Belgium

liners in Democratic Republic of Congo

Outbreak of Severe Gastroenteritis in

us) in a Rural Population Following an
State, Brazil, 2005

se Patients Change with Time After

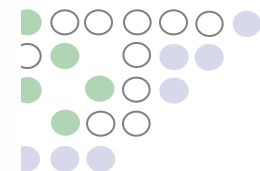
us Infection in Eastern China

y

ra-orthodox Communities in Jerusalem

poietic Stem Cell Transplant Recipients

(MB)的资助





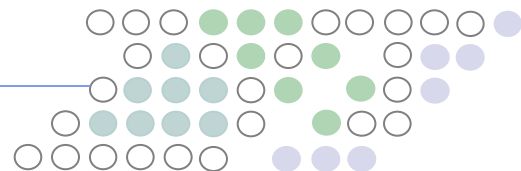
致谢

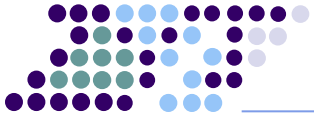
- 戊型肝炎研究资助项目

1. 国家自然科学基金 (30771842, 30872158)
2. 浙江省医药卫生科技计划 (2005A098)
3. 复旦大学青年科学基金 (JKF201001)
4. 上海市科委登山计划重点项目 (063919121)
5. 福建省科技重大专项 (2004YZ01)

- 完成单位

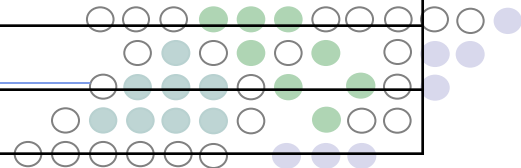
1. 复旦大学公共卫生学院、公共卫生安全教育部重点实验室
2. 浙江省德清县疾病预防控制中心
3. 厦门大学国家传染病诊断试剂与疫苗工程技术研究中心、福建省医学分子病毒学研究中心
4. 上海市闵行区疾病预防控制中心

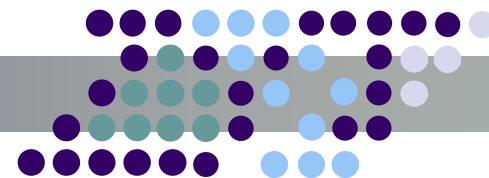




HAV与HEV比较

病毒	HAV	HEV
分类	小RNA病毒科肝炎病毒属	HEV样病毒属
包膜	无	
直径	27-32nm球形颗粒，表面平滑，分实心和空心两种病毒颗粒。	约27~34nm，其表面有许多类似杯状病毒的凸起和缺刻结构。
形状	20面体立体对称结构，由60个成分相同的衣壳蛋白(蛋白亚单位)组成，每一亚单位含3种多肽，即VP1-3。	T=3的20面体立体对称结构，由60个形态亚单位组成，每个形态亚单位由一个HEV结构蛋白同源二聚体构成。
基因	单正链RNA病毒，长约7.5kb	
基因型	人：I a, I B, II, IIIA, IIIB, VII 灵长类：IV、V、VI	I,II,III,IV
基因结构		
血清型	1种	
传播	粪-口	





乙型肝炎

郑英杰 PhD



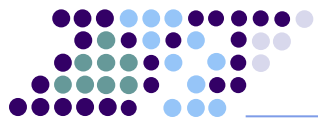
复旦大学公共卫生学院流行病学教研室

地址:上海市东安路130号

邮政编码:200032

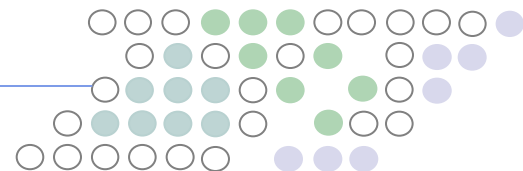
Tel/ Fax:021-54237052

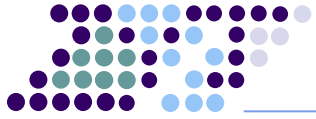
Email:yjzheng@shmu.edu.cn



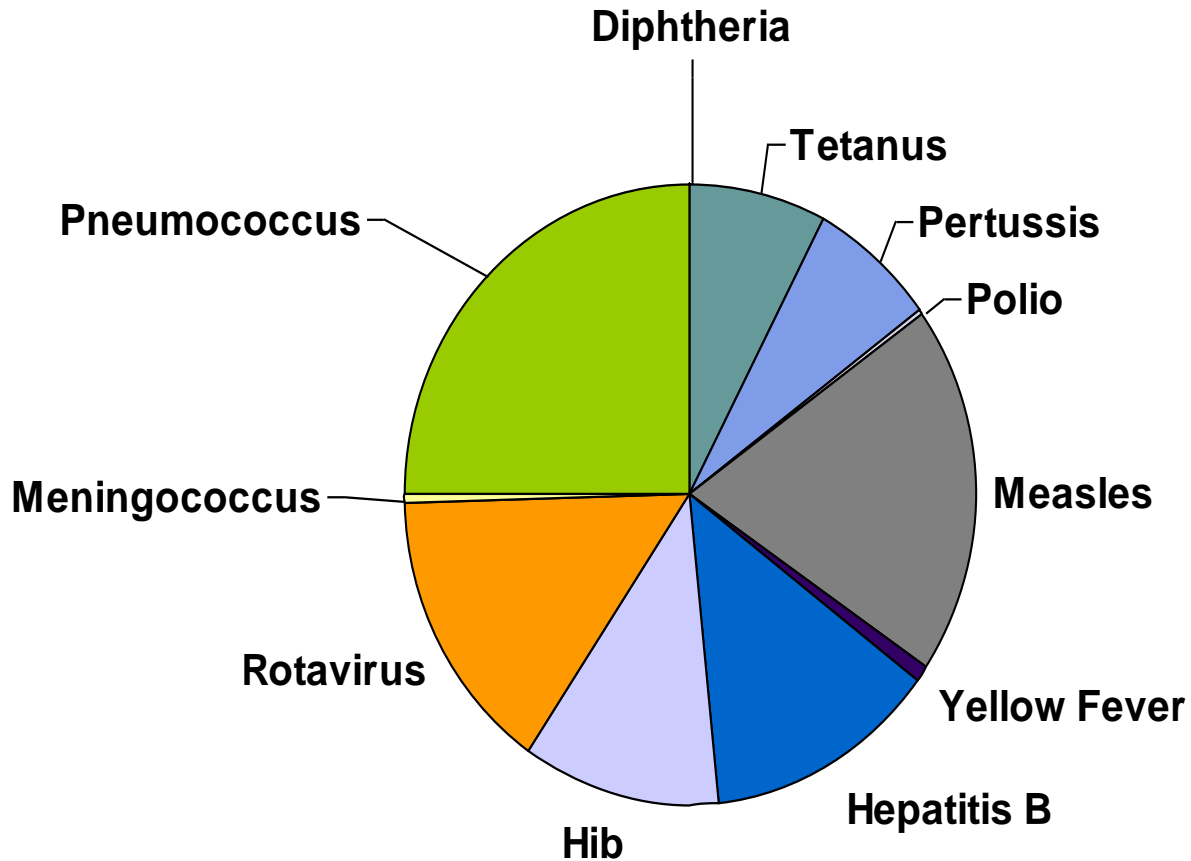
全球负担

- 估计20亿感染过乙肝，More than 3.5亿为慢性乙肝感染；
- 约88%的人群生活在慢性乙肝感染率高(>8% HBsAg +)、中等(2-7% HBsAg +)
- 2002年估计与HBV相关的死亡为600 000，约93%死于慢性乙肝感染
- 全球乙肝感染率在下降，归因于疫苗接种、卫生状况改善和由于AIDS防治提及的关于性和共用注射器的关注等；
- WHO认为在 2001前乙肝携带率将下降 80%，但已感染的携带者仍然需要治疗。



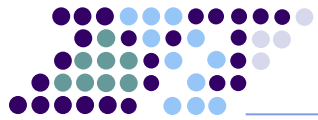


Deaths from Vaccine-Preventable Diseases



4 Million Deaths to Be Prevented (2000 estimates)



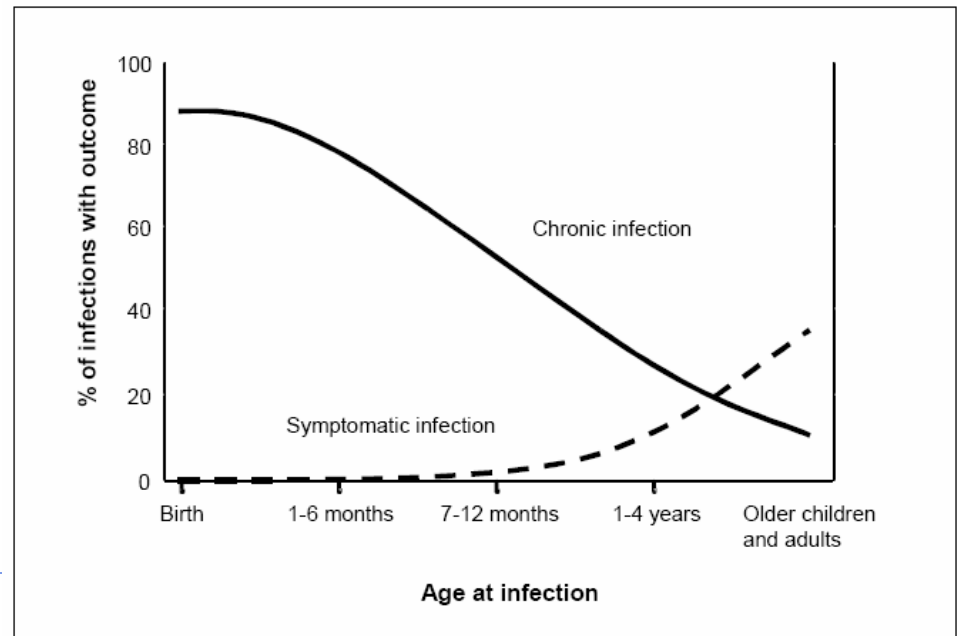


Epidemiology of Chronic Infection

- Most HBV infections occur in perinatal period/early childhood
- Infections at this early age lead to high proportion chronic infections
- Large proportion of chronic infections unrecognized and lead to long-term complications (cirrhosis and HCC)
- ~21% of HBV-related deaths result from infection in perinatal period
- ~48% from infection in early childhood (age <5 years)



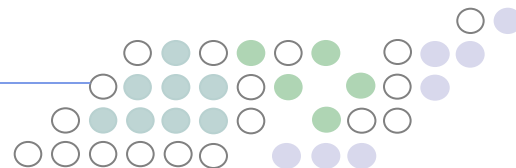
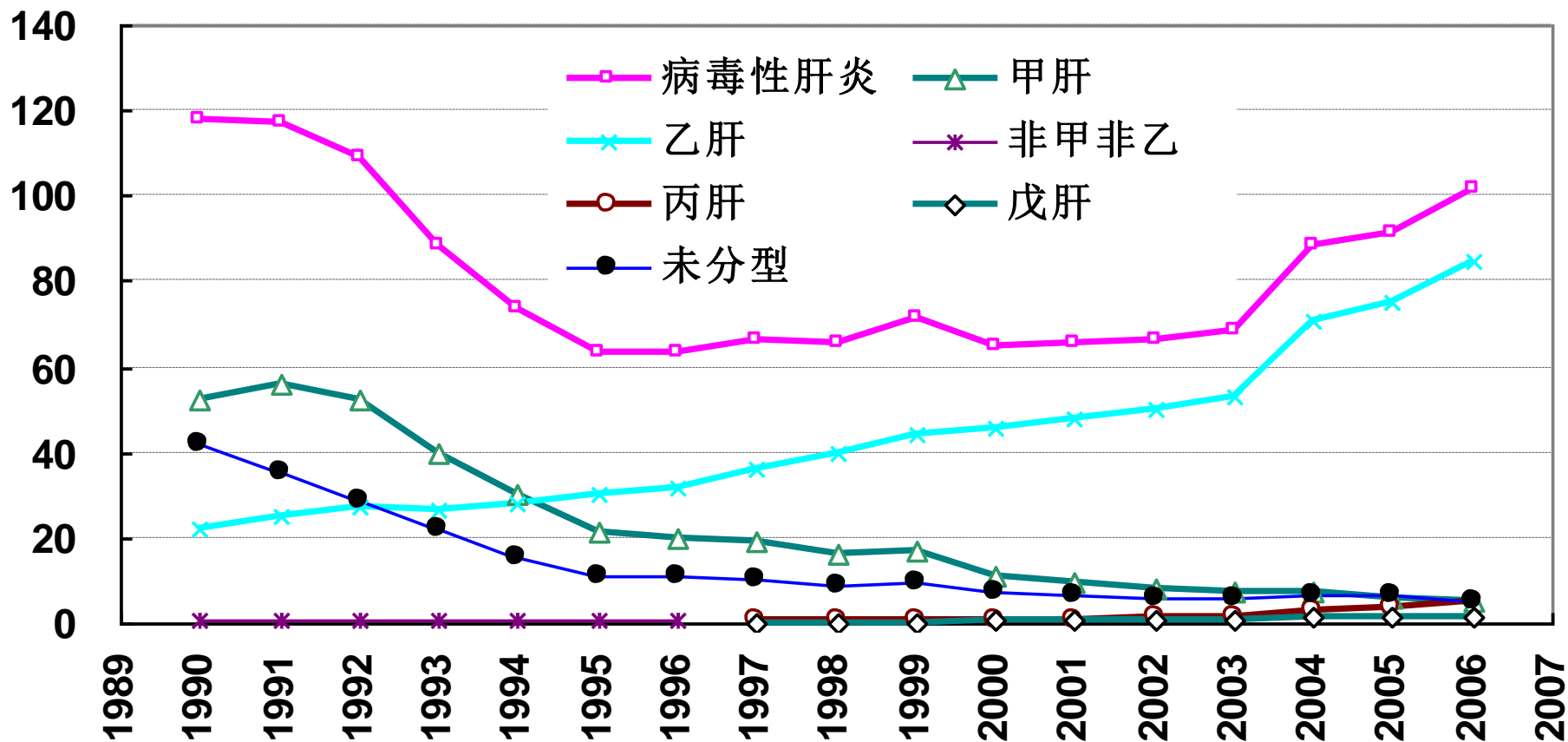
Figure 1. Outcome of hepatitis B virus infection by age at infection





1990-2006年分型病毒性肝炎发病率

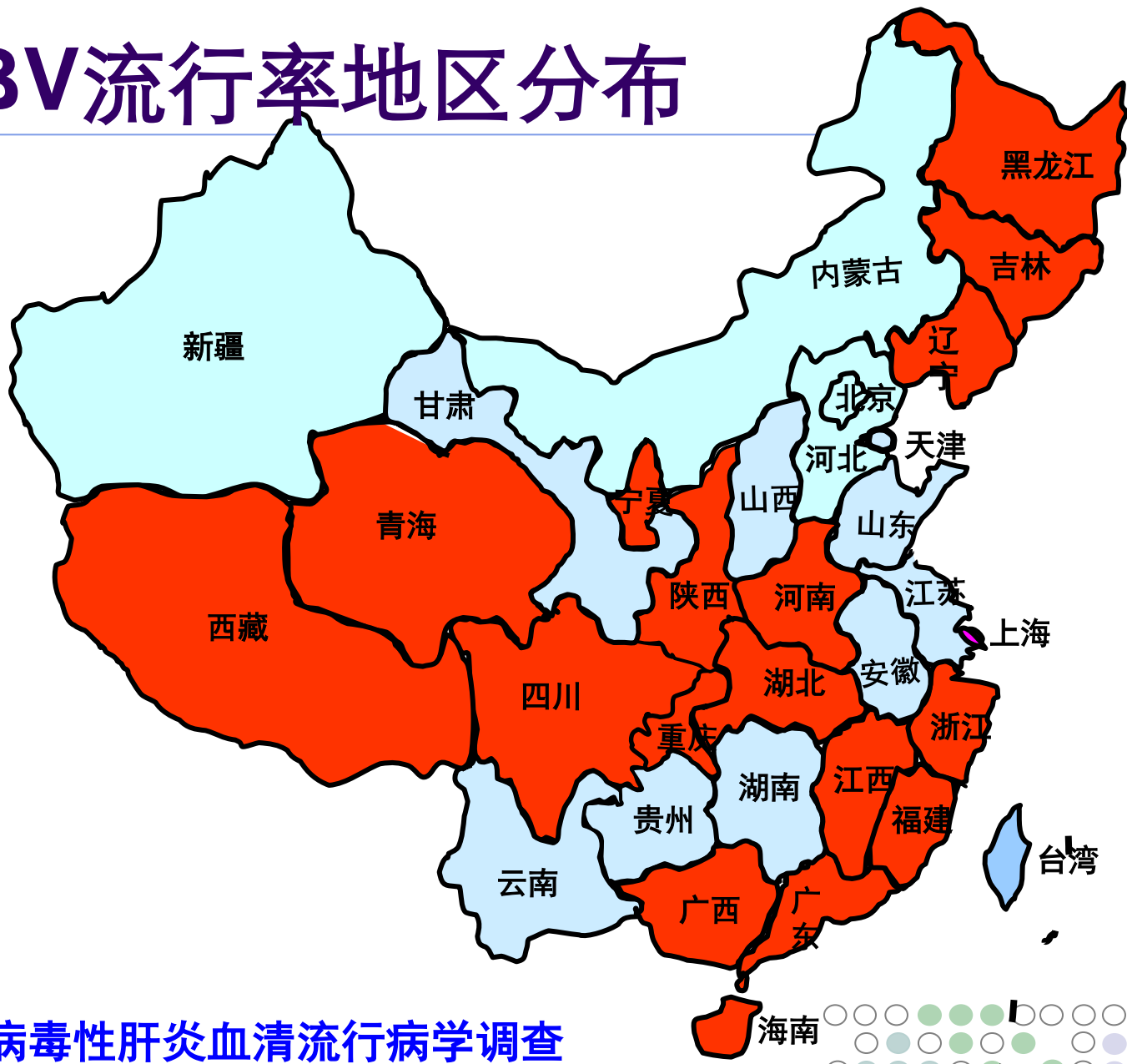
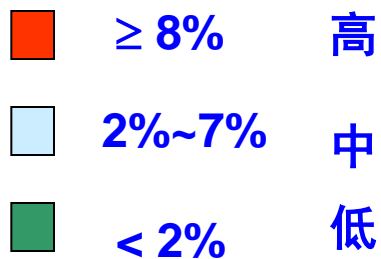
- 在法定报告的病毒性肝炎中，乙肝占80%以上。

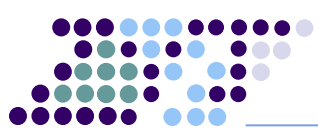




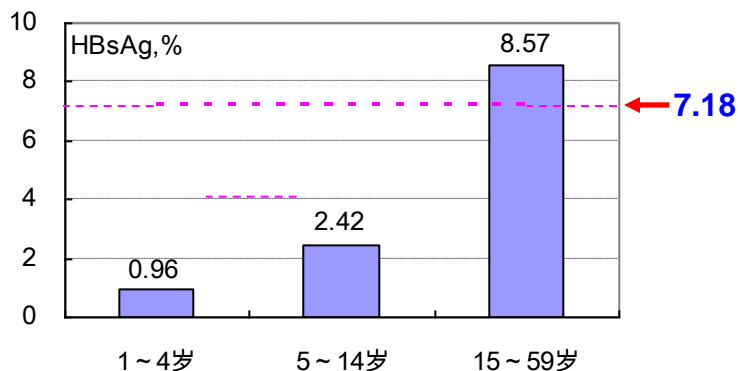
HBV流行率地区分布

HBsAg流行率

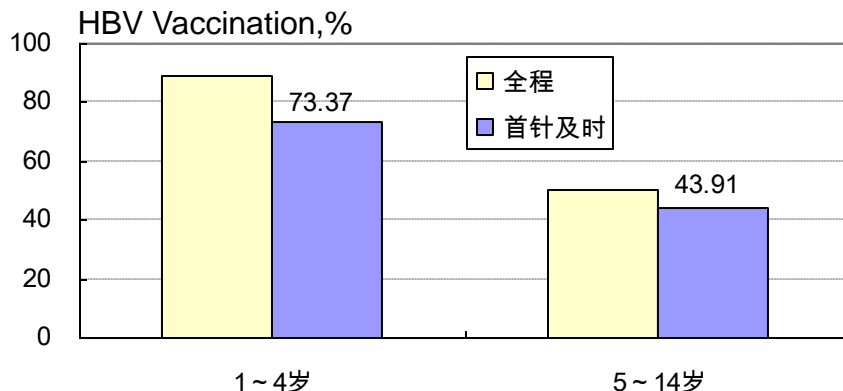




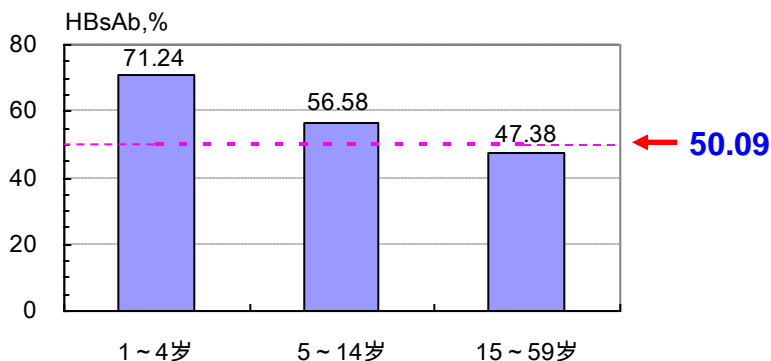
全国人群乙肝血清流行病学调查结果:2006年,31个省(自治区/直辖市), 160个“疾病监测点”, 1-59岁81775例人群,多阶段随机抽样



- 无城乡差别
- 西部>东部

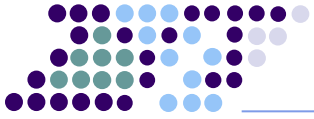


- 城市>农村
- 东部>西部
- 医院出生>在家出生
- 乙肝疫苗接种史: 有 vs 无 (HBsAg较低)
- 有预防接种史的儿童: 首针及时 vs 未及时 (HBsAg较低)



- 城市>农村
- 西部>东部

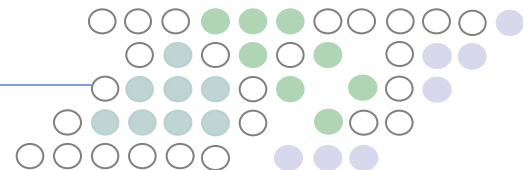
- 1992年: HBsAg - 9.75%
- <5岁儿童HBsAg% (WHO西太区目标<2%;我国《2006~2010年全国乙型病毒性肝炎防治规划》<1%)
- 2010: 全人群<7%



- 比较1992年和2006年两次血清流行病学调查结果估计，1992年以来儿童感染乙肝病毒的人数 ↓ 近8000万人，儿童HBsAg携带者 ↓ 1900万人。

乙肝疫苗 (出生儿童)	1992年*	2005年
全程接种率	30%	93%
首针及时接种率	22%	82%

*纳入免疫规划管理





HBV形态与结构

- 电镜下乙肝患者血清有三种不同形态的颗粒：
 - 大球形颗粒(Dane颗粒): 为具有感染性的HBV完整颗粒, 直径约42nm。
 - 小球形颗粒: 直径约22nm, 由HBV感染肝细胞产生的过剩病毒外衣壳装配而成, 大量存在于血循环中, 成分主要为HBsAg。有抗原性, 无感染性。
 - 管形颗粒: 直径约22nm, 长约40nm ~ 500nm, 由小球形颗粒“串联”而成, 其成分、性能与小球形颗粒相同。

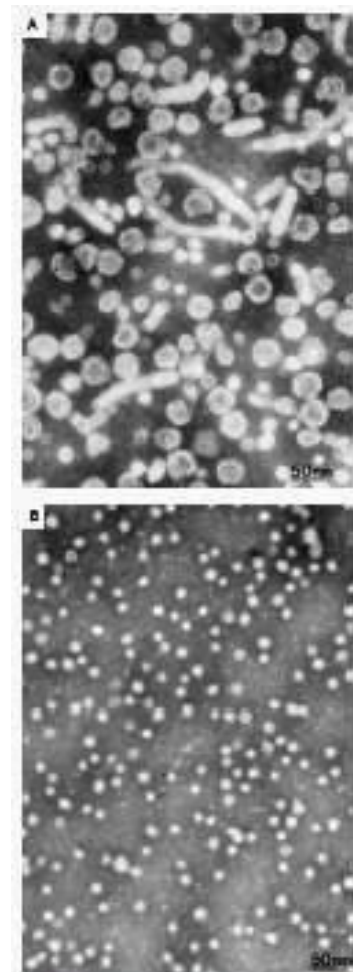
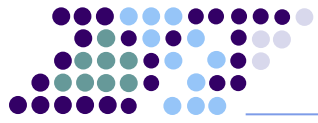
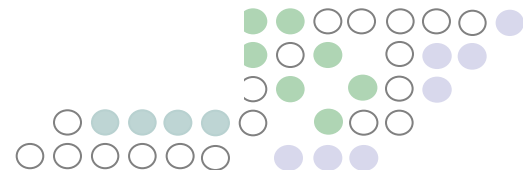
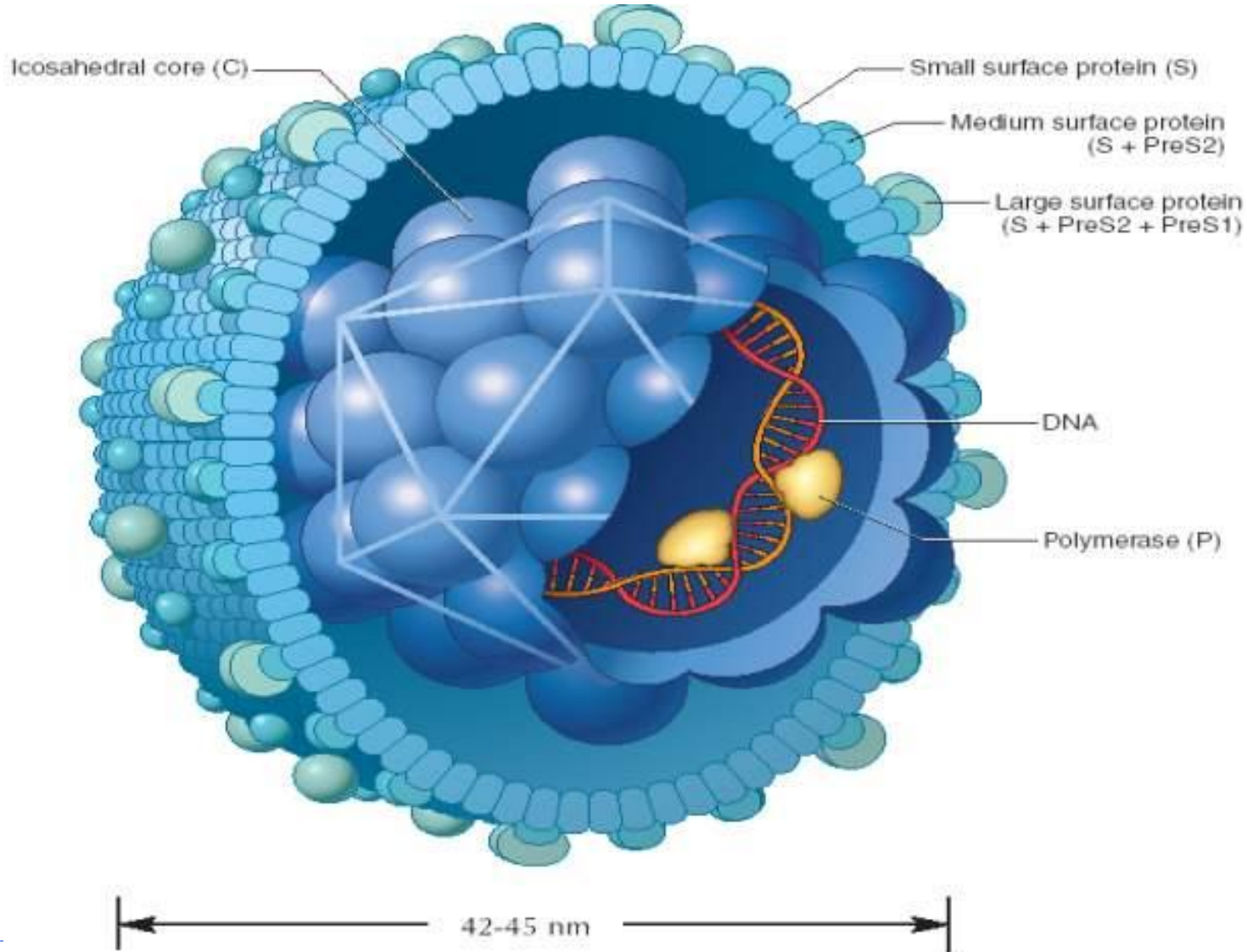


Figure 7. Structure of HBsAg-associated Particles (Phosphotungstic Acid-Negative Stain). Panel A shows HBV virions (Dane particles) and filaments. Panel B shows 20-nm HBsAg particles.



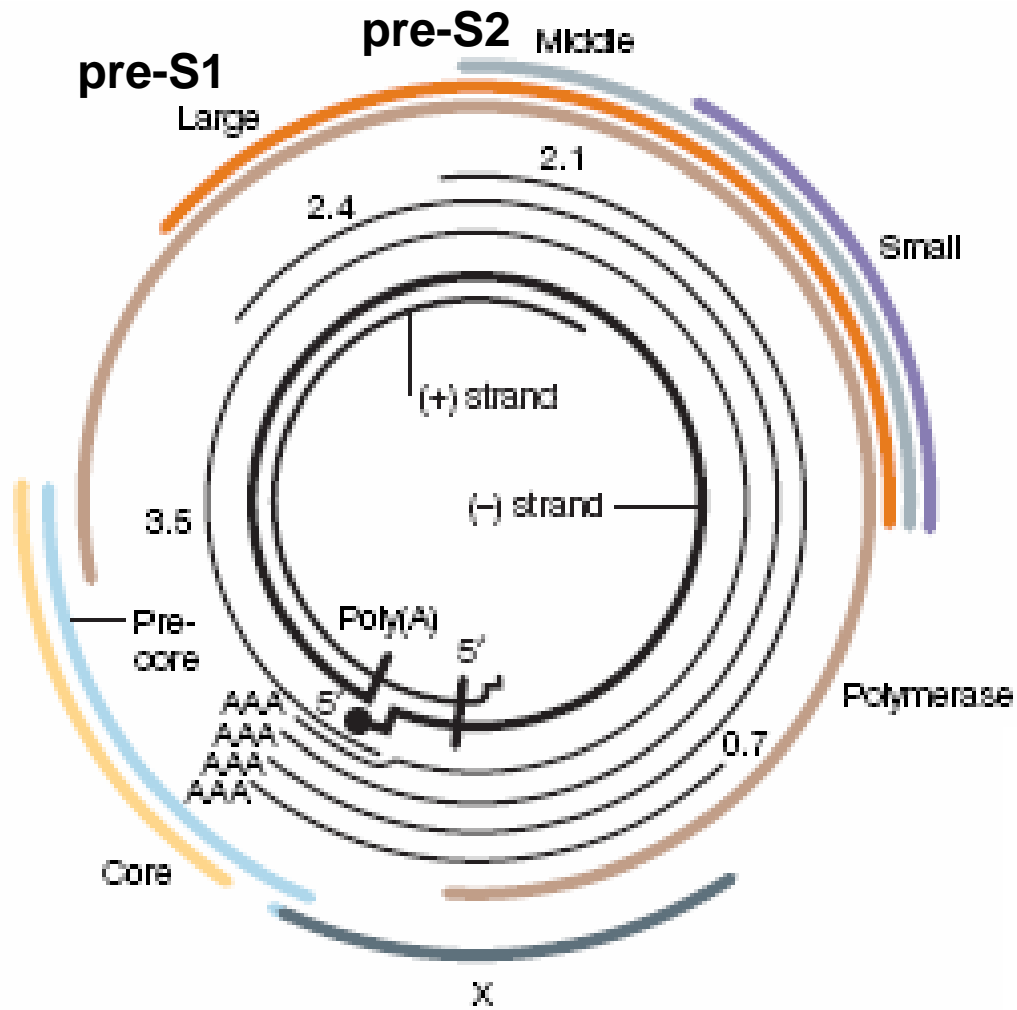


Dane颗粒 (完整的病毒) 形态





HBV基因组结构

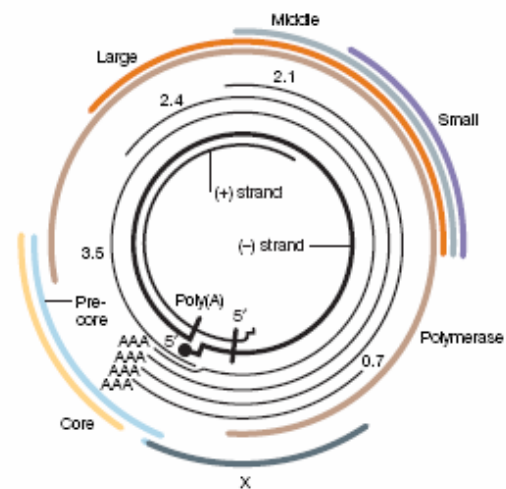
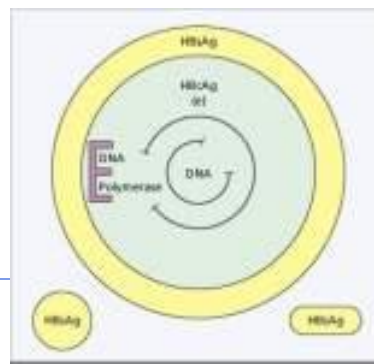


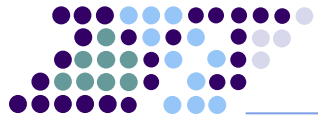
pre-S1	pre-S1蛋白
pre-S2	pre-S2蛋白
S	HBsAg
pre-C	HBeAg
C	HBcAg
P	DNAP
X	HBxAg

- 双股环状DNA，由一条长链和一条短链绞扎而成，约含3200个核苷酸。
- 长链有4个开放读码框，分别为S、C、P和X区。
- 8个基因型(A-H)

HBV基因结构

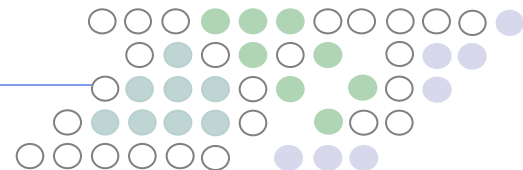
- **HBV基因组为双股环状DNA**，由一条长链和一条短链绞扎而成，约含**3200个核苷酸**。
- 长链有**4个开放读码框**，分别为**S、C、P和X区**。
 - **S区**中有**S基因**、**前S1**和**前S2**基因，分别编码HBV的外衣壳蛋白**HBsAg**及**pre-S1**和**pre-S2**抗原。
 - **C区**中有**C基因**及**前C**基因，分别编码**HBcAg**及**HBeAg**。
 - **P区**最长，编码**DNA多聚酶**。
 - **X区**编码的蛋白称为**x抗原(HBxAg)**
- **8个基因型(A-H)**

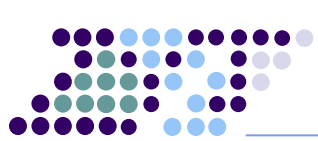




HBV血清型-HBsAg亚型

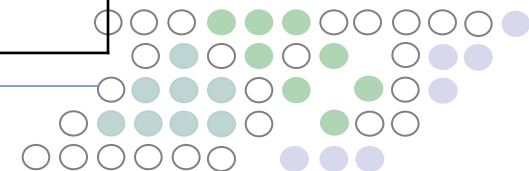
- a,d/y,w(1-4)/r, q(+/-)
- Adw2,4;ayw1-4;adrq+和adrq-; ayr





Distribution of HBV genotypes and HBsAg subtypes across the world

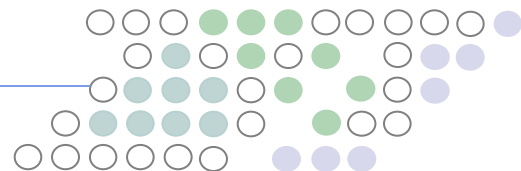
HBV genotype	HBsAg	Geographical distribution
A	adw2	Europe, North America, Africa
	ayw1	Africa
B	adw2	Far East
	ayw1	Far East
C	Adrq-	Pacific
	adr/ayr	Far East
	adw	Japan, Indonesia
	adr	Far East, Pacific
D	ayw4	United States
	ayw2/ayw3	Worldwide
E	ayw4	Africa
F	adw2	South America
	adw4	Polynesia, Alaska, Central and South America
	ayw4	South America





抗原抗体系统

- 表面抗原抗体(HBsAg与抗-HBs)
- 核心抗原抗体(HBcAg与抗-HBc)
- e抗原抗体(HBeAg与抗-HBe)
- 三大抗原抗体系统是判断HBV感染状态主要的、常用的指标。由于这些指标与HBV感染后转归的关系较为复杂，在对患者或研究对象做出准确诊断时，应对几项指标同时分析，还应结合临床表现、肝功能的改变及其他HBV感染标志进行综合评判。
- Pre-S1和Pre-S2抗原抗体系统
- x抗原抗体系统
- HBV-DNA和DNA多聚酶系统





血清学动态

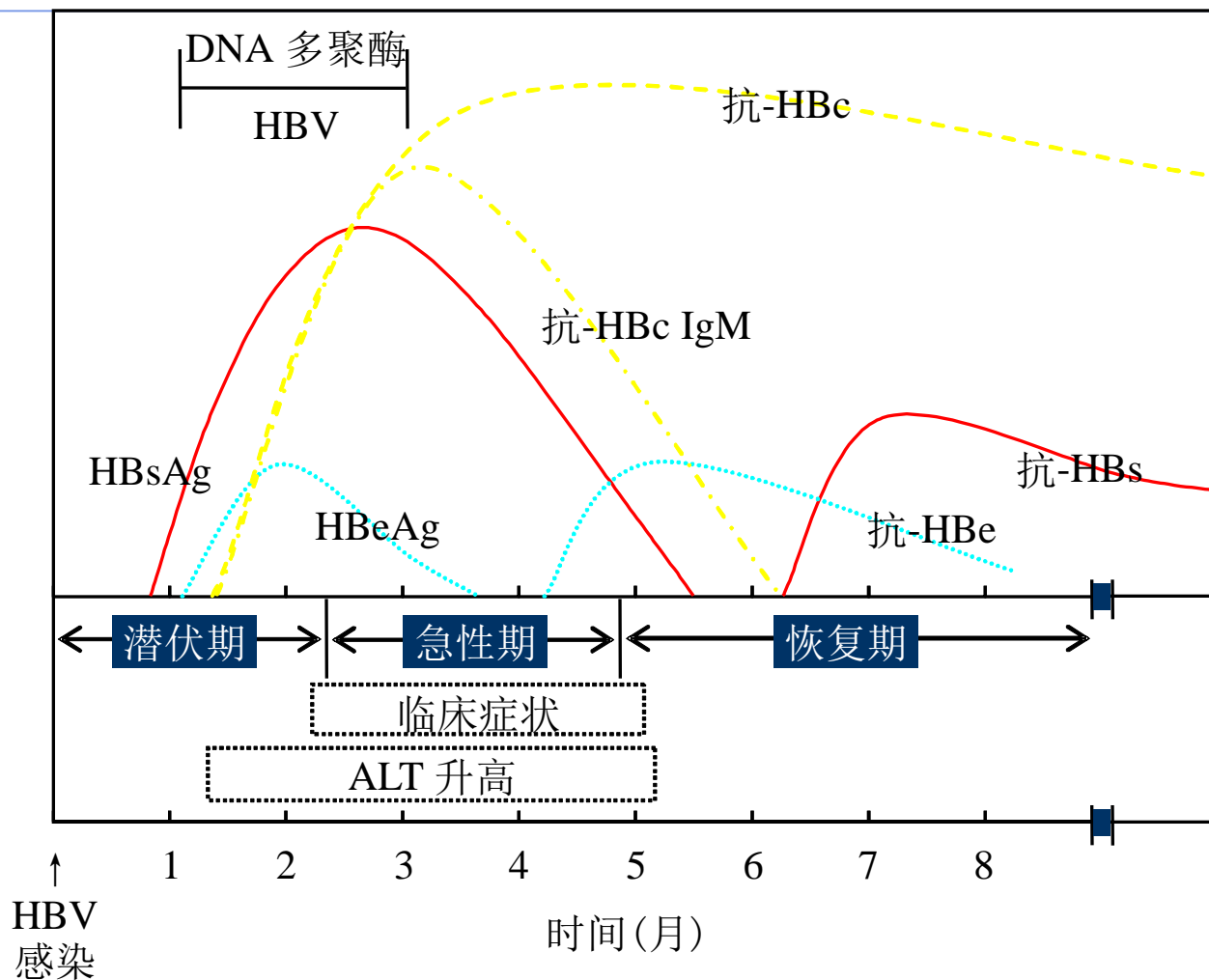
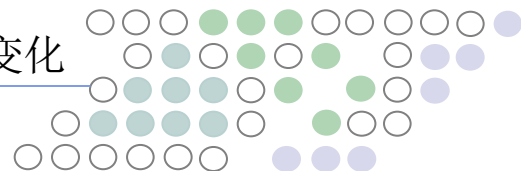


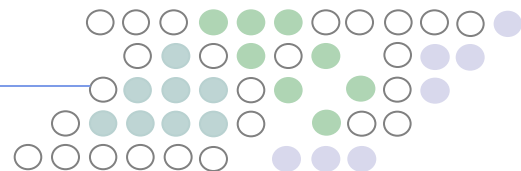
图 24-2 自限性急性乙型肝炎血清学标志动态变化





抗-HBs

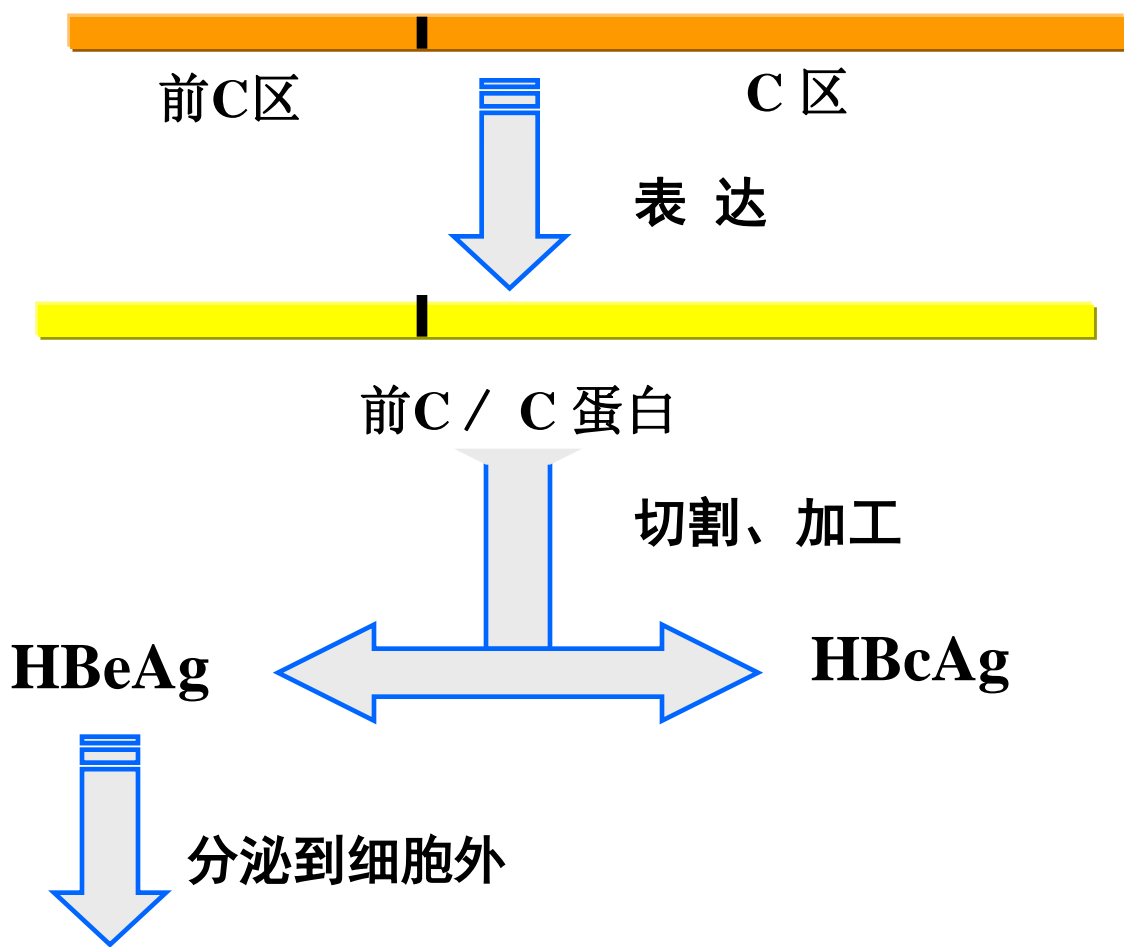
- 保护性抗体，出现后提示病毒已清除病情恢复。



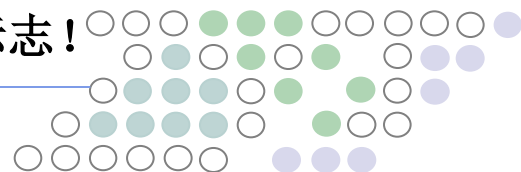


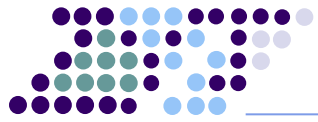
HBeAg是HBcAg的降解产物

HBV C基因



HBeAg只存在于血清中，是病毒复制和传染性的标志！





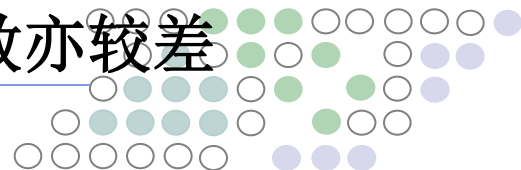
抗-HBe

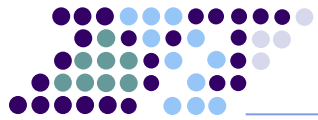
- 出现时间：随着HBeAg的消失而出现
- 抗-HBe的出现标志着病毒复制减少、传染性降低

抗-HBe阳性者中，16.3%~30%左右HBV DNA仍阳性 —— 可能与前C基因变异有关

易加重病情、易演变为肝硬化

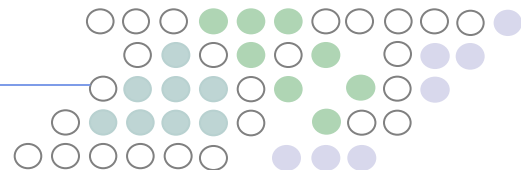
α -干扰素疗效亦较差

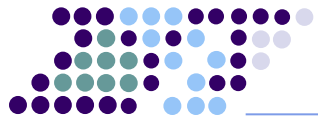




HBcAg

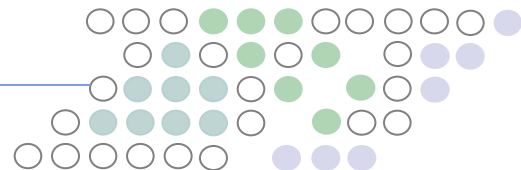
- HBcAg主要存在于HBV感染的肝细胞内或DANE颗粒核心中，到血液中即被降解为HBeAg。
- 一般血清学方法检测不到HBcAg，而只能检测到抗-HBc

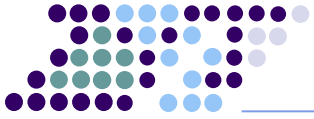




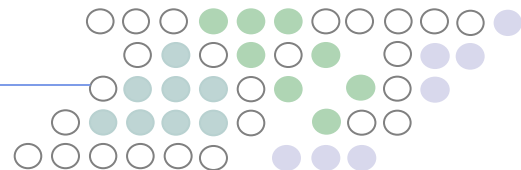
抗-HBc

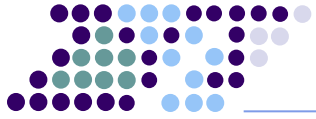
- 抗HBc-IgM：是HBV近期感染或慢性感染者病毒活动的标志，持续时间：6~18个月
- 抗HBc-IgG：凡“有过” HBV感染者均可阳性，可终身阳性。





- HBV DNA是病毒复制和有传染性最直接的证据
- DNAP（DNA多聚酶）：是逆转录酶也是直接反应病毒复制的指标之一
- HBxAg：也可作为病毒复制的标志，HBxAg具有反向激活作用，可调控病毒基因转录水平，并对宿主癌基因可能有激活作用。

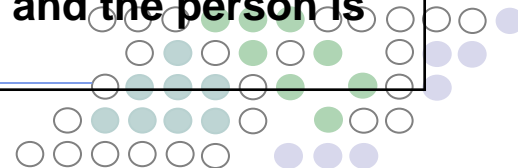


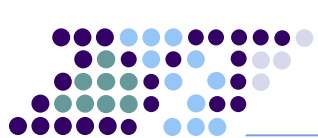


Interpretation of the Hepatitis B Panel

Tests	Results	Interpretation	Tests	Results	Interpretation
HBsAg anti-HBc anti-HBs	— — —	susceptible	HBsAg anti-HBc IgM anti-HBc anti-HBs	+ + + —	acutely infected
HBsAg anti-HBc anti-HBs	— + +	immune due to natural infection	HBsAg anti-HBc IgM anti-HBc anti-HBs	+ + — —	chronically infected
HBsAg anti-HBc anti-HBs	— — +	immune due to hepatitis B vaccination	HBsAg anti-HBc anti-HBs	— + —	four interpretations possible *

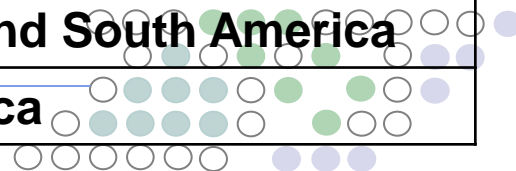
- * 1. May be recovering from acute HBV infection.
 2. May be distantly immune and test not sensitive enough to detect very low level of anti-HBs in serum.
 3. May be susceptible with a false + anti-HBc.
 4. May be undetectable level of HBsAg present in the serum and the person is actually a carrier.





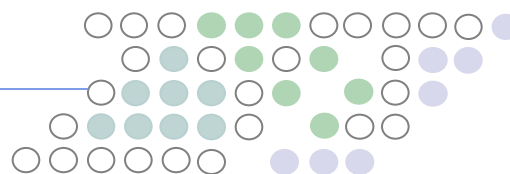
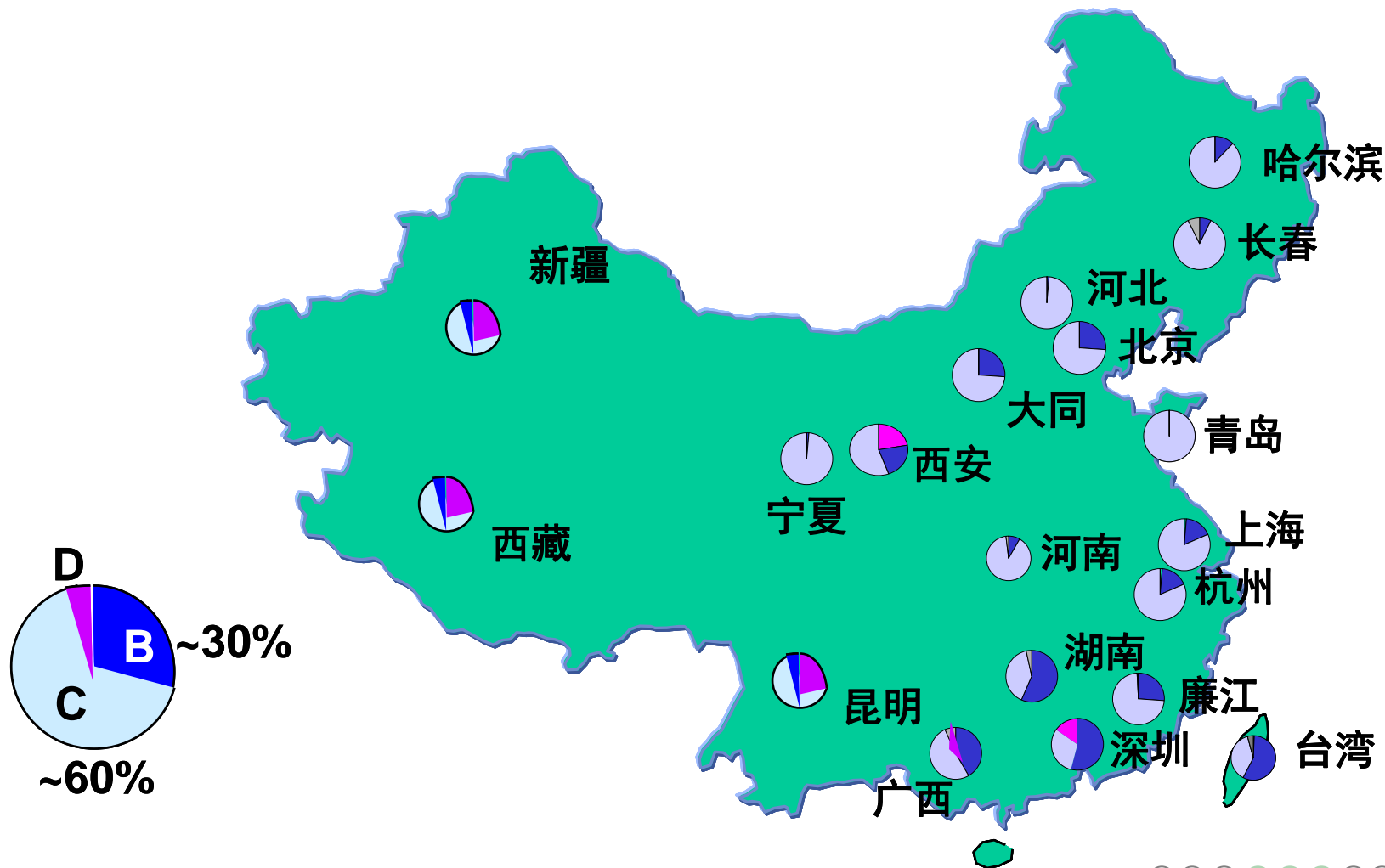
Distribution of HBV genotypes and HBsAg subtypes across the world

HBV基因型	HBsAg	Geographical distribution
A	adw2	Europe, North America, Africa
	ayw1	Africa
B	adw2	Far East * (长江以南)
	ayw1	Far East *
C	adrq-	Pacific
	adr / ayr	Far East * (新疆、西藏、内蒙等)
	adw	Japan, Indonesia
	adr	Far East, Pacific * (长江南北)
D	ayw4	United States
	Ayw2 / ayw3	Worldwide *
E	ayw4	Africa
F	adw2	South America
	adw4	Polynesia, Alaska, Central and South America
	ayw4	South America





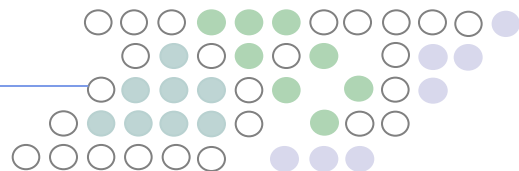
中国部分省市HBV基因型分布





中国HBV主要基因型的临床特点

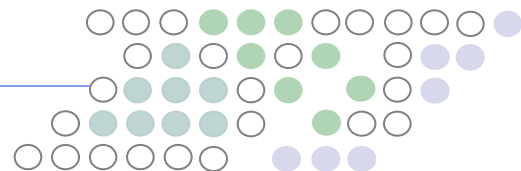
特征	基因型C	基因型B
HBeAg阳性	较多	较少
免疫清除期	较长	较短
组织学活动度	较高	较低
血清HBV DNA 水平	较高	较低
前C区变异	较多	较少
对抗病毒治疗的反应	较差	较佳
预后（肝硬化与肝癌）	较差	较佳





基因突变

- **HBV突变频率远高于其他DNA病毒。**
- **可发生于自然感染过程中，也可在乙肝免疫接种、特异性免疫治疗或干扰素治疗的刺激下发生。**
- **后果**
 - **突变株可逃避免疫——自然感染或疫苗诱导产生的抗-HBs不能中和突变株而使感染继续存在；**
 - **逃避诊断——突变株在体内复制，但常规检测方法不能检出；**
 - **逃避治疗——突变株对药物产生抵抗性。**





感染HBV后转归

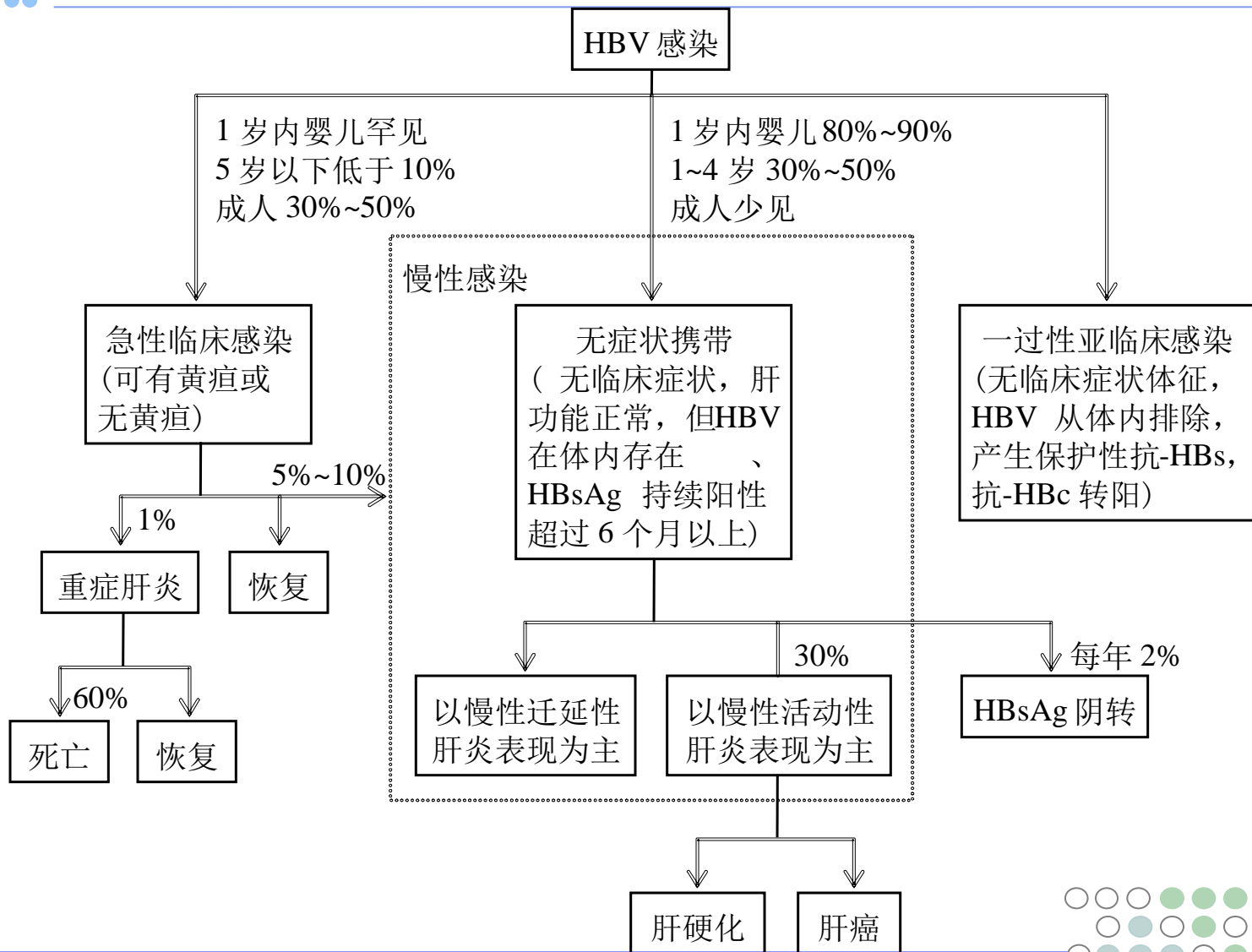
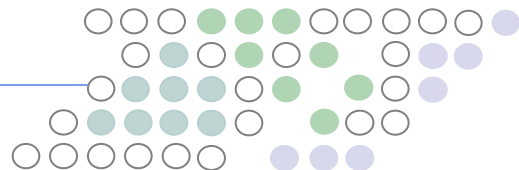
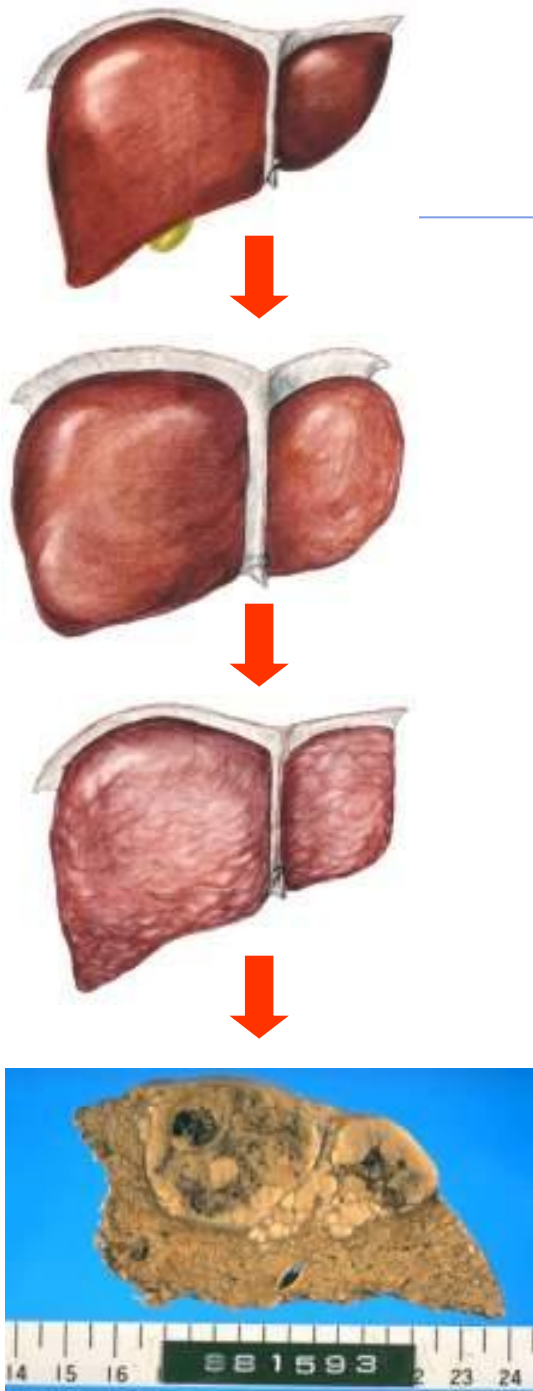


图 24-2 HBV 感染转归流程图



HBV感染的自然史



急性HBV感染

婴儿期感染 >95 %

成年期感染 3~5%

慢性HBV感染

慢性乙型肝炎

5年发生率12~25%

肝硬化

5年发生率
6~15%

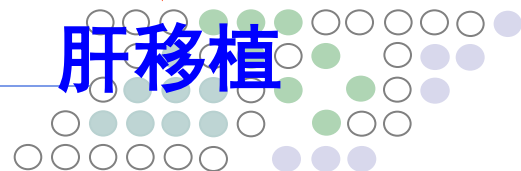
5年发生率
20~23%

肝细胞癌

肝功能衰竭

肝移植

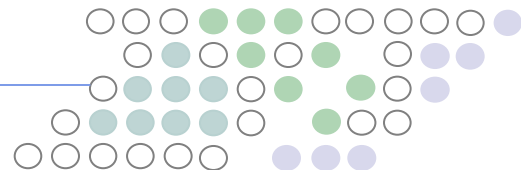
Adapted from EASL Consensus Statement. J Hepatol 2003; 39 (S1):S3-25

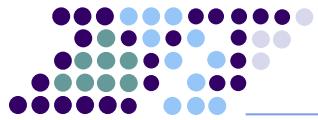




传染源

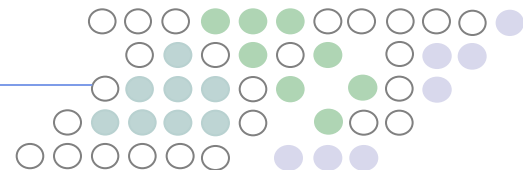
- 无症状携带者和慢性肝炎病例是乙肝的主要传染源，急性感染病例也起一定作用。
- **HBV**宿主范围狭窄，除感染人外，还可感染黑猩猩、长臂猿和狒狒等灵长类动物，但这些动物作为传染源的意义不大。
- **HBV**携带者传染性的强弱，一般与**HBsAg**滴度的高低以及**HBeAg**是否阳性有关。

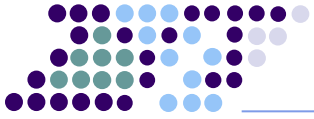




Concentration of HBV in body fluids

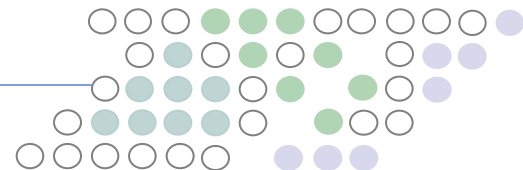
High	Moderate	Low / not detectable
Blood	Semen	Urine
Serum	Vaginal fluid	Feces
Wound exudates	Saliva	Sweat
		Tears
		Breast milk

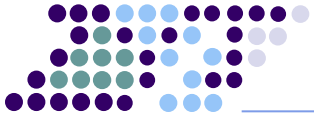




Transmission of HBV

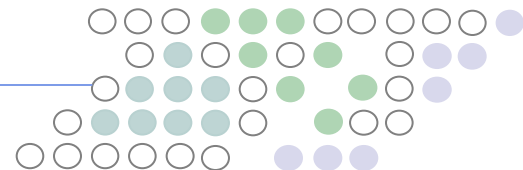
- Transmitted by exposure to HBV-infected blood or serous body fluid (serum, wound exudates, semen, vaginal fluid)
- Mode of transmission: Person-to-person
 - Direct
 - Indirect (via infected object)
- Cannot be transmitted through intact skin or mucous membranes
- Extremely infectious - 100 times more infectious than HIV
- Sexually transmitted disease





Parenteral Transmission of HBV

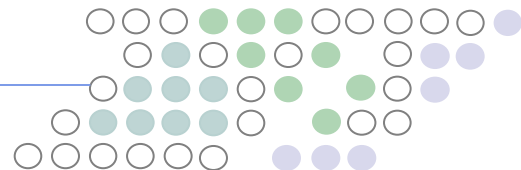
- Receipt of infected blood or blood products
- Use of contaminated medical instruments and injection equipment in health care settings
- Use of contaminated injection equipment by injection drug users
- Use of contaminated equipment for tattooing, ritual scarring, acupuncture, body piercing, body scarring





传播途径

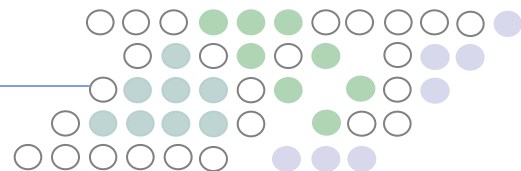
- 经血传播
 - 母婴传播：产前宫内传播、产程中传播及产后早期抚养过程中传播。以产程中传播最为重要，约占新生儿感染的80%。
 - 性接触传播
 - 日常生活接触传播
- 一般认为**HBV**不经胃肠道传播。但**HBV**可能经口腔破损的粘膜传播。





人群易感性

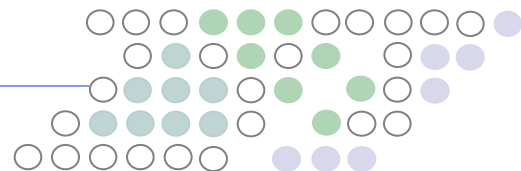
- 人对**HBV**均易感，感染后抗-**HBs**阳转者可在一定时期内维持免疫力，且存在较长时期的免疫记忆。
- 我国成人**HBV**感染率城市在**50%~60%**，农村可达**70%**以上。
- 在大多数发达国家，乙肝感染发病主要集中在有较多暴露机会的高危人群中。





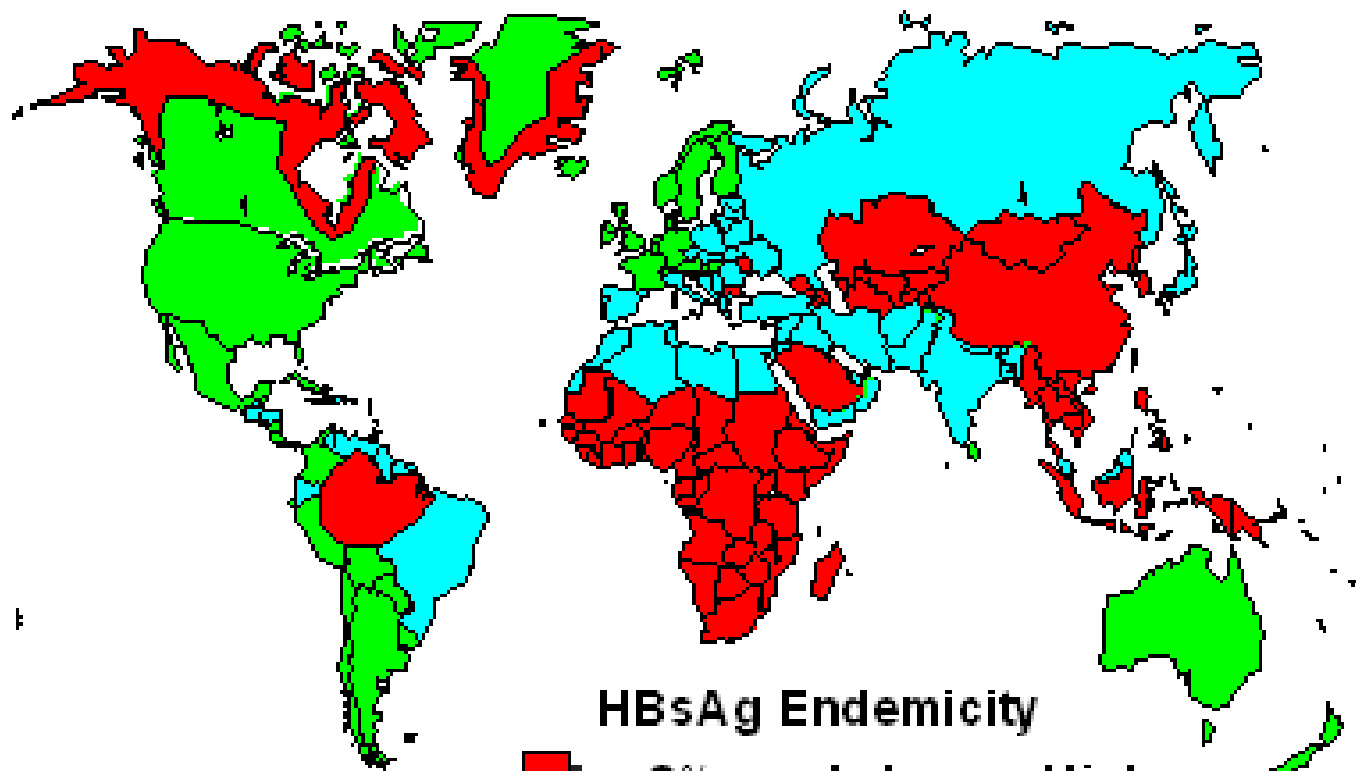
流行特征

- 在世界各地均有发生，与经济水平和卫生状况密切相关。
- 1992年全国大范围调查结果显示，HBsAg流行率为9.75%，城市为8.08%，农村为10.49%。
- 在乙肝高发地区，病人主要集中在青少年和30~40岁的成人中。
- HBsAg携带有明显的家庭聚集性。






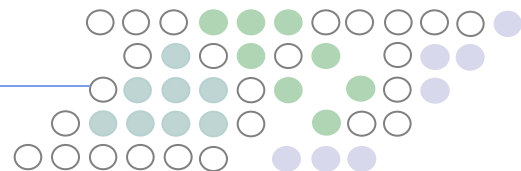


全球分布



HBsAg Endemicity

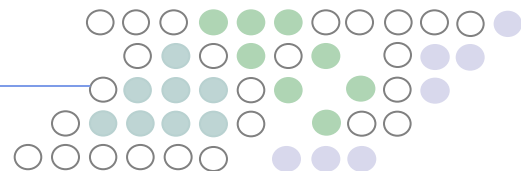
-  8% and above - High
-  2% - 8% - Intermediate
-  Below 2% - Low

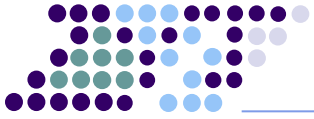




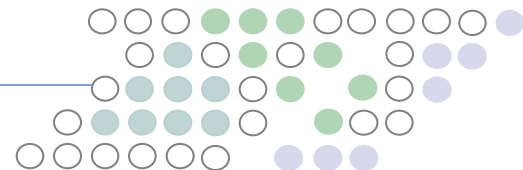
预防与控制 – WHO Strategy

- 1991年WHO建议全世界所有国家均应将乙肝疫苗纳入本国计划免疫，截至2002年3月，已有151个国家采纳了WHO的建议。
- Priorities for hepatitis B immunization in order of importance are:
 - routine infant vaccination;
 - prevention of perinatal HBV transmission (the birth dose);
 - catch-up vaccination for older age groups.
- Vaccination of infants and children is highest priority for hepatitis B programs





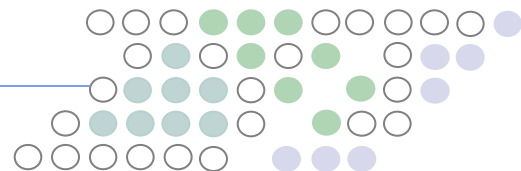
- 3 doses of hepatitis B vaccine 90%–95% effective in preventing HBV infection and chronic sequelae
- To prevent perinatal HBV transmission, 1st dose vaccine should be given within 24 hours after birth—the birth dose

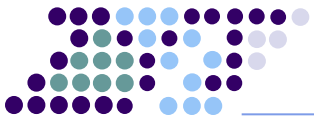




预防策略与措施

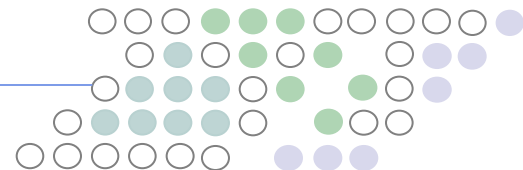
- 我国自1986年开始大量生产使用乙肝疫苗，1992年正式将其纳入计划免疫管理。
- 疫苗接种是预防乙肝发病、控制其危害最有效的手段和根本途径。
- 乙肝预防还应结合切断传播途径、管理传染源等措施开展综合预防。





Hepatitis B Vaccine

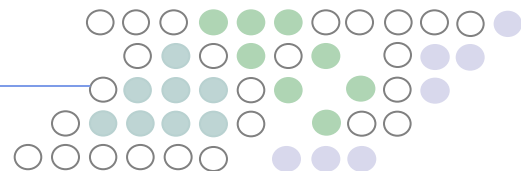
- Made from HBsAg by genetic engineering (no human blood products are used in current vaccines)
- Hep B is given to infants because
 - It can prevent onset of chronic disease in infants and
 - Adult vaccination has been operationally difficult
- The vaccine can be given in a variety of schedules, usually with DPT1, DPT2, and DPT3
- Among the safest of EPI vaccine
- The only cancer and STD vaccine available (hepatoma)
 - Now HPV!

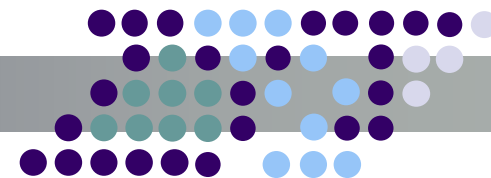




免疫预防

- **乙肝免疫球蛋白(HBIG)**
 - 可以提供迅速的特异性免疫预防，但其保护作用只能维持3~6个月，主要用于阻断母婴传播和意外暴露后的应急预防。
 - 对于HBsAg阳性、尤其是伴HBeAg双阳性母亲所生新生儿应在出生后6小时内注射。
 - 对于其他人员意外暴露，应在暴露后24小时内注射。
 - 一般应结合乙肝疫苗同时注射。





丙型肝炎

郑英杰 PhD



复旦大学公共卫生学院流行病学教研室
地址:上海市东安路130号
邮政编码:200032
Tel/ Fax:021-54237052
Email:yjzheng@shmu.edu.cn

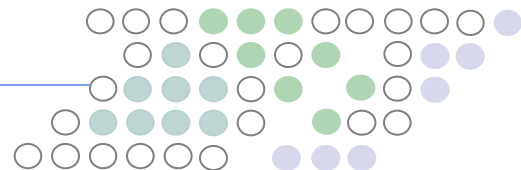
EM

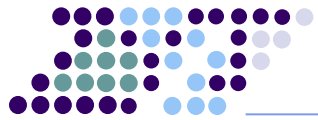




概述

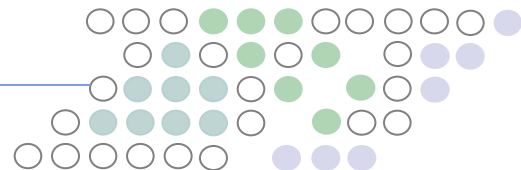
- 输血相关的NANB肝炎→ HCV(1989)
- 主要经血液传播
- 慢性HCV感染可导致肝脏慢性炎症坏死和纤维化，部分患者可发展为肝硬化甚至肝细胞癌(HCC)。
- 据WHO估计，世界人口的3%即大约1.7亿人为HCV慢性携带者。





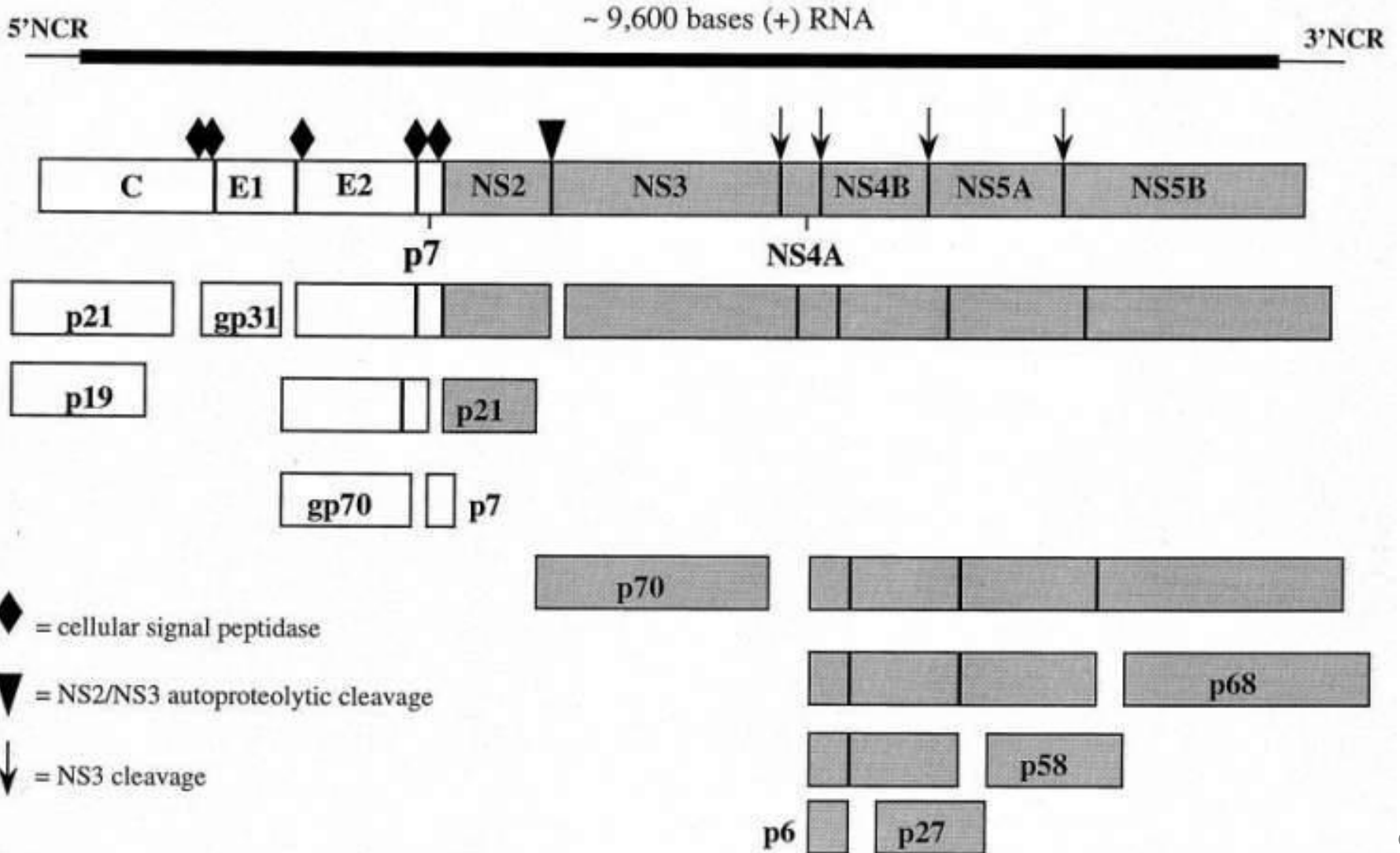
病原学

- 黄病毒科，有包膜，直径约50nm的球形颗粒；
- 6个基因型及不同亚型
 - 以阿拉伯数字表示HCV基因型，以小写的英文字母表示基因亚型 (如1a、2b、3c等)。
 - 基因1型呈全球性分布，占有所有HCV感染的70%以上。
 - HCV感染宿主后，经一定时期，在感染者体内形成一个优势株为主的相关突变株病毒群，称为准种 (quasispecies)。





Genome



NS3蛋白是一种多功能蛋白，氨基端具有蛋白酶活性，羧基端具有螺旋酶/三磷酸核苷酶活性；**NS5B**蛋白是RNA依赖的RNA聚合酶，均为HCV复制所必需，是抗病毒治疗的重要靶位。



感染特征

潜伏期

平均**6-7周**

范围：**2-26**

急性疾病 (黄疸)

中等(**≤20%**)

病死率

低

慢性感染

60%-85%

慢性肝炎

Age-
related

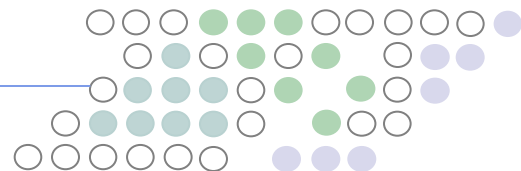
10%-70%

肝硬化

<5%-20%

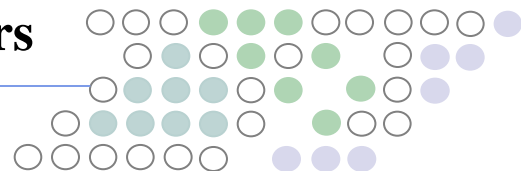
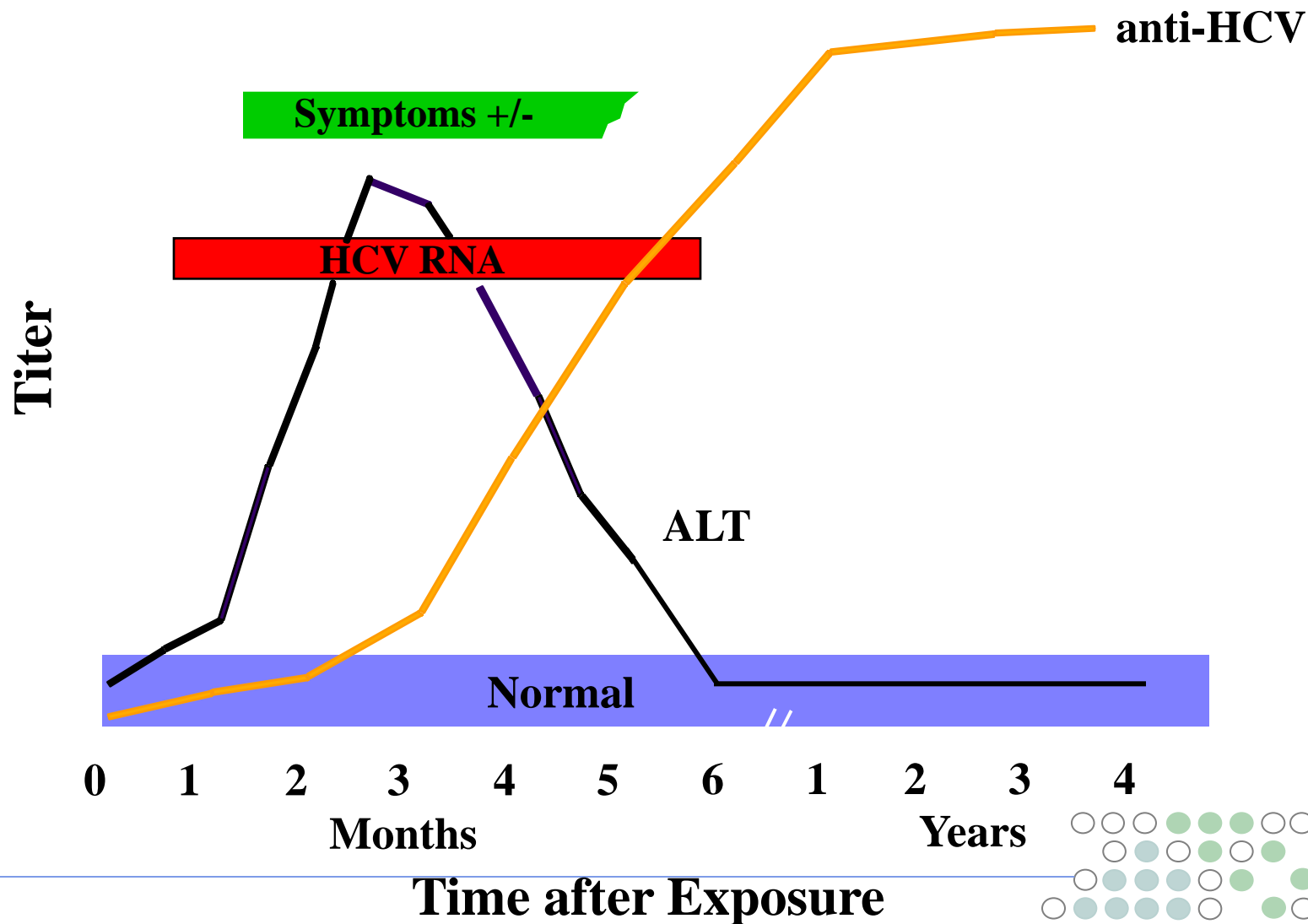
Mortality from CLD

1%-5%



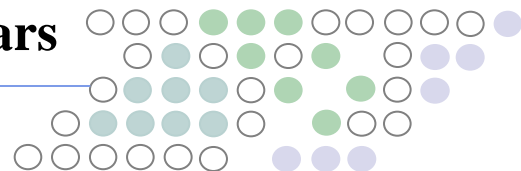
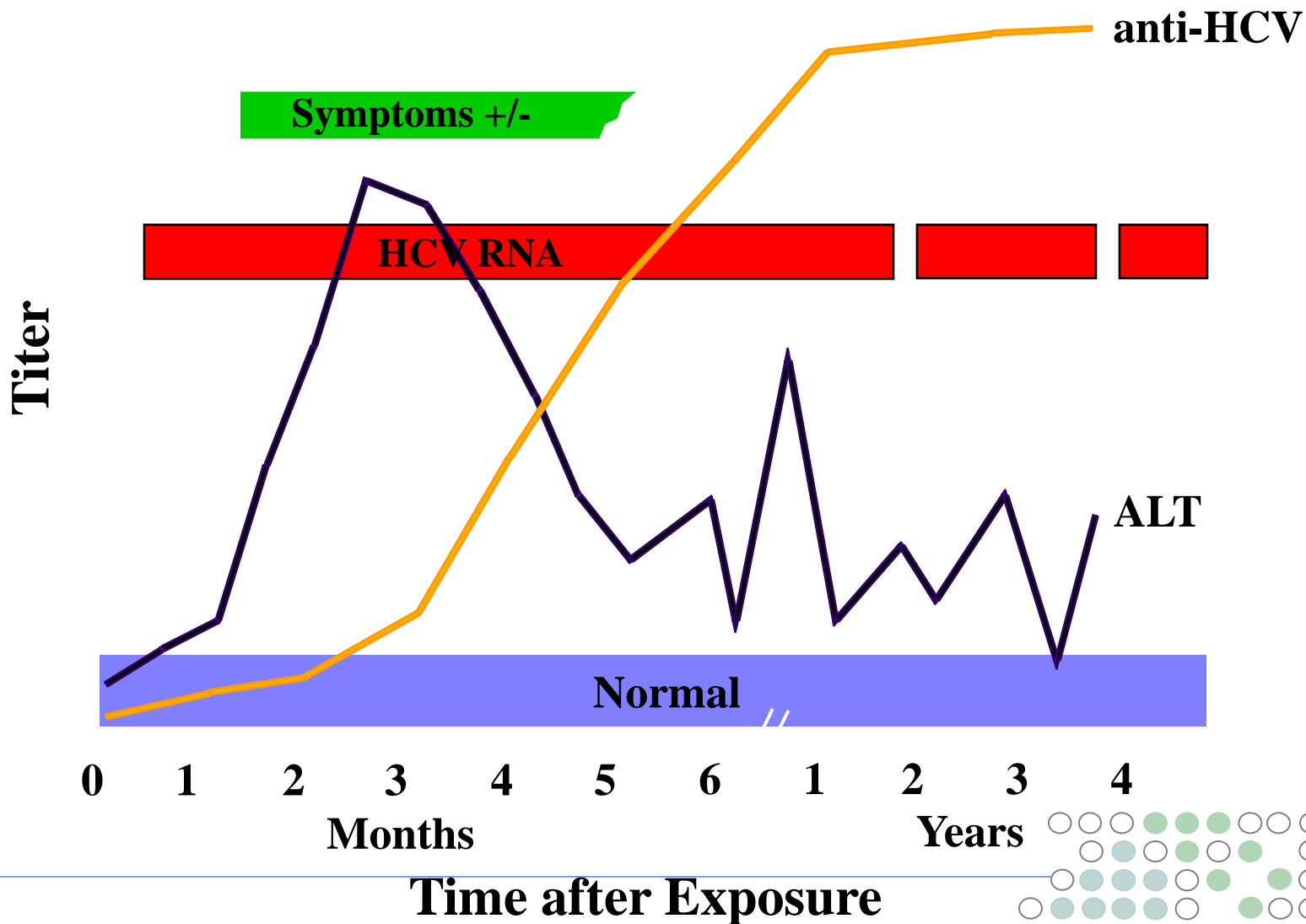


急性HCV并恢复的血清学模式





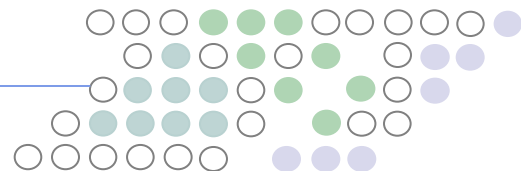
急性HCV并发展为慢性的血清学模式

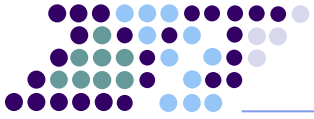




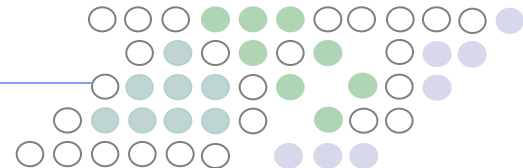
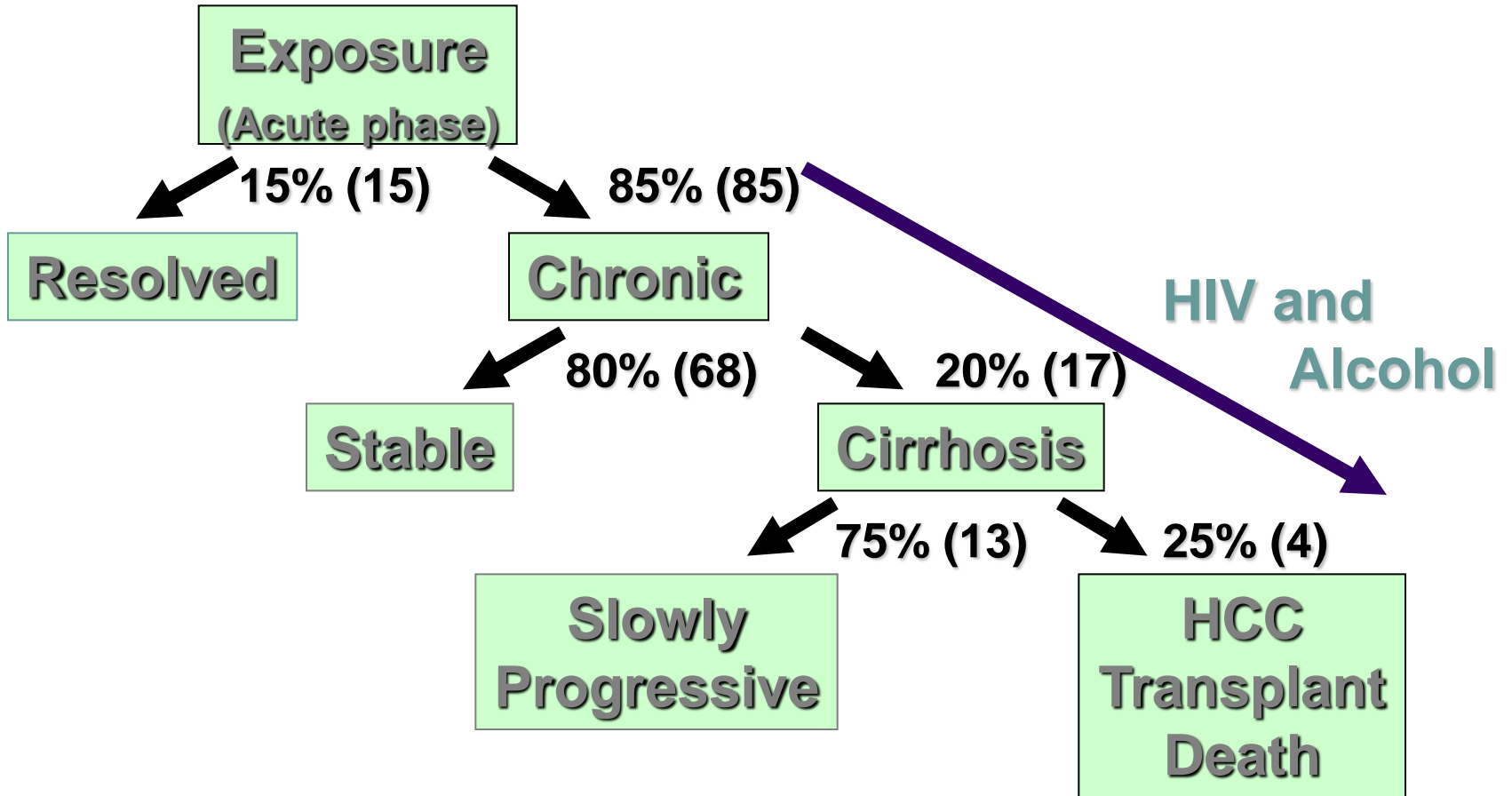
血清感染指标

- **HCV刺激机体产生抗-HCV，出现时间较晚，但可长期存在于血循环中，是指示HCV感染的重要标志。**
- **抗-HCV不是中和抗体，阳性不表示机体有免疫力。**
- **抗-HCV阳性不能区分急性感染、慢性感染或病后恢复。**
- **检测HCV RNA有助于早期诊断，慢性感染者HCV RNA可持续阳性或间断阳性。**





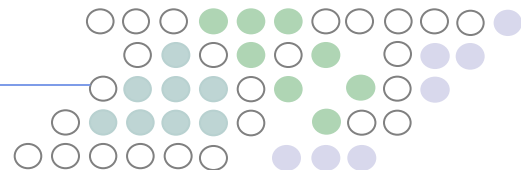
HCV感染自然史





传染源

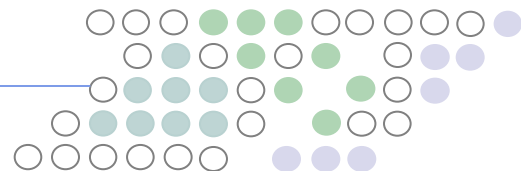
- 无症状携带者和慢性肝炎病人是主要传染源。
 - 携带HCV的供血人员作为传染源的意义十分重要。
- 宿主范围窄：人和黑猩猩

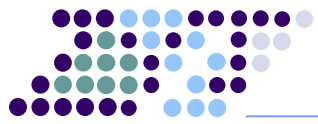




传播途径

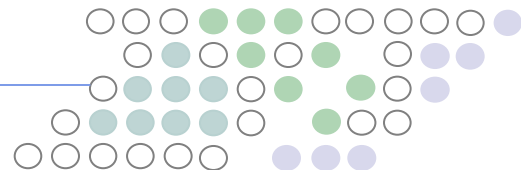
- 经血传播：输血及使用血液制品是丙肝传播的重要途径。
- 经破损的皮肤和黏膜传播
 - 静脉注射毒品
 - 移植
 - 暴露于血液的职业人群-注射器刺伤
 - 使用非一次性注射器和针头、未经严格消毒的牙科器械、内镜、侵袭性操作和针刺等也是经皮传播的重要途径。
 - 一些可能导致皮肤破损和血液暴露的传统医疗方法也与HCV传播有关
 - 共用剃须刀、牙刷、文身和穿耳环孔等也是HCV潜在的经血传播方式。
- 其他肠道外途径
 - 性接触传播
 - 母婴传播
 - 日常生活接触传播
 - 孕妇携带HCV可能感染其新生儿，但概率小于6%，对人群感染率影响不大。
- 不经食物、水传播，也不经呼吸道传播。蚊虫叮咬传播未被证实。





人群易感性

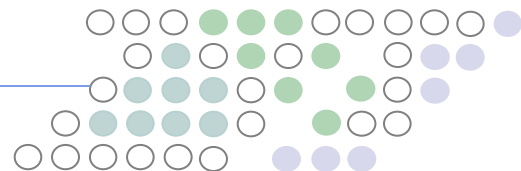
- 人对HCV普遍易感。
- 各年龄组丙肝感染率均很低，故人群易感性无明显年龄差别。
- 感染主要集中在高危人群中，如血友病病人、血液透析病人、多次接受输血或使用血液制品者、吸毒者、同性或异性性混乱者及其他经各种途径经常暴露于污染的血或体液的人员中。





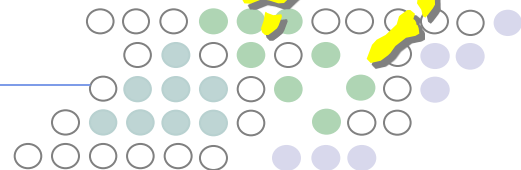
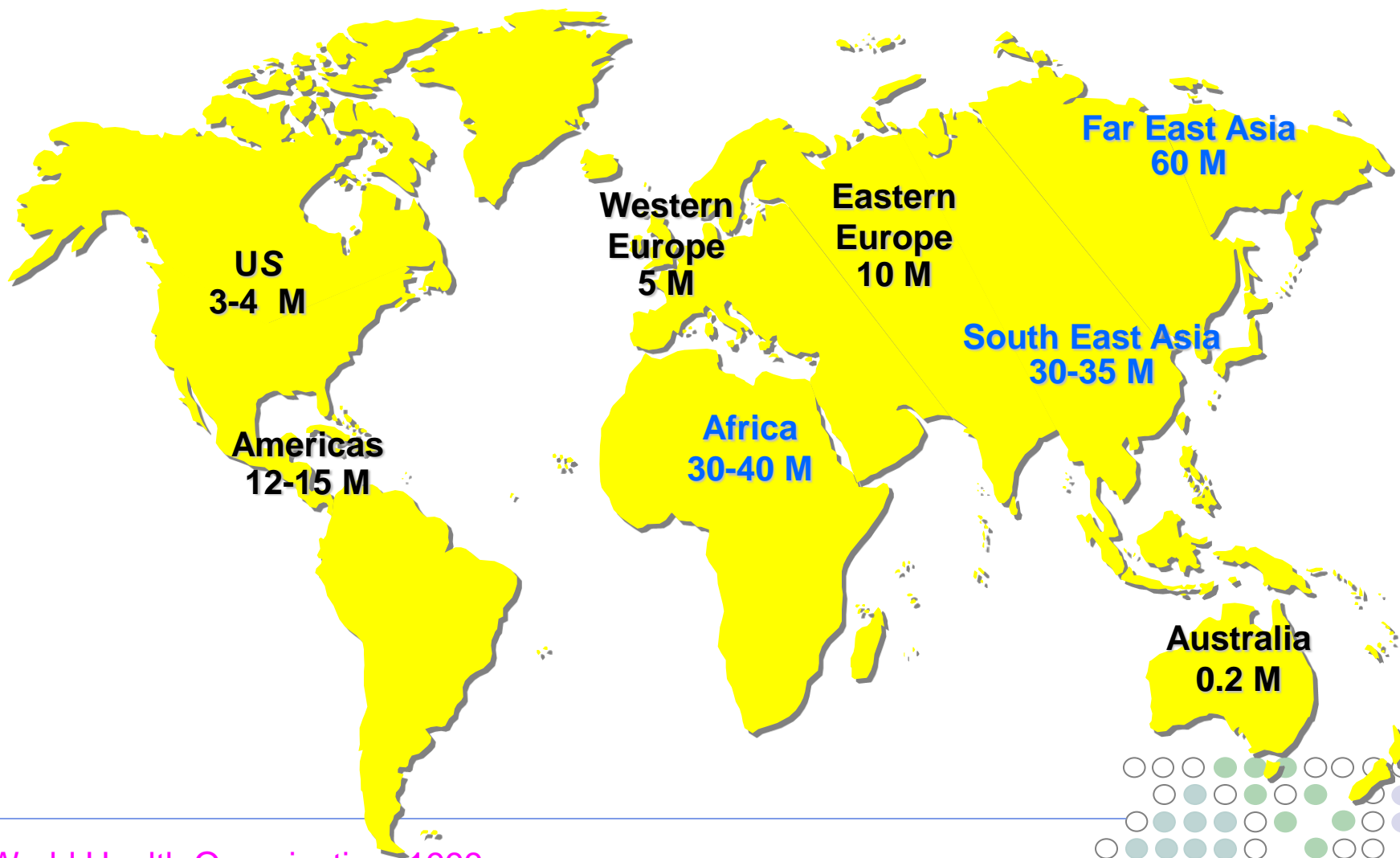
流行特征

- **世界分布不平衡**
 - 西欧、北欧诸国家及加拿大和澳大利亚人群感染率低于1%；
 - 美国、日本和东欧各国在1%~2.4%之间；
 - 我国、非洲部分国家和南美洲大部分地区在2.5%~4.9%之间；
 - 东南亚部分国家、蒙古、南美个别国家及非洲广大地区超过5%。
- 以散发为主，偶可见到因医源性传播引起的小型爆发。
- 15岁以下人群感染率最低，婴幼儿少有感染者，15岁后随着年龄的增大，感染率上升。



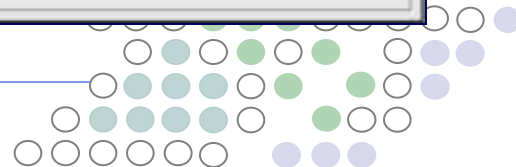
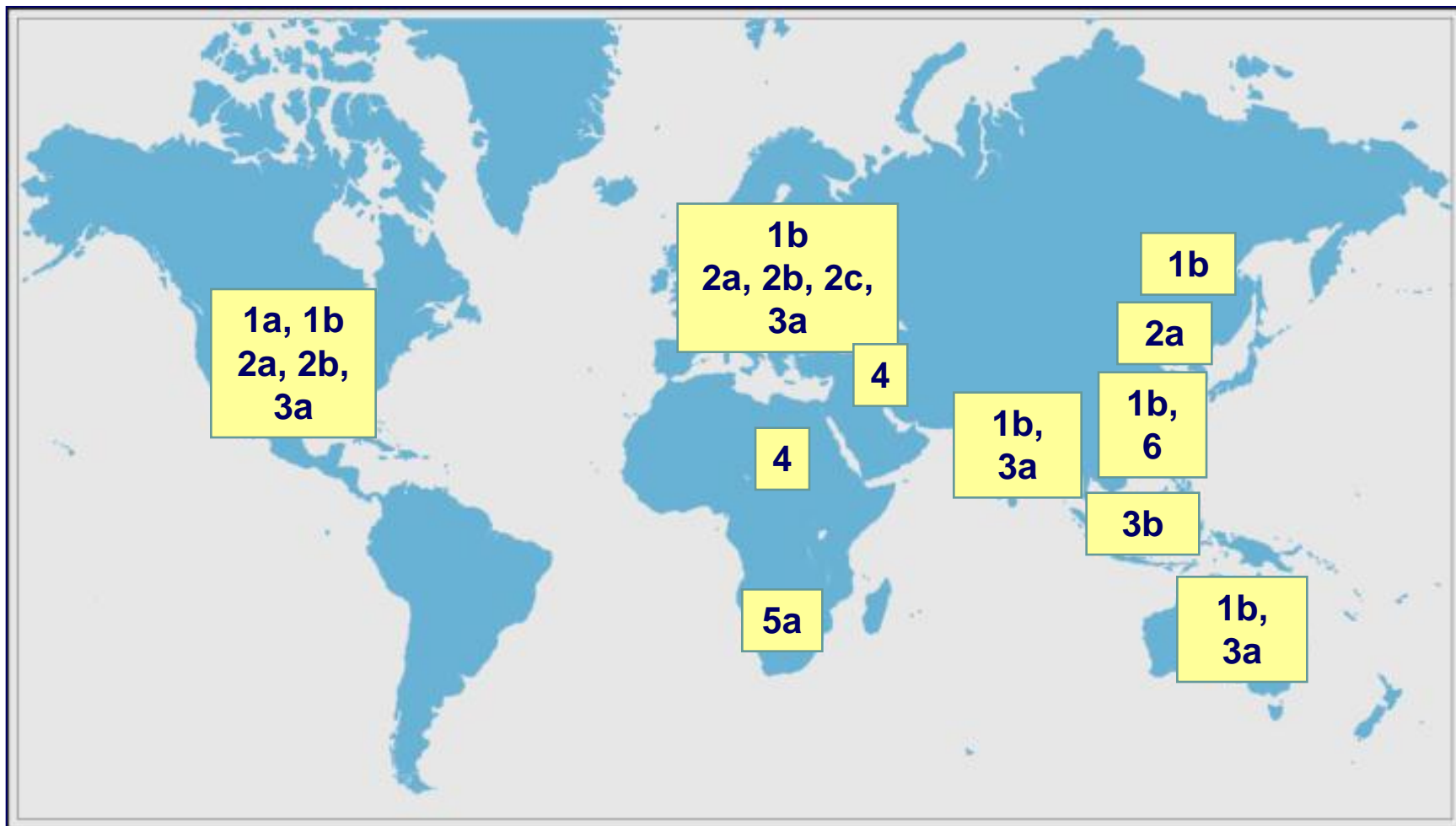


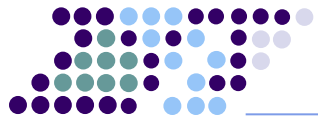
全球感染者(1.7-2.0亿)分布





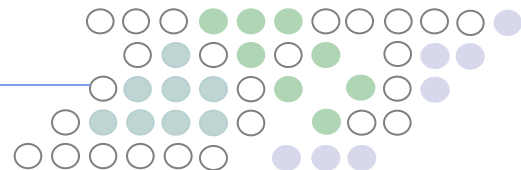
全球基因型分布





我国丙型肝炎流行状况

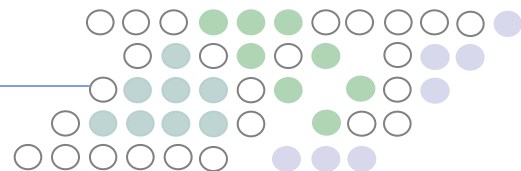
- 一般人群抗-HCV阳性率为3.2%。
- 地区差异：以长江为界，北方(3.6%)高于南方(2.9%)，西南、华东、华北、西北、中南和东北分别为2.5%、2.7%、3.2%、3.3%、3.8%和4.6%。
- 年龄差异：抗-HCV阳性率随年龄增长而逐渐上升，由1岁组的2.0%至50~59岁组的3.9%。
- 男女间无明显差异。
- HCV 1b和2a基因型在我国较为常见，其中以1b型为主；某些地区有1a、2b和3b型报道；6型主要见于香港和澳门地区，在南方边境省份也可见此基因型。

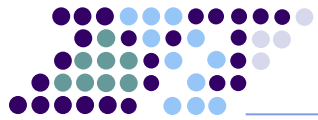




预防策略和措施

- 丙肝预防应以切断传播途径为主，加强人群监测和传染源管理，开展健康教育提高个人防病意识以减少或杜绝危险行为。
- 应特别注重献血员筛选。
 - 严格执行《中华人民共和国献血法》，推行无偿献血。
 - 通过检测血清抗-HCV、ALT严格筛选献血员(1993年)。
 - 应发展HCV抗原的检测方法，提高对窗口期感染者的检出率。
- 经皮和黏膜途径传播的预防
 - 推行安全注射。对牙科器械、内镜等医疗器具应严格消毒。医务人员接触患者血液及体液时应戴手套。对静脉吸毒者进行心理咨询和安全教育，劝其戒毒。不共用剃须刀及牙具等，理发用具、穿刺和文身等用具应严格消毒。
- 性传播的预防
 - 对有性乱史者应定期检查，加强管理。建议HCV感染者在性交时使用安全套。对青少年应进行正确的性教育。
- 母婴传播的预防
 - 对HCV RNA阳性的孕妇，应避免羊膜腔穿刺，尽量缩短分娩时间，保证胎盘的完整性，减少新生儿暴露于母血的机会。
- 目前尚无有效疫苗

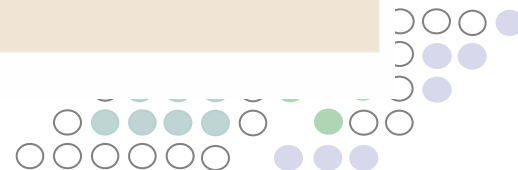


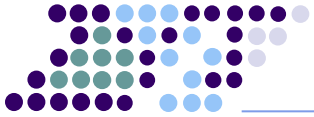


Comparison between HBV and HCV

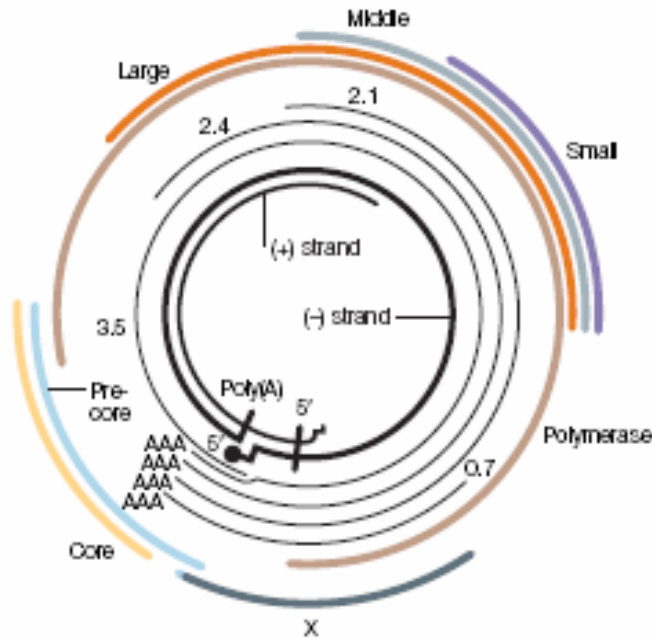
Table 2 | **Virology of HBV and HCV**

Viral features	HBV	HCV
<i>Molecular virology</i>		
Structure	42 nm; enveloped nucleocapsid; partially double-stranded DNA genome	50 nm; enveloped nucleocapsid; positive-stranded RNA genome
Family	Hepadnaviridae family	Flaviviridae family; hepacivirus genus
Receptor	Unknown; there are several candidate HBV-binding proteins	Unknown; the receptor complex probably includes the tetraspanin CD81 and as-yet-unknown hepatocyte-specific factors; there are several other candidate HCV-binding proteins
Replication strategy	Replication of HBV DNA occurs by reverse transcription of an RNA intermediate within cytoplasmic nucleocapsids	Replication occurs by synthesis of a genome-length minus-strand RNA intermediate within cytoplasmic replication complexes that form a perinuclear membranous web
Mutation rate	Low (1 in 100,000 bases per year)	High (1 in 1,000 bases per year)
Genotypes	8 genotypes (8% intergroup divergence)	6 main genotypes (20–35% overall sequence difference); more than 50 subtypes (10–25% difference); quasispecies in every infected patient
Integration into host chromosome	Yes	No
<i>Viral kinetics</i>		
Viral half-life	2–3 days	3 hours
Viral production	10^{10} – 10^{12} virions per day	10^{12} virions per day





a Genomic structure of HBV



b Genomic structure of HCV

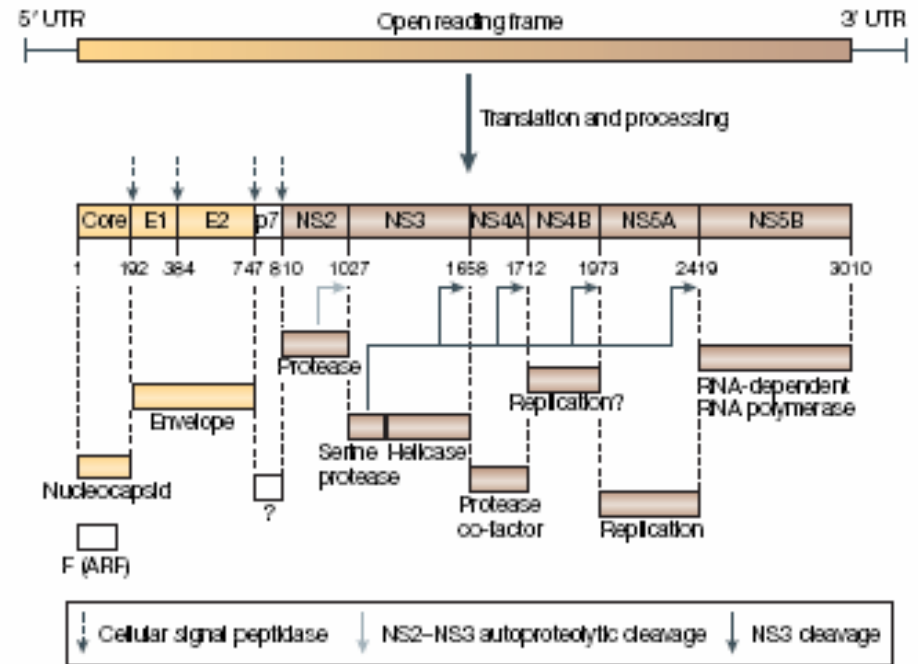


Figure 1 | Genomic structure and translated proteins of HBV and HCV. a | The genomic structure of hepatitis B virus (HBV) is shown. The inner circles represent the full-length minus (-) strand (with the terminal protein attached to its 5' end) and the incomplete plus (+) strand of the HBV genome. The thin black lines represent the 3.5, 2.4, 2.1 and 0.7 kilobase mRNA transcripts, which are all terminated near the poly(A) (polyadenylation) signal. The outermost coloured lines indicate the translated HBV proteins: that is, large, middle and small HBV surface proteins, polymerase protein, X protein, and core and pre-core proteins¹⁶. b | The genomic structure of hepatitis C virus (HCV) is shown. A long open reading frame encodes a polyprotein of ~3,010 amino acids. The numbers below the polyprotein indicate the amino-acid positions of the cleavage sites for cellular and viral proteases. An F (frameshift) protein is translated from a short alternative reading frame (ARF)²⁴. E, envelope protein; NS, non-structural protein; UTR, untranslated region.

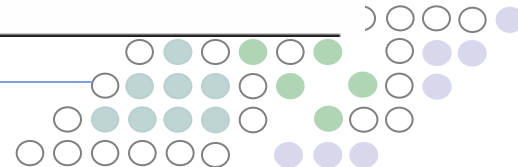
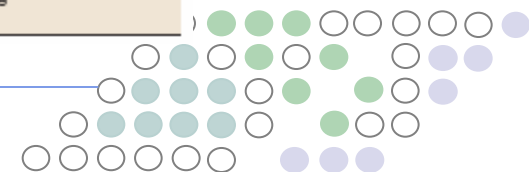
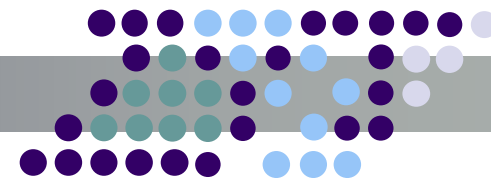




Table 1 | **Clinical features of hepatitis B and hepatitis C**

Feature	Hepatitis B	Hepatitis C
Public-health impact		
Worldwide	350 million people infected	170 million people infected
United States	1 million people infected; ~5,000 deaths per year	4 million people infected; leading cause of liver transplantation
Clinical course of infection		
Vertical (or perinatal) transmission	Most common from mother to neonate, followed by childhood infection	Rare
Horizontal transmission	Intravenous drug use, parenteral, sexual	Intravenous drug use, parenteral, sexual
Vertical (or perinatal) transmission: infection outcome	90% of individuals have chronically evolving hepatitis	-
Horizontal transmission: infection outcome	90% of individuals recover	60–80% of individuals have chronically evolving hepatitis; except those infected with genotype 2 HCV in Africa, which is cleared by 53% of individuals
Characteristic histological features of chronic hepatitis	Ground-glass inclusions of HBsAg in hepatocytes, appearing as pale, eosinophilic areas in the cytoplasm but not the nucleus	Lymphoid aggregates with organization similar to primary lymphoid follicles; steatosis (with genotype 3 HCV); reactive epithelial changes of bile ducts
Disease progression		
Liver cirrhosis	2–5 per 100 person years in HBsAg-positive patients (genotype C HBV associated with higher risk than genotype B)	5–10% after 10 years of infection
Hepatocellular carcinoma (HCC)	5-year cumulative HCC incidence in patients with cirrhosis in Western countries is 5%; 5-year cumulative HCC incidence in patients with cirrhosis in Asia is 16%; 0.2 per 100 person years in asymptomatic HBsAg carriers; 0.1 per 100 person years in untreated patients without cirrhosis; 3–8 per 100 person years in Asian patients with compensated cirrhosis	5-year cumulative HCC incidence in patients with cirrhosis in Western countries is 17%; 5-year cumulative HCC incidence in patients with cirrhosis in Japan is 30%; 3.7 per 100 person years in patients with cirrhosis in Europe and the United States; 7.1 per 100 person years in patients with cirrhosis in Japan
Preventive vaccination	Yes (using recombinant HBsAg), induces neutralizing HBsAg-specific antibodies and CD4 ⁺ and CD8 ⁺ T cells; vaccination of neonates prevents persistent infection	No (not available)
Therapy for persistent infection	Interferon- α , lamivudine or adefovir dipivoxil; frequent development of lamivudine escape mutations; rarely leads to HBV clearance	Pegylated interferon- α and ribavirin combination; HCV clearance in 45–80% of individuals, depending on HCV genotype





丁型肝炎

郑英杰 PhD



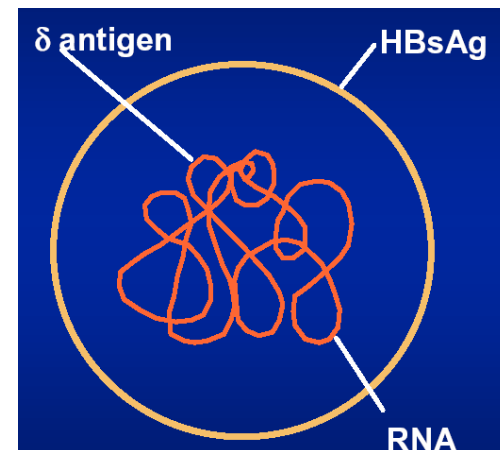
复旦大学公共卫生学院流行病学教研室

地址:上海市东安路130号

邮政编码:200032

Tel/ Fax:021-54237052

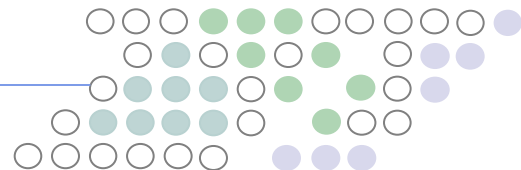
Email:yjzheng@shmu.edu.cn





概述

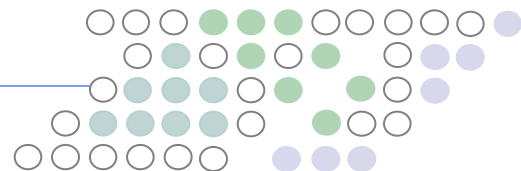
- 1977年在慢性乙肝患者肝细胞检测到一种未识别的核心抗原，类似于HBcAg；总是与HBV感染共存，但罕见与HBcAg共存；(δ 抗原)患者可出现抗delta抗体；
- 1980年 δ 抗原被认识到是一种新病毒的组成，需要HBV感染以完成其复制，并依赖于HBV，归因于以HBsAg作为它的病毒衣壳；
- 这种病毒被认为与许多HBsAg阳性患者发生重度的急慢性肝炎有关。

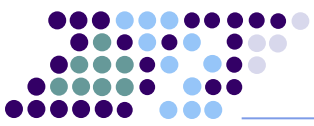




病原学

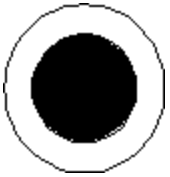
- 单股负链RNA病毒，为直径36~43nm的球形颗粒，核心由HDV RNA和HDAg组成，外壳为HBV的表面抗原(HBsAg)。基因组HDV RNA长约1.7kb，呈闭合环状，可折叠成不分支的杆状结构。
- HDV是一种缺陷病毒，其生物周期的完成在许多方面需要嗜肝DNA病毒。
- 人类HDV感染必须有HBV的存在，呈同时感染或重叠感染，可使乙肝患者病情加重，或易慢性化，并与肝硬化和肝癌的发生相关。





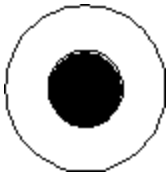
Schematic representation of viral particles found in serum of HBV - HDV infected people

Infectious HBV particle:



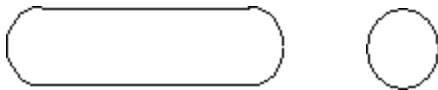
- 42 nm outer envelope containing lipid and three forms of HBsAg
- 27 nm nucleocapsid containing 180 copies of core protein and reverse transcriptase and HBV DNA

Infectious HDV particle:

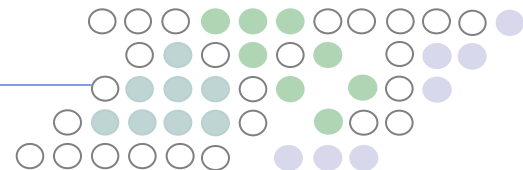


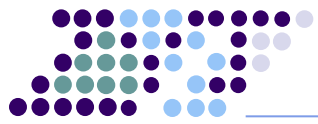
- 36 - 43 nm outer envelope containing lipid and three forms of HBsAg
- 19 nm nucleocapsid containing 60 copies of delta antigen and HDV genomic RNA

Empty noninfectious particles:



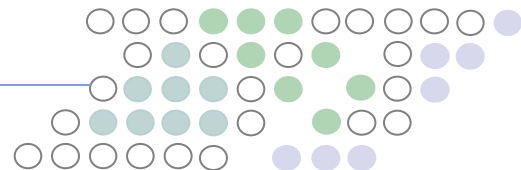
- 22 nm filaments and spheres made of lipid and mainly one form of HBsAg





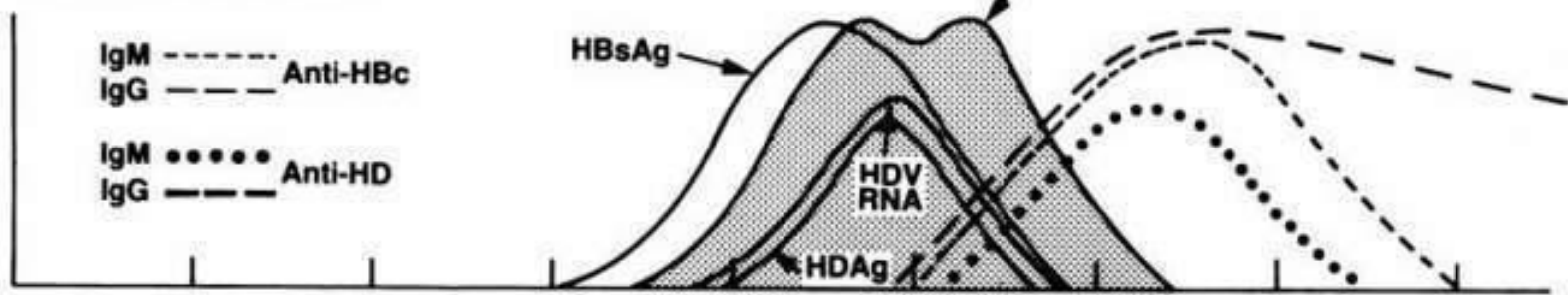
HDV感染的两种类型

- **HDV/HBV同时感染：**HDV感染伴随HBV感染同时发生。
- **HDV/HBV重叠感染：**HBV携带者又感染了HDV。通常引发严重的急性肝炎表现，潜伏期短，易发展成为重症肝炎，约80%的感染者可持续携带HDV，致使慢性肝炎病情加重，其中60%~70%在5~10年后发展成为肝硬化。

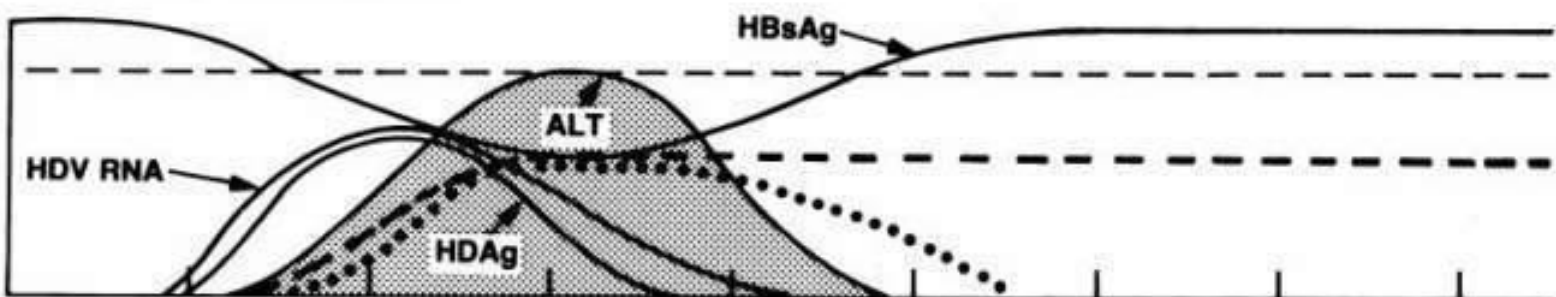




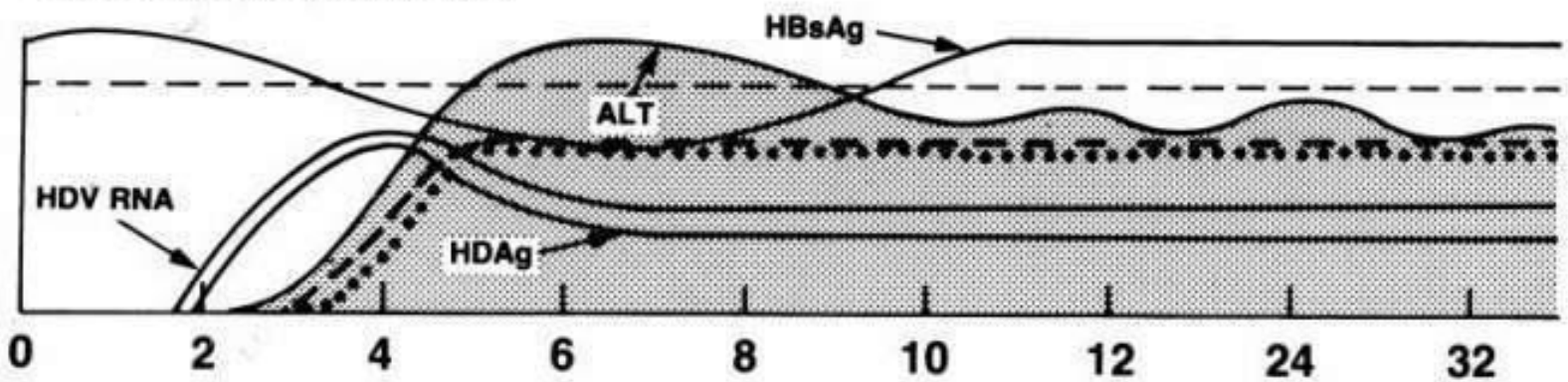
HBV-HDV Coinfection



Acute HDV, Superinfection

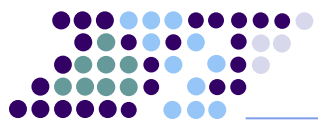


Chronic HDV, Superinfection



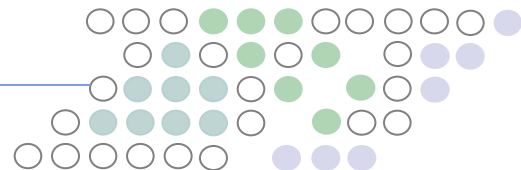
WEEKS AFTER EXPOSURE





传染源和血清感染指标

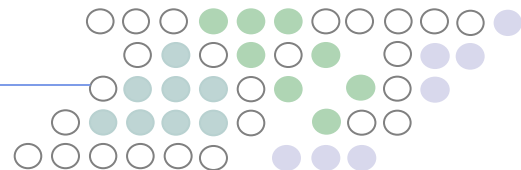
- 检测血清中抗-HDV是判断HDV感染的常用指标。
- 抗-HDV非中和抗体，无保护性。
- 检测血清中HDV RNA和HDAAg有助于HDV感染的早期诊断，在慢性感染者中两者可持续阳性。
- 传染源为急、慢性丁肝病人和HDV携带者。





传播途径

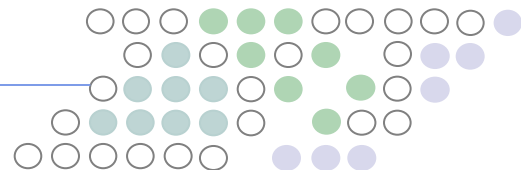
- 与乙肝基本相同，主要是经血传播，性接触传播和日常生活接触也起一定作用，母婴传播少见。
- 人对HDV普遍易感，但受累对象主要是HBV携带者。





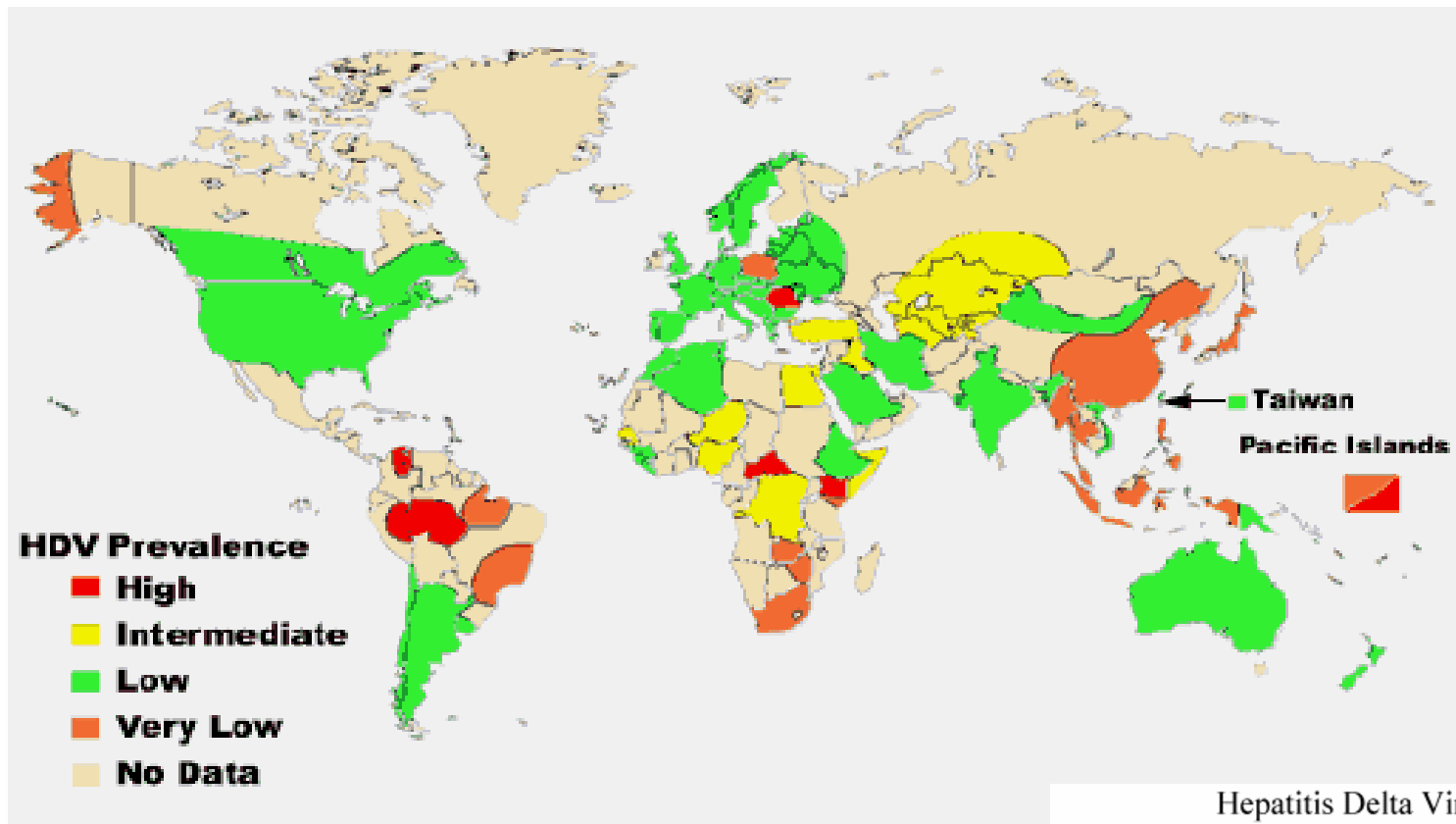
流行特征

- **HDV感染呈全球分布，据估计全世界至少有1000万HBsAg携带者同时感染了HDV。**
- **我国是HBV感染的高度流行区，但HDV感染率并不高。**
- **近年来，在我国时有小范围人群调查发现HDV感染呈高度流行的报道。**





全球分布



Hepatitis Delta Virus Genotypes

	Genetic distance (%) between isolates of genotype:			Associated Disease?	Locations
	I	II	III		
I	8 (1 - 15)	23 (21 - 26)	31 (29 - 33)	moderate to severe	North America, Asia Middle East, Europe
II		7 (5 - 8)	33 (32 - 34)	moderate	East Asia
III			5 (1 - 7)	severe	South America



预防策略和措施

- 丁肝预防措施同乙肝。
- 主要是对易感者接种乙肝疫苗，降低人群HBsAg携带率，这样就可消除HDV感染所必须的条件。

