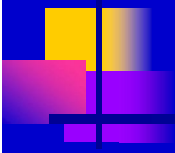
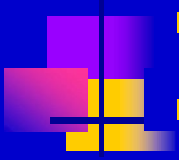
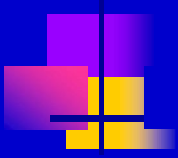


# 肝炎病毒





- 类型
- 甲型肝炎病毒
- 乙型肝炎病毒
- 丙型肝炎病毒
- 丁型肝炎病毒
- 戊型肝炎病毒
- 己型肝炎病毒 (HFV)
- 庚型肝炎病毒 (HGV)
- TT型肝炎病毒 (TTV)

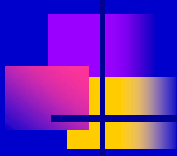


中国不仅是一个人口大国，而且也是病毒性肝炎的高发区。目前已知的甲、乙、丙、丁、戊、庚及TTV型肝炎，在我国均有发生，其中尤以甲、乙、丙、戊4个型别的流行情况严重。仅乙肝病毒携带者已达1.2亿之多。可以说，病毒性肝炎是对我国危害最为严重的传染病。



- 根据**1992—1995**年全国病毒性肝炎的血清流行病学调查，

- 我国约**9.7**亿人已感染过甲肝病毒
- **6.9**亿人（其中**1.3**亿人携带乙型肝炎病毒）已感染过或正在感染乙型肝炎病毒（病毒携带率为**9.8%**），**140**万人同时携带乙型和丁型肝炎病毒
- **3800**万人携带丙型肝炎病毒
- 至少**2.1**亿人已感染过戊型肝炎病毒



■病毒性肝炎引  
致黄疸



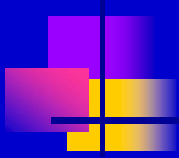
For reproduction of slides, acknowledgement of the editors and their clinical departments is appreciated.



甲型肝炎病毒与戊型肝炎病毒由消化道传播，引起急性肝炎，不转为慢性肝炎或慢性携带者。

乙型与丙型肝炎病毒主要由输血、血制品或注射器污染而传播，除引起急性肝炎外，可致慢性肝炎，并与肝硬化及肝癌相关。

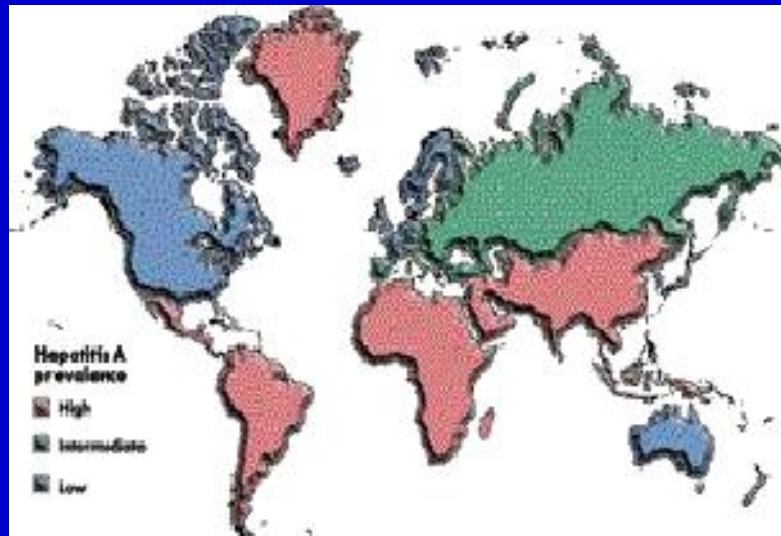
- 丁型肝炎病毒为一种缺陷病毒
- 己型肝炎病毒（HFV）
- 庚型肝炎病毒（HGV）
- TT型肝炎病毒（TTV）



甲型肝炎病毒 (HAV)

hepatitis A virus

# 甲型肝炎病毒 (hepatitis A virus, HAV)



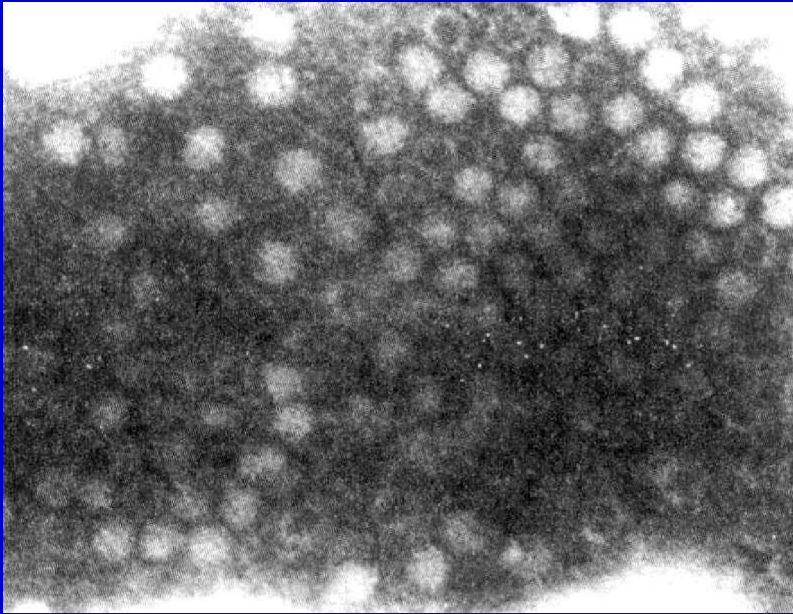




## 一、HAV的生物学性状

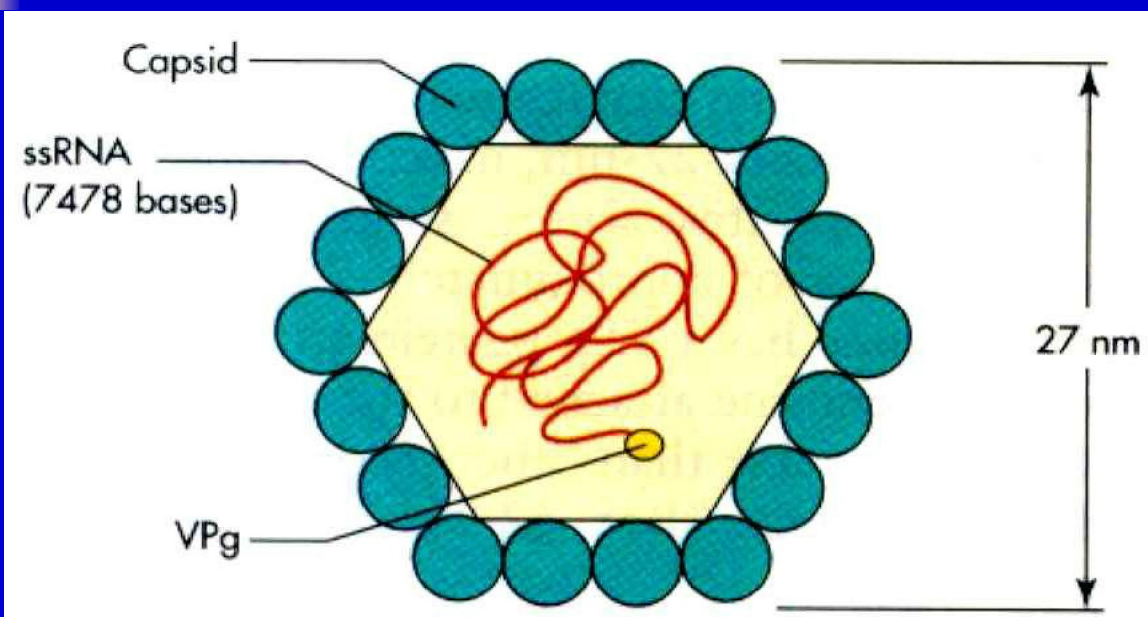
- 属小**RNA**病毒科，直径**27nm**，无包膜
- 呈**20**面立体对称
- 外面为一独立外壳，内含一个单链**RNA**分子
- 病毒的衣壳蛋白有抗原性（**HAV Ag**），可诱生抗体。迄今，在世界各地分离的**HAV**均只有一个血清型。

# HAV的电镜照片



Feinstone  
(1973)

# HAV的结构





## 培养特性

原代肝细胞或恒河猴胚肾传代株细胞对HAV敏感，生长缓慢，不引起细胞裂解

### ■ 抵抗力

比肠道病毒更耐热，60℃ 1h不被灭活，100℃ 5分钟可灭活

对乙醚、酸处理（pH 3）均有抵抗力

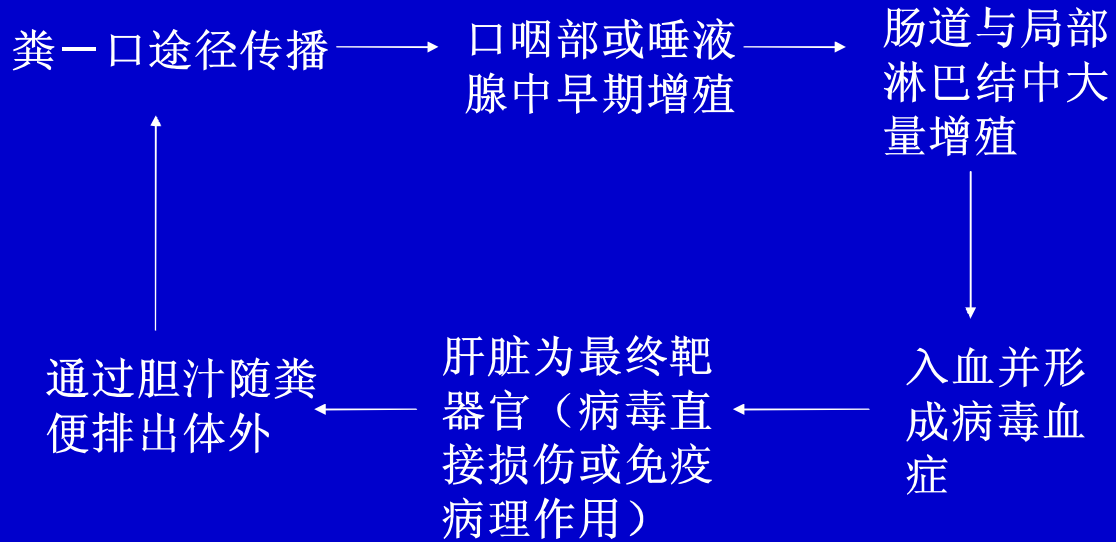
氯消毒、紫外线照射、福尔马林处理均可破坏其传染性



## HAV的免疫性

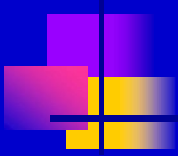
- **HAV**只存在单一的抗原抗体系统，即**HAVAg**和**抗-HAV**
- 无论显性感染还是隐性感染均能诱生出高效价**抗-HAV**
- **抗-HAVIgM**阳性是甲肝的确诊依据
- **IgM**型抗体在感染后仅持续存于**3-6**个月**IgG**型抗体则可存在多年

## 二、HAV的致病性——甲型肝炎



- 粪-口途径传播（毛蚶甲肝带毒率在5%~10%之间）
- 传染源多为甲肝患者
- 潜伏期为**15~50d**
- 通过污染的水源、食物、海产品等传播
- 常造成散发性流行或大面积流行





- 1988年初，毛蚶引起上海全市暴发甲型肝炎，到当年5月13日，发病人数已高达30万，其中最高的一天有1.9万人发病。得病的人群中，20~39岁的占83%。
- **1956**年瑞典、**1973**年美国因为吃了污染的贝类而发生甲肝暴发流行



## 常见症状

- 流感样症状
- 厌食
- 恶心
- 黄疸（眼部及皮肤呈黄色）
- 尿黄
- 腹痛
- 乏力

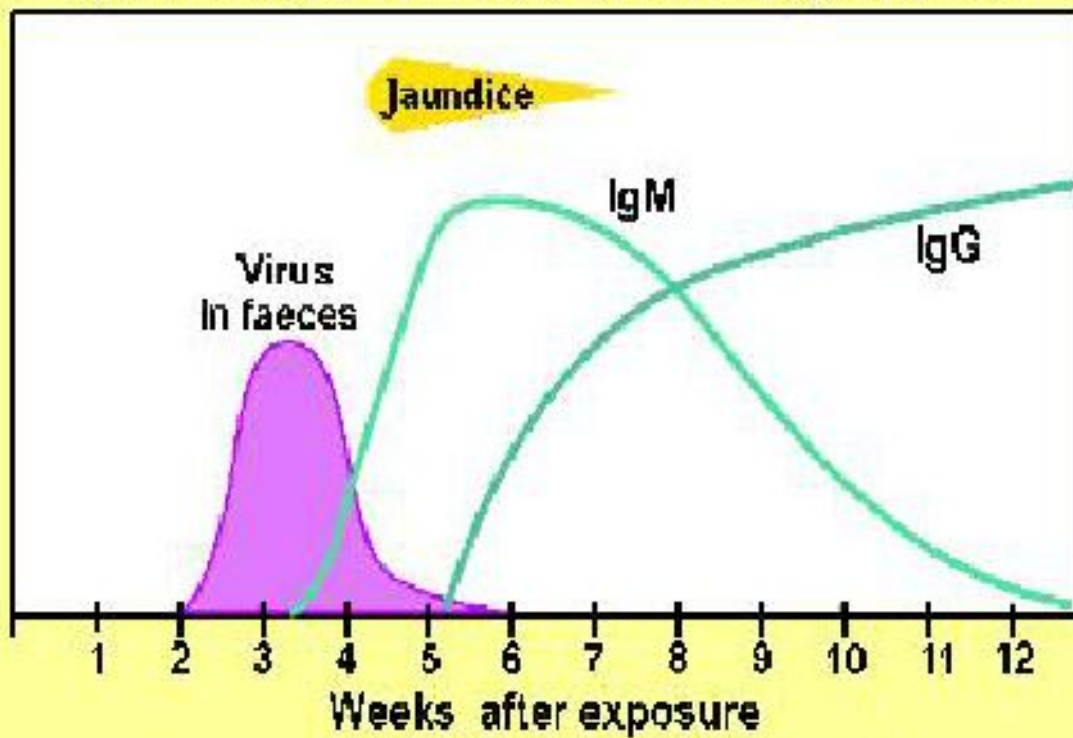




### 三、微生物学检查法

- 以测定病毒抗原或抗体为主。
- 病毒常在患者转氨酶升高前**5~6d**就存在于患者的血液和粪便中。

## Hepatitis A typical sequence of events following infection





- 感染早期可检测血清中的抗—**HAV IgM**

- 流行病学调查可检测抗—**HAV IgG**

- 对已接种甲肝疫苗者检测中和型抗—**HAV**抗体

- 直接检测抗原或用分子生物学方法检测病毒**RNA**



## 四、防治原则

- 控制传染源

  - 隔离治疗急性期病人

  - 所有废弃物及日常用水均需严格消毒

- 切断传播途径

  - 养成良好的卫生饮食习惯

  - 水产品不宜生吃

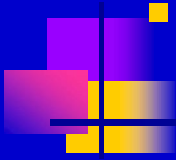
  - 水果蔬菜要洗干净

## ■ 甲肝病人餐具消毒

**1、湿热消毒:**煮沸**1min**, 可使甲肝病毒失去传染性。为安全起见, 一般可将病人用过的餐具加水煮沸**15~20**分钟。

**2、化学消毒:**次氯酸钠或十二烷基磺酸钠液中浸泡**10**分钟; **30%**漂白粉澄清液中浸泡一小时; 清水稀释**5~10**倍  
碘伏消毒

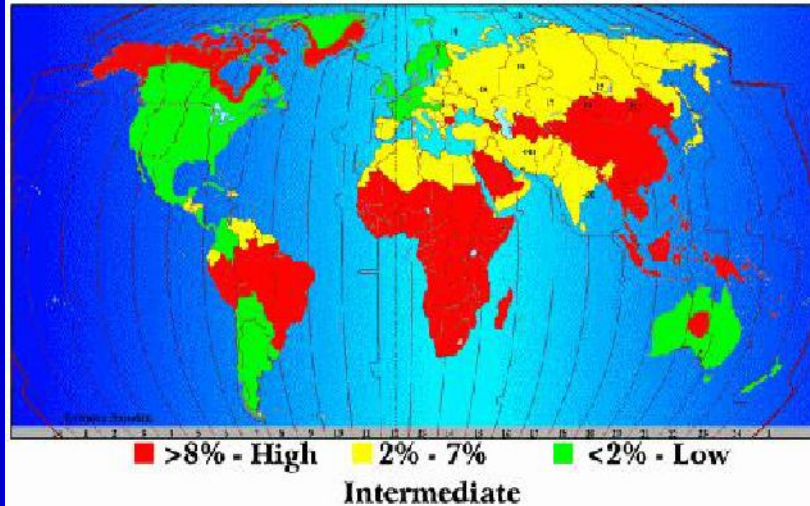
■ 病人的剩饭菜需经煮沸后再弃之。



- 免疫预防对象是未感染者，主要为儿童和与肝炎病人有密切接触者
- 丙种球蛋白被动免疫
- 主动免疫：甲肝灭活疫苗和减毒活疫苗（除了我国，世界上其他国家和地区使用的都是灭活疫苗）
- 我国具有自主知识产权的国产甲肝灭活疫苗——孩尔来福

# 乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV)

Global Distribution of Chronic Hepatitis B Infection

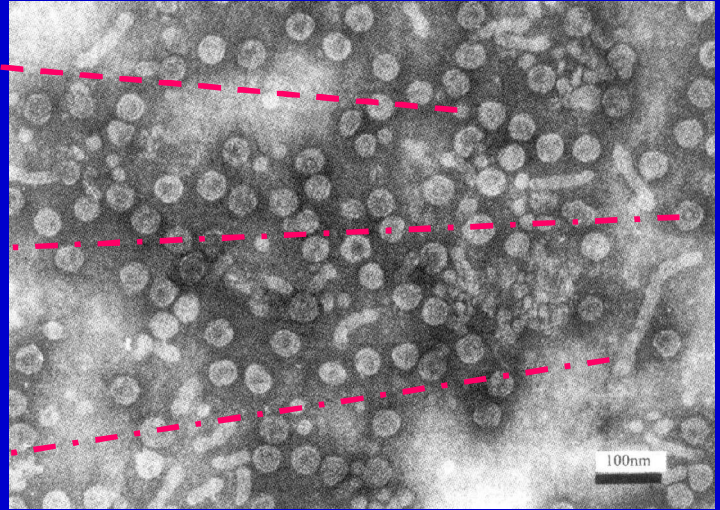
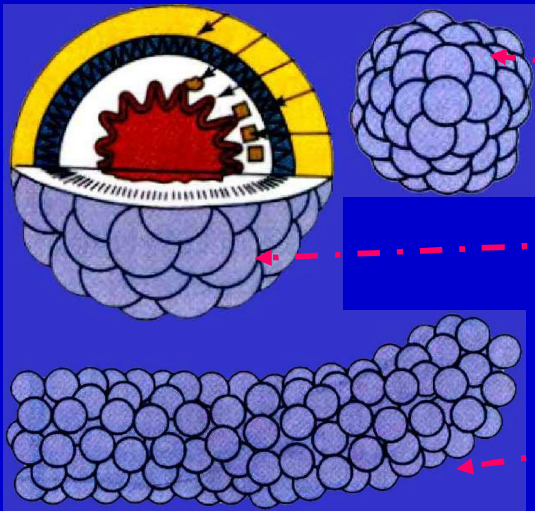




# 一、生物学性状

## 1 形态与结构

### 电镜下的HBV

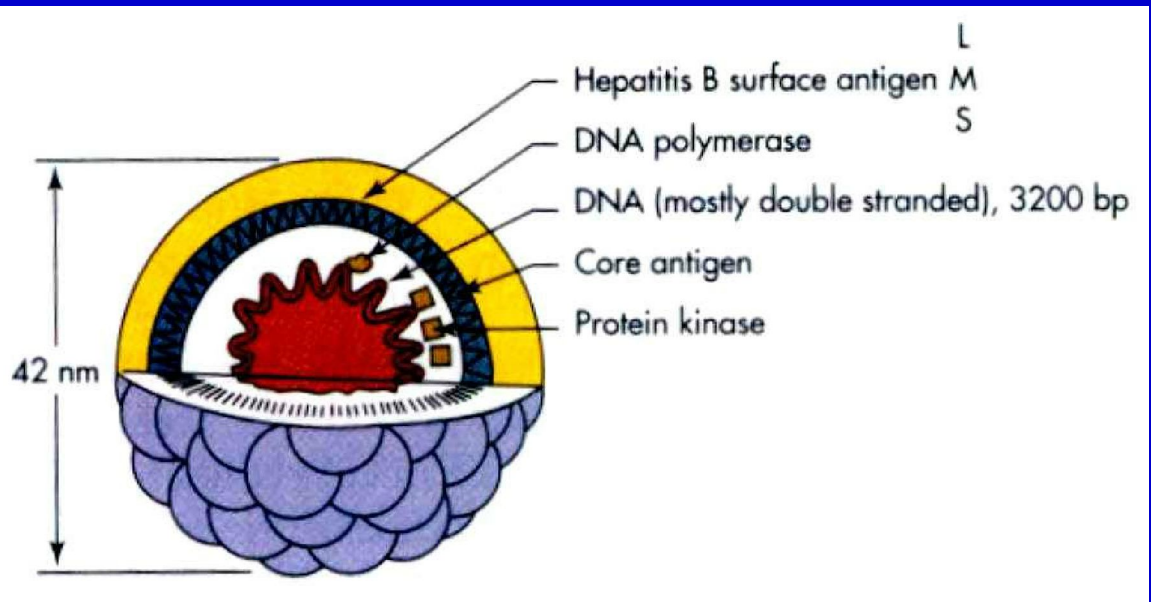


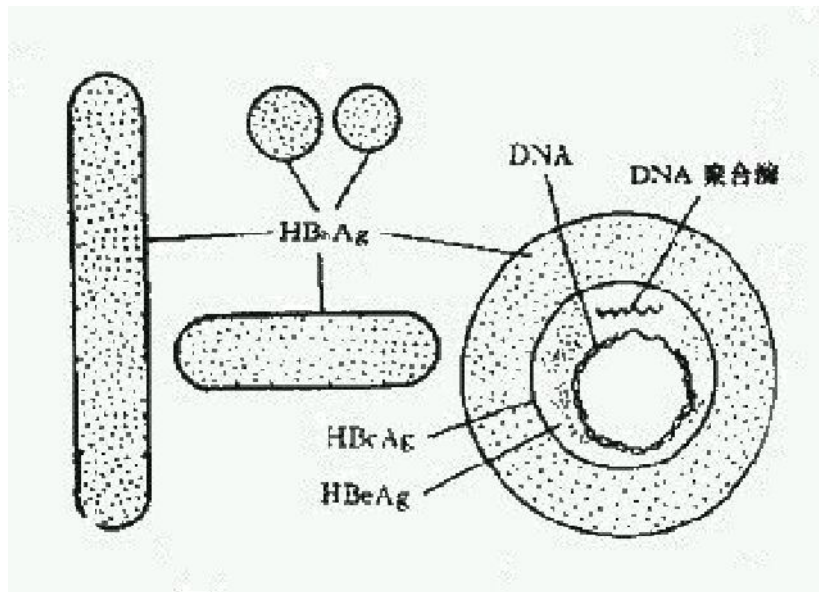


## ■ (1) . 大球形颗粒

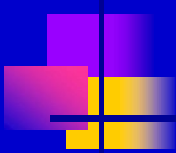
- 是有感染性的**HBV**完整颗粒。因**Dane(1970年)**首先在乙肝感染的血清中发现，故又称为**Dane**颗粒。
- 双层衣壳 表面抗原（**HBsAg**）及少量**Pre S1, Pre S2**即镶嵌于外衣壳中。
- 用去垢剂去除病毒的外衣壳, 可暴露内衣壳，是**HBV**核心抗原（**HBcAg**）。
- 在酶或去垢剂作用后，可暴露出**e**抗原（**HBeAg**）。

# Dane 颗粒





■图26-1 HBV病毒颗粒图示



## ■ (2) . 小球形颗粒

### ■ 成分为**HBsAg**

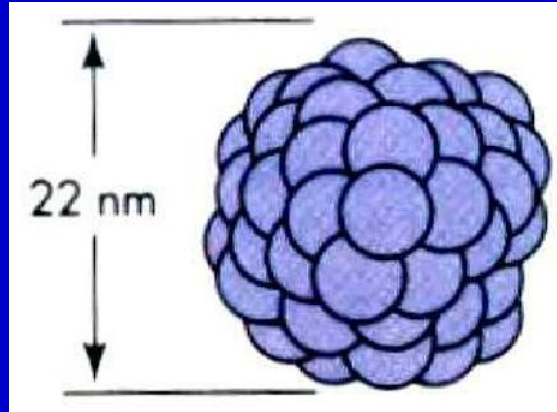
- 大量存在于血液中，由**HBV**感染肝细胞时产生的过剩的病毒衣壳装配而成



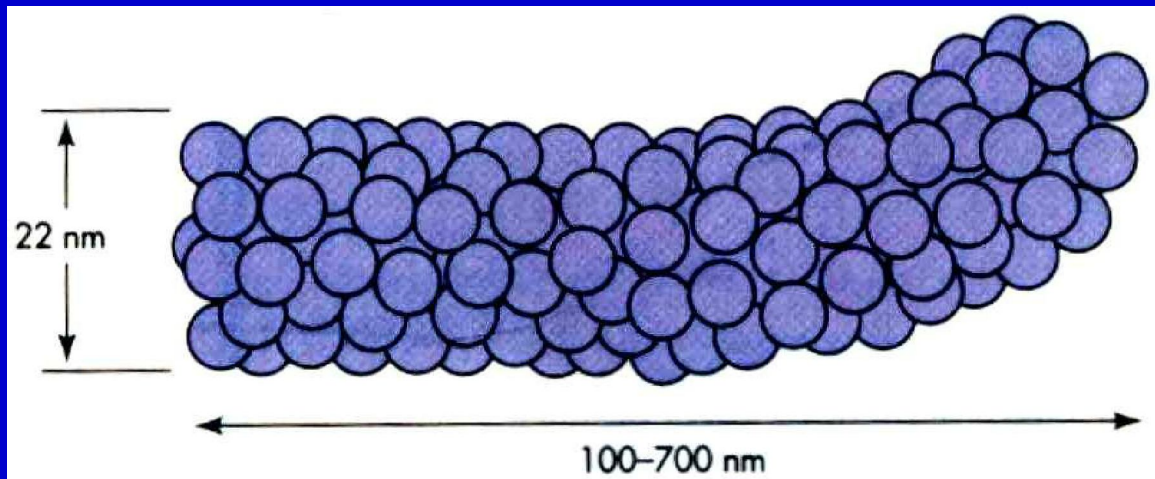
## (3) . 管形颗粒

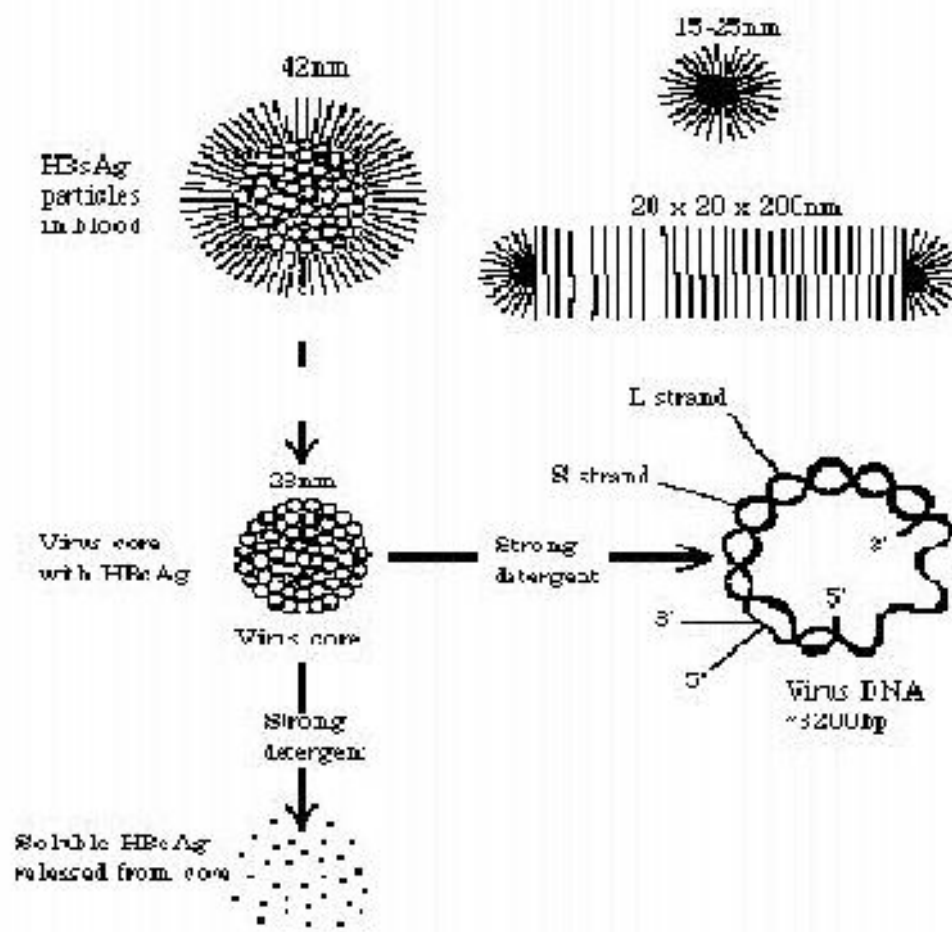
- 成分与小球形颗粒相同，亦存在于血流中。这种颗粒是由小球形颗粒“串联而成”，具有与**HBsAg**相同的抗原性。

# HBV的小球形颗粒



# HBV的管形颗粒

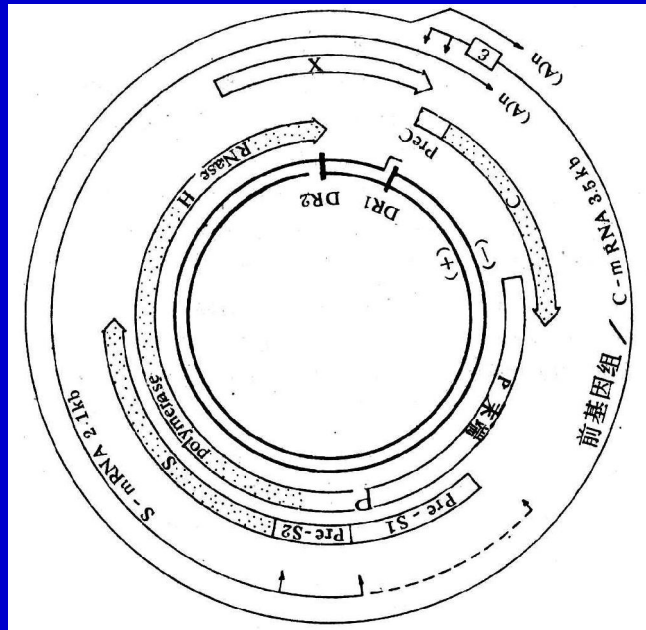







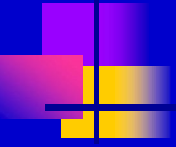
# HBV的基因组结构

3.2Kb不完全双链环状DNA

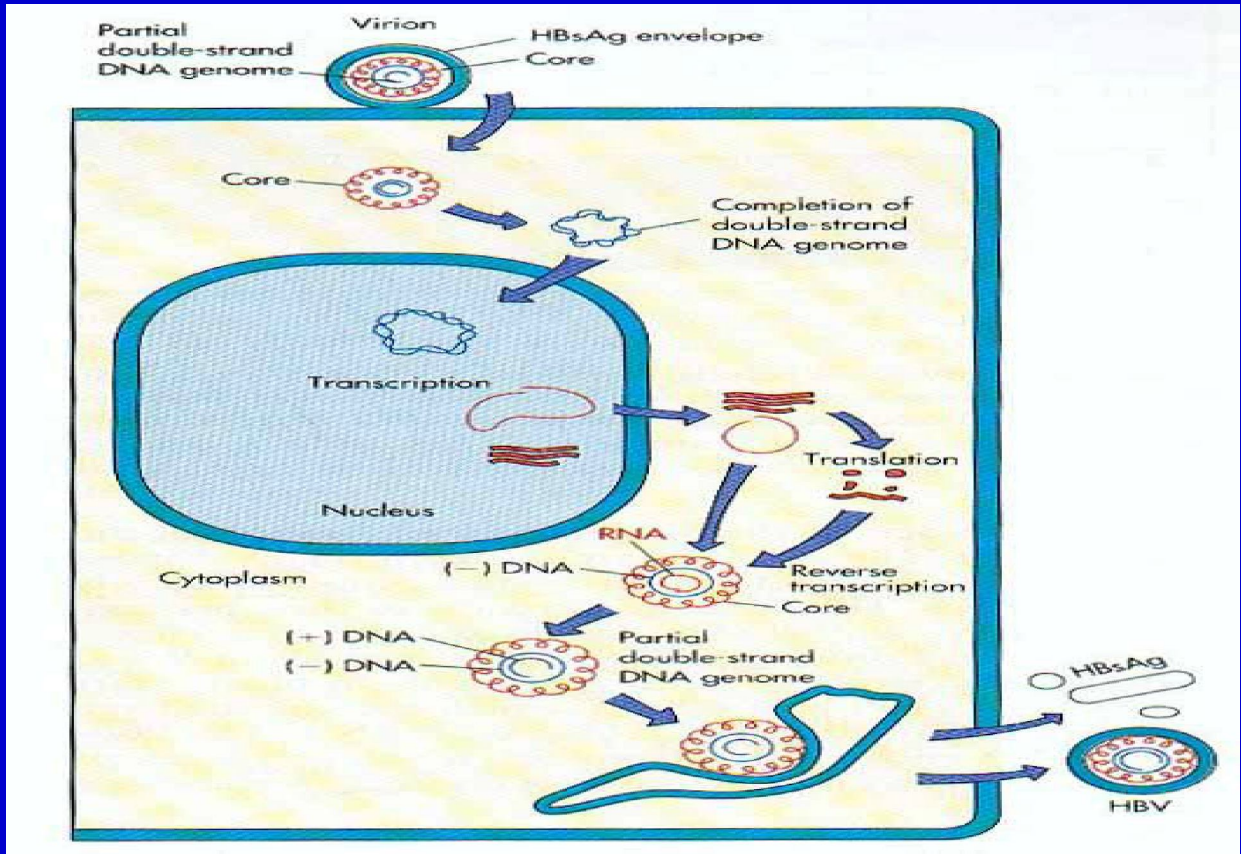


- 
- **HBV DNA**的结构特殊，为双链环状**DNA**，但其中有一段仅为单链。单链区（裂隙区）。
  - 病毒**DNA**的长链为负链，较短的一链为正链，两链**DNA**的**5'**末端有长达**250~300**个互补的碱基，通过碱基配对（正链恰好与负链的核苷酸序列互补）构成环状**DNA**结构。
  - 病毒体的**DNA**多聚酶既具有以**RNA**为模板合成**DNA**的逆转录酶功能，又有催化合成**DNA**的多聚酶功能，故成为目前研究抑制病毒复制药物的靶。

## 2 HBV的复制方式

- 
- **HBV**吸附并进入肝细胞，脱去衣壳，病毒**DNA**进入肝细胞核内。
  - 在**DNA**多聚酶的催化下，修补裂隙区，形成完整环状双链**DNA**。
  - **DNA**转录翻译出外衣壳蛋白、内衣壳蛋白。 **DNA**自我复制。
  - 组装。
  - 从细胞质释放至细胞外。

# HBV的复制





### 3 HBV的抗原组成

- 表面抗原HBsAg
- 核心抗原HBcAg
- e抗原HBeAg



## 表面抗原HBsAg

- 存在于三型颗粒中
- 大量存在于感染者血中，是**HBV**感染的主要标志
- 分亚型（**a, d/y, w/r, adr**）
- 产生特异保护性的抗-**HBs**，是制备疫苗的最主要成分
- **Pre S1、Pre S2**及抗- **Pre S1**和抗- **Pre S2**。抗-**Pre S2**及**Pre S1**能通过阻断**HBV**与肝细胞结合而起抗病毒作用



## 核心抗原HBcAg

- 仅存在于Dane颗粒中，为内衣壳成分
- 外被**HBsAg**所覆盖，不易在血液中检出
- 可在感染的肝细胞表面存在，能被杀伤性**T**细胞识别，在清除**HBV**感染细胞中有重要作用。
- 刺激机体产生抗HBc，抗HBc—IgG持续时间较长，非保护性抗体；抗HBc—IgM表明病毒在复制



## e抗原HBeAg

- 仅存在于Dane颗粒中
- 为可溶性蛋白质，游离存在于血液中
- 其消长与病毒体及**DNA**多聚酶的消长基本一致，为病毒复制及强传染性的指标
- 产生抗-HBe，能与受染肝细胞表面的**HBeAg**结合，通过补体介导破坏受染的肝细胞，故对**HBV**感染有一定的保护作用。是预后良好的征象





## 4 培养特性

- 黑猩猩动物模型、鸭动物模型  
细胞培养：人或猴肾细胞、人羊膜细胞、**Hela**细胞、**Hep2**细胞。有**CPE**

## 5 抵抗力

- 抵抗力强于**HAV**  
对低温干燥紫外线耐受  
不被**70%**乙醇灭活  
100℃ 10分钟可灭活

## 二、 致病性与免疫性

### ■ 致病机制

- 免疫低下：HBsAg无症状携带者
- 病毒变异：逃逸免疫
- 细胞介导的免疫损伤：为主
- 免疫复合物性的免疫损伤：肝外损伤
- 自身免疫反应的免疫损伤：肝特异性脂蛋白抗原



# HBV与原发性肝癌

- 流行病学方面
- 动物模型
- 病毒分子结构



## 乙型肝炎

- 传染源
- 主要传染源是患者或无症状**HBsAg**携带者。乙型肝炎的潜伏期较长（**30~160d**），不论在潜伏期、急性期或慢性活动初期，病人血清都有传染性。**HBsAg**携带者因无症状，不易被察觉，其作为传染源的危害性比患者更甚。

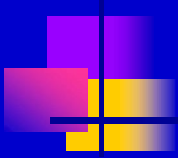


- 传播途径

- 主要有两条：

- (1) 血液、血制品等传播

- **HBV**在血流中大量存在，而人又对之极易感，故只需极少量污染血进入人体即可导致感染。
- 输血、注射、外科或牙科手术、针刺、共用剃刀或牙刷、皮肤粘膜的微小损伤、性行为等均可传播。
- 唾液中曾被检出过**HBV DNA**，据认为来自血液，通过牙龈浆液而进入口腔，其含量仅为血清的百分之一至万分之一。
- 医院内污染的器械（如牙科、妇产科器械）亦可致医院内传播。



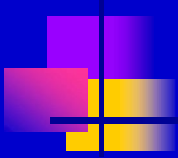
## ■ (2) .母-婴传播

- 主要是围产期感染，即分娩经产道时，通过婴儿的微小伤口受母体的病毒感染。哺乳也是传播**HBV**的途径。有些婴儿在母体子宫内已被感染，表现为出生时已呈**HBsAg**阳性。
- 易感者
- 婴幼儿及青少年，无季节性，男多于女



# 临床表现

- 多样
- 隐性感染多 (**>50%**)
- 急性乙肝
- 重症乙肝
- 慢性乙肝
- 肝硬化
- 肝癌



- 免疫状态与**HBV**感染转归的关系：
- 正常：急性黄疸性肝炎，随抗**HBs**产生恢复
- 亢进：急性或亚急性重症肝炎，抗**HBs**产生过早过多，形成**IC**，导致局部过敏性坏死反应
- 低下：无症状性**HBV**感染（携带者）/慢性迁延性肝炎，抗**HBs**产生不足





## 乙型肝炎的特点

- 我国约有**40%-60%**人群曾受到过**HBV**的感染
- 表现急性乙肝的仅占**0.1%-1%**，亚临床**30%-75%**，慢性乙肝**1%-5%**，乙肝病毒携带**7%-20%**)
- 急性乙肝如治疗不彻底，**10%**患者可转为慢性乙肝

### 三、微生物学检查法



- 乙型肝炎抗原、抗体检测；血清**HBV DNA**检测

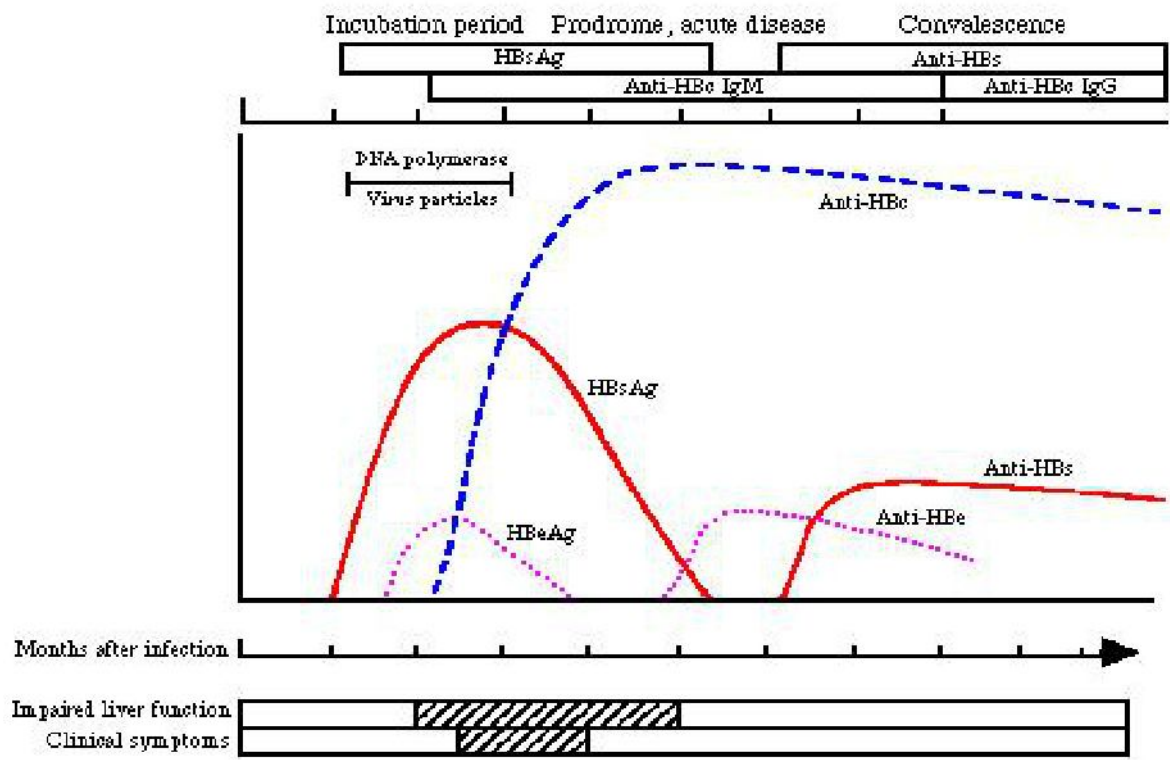


## 乙肝五项的临床意义

- **HBsAg、抗HBs**
- **HBeAg、抗HBe**
- **抗HBc (HBcAg)**

# 病毒抗原抗体系统检测结果分析

HBsAg	HBeAg	抗-HBs	抗-HBe	抗-HBc	结果分析
+	-	-	-	-	HBV感染或无症状携带者
+	+	-	-	-	急性或慢性乙型肝炎，或无症状携带者
+	+	-	-	+	急性或慢性乙型肝炎（传染性 强，“大三阳”）
+	-	-	+	+	急性感染趋向恢复（“小三阳”）
-	-	+	+	+	既往感染恢复期
-	-	+	+	-	既往感染恢复期
-	-	-	-	+	既往感染或“窗口期”
-	-	+	-	-	既往感染或接种过疫苗





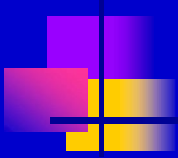
## 治疗

- 乙肝的治疗至今尚无特效方法，一般认为用广谱抗病毒药物和调节机体免疫功能的药物同时治疗较好。贺普丁、病毒唑、**Ara-A**、干扰素及清热解毒、活血化瘀的中草药等，对部分病例有一定疗效。

## 预防及免疫

控制传染源，切断传播途径：

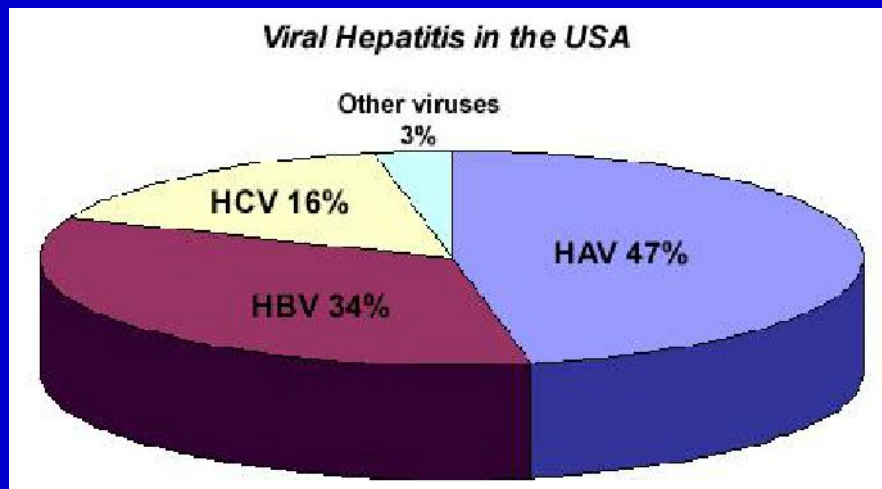
- 加强对供血员的筛选，以减低输血后乙型肝炎的发生率。
- 病人的血液、分泌物和排泄物，用过的食具、药杯、衣物以及注射器和针头等，均须煮沸消毒**15~30**，或**min**用**3%**漂白粉澄清液、**5%**过氧乙酸、**1200ppm**的二氯异氰尿酸钠、**0.2%**新洁而灭等浸泡后洗涤、消毒。
- 提倡使用一次性注射器具。
- 对高危人群应采取特异性预防措施



- 人工自动免疫：  
    疫苗（血源性、基因工程）
- 人工被动免疫：  
    高效价人血清球蛋白（HBIG）



# 丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus)





## HCV的生物学性状

- **40~60nm**球形
- 有包膜
- 单正链**RNA**
- 人、黑猩猩易感，体外分离未成功
- 急性期、恢复期血清可查出抗**HBC**
- 甲醛、氯仿、紫外线敏感



## HCV的致病性与免疫性

- 传播途径似HBV
- 是引起输血后慢性肝炎和肝硬化的主要原因
- 潜伏期： 4-8周
- 无症状HCV携带者和慢性丙肝者多见
- 诱发肝外损伤： 肾小球肾炎
- 免疫力不牢固




## 丙型肝炎的特点

- 我国丙肝病毒携带者的比例在**2%-5%**
- 随着年龄的增长，丙肝病毒携带率亦增高
- 易感人群感染**HCV**后，慢性化的比例高达**50%**以上
- 乙肝患者容易重叠**HCV**感染



## HCV的诊断及预防

- 检查病毒**RNA**
- 检测抗**HCV**：快速过筛献血员并可用于诊断丙肝患者。抗-**HCV**阳性者表示已被**HCV**感染，不可献血。为确诊还可进一步以不同表达蛋白分别检测相应抗体（蛋白印迹法检测）。
- 因**HCV**免疫原性不强及变异，目前尚无可用疫苗

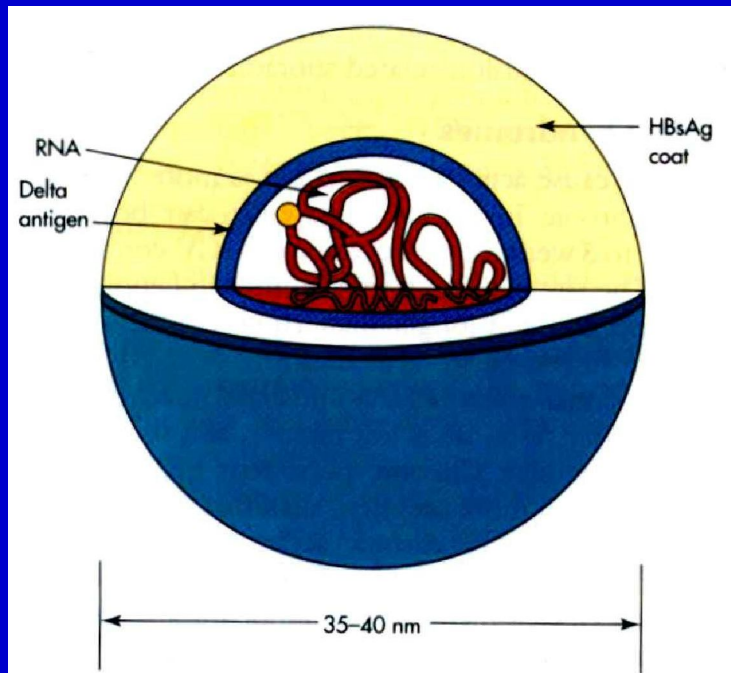


# 丁型肝炎病毒 (hepatitis D virus, HDV)

- **HDV**是一种缺陷病毒
- 由**HBsAg**构成其外壳
- **HDV**定位于肝细胞核内，在血液中由**HBsAg**包被，形成**35-37nm**颗粒
- 单负链环状**RNA**

## HDV的结构

- Rizzetto 于1977年首先发现，又称 $\delta$  抗原
- 35-37nm 球形颗粒；
- 1.7Kb-ssRNA





## 丁型肝炎的特点

- 只能感染**HBsAg**阳性的病人
- **HDV**感染呈世界性分布，我国丁肝感染率在**1.6%-5%**，以四川等西南地区感染率高我国。
- 患者可不定期隔离，或隔离至肝功能正常，或**HBsAg**阴转。
- 病原学检查为**HDAg**、抗**HD**及**HDV-RNA**，持续高滴度**IgG**型抗**HD**是慢性**HDV**感染的主要血清学标志。一旦乙肝患者感染了**HDV**，尤其是在慢性乙肝的基础上感染，容易发展成为重度慢性乙肝、重型肝炎，甚至肝硬化。





## 微生物学检查及预防

- 诊断为检测抗-HD：丁肝抗体不能清除病毒，如持续高效价，可作为慢性丁肝的指标。
- HDV-RNA
- 丁型肝炎传播途经与乙型肝炎相似。传播途径和防治原则似**HBV**。接种**HBV**疫苗也可预防**HDV**感染。



## 戊型肝炎病毒（**hepatitis E virus, HEV**）

- 球形，无包膜
- 直径**32~34nm**
- 单正链**RNA**
- 两个血清型
- 细胞培养未获成功；多种非人灵长类动物可感染**HEV**。



## 致病性及免疫

- 主要为粪—口途径传播，潜伏期为**10~60 d**，平均为**40 d**。
- 由胆汁经粪便排出体外
- 对肝细胞的直接损伤及免疫病理作用
- 多表现为急性戊型肝炎
- 孕妇感染常致流产



## 戊型肝炎的特点

- 与甲型肝炎相比，患者黄疸前期症状重，病程持续时间较长，病死率较高，特别是孕妇感染**HEV**后。青壮年是**HEV**最喜欢攻击的人群。
- 戊型肝炎分两种：“流行性”多发生在雨季和洪水后，“散发性”在秋冬季呈现高峰。
- 传染性强的时间在患者将要出现症状前(潜伏末期)至发病初期，患者的隔离期为起病后**3**周。
- 尚未发现有**2**次发病者。

# 戊型肝炎和甲型肝炎如何区别？

- 戊肝的潜伏期约为2-9周，平均6周。较甲肝为长；
- 戊肝患者中青年居多，而甲肝以15岁左右的学生多见；
- 孕妇容易患戊肝，而且孕妇感染戊肝后病死率高；
- 两者均以急性黄疸型为主，但戊肝亚急性重型和急性淤胆型较甲肝多见。戊肝发热，肝肿大较甲肝少见，皮肤瘙痒和灰白便较甲肝多见。
- 戊肝病理损害较甲肝明显，恢复缓慢。其血清胆红素升高水平和持续时间均长于甲肝。



## 微生物学检查及预防

- 检测HEV: EM或IEM
- 检测抗-HEV IgM
- HEV RNA
- 预防与甲肝类似

# 庚型肝炎病毒（HGV）

- 
- 单正链**RNA**病毒
  - 主要经输血等非肠道途径传播，也存在母-婴传播及静脉注射吸毒和医源性传播等，常与**HBV**或**HCV**合并感染。单独感染时症状不明显，肝脏损害程度较轻。
  - **HGV**感染的诊断以**RT-PCR**为主
  - **HGV**感染的血清学检测方法目前还不成熟、不可靠。

# 输血传播病毒（**transfusion transmitted virus, TTV**）

- 无包膜的单负链环状**DNA**病毒
- **TTV**主要通过血液或血制品传播，其致病机制尚不明确。对**TTV**是否为嗜肝病毒、是否有致病性等
- **PCR**法检测血中**TTV DNA**