

病毒性肝炎 (Viral Hepatitis)

南方医院感染内科

张小勇

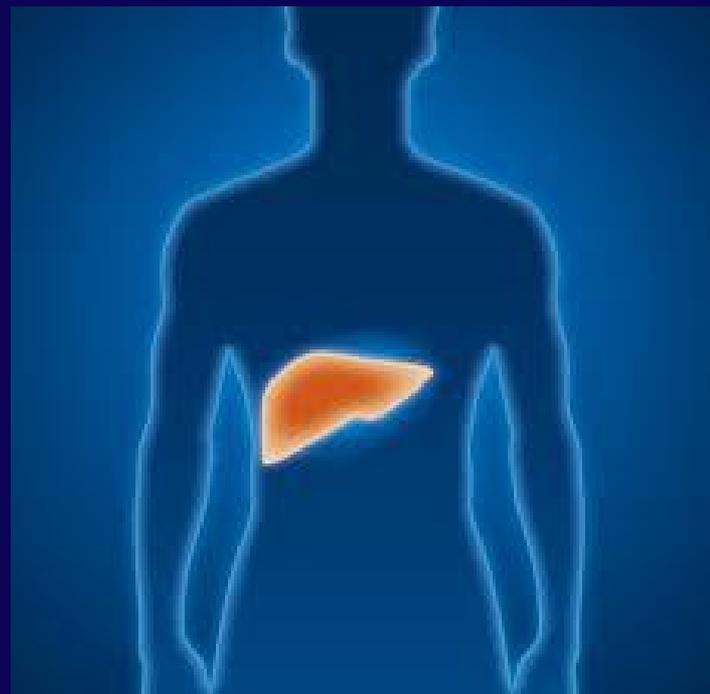


概述

病毒性肝炎：

是由多种肝炎病毒引起的，以肝脏损害为主的一组全身性传染病。

临床上以乏力、食欲不振、肝肿大和肝功能异常为其特点，部分病例出现黄疸，无症状感染多见。



病毒性肝炎在我国各类传染病中发病率最高，危害大!





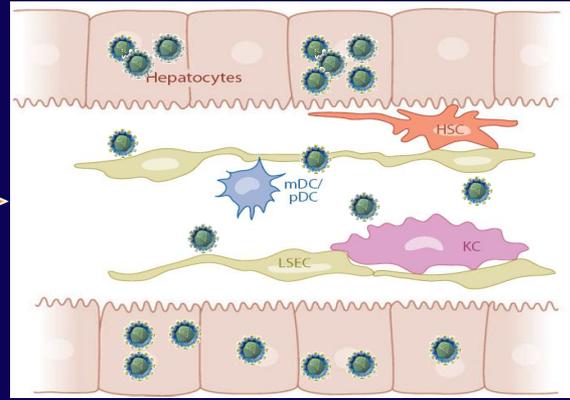
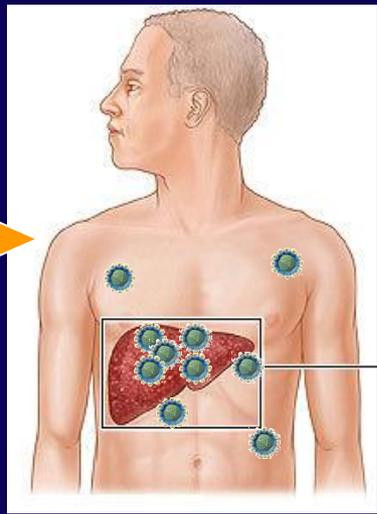
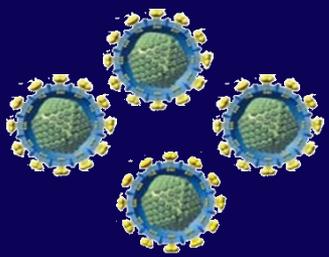
SECOND INTERNATIONAL IABS
SYMPOSIUM ON VIRAL HEPATITIS

Hippocrates

Epidemic
Jaundice,
known already
in ancient
Greece

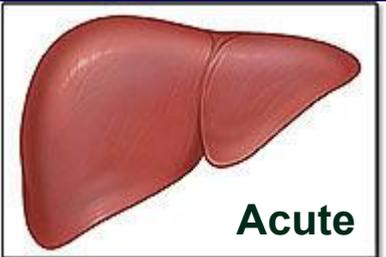
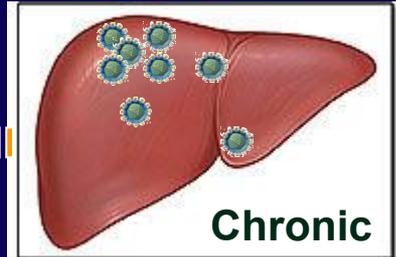


Hepatitis Virus

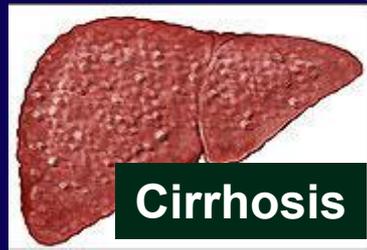


Persistence

Clearance



Resolution



Death
Transplantation



内容提要

- 病原学
- 流行病学
- 发病机制
- 病理生理
- 病理解剖
- 临床表现与并发症
- 实验室检查
- 诊断与鉴别诊断
- 治疗
- 预后与预防



病原学

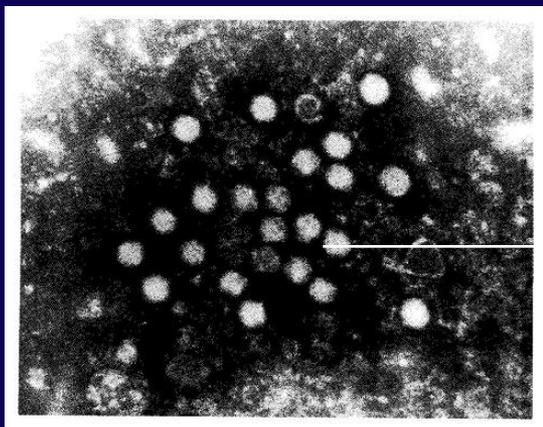
肝炎病毒的类型：

- 甲型肝炎病毒（HAV）
- 乙型肝炎病毒（HBV）
- 丙型肝炎病毒（HCV）
- 丁型肝炎病毒（HDV）
- 戊型肝炎病毒（HEV）
- 巨细胞病毒，EB病毒，单纯疱疹病毒等不在病毒性肝炎的范畴内



甲型肝炎病毒 (HAV)

- HAV属于微小RNA病毒 (*Picornavirus*) 科的嗜肝RNA病毒属 (*Heparnavirus*)，HAV是该属仅有的一个种。
- HAV直径27~32nm，无包膜，球形，20面体对称
- 单股正链线状RNA，约7.5kb。



HAV

图 HAV电镜照片，无包膜，球形，20面体对称

甲型肝炎病毒 (HAV)

- 抵抗力：较强，耐酸碱，在贝壳类动物、污水、淡水、海水和泥土中能生存数月。对热和紫外线敏感。
- 仅有一个血清型和一个抗原抗体系统：
 - 抗HAV-IgM: 诊断HAV急性感染的指标
 - 抗HAV-IgG: 保护性抗体

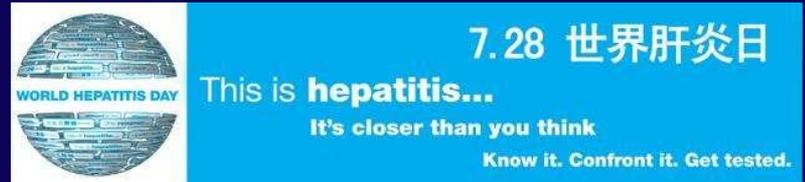


乙型肝炎病毒 (Hepatitis B Virus)



Prof. Baruch S. Blumberg
(1925-2011)

He win Nobel Prize in medicine in 1976 for the discovery of "Australia antigen" in 1965



For memory of Dr.
Blumberg

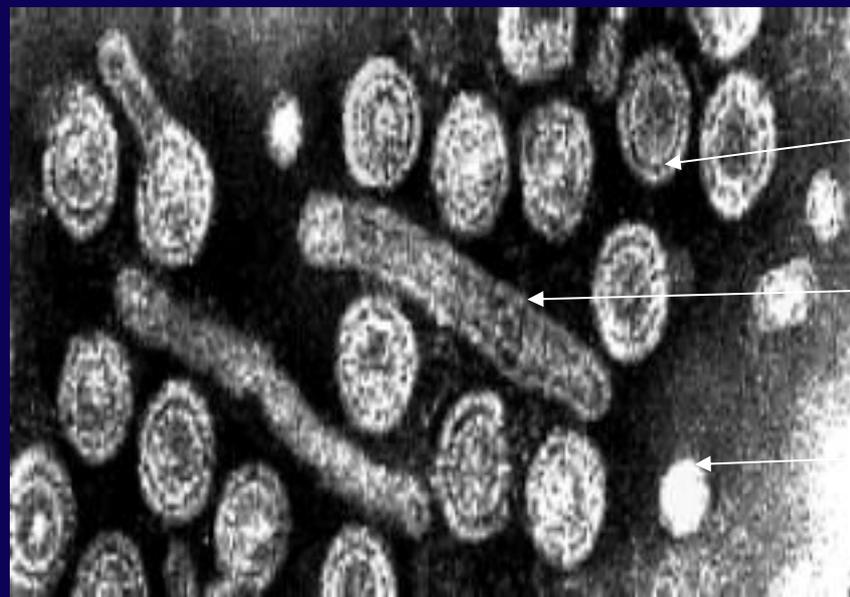


嗜肝DNA病毒科 (Hepadnavirus)

- 正嗜肝DNA病毒属：
 - 乙型肝炎病毒 (HBV)
 - 土拨鼠肝炎病毒 (WHV) ;
 - 地松鼠肝炎病毒 (GSHV)
- 禽嗜肝DNA病毒属：
 - 鸭乙型肝炎病毒 (DHBV)

形态及生物学特征

- 乙型肝炎病人或携带者的血清中有 3 种颗粒：
 - 小球形颗粒：直径15~25nm
 - 管形颗粒：直径22nm、长50~230nm
 - 大球形颗粒：直径42nm

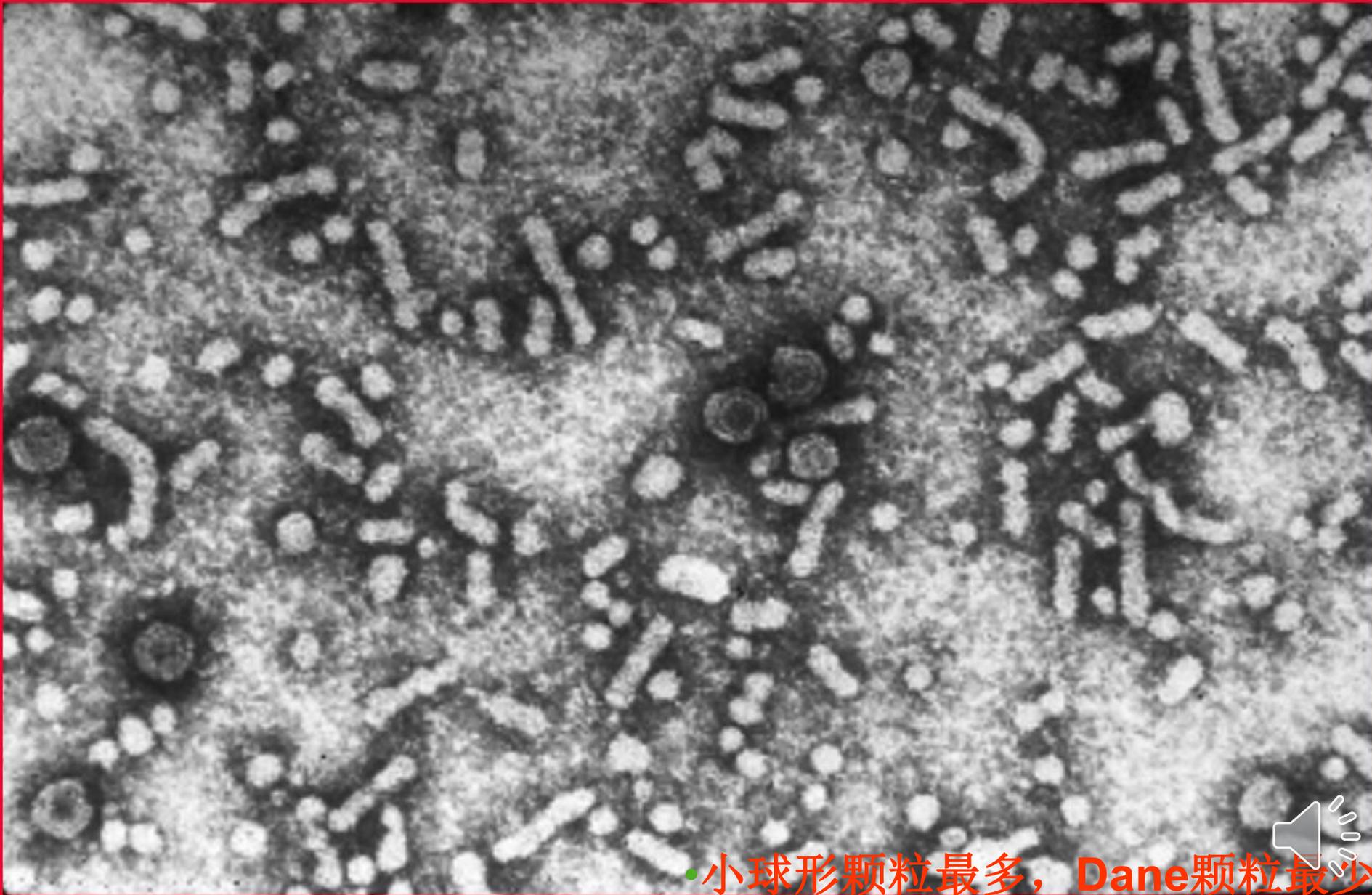


大球形颗粒
(Dane particles)

管形颗粒

小球形颗粒

图 HBV三种颗粒，电镜，负染×120000

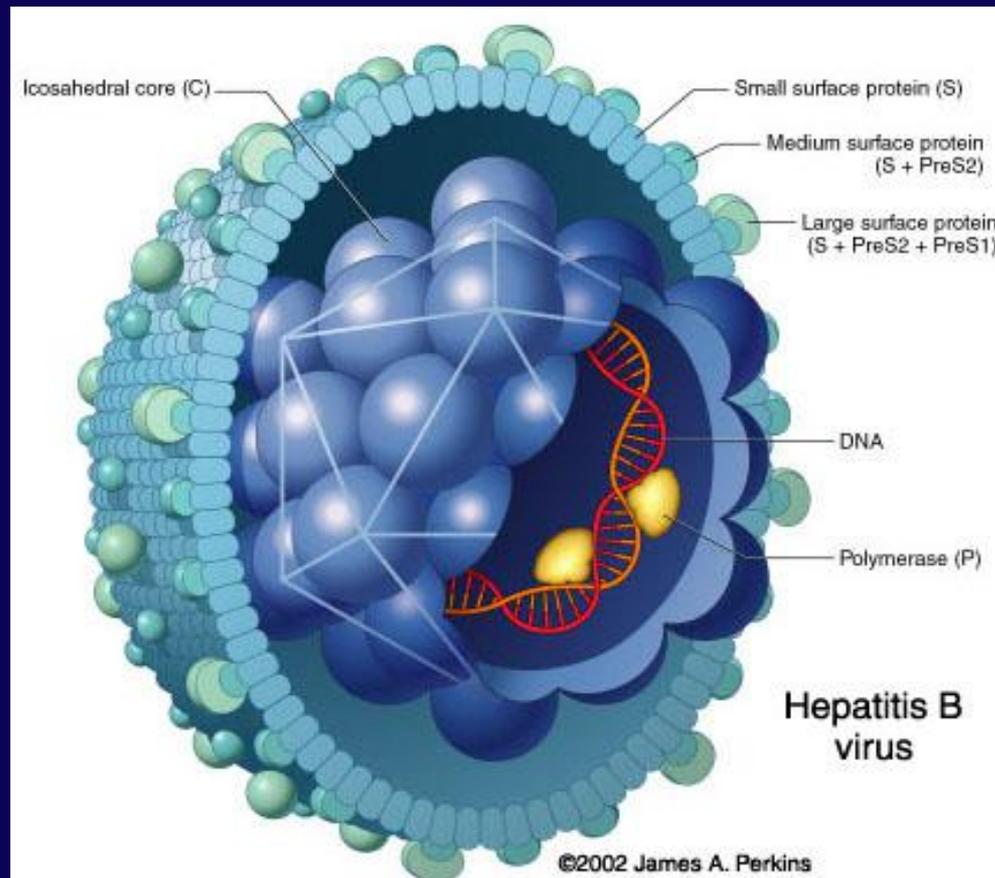


• 小球形颗粒最多，Dane颗粒最少



Dane颗粒

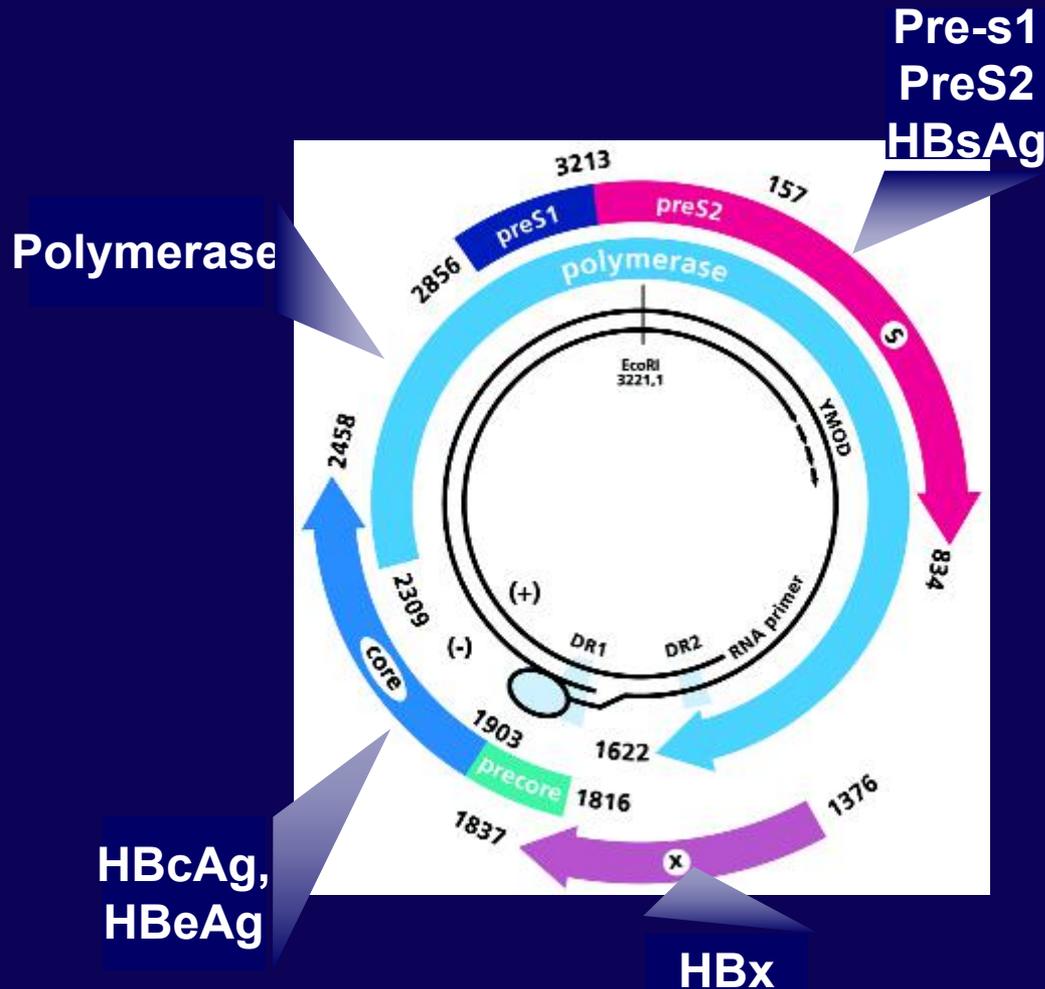
- 包膜：含HBsAg、糖蛋白与细胞脂肪
- 核心：含环状双股DNA、DNAP、HBcAg。



• 有感染性！



基因组结构及编码蛋白



- A member of the *Hepadnaviridae*
- Partially double-stranded circular DNA virus, 3.2kb
- Four open reading frames (ORF) coded on the minus strand: C, S, X, and P region:
 1. S regions: encode pre-s1, pre-s2 and HBsAg.
 2. C region includes pre-C and C gene, encode HBcAg and HBeAg
 3. X region encodes HBxAg
 4. P region encodes DNA polymerase



乙肝抗原抗体系统

- **HBsAg**: 有抗原性，无传染性

意义： 诊断； 制备疫苗； 流行病学调查

抗-HBs: 保护性抗体

- **HBcAg**: HBV复制的标志

抗-HBc IgM : 急性期； 慢性肝炎急性发作（病情活动）

抗-HBc IgG: 低滴度提示既往感染； 高滴度提示HBV复制

- **HBeAg**: 病毒复制， 传染性强

抗-HBe: 疾病恢复期； 传染性降低；

抵抗力:

- 抵抗力**强**: 耐受60°C4小时及一般消毒剂。100°C10分钟, 65°C10小时可灭活。
- 30~32°C可保存6个月, -20°C可保存15年。
- 高压蒸气消毒可灭活!
- 对0.2%苯扎溴铵, 0.5%过氧乙酸敏感。

丙型肝炎病毒 (HCV)

- 曾经称为输血后或体液传播型非甲非乙型肝炎病毒。
- 黄病毒 (Flavivirus) 科丙型肝炎病毒属。
- 球形颗粒，30~60nm，外有脂质外壳、囊膜和棘突结构，内有核心蛋白和核酸组成的核衣壳。

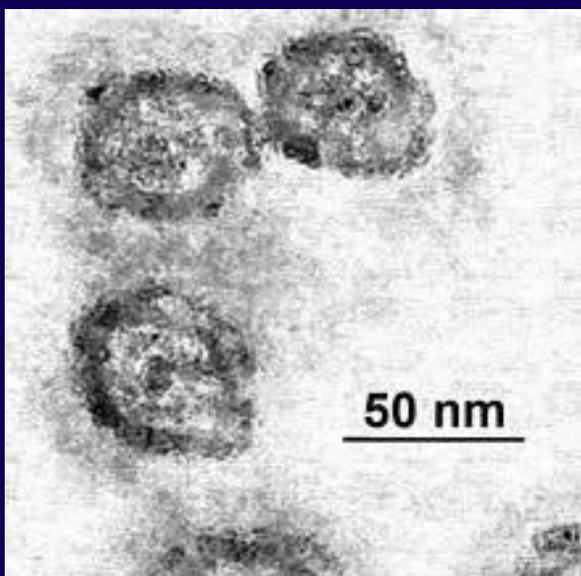
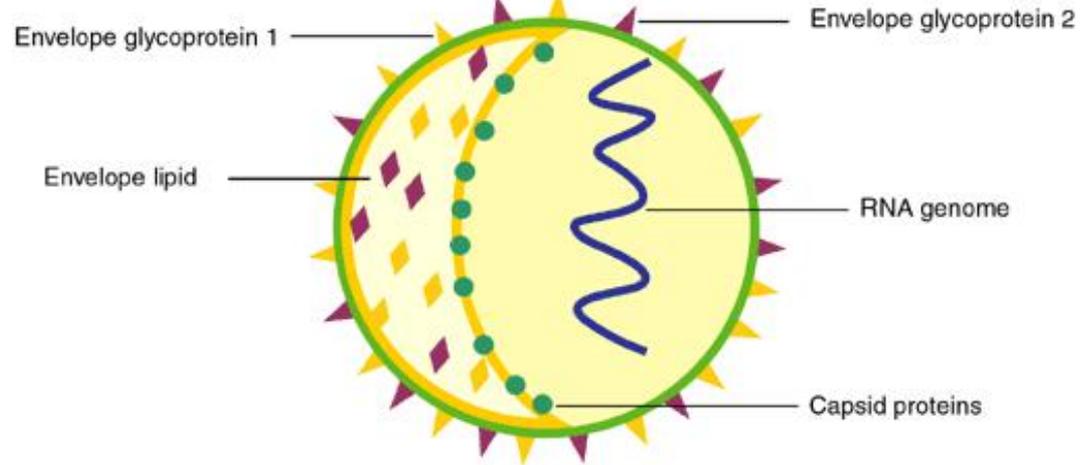


图 HCV示意图

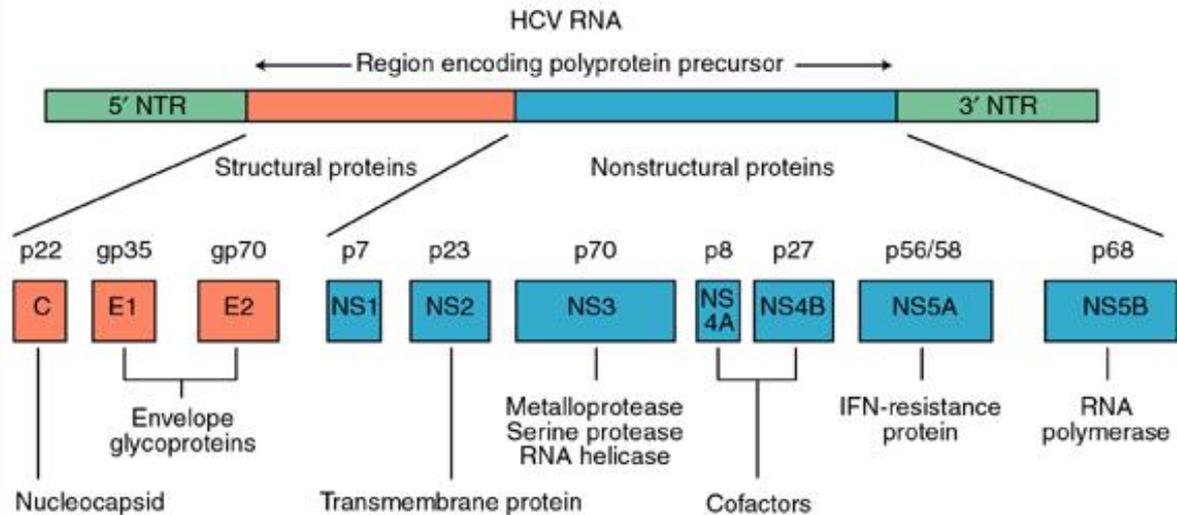
基因组结构

- 单股正链RNA，全长约9.4kb
- 7种基因型，我国以1b型为主。
- 10种蛋白。
- 5'UTR最保守，用于PCR诊断。

a Model structure of HCV



b Proteins encoded by the HCV genome



HCV的抗原抗体系统

- 抗HCV：抗HCV不是保护性抗体，是HCV感染的标志。
 - 抗HCV-IgG：有助诊断； 传染性； 无保护性； 长期存在
 - 抗HCV-IgM： 肝炎急性期； 慢性感染的病毒复制期

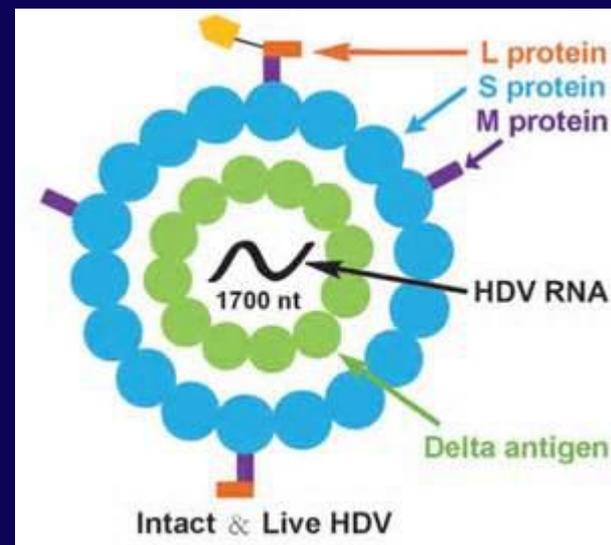
HCV RNA： 病毒感染和复制的直接标志

抵抗力：

- 一般，对有机溶剂敏感，10%氯仿、煮沸、紫外线可灭活；血制品中的HCV可用干热80度72小时或加变性剂灭活。

丁型肝炎病毒 (HDV)

- HDV是沙粒病毒科 (Arenaviridae) δ 病毒属。
- 球形，直径35~37nm，由HBsAg包裹。
- 病毒基因组 (单股环状闭合负链RNA，约1.7kb)
- 缺陷病毒，与HBV重叠感染或同时感染。
- 只有一个抗原抗体系统：
 - HDAg 出现在血中数日， 急性感染；
 - 抗-HDV IgM 30~40d 急性感染；
 - 抗-HD IgG 慢性感染；
- HDV RNA 是诊断HDV感染最直接的证据



戊型肝炎病毒 (HEV)

- 野田村病毒科 (Nodaviridae) 中的戊型肝炎病毒属。
- HEV病毒颗粒呈球状，无包膜，直径27~34nm，20面体。
- 单股正链RNA，全长约7.5kb，3个ORF。
- 抗原抗体系统：
 - 抗HEV-IgM: 急性或近期感染，3个月阴转
 - 抗HEV-IgG: 近期感染或既往感染

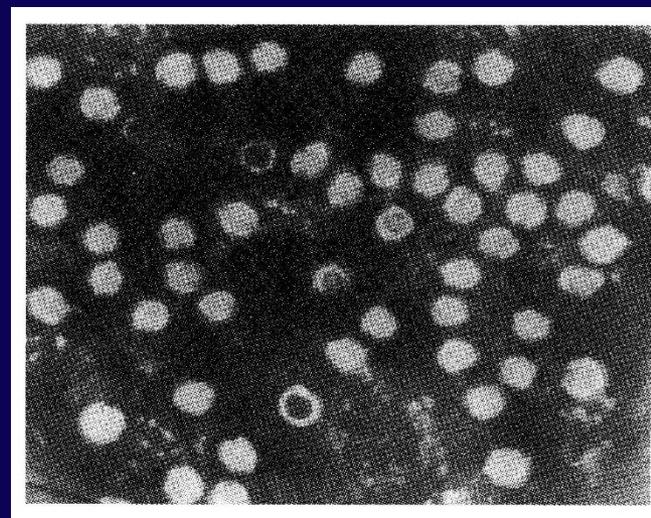


图 HEV电镜图，呈晶格状排列

- 碱性环境下较稳定，对高热、氯仿、氯化铯敏感

五种肝炎病毒的共同特点：

- 除HBV属DNA病毒外，其余均属RNA病毒；
- 除HBV有3个主要抗原抗体系统外，其余只有一个抗原抗体系统；
- HAV和HEV无包膜，在肝细胞内复制，通过胆汁从粪便排出；
- 抵抗力较强，耐冷和干燥、一般浓度消毒剂无效。



内容提要

- 病原学
- 流行病学
- 发病机制
- 病理生理
- 病理解剖
- 临床表现与并发症
- 实验室检查
- 诊断与鉴别诊断
- 治疗
- 预后与预防

各种病毒性肝炎在中国的流行率

- **HAV:** ~ 80% (抗HAV阳性)
- **HBV:** 全世界2.4亿, 我国约9300万, 占7.18%
- **HCV:** 全世界1.7亿, 我国约4000万, 占3.2%
- **HDV:** 人群流行率约1%
- **HEV:** 人群流行率约1.7%

传染源

HAV: 急性感染病人;亚临床感染者

HEV: 急性感染病人;

亚临床感染者;

HEV的动物宿主: 猪、鹿

HBV: 病人和病毒携带者

HCV: 病人和病毒携带者

HDV: 病人和病毒携带者

传播途径

HAV和HEV

粪口途径

密切接触传播

HBV、HCV、HDV

输血和注射传播

母婴传播

密切接触传播

性接触传播

易感人群

- 甲肝(HA):** 6月后成为易感者
年龄增长易感性下降
终身免疫
- 乙肝(HB):** 普遍易感，随年龄增长易感性下降
- 丙肝(HC):** 普遍易感，主要侵犯青壮年；
- 丁肝(HD):** 慢性乙肝患者
- 戊肝(HE):** 普遍易感；有一定免疫力

其它流行病学特征

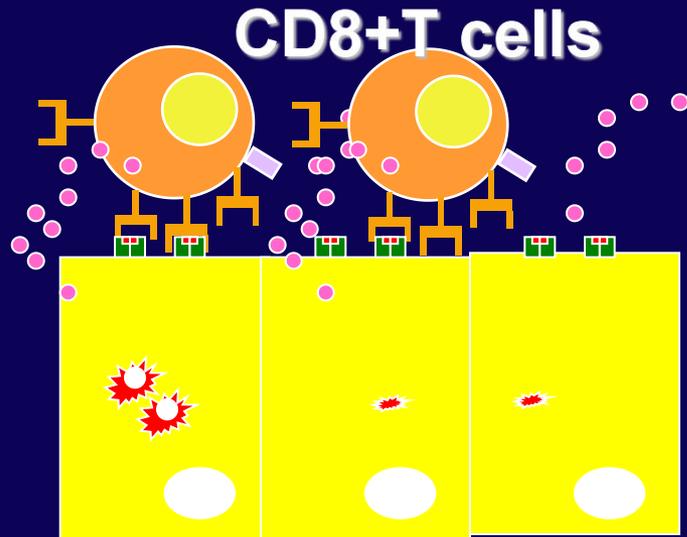
- **散发性：**各型肝炎均有散发
- **流行：**
污染的食物和水可引起甲肝和戊肝的流行或爆发流行
- **季节性：**
 - **HA：**秋冬季高峰；
 - **HE：**冬春季节
 - **HB、HC、HD：**无季节性，全年散发
- **HBV感染有家庭聚集现象**

内容提要

- 病原学
- 流行病学
- 发病机制
- 病理生理
- 病理解剖
- 临床表现与并发症
- 实验室检查
- 诊断与鉴别诊断
- 治疗
- 预后与预防

Function of HBV specific T cell response in acute HBV infection

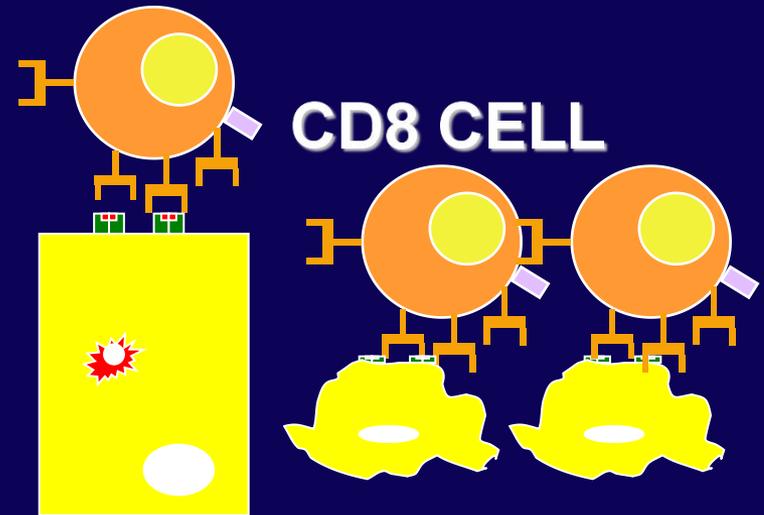
Non-cytopathic



Hepatocytes
Clearance by cytokines
IFN- γ /TNF- α



Cytopathic



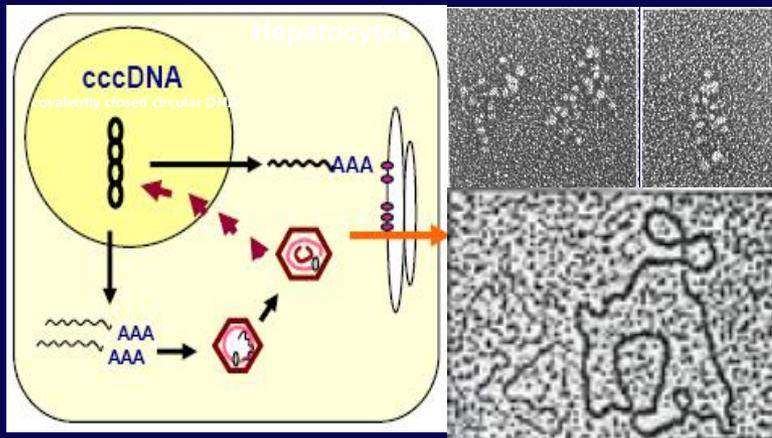
CD8 CELL
Clearance by lysis of infected cells
Perforin / Granzyme



Two major mechanisms of viral persistence

cccDNA persistence

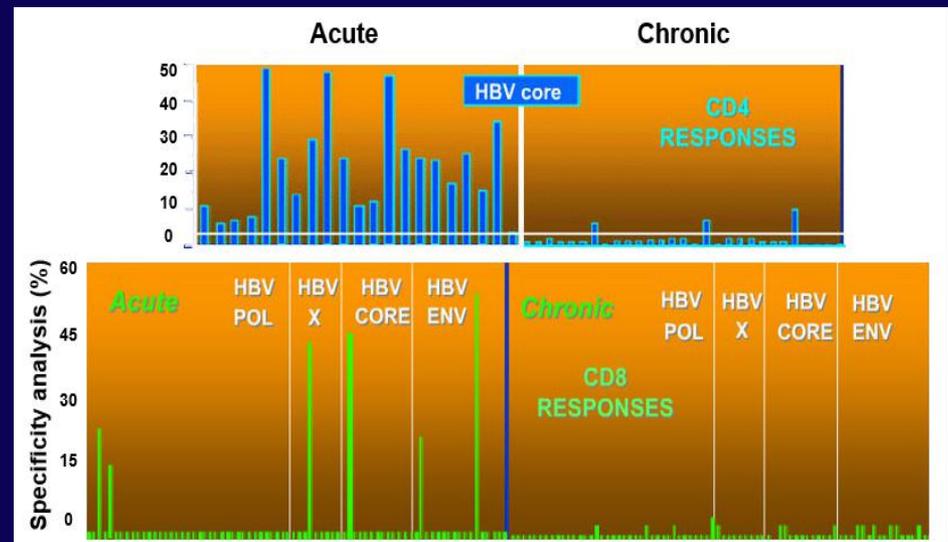
Structure of HBV cccDNA minichromosome



Bock, T. et al 1994. *Virus Genes*;8:215
Bock, T. et al 2001. *JMB*;307:183
Koumbi L. et al. *Front. Microbiol.* 2016
Belloni L. et al. *J. Clin. Invest.* 2012
Belloni L. et al. *PNAS*, 2009

Defective HBV specific T cell response

Comparison of CD4 and CD8 immune responses in acute and chronic HBV infection



Ferrari C et al. *J Immunol.* 1990; Penna A et al. *J Exp. Med.* 1991; Bertoletti A et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1991; Reherrmann B et al. *J Exp. Med.* 1995; Jung C et al. *Virology* 1999; Maini et al. *J Exp. Med.* 2000



内容提要

- 病原学
- 流行病学
- 发病机制
- **病理生理**
- 病理解剖
- 临床表现与并发症
- 实验室检查
- 诊断与鉴别诊断
- 治疗
- 预后与预防

黄疸

- 肝细胞性黄疸为主：肝细胞通透性增加，或小胆管壁上的肝细胞坏死，导致管壁破裂，胆汁回流入血窦
- 肿胀的肝细胞和炎性细胞压迫胆小管胆栓形成
- 肝细胞摄取、结合、分泌胆红素减少

肝性脑病

- 血氨和其他毒性物质增加（短链脂肪酸、硫醇、色氨酸、蛋氨酸、苯丙氨酸）
- 支链氨基酸/芳香氨基酸比例失衡（正常:支 / 芳 3.0~3.5; 肝性脑病: 支 / 芳 0.6~1.2)
- 假性神经递质学说: 胺类物质（羟苯乙醇胺）
- 其他诱发因素

致血氨增高的因素: 低钾、低钠、消化道出血、进蛋白过多、感染、镇静剂、放腹水

腹水

- 多见于重型肝炎和肝硬化
- 早期腹水：钠潴留是主要原因，因为醛固酮分泌过多和利钠激素减少
- 晚期腹水：门脉高压，低蛋白血症，淋巴液生成增多

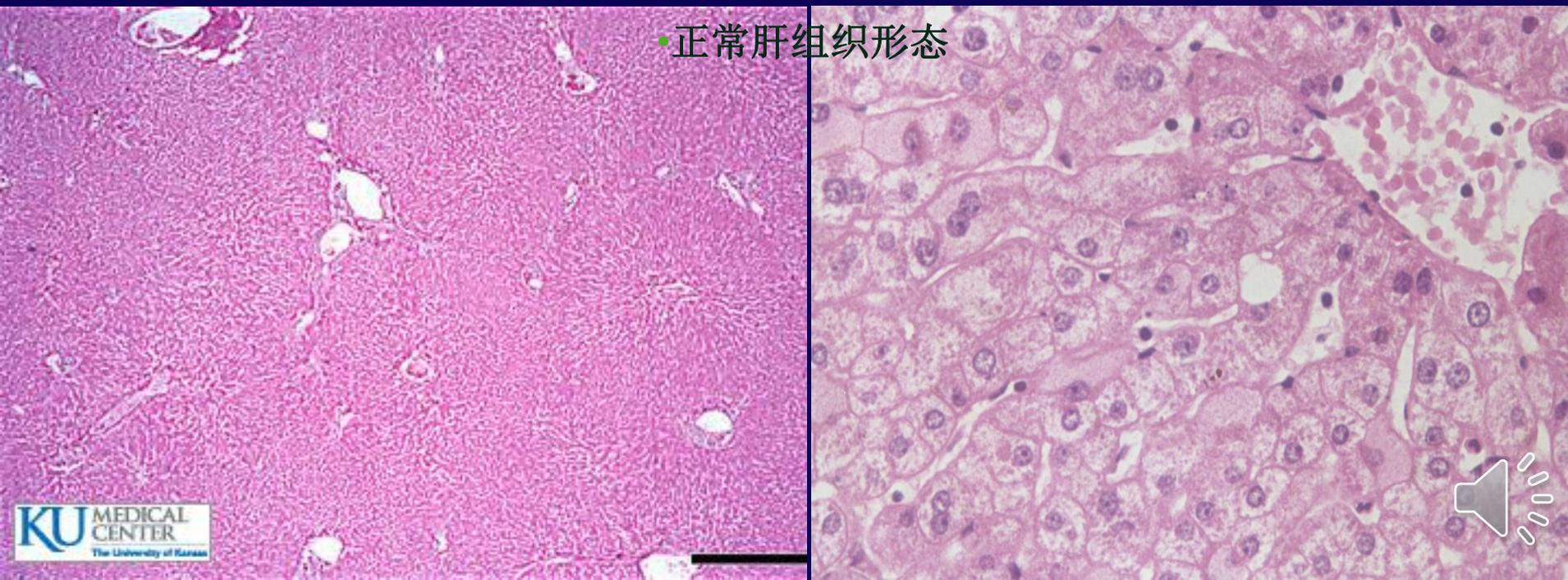


内容提要

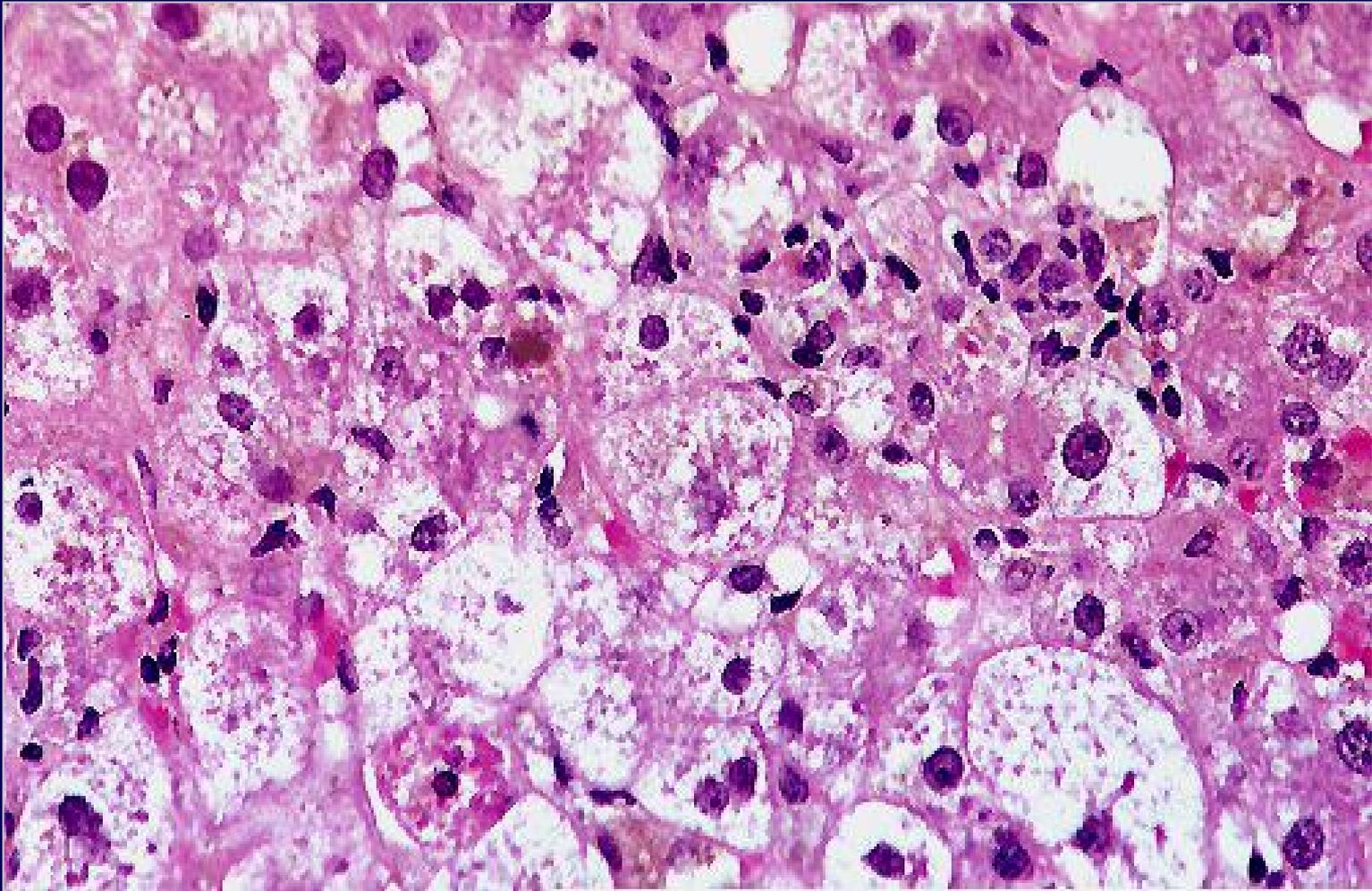
- 病原学
- 流行病学
- 发病机制
- 病理生理
- 病理解剖
- 临床表现与并发症
- 实验室检查
- 诊断与鉴别诊断
- 治疗
- 预后与预防

基本病变

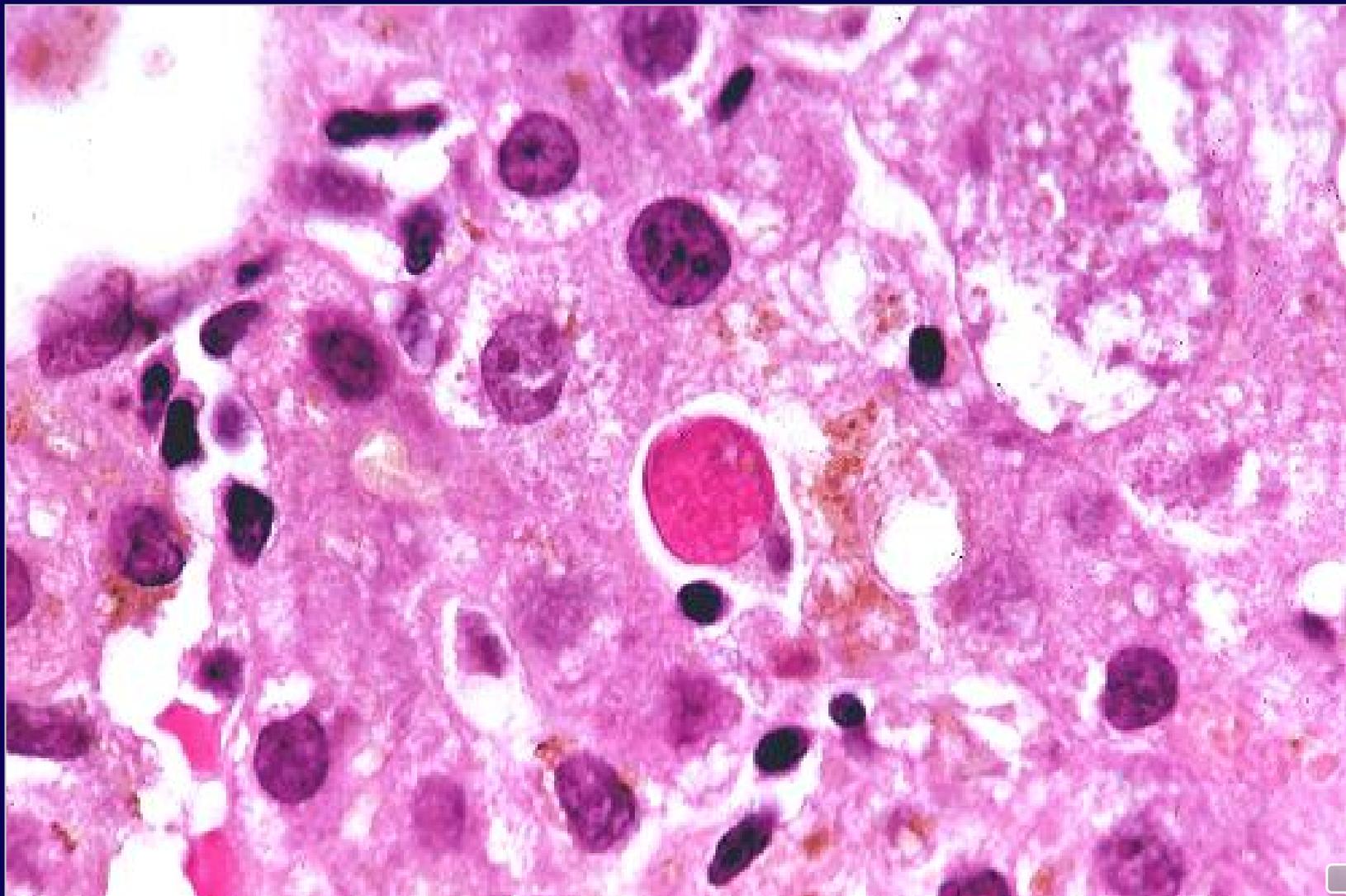
- 肝损害为主。
- 表现为肝细胞变性、坏死，同时伴有不同程度的炎症细胞浸润，间质增生和肝细胞再生。



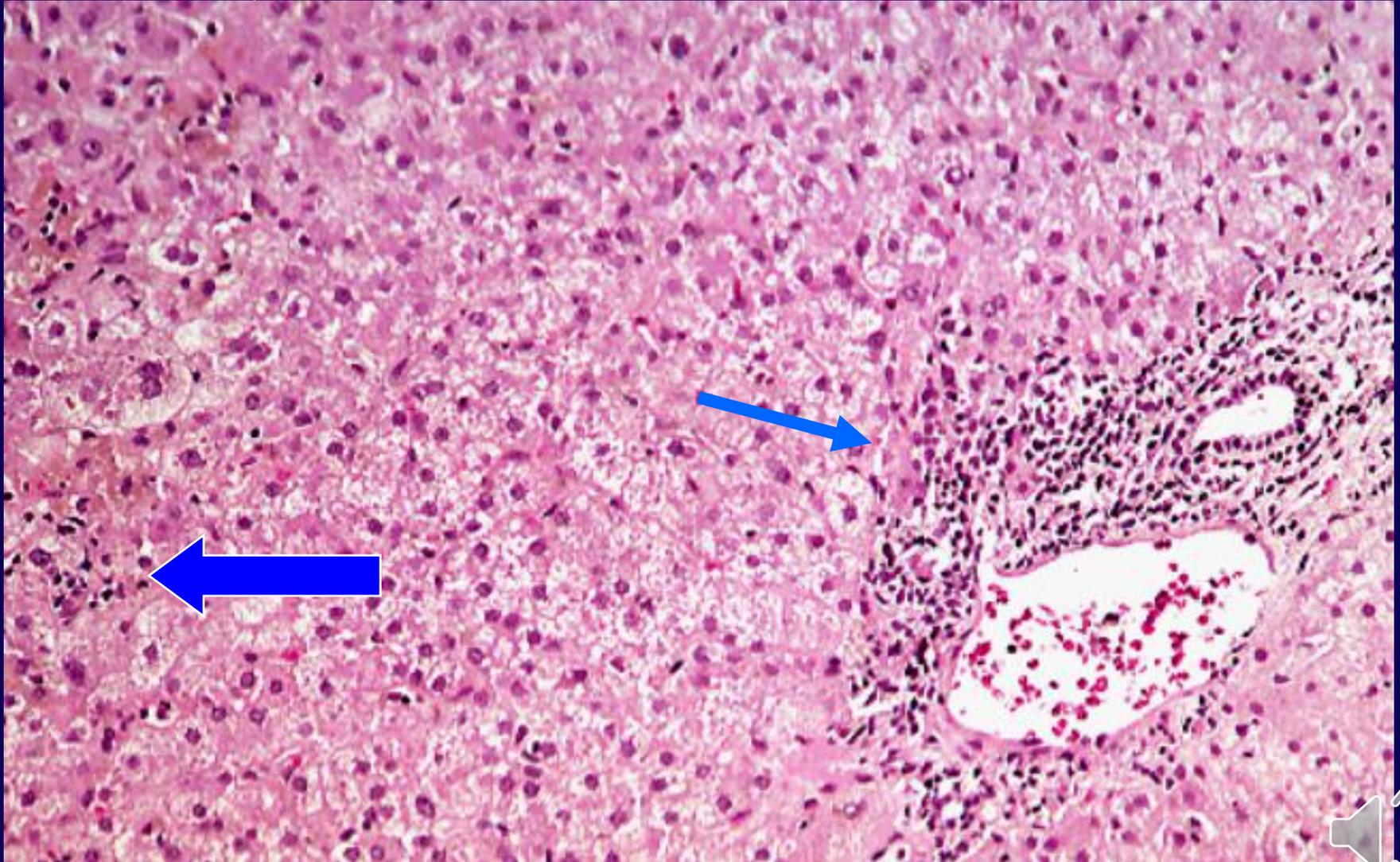
气球样变 (Ballooning degeneration)



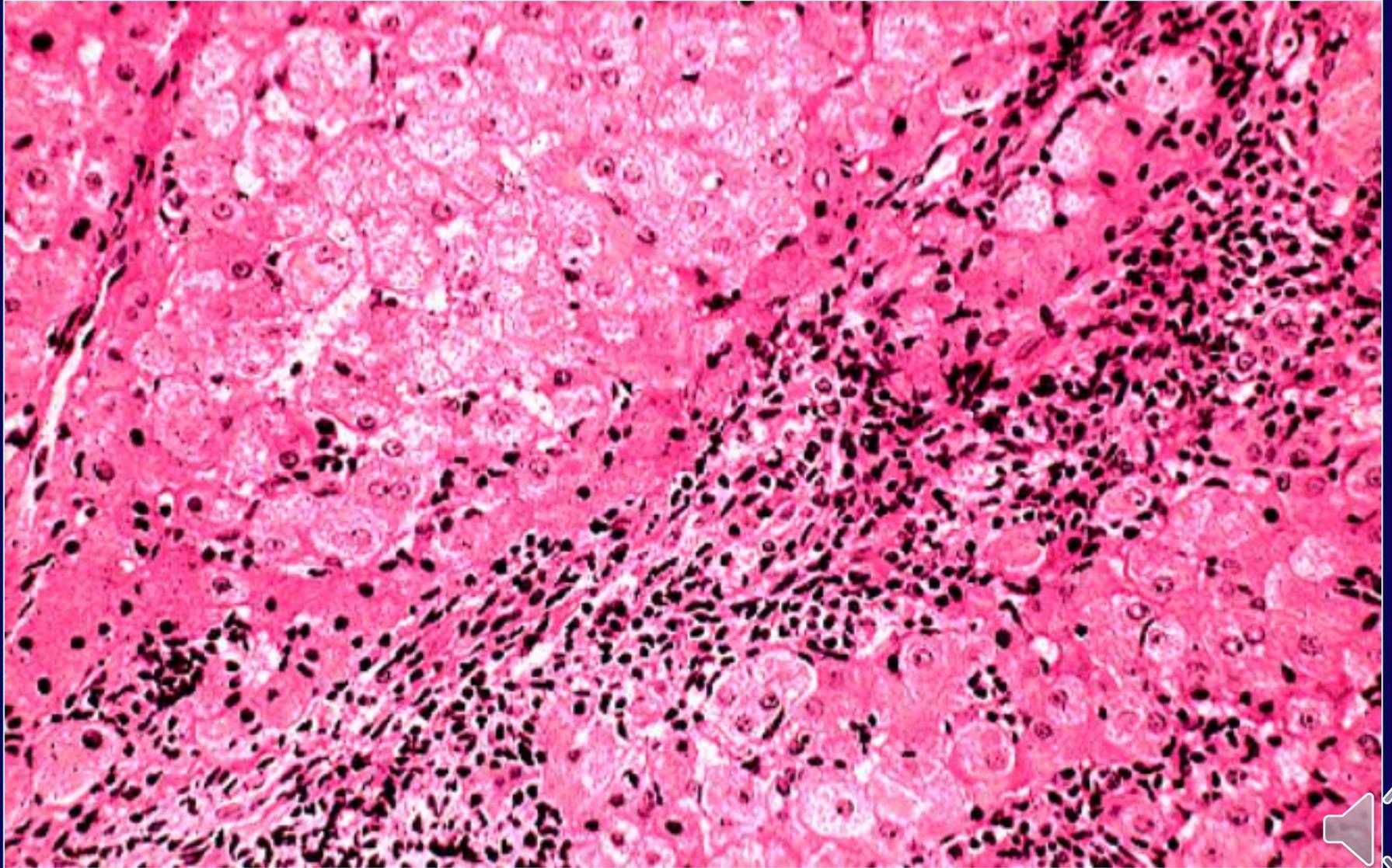
嗜酸性小体 (Acidophilic body)



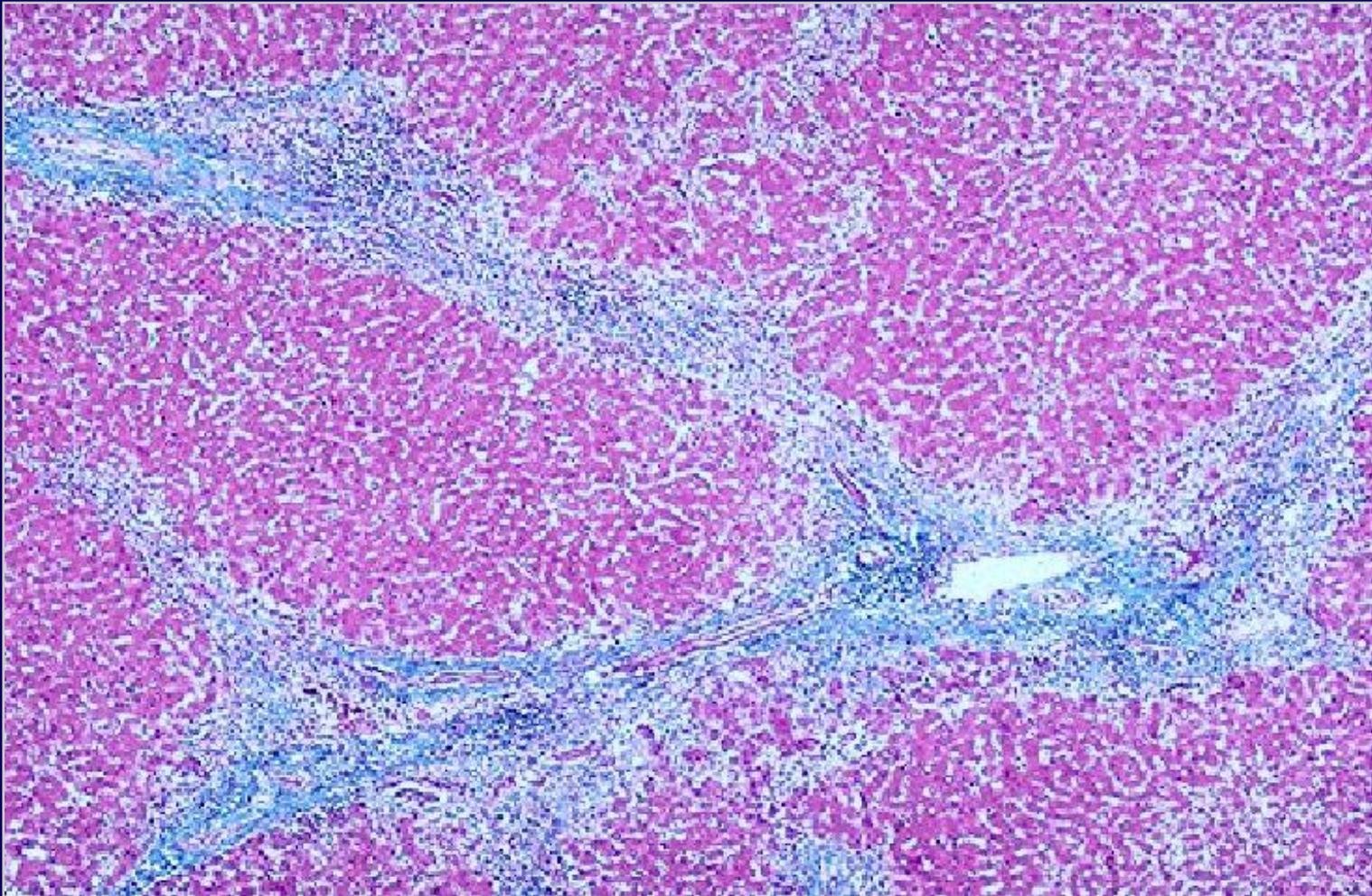
点状坏死和碎屑样坏死 (Spotty necrosis and piecemeal necrosis)



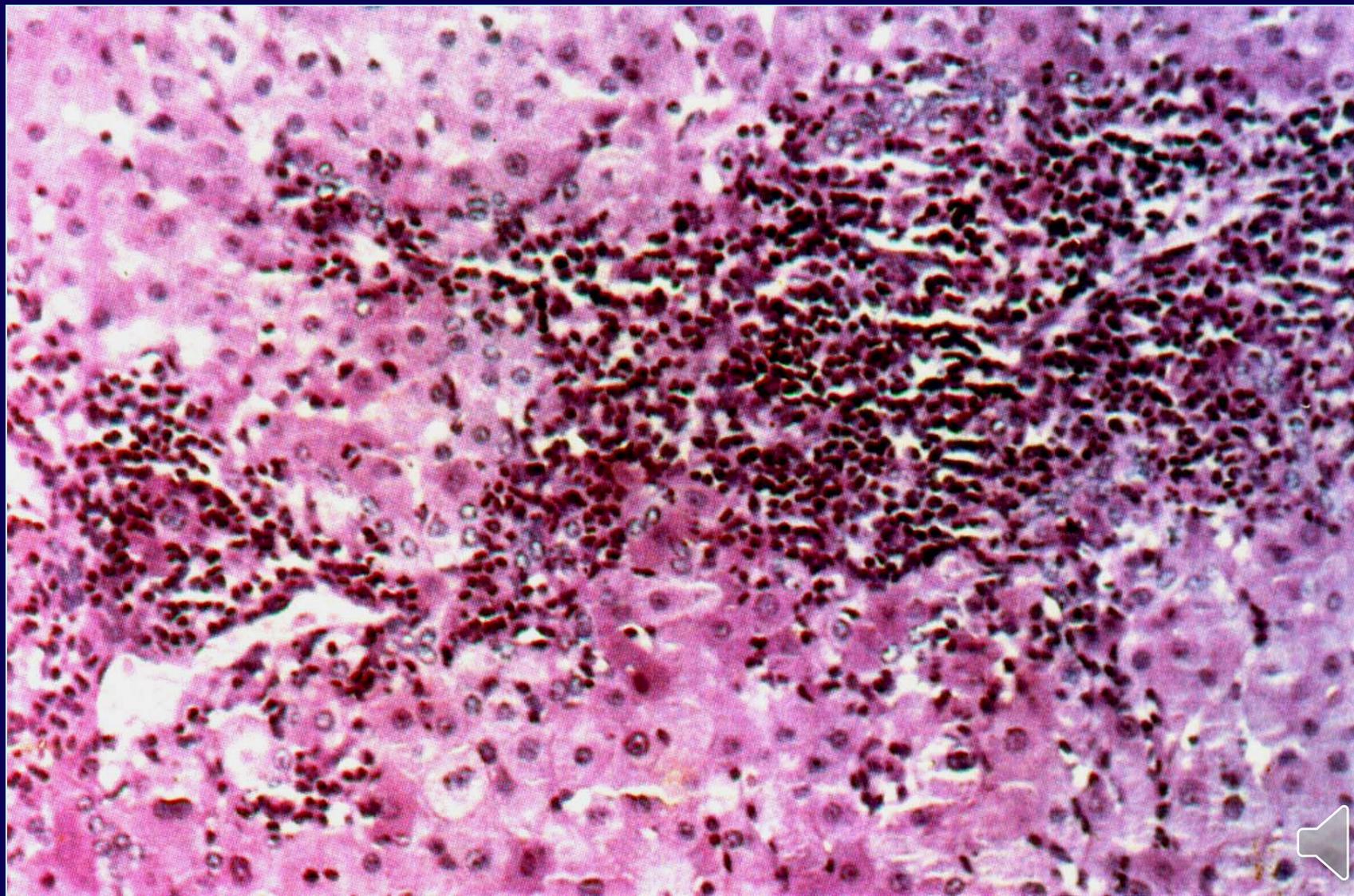
桥接坏死 (Bridging Necrosis)



纤维间隔形成（Septal formation）



淋巴细胞浸润



急性肝炎

- 肝脏肿大
- 气球样变, 嗜酸性变性
- 点、灶状坏死
- 汇管区炎性细胞浸润, 坏死区肝细胞增生
- 网状支架和胆小管结构正常
- 淤胆型肝炎: 淤胆、毛细胆管扩张和胆栓形成

慢性肝炎的病理分级、分期标准

Grading of inflammation (G)

级	汇管区及周围	小叶内
0	无炎症	无炎症
1	汇管区炎症	变性及少数点、灶灶坏死灶
2	轻度PN	变性,点、灶灶坏死灶或嗜酸性小体
3	中度PN	变性,融合坏死或见BN
4	重度PN	BN范围广,累及多个小叶(多小叶坏死)

Staging of fibrosis (S)

期	纤维化程度
0	无
1	汇管区纤维化扩大,局限间隔形成及小叶内纤维化
2	汇管区周围纤维化,纤维间隔形成,小叶结构保留
3	纤维间隔伴小叶结构紊乱,无肝硬化
4	早期肝硬化

PN: Pieces necrosis; BN: Bridging necrosis

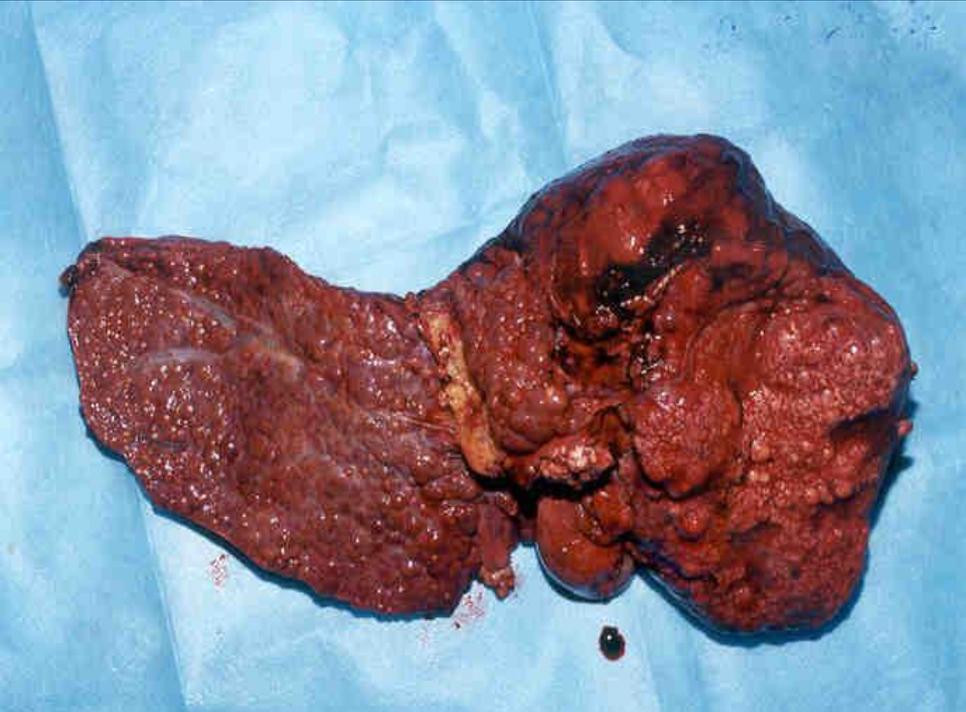
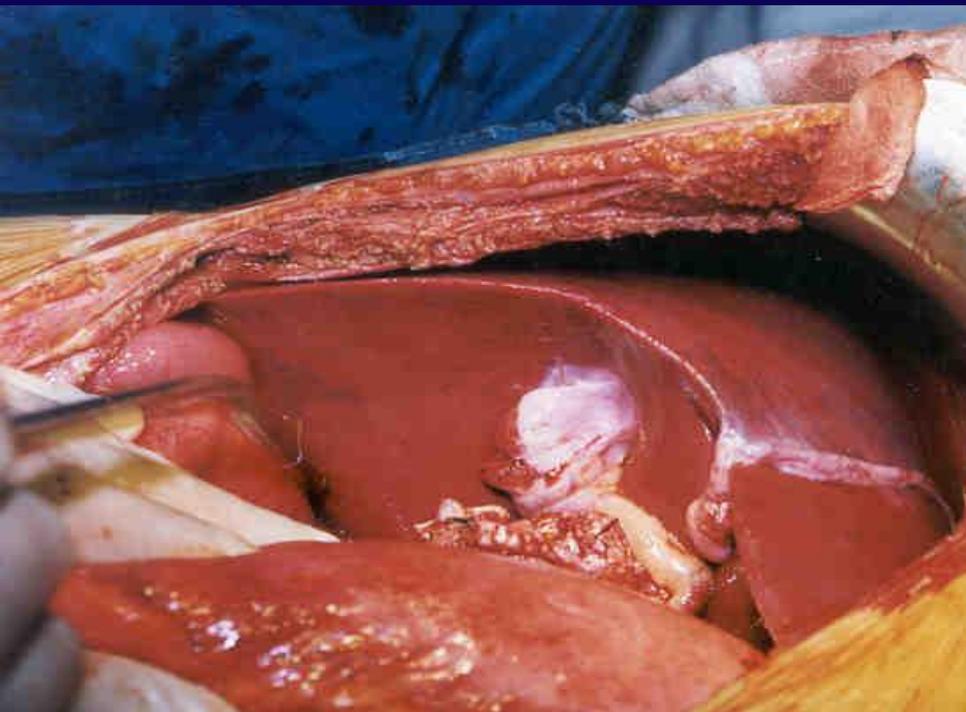
慢性肝炎病理诊断和临床分型

- 轻度： G1~G2, S0~S2
- 中度： G3, S1~S3
- 重度： G4, S2~S4

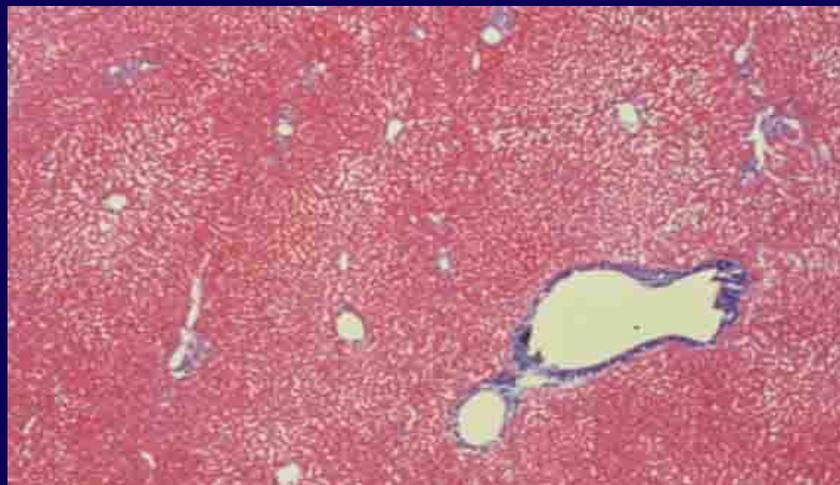
重型肝炎

- 急性重型肝炎：红色或黄色肝萎缩
大块坏死、网状支架塌陷、无纤维组织增生
- 亚急性重型肝炎
大块坏死、肝细胞再生、纤维组织增生
- 慢性重型肝炎
慢性肝炎和肝硬化基础上加上亚急性重型肝炎的病理改变

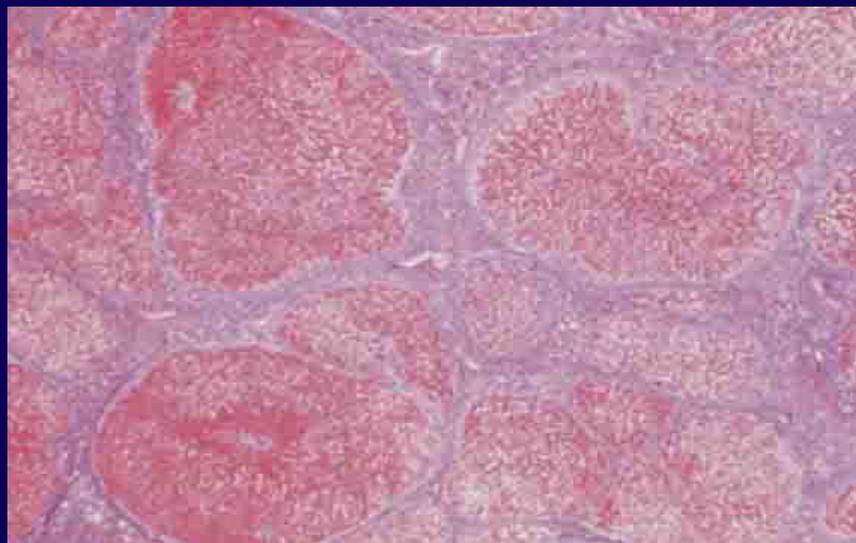
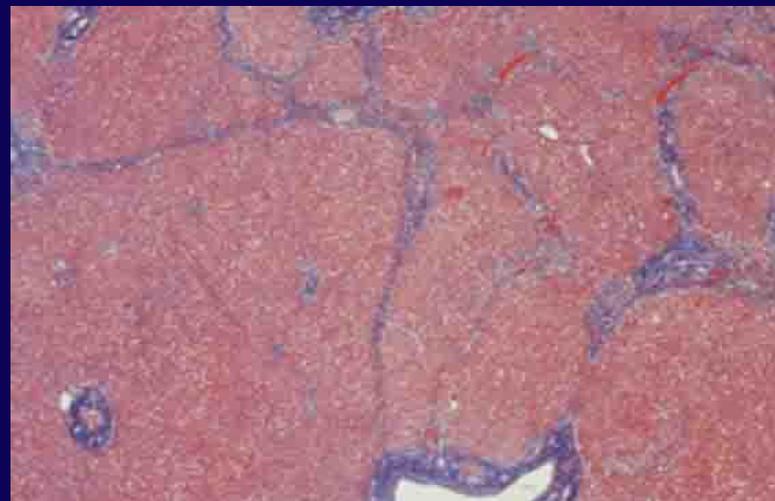
病变进展



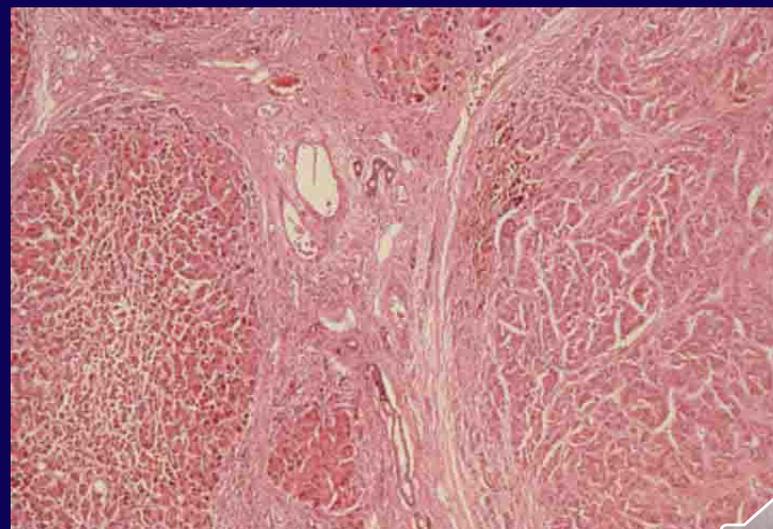
正常肝组织



肝纤维化



肝硬化



•肝癌