

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



潜伏期及一般特征

● 潜伏期

HA 2-6周，平均4周

HB 1-6月，平均3个月

HC 2周-6月，平均40天

HD 4-20周

HE 2-9周，平均6周

- 甲与戊肝表现相似，发病急，发热多，黄疸型多，有急性，暴发型和淤胆型，少有慢性
- 乙和丙肝临床表现相似，丙肝略轻，起病缓，常无发热，除急性、重型淤胆型外，有慢性，可发展为肝硬化和肝癌



临床类型

- 急性肝炎
- 慢性肝炎
- 重型肝炎
- 淤胆型肝炎
- 肝炎肝硬化
- 特殊人群的肝炎



急性肝炎

□ 急性黄疸型肝炎

黄疸前期（5—7天）：乏力；消化道症状；发热；
ALT升高

黄疸期（2—6W）：热退黄疸现，自觉症状减；肝脾肿大，触痛；
肝功异常：ALT升高，BIL升高

恢复期（2W—4M）：黄疸消退；症状消失；肝功恢复正常

典型病例的四大特征：发热、黄疸、较重的消化道症状；高**ALT(>1000)**

□ 急性无黄疸型肝炎：无黄疸；症状轻，占90%，容易忽视



黄疸



慢性肝炎

病程大于6月或发病日期不明而临床有慢肝表现者

轻度 轻度症状和体征

轻度肝功异常

中度 介于轻度和重度之间

重度 症状严重

肝脾肿大

肝掌、蜘蛛痣、肝病面容、腹水



腹水



肝掌



蜘蛛痣



肝病面容



重型肝炎（病毒性肝炎肝衰竭）

- **急性重型肝炎：** 病后2周内；
PTA $\leq 40\%$ ；血清胆红素 $> 171 \mu\text{mol/L}$
有重型肝炎症状：黄、热、胀、软、血、
乱； 肾功不全加脑病
- **亚急性重型肝炎：** 起病2周以上
急性重型肝炎的症状和体征
肝性脑病发生在疾病的晚期
- **慢性重型肝炎：** 慢性肝炎、肝硬化的病史、体征和实验室
发现； 亚急性重型肝炎的表现



酶胆分离

- 急性重症肝炎（ALF）病人可以出现“酶胆分离”现象，简而言之就是指在重症肝炎时黄疸迅速加深而ALT反而下降的现象。
- 原因是肝细胞大量坏死，导致胆红素继续上升，转氨酶反而下降时，提示预后不良。



淤胆型肝炎

- 肝内梗阻性黄疸
- 瘙痒、白便、轻度消化道症状、脂肪性腹泻
- 梗阻性黄疸的实验室发现（**TBIL、DBIL、GGT、ALP、TBA**升高），**ALT、AST**升高不明显）
- 一般预后较好
- 戊肝易发生（老年人、孕妇等）

肝炎肝硬化

- 肝脏炎症：活动性，静止性
- 临床表现：
 - 代偿性肝硬化：早期肝硬化，Child-Pugh A级， $ALB \geq 35g/l$, $TBIL < 35\mu M$, $PTA > 60\%$ ，可有门脉高压，无腹水、肝性脑病或上消化道出血。
 - 失代偿性肝硬化：中晚期肝硬化。

特殊人群的肝炎

- 小儿病毒性肝炎：黄疸型，HAV多见，起病急
- 老年病毒性肝炎：黄疸型，HEV多见，易淤胆
- 妊娠期合并肝炎：病死率高

并发症

- **肝内并发症：**肝硬化、肝癌、脂肪肝
- **肝外并发症：**胆道炎症、胰腺炎、糖尿病、甲状腺机能亢进、再生障碍性贫血、溶血性贫血、心肌炎、肾炎等
- **重型肝炎：**肝性脑病、上消化道出血、肝肾综合征、感染

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

实验室检查

- 三大常规：血、尿、粪
- 肝功能检查：血清酶、血清蛋白、胆红素、**PTA**等
- 病原学检查：血清学检测、核酸检测
- 甲胎蛋白：**HCC**
- 肝纤维化指标：肝硬化
- 影像学检查：**B超、CT、MRI**、肝脏弹性测定
- 肝组织病理检查：炎症活动度，纤维化程度

肝功能检查

■ 血清酶测定

- **ALT**: 反映肝细胞功能的最常用指标。
- **AST**: 存在于线粒体中，意义与**ALT**相同。
- **ALP**: 肝外梗阻性黄疸、淤胆型肝炎患者及儿童可明显升高。
- **γ -GT**: 肝炎活动期时可升高，肝癌患者或胆管阻塞、药物性肝炎等患者中可显著升高。

■ 胆红素测定

- 黄疸型肝炎患者血清胆红素升高
- 重型肝炎患者血清总胆红素常超过 $171\mu\text{mol/L}$
- 血清胆红素升高常与肝细胞坏死程度相关

■ 血清蛋白测定

- 慢性肝炎中度以上、肝硬化、重型肝炎时血清白蛋白浓度下降。
- 血清球蛋白浓度上升
- 白蛋白/球蛋白（**A/G**）比例下降甚至倒置

- **PT测定**：**PTA<40%**或**PT**延长一倍以上时提示肝损害严重。
- **血氨浓度测定**：重型肝炎，肝性脑病患者可升高。
- **肝纤维化指标**
 - **HA**：敏感性较高。
 - **PC-III**：持续升高提示病情恶化并向肝硬化发展。
 - **IV-C**：与肝纤维化形成的活动程度密切相关，但无特异性。
 - **LN**：反映肝纤维化的进展与严重程度，在慢性肝炎、肝硬化及原发性肝癌时明显增高。

HBV血清学及核酸检查

Table 1. Interpretation of Hepatitis B Diagnostic Test

Test	Acute Hepatitis B	Past Exposure (Immunity)	Previous Immunization	Chronic Hepatitis B (CHB)	Chronic Precore	Healthy Carrier
HBsAg	+	-	-	+	+	+
Anti-HBs	-	+	+	-	-	-
HBeAg	+	-	-	+/-	-	-
Anti-HBe	-	+/-	-	+/-	+	+
Anti-HBc	+	+	-	+	+	+
IgM anti-HBc	+	-	-	-	-	-
HBV DNA	+	-	-	+/-	+	-
ALT	Elevated	Normal	Normal	Elevated	Elevated	Normal

*+ if acute HBV; - if acute delta on CHB.

Adapted from Shetty K, Younossi ZM, with additional information from Gish RG, Locarnini S.



甲、丙、丁、戊型肝炎病毒的抗原抗体系统

■ HAV的抗原抗体系统:

抗HAV-IgM: 是诊断HAV急性感染的指标;

抗HAV-IgG: 是保护性抗体, 是产生免疫力的标志。

■ HCV的抗原抗体系统

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

■ HDV的抗原抗体系统

抗HDV-IgM: 急性感染; 慢性肝炎活动

抗HDV-IgG: 非保护性抗体

■ HEV的抗原抗体系统

抗HEV-IgM: 急性或近期感染;

抗HEV-IgG: 近期感染或既往感染

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

病毒性肝炎的诊断

- 临床表现
- 实验室检查
- 流行病学资料

临床诊断

- 急性肝炎
- 慢性肝炎
- 重型肝炎
- 淤胆型肝炎
- 肝炎肝硬化
 - 代偿期肝硬化
 - 失代偿期肝硬化

病原学诊断

- 甲型肝炎
- 乙型肝炎
 - 慢性乙型肝炎 (HBeAg+/-)
 - HBV携带者 (IT, IC)
 - 隐匿性慢性乙型肝炎
- 丙型肝炎
- 丁型肝炎
- 戊型肝炎

鉴别诊断

- 其它原因引起的黄疸

溶血性黄疸

梗阻性黄疸

其它原因引起的肝炎

- 感染中毒性肝炎
- 药物性肝损害
- 酒精性肝病
- 自身免疫性肝炎
- 脂肪肝和妊娠急性脂肪肝
- 肝豆状核变性

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

急性肝炎

- 一般支持疗法为主
- 隔离与适当休息（甲型肝炎至起病后3周；戊型肝炎至起病后2周）
- 恰当的对症治疗
- 避免应用肝损伤药物
- 抗病毒治疗：急性无黄疸型丙型肝炎可考虑应用干扰素联合利巴韦林抗病毒治疗

慢性肝炎

- 抗病毒治疗
- 一般治疗：适当休息，合理饮食，心理疏导
- 常规护肝药物治疗：降酶，退黄
- 抗纤维化治疗

抗病毒治疗的目的

- 抑制病毒复制，促进病毒清除
- 减轻肝脏炎症坏死，促进肝细胞修复
- 阻止或延缓发展为肝硬化，原发性肝癌
- 减少并发症的发生率
- 提高病人生活质量，延长病人的生存期

抗病毒治疗是关键，只要有适应证，且条件允许，就应进行规范的抗病毒治疗。



慢性乙型肝炎的治疗药物

通用名	商品名	生产商	上市时间
重组干扰素 α -2b	甘乐能 [®]	Schering Corporation	1992
拉米夫定	贺普丁 [®]	GlaxoSmithKline	1999
阿德福韦酯	贺维力 [™]	Gilead Sciences	2005
聚乙二醇化干扰素 α -2a	派罗欣 [®]	Hoffmann La-Roche Inc.	2005
恩替卡韦	博路定 [™]	Bristol-Myers Squibb	2006
聚乙二醇化干扰素 α -2b	佩乐能	Schering-Plough	2007
替比夫定	素比伏 [™]	Idenix/Novartis	2007
替诺福韦酯	Viread	Gilead Sciences	2008
替诺福韦艾拉酚胺	Vemlidy	Gilead Sciences	2016



慢乙肝治疗药物疗效比较

Therapeutic Endpoints	Placebo	Peginterferon	Lamivudine	Adefovir	Entecavir	Telbivudine ^a	Tenofovir ^b
Undetectable HBV DNA	0-17%	25%	40-44%	21%	67%	60%	76%
Loss of HBeAg	6-12%	30-34% ^c	17-32% ^d	24-46% ^e	22%	26%	6-12%
HBeAg/Ab seroconversion	4-6%	27-32% ^c	16-21% ^d	12-33% ^e	21%	22%	21%
Loss of HBsAg	0-1%	3% ^f	<1%	0%	2%	<1%	3%
ALT normalization	7-24%	39%	41-75% ^d	48%	68%	77%	68%
Histologic improvement	23-25%	38% ^f	49-56% ^d	53%	72%	65%	74%

All responses at 48 weeks, unless otherwise noted

^a 52 week data.

^b Marcellin P, et al. N Engl J Med. 2008;359:2242-59.

^c At end of therapy (week 48) and 24 weeks after end of therapy (week 72).

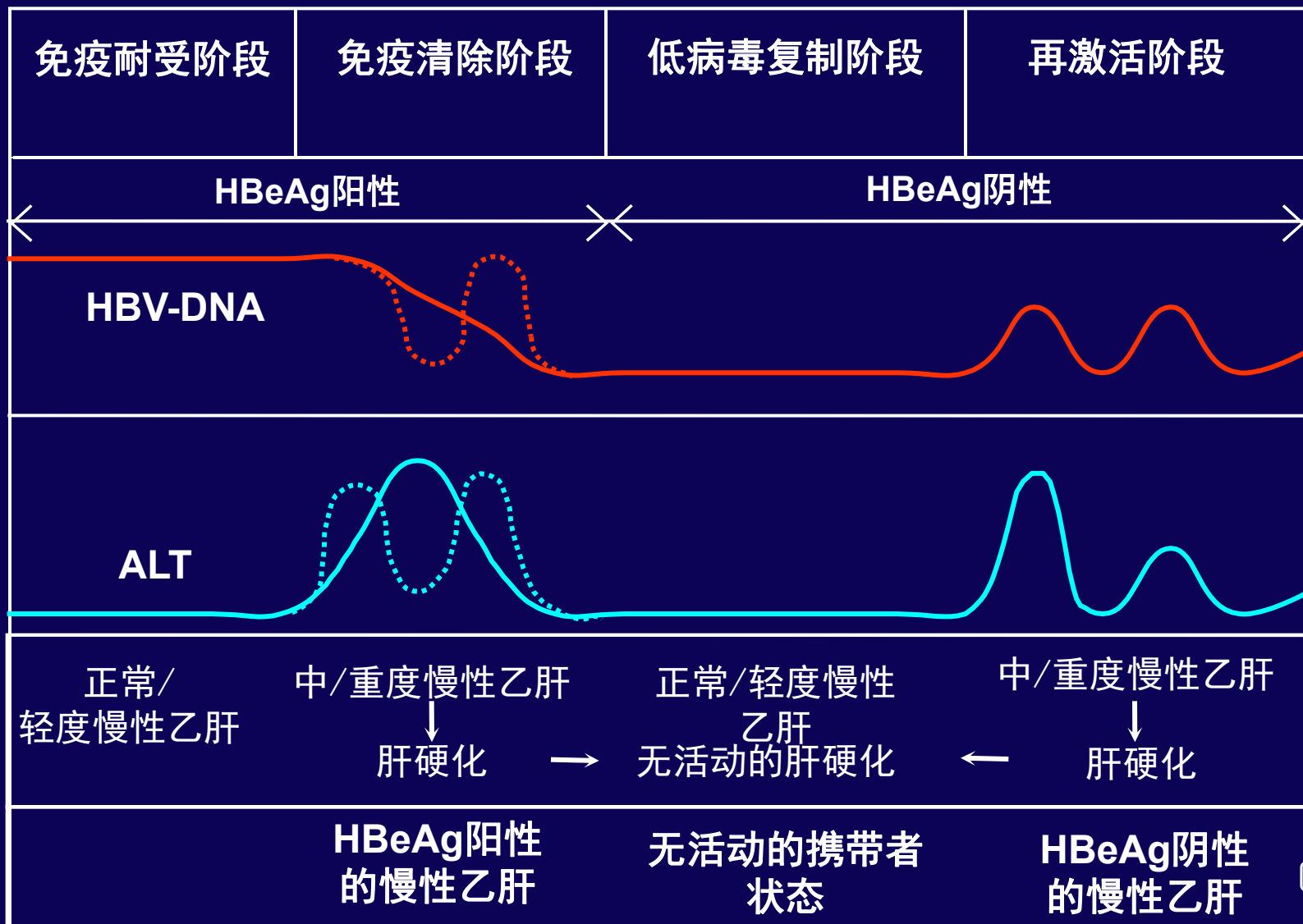
^d At 48 weeks and 52 weeks into therapy.

^e At 48 weeks and 96 weeks into therapy.

^f At 72 weeks (24 weeks after end of therapy)



慢性HBV感染自然史



慢性乙肝抗病毒治疗的一般适应证

(1) HBV DNA $\geq 10^5$ 拷贝/ml (HBeAg阴性者为 $\geq 10^4$ 拷贝/ml);

(2) ALT $\geq 2 \times \text{ULN}$; 如用干扰素治疗, ALT应 $\leq 10 \times \text{ULN}$, 血总胆红素水平应 $< 2 \times \text{ULN}$;

(3) 如ALT $< 2 \times \text{ULN}$, 但肝组织学显示Knode II HAI ≥ 4 , 或 $\geq \text{G2}$ 炎症坏死。

具备(1)+(2)/(3), 即可进行抗病毒治疗

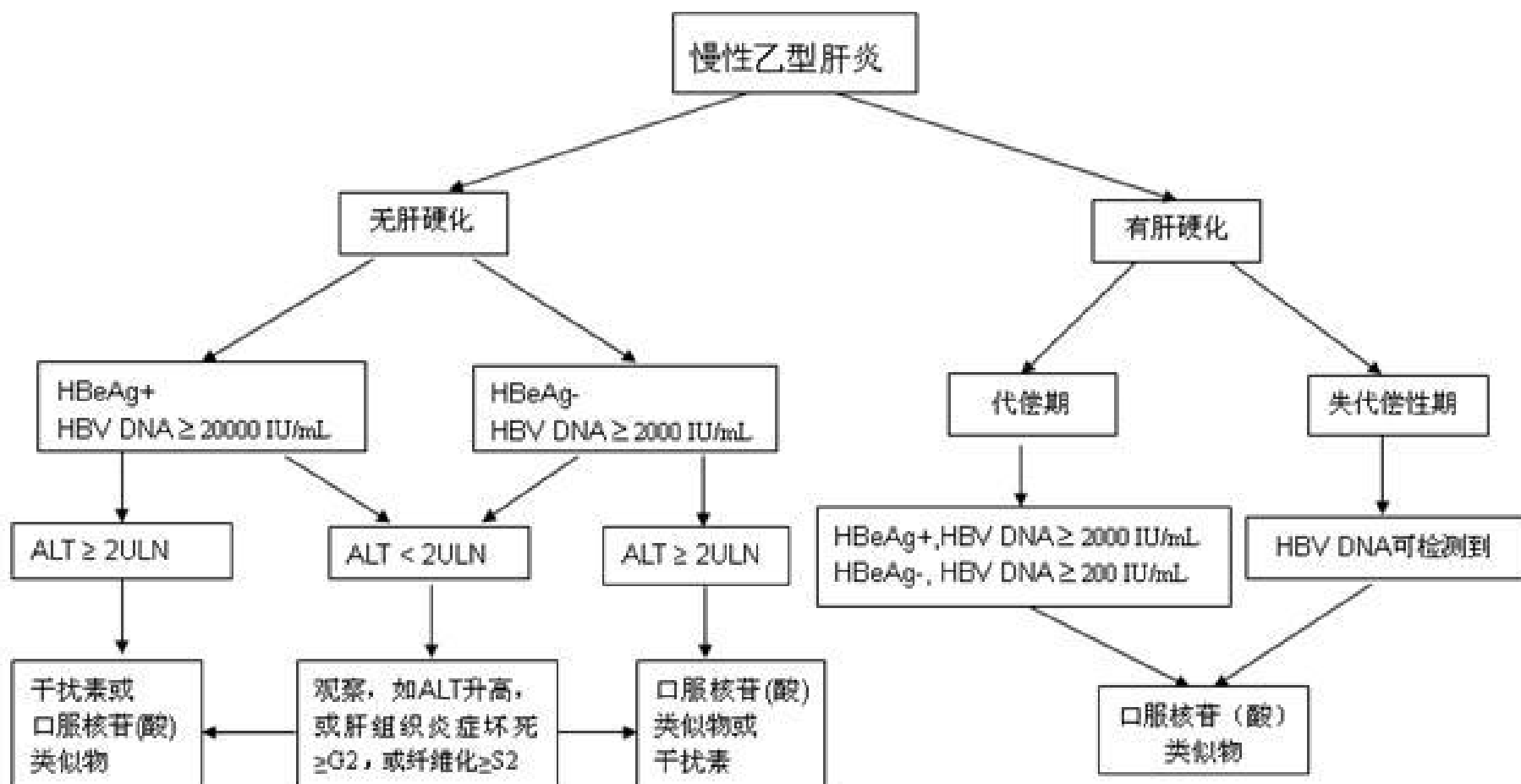


慢性乙肝抗病毒治疗的一般适应证（续）

- 对达不到上述治疗标准者，应监测病情变化，如持续**HBV DNA**阳性，且**ALT**异常，也应考虑抗病毒治疗。
- 应注意排除由药物、酒精和其他因素所致的**ALT**升高，也应排除因应用降酶药物后**ALT**暂时性正常。在一些特殊病例如肝硬化，其**AST**水平可高于**ALT**，对此种患者可参考**AST**水平。



慢性乙肝抗病毒治疗流程图



慢乙肝治疗注意事项

- 密切随访，监测病毒指标和肝功能
- 核苷（酸）类似物不能随意停药，容易反跳
- 检测病毒耐药。
- 预防治疗副作用，尤其是干扰素

慢性乙型肝炎可以控制，但是现有方案不能根治，需要开发新的药物！

慢性丙型肝炎的治疗

标准治疗方案:

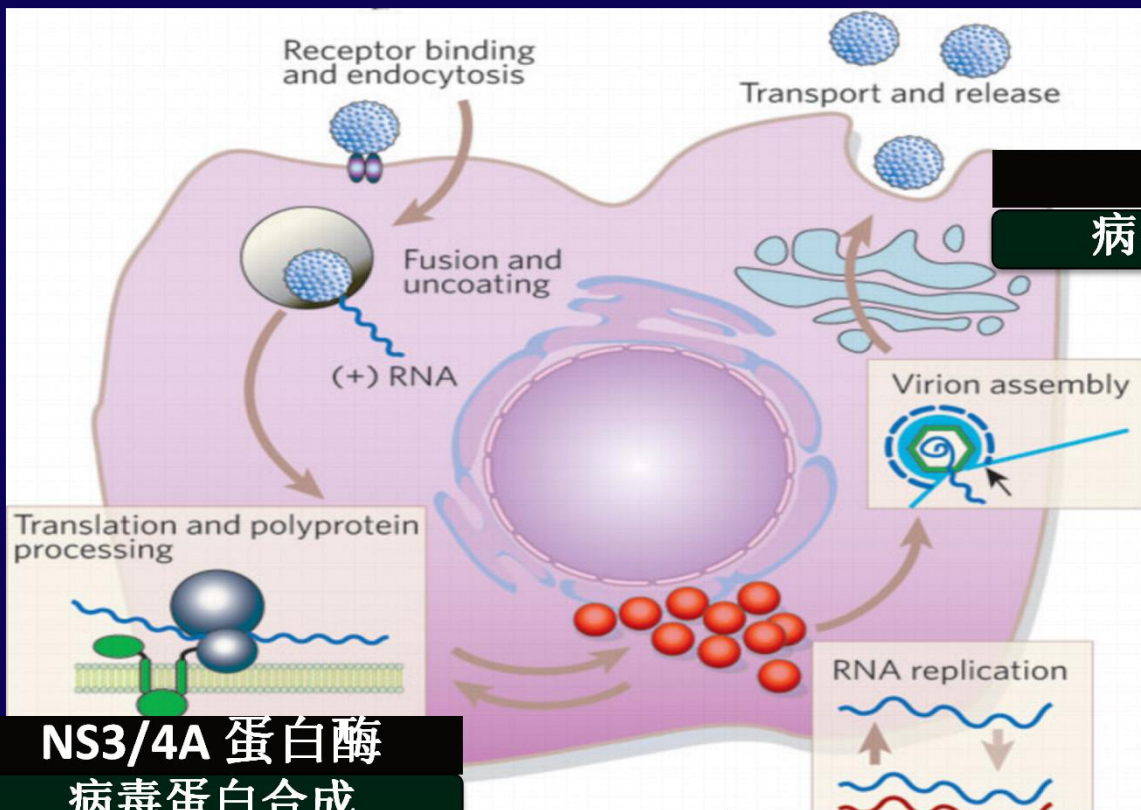
基因型1型: α 干扰素+利巴韦林, 疗程1年

非1型: α 干扰素+利巴韦林, 疗程半年

根据治疗过程中HCV RNA水平的监测, 调整疗程!

DAA作用机制:

针对病毒复制周期的3个靶点--NS3/4A, NS5A, NS5B, 强效抑制病毒复制



NS5A蛋白
病毒 组装和释放

- Daclatasvir 达拉他韦
- Ledipasvir 来迪派韦
- Ombitasvir 奥比他韦
- Elbasvir 艾尔巴韦
- velpatasvir 维帕他韦

NS3/4A 蛋白酶
病毒蛋白合成

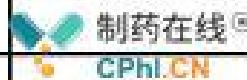
- Boceprevir 波普瑞韦
- Telaprevir 替拉瑞韦
- Asunaprevir 阿舒瑞韦
- Simeprevir 西美瑞韦
- Paritaprevir 帕立瑞韦
- Grazoprevir 格拉瑞韦

NS5B 聚合酶
HCV RNA 复制

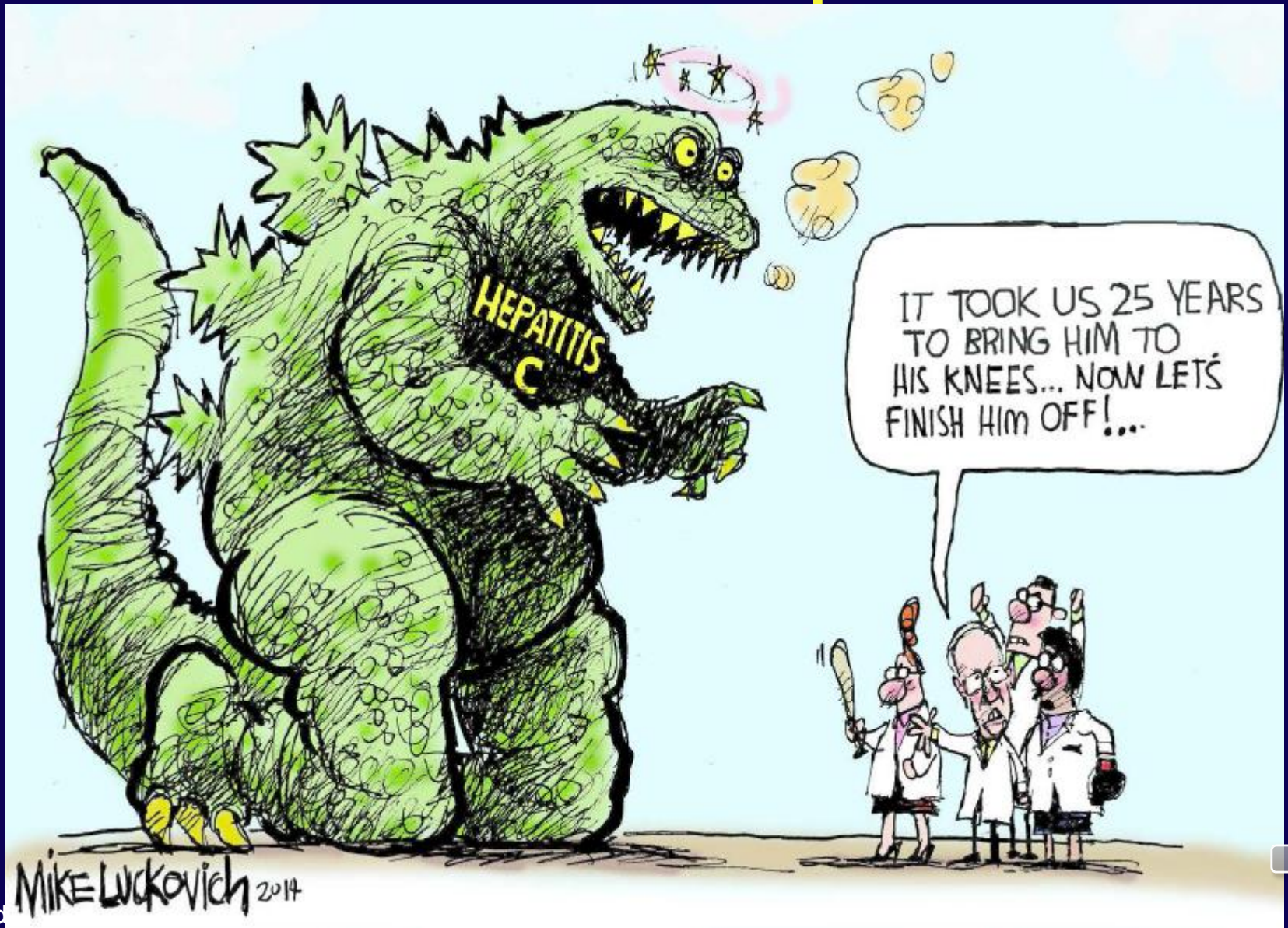
- 核苷类聚合酶抑制剂:**
Sofosbuvir 索磷布韦
- 非核苷类聚合酶抑制剂:**
Dasabuvir 达塞布韦
Beclabuvir 贝卡布韦



商品名	通用名	研发公司	针对靶点	批准时间	适应症
Sovaldi	索非布韦, Sofosbuvir	吉利德	NS5B	2013-12-06	作为组合抗病毒治疗方案的一个组分, 用于治疗慢性丙型肝炎; 治疗12-17岁青少年丙型肝炎
Harvoni	哈瓦尼, 索非布韦/雷迪帕韦, Sofosbuvir/Ledipasvir	吉利德	NS5B/NS5A	2014-10-10	基因1/4/5/6型成人慢性丙肝患者; 治疗12-17岁青少年丙型肝炎
Epclusa	伊柯鲁沙, 索非布韦/维帕他韦, Sofosbuvir/Velpatasvir	吉利德	NS5B/NS5A	2016-06-28	基因1-6型成人慢性丙肝患者; 没有肝硬化或代偿性肝硬化患者; 与利巴韦林联用治疗伴有失代偿性肝硬化患者
Vosevi	索非布韦/维帕他韦/泛基因型NS3蛋白酶抑制剂, Sofosbuvir/Velpatasvir/voxilaprevir	吉利德	NS5B/NS5A/ NS3	2017-07-18	无肝硬化(肝病)或轻度肝硬化的1-6型慢性丙型肝炎病毒成年患者
Viekira Pak	ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir	艾伯维	NS3/NS5B/N S5A/NS5B	2014-12-19	基因1型慢性丙型肝炎患者
Exviera	达沙布韦, Dasabuvir	艾伯维	NS5B	2015-01-15	与其他抗病毒药物联用治疗慢性丙型肝炎患者
Technivie	ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	艾伯维	NS3/NS5B/N S5A	2015-07-24	联合利巴韦林用于未发生肝硬化的基因型4丙肝成人患者的治疗
Mavyret	glecaprevir/pibrentasvir	艾伯维	NS3/NS5A	2017-08-03	基因型 1-6 慢性丙型肝炎成年患者



Elimination of Hepatitis C



重型肝炎的治疗

- 一般支持疗法
- 促进肝细胞再生
- 并发症的治疗

肝性脑病

上消化道出血

继发感染

肝肾综合征

- 抗病毒治疗
- 人工肝支持系统
- 肝移植，肝细胞及肝干细胞移植



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

预后

- 急性肝炎：良好
- 慢性肝炎：较好
- 重型肝炎：较差
- 淤胆型肝炎：良好
- 肝炎后肝硬化：
 代偿性：较好
 失代偿：差

预 防

- 控制传染源
- 切断传播途径
- 保护易感人群

经胃肠道传播的病毒性肝炎（A、E）

- 早期发现,隔离和治疗病人
- 切断传播途径: 重要
- 保护易感人群

免疫球蛋白

甲型肝炎病毒疫苗

戊型肝炎病毒疫苗

接种二次,间隔 6 – 12个月



经胃肠道外传播的病毒性肝炎 (B, C, D)

- 控制传染源: 筛选献血员, 治疗和隔离病人
- 切断传播途径: 医疗过程中的严格消毒与隔离, 使用一次性医疗用品
- 保护易感人群: 主动预防: 乙型肝炎疫苗(5 - 10 μ g; 0, 1, 6)
被动预防: 联合应用HBIG + Hbvac

母婴传播的预防:

HBsAg(-): 应用乙型肝炎疫苗

HBsAg(+): 联合应用抗HBV高效价免疫球蛋白(HBIG)和乙型肝炎疫苗Hbvac, 孕晚期高病毒载量患者可以短期服用替诺福韦或替比夫定





P2级净化实验室



荧光显微镜



生物安全柜

南方医院感染内科肝病中心实验室

