

急性病毒性肝炎的诊疗

王 豪

北京大学人民医院肝病研究所

Management of acute viral hepatitis

【Author's Name】 J Heathcote, A. Elewaut, S. Fedail, A. Gangl, S.

Hamid, M. Shah, D. Lavanchy, H. Liu, J. Krabshuis

一、定义

急性病毒性肝炎(AVH)是一种全身感染但主要侵犯肝脏的疾病。AVH 主要由嗜肝病毒引起(甲、乙、丙、丁、戊型肝炎)。其他病毒感染偶然情况下可累及肝脏(巨细胞病毒 CMV, 疱疹病毒, 柯萨奇病毒, 腺病毒)。甲型肝炎和戊型肝炎是自限性疾病, 但丙型肝炎及次之的乙型肝炎则主要转变成慢性感染。

二、前言和要点

OMGE 指南与其他所有已发表的关于急性病毒性肝炎的指南相比, 主要的不同点在于其侧重于治疗。

首先, 关于急性病毒性肝炎治疗的最重要的一条原则就是大多数病例应当给予支持疗法, 而不需要住院或药物治疗。外科手术(在急性期或因为误诊而做手术)是很危险的。以往有很多事例证明错误的治疗是很常见的, 尤其是在条件较差的地方。

大多数急性病毒性肝炎无症状, 如果出现了症状, 则上述五种肝炎的症状很相似。查明所感染病毒的种类非常重要, 因为每种病毒感染后的严重程度不同。

甲型肝炎: 自限性, 暴发性肝衰竭(fulminant hepatic failure, FHF)发生率非常低。年龄>40 岁患者的死亡率约 1%;

乙型肝炎: 95% 的病例呈自限性(仅指成人患者), 而<5 岁者则并非如此。

丙型肝炎: 20%~50% 的病例呈自限性感染(如果用 α -干扰素单药治疗, 则自限性比率>90%)。

丁型肝炎: 如果乙型肝炎是自限性的, 则丁型肝炎也是自限性的。

戊型肝炎: 自限性。暴发性肝衰竭的总死亡率 1%~3%, 孕妇则为 15%~25%。

对大多数病例而言, 只需给予支持疗法。如果是在甲肝流行区, 则甲型病毒性肝炎可以排除, 因为早期的甲肝感染可产生终生免疫。

第二个重要的原则是确定高危人群。例如对于妊娠患者, 排除戊肝十分重要。同样, 成人的急性肝炎比儿童更危险, 尤其是年龄在 40 岁以上者, 而既往有慢性肝病基础者更是如此。因此应当在所有病例中确定可能发生严重肝炎的高危人群—通常严重肝病发生在年老病人和有慢性肝病的患者。急性暴发性肝衰竭可发生在任何年龄。

必备要点: ①急性肝炎可由病毒或毒素引起, 也可以是慢性肝病的首发症状; ②急性病毒性肝炎大多是自限性的; ③对于绝大多数病例, 最好不给予任何治疗, 但应当停用 OCP(口服避孕药)等药物; ④维生素是没有作用的一尤其是在发展中国家常常不必要地静脉给予大量的维生素; ⑤在无并发症的急性肝炎, 限制蛋白是无用的一在发展中国家, 病人被限制蛋白摄入, 因而导致了病人蛋白缺乏及相关并发症; ⑥当病人感觉可以适应锻炼时应尽早开始锻炼。没有必要让病人长期卧床; ⑦血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)是慢性肝脏损伤的最好指标, 但

不能反映肝病的严重程度, 关于后者应当检测胆红素和 INR(International normalized ratio, 凝血酶原活动度国际标准化比值); ⑧所有的急性病毒性肝炎有着相同的症状; ⑨应当考虑当地的流行病学特征, 例如在流行区甲型肝炎主要感染儿童; (10)确定是急性感染还是隐性慢性感染的一次发作;(11)其他一些慢性肝病可以有急性表现, 如自身免疫性肝炎; (12)根据传播途径, 采取适当的预防和免疫接种措施; (13)对于患乙肝的妊娠妇女, 要在婴儿出生时用疫苗和 HBIG 保护婴儿。

急性丙肝: 迅速检测 HCV RNA 和抗-HCV 非常重要, ①如同时阳性, 则可能是慢性丙型肝炎的急性发作; ②如果仅 HCV RNA 阳性, 可能是急性丙肝, 随访观察抗 HCV 的产生。

甲肝的相关链接(Hyperlinks):

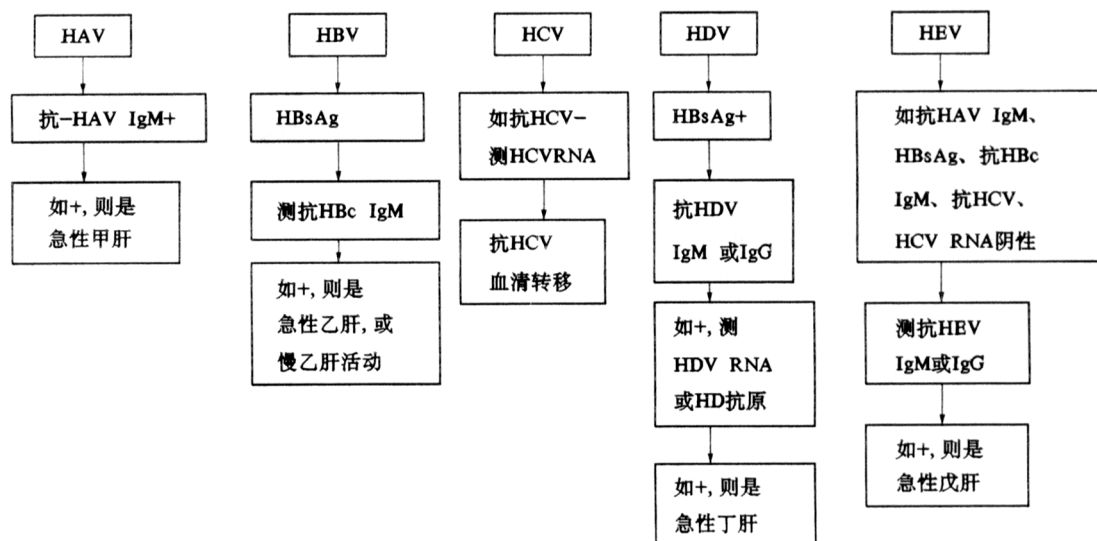
1. 美国疾病控制中心(CDC);
2. 肝、胰、胆系疾病 ABC: 急性肝炎 SD Ryder and IJ Beckingham BMJ2001, 122; 151; Acutehe patitis

三、急性甲型肝炎

1.发病机制与自然病程: 甲肝病毒(HAV)是微核糖核酸病毒科的 RNA 病毒, 其主要特点是致病的自限性, 因此其治疗应当是支持疗法。HAV 的潜伏期 15~45 天, 平均 28 天。

甲肝病毒感染呈自限性, 不需要治疗; 对接触者进行免疫接种。

表 1 急性肝炎诊断树状图



不存在慢性感染, HAV 感染后可诱导终生免疫。有些 HAV 感染者在 6~9 个月后复发。暴发性肝衰竭的发生率非常低(0.01%~0.1%), 但随着年龄增加和既往存在的肝病而增加。年龄>40 岁时死亡率约 1%。

2.流行病学, 发病率与流行率: 据估计全球的急性甲肝年发病数为 150 万例, 发病率为 150 / 10 万人, 其中大多数发生在卫生条件较差的地区。

http://www.who.int/emc_documents/hepatitis/docs/whocdscsredc2007.html/surveillance/worldwide_endemicityhtml

http://www.who.int/emc_documents/hepatitis/docs/whocdscsredc2007.html/introduction/world_distributionmap.html

HAV 感染的发病率和流行率与社会—经济状况直接相关。感染主要发生在儿童期, 发展中

国家大约 90% 的儿童被 HAV 感染。

表 2 ■ 甲型肝炎的流行率(地图)

发展中国家的儿童超过 90% 曾被 HAV 感染(终生免疫)

3. 危险因素

传播途径:

HAV 存在于急性甲肝症状前期和疾病早期的患者粪便中。HAV 通常是通过经口摄入被甲肝患者粪便污染的食、水而在人与人之间传播, 因此甲肝是粪一口传播性疾病。大多数接触性传播发生在家庭成员之间、到疫区流行地旅行, 或从患有甲肝的性伴侣传播而来, 或者经从事食品工作的患者那里被感染, 或在喂养婴儿时传播。

甲肝是粪口途径传播

卫生条件和卫生设施差是最大的危险

甲肝的高危人群与高危环境: ①生活在卫生条件差的地区的儿童; ②生活在甲肝高流行区的儿童; ③肛交者; ④非法静脉药瘾者(无家可归者); ⑤卫生条件差; ⑥高危食品(如生的甲壳类)消费者; ⑦全日雇工和日托儿童家庭; ⑧到流行区旅行的人。4 诊断与鉴别诊断: 所有的病毒性肝炎在早期表现都是一样的。甲肝病毒感染可通过检测抗-HAV IgM 获得可靠的诊断(抗-HAV IgG 阳性提示既往感染)。持续性抗-HAV IgM 阳性可出现在自身免疫性肝炎患者。儿童甲肝常常无症状, 成人甲肝则往往有症状。

主要症状: ①黄疸(皮肤、眼睛发黄); ②疲乏; ③腹痛; ④食欲差; ⑤恶心; ⑥腹泻; ⑦发热; ⑧尿色加深; ⑨胆汁郁积或血清病复发。

5. 急性肝炎的治疗: 应根据病人的情况采取治疗措施。让甲肝患者住院、隔离、卧床休息或给予药物治疗(如应用维生素、限制饮食、输血)都是不必要的。治疗措施应当保守, 以支持疗法为主。对于 HAV 感染没有特效药物治疗。卫生非常重要, 便后一定要洗手。针对症状可给予治疗, 对少部分有发生暴发性肝衰竭特殊危险性的患者可给予治疗。年龄大于 40 岁的患者和有慢性肝病基础的患者是发生暴发性肝衰竭的高危人群。接触者应当免疫接种。应当停用口服避孕药和激素替代治疗以防止淤胆性肝炎, 不应饮酒。

6. 预防: 市场上有大量的灭活疫苗出售。暴露之前的疫苗预防注射(例如 Merck 公司的 VAQTA 和 GSK 公司的 HAVRIX 疫苗)可提供长达 20 年的保护。暴露后的预防注射应及早进行。

7. 展望

改善卫生状况和水供应是防止 HAV 感染(和许多其他感染)的最重要的方面。

要点:

①建立良好的健康基础设施; ②改善卫生和水源供应; ③卫生访视行动计划(教育与培训, 卫生与洗手); ④建立简便而廉价的诊断方法; ⑤高危人群(旅行者, 军人, 男性同性恋, 日托儿童工作人员)暴露前进行预防接种; ⑥同急性 HAV 接触者的暴露后的预防接种; ⑦经常检测乙肝免疫状况, 必要时免疫接种乙肝疫苗(WHO 主张单独进行乙肝的免疫接种)。

8. 其他信息

Hyperlinks for HAV

(1) CDC info

(2) http://www.who.int/emc_documents/hepatits/docs/whocdscsredc2007.htm/index.html

9 小结: 急性甲型肝炎的临床过程同其他病毒性肝炎无区别。但是, 如果抗-HAV IgM 阳性, 则没有必要再检查 HBV、HCV 指标。典型的症状包括发热、全身不适、食欲不振、恶心、腹部不适, 有时会有腹泻, 继之出现尿色加深和黄疸。疾病的严重程度和死亡率随年龄增加而增加。甲肝的恢复较缓慢, 其特点是疲乏、恶心和缺乏食欲。甲肝的并发症包括肝

炎的复发, 伴或不伴有淤胆表现和暴发性肝炎。暴发性肝炎的发生率约 0.01%, 其临床特点是持续恶心、呕吐、肝功能快速恶化, 有非常高的死亡率。未见有 HAV 的慢性感染。目前没有特效的抗病毒治疗, 因此只宜给予支持疗法, 并应劝病人戒酒。应当根据病人的病情决定治疗。不应让病人隔离、长期住院、给予维生素治疗(除非诊断有维生素缺乏)或其他所谓“支持”治疗或输血。

四、急性乙型肝炎

1. 发病机制及自然病程: 乙肝病毒(HBV)是嗜肝病毒科的一种 DNA 病毒。病毒存在于急性、慢性感染者和非活动性携带者的几乎所有体液中。其传播经胃肠外途径如共用注射针头, 经口传播不太可能, 但性传播较常见。未经免疫接种的医务人员是高危人群, 因为他们有被针头刺破的危险。在高流行区, 乙型肝炎还可以经垂直传播, 或在幼儿玩耍(抓、咬)时互相之间水平传播。HBV 的潜伏期为 28~160 天, 平均 60 天。成人感染者中约 30% 表现为无黄疸, 0.1%~0.5% 发生暴发性肝炎。发生暴发性肝炎时, 对受感染肝细胞的免疫反应非常强烈, 但常常没有病毒复制的证据。检测 HBsAg 可以是阴性, 因此需要进一步检测抗-HBc IgM。95% 以上的急乙肝患者会痊愈, HBsAg 消失, 随之出现抗-HBs。自然免疫产生的特点是可检测到抗-HBs 和抗-HBc。

HBV 感染可导致以下四种结果: ①急性感染后痊愈; ②暴发性肝炎; ③慢性乙型肝炎; ④非活动性携带状态。

HBV 感染的预后取决于免疫因素, 可能部分与病毒的特性有关。感染时的年龄起着十分重要的作用。如果是围产期或 1 岁年龄以内感染, 80%~90% 会发展为慢性肝炎; 1~5 岁的儿童感染, 30%~50% 转化为慢性肝炎; 而成年人的感染 30~50% 是有症状的活动性感染, 但只有 2%~6% 转变为慢性肝炎。

95%~99% 既往健康的成年人感染 HBV 后可以完全痊愈。

2. 流行病学—发病率与流行率: 据 WHO 估计, 全球每年急性乙肝的发病人数约有 5 百万。全球的 HBV 感染率和传播途径因各地的乙肝流行状况不同而变化很大, 约为 0.1~120 / 10 万人。欧洲的乙肝平均年发生率是 20 / 10 万人, 以此估计每年的发病人数是 95 000 人。其中 90 000 人将转为慢性感染, 20 000 人将死于肝硬化或肝癌。美国的急性乙肝发病率是 13.2 / 10 万人, 每年大约有 70 000 例病人, 而这些人可以通过暴露前的免疫接种得到预防。

<http://www.who.int/emc/documents~evatitis/docs/whocdscsrlv029922/disease/worlddistribution.html>

<http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/resource/dzburden02.htm>

乙肝病毒感染是一个全球性的卫生问题, 全世界有 20 亿人被感染, 3.6 亿人成为慢性感染, 每年 52 万人死于乙肝, 其中 5 万人死于急性乙肝, 47 万人死于肝硬化或肝癌。乙肝的发病率和流行率在世界各地差别较大, 中国、东南亚、非洲的亚撒哈拉地区、多数太平洋岛屿以及亚马逊盆地是主要流行区域。此外极地(北极)发病率也很高。在发达国家, 乙肝只感染高危成人, 而在贫穷地区, 乙肝呈高流行, 主要感染儿童。免疫接种计划主要针对新生儿和儿童, 因为在这个年龄人群的预防接种可以阻断慢性感染。在西方国家, 免疫接种主要针对高危成人, 例如男性同性恋者、医务工作者。WHO 提倡普遍接种疫苗。

3. 危险因素与传播途径

急性乙肝病毒感染的成人高危人群: ①医务人员; ②警察; ③移民; ④庇护所收容人员和难民; ⑤军人; ⑥旅行者和学生(不安全性行为); ⑦任何不安全性行为; ⑧静脉药瘾者; ⑨血液透析患者(常常成为携带者); B 1 0 消防员; B 1 1 犯人; B 1 2 接受不安全注射的人; B 1 3 接受未经筛选的血液; B 1 4 不安全穿刺、文身、针灸、部落特征性刺疤、包皮环切。

每年因多次使用的注射器具导致超过 2000 万人感染乙肝。

传播途径: HBV 通过体液如血液、唾液、精液(乳汁能否传染有争议)等传染, 其途径有:
 ①围产期(分娩时从母亲到婴儿); ②儿童之间(水平传播); ③不安全注射与输血(肠道外): 未消毒的器具、文身针、牙科器械、其他锐器, 例如划痕、女性环切术(female circumcision);
 ④性接触(性交): 无保护的性交(无论同性或异性)。

HBV 通过皮肤刺破或黏膜接触血液和其他有传染性的体液而传染。病毒以高滴度存在于血液和浆液性渗出液中。

4. 诊断与鉴别诊断: 急性 HBV 感染前驱期最常见的症状是疲乏、无力、发热、肌肉关节痛、血清病综合征。有些病人可能注意到尿色加深、皮肤变黄(黄疸)。

主要症状	次要症状
疲乏无力	体重下降
全身不适	抑郁
黄疸	焦虑、易激惹
发热	头痛
肌肉关节痛	睡眠差
	右侧腹部不适
	搔痒
	恶心、腹泻
	无食欲

市场上可以买到检测各种 HBV 感染相关的血清抗原、抗体的试剂。对一个疑诊的急性乙肝病例, 其 HBsAg 应该阳性并在急性发病的 3~6 个月内清除(应常规随访复检)。目前如果不经过随访, 不可能将急性乙肝同慢性乙肝的急性发作区别开来, 因此随访对所有的病例都是必需的。

5. 急性乙肝的治疗: 既往健康的成人在发生 HBV 急性感染后 95~99% 可以自发恢复, 因此抗病毒治疗不能增加恢复率。除非出现了非肝脏的合并症如结节性动脉周围炎, 抗病毒治疗是不需要的。对那些特殊病例和一些免疫损伤的病例(如慢性肾衰), 推荐给予拉米夫定抗病毒治疗。

对于暴发性肝炎, 仔细谨慎地监护有助于改善生存率, 但只有原位肝移植被证明是可以改善病人预后的治疗方法。完全恢复伴有抗-HBs 的产生可提供持久的保护。

6. 预防: 预防接种(始于 1980 年)一直是预防乙肝的最好方法。乙型肝炎是可以预防的, 普遍接种可能是最好的方法—对高流行的国家更是如此。

目前有两种乙肝疫苗:

①重组或基因工程疫苗: 将 HBsAg 基因插入酵母菌或哺乳动物细胞基因中, 使其合成 HBsAg, 制备疫苗; ②人血源性疫苗: 从慢性乙肝病毒感染者的血清中纯化 HBsAg 制备而成。世界上有超过 15 种血源疫苗被批准使用。这两种疫苗在安全性、免疫原性和有效性等方面无显著性差异。

HBV 疫苗可使 95% 的儿童和 90% 的成人产生达保护水平(>10IU)的抗-HBs。80% 的首次免疫接种后无应答者可以进行再次接种。经两次全程免疫接种(6 针)后仍然无应答者不推荐再次接种。

暴露前和暴露后的免疫接种区别如下:

(1)暴露前接种: 主要针对高危人群。有很多的重组疫苗, 其效果相似, 但剂量不同, 例如:

Recombivax-HB(含 10 μg HBsAg)	
儿童, <11 岁, HBsAg 阴性母亲	2. 5 μg(新出生婴儿)
儿童, <11 岁, HBsAg 阳性母亲	5 μg

儿童, 11~19岁	5 μg
免疫功能正常成人	10 μg
免疫抑制患者	40 μg
肾透析患者	40 μg

Engerix B(20 μg HBsAg)

儿童, <10岁	10 μg(新生儿)
儿童, >10岁	20 μg
成人	20 μg
免疫抑制患者	40 μg
透析患者	40 μg

(2)暴露后免疫接种: 推荐抗乙肝免疫球蛋白(HBIG)与乙肝疫苗联合应用。如果能获得HBIG(多数国家不能得到), 则应当在分娩时给所有HBsAg阳性的母亲所生婴儿注射HBIG。给HBV感染的母亲分娩的新生儿立即开始免疫接种可以预防新生儿的感染。分娩24小时内的接种十分必要, 假如在分娩7天后再给予免疫接种则没有保护效果。

直接暴露(皮肤刺破或穿透黏膜暴露)于HBsAg阳性的体液: ①单用HBIG, 肌肉注射, 剂量0.06mi/kg(越早越好); ②继之给予全程乙肝疫苗接种(7天内开始)。

同HBV感染者直接接触后的暴露: ①单用HBIG, 肌肉注射, 剂量0.06mi/kg(在14天内); ②同时给予全程乙肝疫苗接种(不要等待!)

(3)禁忌症极为少见: ①对上次注射有严重过敏反应; ②对面包酵母(用于做面包)有严重过敏反应。可应用血源性疫苗作为替代品; ③发热>38.5℃。

以下不是乙肝疫苗的禁忌症: ①任何轻微疾病如体温低于38.5℃的呼吸道感染或腹泻; ②过敏或哮喘; ③抗生素治疗; ④HIV感染: 更多资料提示感染HIV的新生儿或婴儿需要接种乙肝疫苗; ⑤哺乳; ⑥癫痫病史; ⑦慢性疾病; ⑧稳定的神经系统疾病; ⑨未成熟儿或低体重儿; B10 出生时黄疸史; B11 妊娠(一直不推荐)。

(4)疫苗安全性与质量

温度稳定性: ①乙肝疫苗不能冰冻。乙肝疫苗的冰点是0.5℃; ②贮存于2~8℃时, 乙肝疫苗至少可以稳定保存4年; ③乙肝疫苗相对热稳定, 在37℃下保存2~6个月, 活性仅有少量丧失。摇动检测: 如果发现乙肝疫苗结冰, 则该疫苗已经被破坏。有时疫苗曾经结冰又被融化。

摇动检测可以用于检查疫苗在以前是否曾经结冰。①将你怀疑曾经结冰又融化的乙肝疫苗同你确认从未结过冰的疫苗比较; ②摇动安瓿; ③仔细观察内容物; ④将疫苗侧放15~30分钟, 观察沉淀形成; ⑤如有沉淀形成, 不再使用。

7.展望: 改良佐剂以减少接种的次数, 从3次减为2次、1次。正在研制新的专用于儿童的佐剂更强的疫苗。

8.其他资料

Hyperlinks for acute HBV

①EASL Consensus Paper, <http://www.easl.ch/hbv2002/01630170.pdf>

②CDC Information

③http://www.who.int/emc_documents/hepatitis/docs/whocdscsrlyo20022/index.htm

9.小结—疑诊急性乙肝病例的血清学检测顺序: ①都要检测抗HAV-IgM; ②东方国家要加查抗HEV(作为一种排除诊断); ③如果有感染的危险因素, 检测HBsAg和HCV RNA(加抗HCV); ④检测顺序: A. 抗HBc IgM和HBsAg; B. 抗HAV-IgM; C. 抗HCV;

D. HCVRNA; E. 抗 HEV(只在以上全部阴性时查)。

五、急性丙型肝炎

1.发病机制与自然史:

丙型肝炎是黄病毒属的 RNA 病毒。潜伏期 14~160 天, 平均 7 周。多数急性和慢性感染无症状, 如果出现症状, 通常持续 2~12 周。缺乏强有力的 T 淋巴细胞应答是慢性化率高的主要原因。抗 HCV 不具保护性(非中和抗体)。

与其他嗜肝病毒不同, 急性丙肝极易转为慢性, 因此寻找防止慢性化的方法非常重要。标准的单用 α 干扰素治疗可减少慢性丙肝的发生率至 10% 以下。遗憾的是大多数急性感染因没有症状而被耽误了, 因此治疗的机会很少。

2.流行病学—流行率与发病率: 全球的发病率目前还不清楚, 初步估计每年丙肝的发病人数为 640 万。在美国每年发病超过 2 万例。

<http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/resource/dzburden02.htm>

图 4 每 10 万人 HCV 感染 初步估计

WPR: 西太平洋地区

EMR: 东地中海地区

SEAR: 东南亚地区

EUR: 欧洲

AMR: 美洲

AFR: 非洲

每年新发有症状的感染约 1~3 例 / 10 万人, 但报道发生率为 20 例 / 10 万人。显然真实的新感染人数非常多(大多数病例无症状)。发病人数下降有两个原因: ①经血制品的传播已经降低到接近零; ②对丙肝普遍的关注也减少了医疗机构中的传播。

图 5 HCV 流行病学

世界人口的大约 3% 被 HCV 感染, 总数约 1.7 亿人。美国约有 400 万人被感染, 其中 270 万人估计是慢性感染。

3.危险因素与传播途径: 传播途径是从血液到血液。血源性感染的 HCV 在某些人也可以同其他性传播疾病一起隐性地经过性传播。围产期传播率约 5%, 远远低于 HIV 和 HBV。哺乳不构成危险因素。医务人员是高危人群, 绝大多数是医院内的传播(针头刺伤有 3% 的危险), 此外尚有囚犯以及出生在高流行区的人。

CDC 建议的高危人群列表:

表 6 HCV 高危人群

人群	感染的风险	推荐检测
使用未消毒的或用过的注射器吸毒者	高	是
使用 1987 年以前生产的凝血因子(热灭活以前)	高	是
血液透析病人	中等	是
1992 年以前的受血者和器官移植者	中等	是
尚未诊断的肝脏疾病患者	中等	是
HCV 感染母亲生出的婴儿	中等	出生 12~18 个月后
医务人员/公共安全人员	中/低度	仅在已知暴露后检测
有多个性伴侣者	低	不
有一个稳定的感染 HCV 的性伴侣	很低	不

医院内感染的风险大约 1%, 如内镜、多次注射、外科手术等。有性传播疾病(包括一些常见疾病如疱疹)者则有额外的风险。其他潜在的危险活动包括吸食可卡因、文身、刺身、

iatrogenic causes(使用脏器械)、包皮环切等。

4. 诊断与鉴别诊断: 在最初的暴露后1~3周内可在血液中检测到 HCV RNA。在症状出现后, 只有50~70%的病例可用酶联免疫法(EIA)检测到抗 HCV, 但在3个月后可升高到90%。4~12周后出现肝细胞损伤, 表现为ALT水平的升高。急性感染可以很重, 但暴发性肝炎罕见。研究表明暴发性肝炎的危险性非常低, <1%。

最常用的HCV筛选试验基于酶联免疫吸附法(ELISA, EIA)。血清抗-HCV阳性时可诊断为HCV感染, 但在急性感染后长达3个月时也可能测不出抗 HCV。HCV RNA是诊断急性丙型肝炎的最好指标, 尤其是在随访过程中出现抗-HCV的血清学转阳。感染1~2周后可用PCR(聚合酶链反应)法检测出HCV RNA。ELISA检测抗-HCV有97%的敏感性。抗-HCV也可能在感染8周后仍然不能测出, 急性HCV感染常常是亚临床型(窗口期)。抗体的出现不代表免疫反应。最近有试剂厂商研制了一种新的试剂, 用于检出并量化检测血清和血浆中的HCV总核心抗原。研究表明HCV核心抗原的检测结果早于抗-HCV的检出1.5个月, 平均只比HCV RNA的检出时间晚2天。

(1)急性丙型肝炎的血液化验

抗-HCV

PCR—HCV RNA

注: 抗-HCV检测结果不能说明HCV感染是新近(急性)、慢性还是已经没有感染。定性检测病毒(HCV RNA)的有无

普通 PCR

Amplicor HCV

定量检测病毒(HCV RNA)滴度

Amplicor HCM Monitor

Quantiplex HCV RNA(bDNA)

TMA(最敏感的方法)

5. 急性丙型肝炎的治疗: 治疗指征: 血清HCV RNA或HCV总核心抗原转阳。早期确定HCV感染非常重要, 因为有证据表明用 α -干扰素进行早期医学干预可将慢性化的风险从80%显著降低至10%以下。对HCV感染没有暴露前的预防措施。

6. 预防: 免疫球蛋白对于预防HCV无效, 没有真正有效的被动或主动免疫方法。通过调节行为和限制暴露于危险的环境可提供最基本的预防。

7. 展望

(1)预防: 研制可以诱导细胞免疫的HCV疫苗是一个重要目标。目前疫苗(包括治疗性和预防性疫苗)尚在研制的早期阶段。

(2)急性丙型肝炎的治疗: 以后的研究应当是更大规模的和更多循证医学的, 研究的重点应当是聚乙二醇干扰素以及何时开始治疗。诊断确立后立即治疗, 或延迟开始治疗2~4个月, 以避免治疗那些可能会自愈的病例(仅有10%~30%的病例可能自愈)。

8. 其他

HCV相关信息:

(1)NIH 关于HCV的共识

http://consensus.nih.gov/cons/116/116cdc_intro.htm

(2)Therapy of Acute Hepatitis C; Alberti et al. Hepatology 2002; 36: s195 s200

(3)USCDC

六、急性丁型肝炎

1. 发病机制与自然病程

丁型肝炎病毒(HDV)只能与HBV合并发生

丁型肝炎病毒是一种有缺陷的单链 RNA 病毒,它需要借助 HBV 的表面抗原将自己的基因组从一个细胞传递到另一个细胞。因此,丁型肝炎只能发生在 HBsAg 阳性的患者。

丁型肝炎的潜伏期是 60~90 天,变化范围可达 30~180 天。

因为 HDV 绝对依赖于 HBV,因此 HDV 感染的病程由 HBV 感染的病程来决定。在多数 HDV 感染的患者中,HBV 的复制受到抑制。HDV 的感染可以是与 HBV 合并感染,也可以与慢性乙型肝炎重叠感染。

合并感染:

- 严重的急性疾病
- 形成慢性感染的风险低
- 与急性乙肝难于鉴别

重叠感染

- 常常导致慢性肝炎的急性加重
- 慢性肝病的风险高

2. 流行病学—流行率与发病率:在地中海地区和世界其他地区,无论急性、慢性丁型肝炎的发病率都有下降趋势,这是由于自然人群中慢性 HBsAg 携带者减少所致。意大利自然人群中 HDV 的发病率从 1987 年的 3.1 / 百万人降至 1992 年的 1.2 / 百万人。但是不断有新的 HDV 流行区被发现,如日本的 Okinawa 岛,中国,印度北部和阿尔巴尼亚等。全球的流行情况目前还未确定。

HDV 感染的地理分布

3. 危险因素与传播途径:传播方式:①穿皮暴露:注射吸毒者;②经黏膜;③性接触。HDV 的传播方式同 HBV 相同。合并感染时的暴发性肝炎发病率是 5%,但是合并感染的预后较好。重叠感染的预后变化较大,有资料认为慢性感染病情较重,但不总是这样。

4. 诊断与鉴别诊断:急性 HDV 感染时,HDV 抗原和 HDV RNA(PCR)出现较早,抗-HDVIgM 出现较晚。从出现最初的症状到检测出抗-HDV 大约间隔 30~40 天。

(1)合并感染时的血清学:HDV 感染的血清学过程取决于患者是与 HBV 合并感染还是与 HBV 携带者重叠感染。在大多数 HDV HBV 合并感染者,其感染过程中都可测到抗-HDVIgM 和 IgG。但有 15%的病人其感染 HDV 的证据只是在急性期测到抗-HDV IgM,或在恢复期测到抗 HDV IgG。抗-HDV 在感染恢复后一般下降至检测水平以下,没有一种血清学指标能持续存在提示病人既往感染过 HDV。HBV-DV 合并感染时只有 25%的患者可以从血清中测出丁型肝炎抗原(HDAg)。当 HDAg 可以测出时,它也往往随着 HBsAg 的消失而消失,大多数病人不发展为慢性感染。现在美国和欧洲已不能购到商品化的抗-DV IgG 检测试剂,因此不能对诊断进行确认。而抗-HDV IgM、HDAg 和 HDV RNA(PCR 方法)检测试剂也只能在研究性的实验室获得。

(2)重叠感染时的血清学:当慢性 HBV 感染者重叠感染 HDV 时,一般有以下几个血清学特点:①当血清中出现 HDAg 时,HBsAg 滴度开始下降。②血清中始终可以测到 HDAg 和 HDV RNA,因为慢性 HDV 感染一般总是发生在 HDV 重叠感染的情况下。③可测到高滴度的抗-DV IgM 和 IgG,其持续时间不确定。HBV 的复制一般受到抑制。

5. 行 HDV 感染的处理:

目前没有特异性的治疗。有些成功的病例报道用病毒 DNA 聚合酶抑制剂 foscarnet 治疗。

6. 预防:①用 HBV 疫苗预防 HBV—HDV 合并感染;②HBV 感染 HBV—HDV 重叠感染(HBV infection HBV HDV superinfection);③对慢性乙肝患者进行教育减少危险行为。HDV 的合并感染可通过对 HBV 的暴露前和暴露后的预防接种而获得预防。

7. 展望:目前还不知道是否还会有新的丁型肝炎抗原被发现。

8. 进一步的信息

HDV 的 Hyperlinks

(1)CDC info

(2)http://www.who.int/emc_documents/hepatitis/docs/whocdscsrncs20011.html/index.html

七、急性戊型肝炎

1. 发病机制与自然史：戊型肝炎病毒是 Caliciviridae 病毒属的一种 RNA 病毒。同 HAV 一样，其主要特点是自限性。因此 HEV 感染的治疗应当是支持疗法。住院治疗以及药物治疗都不必要，除非是孕妇或有慢性肝病基础的患者。

HEV 感染的潜伏期是 15~60 天，平均 40 天。总的死亡率是 1%~3%，孕妇的死亡率为 15%~25%。HEV 的临床表现同 HAV 一样。

HEV 感染呈自限性，无需治疗

2. 流行病学—流行率和发病率

图 8 HEV 的流行病学

戊型肝炎的地理分布

戊型肝炎的暴发曾在世界很多地区出现过，尤其是在发展中国家卫生条件较差的地方。这些地区的 HEV 宿主还不清楚。人与人之间的散发性 HEV 感染维持了流行时期的传播。但人类以外的 HEV 宿主也是可能的。在美国、欧洲和其他非流行区，未见到过 HEV 的暴发，在健康人群中有很低的抗 HEV 流行率。这些人的感染源不清楚。

(注：HEV 感染的分布图是将可获得的资料概括得出的，每个国家的模式会有不同。)

3 危险因素与传播途径：HEV 主要通过粪口途径传播，粪便污染饮水是导致传播的主要原因。也存在垂直传播，人与人之间的传播可能性很小。血源性传播尚未得到证明。

在亚洲、非洲和墨西哥的很多地区有 HEV 流行。青年人(20~40 岁)最容易被感染。除孕妇外，一般预后良好。

目前还没有 HEV 的暴露前预防

4. 诊断与鉴别诊断：已经建立了 HEV 抗原和 IgM / IgG 抗体的检测方法，但商业化的试剂不能被广泛地获得。大便、胆汁和肝细胞浆中可分离到病毒。已经有了 HEV 的血清学检测。

进一步的信息可从美国 CDC 和 NIH 获得。点击[这里](#)(CDC)。

5. 急性戊型肝炎的治疗：只需要支持疗法。孕妇是特殊的高危人群，当孕妇感染急性戊型肝炎时 15%可能出现暴发性肝衰竭，死亡率很高，据不同的报道约 5%~25%。

妊娠 7~9 个月的孕妇感染 HEV 后死亡率高达 25%

6. 预防

预防 HEV 感染最好的方法是不饮用未经处理的水

避免食用不清楚其是否干净的水或食用冰，以及经饮用水洗过的未煮熟的贝壳类海产品和食品。目前没有商品化的 HEV 疫苗。

7. 展望：饮水安全和良好的卫生设施是根除 HEV 感染的关键。

8. 更多信息

Hyperlinks for HEV

(1)CDC

(2)http://www.who.int/emc_documents/hepatitis/docs/whocdscsredc200112.html/index.html

(3)[Aggarwal,R. AndKrawczynski, K. Hepatitis E: aoverview and recent advances in clinical and laboratoryresearch. J Gastroenterol Hepatol, 15: 9 20,2000](#)

(4)http://www.who.int/emc_documents/hepatitis/docs/whocdscsredc200112.html

[/surveillance/epidemiology\[ZZ\]map.html](#)

9. 总结:

戊型肝炎每年都有流行,经常发生在雨季,主要与粪便污染饮用水有关。也有些是因食物污染导致的流行(生的或未加工的贝壳类)。东南亚、亚洲中部、中东、北非和西非、北美都报道过流行性和散发性戊型肝炎。戊型肝炎的流行常常发生在热带地区,较少发生在温带。最初的证据表明埃及和印度的急性肝炎中高达 40%以上是戊型肝炎,而有些国家如沙特阿拉伯、越南、印度尼西亚、马来西亚和尼泊尔的急性肝炎则有 70%是戊型肝炎。

八、参考文献

1. EASL HBV 共识
2. NIH HCV 共识
3. BMJ 2001; 122; 151; 急性肝炎
4. DLavanchy; Journal of Gastroenterology and Hepatology; 2002; 17; s452 s459

九、常用网站

The American Association for the study of Liver Diseases

www.aasld.org/

The virus Hepatitis Network

www.hepnet.com

The American Liver Foundation

www.liverfoundation.org

American College of Gastroenterology

www.acg.gi.org

American Hepato Pancreato Biliary Association

www.ahpba.org

European Association for the Study of the Liver

www.easl.org

International Liver Transplantation Society

www.ilts.org

Hepatitis Foundation International

www.hepfi.org

The Viral Hepatitis Prevention Board

www.vhpb.org

SIGN (Safe Infection Global Network)

www.infectionsafety.org

十、“急性肝炎”编写组与 OMGF 指南编写组(名单略)

十一、来自您的问题与反馈

欢迎评论

实践指南委员会欢迎您的任何评论和问题。您认为我们忽略了什么方面了吗?请告诉我们您的经验。点击下键,让我们知道您的观点。我们携起手来会做得更好。

收稿日期: 2003 12 10