

病毒性肝炎的病因学和免疫预防问题

王用楫

(北京生物制品研究所, 北京)

已知有多种病毒能引起肝炎。一般病毒性肝炎是指甲型肝炎(甲肝)和乙型肝炎(乙肝)。甲肝就是众所周知的传染性肝炎, 乙肝本来称为血清性肝炎。

十年前对病毒性肝炎的一些认识, 主要是从临床学、流行病学、病理学及试验方面获得的。近十年来, 由于乙肝抗原^[1]的发现、研究和应用, 促进了对乙肝的了解, 又进一步推动了对乙肝的研究。乙肝抗原是乙肝患者血清中发现的一种特异性抗原物质。在研究乙肝抗原的启示下, 最近已有关于甲肝抗原的报道, 其应用价值尚待实践证明。肝炎病原到目前还没有分离、培养成功, 又缺乏敏感的普通动物实验模型, 因而肝炎病的特异性诊断、发病机理、免疫、特异性预防等问题, 远远没有得到彻底解决。

本文简单介绍这两型肝炎及其抗原, 讨论有关肝炎病原、发病机理、免疫预防等问题。

一、两型肝炎

传染性肝炎和血清性肝炎这两个名词起源于四十年代。当时只认识到前者有明显的传染性, 可造成较大范围的流行, 后者是由输血及血液制品, 或注射时污染而引起的。现在看来, 这两个名称都不符合在流行病学上的真实情况, 改名为甲型、乙型肝炎较为恰当。

根据命名标准不同, 甲肝在文献上曾被命名为短潜期肝炎、HAA 阴性、Au(0) 肝炎或 MS-1 肝炎; 乙肝则称作长潜期肝炎、HAA 阳性、Au(1) 肝炎或 MS-2 肝炎。

依两型肝炎在流行病学上的相应特点, 甲型多为流行性, 地方性; 而乙型为地方性、散在性。但亦有例外, 如在第二次世界大战期间, 美帝在使用黄热病疫苗大量免疫人群时, 曾发生大量乙肝病例^[2]。这是因为当时使用的疫苗内加有人血浆

作为病毒的稳定剂, 所用血浆污染有乙肝病毒。

乙肝无季节性流行, 甲肝则有, 特别在温带地区季节性流行明显。在侵染对象方面, 乙肝在各年龄组间无大差别, 甲肝的发病率则随年龄增加而递减。

传播途径, 甲肝有二: 粪-口为主, 输血或注射居次, 水、食物、饮料污染均可造成流行, 直接或间接接触亦可传播; 以往认为乙肝的传播只有输血或注射污染一途, 近十年来流行病学和实验观察^[3]说明, 密切接触、粪-口途径亦可传播, 最近又提出, 吸血昆虫叮咬、母子间垂直感染, 也有传播可能。

输血或注射时的污染, 果真是传播乙肝的唯一途径吗? 这就提出了一个问题: 在临床中采用输血或注射作为治疗手段之前, 乙肝病毒在人群中间是如何衍续的呢? 过去虽曾提出过这样或那样的假说, 但都没有证实。在证明密切接触、粪-口途径可能传播乙肝的基础上, 又根据一些试验结果, 可以设想: 乙肝病毒在人群中间的衍续, 主要是靠接触或粪-口传播的。通过这一途径传播的受染者, 症状轻, 多属隐性感染或轻型感染, 因而难于发现, 以往未被注意。自采用输血用于治疗病疾以来, 乙肝病毒随污染血液或血液制剂进入机体的剂量, 千百万倍高于粪-口或接触传播, 从而临床出现症状重笃的血清性肝炎, 显性黄疸者较多, 易为人们注意。由此可以认为: 接触或粪-口途径是传播乙肝的自然或通常途径, 而输血传播则是一种人为的或特殊的途径。

感染甲肝的病人恢复健康后, 机体可获得明显的免疫力; 而乙肝患者恢复健康后, 过去认为似乎不产生免疫力, 随着检查乙肝抗体敏感方法的建立, 已逐步认识到, 乙肝病愈后亦可产生一定的

本文于 1976 年 7 月 10 日收到。

表 1 甲型、乙型肝炎比较

比较项目	甲型肝炎(HA)	乙型肝炎(HB)
命名标准 流行病学 有无伴随抗原 潜伏期 Krugman 标准	传染性肝炎 (IH) HAA 阴性或 Au(0) 肝炎 短潜期肝炎 MS-1 肝炎	血清性肝炎(SH) HAA 阳性或 Au(1) 肝炎 长潜期肝炎 MS-2 肝炎
流行病学特点 流行性质 季节性 侵犯对象 传播途径 感染后免疫力 丙种球蛋白预防	流行性、地方性 秋冬(温带) 婴儿>儿童>成人 (1) 粪-口主要 直接: 密切接触 间接: 水、食物、阴沟泥 (2) 注射次要 明显存在 有效	地方性、散在性 全年 各年龄组 (1) 输血、注射(人工感染肝炎) (2) 密切接触或粪-口(自然感染肝炎)间接接触或其它途径(自然感染肝炎?) (3) 吸血昆虫(可能?) 不及甲型明显 对输血后肝炎似无效或效差, 对自然乙肝可能有效
临床鉴别要点 潜伏期 发病 发热 38℃ 以上 病情 转氨酶升高 麝浊试验 IgM 水平 乙肝抗原检查	15—50 (平均 30) 天 突然 多见 比较缓和 持续短暂 1—3 周 多增加 多增加 阴性	60—160 (平均 90 天) 徐缓 少见 比较严重 持续长久 1—8 月或以上 有黄疸时增, 无时正常 有黄疸时增, 无时正常 短暂阳性或持续阳性

免疫力。

两型肝炎的命名标准、流行病学特点及临床鉴别要点见表 1。

二、肝炎抗原

(一) 乙肝表面抗原

病毒性抗原的应用, 通常在病毒培养成功之后。十年前已发现乙肝表面抗原, 而乙肝病原迄今未培养成功。1964 年曾在人类血清 β -脂蛋白同种异型 (allotype) 沉淀素的研究过程中偶然发现一种沉淀原。沉淀素(抗体)来自一例多次受血的血友病患者的血清, 相应的沉淀原(抗原)则含于一位澳大利亚土著的血清中。因而最初将此沉淀原命名为澳大利亚抗原, 简称澳抗 (Au(1))^[4]。1967 年观察到此抗原与病毒性肝炎有伴随性, 故不称为肝炎伴随抗原 (hepatitis-associated antigen),

缩写成 HAA。

经反复观察和实验, 证明 HAA 只伴随于乙肝。为避免肝炎伴随抗原一词与甲肝或今后再发现的其它型别肝炎的抗原混淆, 1973 年世界卫生组织建议, 把 HAA 正式命名为乙肝抗原 (HB_sAg), 相应的抗体称作抗乙肝抗原抗体 (抗 HB)^[5]。其后又发现某些 HAA 颗粒的内核中另有核心抗原, 再将 HAA 正式命名为乙肝表面抗原 (HB_sAg), 相应的抗体称为抗乙肝表面抗原的抗体 (抗 HB_s)。

根据现有资料, 可以认为, HB_sAg 是乙肝感染者血清内出现的一种特异性抗原物质, 结构像病毒粒子 (Virion) 的外壳, 是一种脂蛋白颗粒性物质。电镜检查显示三种颗粒: (1) 小球形, 直径 20 毫微米, 表面似病毒颗粒亚单位, 最多见; (2) 长杆形, 直径 20 毫微米、长度高达 230 毫微米, 颇似一个透孔的长袋装满一串小球形颗粒, 经

乙醚处理,长杆形即分散成小球形,同时抗原滴度增高;(3)大球形,即 Dane 氏颗粒,直径 42 毫微米,出现于某些病例的某段时期,与前两种颗粒同时存在,数目比小球形的少得多。免疫电泳证明,抗 HB_s 能使三种颗粒凝集成团,说明三者的抗原性相同。

用于检测 HB_sAg 的抗 HB_s, 最初来自反复受血的血清,以后采用以纯化 HB_sAg 免疫各种实

验动物所制得的抗 HB_s 血清。近年北京生物制品研究所已制成马匹抗 HB_s 血清^[6], 以适应越来越多的需要。

为检测 HB_sAg, 早期采用琼脂扩散法、对流电泳法和补体结合法等, 以后又发展和建立了反向被动血法^[7]等比较敏感的方法。各种方法的特点比较见表 2。

最近以放射性碘标记的纯化抗 HB_s, 置于对

表 2 乙肝表面抗原检查方法比较

方 法	敏 感 性	特 异 性	试验时间(小时)	复 杂 性	费 用 高 低
免疫扩散	低	高	24	最低	低
对流电泳	中等	高	1—2	低	中等
补体结合	中等	中等	18—24	中等	中等
反向被动乳胶	中等	最低	1/6—1/4	低	低
免疫粘连	高	低	2	中等	低
反向被动血凝	高	低	2	最低	低
放射免疫	最高	低	4—72	中等	高

流电泳样品孔中,与待检样品进行 HB_sAg 检查,最后利用抗 HB_s 中碘的放射性使沉淀线在 X 射线底版上自显影,称为放射免疫自显影对流电泳法。操作时间比放射免疫法缩短 1/4—1/3, 敏感性比对流电泳法高 200—1600 倍^[8]。

现已公认 HB_sAg 有四个亚型——adr、adw、ayr、ayw, a 代表各亚型所共有的型别抗原决定簇, d 和 y^[9], r 和 w^[10] 为先后发现的不会同时存在的两对亚型抗原决定簇。但这两个系统间却不排斥, 亚型 ayr 极为罕见, 新几内亚曾有发现。这 4 种亚型的地域性分布见表 3。

表 3 乙肝表面抗原亚型地域性分布

亚 型	分 布 区 域
adr	广泛。远东、东南亚最多见,美、欧次之。
adw	广泛。美洲、北欧西欧最多见,亚洲次之。
ayr	罕见。远东、太平洋地区发现 12 例。
ayw	广泛。非洲大部、地中海沿岸、中东、亚洲次大陆。

早期用琼脂扩散、对流电泳、补体结合等方法检查乙肝恢复者的抗 HB_s, 阳性率很低,近年相继建立了敏感方法,阳性率明显提高(表 4)^[11]。不同地域或人群中抗 HB_s 阳性率的检查,将会为乙

表 4 乙肝抗体(抗-HB_s)检查方法敏感性比较

方 法	相对敏感性	不同人群抗体阳性率(%)		
		供 血 者	血友病患者	乙肝恢复者
免 疫 扩 散	1	<1	20—30	1
对 流 电 泳	1—4	<1	40—50	1
补 体 结 合	2—10	<1	15—20	1
被 动 血 凝	千—万	3—5	75—80	70—80
固 相 放 射	千—万	5—7	75—80	70—80
放 射 沉 淀	万—10 万	10—15	80—85	75—85

肝流行病学提供重要资料。

(二) 乙肝表面抗原的应用

临床上检出 HB_sAg 可对乙肝进行确诊,特别

是在其急性期,当然同时还必须结合症状、体征和肝功能检查结果。

正常人群中 HB_sAg 携带率有地域性差别。

居住在热带或亚热带的人携带率较高。其原因可能与多发生寄生物感染、特别是疟原虫感染而导致的免疫反应缺陷有关;也可能与吸血昆虫携带 HB_eAg, 使热带幼儿在细胞免疫功能尚未发育完成时已多次接触过 HB_eAg、从而产生慢性感染有关。

同一地区健康人群 HB_eAg 携带率,男高于女,幼儿高于成人,有家族聚集性。在乙肝感染或 HB_eAg 携带追踪观察中,已证明受血者与供血者间,家庭或单位中续发和原发病例间、病人和医务人员间,所携带 HB_eAg 的亚型都是一致的。

已经证明排除 HB_eAg 阳性的血源,可大幅度降低输血后肝炎发病率,当前筛选阴性供血者已成为选择血源的常规检验步骤。

已知多种体液或分泌物可含有 HB_eAg,这就为密切接触,包括性接触和母子间垂直传播乙肝,提供了观察依据。但各种分泌物在流行病学上所起的传播作用如何,尚待累积更多资料,才能正确估价。

在自然界或实验室试验均已证明蚊虫可携带 HB_eAg。由昆虫叮咬能否传播乙肝,传播系机械传递或系生物学病媒作用等问题,必须有足够的资料方可解答。

(三) 乙肝核心抗原

前述 HB_eAg 大球形颗粒,经去垢剂处理,即

剥脱外壳而暴露出直径为 27 毫微米的抗原核心^[12]。核心的形态类似鼻病毒,抗原性不同于外壳。此核心就是乙肝核心抗原 (HB_cAg)。在乙肝恢复者中可找到能凝集 HB_cAg 而不凝集 HB_eAg 的抗血清 (抗 HB_c)。

用较敏感的方法在急性或慢性乙肝感染者的血清中可检测出游离的 HB_cAg,慢性乙肝患者的血清有较高滴度的抗 HB_c。以荧光标记抗 HB_c和抗 HB_e,曾观察过两种相应抗原在乙肝病例肝穿刺标本中肝细胞内的定位^[13],结果表明 HB_cAg 在核内,HB_eAg 在浆内。由此推想,HB_cAg 和 HB_eAg 分别在受染细胞核和浆内形成,HB_cAg 由核内释放到浆内为 HB_eAg 所包围,最后结合成大球形颗粒,它可能就是完整的乙肝病毒,而浆内形成的 HB_eAg 过剩,无足量的 HB_cAg 与之装配成套,结果以“剩余物资”的方式释放至血液中,这就是泛滥在血液循环中的小球形和长杆形颗粒。

补体结合法和对流电泳法可用于检测肝细胞内的 HB_eAg,而补体结合法也可以测出抗 HB_c。乙肝急性期 HB_eAg 未消失前常可测知抗 HB_c,其滴度在恢复后通常下降;HB_eAg 持续携带者中一般抗 HB_c 滴度高;抗 HB_c 的出现与乙肝病毒的复制有关。不同病程中,HB_cAg 与 HB_eAg 或 HB_e 三者的出现与否,就现有知识所能作出的临床解释见表 5^[14]。

表 5 血清中测知抗 HB_c 与 HB_eAg、抗 HB_e 存在的关系

HB _e Ag	抗 HB _e	抗 HB _c	临 床 解 释
+	-	-	急性乙肝早期。
+	-	+	(1) 急性乙肝晚期; (2) HB _e Ag 持续携带者。
-	+	+	急性乙肝恢复期。
-	+	-	(1) 乙肝恢复期晚期; (2) 再接触 HB _e Ag 未再受染。
-	-	+	(1) 乙肝恢复期早期; (2) 病毒持续携带者而含有可测知的 HB _e Ag (推测)。

据初步观察结果可以认为,当不能测出 HB_eAg 时,抗 HB_c 可作为慢性乙肝指标之一。使用 HB_eAg 阴性而抗 HB_c 阳性供血者的血液进行输血 1-2 次,即可引起输血后肝炎。就目前所知,抗 HB_c 出现表明病毒在复制而非疾病在恢复,抗 HB_c 与抵抗感染无关。近来又发现存在于血浆中的 DNA 多聚酶与抗 HB_c 有伴随性^[14],据此,抗 HB_c

或 DNA 多聚酶的检出都意味着病毒在活动,将来可以用来制定疫苗是否灭活的标志。

DNA 多聚酶伴随于 HB_eAg,说明 HB_cAg 可能具有合成 DNA 的模板,因此推断乙肝病毒可能属于 DNA 病毒。

(四) e 抗原

1972 年在 HB_eAg 阳性血清中发现了另一种

抗原,称之为 e 抗原^[13]。在进行免疫反应时,两种 HB_eAg 阳性血清间形成一条沉淀线。e 抗原的本质尚不了解,但最近研究资料证明,它常同 HBV 多聚酶同时存在,因此多出现于慢性活动性和持续性肝炎,e 抗原阳性血清含有高浓度的大球形颗粒。曾报道 10 名 HB_eAg 阳性而 e 抗体亦阳性的供血者,供血 95 次(每次 500 毫升)而未引起一例输血后肝炎;e 抗原阳性的慢性 HB_eAg 携带者可能是真正的健康携带者。根据 e 抗原大球形颗粒、DNA 多聚酶存在与否,可以将无症状 HB_eAg 携带者区分为传染携带者和真正健康携带者两大类^[14]。

(五) 甲肝抗原

与乙肝比较,对甲肝的研究,由于缺乏相应的抗原,进展受到了阻碍。1971 年以来,应用免疫电镜术已在一些急性甲肝患者粪便过滤物中发现了与 HB_eAg 性质不同的病毒样颗粒性抗原^[17,18,19]。所用抗体成为反复受血的血友病患者及甲肝恢复病人的血清,或为以所得的抗原注射实验动物而得到的免疫血清。这类来自甲肝病人急性期粪便的类似病毒粒子的抗原、暂名为甲肝抗原。各报告所述抗原颗粒大小不一,同样大小颗粒中还有“空”与“实”的差别^[19]。对甲肝抗原-抗体系统的研究,如进一步发展,常规的简单试验方法用于检查抗原、抗体,无疑将会促进对甲肝的了解。

三、肝炎病原问题

肝炎的病原问题迄今尚未解决。现就有关病毒分离、动物传递和人体观察的资料简述如下。

(一) 病毒分离

40 年代初期证实肝炎病原的过滤性后,曾用鸡胚来分离肝炎病毒;50 年代以来,在细胞培养物用于繁殖小儿麻疹、麻疹等一系列病毒的推动下,相继采用了各种细胞来分离肝炎病原。从鸡胚、细胞培养中得到了一些毒株,但未能证实它们是肝炎的病原。

自 HB_eAg 检查方法建立后,从乙肝病理材料分离肝炎病原,已有一些初步成功的报道。如接种 HB_eAg 阳性血清至人胚肝细胞培养物^[20,21,22]、人胚肝器官培养物^[23]、人淋巴腺器官培养物^[24]、培养在鸡胚绒毛尿囊膜上的人胚组织片^[25]、恒河猴肝器官培养物^[26]等材料中,细胞可逐步出现

HB_eAg。这主要是靠免疫荧光术证明的,也有用补体结合法和琼脂扩散法检测的。但这些材料受染范围极为局限,未能发生病变,且难于传代。HB_eAg 阳性^[27,28]和阴性^[29]血清接种至二倍体细胞,以新城鸡瘟病毒作为被干扰病毒,在细胞片上出现血吸阴性区,表明分离出一种病毒,有相当滴度,且 HB_eAg 能阻止血吸阴性区的产生,即 HB_eAg 有阻碍病毒中和的作用。但未见进一步报道。

以细胞或器官培养物分离甲肝病原迄今未获成功。以往声称培养成功的甲肝病原,未经证实。

(二) 动物传递

各种实验动物,包括灵长类,在发现 HB_eAg 前均曾用于传递肝炎病原,但未获得阳性结果。某些动物中虽有自然病毒性肝炎,如狗肝炎、小鼠肝炎、鸭肝炎等,但在病原学上与人的肝炎无关。

有人设想先用皮质激素处理动物以减少其抵抗力,或用化学品处理动物使其肝脏预先受到损害,然后接种肝炎病理材料,也都没有得到满意的肝炎动物模型。

60 年代以来实验室使用猩猩日益增多,在经常与猩猩密切接触者中有肝炎的局限流行。最近发现自然界新捕获的猩猩中,25%有抗 HB_e,多年笼养的,其抗 HB_e 阳性率随年龄而增长,10 岁以上者,有 83% (28/34) 为抗 HB_e 阳性^[11]。它对甲肝有敏感性,静脉注射甲肝急性期患者血清或口服急性期患者粪便后,可表现肝炎的生化和组织学征象,某些动物个体中还排出病毒样颗粒。

通过实验初步证明,猩猩可以作为乙肝自动免疫、被动免疫、检查疫苗的动物模型。用四个亚型病毒进行静脉接种均可侵染,全部出现晚期抗体反应,80% 以上有早期抗原血症,抗原亚型和接种物型别相同,转氨酶半数以上升高,其敏感性与人类相若。猩猩恢复健康后获得了对同种或不同亚型病毒再感染的抵抗力。

由于猩猩来源短缺,难于广泛使用;恒河猴易得,但不及猩猩敏感,有事先感染疟原虫而增强恒河猴敏感性的报告,应继续探索。

新近报道,以同时患有慢性虹膜睫状体炎的血清 HB_eAg 阳性慢性活动性肝炎病人的眼房水直接接种到小鼠肝内,可诱发小鼠 HB_eAg 阳性的慢性致死性肝炎^[29]。此项发现如被证实,则将为研究乙肝开辟广阔前途。

1958年开始用狨*传递甲肝病原,仅少数动物肝脏有发生病变,1967年证明静脉感染该病原后肝病理和转氨酶变化同肝炎患者,病毒有一定滴度,并可以在狨间传递。此病毒究竟来自人类抑或狨曾有争论。1973年从甲肝早期病例中用狨分离出 CR326 毒株,且证明该毒株能为恢复期血清、人免疫球蛋白所中和^[30]以后,可以认为狨可以作为甲肝的动物模型。用受感染的狨肝制备甲肝抗原,以补体结合^[31]、免疫粘连^[32]技术可检测甲肝恢复期血清抗体及不同人群的抗体阳性率,这表明有可能应用于疾病诊断、流行病学观察、细胞培养物中分离甲肝病毒的检查指标,但狨的来源有限,难于推广。据由狨分离的甲肝病原性质^[33],它可能属于 RNA 病毒,为球形,直径 27 毫微米,看来和肠道病毒有关,与乙肝病原无涉。

(三) 流行病学观察

早在 40 年代已经认识到有两种在流行病学和免疫学上不同的型别。自从 HB_sAg 发现、研究和应用以来,通过人群观察,对病毒性肝炎已获得不少新的了解。以前所谓的传染性肝炎中,只有一部分确是甲肝,还包括一部分没有输血或注射史的乙肝;血清性肝炎只代表输血或注射后的乙肝,实际上是人工传播的那部分乙肝。随着检查甲肝抗原、抗体方法的建立,制备乙肝抗原、抗体方法的改进,以及流行病学资料,越来越像是:两型肝炎病毒感染中都有不少隐性感染或亚临床感染,急性肝炎大部分自愈而获得相当水平的对本型病毒的特异性免疫,乙肝在急性期过后,小部分病例可转为慢性,甲肝转慢性者更少或极少,乙肝转慢与机体表现免疫病理有关。部分慢性乙肝是否与肝硬化、肝癌有关的问题已经提出,接触乙肝后不论有无临床病史均可成为 HB_sAg 持续携带者。

四、肝炎的发病机理

(一) 肝炎病毒在体外的循环

甲肝病毒在体外循环与脊髓灰白质炎病毒基本相似,是粪-口间的循环。可由共同传染源,如污染的食物、水、饮料引起流行,密切接触亦可传播。个人卫生和环境卫生直接影响这一基本循环。病者血和健康者血之间是另一个循环,但在疾病传播上所起的实际作用远较以往所推想的为低;这是由于甲肝病毒在血中持续的时间远较乙肝病毒

为短、健康病毒血症携带者不多的缘故。

以往认为,乙肝病毒仅靠病者血与健康者血间的循环,除输血或注射污染的血液制剂外,注射器、针头的污染,手术器械消毒不彻底亦帮助病毒循环。现在认为,密切接触,粪-口之间,甚至吸血昆虫也可能使病毒循环。特别是家庭接触越来越像是自然乙肝病毒循环的主要途径。

(二) 甲肝发病机理

甲肝和脊髓灰白质炎都是经口传染,这两种疾病主要都是侵犯儿童,而且患者病后都获得明显的体液免疫。正常人球蛋白对二者都有被动防病效果。甲肝病原在机体内的发病机理与脊髓灰白质炎也极可能类同。早经证明,脊髓灰白质炎病毒侵入机体是先在肠局部淋巴结繁殖,繁殖的病毒进入血管出现第一次病毒血症,病毒在全身网状内皮系统内进一步繁殖,再进入血管出现第二次病毒血症,最后侵犯靶器官——脊髓和脑,此时出现中枢神经症状。而甲肝病毒侵犯机体的过程,推想是与脊髓灰白质炎相似,惟最终侵犯的靶器官为肝脏。

急性全身性病毒感染的发病机理,可理解为病毒侵袭与机体防御二者相互制约的过程。随病毒侵袭力的大小与机体防御力的强弱,来决定病毒侵犯到哪个部位中止。依病毒中止部位(侵犯程度)不同,可使机体表现隐性感染(亚临床感染)或临床感染。已知脊髓灰白质炎感染大都属于隐性,有临床表现的病例在受染者中不足 1%,这表明病毒到达靶器官前大都已为机体所消灭。从正常人球蛋白有被动防病效果,以及最近用狨肝制成甲肝抗原测知不同地区健康人群的甲肝补体结合^[31]和免疫粘连^[32]的特异性抗体阳性率,都支持甲肝有隐性感染存在,但在全部感染中所占比例多大,有待广泛建立特异性血清学检查后才能测知。

对甲肝发病机理的切实了解,必须等病毒分离成功、反复观察动物模型感染情况后才有可能。

(三) 乙肝发病机理

这个问题非常复杂,根据目前积累的资料,个人认为:乙肝病毒感染是波及多种器官的一种慢性疾病^[34];与一般熟知的急性病毒感染不同,乙

* 南美洲产的一种小猴。

肝病毒的致病作用不在于病毒直接攻击破坏细胞；乙肝的发病机理在很大程度上涉及免疫病理的范畴。

乙肝潜伏期长久，在此期间有病毒血症，血液中可检出 HB_sAg、抗 HB_s、二者形成免疫复合物^[34]。慢性患者的病毒血症持续时间可达数年，而疾病表现未必严重。免疫电镜术检查证明乙肝病例的肝细胞浆、胞膜、胞核中有 HB_sAg-抗 HB_s 的免疫复合物存在。在肝外，免疫复合物出现在淋巴结和脾内的生发中心 (germinal center)、血管内膜、肾小球。在组织病理学上同时发现生发中心活跃、节结性多发性动脉炎和小球性肾炎。肝细胞有不同程度的变性和坏死。肝损害程度与肝内免疫复合物的量成正比，而与肝外部位的量成反比^[11]；最显著的肝外病变和轻度慢性肝炎并存，肝细胞内产生大量 HB_sAg。已知有一些疾病的发病机理与抗原抗体复合物有关，如血清病，临床上表现为关节炎、关节痛、皮肤发疹、荨麻疹、发热等。而乙肝的一部分临床表现也类似。这些表现与抗原抗体复合物有关。形成复合物是一种免疫现象，属体液免疫范畴。据此，可以认为抗体或体液免疫在乙肝发病机理中有一定作用。

急性肝炎中，抗 HB_s 水平上升和血清补体水平下降与 HB_sAg 滴度降低同时出现，表明 HB_sAg 是通过形成免疫复合物而被清除的。前驱期中，有些病人表现一系列类似血清病的综合症——关节痛、关节炎、荨麻疹。这些表现与肝炎症状同时出现，符合于肝损害的发病机理与有关乙肝病毒抗原抗体反应的假说。受染肝细胞表面上形成免疫复合物可导致一系列致病作用，在结合补体、白血球溶酶体和趋化性损伤后，可使肝细胞损伤。血中复合物再使损伤加重。慢性肝炎中，HB_sAg 自肝细胞反复释放，加上持续发生抗原抗体反应，致使类似的病理变化持续不断。

最近以 HB_sAg 存在条件下，特异性体外细胞免疫的检查方法，即淋巴细胞转化和白血球游走抑制试验，已经证明：大多数乙肝病人表现白血球游走受 HB_sAg 的抑制，一般经过是：急性期抑制显著、恢复期稍次、病后三个月抑制消失；相当多的 HB_sAg 阳性的慢性活动性肝炎病例表现游走抑制，而慢性迁延性肝炎病例中则少见；游走抑制和淋巴细胞转化或淋巴细胞转化常见于乙肝恢

复后病人，不见于 HB_sAg 健康携带者，常见于乙肝实验室工作者，但其血中未发现 HB_sAg 及抗 HB_s，或仅找到抗 HB_s^[11]。

以上的设想可能解释一部分病例，近年来以细胞免疫为基础提出的乙肝发病机制假说^[54]，受到了相当的重视。这个假说认为：细胞免疫功能低下的机体容易成为 HB_sAg 携带者；病毒侵犯肝细胞使肝细胞表面带有病毒的抗原性，血液中经病毒抗原致敏过的特异性 T 细胞能识别带有病毒的细胞，从而使受染病毒的细胞破坏、消灭。如果受染病毒的细胞不多，即可帮助疾病自愈，像隐性或轻型肝炎。反之，如果大量细胞受染，免疫机能可将大量细胞破坏，从而转氨酶上升、出现黄疸、导致不良后果。

此外，肝细胞的脂蛋白抗原，也不能忽视，也可能是细胞损伤的一个原因。

总的说来，乙肝临床表现多种多样，发病机理比较复杂，远未彻底了解；但免疫病理参与作用是无疑问的。可以认为：急性肝炎见于免疫反应正常的机体，急性肝细胞损伤通常可完全恢复，病毒可全被清除，预后良好。暴发性肝炎的发生可能是严重的 Arthus 氏样反应，即 III 型超敏反应，可使患者迅速死于急性肝坏死。健康携带者可能缺乏体液和细胞免疫反应，大量长久携带病毒或 HB_sAg 而无肝细胞损伤。而慢性肝炎的机体内长久携带小量病毒，免疫功能有一定缺陷，肝细胞有慢性或进行性损伤。

五、免疫防治问题

病毒性肝炎是一种常见病、多发病，病程长，占病院床位多，严重影响人民健康，不利于社会主义建设，因此特异性免疫防治问题亟待解决。

(一) 被动免疫

1. 甲肝的预防：儿童发生甲肝病多，发病率随年龄增加而降低。这表明在首次感染后产生持久的免疫力。一般成人丙种球蛋白含有甲肝特异性抗体，在接受注射者中显有抗甲肝的被动免疫作用。这是由于成人在成长过程中曾多次接触过甲肝病毒，主要是轻型或隐性感染。丙种球蛋白用于预防肝炎虽有 30 年的历史，由于甲肝病原没有分离成功，尚无定量检查其中特异性抗体的方法。最近已有用受染甲肝病毒的猴肝所制备的甲

肝抗原,由补体结合或免疫粘连试验测知一般丙种球蛋白中甲肝抗体水平的报告。但猴的来源有限,难于广泛应用。

2. 乙肝预防: 与乙肝病原接触后获得的免疫力没有甲肝那样明显,以往用成人丙种球蛋白被动免疫来预防乙肝,结果很不一致,有时象是有效,有时却又无效。近年以敏感方法检测,得知一般成人丙种球蛋白有低水平的抗 HB_s, 用来预防日常生活接触或轻度感染可有保护效果^[34];至于预防大量病毒感染,如输血后肝炎,则必须使用高抗体水平的血清,才可能收效^[37]。

3. 乙肝治疗: 抗 HB_s 被动血凝滴度 1:8000 的血清,用于治疗 6 例慢性活动性肝炎患者,均无疗效^[38];对肝昏迷或昏迷前 (precoma) 伴有暴发性肝炎病例,以 500 毫升含有抗 HB_s 的人血浆治疗,8 例中 5 例生存,虽然该试验未设对照组,看来似有效果,作者认为效果与早期使用和妥善护理有关^[39];用乙肝免疫球蛋白 (抗体被动血凝滴度达 10—100 万),并不能增加急性暴发型肝炎患者的生存数^[41];出生后感染肝炎病毒的婴儿,给以自其母亲淋巴球制备的转移因子,在使其 HB_sAg 和转氨酶水平迅速中等度增加后,肝功能转为正常,HB_sAg 滴度降低 95%^[40]。转移因子似乎有效,这表明细胞免疫能制约乙肝病毒的感染。转移因子发现者 Lawrence 氏认为,转移因子用于治疗 HB_sAg 持续携带者或慢性肝炎患者时,应该慎重。

(二) 被动自动免疫

1. 甲肝被动自动免疫: 混合球蛋白对预防甲肝最为有效,常用于肝炎患者的密切接触者或到肝炎流行区的旅行者。此种被动免疫效果往往可持续数月,其作用很可能是一种被动自动免疫作用。此种作用就是免疫球蛋白与接触的甲肝病毒同时在机体内存在而产生的自动免疫力。在免疫球蛋白制约感染发展的同时,病毒仍有适当活动从而产生自动免疫。

2. 乙肝被动自动免疫: 在用特异性抗乙肝免疫球蛋白 (抗 HB_s 被动血凝滴度 1:26 万) 和正常混合免疫球蛋白 (滴度 1:16) 被动免疫预防儿童单位内乙肝效果的观察中,发现特异性球蛋白免疫组中乙肝血清抗 HB_s 阳转率 (8/44) 低于正常

球蛋白组 (18/37)^[36]。这个差别似可说明,正常球蛋白在机体可与乙肝病毒同时存在,在球蛋白制约乙肝病毒感染的同时,病毒仍在活动,引起自动免疫。这里也有被动自动免疫的性质。乙肝的被动自动免疫将来也可能应用于实践中。

(三) 自动免疫

1. 甲肝疫苗: 由于甲肝病毒,已在猴体中分离、培养、传代,且可制成甲肝抗原进行血液抗体检查,理论上已可能制备甲肝疫苗进行免疫试验。实际由于猴的数量少、病毒含量亦低,难于制成灭活疫苗;活疫苗安全检定问题,必须等获得相当多的有关资料后,才能逐步通过试验来解决。乙肝自动免疫研究工作当今的处境,与 40 年末脊髓灰白质炎病毒只能在灵长动物传代而尚未发现能在细胞片上繁殖时的情况相似。必须将猴株甲肝病毒适应至可成功地进行细胞培养或另用细胞片分离、培养甲肝病毒之后,才可得到制备甲肝疫苗的自由。

2. 乙肝疫苗: 与甲肝疫苗一样,乙肝病原在细胞培养中如果分离、繁殖成功,即可制备常规疫苗。在病毒未被分离成功的过渡阶段中,已有人提出利用人源 HB_sAg,来制备灭活 HB_sAg 疫苗的主张。下列一些事实支持这样的设想: 诸如经过加热灭活的乙肝人血清接种人体后,既不引起肝炎,又可获得对乙肝病毒人工攻击的保护;HB_sAg 的来源不算短缺,以微克计的抗原免疫动物即可得到比较满意的抗 HB_s 反应;抗 HB_s 存在与机体对乙肝免疫力或保护力一致;而抗 HB_e 则否;HB_sAg 虽有亚型差异,但相互间有交叉保护;猩猩 HB_sAg 免疫试验中,动物可获得对感染人血清的保护,乙肝病患者极少有再次受到感染的;HB_sAg 通过物理、化学方法处理,可以被降解、纯化,HB_sAg 的小分子多肽具有抗原性,可制成灭活亚单位疫苗;猩猩可用于灭活疫苗检定,DNA 多聚酶、抗 HB_e 的活性是病毒灭活不全的指标。弄清 HB_sAg 化学结构和乙肝发病机理之后,还有制备合成灭活疫苗和病毒减毒疫苗的前景。

最近报道利用免疫吸附技术而纯化的 HB_sAg,经甲醛处理制备了乙肝灭活疫苗,在用此种疫苗接种猩猩证明病毒灭活完全、产生相应抗体之后,免疫了有高度受染乙肝危险性的小量人群;而且获得了血清抗体阳转和免疫人群受到保护的初步

效果^[41]。这些令人鼓舞的结果,确实是乙肝人工自动免疫的良好开端。

六、结束语

甲型和乙型肝炎可能是人类,或包括高级灵长类动物的古老疾病;可以认为输血后或注射后肝炎是乙肝人工感染的特殊情况,在流行病学上与自然传播的乙肝不同。乙肝抗原是研究乙肝的得力指标,甲肝则缺乏类似的指标。慢性乙肝发病机理与免疫病理关系密切,真象尚待探索。肝炎病原分离是关键性问题,病毒体外培养如能成功,对肝炎病的了解和防治,都会有飞跃进展。我们认为肝炎病毒终将会被分离出来。

参 考 资 料

- [1] Blumberg, B. S.: *Bull. N. Y. Acad. Med.*, **40**: 377, 1964.
- [2] Sawyer, W. A. et al.: *Am. J. Hyg.*, **39**: 337, 1944.
- [3] Krugman, S. et al.: *J. A. M. A.*, **200**: 365, 1967.
- [4] Blumberg, B. S. et al.: *J. A. M. A.*, **191**: 541, 1965.
- [5] *WHO Techn. Rep. Ser.*, No. 512, 1973.
- [6] 北京生物制品研究所生物化学室、诊断用品室: *微生物学通报*, **2** (2): 17, 1975.
- [7] 许健音等: *微生物学报*, **16**: 148, 1976.
- [8] 天津市卫生防疫站肝炎小组: *天津医药*, **3**: 358, 1975.
- [9] LeBouvier, G. L.: *J. A. M. A.*, **222**: 928, 1972.
- [10] Bancroft, W. H. et al.: *J. Immunol.* **109**: 842, 1972.
- [11] *WHO Techn. Rep. Ser.*, No 570, 1975.
- [12] Almeida, J. D. et al.: *Lancet*, **2**: 1225, 1971.
- [13] Barker, J. D. et al.: *J. Infect. Dis.*, **127**: 648, 1973.
- [14] Kaplan, P. M. et al.: *J. Virol.*, **12**: 995, 1973.
- [15] Magnus, L. O. et al.: *J. Immunol.*, **109**: 1017, 1972.
- [16] Nordenfelt, H. E. et al.: *Intervirol.* **5**: 225, 1975.
- [17] Cross, G. F. et al.: *Austral. J. Exp. Biol. & Sci.*, **49**: 1, 1971.
- [18] Feinstone, S. M. et al.: *J. Virol.*, **13**: 1412, 1974.
- [19] Zuckerman, A. J. et al.: *Brit. Med. J.*, **1**: 453, 1974.
- [20] Noyes, W. F.: *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, **144**: 845, 1973.
- [21] Zuckerman, A. J. et al.: *Vox Sanguinis Suppl.*, **24**: 123, 1973.
- [22] Shikata, T.: *Jap. J. Exp. Med.*, **43**: 231, 1973.
- [23] Zuckerman, A. J. et al.: *Nature*, **236**: 78, 1972.
- [24] Jensen, A. B. et al.: *Exp. Molec. Pathol.*, **13**: 217, 1970.
- [25] Ananiev, B. A. et al.: *Vopros. Virusol.*, **3**: 304, 1974.
- [26] Taylor, P. E. et al.: *Proc. Canad. Fed. Biol. Soc.*, Vol. 15, Abstr. No. 499, 1972.
- [27] Carver, D. H. et al.: *Am. J. Dis. Child.*, **123**: 413, 1972.
- [28] Berthold, H. et al.: *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, **143**: 698, 1973.
- [29] Johnson, J. A. et al.: *Am. J. Pathol.*, **82**: 85, 1976.
- [30] Mascoli, C. C. et al.: *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, **142**: 276, 1973.
- [31] Provost, P. J. et al.: *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, **148**, 962, 1975.
- [32] Miller, W. J. et al.: *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, **149**: 254, 1975.
- [33] Provost, P. J. et al.: *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, **148**: 532, 1975.
- [34] Brzosko, W. J.: *J. infect. Dis.*, **123**: 251, 1971.
- [35] Dudley, F. J. et al.: *Lancet*, **1**: 723, 1972.
- [36] Szmunness, W. et al.: *New Engl. J. Med.*, **290**: 701, 1974.
- [37] Soulier, J. P. et al.: *Am. J. Dis. Child.*, **123**: 429, 1972.
- [38] Reed, W. D. et al.: *Lancet*, **2**: 1347, 1973.
- [39] Gocke, D.: *New Engl. J. Med.*, **284**: 919, 1971.
- [40] Kohler P. F. et al.: *Clin. Immunol. & Immunopathol.* **2**: 465, 1974.
- [41] Manpas, P. et al.: *Lancet*, **1**: 1367, 1976.