

· 防治方案 ·

病毒性肝炎防治方案

中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会联合修订 2000 年 9 月西安

病毒性肝炎(包括甲型、乙型、丙型、丁型和戊型)是法定乙类传染病,具有传染性较强、传播途径复杂、流行面广、发病率高等特点;部分乙型、丙型和丁型肝炎患者可演变成慢性,并可发展为肝硬化和原发性肝细胞癌,对人民健康危害甚大。

防治病毒性肝炎要贯彻预防为主方针,加强领导,深入宣传,发动群众,搞好爱国卫生运动,采取综合性防治措施。对甲型和戊型肝炎以切断粪-口传播途径为主;对乙型和丁型肝炎以接种乙型肝炎疫苗为主;丙型肝炎则以控制肠道外(如经血)传播途径为主。要力争早发现、早诊断、早隔离、早报告、早治疗和早处理疫点,防止流行,提高疗效。要做好易感人群的保护,减少发病。

病毒性肝炎的预防

一、管理传染源

(一)报告和登记 各级医务人员应依照中华人民共和国传染病防治法,对病毒性肝炎病例作传染病报告,急性病毒性肝炎应做病原学分型报告和统计。慢性病毒性肝炎病例只登记 1 次,1 年复发跨两个年度者不再重复登记。

(二)隔离和消毒 急性甲型肝炎隔离期自发病日起 3 周。乙型肝炎可不定隔离期,如需住院治疗,也不宜以乙型肝炎表面抗原(HBsAg)阴转或肝功能完全恢复正常为出院标准,只要病情稳定,可以出院。对恢复期 HBsAg 携带者应定期随访。对丙型和丁型肝炎的处理同乙型肝炎。戊型肝炎隔离期暂同甲型肝炎。各型病毒性肝炎可住院或留家隔离治疗。病人隔离后,对其居住和活动场所(家庭、宿舍及托幼机构等)应尽早进行终末消毒。基层卫生防疫机构应对肝炎病例进行个案流行病学调查。

(三)有关行业人员肝炎患者的管理 对饮食行业人员和保育员每年作一次健康体检,发现肝炎病例立即隔离治疗。急性肝炎患者痊愈后,半年内无明显临床症状和体征,肝功能持续正常,且肝炎病毒传染性标志阴性者,可恢复原工作。慢性肝炎患者应调离直接接触入口食品和保育工作。疑似肝炎病例在未确诊前,应暂时停止原工作。上述范围的新增人员在参加工作前,应进行健康体检。凡肝功能异常和/或肝炎病毒传染性标志阳性者,不得录用。

(四)托幼机构儿童肝炎患者的管理 托幼机构发现急性病毒性肝炎患者后,除患者隔离治疗外,应对接触者进行医学观察。医学观察范围根据调查后确定。一般以患者

所在班级为主。观察期间不办理入托手续。甲型和戊型肝炎的观察期限为 45 d 乙型、丙型和丁型肝炎暂定为 60 d,对符合出院标准的肝炎患者,尚需继续观察 1 个月,并需持医院出院证明方可回所(园)。

(五)献血员管理 献血员应在每次献血前进行体格检查,检测丙氨酸转氨酶(ALT)、HBsAg 和抗-HCV,凡 ALT 异常和/或 HBsAg、抗-HCV 阳性者不得献血。

(六)HBsAg 携带者的管理 HBsAg 携带者是指 HBsAg 阳性,但无肝炎症状和体征,各项肝功能检查正常,经半年观察无变化者。对这类携带者不应按现症肝炎病人处理,除不能献血及从事直接接触入口食品和保育工作外,可照常工作和学习,但要加强随访;HBsAg 携带者要注意个人卫生、经期卫生及行业卫生,牙刷、剃须刀及盥洗用具等应与健康人分开。

(七)抗-HCV 阳性者的管理 同 HBsAg 携带者。

二、切断传播途径

(一)提高个人卫生水平 利用黑板报、小报、电影、电视、广播等各种宣传工具,广泛开展健康教育。各企业单位应创造条件,提供流动水洗手和洗餐具等,养成食前便后洗手的良好习惯。

(二)加强饮食、饮水、环境卫生管理 饮食行业(包括个体开业户)及集体食堂应认真执行《中华人民共和国食品卫生法(试行)》,尤其要做好食具消毒,食堂、餐厅应实行分餐制或公筷制。要加强生食水产品的卫生监督,加强对产地水域的卫生防护,防止被粪便和生活污水污染。要掌握产地病毒性肝炎流行和水域污染情况,以及运输、销售过程中的卫生问题。一旦发现有污染可能,应立即采取相应措施。于短时期内供应大量贝壳类水产品时,应留样以便查考。

要加强水源保护,严防饮用水被粪便污染,对甲型和戊型肝炎流行区的井水、缸水、涝坝水,须用漂白粉消毒,余氯应保持在 0.3 mg/L 以上。中小学校应供应开水,学生自带水杯。

要做好环境卫生及粪便无害化处理。医疗单位中的粪便及污水须经消毒处理后,方可排入下水道,废弃物应及时焚毁。

(三)加强托幼机构卫生管理 托幼机构要建立切实可行的卫生制度,严格执行对食具及便器的消毒制度,儿童实行一人一巾一杯制,认真执行晨检或午检。对托儿所应

注意尿布消毒。各班级使用的玩具应严格分开。发现肝炎患者,应立即隔离并及时报告有关防疫部门,对所在班级进行消毒及医学观察。

(四) 各服务行业的公用茶具、面巾及理发、刮脸、修脚等用具应做好消毒处理。

(五) 防止医源性传播 各级医疗卫生单位应加强消毒防护措施。各种医疗及预防注射(包括皮试、卡介苗接种等)应实行一人一针一管,各种医疗器械及用具应实行一人一用一消毒(如采血针、针灸针、手术器械、划痕针、探针、各种内窥镜以及口腔科钻头等),尤其应严格对带血污染物的消毒处理。对血透析病房应加强卫生管理。对确诊及疑似病毒性肝炎病例进行医疗和预防注射时,应使用一次性注射器。

(六) 各级综合医院应建立肝炎专科门诊。有关医务人员应相对固定。

(七) 阻断母婴传播 妇产科医务人员应向 HBsAg 和/或抗-HCV 阳性的育龄妇女广泛宣传关于防止乙型和丙型肝炎病毒传染其婴儿及其他人群的注意事项。应将 HBsAg 和抗-HCV 列入产前常规检查项目。对 HBsAg 和/或抗-HCV 阳性孕妇,应设专床分娩,产房所有器械要严格消毒。对 HBsAg 阳性的孕妇所生婴儿,用乙型肝炎疫苗预防;HBsAg 及 HBeAg 双阳性母亲所生婴儿,应用乙型肝炎免疫球蛋白(HBIG)和乙型肝炎疫苗联合免疫,方法及剂量参考有关规定。对其他所有新生儿于出生 24 h 内注射乙型肝炎疫苗。

(八) 加强血液制品的管理 从事血液和血液制品以及生物制品的单位,应按卫生部(82)卫防字第 35 号《关于加强生物制品和血液制品管理的规定(试行)》要求,生产和供应血液制品和含人体成分的生物制品,尤其要做好生物制品的 HBsAg 和抗-HCV 检测工作,阳性制品不得出售和使用。

(九) 加强对娱乐服务场所的管理,坚决遏制卖淫嫖娼、吸毒贩毒等丑恶活动。

三、保护易感人群

(一) 甲型肝炎疫苗 主要用于幼儿、学龄前儿童及其他高危人群。

(二) 人血丙种免疫球蛋白 主要用于接触甲型肝炎病人的易感儿童。剂量为 0.02~0.05 ml/kg,注射时间越早越好,不宜迟于接触后 14 d。

(三) 乙型肝炎疫苗 应纳入计划免疫管理,主要用于阻断母婴传播和新生儿预防及其他高危人群。在有条件的地区,可对学龄前和学龄儿童进行接种。对接种疫苗后抗-HBs 消失者可考虑加强免疫。

(四) 乙型肝炎免疫球蛋白 主要用于阻断母婴传播,可与乙型肝炎疫苗联合使用。此外,还可用于意外事故的被动免疫。

四、病毒性肝炎的消毒方法

(见表 1)。

表 1 病毒性肝炎消毒方法

消毒对象	消毒方法	备 注
房屋、门、窗、地、家具、玩具、运输工具	0.5% 优氯净喷雾 3% 氯亚明喷雾 2% 过氧乙酸喷雾	取原药 0.5 g,加水至 100 ml 取原药 3 g,加水至 100 ml 取原药 2 ml,加水至 100 ml
呕吐物、排泄物	较稠的呕吐物和排泄物 1 份加 10%~20% 漂白粉乳剂 2 份 较稀的呕吐物和排泄物可加漂白粉干粉 1/5 搅拌,置 2 h	消毒液与粪便必须充分搅拌
厕所、垃圾、便具	2% 次氯酸钠溶液喷雾 3% 漂白粉上清液喷雾 便具用消毒液浸泡 1 h	取原药 2 ml,加水至 100 ml 取漂白粉 3 g(加少量水溶解),加水至 100 ml,待澄清后,取上清液使用
食具、护理用具	0.5% 优氯净、3% 氯亚明、2% 过氧乙酸、2% 次氯酸钠或 3% 漂白粉浸泡 1 h,煮沸 10~20 min	
残余食物、手	煮沸 10~20 min 0.2% 过氧乙酸溶液浸泡 2 min 0.2% 优氯净洗手	如为废弃物也应煮沸后倒掉
衣服、被褥、书籍、化验单、病历、人民币	环氧乙烷 0.4 kg/m ³ 或甲醛 100 ml/m ³ 熏蒸,密闭 12~24 h	
医疗器械		
耐热类	高压蒸气 15 磅, 15~30 min 干热 160℃ 1 h,煮沸 20 min	
不耐热类	环氧乙烷或甲醛熏蒸,方法同上 2% 戊二醛浸泡 1~2 h	取戊二醛 8 ml(原药含量为 25%),加 0.3% 碳酸氢钠和水至 100 ml,使 pH 为 7.7~8.3
饮用水	最好煮沸,用漂白粉消毒,余氯应保持 0.3~1 mg/L	

病毒性肝炎的诊断标准

病毒性肝炎的临床表现复杂,切忌主观片面地只依靠某一项或某一次检查异常即作出诊断,应根据流行病学史、临床症状和体征、实验室及影像学检查结果,并结合患者具体情况及动态变化进行综合分析,作好鉴别。然后根据肝炎病毒学检测结果做出病原学诊断,最后确诊。

一、临床诊断

(一) 临床分型

- 1. 急性肝炎: (1) 急性无黄疸型; (2) 急性黄疸型。
- 2. 慢性肝炎: (1) 轻度; (2) 中度; (3) 重度。
- 3. 重型肝炎: (1) 急性重型肝炎; (2) 亚急性重型肝炎;

(3)慢性重型肝炎。

- 4. 淤胆型肝炎。
- 5. 肝炎肝硬化。

(二) 各型肝炎的临床诊断依据

1. 急性肝炎

(1)急性无黄疸型肝炎: 应根据流行病学史、临床症状、体征、化验及病原学检测结果综合判断, 并排除其他疾病。

① 流行病学史: 如密切接触史和注射史等。密切接触史是指与确诊病毒性肝炎患者(特别是急性期)同吃、同住、同生活或经常接触肝炎病毒污染物(如血液、粪便)或有性接触而未采取防护措施者。注射史是指在半年内曾接受输血、血液制品及用未经严格消毒的器具注射药物、免疫接种和针刺治疗等。

② 症状: 指近期内出现的、持续几天以上但无其他原因可解释的症状, 如乏力、食欲减退、恶心等。

③ 体征: 指肝肿大并有压痛、肝区叩击痛, 部分患者可有轻度脾肿大。

④ 化验: 主要指血清 ALT 升高。

⑤ 病原学检测阳性。

凡化验阳性, 且流行病学史、症状和体征三项中有两项阳性或化验及体征(或化验及症状)均明显阳性, 并排除其他疾病者可诊断为急性无黄疸型肝炎。

凡单项血清 ALT 升高, 或仅有症状、体征, 或有流行病学史及②、③、④3 项中有 1 项阳性者, 均为疑似病例。对疑似病例应进行动态观察或结合其他检查(包括肝组织病理学检查)做出诊断。疑似病例如病原学诊断阳性, 且除外其他疾病者可确诊。

(2)急性黄疸型肝炎: 凡符合急性肝炎诊断条件, 血清胆红素 $> 17.1 \mu\text{mol/L}$, 或尿胆红素阳性, 并排除其他原因引起的黄疸, 可诊断为急性黄疸型肝炎。

2. 慢性肝炎

急性肝炎病程超过半年, 或原有乙型、丙型、丁型肝炎或 HBsAg 携带史, 本次又因同一病原再次出现肝炎症状、体征及肝功能异常者可以诊断为慢性肝炎。发病日期不明或虽无肝炎病史, 但肝组织病理学检查符合慢性肝炎, 或根据症状、体征、化验及 B 超检查综合分析, 亦可作出相应诊断。

为反映肝功能损害程度, 慢性肝炎临床上可分为:

(1)轻度: 临床症状、体征轻微或缺如, 肝功能指标仅 1 或 2 项轻度异常; (2)中度: 症状、体征、实验室检查居于轻度和重度之间; (3)重度: 有明显或持续的肝炎症状, 如乏力、纳差、腹胀、尿黄、便溏等, 伴有肝病面容、肝掌、蜘蛛痣、脾大并排除其他原因, 且无门脉高压症者。实验室检查血清 ALT 和/或天门冬氨酸转氨酶(AST)反复或持续升高, 白蛋白降低或 A/G 比值异常、丙种球蛋白明显升高。除前述条件外, 凡白蛋白 $\leq 32 \text{ g/L}$, 胆红素大于 5 倍正常值上限, 凝血酶原活动度为 60%~40%, 胆碱酯酶 $< 2\,500 \text{ U/L}$, 4 项检测中有 1 项达上述程度者即可诊断为重度慢性肝炎。

L 4 项检测中有 1 项达上述程度者即可诊断为重度慢性肝炎。

慢性肝炎的实验室检查异常程度参考指标见表 2。

表 2 慢性肝炎的实验室检查异常程度参考指标

项 目	轻 度	中 度	重 度
ALT 和/或 AST (IU/L)	\leq 正常 3 倍	$>$ 正常 3 倍	$>$ 正常 3 倍
胆红素($\mu\text{mol/L}$)	\leq 正常 2 倍	$>$ 正常 2~5 倍	$>$ 正常 5 倍
白蛋白(A)(g/L)	≥ 35	$< 35 \sim > 32$	≤ 32
A/G	≥ 1.4	$< 1.4 \sim > 1.0$	≤ 1.0
电泳 γ 球蛋白 (%) *	≤ 21	$> 21 \sim < 26$	≥ 26
凝血酶原活动度 (PTA, %)	> 70	70~60	$< 60 \sim > 40$
胆碱酯酶 (CHE, U/L) **	$> 5\,400$	$\leq 5\,400 \sim > 4\,500$	$\leq 4\,500$

*用电泳法测定血清 γ 球蛋白; **有条件开展 CHE 检测的单位, 可参考本项指标。

B 超检查结果可供慢性肝炎诊断的参考: (1) 轻度: B 超检查肝脾无明显异常改变; (2) 中度: B 超检查可见肝内回声增粗, 肝脏和/或脾脏轻度肿大, 肝内管道(主要指肝静脉)走行多清晰, 门静脉和脾静脉内径无增宽; (3) 重度: B 超检查可见肝内回声明显增粗, 分布不均匀; 肝表面欠光滑, 边缘变钝; 肝内管道走行欠清晰或轻度狭窄、扭曲; 门静脉和脾静脉内径增宽; 脾脏肿大; 胆囊有时可见“双层征”。

3. 重型肝炎

(1)急性重型肝炎: 以急性黄疸型肝炎起病, ≤ 2 周出现极度乏力, 消化道症状明显, 迅速出现 II 度以上(按 IV 度划分)肝性脑病, 凝血酶原活动度低于 40% 并排除其他原因者, 肝浊音界进行性缩小, 黄疸急剧加深; 或黄疸很浅, 甚至尚未出现黄疸, 但有上述表现者均应考虑本病。

(2)亚急性重型肝炎: 以急性黄疸型肝炎起病, 15 d 至 24 周出现极度乏力, 消化道症状明显, 同时凝血酶原时间明显延长, 凝血酶原活动度低于 40% 并排除其他原因者, 黄疸迅速加深, 每天上升 $\geq 17.1 \mu\text{mol/L}$ 或血清总胆红素大于正常值 10 倍, 首先出现 II 度以上肝性脑病者, 称脑病型(包括脑水肿、脑疝等); 首先出现腹水及其相关症候(包括胸水等)者, 称为腹水型。

(3)慢性重型肝炎: 其发病基础有: ①慢性肝炎或肝硬化病史; ②慢性乙型肝炎病毒携带史; ③无肝病史及无 HBsAg 携带史, 但有慢性肝病体征(如肝掌、蜘蛛痣等)、影像学改变(如脾脏增厚等)及生化检测改变者(如丙种球蛋白升高, 白/球蛋白比值下降或倒置); ④肝组织病理学, 检查支持慢性肝炎。慢性乙型或丙型肝炎, 或慢性 HBsAg 携带者重叠甲型、戊型或其他肝炎病毒感染时要具体分析, 应除外由甲型、戊型和其他型肝炎病毒引起的急性或亚急性重型肝炎。慢性重型肝炎起病时的临床表现同亚急性重型肝炎, 随着病情发展而加重, 达到重型肝炎诊断标准(凝血酶原活动度低于 40%, 血清总胆红素大于正常 10 倍)。

为便于判定疗效及估计预后, 亚急性重型和慢性重型肝炎可根据其临床表现分为早、中、晚 3 期: (1) 早期: 符合重型肝炎的基本条件, 如严重乏力及消化道症状, 黄疸迅速加深, 血清胆红素大于正常 10 倍, 凝血酶原活动度 $\leq 40\% \sim > 30\%$, 或经病理学证实。但未发生明显的脑病, 亦未出现腹水; (2) 中期: 有 II 度肝性脑病或明显腹水、出血倾向(出血点或瘀斑), 凝血酶原活动度 $\leq 30\% \sim > 20\%$; (3) 晚期: 有难治性并发症如肝肾综合征、消化道大出血、严重出血倾向(注射部位瘀斑等)、严重感染、难以纠正的电解质紊乱或 II 度以上肝性脑病、脑水肿, 凝血酶原活动度 $\leq 20\%$ 。

4. 淤胆型肝炎

起病类似急性黄疸型肝炎, 但自觉症状较轻, 皮肤瘙痒, 大便灰白, 常有明显肝脏肿大, 肝功能检查血清胆红素明显升高, 以直接胆红素为主, 凝血酶原活动度 $> 60\%$ 或应用维生素 K 肌注后 1 周可升至 60% 以上, 血清胆汁酸、 γ -谷氨酰转肽酶、碱性磷酸酶、胆固醇水平可明显升高, 黄疸持续 3 周以上, 并除外其它原因引起的肝内外梗阻性黄疸者, 可诊断为急性淤胆型肝炎。在慢性肝炎基础上发生上述临床表现者, 可诊断为慢性淤胆型肝炎。

5. 肝炎肝硬化

(1) 肝炎肝纤维化: 主要根据肝组织病理学检查结果诊断, B 超检查结果可供参考。B 超检查表现为肝实质回声增强、增粗, 肝脏表面不光滑, 边缘变钝, 肝脏、脾脏可增大, 但肝表面尚无颗粒状, 肝实质尚无结节样改变。肝纤维化的血清学指标如透明质酸(HA)、III型前胶原(PC-III)、IV型胶原(IV-C)、层连蛋白(LN)四项指标与肝纤维化分期有一定相关性, 但不能代表纤维沉积于肝组织的量。

(2) 肝炎肝硬化: 是慢性肝炎的发展结果, 肝组织病理学表现为弥漫性肝纤维化及结节形成。二者必须同时具备, 才能诊断。①代偿性肝硬化: 指早期肝硬化, 一般属 Child-Pugh A 级。虽可有轻度乏力、食欲减少或腹胀症状, 但无明显肝功能衰竭表现。血清白蛋白降低, 但仍 $\geq 35\text{ g/L}$, 胆红素 $\leq 35\text{ }\mu\text{mol/L}$, 凝血酶原活动度多大于 60% 。血清 ALT 及 AST 轻度升高, AST 可高于 ALT, γ -谷氨酰转肽酶可轻度升高。可有门脉高压症, 如轻度食管静脉曲张, 但无腹水、肝性脑病或上消化道出血。②失代偿性肝硬化: 指中晚期肝硬化, 一般属 Child-Pugh B、C 级。有明显肝功能异常及失代偿征象, 如血清白蛋白 $< 35\text{ g/L}$, A/G < 1.0 明显黄疸, 胆红素 $> 35\text{ }\mu\text{mol/L}$, ALT 和 AST 升高, 凝血酶原活动度 $< 60\%$ 。患者可出现腹水、肝性脑病及门脉高压症引起的食管、胃底静脉曲张或破裂出血。

根据肝脏炎症活动情况, 可将肝硬化区分为: ①活动性肝硬化: 慢性肝炎的临床表现依然存在, 特别是 ALT 升高; 黄疸, 白蛋白水平下降, 肝质地变硬, 脾进行性增大, 并伴有门脉高压症。②静止性肝硬化: ALT 正常, 无明显黄疸, 肝质地硬, 脾大, 伴有门脉高压症, 血清白蛋白水平低。

肝硬化的影像学诊断 B 超见肝脏缩小, 肝表面明显

凹凸不平, 锯齿状或波浪状, 肝边缘变钝, 肝实质回声不均、增强, 呈结节状, 门脉和脾门静脉内径增宽, 肝静脉变细, 扭曲, 粗细不均, 腹腔内可见液性暗区。

二、病原学诊断

(一) 病原学分型

目前病毒性肝炎的病原至少有五型, 即甲型肝炎病毒(HAV)、乙型肝炎病毒(HBV)、丙型肝炎病毒(HCV)、丁型肝炎病毒(HDV)及戊型肝炎病毒(HEV)。关于 GB 病毒/庚型肝炎病毒(GBV-C/HGV)和 TT 病毒(TTV)的致病性问题尚有争议, 且目前国内外尚无正式批准的诊断试剂可供检测, 因此, 不宜将 GBV-C/HGV 和 TTV 纳入常规病毒性肝炎的实验室检测。

(二) 各型病毒性肝炎病原学诊断依据

1. 甲型肝炎

急性肝炎患者血清抗-HAV IgM 阳性, 可确诊为 HAV 近期感染。在慢性乙型肝炎或自身免疫性肝病患者的血清中检测抗-HAV IgM 阳性时, 判断 HAV 重叠感染应慎重, 须排除类风湿因子(RF)及其他原因引起的假阳性。接种甲型肝炎疫苗后 2~3 周约 $8\% \sim 20\%$ 接种者可产生抗-HAV IgM, 应注意鉴别。

2. 乙型肝炎

有以下任何一项阳性, 可诊断为现症 HBV 感染: ①血清 HBsAg 阳性; ②血清 HBV DNA 阳性; ③血清抗-HBc IgM 阳性; ④肝内 HBcAg 和/或 HBsAg 阳性, 或 HBV DNA 阳性。

(1) 急性乙型肝炎的诊断: 必须与慢性乙型肝炎急性发作鉴别。诊断急性乙型肝炎可参考下列动态指标: ①HBsAg 滴度由高到低, HBsAg 消失后抗-HBs 阳转。②急性期抗-HBc IgM 滴度高, 抗-HBc IgG 阴性或低水平。

(2) 慢性乙型肝炎的诊断: 临床符合慢性肝炎, 并有一种以上现症 HBV 感染标志阳性。

(3) 慢性 HBsAg 携带者的诊断: 无任何临床症状和体征, 肝功能正常, HBsAg 持续阳性 6 个月以上者。

3. 丙型肝炎

(1) 急性丙型肝炎的诊断: 临床符合急性肝炎, 血清或肝内 HCV RNA 阳性; 或抗-HCV 阳性, 但无其他型肝炎病毒的急性感染标志。

(2) 慢性丙型肝炎的诊断: 临床符合慢性肝炎, 除外其他型肝炎, 血清抗-HCV 阳性, 或血清和/或肝内 HCV RNA 阳性。

4. 丁型肝炎

(1) 急性丁型肝炎的诊断: ①急性 HDV、HBV 同时感染: 急性肝炎患者, 除急性 HBV 感染标志阳性外, 血清抗-HDV IgM 阳性, 抗-HDV IgG 低滴度阳性; 或血清和/或肝内 HDVAg 及 HDV RNA 阳性。②HDV、HBV 重叠感染: 慢性乙型肝炎病人或慢性 HBsAg 携带者, 血清 HDV RNA 和/或 HDVAg 阳性, 或抗-HDV IgM 和抗-HDV IgG 阳性,

肝内 HDV RNA 和/或肝内 HDVAg 阳性。

(2) 慢性丁型肝炎的诊断: 临床符合慢性肝炎, 血清抗-HDV IgG 持续高滴度, HDV RNA 持续阳性, 肝内 HDV RNA 和/或 HDVAg 阳性。

5. 戊型肝炎

急性肝炎患者血清抗-HEV 阳转或滴度由低到高, 或抗-HEV 阳性 $>1:20$ 或斑点杂交法或逆转录-聚合酶链反应法(RT-PCR)检测血清和/或粪便 HEV RNA 阳性。目前抗-HEV IgM 的检测试剂尚未标准化, 仍需继续研究, 但抗-HEV IgM 检测可作为急性戊型肝炎诊断的参考。

(三) 确立诊断 凡临床诊断为急性、慢性、重型、淤胆型肝炎或肝炎肝硬化病例, 经病原学或血清学特异方法确定为某一型的肝炎时即可确诊。两种或两种以上肝炎病毒同时感染者称为同时感染(co-infection)。在已有一种肝炎病毒感染基础上, 又感染另一型肝炎病毒称为重叠感染(super-infection)。

确诊的肝炎病例命名是以临床分型与病原学分型相结合, 肝组织病理学检查结果附后。例如:

1. 病毒性肝炎, 甲型(或甲型和乙型同时感染), 急性黄疸型(或急性无黄疸型)。

2. 病毒性肝炎, 乙型(或乙型和丁型重叠感染), 慢性(中度), G2 S3(即炎症活动程度 2, 纤维化程度 3)。

3. 病毒性肝炎, 丙型, 亚急性重型, 腹水型, 早期(或中期或晚期)。

4. HBsAg 携带者近期感染另一型肝炎病毒时可命名如下: ① 病毒性肝炎, 甲型, 急性黄疸型; ② HBsAg 携带者。

对甲、乙、丙、丁、戊五型肝炎病毒标志均阴性者可诊断为: ① 急性肝炎, 病原未定; ② 慢性肝炎, 病原未定。

三、组织病理学诊断

组织病理学检查在肝脏疾病的诊断、分类及预后判定上占有重要地位, 是明确诊断、衡量炎症活动度、纤维化程度以及判定药物疗效的金标准。为避免因穿刺组织太小给正确诊断带来困难, 力求用粗针穿刺, 标本长度须在 1 cm 以上(1.5~2.5 cm)。至少在镜下包括 3 个以上汇管区。肝穿刺标本应作连续切片, 常规作苏木精-伊红(HE)及网状纤维和/或 Masson 3 色染色, 以准确判断肝内炎症、肝组织结构改变及纤维化程度等。根据需要可开展肝组织内病毒抗原或核酸的原位检查, 以助确定病原及病毒复制状态。病理医生要加强肝脏病变的基本功训练, 力求对病变定性正确, 划分程度恰当, 并密切与临床相结合, 以保证组织病理学诊断的准确性。

(一) 急性肝炎

急性肝炎为全小叶性病变, 主要表现为肝细胞肿胀、水样变性、气球样变, 夹杂以嗜酸性变、凋亡小体形成及散在的点、灶状坏死, 同时健存肝细胞呈现再生, 胞核增大, 双核增多或出现多核; 库普弗(Kupffer)细胞增生, 窦内淋巴细

胞、单核细胞增多; 汇管区呈轻至中度炎症反应; 肝内无明显纤维化。有的肝组织内可见淤胆, 肝毛细胆管内形成胆栓, 坏死灶及窦内有含黄褐色色素的吞噬细胞聚集。上述改变在黄疸型患者较为明显。

(二) 慢性肝炎

1. 慢性肝炎的基本病变

小叶内除有不同程度肝细胞变性和坏死外, 汇管区及汇管区周围炎症常较明显, 常伴不同程度的纤维化, 主要病变为炎症坏死及纤维化。

(1) 炎症坏死: 常见有点、灶状坏死, 融合坏死, 碎屑坏死及桥接坏死, 后二者与预后关系密切, 是判断炎症活动度的重要形态学指标。

① 碎屑坏死(PN)又称界面肝炎(interface hepatitis)

系肝实质和汇管区或间隔交界带的炎症坏死, 特点为单个核细胞浸润, 交界带肝细胞坏死, 肝星状细胞增生, 可致局部胶原沉积和纤维化。依病变程度可分为轻、中、重度, 是判定小叶炎症活动度的重要指标之一。轻度: 发生于部分汇管区, 界板破坏范围小, 界面肝炎局限; 中度: 大部分汇管区受累, 界板破坏可达 50%, 界面肝炎明显; 重度: 炎症致汇管区扩大, PN 广泛。炎症坏死深达小叶中带, 致小叶边界严重参差不齐, 可致汇管区周围较广泛胶原沉积。② 桥接坏死(BN): 为较广泛的融合性坏死, 根据坏死连接部位不同分 3 类: 汇管区—汇管区(P-P)BN 主要由汇管区炎症及 PN 发展形成; 汇管区—小叶中央区(P-C)BN 沿肝腺泡 3 区小叶中央与汇管区炎症、坏死互相融合, 常致小叶结构破坏; 中央—中央(C-C)BN 两个小叶中心带的坏死相融合。BN 常导致桥接纤维化, 与预后密切相关。BN 的多少是诊断中、重度慢性肝炎的重要依据之一。

(2) 纤维化: 指肝内有过多胶原沉积, 依其对肝结构破坏范围、程度和对肝微循环影响的大小划分为 1~4 期(S1~4)。S1: 包括汇管区、汇管区周围纤维化和局限窦周纤维化或小叶内纤维瘢痕, 二者均不影响小叶结构的完整性。S2: 纤维间隔即桥接纤维化(bridging fibrosis), 主要由桥接坏死发展而来, S2 虽有纤维间隔形成, 但小叶结构大部分仍保留。S3: 大量纤维间隔, 分隔并破坏肝小叶, 致小叶结构紊乱, 但尚无肝硬化。此期一部分患者可出现门脉高压和食管静脉曲张。S4: 早期肝硬化, 肝实质广泛破坏, 弥漫性纤维增生, 被分隔的肝细胞团呈不同程度的再生及假小叶形成。此期炎症多尚在进行, 纤维间隔宽大疏松, 改建尚不充分。这与肝硬化不同, 在肝硬化时, 纤维间隔包绕于假小叶周围, 间隔内胶原及弹力纤维经改建, 多环绕假小叶呈平行排列。

2. 慢性肝炎病变的分级、分期(见表 3)

将炎症活动度及纤维化程度分别分为 1~4 级(G)和 1~4 期(S)。炎症活动度按汇管区、汇管区周围炎症及小叶内炎症程度定级, 当二者不一致时, 总的炎症活动度(G)以高者为准。

表 3 慢性肝炎分级、分期标准

炎症活动度(G)			纤维化程度(S)	
级	汇管区及周围	小叶内	期	纤维化程度
0	无炎症	无炎症	0	无
1	汇管区炎症	变性 及 少 数 点、灶 状 坏 死 灶	1	汇管区纤维化扩大,局限窦周及小叶内纤维化
2	轻度 PN	变性,点、灶状坏死或嗜酸小体	2	汇管区周围纤维化,纤维间隔形成,小叶结构保留
3	中度 PN	变性、融合坏死或见 BN	3	纤维间隔伴小叶结构紊乱 (distortion),无肝硬化
4	重度 PN	BN 范围广,累及多个小叶 (多小叶坏死)	4	早期肝硬化

3. 慢性肝炎的程度划分

慢性肝炎按活动度(G)可分为轻、中、重三度。并应标明分期(S)。

(1) 轻度慢性肝炎 (相当于原慢性迁延性肝炎及轻型慢性活动性肝炎), G1~2, S0~2: ① 肝细胞变性,点、灶状坏死或凋亡小体; ② 汇管区有(无)炎症细胞浸润,扩大,有或无局限性碎屑坏死(界面肝炎); ③ 小叶结构完整。

(2) 中度慢性肝炎 (相当于原中型慢性活动性肝炎), G3, S1~3: ① 汇管区炎症明显,伴中度碎屑坏死; ② 小叶内炎症严重,融合坏死或伴少数桥接坏死; ③ 纤维间隔形成,小叶结构大部分保存。

(3) 重度慢性肝炎 (相当于原重型慢性活动性肝炎), G4, S2~4: ① 汇管区炎症严重或伴重度碎屑坏死; ② 桥接坏死累及多数小叶; ③ 大量纤维间隔,小叶结构紊乱,或形成早期肝硬化。

4. 慢性肝炎的组织病理学诊断

组织病理学诊断包括病因(根据血清或肝组织的肝炎病毒学检测结果确定病因)、病变程度及分级分期结果。例如:病毒性肝炎,乙型,慢性,中度, G3/S4; 病毒性肝炎,乙型+丙型,慢性,重度, G4/S3。

(三) 重型病毒性肝炎

1. 急性重型肝炎: 肝细胞呈一次性坏死, 坏死面积≥肝实质的 2/3 或亚大块性坏死, 或桥接坏死, 伴存活肝细胞的重度变性; 坏死面积> 2/3 肝实质者, 多不能存活; 反之, 肝细胞保留 50% 以上, 肝细胞虽有变性及功能障碍, 渡过急性阶段, 肝细胞再生迅速, 可望恢复。如发生弥漫性小泡性脂肪变性, 预后往往较差。

2. 亚急性重型肝炎: 肝组织新、旧不一的亚大块坏死(广泛的 3 区坏死); 较陈旧的坏死区网状纤维塌陷, 并可有胶原纤维沉积; 残留肝细胞增生成分; 可见大量小胆管增生和淤胆。

3. 慢性重型肝炎: 病变特点表现为在慢性肝病(慢性

肝炎或肝硬化)的病变背景上, 出现大块性(全小叶性)或亚大块性新鲜的肝实质坏死。

(四) 肝硬化

1. 活动性肝硬化: 肝硬化伴明显炎症, 包括纤维间隔内炎症, 假小叶周围碎屑坏死及再生结节内炎症病变。
2. 静止性肝硬化: 假小叶周围边界清楚, 间隔内炎症细胞少, 结节内炎症轻。

病毒性肝炎的治疗原则

病毒性肝炎尚无满意的治疗药物及方法。治疗原则是根据不同病原、不同临床类型及组织学损害区别对待。

一、一般处理

(一) 休息 急性肝炎的早期, 应住院或就地隔离治疗并卧床休息; 恢复期逐渐增加活动, 但要避免过劳, 以利康复。慢性肝炎活动期应适当休息, 病情好转后应注意动静结合, 不宜过劳。由急性肝炎或慢性肝炎转重者应卧床休息, 住院治疗。

(二) 营养 病毒性肝炎患者宜进食高蛋白质、低脂肪、高维生素类食物, 碳水化合物摄取要适量, 不可过多, 以避免发生脂肪肝。恢复期要避免过食。绝对禁酒, 不饮含有酒精的饮料、营养品及药物。

二、药物治疗

各型肝炎患者有明显食欲不振、频繁呕吐并有黄疸时, 除休息及营养外, 可静脉滴注 10%~20% 葡萄糖液及维生素 C 等。根据不同病情, 可采用相应的中医中药治疗。

(一) 急性肝炎

1. 甲型肝炎: 不变慢性, 主要采取支持与对症治疗。密切观察老年、妊娠、手术后或免疫功能低下患者的病情, 若出现病情转重, 应及时按重型肝炎处理。

2. 乙型肝炎: 应区别是急性乙型肝炎抑是慢性乙型肝炎急性发作, 前者处理同甲型肝炎, 后者按慢性乙型肝炎治疗。

3. 丙型肝炎: 确诊为急性丙型肝炎者应争取早期抗病毒治疗见《附件》。

4. 丁型肝炎: 同乙型肝炎治疗。

5. 戊型肝炎: 同甲型肝炎治疗。

(二) 慢性肝炎

应根据患者具体情况, 采取抗病毒、调整免疫、保护肝细胞、改善肝功能、抗纤维化及心理等治疗措施。目前认为, 形成肝炎慢性化主要是由于病毒持续感染, 因此, 对慢性肝炎应重视抗病毒治疗, 抗病毒治疗见《附件》。

(三) 重型肝炎

以综合疗法为主, 主要措施是加强护理, 进行监护, 密切观察病情。加强支持疗法; 维持水和电解质平衡, 补给新鲜血液或血制品、含高支链氨基酸的多种氨基酸、抑制炎症坏死及促肝细胞再生药物。改善肝微循环, 降低内毒素血症, 预防和治疗各种并发症(如肝性脑病、脑水肿、大出血、

肾功能不全、继发感染、电解质紊乱、腹水及低血糖等)。在有条件单位可进行人工肝支持系统及肝移植的治疗研究。

(四) 慢性乙型和丙型肝炎病毒携带者

可照常工作,但应定期复查,随访观察;并动员其作肝穿刺检查,以便进一步确诊和作相应治疗。

《附件》

抗病毒药物治疗慢性乙型和丙型肝炎

一、目的

抗病毒治疗的目的是:抑制病毒复制,减少传染性;改善肝功能;减轻肝组织病变;提高生活质量;减少或阻止肝硬化和原发性肝细胞癌的发生。

二、 α 干扰素治疗慢性乙型和丙型肝炎

(一) α 干扰素治疗慢性乙型肝炎

1. 治疗指征:符合以下两个条件的慢性乙型肝炎患者适合干扰素治疗:(1) HBV 复制: HBeAg 阳性及 HBV DNA 阳性;(2) 血清 ALT 异常。

2. 符合上述条件但具有下列情况之一者不宜用干扰素治疗:(1) 血清胆红素升高 >2 倍正常值上限;(2) 失代偿性肝硬化;(3) 自身免疫性疾病;(4) 有重要脏器病变(严重心、肾疾患,糖尿病,甲状腺功能亢进或低下,神经精神异常等)。

3. 剂量及疗程:(1) 剂量: $3\text{ MU} \sim 5\text{ MU/次}$, 推荐剂量为 5 MU/次 。(2) 用法:每周 3 次,皮下或肌肉注射,疗程 4~6 个月,可根据病情延长疗程至 1 年。可进行诱导治疗,即在治疗开始时,每天用药一次,0.5~1 个月后改为每周 3 次,至疗程结束。(3) 疗效评价:疗程结束时评价近期疗效。停药后追踪观察,随访 6~12 个月,评价远期疗效。疗效评价应以远期疗效为准。

4. 慢性乙型肝炎的疗效评定标准:(1) 完全应答(显效): ALT 复常, HBV DNA、HBeAg、HBsAg 均阴转;(2) 部分应答(有效): ALT 复常, HBV DNA 和 HBeAg 阴转,但 HBsAg 仍阳性;(3) 无应答(无效):未达到上述指标者;(4) 持续应答:完全应答(显效)或部分应答(有效)者,停药后 6~12 个月仍为显效或有效者;(5) 复发:治疗结束时为显效和有效,停药 6~12 个月内出现 ALT 异常及 HBV DNA 阳转者为复发。

5. 干扰素的不良反应及其处理

(1) 治疗初期常见感冒样综合征:多在注射后 2~4 个小时出现。有发热、寒战、乏力、肌痛、背痛和消化系统症状,如恶心、食欲不振、腹泻及呕吐。治疗 2~3 次后逐渐减轻。对感冒样综合征可于注射后 2 小时,给扑热息痛等解热镇痛剂,对症处理,不必停药;或将注射时间安排在晚上。

(2) 骨髓抑制:出现粒细胞及血小板计数减少,一般停药后可自行恢复。治疗过程中白细胞及血小板持续下降,要严密观察血象变化。当白细胞计数 $<3.0 \times 10^9/\text{L}$ 或中性粒细胞计数 $<1.5 \times 10^9/\text{L}$ 或血小板计数 $<40 \times 10^9/\text{L}$ 时,需停药,并严密观察,对症治疗,注意出血倾向。血象恢复后可重新恢复治疗,但需密切观察。

(3) 神经系统症状:如焦虑、抑郁、兴奋、易怒、精神病。出现抑郁及精神病症状应停药。

(4) 出现失眠、轻度皮疹时对症治疗,可不停药。有时可出现脱发。

(5) 少见的不良反应:如癫痫、肾病综合征、间质性肺炎和心律失常等。出现这些疾病和症状时,应停药观察。

(6) 诱发自身免疫性疾病:如甲状腺炎、血小板减少性紫癜、溶血性贫血、风湿性关节炎、红斑狼疮样综合征、血管炎综合征和 I 型糖尿病等。停药后可减轻。

(二) 干扰素治疗丙型肝炎

1. 治疗指征:(1) 血清 HCV RNA(+)和/或抗-HCV(+);(2) 血清 ALT 升高(除外其他原因),或肝活检证实为慢性肝炎。具备上述两项指征即可进行干扰素治疗。急性丙型肝炎应早期应用干扰素治疗,可减少慢性化。

2. 剂量及疗程:干扰素 3 MU/次 或组合干扰素 $9 \sim 15\mu\text{g/次}$, 3 次/周。治疗 4~6 个月,无效者停药;有效者可继续治疗至 12 个月。根据病情需要,可延长至 18 个月。治疗第 1 个月,1 次/日。疗程结束后随访 6~12 个月。

3. 疗效判断标准:(1) 治疗结束时应答:① 完全应答: ALT 复常及 HCV RNA 转阴;② 部分应答: ALT 复常但 HCV RNA 未阴转,或 HCV RNA 转阴但 ALT 未复常;③ 无应答: ALT 仍异常, HCV RNA 仍阳性。

(2) 停药后 6~12 个月应答:① 持续应答:停药后 6~12 个月内仍完全应答者;② 复发:治疗结束时为完全应答,停药 6~12 个月内出现 ALT 异常及 HCV RNA 阳转者。

三、核苷类似物临床应用

目前,治疗慢性乙型肝炎的核苷类似物有拉米夫定及单磷酸阿糖腺苷。拉米夫定有较强的抑制 HBV 复制的作用,可使 HBV DNA 水平下降、ALT 复常和改善肝组织病变,但需要治疗至乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)血清转换,才能考虑停药。在长期治疗中应注意发生病毒变异和产生耐药。用单磷酸阿糖腺苷也有抑制 HBV 复制及改善肝功能的作用,在治疗过程中,应注意发生神经肌肉疼痛。治疗慢性丙型肝炎可联合应用干扰素和三氮唑核苷(利巴韦林)。但三氮唑核苷可发生溶血性贫血,当血红蛋白(Hb) $\leq 100\text{ g/L}$ 时应减量;Hb $\leq 80\text{ g/L}$ 时应停药。孕妇禁用。育龄期男女在用药期间应避免孕。服用三氮唑核苷患者在治疗结束后,应继续有效地避孕至少 6 个月。