



非甲非乙型肝炎研究进展

北京医科大学流行病学教研室 庄 辉

本文仅就近年来国内外关于非甲非乙型肝炎研究进展综述如下。

经血传播的非甲非乙型肝炎

一、两型经血传播的非甲非乙型肝炎：国外报告[1]，输血后非甲非乙型肝炎发病率为5.4~27.1%，约占全部输血后肝炎的90~95%。

经血传播的非甲非乙型肝炎可能由两种不同因子引起，一种是经全血传播，另一种是经凝血因子如Ⅷ因子和Ⅸ因子传播[2]。在人群中经全血传播的非甲非乙型肝炎流行率较高，因此发病较为常见。经凝血因子传播的非甲非乙型肝炎流行率较低，因此发病较为少见。

据调查，多数非甲非乙型肝炎病人和93%有传染性的供血员并无输血史。此外，非甲非乙型肝炎有家庭聚集性，在病人的密切接触者中有发病，说明经血传播的非甲非乙型肝炎不但可经输血或凝血因子传播，亦可经日常生活接触传播[3~6]，可能主要是通过其他肠道外途径（如轻微破损的皮肤或粘膜）传播。

人和动物实验证明，此两型非甲非乙型肝炎病人的血液至少在发病前12天即有传染性。但粪便无传染性[7~9]。尿、乳汁、唾液和精液的传染性尚未见报道。

关于两型经血传播的非甲非乙型肝炎特征见附表。

二、两型病毒的理化特性：

1. 病毒的结构和大小：至今约有20余篇关于非甲非乙型肝炎病毒颗粒的报道，但未有一种病毒被证实为非甲非乙型肝炎所特异。最近，Prince等[10]报告，用非甲非乙型肝炎传染性血清，接种于黑猩猩的肝细胞培养物，成功地分离到一种具有壳膜的病毒，直径为85~90nm，核心为40~45nm，被感染的细胞匀浆给黑猩猩接种后引起肝炎。

2. 血清中病毒滴度：据报道[11]，在慢性感染者的血清中，非甲非乙型肝炎因子的滴度较低，

附表 两型经血传播的非甲非乙型肝炎特征比较

特 征	经全血传播	经凝血因子传播
流 行 率	较 高	较 低
发 病 率	常 见	少 见
传 播 途 径	由输血引起，亦可经日常生活接触传播	由输凝血因子引起，偶可经输血或日常生活接触传播
潜 伏 期	较长（6~15周）	较短（2~4周）
肝细胞浆管型超微结构改变	有	无
对氯仿作用	敏感	不敏感
血清转氨酶波动	常见	少见
慢 性 化	多见（平均30~40%，高者达50%）	可能少见（19~53%）
动物易感性	可感染黑猩猩，少数狨猴亦可感染	可感染黑猩猩，狨猴可能感染，但未证实

在乙型肝炎病毒(HBV)慢性感染时，血清中HBV在10⁷颗粒/ml以上。但非甲非乙型肝炎因子阳性的接种物，其病毒滴度约为10²颗粒/ml血清。在凝血因子中病毒滴度亦较低。

3. 沉降系数：用超速离心证明，能使90%900S和30S颗粒沉降的超速离心速度（证明能使100%脊髓灰质炎病毒沉降），不能使非甲非乙型肝炎因子沉降。Shih等[12]用上述两种速度超速离心非甲非乙型肝炎因子阳性材料，并取上清液1ml 分别接种2只黑猩猩，均发生非甲非乙型肝炎，说明本病毒颗粒较小或可能含大量脂类。

4. 灭活研究：动物实验感染证明，煮沸5分钟，加热60°C 10小时，福尔马林1:1000 37°C 96小时以及氯仿处理均可灭活经血传播的非甲非乙型肝炎因子[8, 13~15]。

三、关于与HBV交叉反应问题：早期报告曾认为经血传播的非甲非乙型肝炎病毒可能与HBV有交叉反

应,但最近愈来愈多的证据表明,此型非甲非乙型肝炎在临床、生化和血清学上与HBV不同[16]。

1.临床表现与乙型肝炎不同。经血传播的非甲非乙型肝炎一般为轻型,70~80%为无黄疸型,多数症状较轻;谷丙转氨酶(ALT)波动较为常见;易发展成慢性肝炎;爆发型肝炎较少见,<1%;预后较乙型肝炎为好,发展成肝癌者较少。

2.黑猩猩感染经血传播的非甲非乙型肝炎后,其肝活检可见肝细胞浆管型超微结构改变,但感染HBV者则无此种改变。

3.用HBV感染黑猩猩均出现HBV标志。

4.用非甲非乙型肝炎因子阳性的接种物感染黑猩猩,均不出现HBV标志。

5.对HBV有免疫力的人或动物对非甲非乙型肝炎易感;反之亦然。此外,同一个体可先后感染乙型肝炎和非甲非乙型肝炎,说明是两种抗原性不同的病毒。

但值得指出的是,在目前诊断为非甲非乙型肝炎的病例中,可能有一部分是HBV感染:

1.从HBsAg阴性的肝炎病人血清中检测到HBV颗粒[17]。

2.用不同株单克隆抗体检测HBsAg阴性的肝炎病人血清,有的可查到HBsAg,另一些则查不到。因此,有人认为可能存在一个HBV新变种[18,19],但亦可能与单克隆抗体检测HBsAg灵敏度高有关。

3.在HBV标志阴性的肝炎病人的血清和肝组织中,可查到游离的HBV DNA [20]。

4.一些HBsAg阴性的肝炎病人血清中可检出HBeAg。

5.最近上海报告[5],用目前常规排除法诊断为非甲非乙型肝炎的病例中,至少有半数是慢性乙型肝炎。

但是,由于我国是乙型肝炎地方性流行地区,人群中HBV慢性感染者较多。这些病人有可能重叠感染急性非甲非乙型肝炎。由于其有HBV标志,可能被漏诊为乙型肝炎。因此,用目前常规排除法诊断为非甲非乙型肝炎的病例中,既有可能误诊,亦有可能漏诊。

四、血清学试验:至今有30余篇关于经血传播的非甲非乙型肝炎检测系统的报道,但没有一种检测系统能被重复证实为本型肝炎所特异。

最近报道如下三种非甲非乙型肝炎血清学检测的新方法,可能有一定希望。

1. DNA杂交探针检测: Seto等从感染非甲

非乙型肝炎的黑猩猩急性期血清获得DNA片段,克隆到细胞质粒pBR322,结果分离到一个含780碱基对的插入物克隆,用此插入物作为杂交探针检测,证明为非甲非乙型肝炎所特异。此法有可能作为供血员非甲非乙型肝炎慢性感染的一种血清学筛查方法。

2.病毒相关的逆转录酶活性测定: Seto等报告,从既往曾证实引起非甲非乙型肝炎传播的4份供血员血清、2份血浆制品和12份急性或慢性非甲非乙型肝炎病人的血清中,均检测到病毒相关的逆转录酶活性,但49份健康供血员和实验室工作人员的血清,仅2份阳性。因此,经血传播的非甲非乙型肝炎可能是逆转录病毒或类似逆转录病毒。

3.抗生物素-生物素放大试验:由于血清中非甲非乙型肝炎因子数量较少,因此,抗生物素-生物素放大试验对检测肝组织非甲非乙型肝炎抗原可能有希望,但尚需进一步证实。

五、预防:

1.用志愿者血液代替卖血者血液:用志愿者血液代替卖血者血液,输血后非甲非乙型肝炎发病率下降4倍[1]。

2.免疫球蛋白预防:曾有四次双盲随机对照试验,评价免疫球蛋白预防输血后非甲非乙型肝炎的效果,其中2次研究证明无效;另2次研究证明有明显保护作用,主要是降低黄疸型肝炎的发病率,可能亦能预防感染和减少转为慢性肝炎。

3. ALT筛查:输血后非甲非乙型肝炎发病率与供血员的ALT水平成正比。输入ALT ≥ 60 IU/L血液者,其输血后非甲非乙型肝炎发病率较输入ALT < 29 IU/L血液者高7倍。有一次研究报告,除去ALT > 45 IU/L的血液,输血后非甲非乙型肝炎发病率下降45%,另一次研究表明,除去ALT高于正常平均值2.25标准差水平的血液,可减少1/3或以上[16]输血后非甲非乙型肝炎。

4.抗-HBc筛查:输入抗-HBc阳性血液者,其输血后非甲非乙型肝炎发病率较输入抗-HBc阴性血液者高3倍[6]。但亦有报告无差异[11]。

经粪-口传播的流行性非甲非乙型肝炎

一、流行病学:

流行性非甲非乙型肝炎具有下列流行病学特点:

1.经粪口途径传播,多由粪便污染水源引起本病的大型爆发或流行[24~28]。但亦可发生小型爆发[22,29]。

西方国家虽未报告流行性非甲非乙型肝炎爆发,但美国和英国各有一篇报道[13,30],一些非甲非乙型肝炎病例与食贝壳类有关,推测可能是流行性非甲非乙型肝炎的散发病例。我国是否有类似病例发生,值得引起注意。

2.亦可经日常生活接触传播。但一般二代发病较少,续发率较低。印度和苏联均有流行性非甲非乙型肝炎散发病例发生[26,31]。

3.主要为青壮年发病。印度、克什米尔、尼泊尔流行性非甲非乙型肝炎爆发时,以20岁、30岁和40岁年龄组发病率较高[25~28]。

4.一般男性发病率较女性高[25~28]。

5.志愿者和动物实验证明,于潜伏期末和急性期初,病人的粪便中可检测到27~30nm病毒颗粒;于恢复期可产生相应抗体[28,31]。

二、病毒的理化特性:

关于本病毒的理化特性了解不多。归纳起来有以下几点:

1.可能为27nm圆状颗粒。

2.在氯化铯中的浮密度为1.35g/ml。

3.可能存在不同血清型,因从印度、苏联和尼泊尔鉴定到的3株流行性非甲非乙型肝炎病毒未发现交叉反应。

4.可感染猿猴。黑猩猩是否易感尚需进一步证实。Kane等[28]给2只黑猩猩和4只猿猴接种流行性非甲非乙型肝炎病人的粪便提取液,其中3只猿猴感染,但2只黑猩猩均未感染。

5.关于本病毒的细胞培养和灭活研究未有报道。

6.可能是一种新近才认识的甲型肝炎病毒(HAV)新血清型,同属于小RNA病毒。

三、临床表现:

流行性非甲非乙型肝炎的临床表现具有如下特点:

1.半数以上病人有发热,1/3病人有关节痛。但经血传播的非甲非乙型肝炎病人多无发热和关节痛。

2.症状较轻,一般于发病6周内所有症状消失,ALT完全恢复正常。但经血传播的非甲非乙型肝炎约半数转为慢性肝炎。

3.急性期肝活检可见门脉区炎症和明显胆汁淤积。但经血传播的非甲非乙型肝炎主要是肝实质炎症,并无真正胆汁淤积。

4.病死率可高达12%。此点与甲型肝炎明显不同。

5.对孕妇毒力最强,其病死率平均为20%,最高可达39%,还可能发生死胎。但我国新疆报告,孕妇病死率并不比一般人群高[22]。

四、预防:

1.采取以切断传播途径为主的综合性预防措施,防止水源和食物被粪便污染。

2.免疫球蛋白预防。国外报告,免疫球蛋白预防本病有一定的预防效果。

散发性非甲非乙型肝炎

散发性非甲非乙型肝炎是指在人群中散在发生的急性肝炎病例。HAV、HBV、CMV、EBV急性感染标志阴性,无明确的输血或血制品历史,可能是通过其他经血途径传播,或是经粪-口途径传播。因此,散发性非甲非乙型肝炎实际上可能包括经血或经粪-口传播的两型非甲非乙型肝炎。

美国报告[31],在散发的急性病毒性肝炎中,非甲非乙型肝炎占11.5~20.1%。我国报告为12.5~40%[22]。各地报告不一可能与研究对象和检测方法的灵敏度以及历年甲型肝炎发病率不同有关。

一、慢性化:国外报告[32~34],12.5~42.5%散发性非甲非乙型肝炎可发展为慢性肝炎。慢性化与传播途径以及急性肝炎的严重程度有关。经胃肠道传播的散发性非甲非乙型肝炎转为慢性化较为少见[30]。

二、性别分布:英国、希腊和哥斯达黎加等国报告[30,33,34],散发性非甲非乙型肝炎男女发病无差异,但甲型肝炎和乙型肝炎男性发病多于女性。我国上海报告,甲型肝炎发病男女无差异,乙型肝炎男性明显高于女性,散发性非甲非乙型肝炎男性略高于女性[22]。

三、年龄分布:国外报告[24,33,34],散发性非甲非乙型肝炎的发病年龄明显大于甲型肝炎。北京报告[35],散发性非甲非乙型肝炎病人的平均年龄为30.2岁,甲型肝炎和乙型肝炎分别为19.31和27.50岁。

四、季节分布:散发性非甲非乙型肝炎一般无明显季节性。上海报告[22],对该市某区所有急性病毒性肝炎病例进行按月随机抽样调查,发现甲型肝炎有明显的春季季节性升高,可能与上海市居民于春节前后大量吃未煮熟的泥蚶等食物有关。乙型肝炎和非甲非乙型肝炎各月发病波动较小。

五、家庭内续发:北京报告[35],于半年内非甲

非乙型肝炎病例在家庭内无续发；甲型肝炎和乙型肝炎的家庭续发率分别为0.58%和0.22%。Alter等报告[5]，因个人接触而患非甲非乙型肝炎的病例中，83%是在家庭外通过非性接触传播。

总之，目前国内外对非甲非乙型肝炎尚缺乏充分认识，急需进一步深入研究。在三型非甲非乙型肝炎中，经血传播和散发性非甲非乙型肝炎难度较大，而流行性非甲非乙型肝炎研究较深入，在近期内可能会有新的突破。因此，研究的重点应放在流行性非甲非乙型肝炎。主要从以下三个方面研究：①开展现场流行病学调查，研究本病的临床和流行病学特点及防治对策；②开展病原学研究，建立特异性诊断技术；③探索分离病毒、细胞培养、动物实验感染和病毒基因克隆技术，以便为研究病毒特性、研制诊断试剂和生产疫苗提供来源。

参 考 文 献

- Hollinger FB, et al. Non-A, non-B posttransfusion hepatitis in the United States. In: Gerety RJ, ed. Non-A, non-B hepatitis. New York, Academic Press, Inc, 1981: 49.
- Tabor E, et al. Additional evidence for more than one agent of human non-A, non-B hepatitis; transfusion and passage studies in chimpanzees. *Transfusion* 1984; 24(3): 224.
- Farrow LJ, et al. Non-A, non-B hepatitis in West London. *Lancet* 1981; 1(8227): 982.
- Yamauchi M, et al. An epidemic of non-A, non-B hepatitis in Japan. *Am J Gastroenterol* 1983; 78(10): 652.
- Alter MJ, et al. Sporadic of non-A, non-B hepatitis; frequency and epidemiology in an urban US population. *J Infect Dis* 1982; 145(6): 886.
- Tabor E. The three viruses of non-A, non-B hepatitis. *Lancet* 1985; 1(8431): 743.
- Bradley DW, et al. Experimental infection of chimpanzees with antihemophilic (factor VIII) materials; Recovery of virus-like particles associated with non-A, non-B hepatitis. *J Med Virol* 1979; 3(4): 253.
- Bradley DW, et al. Posttransfusion non-A, non-B hepatitis: Physicochemical properties of two distinct agents. *J Infect Dis* 1983; 148(2): 254.
- Brotman B, et al. Blood-borne non-A, non-B hepatitis; Lack of infectivity of feces from chimpanzees infected with a strain producing cytoplasmic tubular alterations. *J Infect Dis* 1983; 147(3): 535.
- Prince AM, et al. Isolation of a virus from chimpanzee liver cell cultures inoculated with sera containing the agent of non-A, non-B hepatitis. *Lancet* 1984; 2(8411): 1071.
- Gerety RJ, et al. Non-A, non-B hepatitis agents. In: Vyas GN et al, ed. *Viral hepatitis and liver disease*. Orlando, Fla, Grune & Stratton, Inc, 1984: 23-47.
- Shih JW, et al. Sedimentation of a non-A, non-B hepatitis agent. *Hepatology* 1982; 2: 681 (abst).
- Tabor E, Gerety RJ. Inactivation of an agent of non-A, non-B hepatitis by formalin. *J Infect Dis* 1980; 142(5): 767.
- Tabor E, Gerety RJ. The chimpanzee animal model for non-A, non-B hepatitis; New application. In: Szmuness W et al, eds. *Viral hepatitis. 1981 International Symposium*. Philadelphia. Franklin Institute Press, 1982; 305-317.
- Feinstone SM, et al. Inactivation of hepatitis B virus and non-A, non-B hepatitis by chloroform. *Infect Immun* 1983; 41(2): 816.
- Alter HJ, Hoofnagle JH. Non-A, non-B; Observation on the first decade. In: Vyas GN et al, eds. *Viral hepatitis and liver disease*. Orlando, Fla, Grune & Stratton, Inc, 1984: 345-369.
- Shafritz DA, et al. Monoclonal radioimmunoassay for hepatitis B surface antigen; Demonstration of hepatitis B virus DNA or related sequence in serum and viral epitopes in immune complexes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79(18): 5675.
- Wands JR, et al. Demonstration of previously undetected hepatitis B viral determinants in an Australian aboriginal population by monoclonal antibody radioimmunoassay. *Lancet* 1982; 1(8279): 977.
- Wands JR, et al. Detection and transmission in chimpanzees of hepatitis B virus-related agents formerly designated non-A, non-B hepatitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79(23): 7552.
- Scotto J, et al. Detection of hepatitis B virus DNA in serum by a simple spot hybridization technique; Comparison with results for other viral markers. *Hepatology* 1983; 3(3): 279.
- Trepo C, et al. Identification and detection of virus specific core and eAg/Ab systems cross reacting with those of hepatitis B in non-A, non-B hepatitis (NANB/H). *Gastroenterology* 1980; 79(5): 1060 (part 2).
- 庄辉,等. 全国非甲非乙型肝炎和肝炎动物模型专题学术讨论会简况. *中华医学杂志* 1986; 66(9): 571.
- Alter JH, et al. Donor transaminase and recipient hepatitis; Impact on blood transfusion service. *JAMA* 1981; 246(6): 630.
- Khuroo MS. Study of an epidemic of non-A, non-B hepatitis; Possibility of another hu-

- man hepatitis virus distinct from posttransfusion non-A, non-B type. *Am J Med* 1980; 68(6): 818.
25. Wong DC, et al. Epidemic and endemic hepatitis in India; evidence for a non-A, non-B hepatitis virus aetiology. *Lancet* 1980; 2(8200): 876.
 26. San-Shwe, Myint-Myint-Soe. Epidemiological criteria as indication of non-A, non-B hepatitis in a community. *Lancet* 1985; 2(8459): 828.
 27. Kane MA, et al. Epidemic non-A, non-B hepatitis in Nepal: Recovery of a possible etiologic agent and transmission studies in marmosets. *JAMA* 1984; 252(22): 3140.
 28. Nouasria B, et al. Direct evidence that non-A, non-B hepatitis is a waterborne disease. *Lancet* 1984; 2(8394): 94.
 29. Tandon BN, et al. Hepatitis virus non-A, non-B; The case of a major health problem in India. *Bull WHO* 1985; 63(5): 931.
 30. Bamber M, et al. Acute type A, B and non-A, non-B hepatitis in a hospital population in London: Clinical and epidemiological feature. *Gut* 1983; 24(6): 561.
 31. Balayan MC, et al. Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology* 1983; 20(1): 23.
 32. Dienstag JL, et al. Etiology of sporadic hepatitis B surface antigen negative hepatitis. *Ann Intern Med* 1977; 87(1): 1.
 33. Papaevangelou G. Non-A, non-B hepatitis in Greece. In: Gerety RJ, ed. Non-A, non-B hepatitis. New York, Academic Press, Inc, 1981: 167-147.
 34. Villarejos VM. Studies of non-A, non-B hepatitis in Costa Rica. *Ibid*, 1981: 175-188.
 35. 北京市卫生防疫站, 等. 散发性非甲非乙型肝炎的分布. *公共卫生与疾病控制杂志* 1983; 2(3): 5.

蟑螂携带空肠弯曲菌的实验研究

苏州医学院 周志园 顾志学

为探讨蟑螂传播空肠弯曲菌的可能性, 我们用自腹泻病人分离的空肠弯曲菌对美洲大蠊(*Periplaneta americana*)作了人工感染的实验。实验分两次进行, 第一次主要观察蟑螂是否能自行摄入空肠弯曲菌, 第二次观察蟑螂携带该菌的天数。

一、材料与方 法

1. 材料: 实验室饲养的美洲大蠊(从南京军区后勤部军事医学研究所引进), 空肠弯曲菌为实验室保存菌种(由我院流行病学教研室从急性腹泻患儿粪便中分离获得)。

2. 方法:

①第一次试验: 取蟑螂28只, 试验前经粪便培养, 未查见空肠弯曲菌。将其放37°C温箱中, 停止喂食1天后, 以空肠弯曲菌菌液(菌量约18~21亿/ml)置于小培养皿中, 供蟑螂自行饮用。1~3天后将蟑螂杀死, 取部分胃肠内容物和体腔液分别接种于改良的Campy-BAP选择培养基, 放微氧缸内(含85% N₂, 10% CO₂和5% O₂), 置42°C温箱中培养, 连续观察3天, 查出空肠弯曲菌者为阳性。

②第二次试验: 取蟑螂80只, 分8组, 每组10只, 其中一组为对照组。一并置于35°C温箱中, 试验组停食停水3天后, 喂饲细菌3天(即以空肠弯曲菌菌液作饮料, 滴加菌液的馒头作饲料), 对照组则供给正常饮食。然后, 将第2~7试验组的蟑螂移入无菌的广口瓶中供给正常的饲料和水, 继续在35°C温箱

中饲养。第1试验组即在停止供菌后, 开始正常饮食的第1天和对照组一并进行检查, 以后逐日检查一个试验组。检查时, 将蟑螂的体外附肢(包括1对触角和三对足)放入布氏肉汤培养基中培养24小时, 再用接种环挑取培养液, 接种到改良Campy-BAP培养基上; 胃肠内容物和体腔液则直接接种在上述平板培养基上; 培养和观察方法同第一次试验。

二、结果: 第一次试验用蟑螂28只, 胃肠内容物检出6只, 体腔液检出7只。第二次试验共检查80只蟑螂。试验感染后共检查7天, 其中每天检查10只, 另设10只为对照组。

感染后检查的第1~4天, 分别在4只、2只、2只和1只美洲大蠊体内检出空肠弯曲菌; 而体外检出情况, 只有在第3天才检出2只; 对照组均未检出。

三、讨论: 本实验证明蟑螂能将空肠弯曲菌自行摄入体内, 且在其体外和体内可带菌3~4天。

空肠弯曲菌的致病机理现在还正在研究中, 大部分学者认为它的致病力主要是侵袭性, 但用动物实验证实其侵袭力的报道很少。Gubina等用弯曲菌的细菌培养物接种于豚鼠眼结膜囊以试验其侵袭力, 结果是阴性。本文用空肠弯曲菌菌液作为饮料, 供蟑螂自行饮用, 结果不仅在消化道内, 而且在蟑螂的体腔液中也查到空肠弯曲菌, 虽未能对此昆虫作病理学检查, 但细菌可从蟑螂的消化道侵入体腔, 这可能与该菌具有侵袭力有关。