



现代 肝病 诊断与治疗



◎王吉耀主编

 复旦大学出版社

现代肝病诊断与治疗

主 编 王吉耀

参加编写人员(以姓氏笔画为序)

王 剑	王吉耀	朱畴文	许丽莉
孙剑勇	李 锋	李 蕾	沈锡中
张顺财	陈世耀	胡国华	钦伦秀
顾大镛	徐维刚	郭津生	高 虹
涂传涛	蒋 炜	程洁敏	

学术秘书 涂传涛

复旦大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

现代肝病诊断与治疗/王吉耀主编. —上海:复旦大学出版社,2007.6
ISBN 978-7-309-05494-1

I. 现… II. 王… III. 肝疾病-诊疗 IV. R575

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 061804 号

现代肝病诊断与治疗

王吉耀 主编

出版发行 复旦大学出版社 上海市国权路 579 号 邮编 200433
86-21-65642857(门市零售)
86-21-65118853(团体订购) 86-21-65109143(外埠邮购)
fupnet@fudanpress.com http://www.fudanpress.com

责任编辑 王晓萍
总编辑 高若海
出品人 贺圣遂

印刷 上海江杨印刷厂
开本 787 × 1092 1/16
印张 28.75
字数 699 千
版次 2007 年 6 月第一版第一次印刷
印数 1—3 100

书号 ISBN 978-7-309-05494-1/R · 980
定价 65.00 元

如有印装质量问题,请向复旦大学出版社发行部调换。

版权所有 侵权必究

出版说明

科学技术是第一生产力。21 世纪,科学技术和生产力必将发生新的革命性突破。

为贯彻落实“科教兴国”和“科教兴市”战略,上海市科学技术委员会和上海市新闻出版局于 2000 年设立“上海科技专著出版资金”,资助优秀科技著作在上海出版。

本书出版受“上海科技专著出版资金”资助。

上海科技专著出版资金管理委员会

序

随着年龄的增长,对大多数要我写序的多婉谢了。8年前我曾为王吉耀教授主编的《现代肝病治疗——理论与进展》写过序,这次王教授在更新该书的基础上,又加上诊断部分,成为一本新书《现代肝病诊断与治疗》,再要我写序,我还是答应了。理由如下:①她的这个要求是在“2006 上海—香港国际肝病会议”期间提出的。这个国际会议也是第6届上海国际肝癌肝炎会议。回顾20年前的第1届会议只有500人出席,国外学者仅140人。而这次会议,与会人数竟达2600人,国外学者逾千人,来自64个国家和地区。说明肝病不仅是我国人民健康的大问题,也是全球性的大问题。②从这次国际会议看,肝病研究的信息日新月异,本书突出“进展”,内容重点突出,还包括基因诊治、干细胞研究等,相信对我国学者有参考价值。③随着我国经济发展,疾病谱也有不少改变,本书也相应增加了非酒精性脂肪肝、胆汁郁积性肝病和药物性肝病等内容。④我在前书的序中曾说,我之所以同意写序“是有感于以王教授为首的中青年学者,对推动肝病临床与研究的赤诚之心。编者大多是名不见经传的中青年学者——副教授和博士生”。当年的“无名之辈”,现在绝大多数都已获得博士学位,大部分有了高级职称并成为研究生导师。这样更保证了书的质量。⑤我想重提的是王教授还是临床流行病学的行家。我始终认为:“循证医学是我国医学进步的必由之路”,相信这本书在科学性方面会有更多的保证。我深信本书出版适应我国当前的需求而有助读者。

中国工程院院士

汤钊猷

2006年3月于上海

前 言

早在 1998 年,我们编写了《现代肝病治疗——理论与进展》一书。自出版以来,受到了广大读者的欢迎,其作为全国性继续教育学习班的教材也沿用了 8 年,这 8 年来在肝病领域的诊治方面有了长足的进步。一些新药和新技术的应用使肝硬化并发症的死亡率降低,生命延长,特别是肝移植已作为终末期肝硬化和暴发性肝功能衰竭的治疗手段之一,更给慢性肝病患者带来希望。

随着我国人民生活水平提高和生活方式的变化,疾病谱也发生了变化。非酒精性脂肪肝的发病率日趋升高,非酒精性脂肪性肝炎已作为引起肝硬化的主要病因之一。随着诊断水平的提高,以往漏诊的自身免疫性肝病和原发性胆汁性肝硬化诊断率大大提高。对药物性肝病的重视也大大提高了其诊断率及治愈率。基因水平的研究使我们对遗传性疾病、胆汁郁积性疾病的分子机制有了进一步了解,也为治疗指出了方向。

随着循证医学概念的普及以及循证临床实践指南的出版,进一步规范了行医行为,也为临床决策提供了先进科学的依据。

慢性肝病在我国的患者率仍居高不下,而且主要影响青壮年,造成较大的疾病负担。因此本书将慢性肝病诊断、治疗方面的进展加以总结,介绍给读者。希望本书能成为在肝病领域工作的医务工作者、研究生及其他各科临床医师手边的一本实用的参考书,从而提高我国医务工作者对慢性肝病的诊治水平起一点作用。

本书的青年作者在这 8 年中也有了长足的进步,绝大多数都已获得博士学位,大部分有了高级职称并成为研究生导师。这 8 年的临床实践和学习使他们对本书的编写更是游刃有余。

汤钊猷院士在百忙中为本书作序,他对下一代的鼓励,使我们不断成长;本书的学术秘书涂传涛博士在书稿编写过程中做了大量的工作,付出了辛勤的劳动;复旦大学出版社编辑王晓萍使本书能如期出版做了一些较有成效的工作,在此一并表示感谢。由于水平有限,书中难免有不足之处,请读者谅解并给予指教为盼。

王吉耀

2006 年 3 月 22 日

目 录

第一章	循证医学及其在肝病临床诊疗中的应用	1
	一、开展循证医学的必要性	1
	二、开展循证医学的可能性	2
	三、实施循证医学的步骤	3
	四、循证医学在肝病诊疗中的应用	6
第二章	慢性病毒性肝炎	9
	第一节 慢性乙型病毒性肝炎	9
	一、病原学研究	9
	二、临床诊断新分类	13
	三、抗病毒治疗进展	14
	第二节 慢性丙型病毒性肝炎	32
	一、病毒学基础	32
	二、发病机制	35
	三、自然病程	37
	四、主要实验室检查与评价	39
	五、临床诊断程序	42
	六、治疗	43
第三章	自身免疫性肝炎和重叠综合征	54
	一、病因及发病机制	54
	二、病理特点	56
	三、临床特征	56
	四、诊断与鉴别诊断	60
	五、治疗策略与进展	61
	六、预后	65

第 四 章

肝纤维化的诊断与治疗进展

67

第一节 概述	67
第二节 肝纤维化的发病机制	67
一、肝实质细胞、非实质细胞与肝纤维化	67
二、细胞外基质与肝纤维化形成的关系	72
三、细胞因子与肝纤维化形成的关系	74
第三节 肝纤维化的诊断	80
一、临床和病因学诊断	81
二、病理学诊断	82
三、血清学诊断	85
四、影像学诊断	89
第四节 肝纤维化的防治	90
一、概述	90
二、防治措施	91

第 五 章

胆汁郁积性肝病

101

第一节 胆汁郁积的分子机制	101
一、正常胆汁的形成和分泌	101
二、胆汁分泌的调节	104
三、胆汁郁积发生的分子机制	104
第二节 胆汁郁积的诊断与治疗	108
一、诊断	108
二、治疗	112
第三节 原发性胆汁性肝硬化	115
一、流行病学	116
二、发病机制	116
三、临床表现	118
四、实验室检查	119
五、诊断与鉴别诊断	120
六、治疗	120
七、预后	123
第四节 原发性硬化性胆管炎	124
一、流行病学	124
二、病因与发病机制	125
三、临床表现	125
四、诊断与鉴别诊断	126
五、自然病程与预后	129
六、治疗	129

第 六 章	酒精性肝病	133
第一节	酒精性肝病的流行病学与预后	133
一、	嗜酒与酒精性肝病	133
二、	酒精依赖或滥用的诊断标准	134
第二节	酒精性肝病的发病机制	137
一、	乙醇及其代谢产物对肝脏的损伤	138
二、	氧化应激和脂质过氧化作用	139
三、	免疫和炎症机制	139
四、	其他	141
五、	两次打击假说	141
第三节	酒精性肝病的病理学	142
一、	基本病变	142
二、	病理分级、分期和分类	143
第四节	酒精性肝病的临床表现与实验室检查	144
一、	临床表现	144
二、	实验室检查	145
三、	影像学检查	147
四、	评价酒精性肝病严重程度的指标	149
第五节	酒精性肝病的诊断	150
一、	诊断标准	150
二、	临床分型	150
三、	鉴别诊断	151
第六节	酒精性肝病的治疗进展	151
一、	戒酒	151
二、	营养支持	152
三、	药物治疗	153
四、	并发症治疗	157
五、	肝移植	157
六、	展望	157
第 七 章	非酒精性脂肪性肝病	160
一、	流行病学	160
二、	自然病程	161
三、	病因	161
四、	发病机制	162
五、	病理	166
六、	临床表现	167
七、	实验室和辅助检查	167

八、诊断	169
九、治疗	170
十、特殊人群中的 NAFLD	172

第八章 药物性肝病 176

一、病因与发病机制	176
二、临床与病理特征	187
三、诊断	191
四、治疗	193
五、预后和预防	194

第九章 遗传与代谢性肝病 197

第一节 遗传性血色病	197
一、流行病学	198
二、病因与发病机制	198
三、病理	198
四、病理生理	199
五、临床表现	199
六、诊断	200
七、鉴别诊断	202
八、治疗	202
九、预后	203
第二节 肝豆状核变性	204
一、流行病学	204
二、分子遗传学	204
三、发病机制	204
四、病理	206
五、临床表现	206
六、实验室检查	207
七、诊断与鉴别诊断	208
八、治疗	208
九、预后	209
第三节 糖原累积病	210
一、糖原合成酶缺陷(O型糖原累积病)	211
二、I型糖原累积病(von Gierk病,肝肾糖原累积病)	212
三、II型糖原累积病(α -1,4-葡萄糖苷酶缺陷,Pompe病)	214
四、III型糖原累积病	215
五、VI、IX型糖原累积病	216

第四节 高雪病	217
一、流行病学	218
二、病因和分类	218
三、发病机制	218
四、病理	219
五、临床表现	219
六、诊断	220
七、鉴别诊断	220
八、治疗	220
第五节 半乳糖血症	221
一、病因与发病机制	221
二、病理	222
三、临床表现	222
四、诊断	222
五、治疗	223
第六节 遗传性果糖不耐受	223
一、病因和流行病学	223
二、发病机制	223
三、病理	224
四、临床表现	224
五、诊断和鉴别诊断	224
六、治疗	224
第七节 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶缺乏症	225
一、流行病学	225
二、病因与发病机制	225
三、病理	225
四、临床表现	225
五、诊断	226
六、鉴别诊断	226
七、治疗	226
第八节 急性间歇性卟啉病	227
一、流行病学	227
二、发病机制	227
三、临床表现	227
四、诊断	227
五、治疗	228
第九节 遗传性出血性毛细血管扩张症	228
一、流行病学	228
二、发病机制	228

三、临床表现	229
四、诊断	229
五、治疗	229
第十节 1-型遗传性酪氨酸血症	230
一、流行病学	230
二、病因与发病机制	230
三、临床表现	230
四、诊断	230
五、治疗	230

第十章 肝脏的血管性疾病 232

第一节 肝脏的血管系统	232
一、肝门静脉系统	232
二、肝固有动脉	235
三、肝静脉系统	236
第二节 Budd - Chiari 综合征	236
一、病因和病理生理	237
二、病理及分型	238
三、临床表现	238
四、诊断方法与评估	239
五、治疗	240
第三节 门静脉血栓形成	243
一、病理和病理生理	243
二、临床特点	244
三、诊断	245
四、治疗	245

第十一章 肝病的基因治疗 247

一、基因治疗的基本方法和策略	247
二、基因治疗的基本步骤	248
三、基因治疗存在的问题	248
四、基因治疗在肝脏疾病中的应用	248

第十二章 肝细胞移植和肝干细胞移植 255

一、导言	255
二、肝细胞移植的指征和禁忌证	256
三、移植细胞的来源	256
四、移植前的处理	260

五、移植部位和方法	261
六、手术后的问题	262
七、肝细胞移植的应用	262
八、展望	263

第十三章 急性肝衰竭 265

一、命名与分类	265
二、病因	266
三、发病机制	268
四、急性肝衰竭合并脑水肿的机制	271
五、临床表现	272
六、诊断与预后评估	275
七、治疗及进展	276

第十四章 门静脉高压的基础与临床进展 282

第一节 门静脉高压的定义与分类	282
一、定义	282
二、病因与分类	282
第二节 门静脉高压形成的病理生理机制	284
一、门静脉血管阻力升高	285
二、高动力循环状态和门静脉血流增加	288
三、侧支循环的建立	289
第三节 门静脉高压和静脉曲张破裂出血的自然病程	290
第四节 门静脉高压的诊断评估与防治原则	292
一、诊断与评估	292
二、防治原则与综合措施的临床选择	295
第五节 肝硬化静脉曲张出血的药物和内镜治疗	301
一、药物与内镜治疗的理论基础	301
二、预防静脉曲张首次出血	302
三、控制急性静脉曲张破裂出血	305
四、预防再出血	310
五、药物治疗的新进展	311
第六节 门静脉高压的介入治疗	314
一、脾动脉部分栓塞术	314
二、经皮穿刺肝食管胃底静脉曲张栓塞术	318
三、介入分流术	322
第七节 门静脉高压的外科治疗	330
一、外科治疗的目的和本质	330

二、外科手术在治疗中的地位	331
三、手术时机的选择	331
四、手术方式的选择依据	332
五、分断流联合手术的疗效	333
六、外科治疗的常见术式	334

第十五章 肝硬化腹水	342
一、病理生理	342
二、患者的评估	344
三、治疗	345

第十六章 自发性细菌性腹膜炎	352
一、发病机制	352
二、临床表现	353
三、诊断与鉴别诊断	355
四、防治措施	356

第十七章 肝肾综合征	359
一、发生机制	359
二、诊断和分型	361
三、治疗	362

第十八章 肝性脑病	369
一、临床分类与命名	369
二、发病机制	370
三、诊断与鉴别诊断	373
四、治疗	377

第十九章 肝病细菌内毒素血症	383
一、发生机制	383
二、临床表现和后果	384
三、防治	386

第二十章 原发性肝癌	389
一、概论	389
二、病理与生物学特性	390
三、诊断	391

四、治疗	401
五、肝癌术后转移复发的防治	414

第二十一章 肝移植术的内科问题 424

一、适应证与时机选择	424
二、移植前准备	429
三、术后并发症	431
四、移植后需要监测的医学问题	439

第一章

循证医学及其在肝病

临床诊疗中的应用

王吉耀

循证医学的核心理念是医生在处理临床问题时应该将当前最佳的研究证据与自己的临床经验结合起来,根据病人的需求,在诊断、预后和治疗等方面作出最佳决策^[1]。循证医学强调临床医生应在仔细采集病史和体格检查的基础上,根据临床实践中需要解决的问题,进行有效的文献检索,并对其进行评价,找到最适宜和有利的证据,通过严谨的判断,将最适宜的诊断方法、最精确的预后估计及最安全有效的治疗方法用于对每个具体病人的服务。使提供的医疗服务建立在目前所能获得的证据基础上。

那么,循证医学实践与常规的临床实践有什么区别、它有什么优点呢?众所周知,常规的临床实践是以经验医学为主,即根据医生的经验、直觉或病理生理原理等来处理病人。其对于预后、诊断试验、治疗的有效性评价是建立在非实验性的临床经验的基础上以及对发病机制和病理生理知识理解的基础上,专家与经验是临床实践的基础。因此,传统医学解决临床问题的方法常根据自己的经验和生物学知识;个人经验,加上高年资医生的指导,以及教科书与医学杂志上零星的临床报道。

经验医学临床观察主要指标是适度疗效指标,即用症状的改善、实验室结果等指标,例如慢性乙肝病人转氨酶或病毒滴度的变化来评价治疗效果。循证医学的主要观察指标是满意的终点指标,即重要事件的临床发生率(如慢性乙肝病人肝硬化和肝癌发生率)、病死率、致死率、生存质量等。这些是医生和病人最关心的治疗结果,更具客观性和可靠性。

一、开展循证医学的必要性

1. 每日临床工作的需要 在日常临床工作中在对某一疾病作出诊断或对病人提供治疗方案时都需要有根据。有人统计,对于每一个住院病人约5次/天、门诊病人约2次/天需要找证据解决他们的问题。

2. 需要好的证据 随着医学科学的迅速发展,医疗实践也以十分迅速的速度在不断进步,每天均有许多医学论文发表,有许多新的科学的证据产生。层出不穷的临床科学证据,只有被临床医生熟知和应用,才能对疾病的诊治产生重大影响。但由于传统医学解决临床问题的局限性造成某些疗法虽有充分证据证明有效,却长期未被采用,如果没有最好、最新的证据,则我们可能采用过时或有害的治疗诊断措施。以往我们常将教科书上的意见或某位专家的意见作为指导意见。实际上许多教科书上的意见已经过时,而专家的个人意见也

并不一定正确。我们需要得到最好的证据并非是所有查阅到的文献内容的罗列,也不能满足于将作者认为正确的东西加在一起,而是要通过科学的评价和统计方法,将资料合并,得出综合分析的结果,这才是最好的证据。

3. 需要好的方法来整理文献提供的资料 现在世界上有 2 万多种医学杂志,每年有 200 多万篇文章发表。有人曾统计,如每天阅读 19 篇文献则需要 365 天才能将相关领域的最新资料看完。由于每位临床医生均十分繁忙,没有许多时间来搜索证据、整理资料。因此,希望有人能对不同临床问题收集资料,进行整理,提供证据。

4. 学习途径改进上的要求 常规的继续教育项目常常不能适应临床医生对个别病人处理时碰到问题时需要的方法。手边杂志种类、数量有限,不知如何查到急需的必要信息。为此,原有的学习途径急需改进。

5. 不断更新知识 希望站在该领域前沿,不断用新的知识武装自己,消除诊断技能及临床判断之间的距离。

6. 为繁忙的临床医生节约时间 他们希望有人能为每天在处理病人中碰到的问题提供简单的程序,从而获得正确的答案。

二、开展循证医学的可能性

20 世纪 70 年代起是知识爆炸时代,由于以下 5 个方面的发展^[2~3],为快速获得最新、最科学的证据和开展循证医学提供了可能。

1. 临床流行病学提供了评价证据的方法 临床流行病学是一门科学地解释和观察临床问题的方法学,其对临床研究进行设计、测量、评价的方法在 20 世纪 70 年代起由 David Sackett 为首的加拿大 McMASTER 大学临床流行病学组制订。他们对诊断、治疗、病因、预后等临床研究和医学文献评估制订的标准已广为出版,这些标准成为日后评估证据科学性的标准,为开展循证医学提供了评价证据的方法。

2. 开创了获得证据的方法

(1) Meta 分析:由 Glass 在 1976 年首次命名。Meta 分析对已发表的和未发表的资料进行综合分析、评价,并用正规的统计学方法综合各研究的结果,是一种对已有的资料最佳利用的方法。

Meta 分析通过综合多个目的相同的研究结果,以提供量化结果来回答根据临床情况提出的研究问题,这是目前进行系统综述的一种研究手段和方法。Meta 分析的结果常被用作开展循证医学的证据。

(2) 系统综述:又称系统评价(systematic review),是系统全面地收集全世界已发表或未发表的临床研究,筛选出符合质量标准的文章,进行定量综合,得出可靠的结论。系统综述的方法基本同 Meta 分析,但比 Meta 分析更为严谨,需事先制订方案,进行预审,并在发表后不断更新。系统综述为临床提供了质量高、科学性强、可信度大、重复性好的证据,以指导临床实践,也为临床科研提供重要信息。

(3) Cochrane 中心和 Cochrane 协作网:20 世纪 90 年代成立的 Cochrane 中心以及随后成立的 Cochrane 协作网,其生产、储存、传播、更新医学各领域防治效果的系统综述。为循证医学开展提供最新证据,保证了循证医学的顺利开展,为其迅速发展提供了最有力的支持。