

慢性肝衰竭

机制与治疗

Chronic Liver Failure: Mechanisms and Management

原 著 Pere Ginès
Patrick S. Kamath
Vicente Arroyo

主 译 郑明华

副主译 施可庆 李文刚 范玉琛

主 审 陈永平 潘景业



人民卫生出版社

慢性肝衰竭 機制与治疗

Chronic Liver Failure
Mechanism and Management



慢性肝衰竭 机制与治疗

Chronic Liver Failure: Mechanisms and Management

原 著 Pere Ginès

Patrick S. Kamath

Vicente Arroyo

主 译 郑明华

副主译 施可庆 李文刚 范玉琛

主 审 陈永平 潘景业

人民卫生出版社

Translation from the English language edition:

Chronic Liver Failure: Mechanisms and Management, edited by

Pere Ginès, Patrick S. Kamath and Vicente Arroyo

Copyright © Springer Science+Business Media, LLC 2011

All Rights Reserved

图书在版编目 (CIP) 数据

慢性肝衰竭：机制与治疗 / (西) 吉奈主编；郑明华译。
—北京：人民卫生出版社，2012.9

ISBN 978-7-117-16240-1

I. ①慢… II. ①吉… ②郑… III. ①慢性病-肝昏迷-
治疗 IV. ①R575.305

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2012) 第 181422 号

门户网：www.pmph.com 出版物查询、网上书店

卫人网：www.ipmph.com 护士、医师、药师、中医
师、卫生资格考试培训

版权所有，侵权必究！

图字：01-2011-7346

慢性肝衰竭

机制与治疗

主 译：郑明华

出版发行：人民卫生出版社（中继线 010-59780011）

地 址：北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编：100021

E - mail：pmph@pmph.com

购书热线：010-67605754 010-65264830

010-59787586 010-59787592

印 刷：尚艺印装有限公司

经 销：新华书店

开 本：710×1000 1/16 印张：29 插页：~2

字 数：536 千字

版 次：2012 年 9 月第 1 版 2012 年 9 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号：ISBN 978-7-117-16240-1/R·16241

定 价：79.00 元

打击盗版举报电话：010-59787491 E-mail：WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

译者(按姓名汉语拼音排序)

- 包影 温州医学院附属第一医院
范玉琛 山东大学齐鲁医院
龚智翔 中国人民解放军第 532 医院
李文刚 中国人民解放军第 302 医院
梁彬 温州医学院附属第一医院
梁广 温州医学院
林凤 温州医学院附属第一医院
刘超 山东大学齐鲁医院
柳富会 青岛市传染病医院
施可庆 温州医学院附属第一医院
吴圣杰 温州医学院第一临床学院
肖健 温州医学院
邢直直 烟台毓璜顶医院
徐希 温州医学院附属第一医院
杨德刚 上海市皮肤病医院
张益民 中山大学附属第二医院
赵晓霞 山东中医药大学附属医院
郑明华 温州医学院附属第一医院
庄彦 温州医学院附属第一医院
邹怀宾 首都医科大学附属北京佑安医院

中 文 版 序

Pere Ginès, Vicente Arroyo 和 Patrick S. Kamath 教授的著作《慢性肝衰竭：机制与治疗》于去年问世。该书是 Humana 出版社《临床胃肠病系列丛书》之一，内容主要涉及慢性肝衰竭的发病机制与合理治疗的科学依据。

对于那些以英语为母语或主要语言的人来说，本书是不可或缺的宝贵资源。但我们知道全球有大约四分之一以上的人的母语为中文，他们很难读出本书各章节中的一些细微差别。

我认为郑医生将本书翻译成人们熟悉的中文版本意义非常重大。在中国的一些地方，慢性肝衰竭非常常见，本书的中文版本正好能给中国的临床医生带去更容易理解、更有价值的知识。

在此，我要祝贺本书的成功出版。郑医生为本书的出版作出了很大贡献，我相信本书一定会广受中国年轻医生、医学生以及需要继续学习的高年资医生的欢迎。

George Y. Wu
法明顿，康涅狄格州，美国
2012 年 5 月

译 者 序

慢性肝衰竭是最常见的疾病之一,是肝脏专科最常见的住院原因,也是肝移植的主要适应证。慢性肝衰竭不仅仅影响肝脏功能,同时各个器官功能也受损害。因此,从事慢性肝衰竭诊治的医师不仅是肝脏病学方面的专家,同时也要擅长肾脏病理生理、心血管疾病的处理以及细菌感染等的处理。本书作者组织了世界各地的肝脏病学专家与研究者,详细叙述了目前慢性肝衰竭基础研究进展与临床处理原则,主要涵盖了慢性肝衰竭发生发展过程中参与的病理生理过程及干预措施。

本书编写内容新颖,紧扣当前形势,每章均引用大量相关研究数据做支撑材料。本书各个相应章节的撰写人员,都是该点研究方向上的权威学者,所撰写的内容具有时效性、前沿性、临床实用性,指导意义重大,非常值得肝脏疾病临床医生与研究者阅读。

我很荣幸能够获得人民卫生出版社的大力支持与帮助,使我可以翻译并出版这本书的中文版本。我相信这本书肯定会得到广大临床一线医务人员的欢迎和认可。这本书也会对他们的职业生涯、职业水平产生不可估量的影响。

本书的主体创作力量是全国各家三级医院的众多中青年医师,他们思维活跃、善于观察、记录、分析,是本书的坚实基础。

本书在编写过程中曾得到各位同仁、专家们的大力协助与指导,在此深表谢意!衷心感谢美国康涅狄格大学健康中心 George Y. Wu 教授在百忙中为本书作序。特别感谢我的导师温州医学院附属第一医院感染内科、温州医学院肝病研究所所长陈永平教授、温州医学院附属第一医院 ICU 资深专家潘景业教授在百忙中给予的指导和审校,使本书更臻完善。衷心感谢“丁香园”医学论坛(www.dxy.cn)李天天站长、周树忠等众多朋友以及美国诺华制药公司综合医院服务部夏华向老师的大力支持,还要特别感谢温州医学院附属第一医院与温州医学院领导给予的大力支持与鼓励!

本书的编译由于时间短,译者水平所限,谬误之处在所难免,敬请广大读者予以批评指正!

郑明华

2012-4-21

前　　言

慢性肝衰竭是临幊上较常见的疾病，在18～55岁人群的死亡原因中，位居第八。它也是胃肠病或肝病病房里最常见的住院原因和肝移植的主要指幊。肝衰竭堪称人体病理变化中最复杂的临床综合征——除肝功能损害外，还会通过升高门静脉压力来影响肝脏在全身循环中的战略性地位，从而产生一系列并发症。

➤ 肝性脑病

肝性脑病是慢性肝衰竭最重要的并发症。由于氨的代谢障碍及肠道内抑制性神经递质的产生，病人甚至可能出现深度昏迷。肝性脑病的死亡率较低，且病情大多可好转。但若出现其他器官功能衰竭（特别是肾衰竭）时，其预后极差。

➤ 凝血功能紊乱

凝血功能紊乱是慢性肝衰竭的特征性并发症，常因肝脏合成促凝血因子减少所致。

➤ 低蛋白血症

低蛋白血症亦为慢性肝衰竭的特征性并发症，常因肝脏合成白蛋白减少所致。人们对肝衰竭伴发低蛋白血症的认识也在与时俱进——最早的观点认为，循环衰竭和腹水的出现归咎于低蛋白血症；随后，人们逐渐倾向于内脏动脉的舒张才是循环衰竭和腹水形成原因的观点；直到最近的研究发现，白蛋白是体内必需的运载体：它能运载重要内源性物质（如激素），能将内源性毒物从组织运载至排泄器官（如肝脏或肾脏），还能将治疗药物运载至靶细胞。另外，白蛋白还具有其他特定的生理功能（最重要的是抗氧化性能）。由于慢性肝衰竭时，白蛋白的分子结合位点饱和及分子结构改变，其结合及运载能力几乎完全丧失。因此，血清白蛋白浓度降低（尤其是白蛋白功能障碍）可能与慢性肝衰竭的机制息息相关。

➤ 循环衰竭

循环衰竭是继发于慢性肝衰竭时门静脉高压的最常见并发症，常因内脏血管阻力、心脏功能受损（心脏变力性降低、变时性降低及心输出量降低）所致。内脏血管阻力降低由动脉扩张及新生血管增加引起，而心脏功能受损的机制尚不明确。两者在慢性肝衰竭中不断进展并通过调控动脉压来激活肾素-

血管紧张素系统、交感神经系统及抗利尿激素。这些系统有强大的致血管收缩作用,通过降低肾脏的排水排钠能力,导致腹水、水钠潴留、稀释性低钠血症及内脏血管收缩(肝内血管收缩导致门静脉压力增加、肝脏的血流量降低;肾内血管收缩导致肝肾综合征;肌肉和大脑等其他区域血管收缩也会出现相关症状)。最新研究表明,脑血流量减少及稀释性低钠血症可致脑水肿,从而使循环障碍引发脑功能障碍,是晚期慢性肝衰竭患者向肝性脑病发展的重要指征。

➤ 感染与炎症

肝血窦内存在很多网状内皮系统细胞(库普弗细胞),其独特的吞噬功能可防止肠道内的活性细菌及其产物散布至循环系统。慢性肝衰竭患者体内可发生以下病理改变:首先,进展性肝硬化时可因交感神经系统明显亢进减少了肠道蠕动,从而促使肠道细菌生长;其次,门静脉高压促使肠黏膜发生解剖性变化,导致肠道通透性增加;最后,进展性肝硬化时网状内皮系统细胞的吞噬功能将显著下降。一方面,三者均可使患者易受内源性细菌感染(尤其是肠源性);另一方面,其促使细菌产物(内毒素及细菌 DNA)进入全身循环,通过激活持久的先天免疫系统及细胞因子合成而引发慢性炎症。另外,该机制亦可引发慢性肝衰竭相关的营养不良及循环系统障碍。

➤ 慢加急性肝衰竭

慢加急性肝衰竭是进展性肝硬化的另一常见并发症,通常存在诱发因素(主要为感染)。慢加急性肝衰竭除了损害肝功能(胆红素及 INR 增加)外,还可致其他器官(包括大脑、肾脏、心脏、外周循环、肺及肾上腺腺体)的功能衰竭。它是肝硬化患者的主要死亡原因之一,且死亡率与衰竭器官数量有关(其中超过 90% 存在三个以上器官的功能衰竭)。在等候肝移植的名单中,晚期慢性肝衰竭发生慢加急性肝衰竭的比例尤为高。因此,有效预防细菌感染、加强多器官功能衰竭患者护理、开展人工肝支持系统对于提高患者的生存率尤为重要。

慢性肝衰竭不仅存在肝功能损害,还可伴随许多其他器官功能损害。这是个很有挑战性的研究领域。研究慢性肝衰竭方向的医师最好是临床肝病和重症监护方面的专家,并精通心血管、肾脏病理生理学及细菌感染的相关知识。合格的相关研究者实属凤毛麟角,所以在核心肝病期刊上有关慢性肝衰竭的文章不到已发表论文总数的 5%(尽管主要受限于胃肠病或肝病病房里住院率及患者死亡等因素)。本书的初衷不仅在于展现慢性肝衰竭临床诊治的发展前沿,更致力于能激励更多新生力量加入到这个任重道远的研究领域中。

Vicente Arroyo

Patrick Kamath

Pere Ginès

编 者 名 单

- JUAN G. ABRALDES • Hepatic Hemodynamic Laboratory, Liver Unit,
Institut d'Investigacions Biomediques August Pi i Sunyer
(IDIBAPS), University of Barcelona, Barcelona, Spain
- JUAN ACEVEDO • Liver Unit, IMDiM and IDIBAPS, Hospital Clínic,
University of Barcelona and CIBERehd, Spain
- VICENTE ARROYO • Liver Unit, Hospital Clinic, University of
Barcelona, Spain
- RAFAEL BAÑARES • Liver Unit, Hospital General Universitario
Gregorio Marañón, Universidad Complutense de Madrid,
CIBEREHD (Centro de Investigación Biomédica en Red). Instituto
de Salud Carlos III. Spain, c/ Dr. Esquerdo 46 28007 Madrid, Spain
- LARS P. BECHMANN • Division of Liver Diseases, Mount Sinai
School of Medicine, New York, NY, USA
- JAIME BOSCH • Hepatic Hemodynamic Laboratory, Liver Unit,
Hospital Clínic, C.Villarroel 170, 08036 Barcelona, Spain
- ANDREW KENNETH BURROUGHS • The Royal Free Sheila Sherlock
Liver Centre and University Department of Surgery, UCL and Royal
Free Hospital, London, UK
- ANDRÉS CÁRDENAS • Gastrointestinal Unit, Hospital Clínic and
University of Barcelona School of Medicine, Institut
d'Investigacions Biomèdiques August Pi-Sunyer (IDIBAPS), Ciber
de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERHED), Barcelona,
Spain
- MARÍA-VEGA CATALINA • Liver Unit, Hospital General
Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense de
Madrid, CIBEREHD (Centro de Investigación Biomédica en Red).
Instituto de Salud Carlos III. Spain, c/ Dr. Esquerdo 46 28007
Madrid, Spain
- JOAN CLÀRIA • Department of Biochemistry and Molecular
Genetics, Hospital Clínic, Villarroel 170, Barcelona 08036, Spain
- JUAN CÓRDOBA • Servei de Medicina Interna-Hepatologia, Hospital
Universitari Vall d'Hebron, Pg. Vall d'Hebron 119, Barcelona
08035, Spain

- BARHAM ABU DAYYEH** • Harvard Medical School, Gastrointestinal Unit, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA
- JEAN-FRANÇOIS DUFOUR** • Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin, Inselspital, 3010, Bern, Switzerland
- JAVIER FERNÁNDEZ** • Liver Unit, IMDiM and IDIBAPS, Hospital Clínic, University of Barcelona and CIBERehd, Spain
- SCOTT L. FRIEDMAN** • Division of Liver Diseases, Mount Sinai School of Medicine, New York, NY 10029, USA
- LAWRENCE S. FRIEDMAN** • Department of Medicine, Newton-Wellesley Hospital, 2014 Washington Street, Newton, MA, 02462, USA
- GUADALUPE GARCIA-TSAO** • National HCV Resource Center, Section of Digestive Diseases, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, USA
- PERE GINÈS** • Liver Unit, Hospital Clínic and University of Barcelona School of Medicine, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi-Sunyer (IDIBAPS), Ciber de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERHED), Barcelona, Spain
- ANA GONZÁLEZ-PÉRIZ** • Department of Biochemistry and Molecular Genetics, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, University of Barcelona, Barcelona, Spain
- MÓNICA GUEVARA** • Liver Unit, Institut of Digestive and Metabolic Disease, IDIBAPS, Ciberehd, Hospital Clinic, University of Barcelona, Barcelona, Spain
- AIWU RUTH HE** • Cancer Genetics, Digestive Diseases, and Developmental Molecular Biology, Department of Surgery, Lombardi Comprehensive Cancer Center, Georgetown University, Washington, DC, USA
- JENS H. HENRIKSEN** • Department of Clinical Physiology and Nuclear Medicine, 239, Faculty of Health Sciences, Hvidovre Hospital, University of Copenhagen, DK-2650, Hvidovre, Denmark
- YASUKO IWAKIRI** • Section of Digestive Diseases, Department of Internal Medicine, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, USA
- R. JALAN** • The UCL Institute of Hepatology, Royal Free Hospital, London, UK
- WLADIMIRO JIMÉNEZ** • Service of Biochemistry and Molecular Genetics, Hospital Clínic-Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), University of Barcelona and Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Spain
- FERAS J. ABDUL KHALEK** • Cancer Genetics, Digestive Diseases, and Developmental Molecular Biology, Department of Surgery,

- Lombardi Comprehensive Cancer Center, Georgetown University, Washington, DC, USA
- HAMED KHALILI • Harvard Medical School, Gastrointestinal Unit, Massachusetts General Hospital, MA, USA
- PATRICK S. KAMATH • Gastroenterology and Hepatology Mayo Clinic Transplant Center, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA
- W RAY KIM • Mayo Clinic Transplant Center, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA
- MICHAEL J. KROWKA • Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Mayo Clinic, MN, Rochester, USA
- KONSTANTINOS N. LAZARIDIS • Division of Gastroenterology and Hepatology, Center for Basic Research in Digestive Diseases, Mayo Clinic College of Medicine, 200 First Street SW, Rochester, MN 55905, USA
- SAMUEL S. LEE • Liver Unit, University of Calgary, Calgary, Canada
- MICHAEL D. LEISE • Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA
- JOSEPH K LIM • Yale Viral Hepatitis Program, Section of Digestive Diseases, Yale University School of Medicine, New Heaven, CT, USA
- HONGQUN LIU • Liver Unit, University of Calgary, Calgary, Canada
- AYNUR OKCAY • Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA
- MARTA LÓPEZ-PARRA • Department of Biochemistry and Molecular Genetics, Hospital Clinic, IDIBAPS, CIBERehd, University of Barcelona, Barcelona, Spain
- J. MACNAUGHTAN • The UCL Institute of Hepatology, Royal Free Hospital, London, UK
- FABIO MARRA • Dipartimento di Medicina Interna, University of Florence, Viale Morgagni 85 I-50134 Florence, Italy
- RITA GARCÍA MARTINEZ • Servei de Medicina Interna-Hepatologia, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain
- GAUTAM MEHTA • Institute of Hepatology, University College London, London, UK
- LOPA MISHRA • Department of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, 1400 Pressler Street, FCT13.6038, Unit Number: 1466, Houston, TX 77030, USA
- R.P. MOOKERJEE • The UCL Institute of Hepatology, Royal Free Hospital, London, UK
- MANUEL MORALES-RUIZ • Service of Biochemistry and Molecular Genetics, Hospital Clínic, Villarroel 170, Barcelona, 08036, Spain

- SOON WOO NAM • Division of Gastroenterology/Hepatology,
Catholic Medical College, Daejeon, South Korea
- JUAN-CARLOS GARCÍA-PAGÁN • Hepatic Hemodynamic
Laboratory, Liver Unit, Hospital Clínic-IDIBAPS and Centro de
Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y
Digestivas (CIBERehd), Barcelona, Spain
- MAURIZIO PAROLA • Dipartimento di Medicina e Oncologia
Sperimentale, Centro Interuniversitario di Fisiopatología Epática,
University of Torino, Torino, Italy
- CHITTARANJAN ROUTRAY • Gastroenterology and Hepatology,
Mayo Clinic, Rochester, MN, USA
- ALEXANDER SENDENSKY • University Clinic for Visceral Surgery
and Medicine, Inselspital, Bern, Switzerland
- MARCO SENZOLO • Department of Surgical and Gastroenterological
Sciences, University-Hospital of Padua, Italy
- VIJAY SHAH • Gastroenterology and Hepatology Mayo Clinic
Transplant Center, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA
- ANDREW SLACK • Institute of Liver Studies, King's College
Hospital, Denmark Hill, London, UK
- V. STADLBAUER • The UCL Institute of Hepatology, Royal Free
Hospital, London, UK
- PUNEETA TANDON • Division of Gastroenterology, University of
Alberta, Edmonton, Alberta, Canada
- ARUN THENAPPAN • Cancer Genetics, Digestive Diseases, and
Developmental Molecular Biology, Department of Surgery,
Lombardi Comprehensive Cancer Center, Georgetown University,
Washington, DC, USA
- ESTHER TITOS • Department of Biochemistry and Molecular
Genetics, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, University of
Barcelona, Barcelona, Spain
- ARMANDO TRIPODI • Department of Internal Medicine, IRCCS
Ospedale Maggiore/Mangiagalli/Regina Elena Foundation and
Università degli Studi di Milano, Via Pace 9, 20122 Milano, Italy
- SÒNIA TUGUES • Service of Biochemistry and Molecular Genetics,
Hospital Clínic-Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i
Sunyer (IDIBAPS), University of Barcelona and Centro de
Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y
Digestivas (CIBERehd), Spain
- JULIA WENDON • Institute of Liver Studies, King's College Hospital,
Denmark Hill, London
- REINER WIEST • Department of Internal Medicine, University of
Regensburg, Regensburg, Germany

目 录

第一篇 器官	1
第 1 章 肝细胞在疾病与健康中的作用	3
第 2 章 肝脏生理	29
第 3 章 肝衰竭的临床评估	40
第 4 章 内脏与肝脏循环生理	64
第 5 章 慢性肝病的主要发病机制——纤维化	76
第 6 章 干细胞与慢性肝衰竭：潜在的新治疗方法	90
第 7 章 炎症介质在肝衰竭中的作用	107
第 8 章 健康与疾病状态下的肝脏基因组学	126
第二篇 肝衰竭对各器官系统的影响	137
第 9 章 肝性脑病与大脑功能的改变	139
第 10 章 细菌移位与消化系统改变	153
第 11 章 全身炎症反应综合征、细菌感染以及免疫系统改变	178
第 12 章 细胞外液量的调节和肾脏功能	195
第 13 章 慢性肝衰竭时的心脏变化	220
第 14 章 慢性肝衰竭的止血异常	237
第 15 章 体循环与内脏循环	249
第 16 章 肝脏微循环	263
第 17 章 肝脏疾病与血管生成重构	279
第 18 章 慢性肝衰竭与肺疾病	292
第 19 章 慢性肝衰竭患者的肾上腺功能	305
第三篇 慢性肝衰竭的处理	317
第 20 章 抗生素的预防性使用和细菌感染的处理	319
第 21 章 腹水和低钠血症的处理	332
第 22 章 肾衰竭的处理	346
第 23 章 慢性肝病凝血功能异常的纠正	365
第 24 章 静脉曲张破裂出血的治疗和预防	386
第 25 章 体外人工肝支持系统	408
第 26 章 慢性肝衰竭移植专题	422
第 27 章 重症监护中的慢性肝病	438

第一篇 器官

第1章 肝细胞在疾病与健康中的作用

Fabio Marra, Maurizio Parola

目录

简介/3
肝细胞/4
库普弗细胞/8
肝星状细胞/12
肝窦内皮细胞/16
结论/19
参考文献/19

关键词:对乙酰氨基酚,酒精性肝病,血管生成,细胞凋亡,微生物感染,癌症,细胞因子,上皮间质化生,细胞外基质,纤维化,肝细胞癌,肝细胞,肝星状细胞,炎症,天然免疫,缺血再灌注损伤,肝再生,脂多糖,基质金属蛋白酶,代谢,肌成纤维细胞,非酒精性脂肪性肝病,肝周细胞,血小板衍生生长因子,门静脉高压症,肝窦内皮细胞,狄氏间隙,受体增效剂受体,转化生长因子- β (TGF- β),肿瘤坏死因子,病毒性肝炎

1. 简介

肝小叶由肝细胞、胆管细胞以及非实质细胞组成^[1~4]。形态与功能学分析表明,大约80%的肝脏由肝细胞组成,发挥着肝脏的主要功能。非实质性肝细胞,虽然仅占肝脏体积的6.5%,却占肝细胞总数的40%左右,主要位于器官的血窦部位。肝血窦壁至少由三种不同的细胞组成,包括肝窦内皮细胞(LSECs),库普弗细胞(KCs)和肝星状细胞(HSCs,以前被称为贮脂细胞、伊藤