

内科学基础 与诊疗精要

(下)

吴治德等◎主编

内科学基础与诊疗精要

(下)

吴治德等◎主编

第九章

肝脏疾病

第一节 甲型病毒性肝炎

甲型病毒性肝炎（甲型肝炎）是由甲型肝炎病毒（hepatitis A virus, HAV）感染引起的、主要通过粪-口途径传染的自限性急性肠道传染病。我国是甲型肝炎的高发区，自20世纪80年代在上海暴发流行后，近年呈现散发和小规模流行的特点。大部分HAV感染表现为隐性或亚临床性感染，少部分感染者在临床上表现为急性黄疸/无黄疸型肝炎。一般而言，甲型肝炎不会转为慢性，发展为重型肝炎者也十分少见，大部分预后良好。

一、病原学

HAV属微小RNA病毒科（picornavirus），1973年Feinston等应用免疫电镜在急性肝炎患者的大便中发现，1987年获得HAV全长核苷酸序列。HAV基因组由7478个核苷酸组成，包括3个部分：①5'-非编码区；②结构与非结构编码区，单一开放读码框架（ORF）可编码一个大的聚合蛋白和蛋白酶，后者将前者水解为至少3~4个结构蛋白和7个非结构蛋白；③3'-非编码区。目前HAV只有一个血清型和一个抗原-抗体系统，感染HAV早期产生IgM抗体，一般持续8~12周，少数持续6月以上。

HAV对外界抵抗力较强，耐酸碱，能耐受60℃至少30min，室温下可生存1周；于粪便中在25℃时能存活30d，在贝壳类动物、污水、淡水、海水、泥土中能存活数月。采用紫外线（1.1W，0.9cm）1min、85℃加热1min、甲醛（8%，25℃）1min、碘（3mg/L）5min或氯（游离氯浓度为2.0~2.5mg/L）15min可将其灭活。

二、流行病学

（一）传染源

急性期患者和隐性感染者为主要传染源，后者多于前者。粪便排毒期在起病前2周至血清ALT高峰期后1周；黄疸型患者在黄疸前期传染性最强；少数患者可延长至其病后30d。一般认为甲型肝炎病毒无携带状态，近年有报道部分病例表现为病程迁延或愈后1~3个月再复发，但比例极小，传染源的意义不大。

（二）传染途径

HAV 主要由粪-口途径传播。粪便污染水源、食物、蔬菜、玩具等可引起流行。水源或食物污染可致暴发流行，如 1988 年上海市由于食用受粪便污染的未煮熟的毛蚶而引起的甲型肝炎暴发流行，4 个月内发生 30 余万例，死亡 47 人。日常生活接触多为散发病例，输血感染或母婴垂直传播极为罕见。

（三）易感人群

人群普遍易感。在我国，大多在儿童、青少年时期受到隐性感染，人群抗 HAV-IgG 阳性率可达 80%。感染 HAV 后可获持久免疫力，但与其他型肝炎病毒无交叉免疫性。

三、发病机制及病理组织学

甲型肝炎的发病机制尚未完全阐明。经口感染 HAV 后，由肠道进入血液，引起短暂病毒血症。目前认为，其发病机制倾向于以宿主免疫反应为主。发病早期，可能由于 HAV 在肝细胞中大量复制及 CD8⁺ 细胞毒性 T 细胞杀伤作用共同造成肝细胞损害；在疾病后期，体液免疫产生的抗 HAV，可能通过免疫复合物机制破坏肝细胞。

其组织病理学特点包括：以急性炎症病变为主，淋巴细胞浸润，小叶内可见肝细胞点状坏死；也可引起胆汁淤积（淤胆型肝炎）和大块或亚大块坏死（重型肝炎）。

四、临床表现

感染 HAV 后，不一定都出现典型的临床症状，大部分患者感染后没有任何症状，甚至肝功能也正常，而到恢复期却产生抗 HAV-IgG，为亚临床型感染。经过 2~6 周的潜伏期（平均为 30d），少部分患者可出现临床症状，主要表现为急性肝炎，少数患者可表现为淤胆型肝炎（可参见“戊型肝炎”部分）和急性或亚急性重型肝炎（肝衰竭）（可参见“乙型肝炎”部分）。

（一）急性黄疸型肝炎

80% 患者以发热起病，伴乏力，四肢酸痛，似“感冒”。热退后患者出现食欲缺乏，伴恶心或呕吐，腹胀等消化道症状，临床似“急性胃肠炎”。皮肤及巩膜出现黄染，尿颜色深，似浓茶色。极少数患者临床症状重，可出现腹水、肝性脑病及出血倾向等肝功能衰竭的表现。总病程为 2~4 个月。

（二）急性无黄疸型肝炎

占 50%~90%，尤以儿童多见。起病较缓，症状较轻，恢复较快，病程大多在 2 个月内。

（三）HAV 双重或多重感染

按与其他肝炎病毒感染的时间顺序，可分为混合感染、重叠感染。例如，甲肝病毒感染和乙肝病毒感染同时发生，称混合感染。在慢性乙型肝炎或乙肝表面抗原携带者基础上又发生甲肝病毒感染，称重叠感染。无论 HAV 是同时感染或重叠感染所引起的临床症状，少部分患者与单纯 HAV 感染所致的急性肝炎相似。大部分 HAV 与其他肝炎病毒同时感染或重叠感染患者的临床症状严重，病情也较复杂。重叠感染的预后取决于原有肝脏病变的严重程度。

度,大多数患者预后良好。

五、辅助检查

(一) 肝功能及凝血象检查

丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)明显升高,AST/ALT比值常 <1 。如果患者可出现ALT快速下降,而胆红素不断升高(即所谓酶、胆分离现象)或AST/ALT >1 ,常提示肝细胞大量坏死。如果直接胆红素/总胆红素 $>70\%$,且伴血清谷氨酰转肽酶(γ -GT)、碱性磷酸酶(ALP)升高,则提示肝内胆汁淤积。绝大部分患者人血白蛋白及 γ 球蛋白、凝血酶原活动度(PTA)均在正常范围。PTA $<40\%$ 是诊断重型肝炎(肝衰竭)的重要依据之一,亦是判断其预后的重要指标。

(二) 病原学检查

1. 抗HAV-IgM 在病程早期即为阳性,3~6个月后转阴,极少部分患者的抗HAV-IgM在6个月后才转阴,因而是早期诊断甲型肝炎最简便而可靠的血清学标志。但应注意,接种甲型肝炎疫苗后2~3周,有8%~20%接种者可呈抗HAV-IgM阳性。

2. 抗HAV-IgG 于2~3个月达高峰,持续多年或终身。因此,它只能提示感染HAV,而不能作为诊断急性甲型肝炎的指标。

3. HAV-RNA PCR 检测血液或粪便中HAV-RNA,阳性率低,临床很少采用。HAV-RNA载量与轻-中度甲型肝炎患者血清ALT、PTA正相关,而与严重甲型肝炎患者血清ALT、PTA水平无明显相关。但是,HAV-RNA载量与血清C-反应蛋白呈正相关,与外周血血小板计数呈负相关。

六、诊断及鉴别诊断

(一) 诊断依据

1. 流行病学资料 发病前是否到过甲型肝炎流行区,有无进食未煮熟海产品如毛蚶、蛤蜊等不洁饮食及饮用可能被污染的水等病史。

2. 临床特点 起病较急,以“感冒”样症状起病,常伴乏力、食欲差、恶心、呕吐、尿颜色深似浓茶色等症状。

3. 病原学诊断 血清抗HAV-IgM阳性,是临床确诊甲型肝炎的依据。

4. 临床要注意的特殊情况

(1) HAV混合感染/重叠感染:患者原有慢性HBV感染或其他慢性肝脏疾病,出现上述临床症状;或原有慢性性肝炎、肝硬化病情恶化,均应考虑重叠感染甲型病毒肝炎的可能,应及时进行有关病原学指标检测。

(2) 甲型肝炎所致重型肝炎(急性肝衰竭):占0.5%~1.5%。早期表现极度疲乏;严重消化道症状如腹胀、频繁呕吐、呃逆;黄疸迅速加深,出现胆酶分离现象;中晚期表现出血倾向、肝性脑病、腹水等严重并发症,PTA $<40\%$ 。

(二) 鉴别诊断

1. 其他原因引起的黄疸

(1) 溶血性黄疸:常有药物或感染等诱因,表现为贫血、腰痛、发热、血红蛋白尿、

网织红细胞升高，黄疸大都较轻，主要为间接胆红素升高，ALT、AST无明显升高。

(2) 梗阻性黄疸：常见病因有胆石症，壶腹周围癌等。有原发病症状、体征，肝功能损害轻，以直接胆红素为主，B超等影像学检查显示肝内外胆管扩张。

2. 其他原因引起的肝炎

(1) 急性戊型肝炎：老年人多见，临床表现与甲型肝炎相似。根据病原学检查可资鉴别。

(2) 药物性肝损害：有使用肝损害药物的明确病史，临床常表现为发热伴皮疹、关节痛等症状。部分患者外周血嗜酸性粒细胞增高，肝炎病毒标志物阴性。

(3) 感染中毒性肝炎：如流行性出血热，伤寒，钩端螺旋体病等所导致的肝功能试验异常。主要根据原发病的临床特点和相关实验室检查加以鉴别。

七、并发症

甲型肝炎的并发症较少，一般多见于婴幼儿、老年人等免疫功能较低者。临床常见的有胆囊炎、胰腺炎、病毒性心肌炎等。少见并发症如皮疹、关节炎、吉兰-巴雷综合征等，可能与HAV感染后血清中有短暂的免疫复合物形成有关。严重并发症还包括再生障碍性贫血，发病率为0.06%~0.4%，机制尚未明确。

八、治疗

甲型肝炎一般预后良好，在急性期注意休息及给予适当的保肝药物治疗，如甘草酸制剂、还原型谷胱甘肽制剂等，1~2周临床症状完全消失，2~4个月肝脏功能恢复正常。HAV感染，由于病毒血症短，不需要抗病毒治疗。对于有明显胆汁淤积或发生急性重型肝炎（急性肝衰竭者），则应给予相应的治疗。

九、预防

养成良好的卫生习惯，防止环境污染，加强粪便、水源管理是预防甲型肝炎的主要方法。在儿童及高危人群中注射甲型肝炎疫苗是预防甲型肝炎的有效方法。甲型肝炎减毒活疫苗在我国人群中广泛应用，其价格相对较便宜，但其抗体水平保持时间相对较短，而且必须在冷链条件下运输和保存。灭活疫苗在国内外人群中广泛使用，其抗体水平较高且持续时间较长（至少20年）、无须冷链条件下运输和保存，但其价格相对较贵。

十、预后

多在2~4个月临床康复，病理康复稍晚。病死率约为0.01%。妊娠后期合并甲型肝炎病死率10%~40%。极少数患者的病程迁延超过6个月或临床病程出现“复发”，但至今尚未确认真正的慢性甲型肝炎病例。

（吴治德）

第二节 乙型病毒性肝炎

一、病原学

乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 属于嗜肝 DNA 病毒科 (hepadnavirus) 正嗜肝 DNA 病毒属 (orthohepadnavirus)。1965 年 Blumberg 等报道在研究血清蛋白多样性中发现澳大利亚抗原, 1967 年 Krugman 等发现其与肝炎有关, 故称其为肝炎相关抗原 (hepatitis associated antigen, HAA), 1972 年世界卫生组织将其正式命名为乙型肝炎表面抗原 (hepatitis B surface antigen, HB-sAg)。1970 年 Dane 等在电镜下发现 HBV 完整颗粒, 称为 Dane 颗粒。HBV 基因组由不完全的环状双链 DNA 组成, 长链 (负链) 约含 3 200 个碱基 (bp), 短链 (正链) 的长度可变化, 为长链的 50% ~ 80%。HBV 基因组长链中有 4 个开放读码框 (open reading frame, ORF) 即 S 区、C 区、P 区和 X 区, 它们分别编码 HBsAg、HBeAg/HBcAg、DNA 聚合酶及 HBxAg。

二、流行病学

全世界 HBsAg 携带者约 3.5 亿, 其中我国约九千多万, 约占全国总人口的 7.18% (2006 年调查数据)。按流行的严重程度分为低、中、高度三种流行地区。低度流行区 HBsAg 携带率 0.2% ~ 0.5%, 以北美、西欧、澳大利亚为代表。中度流行区 HBsAg 携带率 2% ~ 7%, 以东欧、地中海、日本、俄罗斯为代表。高度流行区 HBsAg 携带率 8% ~ 20%, 以热带非洲、东南亚和中国部分地区为代表。本病婴幼儿感染多见; 发病男性高于女性; 以散发为主, 可有家庭聚集现象。

1. 传染源 乙型肝炎患者和携带者血液和体液 (特别是组织液、精液和月经) 的 HBV 都可以成为传染源。

2. 传播途径 HBV 通过输血、血液制品或经破损的皮肤、黏膜进入机体而导致感染, 主要的传播途径下列几种。

(1) 母婴传播: 由带有 HBV 的母亲传给胎儿和婴幼儿, 是我国乙型肝炎病毒传播的最重要途径。真正的宫内感染的发生只占 HBsAg 阳性母亲的 5% 左右, 可能与妊娠期胎盘轻微剥离等因素有关。围生期传播或分娩过程传播是母婴传播的主要方式, 系婴儿因破损的皮肤、黏膜接触母血、羊水或阴道分泌物而传染。分娩后传播主要由于母婴间密切接触导致。虽然母乳中可检测到 HBV, 但有报道显示母乳喂养并不增加婴儿 HBV 的感染率。HBV 经精子或卵子传播未被证实。

(2) 血液、体液传播: 血液中 HBV 含量很高, 微量的污染血进入人体即可造成感染, 如输血及血制品、注射、手术、针刺、血液透析、器官移植等均可传播。

(3) 日常生活接触传播: HBV 可以通过日常生活密切接触传播给家庭成员。主要通过隐蔽的胃肠道外传播途径, 如共用剃须刀、牙刷等可引起 HBV 的传播; 易感者的皮肤、黏膜微小破损接触带有 HBV 的微量血液及体液等, 是家庭内水平传播的重要途径。

(4) 性接触传播: 无防护的性接触可以传播 HBV。因此, 婚前应做 HBsAg 检查, 若一方为 HBsAg 阳性, 另一方为乙型肝炎易感者, 则应在婚前应进行乙肝疫苗接种。

(5) 其他传播途径：经破损的消化道、呼吸道黏膜或昆虫叮咬等只是理论推测，作为传播途径未被证实。

3. 易感人群 抗 HBs 阴性者均为易感人群，婴幼儿是获得 HBV 感染的最危险时期。高危人群包括 HBsAg 阳性母亲的新生儿、HBsAg 阳性者的家属、反复输血及血制品者（如血友病患者）、血液透析患者、多个性伴侣者、静脉药瘾者、经常有血液暴露的医务工作者等。

三、发病机制与病理学

（一）发病机制

乙型肝炎的发病机制非常复杂，目前尚不完全清楚。HBV 侵入人体后，未被单核 - 吞噬细胞系统清除的病毒到达肝脏或肝外组织（如胰腺、胆管、脾、肾、淋巴结、骨髓等）。病毒包膜与肝细胞膜融合，导致病毒侵入。HBV 在肝细胞内的复制过程非常特殊，其中包括一个逆转录步骤，同时细胞核内有稳定的 cDNA 作为 HBV 持续存在的来源。

乙型肝炎慢性化的发生机制亦是研究关注的热点和难点。HBeAg 是一种可溶性抗原，其大量产生可能导致免疫耐受。非特异性免疫应答方面的功能障碍亦可能与慢性化有明显关系，慢性化还可能与遗传因素有关。在围生期和婴幼儿时期感染 HBV 者，分别有 90% 和 25% ~ 30% 发展成慢性感染；在青少年和成人期感染 HBV 者，仅 5% ~ 10% 发展成慢性。

慢性 HBV 感染的自然病程一般可分为 4 个时期。

第一时期为免疫耐受期，其特点是 HBV 复制活跃，血清 HBsAg 和 HBeAg 阳性，HBV - DNA 滴度较高，但血清丙氨酸氨基转移酶（ALT）水平正常或轻度升高，肝组织学亦无明显异常，患者无临床症状。与围生期感染 HBV 者多有较长的免疫耐受期，此期可持续存在数十年。

第二时期为免疫清除期，随年龄增长及免疫系统功能成熟，免疫耐受被打破而进入免疫清除期，表现为 HBV - DNA 滴度有所下降，但 ALT 升高和肝组织学有明显坏死炎症表现，本期可以持续数月到数年。成年期感染 HBV 者可直接进入本期。

第三时期为非活动或低（非）复制期，这一阶段表现为 HBeAg 阴性，抗 - HBe 阳性，HBV - DNA 检测不到（PCR 法）或低于检测下限，ALT/AST 水平正常，肝细胞坏死炎症缓解，此期也称非活动性 HBsAg 携带状态。进入此期的感染者有少数可以自发清除 HBsAg，一般认为每年有 1% 左右的 HBsAg 可以自发转阴。

第四时期为再活动期，非活动性抗原携带状态可以持续终身，但也有部分患者可能随后出现自发的或免疫抑制等导致 HBV - DNA 再活动，出现 HBV - DNA 滴度升高（血清 HBeAg 可逆转为阳性或仍保持阴性）和 ALT 升高，肝脏病变再次活动。HBV 发生前 C 区和 C 区变异者，可以通过阻止和下调 HBeAg 表达而引起 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎。

在 6 岁以前感染的人群，最终约 25% 在成年时发展成肝硬化和 HCC，但有少部分患者可以不经肝硬化阶段而直接发生 HCC。慢性乙型肝炎患者中，肝硬化失代偿的年发生率约 3%，5 年累计发生率约 16%。

（二）病理学

慢性乙型肝炎的肝组织病理学特点是：汇管区炎症，浸润的炎症细胞主要为淋巴细胞，

少数为浆细胞和巨噬细胞；炎症细胞聚集常引起汇管区扩大，并可破坏界板引起界面肝炎（interface hepatitis）。小叶内可见肝细胞变性、坏死，包括融合性坏死和桥形坏死等，随病变加重而日趋显著。肝细胞炎症坏死、汇管区及界面肝炎可导致肝内胶原过度沉积，肝纤维化及纤维间隔形成。如病变进一步加重，可引起肝小叶结构紊乱、假小叶形成最终进展为肝硬化。

目前国内外均主张将慢性肝炎进行肝组织炎症坏死分级（G）及纤维化程度分期（S）。目前国际上常用 Knodell HAI 评分系统，亦可采用 Ishak、Scheuer 和 Chevallier 等评分系统或半定量计分方案，了解肝脏炎症坏死和纤维化程度，以及评价药物疗效。

四、临床表现

乙型肝炎潜伏期 1~6 个月，平均 3 个月。临床上，乙型肝炎可表现为急性肝炎、慢性肝炎及重型肝炎（肝衰竭）。

（一）急性肝炎

急性肝炎包括急性黄疸型肝炎和急性无黄疸型肝炎。具体表现可参见“戊型肝炎”部分。5 岁以上儿童、少年及成人期感染 HBV 导致急性乙型肝炎者，90%~95% 可自发性清除 HBsAg 而临床痊愈；仅少数患者可转为慢性。

（二）慢性肝炎

成年急性乙型肝炎有 5%~10% 转慢性。急性乙肝病程超过半年，或原有 HBsAg 携带史而再次出现肝炎症状、体征及肝功能异常者；发病日期不明确或虽无肝炎病史，但根据肝组织病理学或症状、体征、化验及 B 超检查综合分析符合慢性肝炎表现者。慢性乙型肝炎依据 HBeAg 阳性与否可分为 HBeAg 阳性或阴性慢性乙型肝炎。

（三）淤胆型肝炎

淤胆型肝炎（cholestatic viral hepatitis），是一种特定类型的病毒性肝炎，可参见“戊型肝炎”部分。

（四）重型肝炎

又称肝衰竭（liver failure），是指由于大范围的肝细胞坏死，导致严重的肝功能破坏所致的临床症候群；可由多种病因引起、诱因复杂，是一切肝脏疾病重症化的共同表现。在我国，由病毒性肝炎及其发展的慢性肝病所引起的肝衰竭亦称“重型肝炎”。临床表现为从肝病开始的多脏器损害症候群：极度乏力，严重腹胀、食欲低下等消化道症状；神经、精神症状（嗜睡、性格改变、烦躁不安、昏迷等）；有明显出血倾向，凝血酶原时间显著延长及凝血酶原活动度（PTA）<40%；黄疸进行性加深，胆红素每天上升 $\geq 17.1 \mu\text{mol/L}$ 或大于正常值 10 倍；可出现中毒性巨结肠、肝肾综合征等。

根据病理组织学特征和病情发展速度，可将肝衰竭分为四类。

1. 急性肝衰竭（acute liver failure, ALF） 又称暴发型肝炎（fulminant hepatitis），特点是起病急骤，常在发病 2 周内出现Ⅱ度以上肝性脑病的肝衰竭症候群。发病多有诱因。本型病死率高，病程不超过 3 周；但肝脏病变可逆，一旦好转常可完全恢复。

2. 亚急性肝衰竭（subacute liver failure, SALF） 又称亚急性肝坏死。起病较急，发病 15 日~26 周出现肝衰竭症候群。晚期可有难治性并发症，如脑水肿、消化道大出血、严重

感染、电解质紊乱及酸碱平衡失调。白细胞升高、血红蛋白下降、低血糖、低胆固醇、低胆碱酯酶。一旦出现肝肾综合征，预后极差。本型病程较长，常超过3周至数月。容易转化为慢性肝炎或肝硬化。

3. 慢加急性（亚急性）肝衰竭（acute-on-chronic liver failure, ACLF）是在慢性肝病基础上出现的急性肝功能失代偿。

4. 慢性肝衰竭（chronic liver failure, CLF）是在肝硬化基础上，肝功能进行性减退导致的以腹水或门脉高压、凝血功能障碍和肝性脑病等为主要表现的慢性肝功能失代偿。

（五）肝炎肝硬化

由于病毒持续复制、肝炎反复活动而发展为肝硬化，其主要表现为肝细胞功能障碍和门脉高压症。

五、实验室检查

（一）血常规

急性肝炎初期白细胞总数正常或略高，黄疸期白细胞总数正常或稍低，淋巴细胞相对增多，偶可见异型淋巴细胞。重型肝炎时白细胞可升高，红细胞及血红蛋白可下降。

（二）尿常规

尿胆红素和尿胆原的检测有助于黄疸的鉴别诊断。肝细胞性黄疸时两者均阳性，溶血性黄疸以尿胆原为主，梗阻性黄疸以尿胆红素为主。深度黄疸或发热患者，尿中除胆红素阳性外，还可出现少量蛋白质、红、白细胞或管型。

（三）肝功能试验

1. 氨基转移酶（简称为转氨酶）血清转氨酶包括丙氨酸氨基转移酶（ALT）和天冬氨酸氨基转移酶（AST），其升高是反映肝细胞损伤（炎症坏死）的标志。正常情况下，它们存在于肝细胞内，肝细胞膜发生损伤后，转氨酶“漏”出肝细胞，在随后的几个小时内，血清转氨酶出现升高。ALT是反映肝细胞损伤相对特异的指标，而AST不仅存在于肝细胞内，也存在于骨骼肌和心肌中。肌肉损伤后，AST可显著增加，而只有部分情况下才出现ALT升高。

2. 碱性磷酸酶（ALP）和 γ -谷氨酰转氨酶（GGT）肝中的ALP存在于靠近毛细胆管的肝细胞膜上，其升高常提示有肝损伤。由于ALP也存在于骨骼和胎盘中，所以血清ALP升高，尚需除外正常骨骼生长（少年）、骨病或妊娠期；亦可检测ALP同工酶的浓度，以明确其升高是来源于肝损伤还是其他组织。

GGT是一种存在于肝内毛细胆管的酶，其升高提示胆管损伤。其“肝特异性”较好，但由于很多药物可诱导GGT升高，故“肝疾病特异性”相对较低。

这两个酶均明显升高者主要见于胆管损伤和肝内外胆汁淤积，亦可见于占位性病变。单纯ALP明显升高可见于正常骨骼生长（少年）、骨病或妊娠期；而单纯GGT升高，可见于长期大量饮酒者、非酒精性脂肪性肝病及服用某些药物者。

3. 胆红素 胆红素是血红蛋白的代谢产物，不溶于水，能被肝细胞摄取。在肝细胞中，胆红素与葡萄糖醛酸结合生成单葡萄糖醛酸化合物和二葡萄糖醛酸化合物。胆红素与葡萄糖醛酸结合后胆红素能够溶于水，且被肝细胞分泌至胆管中。

血清胆红素分为直接（结合）胆红素和间接（非结合）胆红素。溶血、血肿再吸收等情况下，胆红素水平升高，且以间接胆红素升高为主，直接胆红素占 20% 以下；而肝细胞损伤或胆管损伤时，血清胆红素升高以直接胆红素为主，直接胆红素占 50% 以上。由于直接胆红素溶于水，可通过尿排泄，所以高直接胆红素血症时可出现尿色加深；而肝外胆系梗阻时由于粪便缺少胆红素而颜色变浅。

4. 人血白蛋白和凝血酶原时间 白蛋白和凝血酶原时间是反映肝合成功能的重要指标，它们的明显异常提示可能存在严重肝病，应及时进行其他相关检查。

人血白蛋白的半衰期为 21d，因而在肝功能不良时，其血清水平不会立即下降，故此白蛋白降低主要见于慢性肝功能障碍。而严重全身性疾病如菌血症患者，人血白蛋白浓度相对快速下降，这是因为炎性细胞因子的释放和白蛋白代谢加快所致。如果没有明显肝损伤而出现低白蛋白血症，应考虑有泌尿系（如大量蛋白尿）和胃肠道（如蛋白丢失性肠病）丢失白蛋白的可能。

凝血酶原时间（PT）反映肝合成的凝血因子Ⅱ、Ⅴ、Ⅶ、Ⅹ的活动度。这些凝血因子的合成需要维生素 K，应用抗生素、长时间禁食、小肠黏膜病变或严重胆汁淤积导致脂溶性维生素吸收障碍，都可导致维生素 K 缺乏因而使 PT 延长。肝细胞损伤时，即使有充足的维生素 K，肝细胞合成的凝血因子也减少，故其 PT 延长反映的是肝合成功能障碍。如果补充维生素 K 后 2d 内 PT 延长得以纠正，则可以判断 PT 延长是由于维生素 K 缺乏所致；反之，则 PT 延长是肝细胞损伤引起肝合成功能障碍所致。PT 一般以秒表示或较正常对照者延长秒数来表示，而凝血酶原活动度（PTA）和国际标准化比（INR）是表示凝血酶原活力的另外两种方式。

（四）病原学检查

1. 乙肝抗原抗体系统的检测意义

（1）HBsAg 与抗 HBs：成人感染 HBV 后最早 1~2 周，最迟 11~12 周血中首先出现 HBsAg。急性自限性 HBV 感染时血中 HBsAg 大多持续 1~6 周，最长可达 20 周。无症状携带者和慢性患者 HBsAg 可持续存在多年，甚至终身。抗 HBs 是一种保护性抗体，在急性感染后期，HBsAg 转阴后一段时间开始出现，在 6~12 个月逐步上升至高峰，可持续多年。抗 HBs 阳性表示对 HBV 有免疫力，见于乙型肝炎恢复期、既往感染及乙肝疫苗接种后。

（2）HBeAg 与抗 HBe：急性 HBV 感染时 HBeAg 的出现时间略晚于 HBsAg，在病变极期后消失，如果 HBeAg 持续存在预示转向慢性。HBeAg 消失而抗 HBe 产生称为血清转换（HBeAg Seroconversion）。一般来说，抗 HBe 阳转阴后，病毒复制多处于静止状态，传染性降低；但在部分病人由于 HBV 前-C 区及 BCP 区发生了突变，仍有病毒复制和肝炎活动，称为 HBeAg 阴性慢性肝炎。

HBcAg 与抗 HBc 血液中 HBcAg 主要存在于 Dane 颗粒的核心，故一般不用于临床常规检测。抗 HBc-IgM 是 HBV 感染后较早出现的抗体，绝大多数出现在发病第一周，多数在 6 个月内消失，抗 HBc-IgM 阳性提示急性期或慢性肝炎急性活动。抗 HBc-IgG 出现较迟，但可保持多年甚至终身。

2. HBV-DNA 测定 HBV-DNA 是病毒复制和传染性的直接标志。目前常用聚合酶链反应（PCR）的实时荧光定量技术测定 HBV，对于判断病毒复制水平、抗病毒药物疗效等有重要意义。

3. HBV - DNA 基因耐药变异位点检测 对核苷类似物抗病毒治疗有重要指导意义。

(五) 甲胎蛋白 (AFP)

AFP 含量的检测是筛选和早期诊断 HCC 的常规方法。但在肝炎活动和肝细胞修复时 AFP 有不同程度的升高, 应动态观察。急性重型肝炎 AFP 升高时, 提示有肝细胞再生, 对判断预后有帮助。

(六) 肝纤维化指标

透明质酸 (HA)、Ⅲ型前胶原肽 (PⅢP)、Ⅳ型胶原 (C-Ⅳ)、层连蛋白 (LN)、脯氨酰羟化酶等, 对肝纤维化的诊断有一定参考价值。

(七) 影像学检查

B 型超声有助于鉴别阻塞性黄疸、脂肪肝及肝内占位性病变。对肝硬化有较高的诊断价值, 能反映肝脏表面变化, 门静脉、脾静脉直径, 脾脏大小, 胆囊异常变化, 腹水等。在重型肝炎中可动态观察肝脏大小变化等。彩色超声尚可观察到血流变化。CT、MRI 的临床意义基本同 B 超, 但更准确。

(八) 肝组织病理检查

对明确诊断、衡量炎症活动度、纤维化程度及评估疗效具有重要价值。还可在肝组织中原位检测病毒抗原或核酸, 有助于确定诊断。

六、并发症

慢性肝炎时可出现多个器官损害。肝内并发症主要有肝硬化, 肝细胞癌, 脂肪肝。肝外并发症包括胆道炎症、胰腺炎、糖尿病、甲状腺功能亢进、再生障碍性贫血、溶血性贫血、心肌炎、肾小球肾炎、肾小管性酸中毒等。

各型病毒型肝炎所致肝衰竭时可发生严重并发症, 主要有:

(一) 肝性脑病

肝功能不全所引起的神经精神症候群, 可发生于重型肝炎和肝硬化。常见诱因有上消化道出血、高蛋白饮食、感染、大量排钾利尿、大量放腹水、使用镇静剂等, 其发生可能是多因素综合作用的结果。

(二) 上消化道出血

病因主要有: ①凝血因子、血小板减少; ②胃黏膜广泛糜烂和溃疡; ③门脉高压。上消化道出血可诱发肝性脑病、腹水、感染、肝肾综合征等。

(三) 腹水、自发性腹膜炎及肝肾综合征

腹水往往是严重肝病的表现, 而自发性细菌性腹膜炎是严重肝病时最常见的临床感染类型之一。发生肝肾综合征者约半数病例有出血、放腹水、大量利尿、严重感染等诱因, 其主要表现为少尿或无尿、氮质血症、电解质平衡失调。

(四) 感染

肝衰竭时易发生难于控制的感染, 以胆道、腹膜、肺多见, 革兰阴性杆菌感染为主, 细菌主要来源于肠道, 且肠道中微生态失衡与内源性感染的出现密切相关, 应用广谱抗生素

后,也可出现真菌感染。

七、诊断

病毒性肝炎的诊断主要依靠临床表现和实验室检查,流行病学资料具有参考意义。

(一) 流行病学资料

不安全的输血或血制品、不洁注射史等医疗操作,与 HBV 感染者体液、血液及无防护的性接触史,婴儿母亲是 HBsAg 阳性等有助于乙型肝炎的诊断。

(二) 临床诊断

1. 急性肝炎 起病较急,常有畏寒、发热、乏力、纳差、恶心、呕吐等急性感染症状。肝大、质偏软,ALT 显著升高,既往无肝炎病史或病毒携带史。黄疸型肝炎血清胆红素 $> 17.1 \mu\text{mol/L}$,尿胆红素阳性。

2. 慢性肝炎 病程超过半年或发病日期不明确而有慢性肝炎症状、体征、实验室检查改变者。常有乏力、厌油、肝区不适等症状,可有肝病面容、肝掌、蜘蛛痣、胸前毛细血管扩张、肝大质偏硬、脾大等体征。根据病情轻重,实验室指标改变等综合评定轻、中、重三度。

3. 肝衰竭 急性黄疸型肝炎病情迅速恶化,2 周内出现Ⅱ度以上肝性脑病或其他重型肝炎表现者,为急性肝衰竭;15 天至 26 周出现上述表现者为亚急性肝衰竭;在慢性肝病基础上出现的急性肝功能失代偿为慢加急性(亚急性)肝衰竭。在慢性肝炎或肝硬化基础上出现的渐进性肝功能衰竭为慢性肝衰竭。

4. 淤胆型肝炎 起病类似急性黄疸型肝炎,黄疸持续时间长,症状轻,有肝内胆汁淤积的临床和生化表现。

5. 肝炎肝硬化 多有慢性肝炎病史。可有乏力、腹胀、肝掌、蜘蛛痣、脾大、白蛋白下降、PTA 降低、血小板和白细胞减少、食管胃底静脉曲张等肝功能受损和门脉高压表现。一旦出现腹水、肝性脑病或食管胃底静脉曲张破裂出血则可诊断为失代偿期肝硬化。

(三) 病原学诊断

1. 慢性乙型肝炎

(1) HBeAg 阳性慢性乙型肝炎:血清 HBsAg、HBV - DNA 和 HBeAg 阳性,抗 HBe 阴性,血清 ALT 持续或反复升高,或肝组织学检查有肝炎病变。

(2) HBeAg 阴性慢性乙型肝炎:血清 HBsAg 和 HBV - DNA 阳性,HBeAg 持续阴性,抗 HBe 阳性或阴性,血清 ALT 持续或反复异常,或肝组织学检查有肝炎病变。

2. 病原携带者

(1) 慢性 HBV 携带(免疫耐受状态):血清 HBsAg 和 HBV - DNA 阳性,HBeAg 阳性,但 1 年内连续随访 3 次以上,血清 ALT 和 AST 均在正常范围,肝组织学检查一般无明显异常。

(2) 非活动性 HBsAg 携带者:血清 HBsAg 阳性、HBeAg 阴性、抗 HBe 阳性或阴性,HBV - DNA 检测不到(PCR 法)或低于最低检测限,1 年内连续随访 3 次以上,ALT 均在正常范围。肝组织学检查显示:Knodel 肝炎活动指数(HAI) < 4 或其他的半定量计分系统病变轻微。

八、鉴别诊断

(一) 其他原因引起的黄疸

1. 溶血性黄疸 常有药物或感染等诱因,表现为贫血、腰痛、发热、血红蛋白尿、网织红细胞升高,黄疸大多较轻,主要为间接胆红素升高。治疗后(如应用肾上腺皮质激素)黄疸消退快。

2. 肝外梗阻性黄疸 常见病因有胆囊炎、胆石症、胰头癌、壶腹周围癌、肝癌、胆管癌、阿米巴脓肿等。有原发病症状、体征,肝功能损害轻,以直接胆红素为主。肝内外胆管扩张。

(二) 其他原因引起的肝炎

1. 其他病毒所致的肝炎 巨细胞病毒感染、EB病毒等均可引起肝脏炎症损害。可根据原发病的临床特点和病原学、血清学检查结果进行鉴别。

2. 感染中毒性肝炎 如流行性出血热、恙虫病、伤寒、钩端螺旋体病、阿米巴肝病、急性血吸虫病、华支睾吸虫病等。主要根据原发病的临床特点和实验室检查加以鉴别。

3. 药物性肝损害 有使用肝损害药物的病史,停药后肝功能可逐渐恢复。如为中毒性药物,肝损害与药物剂量或使用时间有关;如为变态反应性药物,可伴有发热、皮疹、关节疼痛等表现。

4. 酒精性肝病 有长期大量饮酒的病史,可根据个人史和血清学检查综合判断。

5. 自身免疫性肝病 主要有原发性胆汁性肝硬化(PBC)和自身免疫性肝炎(AIH)。鉴别诊断主要依靠自身抗体的检测和病理组织检查。

6. 脂肪肝及妊娠急性脂肪肝

7. 肝豆状核变性(Wilson病) 先天性铜代谢障碍性疾病。血清铜及铜蓝蛋白降低,眼角膜边沿可发现凯-弗环(Kayser-Fleischer ring)。

九、预后

(一) 急性肝炎

多数患者在3个月内临床康复。成人急性乙型肝炎60%~90%可完全康复,10%~40%转为慢性或病毒携带。

(二) 慢性肝炎

慢性肝炎患者一般预后良好,小部分慢性肝炎发展成肝硬化和HCC。

(三) 肝衰竭

预后不良,病死率50%~70%。年龄较小、治疗及时、无并发症者病死率较低。急性重型肝炎(肝衰竭)存活者,远期预后较好,多不发展为慢性肝炎和肝硬化;亚急性重型肝炎(肝衰竭)存活者多数转为慢性肝炎或肝炎后肝硬化;慢性重型肝炎(肝衰竭)病死率最高,可达80%以上,存活者病情可多次反复。

(四) 淤胆型肝炎

急性者预后较好,一般都能康复。慢性者预后较差,容易发展成胆汁性肝硬化。

（五）肝炎肝硬化

静止性肝硬化可较长时间维持生命。乙型肝炎活动性肝硬化者一旦发生肝功能失代偿，5 年生存率低于 20%。

十、治疗

（一）急性肝炎

急性乙型肝炎一般为自限性，多可完全康复。以一般对症支持治疗为主，急性期症状明显及有黄疸者应卧床休息，恢复期可逐渐增加活动量，但要避免过劳。饮食宜清淡易消化，适当补充维生素，热量不足者应静脉补充葡萄糖。避免饮酒和应用损害肝脏药物，辅以药物对症及恢复肝功能，药物不宜太多，以免加重肝脏负担。急性乙型肝炎一般不采用抗病毒治疗，但症状重或病程迁延者可考虑给予核苷（酸）类抗病毒治疗。

（二）慢性乙型肝炎

根据患者具体情况采用综合性治疗方案，包括合理的休息和营养，心理疏导，改善和恢复肝功能，系统有效的抗病毒治疗是慢性乙型肝炎的重要治疗手段。

1. 一般治疗 包括适当休息（活动量已不感疲劳为度）、合理饮食（适当的高蛋白、高热量、高维生素）及心理疏导（耐心、信心，切勿乱投医）。

2. 常规护肝药物治疗

（1）抗炎保肝治疗只是综合治疗的一部分，并不能取代抗病毒治疗。对于 ALT 明显升高者或肝组织学有明显炎症坏死者，在抗病毒治疗的基础上可适当选用抗炎保肝药物。但不宜同时应用多种抗炎保肝药物，以免加重肝脏负担及因药物间相互作用而引起不良反应。

（2）甘草酸制剂、水飞蓟宾制剂、多不饱和卵磷脂制剂及还原型谷胱甘肽：他们有不同程度的抗炎、抗氧化、保护肝细胞膜及细胞器等作用，临床应用这些制剂可改善肝脏生化学指标。联苯双酯和双环醇等也可降低血清氨基转移酶的水平。

（3）腺苷蛋氨酸注射液、茵栀黄口服液：有一定的利胆退黄作用，对于胆红素明显升高者可酌情应用。对于肝内胆胆汁淤积明显者亦可口服熊去氧胆酸制剂。

3. 抗病毒治疗 对于慢性乙型肝炎，抗病毒治疗是目前最重要的治疗手段。目的是抑制病毒复制改善肝功能；减轻肝组织病变；提高生活质量；减少或延缓肝硬化、肝衰竭和 HCC 的发生，延长存活时间。符合适应证者应尽可能积极进行抗病毒治疗。

抗病毒治疗的一般适应证包括：①HBV - DNA $\geq 10^5$ 拷贝/ml（HBeAg 阴性肝炎者为 $\geq 10^4$ 拷贝/ml）；②ALT $\geq 2 \times \text{ULN}$ ；③如 ALT $< 2 \times \text{ULN}$ ，则需肝组织学显示有明显炎症坏死或纤维化。

（1）普通 α -干扰素（IFN - α ）和聚乙二醇化干扰素：它通过诱导宿主产生细胞因子，在多个环节抑制病毒复制。以下预测其疗效较好的因素：ALT 升高、病程短、女性、HBV - DNA 滴度较低、肝组织活动性炎症等。

有下列情况者不宜用 IFN - α ：①血清胆红素 $>$ 正常值上限 2 倍；②失代偿性肝硬化；③有自身免疫性疾病；④有重要器官病变（严重心、肾疾患、糖尿病、甲状腺功能亢进或低下以及神经精神异常等）。

IFN - α 治疗慢性乙型肝炎：普通干扰素 α 推荐剂量为每次 5MU，每周 3 次，皮下或肌

内注射，对于 HBe Ag 阳性者疗程 6 个月至 1 年，对于 HBeAg 阴性慢性乙肝疗程至少 1 年。聚乙二醇化干扰素 α 每周 1 次，HBeAg 阳性者疗程 1 年，对于 HBeAg 阴性慢性乙肝疗程至少 1 年；多数认为其抗病毒效果优于普通干扰素。

干扰素者治疗过程中应监测：①使用开始治疗后的第 1 个月，应每 1~2 周检查 1 次血常规，以后每月检查 1 次，直至治疗结束；②生化学指标，包括 ALT、AST 等，治疗开始后每月检测 1 次，连续 3 次，以后随病情改善可每 3 个月 1 次；③病毒学标志，治疗开始后每 3 个月检测 1 次 HBsAg、HBeAg、抗-HBe 和 HBV-DNA；④其他，如 3 个月检测 1 次甲状腺功能、血糖和尿常规等指标，如治疗前就已存在甲状腺功能异常，则应每月检查甲状腺功能；⑤定期评估精神状态，尤其是对有明显抑郁症和有自杀倾向的患者，应立即停药并密切监护。

IFN- α 的不良反应与处理：①流感样综合征，通常在注射后 2~4h 发生，可给予解热镇痛剂等对症处理，不必停药；②骨髓抑制，表现为粒细胞及血小板计数减少，一般停药后可自行恢复。当白细胞计数 $<3.0 \times 10^9/L$ 或中性粒细胞 $<1.5 \times 10^9/L$ ，或血小板 $<40 \times 10^9/L$ 时，应停药。血象恢复后可重新恢复治疗，但须密切观察；③神经精神症状，如焦虑、抑郁、兴奋、易怒、精神病。出现抑郁及精神症状应停药；④失眠、轻度皮疹、脱发，视情况可不停药。出现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时，应停药观察。⑤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、1 型糖尿病等，亦应停药。

(2) 核苷(酸)类似物：核苷(酸)类似物作用于 HBV 的聚合酶区，抑制病毒复制。本类药物口服方便、抗病毒活性较强、直接毒副作用很少，但是治疗过程可产生耐药及停药后复发。

1) 拉米夫定(lamivudine)：剂量为每日 100mg，顿服。其抗病毒作用较强，耐受性良好。随着其广泛使用，近年来耐药现象逐渐增多。

2) 阿德福韦酯(adeфовir dipivoxil)：剂量为每日 10mg，顿服。在较大剂量时有一定肾毒性，应定期监测血清肌酐和血磷。本药对初治和已发生拉米夫定、恩替卡韦、替比夫定耐药变异者均有效。目前主张对已发生拉米夫定、恩替卡韦、替比夫定耐药变异者加用阿德福韦酯联合治疗；反之，对于已发生阿德福韦酯耐药变异者，加用另外的三种药物之一治疗仍有效。

3) 恩替卡韦(entecavir)：初治患者每日口服 0.5mg 能迅速降低患者 HBV 病毒载量。其耐药发生率很低。本药须空腹服用。

4) 替比夫定(telbivudine)：为 600mg，每天 1 次口服。抗病毒活性很强，耐药性较低。

5) 特诺福韦(tenоfovir)对初治和拉米夫定耐药变异的 HBV 均有效。在美国和欧洲国家已上市。

核苷(酸)类似物的疗程：HBeAg 阳性慢性肝炎患者使用口服抗病毒药治疗时，如 HBV-DNA 和 ALT 复常，直至 HBeAg 血清学转换后至少再继续用药 6~12 个月，经监测 2 次(每次至少间隔 6 个月)证实 HBeAg 血清学转换且 HBV-DNA (PCR 法)仍为阴性时可以停药，最短疗程不少于 2 年。

对于 HBeAg 阴性慢性肝炎患者如 HBV-DNA (定量 PCR 法)检测不出，肝功能正常，经连续监测 3 次(每次至少间隔 6 个月)，最短疗程不少于 3 年可以停药观察。

核苷(酸)类似物治疗过程中的监测:一般每3个月测定一次HBV-DNA、肝功能(如用阿德福韦酯还应测定肾功能),根据具体情况每3~6个月测定一次乙肝HBsAg、HBeAg/抗HBe。

治疗结束后的监测:不论有无应答,停药后6个月内每2个月检测1次,以后每3~6个月检测1次ALT、AST、HBV血清标志和HBV-DNA。如随访中有病情变化,应缩短检测间隔。

(3) 抗肝纤维化:有研究表明,经IFN- α 或核苷(酸)类似物抗病毒治疗后,肝组织病理学可见纤维化甚至肝硬化有所减轻,因此,抗病毒治疗是抗纤维化治疗的基础。

根据中医学理论和临床经验,肝纤维化和肝硬化属正虚血瘀证范畴,因此,对慢性乙型肝炎肝纤维化及早期肝硬化的治疗,多以益气养阴、活血化瘀为主,兼以养血柔肝或滋补肝肾。据报道,国内多家单位所拟定的多个抗肝纤维化中药方剂均有一定疗效。今后应根据循证医学原理,按照新药临床研究管理规范(GCP)进行大样本、随机、双盲临床试验,并重视肝组织学检查结果,以进一步验证各种中药方剂的抗肝纤维化疗效。

十一、预防

(一) 对患者和携带者的管理

对于慢性乙肝患者、慢性HBV携带者及HBsAg携带者,应注意避免其血液、月经、精液及皮肤黏膜伤口污染别人及其他物品。这些人除不能献血及从事有可能发生血液暴露的特殊职业外,在身体条件允许的情况下,可照常工作和学习,但要加强随访。

(二) 注射乙型肝炎疫苗

接种乙型肝炎疫苗是预防HBV感染的最有效方法。乙型肝炎疫苗的接种对象主要是新生儿,其次为婴幼儿和高危人群。乙型肝炎疫苗全程接种共3针,按照0、1、6个月程序,即接种第1针疫苗后,间隔1及6个月注射第2及第3针疫苗。新生儿接种乙型肝炎疫苗越早越好,要求在出生后24h内接种。接种部位新生儿为大腿前部外侧肌肉内,儿童和成人为上臂三角肌中部肌内注射。

对HBsAg阳性母亲的新生儿,应在出生后24h内尽早注射乙型肝炎免疫球蛋白(HBIG),最好在出生后12h内,剂量应 $\geq 100\text{IU}$,同时在不同部位接种 $10\mu\text{g}$ 重组酵母乙型肝炎疫苗,可显著提高阻断母婴传播的效果。新生儿在出生12h内注射HBIG和乙型肝炎疫苗后,可接受HBsAg阳性母亲的哺乳。

(三) 切断传播途径

力推广安全注射(包括针刺的针具),对牙科器械、内镜等医疗器具应严格消毒。医务人员应按照医院感染管理中标准预防的原则,在接触人的血液、体液、分泌物、排泄物时,均应戴手套,严格防止医源性传播。服务行业中的理发、刮脸、修脚、穿刺和文身等用具也应严格消毒。注意个人卫生,不共用剃须刀和牙具等用品。

(吴治德)

第三节 丙型病毒性肝炎

丙型病毒性肝炎(丙型肝炎)是一种主要经血液传播的由丙型肝炎病毒(hepatitis C vi-