



“十二五”国家重点图书出版规划项目
国家出版基金资助项目
湖北省社会公益出版资金资助项目

乙型肝炎重症化 基础与临床

ACUTE EXACERBATION OF CHRONIC HEPATITIS
BASIC RESEARCH AND CLINICAL MANAGEMENT

主 编 ◆ 宁 琴 副主编 ◆ 陈 智 王宇明 沈关心



华中科技大学出版社

<http://www.hustp.com>



“十二五”国家重点图书出版规划项目
国家出版基金资助项目
湖北省社会公益出版资金资助项目

乙型肝炎重症化 基础与临床

主 编 宁 琴

副主编 陈 智 王李明 沈关心



华中科技大学出版社

<http://www.hustp.com>

中国·武汉

内 容 简 介

本书是一本全面介绍乙型肝炎重症化的基础理论、机制研究和防治新进展的专著,分为基础和临床两个部分。基础部分着重于从宿主和病毒两方面因素及其相互作用的影响来探讨乙型重型肝炎的发病机制,探索乙型肝炎重症化发生和发展的关键环节、调节机制、干预手段,并引入新的技术手段,建立具有实际应用意义的综合评估体系和靶点阻断新方法。临床部分重点介绍各种治疗的新进展,全面反映了乙型重型肝炎诊治的发展前沿。

本书内容丰富、文字流畅、资料新颖、紧密结合临床,全面反映乙型肝炎重症化研究领域的新理论、新技术和新进展,具有很高的权威性、科学性和实用性,可作为感染科或肝病科临床医师、研究生以及从事乙型重型肝炎研究的医学科研工作者案头必备的一本有价值的参考书。

声 明

未经主编和出版社书面授权,不得以任何方式复制本书内容。

图书在版编目(CIP)数据

乙型肝炎重症化基础与临床/宁 琴 主编. —武汉:华中科技大学出版社,2013.10
ISBN 978-7-5609-9459-8

I. ①乙… II. ①宁… III. ①乙型肝炎-急性病-诊疗 IV. ①R512.605.97

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2013)第 244830 号

乙型肝炎重症化基础与临床

宁 琴 主 编

策划编辑:车 巍
责任编辑:车 巍 居 颖
封面设计:范翠璇
责任校对:刘 竣
责任监印:周治超
出版发行:华中科技大学出版社(中国·武汉)
武昌喻家山 邮编:430074 电话:(027)81321915
录 排:华中科技大学惠友文印中心
印 刷:湖北新华印务有限公司
开 本:880mm×1230mm 1/16
印 张:49
字 数:1335 千字
版 次:2014 年 1 月第 1 版第 1 次印刷
定 价:298.00 元



本书若有印装质量问题,请向出版社营销中心调换
全国免费服务热线:400-6679-118 竭诚为您服务
版权所有 侵权必究

· 本书编委会 ·



顾问（按姓氏拼音排序）

李兰娟	浙江大学医学院附属第一医院	翁心华	复旦大学附属华山医院
陆志檬	上海交通大学医学院附属瑞金医院	张玲霞	解放军第302医院
魏于全	四川大学生物治疗国家重点实验室	庄 辉	北京大学医学部
闻玉梅	复旦大学上海医学院医学分子病毒学实验室		



主 编 宁 琴

副主编 陈 智 王宇明 沈关心



编 委（按姓氏拼音排序）

白雪帆	第四军医大学唐都医院	齐俊英	华中科技大学同济医学院附属同济医院
陈成伟	上海南京军区临床肝病中心	任 红	重庆医科大学附属第二医院
陈红松	北京大学人民医院、北京大学肝病研究所	尚 佳	河南省人民医院
陈 韬	华中科技大学同济医学院附属同济医院	沈关心	华中科技大学同济医学院
陈新文	中国科学院武汉病毒研究所	盛吉芳	浙江大学医学院附属第一医院
陈知水	华中科技大学同济医学院附属同济医院	施光峰	复旦大学附属华山医院
陈 智	浙江大学医学院附属第一医院	宋建新	华中科技大学同济医学院附属同济医院
成 军	首都医科大学附属北京地坛医院	谭德明	中南大学湘雅医院
邓国宏	第三军医大学西南医院	唐 红	四川大学华西医院
窦晓光	中国医科大学盛京医院	田德英	华中科技大学同济医学院附属同济医院
段钟平	首都医科大学附属北京佑安医院	万谟彬	第二军医大学长海医院
范学工	中南大学湘雅医院	王福生	解放军第302医院
高志良	中山大学附属第三医院	王贵强	北京大学第一医院
郭 威	华中科技大学同济医学院附属同济医院	王慧芬	解放军第302医院
韩梅芳	华中科技大学同济医学院附属同济医院	王宇明	第三军医大学西南医院
贺永文	华中科技大学同济医学院附属协和医院	魏 来	北京大学人民医院、北京大学肝病研究所
侯金林	南方医科大学南方医院	习 东	华中科技大学同济医学院附属同济医院
黄加权	华中科技大学同济医学院附属同济医院	谢 青	上海交通大学医学院附属瑞金医院
黄元成	华中科技大学同济医学院附属同济医院	杨道锋	华中科技大学同济医学院附属同济医院
贾继东	首都医科大学附属北京友谊医院	叶胜龙	复旦大学附属中山医院
李兰娟	浙江大学医学院附属第一医院	张大志	重庆医科大学附属第二医院
茅益民	上海交通大学医学院附属仁济医院	张欣欣	上海交通大学医学院附属瑞金医院
缪晓辉	第二军医大学长征医院	赵景民	解放军第302医院
宁 琴	华中科技大学同济医学院附属同济医院	赵英仁	西安交通大学第一附属医院
牛俊奇	吉林大学第一医院		



其他参加编写人员（按姓氏拼音排序）

陈 敏	陈明泉	丁玉平	董 菁	杜 虹	葛宁灵	郭春霞	郭鑫武	杭小锋	胡晓萌	解 曼
金晶兰	李 晨	李维娜	梁凌波	刘 峰	马 科	彭 亮	施 毓	王晓晶	王战会	吴春晨
徐航娣	徐向升	徐旭雯	严伟明	阳 乔	曾艺军	张 琳	张 薇	张恒辉	周 丽	周光德
周蓉蓉	朱 鹏	朱跃科	庄 焱							



编写秘书组

习 东（组长） 郭 威 严伟明 马 科 王晓晶 陈 韬 李维娜 王洪武

主 编 简 介

宁琴,1966年1月生。传染病学、免疫学教授,传染病学主任医师,博士生导师,国家杰出青年科学基金获得者(2002),科技部国家重点基础研究发展计划(“973”计划)重大传染病专项首席科学家(2007—2011),享受国务院政府特殊津贴专家,卫生部有突出贡献中青年专家。教育部“创新团队发展计划”团队带头人(2011—)。华中科技大学“华中学者”领军岗聘任专家(2012—),湖北省首届医学领军人才培养工程第一层次培养对象(2013—)。

华中科技大学特聘教授,国家二级教授。2006年始任华中科技大学同济医学院附属同济医院传染病学教研室主任、感染科主任、感染性疾病研究所所长。曾先后获“湖北省青年岗位能手”称号、“湖北省青年科技奖”、“上海宝钢教育奖(优秀教师)”、“武汉十大杰出青年”和武汉市“三八红旗手标兵”称号。近五年先后主持和承担国家自然科学基金委员会杰出青年科学基金及重点基金项目、国家“973”计划重大项目、“863”重点专项、科技部国际合作重点项目、国家“十一五”/“十二五”传染病重大专项项目等。获发明专利5项。2009年获教育部自然科学奖二等奖。2011年获湖北省自然科学奖一等奖。2010年入选教育部“新世纪百千万人才工程”。近年来在国内外发表文章200余篇,其中SCI论文58篇,包括Journal of Clinical Investigation (JCI)、Journal of Immunology、Journal of Biological Chemistry (JBC)、Human Gene Therapy、Liver International等,并被SCI论文引用861次(截至2012年12月)。

1985年毕业于原同济医科大学,1993年获博士学位,后留校任职于华中科技大学同济医学院附属同济医院,从事临床、科研和教学工作近30年。1994年9月至2000年8月在加拿大多伦多大学工作和学习。现为亚太肝脏研究学会(APASL) ACLF专家组成员、中华预防医学会感染病控制分会副主任委员、中华医学会感染病学分会常务委员、中华医学会肝病学分会委员、中华医学会武汉市分会理事、湖北省医学会感染病学分会主任委员、湖北省医学会肝病学分会副主任委员等。担任卫生部全国统编八年制临床医学专业教材《感染病学》副主编。



副主编简介

陈智,男,1956年9月出生,浙江籍,传染病学教授,国家二级教授,博士生导师,“十一五”“十二五”国家传染病重大专项项目负责人,享受国务院政府特殊津贴专家,浙江省首届“151”人才工程第一层次培养对象。

1983年毕业于浙江医科大学,留任学校传染病研究所工作,从事临床、科研和教学工作30年。1991年始任浙江医科大学传染病研究所副所长,1992年6月获博士学位,1992年10月至1993年11月在德国吕贝克医科大学微生物研究所工作和学习。1998年始任浙江医科大学传染病研究所所长,同年浙江医科大学与浙江大学、杭州大学、浙江农业大学合并成立新的浙江大学后任浙江大学传染病研究所所长,2008年起任浙江大学传染病研究所副所长,传染病诊治国家重点实验室副主任。2001



年10月起任浙江大学医学院副院长,2002年起任浙江大学医学院党委书记兼副院长,2012年2月起任浙江大学医学院附属邵逸夫医院党委书记兼副院长,2013年7月起任浙江大学医学院常务副院长。近五年先后主持和承担国家自然科学基金、国家“973”课题、“十一五”“十二五”国家传染病重大专项等。近年来在国内外发表文章200余篇,其中SCI论文60余篇,获发明专利7项。曾获2007年浙江省科技进步一等奖、教育部高等学校科学技术进步奖二等奖、第十届吴阶平医学研究奖—保罗·杨森药学研究奖一等奖等。与刘克洲教授共同主编有《人类病毒性疾病》。

现为中华医学会肝病学会常务委员、浙江省医学会感染病学分会主任委员、浙江省医学会病毒学分会副主任委员、浙江省医学会肝病学会委员、浙江省微生物学会名誉理事长、浙江省生物工程学会副理事长兼秘书长等。

副主编简介

王宇明,男,汉族,中国共产党党员,江苏籍,1951年11月出生,1982年8月入伍(1968年12月参加工作),1985年7月毕业于第三军医大学传染病学硕士专业,博士后,现任第三军医大学西南医院感染病专科医院教授、主任医师,医学博士后,博士生导师,2007年晋升为三级教授。

从事医疗、教学、科研工作30余年,积累了丰富的临床经验,救治了大量危重疑难患者。先后承担国家重大专项课题3项、国家自然科学基金课题12项(含重点项目2项)、“863”项目2项、“973”项目1项、国家科技部“九五”重点攻关项目1项、全军高技术推广项目1项、全军“十五”项目1项。其研究成果获国家专利10项,国家科技进步二等奖1项,重庆市科技进步一等奖1项,重庆市科技进步二等奖1项,军队科技进步二等奖7项,军队科技进步三等奖3项,军队医疗成果二等奖、三等奖各1项;先后培养了硕士生和博士生70余名、博士后3名;主编专著14部,参编专著31部,其中2010年主编的卫生部全国统编八年制临床医学专业教材《感染病学》印数达4万余册。以第一作者/通讯作者在国内期刊上发表论文300余篇,包括Gastroenterology和Hepatology。被评为总后勤部优秀党员、全国百名优秀博士生导师、总后勤部优秀基层主官、总后勤部优秀教师以及全军“八五”“九五”“十五”及“十一五”科技工作先进个人、第三军医大学西南医院优秀党支部书记等,获军队院校育才金奖、第三军医大学教学名师等,荣立个人二等功1次、三等功2次,享受国家政府特殊津贴。现担任中华医学会感染病学分会、生物技术临床应用委员会及中国中西医结合学会传染病分会三个全国二级学会副主任委员,同时任中国医师协会感染病学分会副会长、中华医学会感染病学分会病毒性肝炎学组组长、国家药典委员会委员、中华医学会预防接种异常反应专家鉴定指导委员会成员,为二十余家国内外著名杂志编委、常务编委或副主编。



副主编简介

沈关心，免疫学教授，博士生导师。1992年起享受政府特殊津贴，1994年卫生部批准为有突出贡献中青年专家，1995年被评为全国卫生系统先进工作者，1996年入选国家“百千万人才工程”培养计划，1999年被评为湖北省高校优秀共产党员，2012年获宝钢教育基金优秀教师奖。

现为华中科技大学二级教授，担任华中科技大学同济医学院医学免疫学系主任，免疫学研究所副所长，医学实验技术平台主任，细胞分子生物学中心实验室主任。兼任中国免疫学会理事，湖北省免疫学会理事长，湖北省医学会理事，湖北省医学会微生物与免疫学分会副主任委员。

1983至1985年、1995至1996年作为访问学者赴原联邦德国考察，回国后主要从事肿瘤免疫与分子免疫学研究。作为课题负责人承担完成国家级科研项目10余项，近年来发表SCI收录论文80余篇。同时任国家网络精品课程“医学免疫学”负责人，医学免疫学国家级教学团队负责人。主编高等教育“十一五”“十二五”国家级规划教材《微生物学与免疫学》(5、6、7版)，并获2005年全国高等学校医药优秀教材二等奖；主编全国高等医药教材建设研究会规划教材、《医学免疫学》(2、3版)；副主编教育部推荐研究生教学用书、国家高等学校精品课程教材《医学免疫学》(1、2、3版)，并获2002年国家优秀教材二等奖；主编《现代免疫学实验技术》《心血管病免疫学》等参考书4部，参编教科书、参考书30余部。



序 1

乙型重型肝炎一直以来是我国医药卫生事业中的重大课题,我国从“六五”到“十二五”都设有相关科技攻关项目,“863”“973”等重大科技攻关项目也多次立项资助该领域的相关研究。近年来,乙型重型肝炎的基础和临床研究取得了长足的进步,病毒学、分子生物学、免疫学、遗传学等学科的进展,为我们更好地从病毒和宿主两个方面揭示了乙型肝炎重症化发生、发展的内在机制。内、外科综合治疗的进展,尤其是抗乙型肝炎病毒药物、人工肝支持系统和肝移植的迅猛发展,显著地提高了乙型重型肝炎患者的救治存活率。尽管如此,乙型重型肝炎起病急重、发展迅猛、病死率高,仍是严重危害我国广大 HBV 感染者健康的重大疾病,如何从根本上解决这一难题仍然任重而道远。

有鉴于此,《乙型肝炎重症化基础与临床》的主编宁琴教授以“乙型肝炎重症化临床监测及防治的基础研究”“973”科技攻关团队为基础,邀请了国内长期从事乙型重型肝炎相关基础和临床研究的 30 多位专家,其中既有著名的老专家,也有年富力强的中青年学者,且基础和临床各展其长,理论和实践相得益彰,历经一年半的共同努力,编写成此书。

本人有幸在此书出版前先睹全书,发现该书具有以下几个特点。(1)内容全面:本书从相关的基础理论开始,不仅系统介绍乙型肝炎重症化的基础理论、发病机制,还涉及相关研究方法和研究技术;临床部分除包括常规诊疗手段,还涉及早期预警和预后评估等新兴研究。(2)把握前沿:各位编者在系统总结国内外最新研究成果的基础上,很好地反映了乙型肝炎重症化的基础和临床研究的前沿进展。尤其难能可贵的是,编写过程中很好地融入了我们自己的原创成果,集中体现了我国学者在乙型肝炎重症化和乙型重型肝炎研究领域所做的贡献。(3)实用性强:全书涉及乙型肝炎重症化基础研究和临床诊治的方方面面,理论和实践结合紧密,内容丰富、翔实,简繁适当。该书对从事肝病基础或临床研究工作的广大医务人员和科研人员都具有重要的参考价值。

相信该书的出版对于提高我国乙型重型肝炎的基础研究和临床诊治水平有着重要的意义!

李在娟

中国工程院院士
浙江大学医学院附属第一医院传染病诊治国家重点实验室主任

序 2

乙型重型肝炎来势凶险、病情笃重、进展迅速、病死率高,严重威胁患者的生命。我国于2007年和2008年分别启动了国家重点基础研究发展计划(“973”计划)“乙型肝炎重症化临床监测及防治的基础研究”(编号:2007CB512900)和“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”科技重大专项“十一五”计划“乙型重型病毒性肝炎临床治疗的新方案、新方法”课题(编号:2008ZX10002-005),对乙型肝炎重症化的机制、诊断、治疗、预防和预后预测等进行了广泛、深入的研究并取得了重要进展。

2011年6月华中科技大学同济医学院附属同济医院宁琴教授组织我国从事病毒性肝炎基础研究和临床工作多年的20余所重点院校的30余位著名专家,编写了“十二五”国家重点图书出版规划项目《乙型肝炎重症化基础与临床》一书。他们查阅了国内外大量有关乙型肝炎肝炎的最新文献,并结合自己多年来积累的临床实践经验和研究成果,经过去粗取精、去伪存真、由此及彼、由表及里的归纳和分析编写成此书。

该书分为基础和临床两部分。基础部分着重从宿主(包括宿主生物遗传特征、免疫损伤机制、细胞凋亡、细胞坏死等)和病毒(包括病毒基因型、病毒变异、病毒复制等)两方面因素及其相互作用,探讨乙型肝炎重症化的发病机制,包括目前国内外对乙型肝炎重症化机制的研究现状、最新认识、研究热点和今后的研究方向等。临床部分主要介绍乙型肝炎肝炎的临床表现、实验室诊断、病理学检查、并发症和治疗,以及乙型肝炎重症化的早期预警和预后判断等。该书各章主题突出、内容新颖、文字流畅、可读性强,具有很高的学术水平和重要的参考价值。

我衷心祝贺该书的及时出版!

我相信,该书的出版将极大地提高我国乙型重型肝炎的诊治水平!

庄辉

中国工程院院士,北京大学医学部基础医学院微生物学系教授、博士生导师

序 3

我国是乙型肝炎病毒(HBV)感染的高流行区,HBV 所致的乙型重型肝炎(肝衰竭)是我国肝衰竭的最常见原因。临床上乙型重型肝炎病情笃重、发展迅猛、病死率高,是亟待解决的重大课题。乙型肝炎是如何从轻症发展至重症(即重症化过程的)? 肝组织在短期内出现大块或亚大块坏死的发病机制是什么? 可否建立一套行之有效的乙型肝炎重症化的早期评估体系? 有无特异的治疗靶点和干预手段可阻止乙型肝炎重症化的发生和发展? 这些问题的答案无疑是降低乙型重型肝炎(肝衰竭)的发病率和病死率的关键,也是本书欲向读者阐述的核心问题。

本书主编宁琴教授多年来一直致力于乙型肝炎重症化的基础和临床研究工作,有着丰富的研究经验和大量科研成果。本次更是邀请了我国从事病毒性肝炎各个领域研究的 30 多位著名专家,各展其长,结合自己的实践经验和研究成果,从乙型肝炎重症化的基础理论、发病机制以及诊疗新进展等全方位介绍了国内外的最新进展和研究成果,是一本基础与临床相结合、国内和国际先进成果相结合的优秀著作,也是一次我国学者在乙型肝炎重症化和乙型重型肝炎领域取得丰硕成果的集中展示。

作为国内为数不多的关于乙型肝炎重症化的专著,该书内容翔实、新颖,理论联系实际,论述深入浅出,具有很高的学术水平和重要的参考价值,适用于广大从事肝病基础和临床研究的科研工作者以及感染科、消化科临床工作者和研究生参阅。

谨作此序,郑重推荐给广大读者,并向本书的众多作者祝贺!



复旦大学附属华山医院教授、博士生导师

前 言

乙型肝炎的重症化是指乙型肝炎从轻症(轻、中度炎症)发展至重症(重型肝炎(肝衰竭))的过程。临床上,慢性 HBV 感染易出现重症化,而一旦发展成为重型肝炎,救治难度大,预后极差。近年来,国内外肝病学者对乙型肝炎重症化的自然病史、发病机制、早期诊治和预后评估等方面进行了广泛和深入的研究,取得了丰硕的研究成果,阐明了乙型肝炎重症化过程中诸多重要问题。然而在长期的研究中,我深深感到需要一本系统介绍乙型肝炎重症化基础和临床相关理论知识和最新研究进展的专著,以飨广大肝病研究者和临床工作者,这也正是编撰本书的初衷。

《乙型肝炎重症化基础与临床》是原新闻出版总署立项的“十二五”国家重点图书出版规划项目(新出字[2011]93 号),是科技部国家重点基础研究发展计划(“973”计划)“乙型肝炎重症化临床监测及防治的基础研究”(编号:2007CB512900)的成果之一。自 2011 年 6 月 23 日启动以来,我们邀请了国内从事病毒性肝炎基础研究和临床实践多年的 20 余所重点院校的 30 多位知名专家参加编写。在编写过程中,各位专家本着“全面系统、重点突出、内容新颖、科学实用”的原则,对相关基础理论、研究技术、临床应用和研究前沿加以系统地凝练和总结,同时结合了自己的研究和实践经验,编撰完成此书。尤其难能可贵的是国内几位相关领域的资深专家不辞辛劳在百忙之中担任了该书的顾问,他们在本书编审过程中的一丝不苟、严谨求实、精益求精的精神更是值得我们敬佩和学习。在此再次向各位编者和顾问专家的辛勤付出表示衷心的感谢!

本书囊括了近年来国内外在乙型肝炎重症化的发病机制、诊断、治疗、预防和预后评估等方面的广泛研究成果,特别是涵盖了国家“973”计划和“十一五”传染病重大专项项目的最新研究进展,是一部全面反映乙型肝炎重症化的基础理论、研究技术、临床诊治及其最新进展的专著。本书分为基础和临床两部分,基础部分着重于从宿主(如生物遗传特征、免疫损伤机制、细胞凋亡、细胞坏死等)和病毒(如病毒基因型、病毒变异、病毒复制等)两方面因素及其相互作用的影响来探讨乙型肝炎重症化的发病机制,特别是体现了国内外一些最新观念、研究现状、研究热点和研究发展方向。临床部分主要叙述重型肝炎的临床表现、实验室和病理检查、并发症、重症化的早期预警和诊治及预后判断,治疗方面包括了病因治疗、免疫治疗和细胞干预治疗等肝衰竭诊治的最新进展。全书兼顾了知识的系统性、科学性和实用性,以应用基础研究知识为主,兼顾临床实践应用,可作为广大肝病学、感染病学研究者和临床工作者的实用参考书。

由于时间紧迫,加之主编学术水平有限,本书难免存在诸多不当及疏漏之处,恳请各位专家和广大读者不吝指正。



目录

第一章 乙型肝炎重症化的概述

- 第一节 乙型肝炎重症化的概念和相关定义 /2
- 第二节 乙型肝炎重症化的自然史 /6
- 第三节 乙型肝炎重症化的研究进展 /15

第二章 乙型肝炎重症化的研究方法和技术

- 第一节 乙型肝炎医学研究方法和技术概述 /28
- 第二节 乙型肝炎实验研究常用技术和方法 /34
- 第三节 乙型肝炎病毒的细胞模型 /49
- 第四节 乙型肝炎重症化的动物模型 /58
- 第五节 乙型肝炎重症化的临床研究 /69

第三章 乙型肝炎重症化的病毒学因素

- 第一节 乙型肝炎重症化的病毒学概论 /76
- 第二节 乙型肝炎病毒基因组及其复制特点 /79
- 第三节 乙型肝炎病毒基因型、基因亚型和重组体与乙型肝炎重症化 /95
- 第四节 乙型肝炎病毒准种及基因变异与乙型肝炎重症化 /104
- 第五节 乙型肝炎病毒编码蛋白与乙型肝炎重症化 /116
- 第六节 乙型肝炎病毒基因转录、复制调控与乙型肝炎重症化 /132

第四章 乙型肝炎重症化的宿主遗传特征

- 第一节 乙型肝炎重症化基因组学研究概述 /144
- 第二节 基于候选基因策略的乙型肝炎重症化遗传因素 /150
- 第三节 基于全基因组关联策略的乙型肝炎重症化的遗传因素 /157
- 第四节 乙型肝炎重症化的表现遗传因素 /175

第五章 乙型肝炎重症化的免疫学特征

- 第一节 肝脏的免疫学特点 /191
- 第二节 固有免疫在乙型肝炎重症化中的作用 /207
- 第三节 适应性免疫在乙型肝炎重症化中的作用 /225
- 第四节 凝血功能紊乱与乙型重型肝炎(肝衰竭)的进展 /241
- 第五节 抗病毒治疗对乙型肝炎重症化进程中免疫应答的影响 /258

第六章 乙型肝炎重症化的其他影响因素

- 第一节 性别、年龄、基础疾病及其他与乙型肝炎重症化 /276
- 第二节 肠道微生态与乙型肝炎重症化 /289
- 第三节 肝纤维化、肝硬化与乙型肝炎重症化 /301
- 第四节 肝癌与乙型肝炎重症化 /305
- 第五节 乙型肝炎重症化的诱发因素 /314

第七章 乙型肝炎重症化和乙型重型肝炎(肝衰竭)的临床表现、实验室及辅助检查

- 第一节 乙型肝炎重症化和乙型重型肝炎(肝衰竭)的临床表现 /332
- 第二节 乙型重型肝炎(肝衰竭)的分型诊断及其应用 /343
- 第三节 乙型肝炎重症化和乙型重型肝炎(肝衰竭)的病理学特征 /352
- 第四节 乙型肝炎重症化和乙型重型肝炎(肝衰竭)的实验室检查 /360
- 第五节 乙型肝炎重症化和乙型重型肝炎(肝衰竭)的病毒学检测 /382
- 第六节 乙型肝炎重症化和乙型重型肝炎(肝衰竭)的影像学检查 /395
- 第七节 乙型重型肝炎(肝衰竭)肝移植的临床及实验室指标参数 /404

第八章 乙型重型肝炎的主要并发症

- 第一节 感染 /411
- 第二节 凝血机制障碍 /425
- 第三节 肝肾综合征 /435
- 第四节 水、电解质紊乱及酸碱失衡 /441
- 第五节 肝性脑病 /449
- 第六节 肝肺综合征 /464
- 第七节 其他并发症 /477

第九章 乙型肝炎重症化的早期预警和乙型重型肝炎(肝衰竭)的临床诊断

- 第一节 乙型肝炎重症化早期预警指标的筛选 /494
- 第二节 乙型肝炎重症化早期监控体系的探索 /510
- 第三节 乙型重型肝炎(肝衰竭)的临床诊断 /517
- 第四节 肝衰竭的评分 /524

第十章 乙型肝炎重症化和乙型重型肝炎(肝衰竭)的治疗

- 第一节 乙型肝炎重症化早期预警、诊断与临床治疗策略 /538
- 第二节 乙型重型肝炎(肝衰竭)的监护 /544
- 第三节 乙型肝炎重症化和乙型重型肝炎(肝衰竭)的一般支持治疗、营养治疗和护理 /559
- 第四节 乙型重型肝炎(肝衰竭)的免疫治疗 /565
- 第五节 乙型重型肝炎(肝衰竭)特殊人群的治疗 /572
- 第六节 乙型重型肝炎(肝衰竭)的人工肝治疗 /580
- 第七节 乙型重型肝炎(肝衰竭)的细胞移植治疗 /606
- 第八节 乙型重型肝炎(肝衰竭)的肝移植治疗 /624
- 第九节 乙型重型肝炎(肝衰竭)并发症的预防和临床治疗 /632
- 第十节 乙型重型肝炎(肝衰竭)的分子治疗策略 /646
- 第十一节 乙型重型肝炎(肝衰竭)的中医药治疗 /655

第十一章 乙型肝炎重症化和乙型重型肝炎(肝衰竭)的抗病毒治疗

- 第一节 抗病毒治疗的基本原则和技术方法 /663
- 第二节 乙型重型肝炎(肝衰竭)的抗病毒治疗 /678
- 第三节 乙型肝炎相关肝硬化的抗病毒治疗 /687
- 第四节 乙型肝炎相关肝癌的抗病毒治疗 /695
- 第五节 乙型重型肝炎(肝衰竭)肝移植的抗病毒治疗 /709

第十二章 乙型肝炎重症化和乙型重型肝炎(肝衰竭)的预后、预防和研究展望

- 第一节 乙型重型肝炎(肝衰竭)的预后、影响因素、指标及其判断体系 /716
- 第二节 乙型肝炎重症化的预防 /728
- 第三节 乙型肝炎重症化的研究展望 /736

索引 /746

附录 国内外肝病及相关指南 /756

into early, middle and late stages according to major clinical indicators, e. g. prothrombin activity. Antiviral treatment and artificial liver support is beneficial to clinical outcomes and prognosis.

4. Recent research on the pathologic mechanism of severe hepatitis B has focused primarily on virology, host immunology, and genet-

ics. No sensitive, reliable early warning parameters have been found to predict the development of severe hepatitis B. Early antiviral treatment has become an important means to prevent severe hepatitis B. Immune regulation and repair of liver cell damage are expected to become effective intervention measures.

第一节 乙型肝炎重症化的概念和相关定义

宁 琴 郭 威

一、几个重要的概念

(一) 肝功能衰竭概念的演变和分类

肝功能衰竭简称肝衰竭(liver failure or hepatic failure),是指多种因素引起的严重肝脏损害,导致其合成、解毒、排泄和生物转化等功能发生严重障碍或失代偿,出现以凝血机制障碍、黄疸、肝性脑病和腹水等为主要表现的一组临床症候群。

多年来,各国学者对肝衰竭的定义、分类等问题进行了不懈的探索。关于急性肝衰竭的定义和命名,早年比较混乱:发病急骤者称为“急性肝萎缩”“急性致死性肝炎”或“急性肝坏死”等;发病较缓者称为“亚急性肝萎缩”“亚慢性肝萎缩”“亚急性致死性肝炎”或“亚急性肝坏死”等。1944年 Lucke 等最早称其为“致死性流行性肝炎(fatal epidemic hepatitis)”,接着将其分为“暴发型(fulminant form)”和“亚急性型(subacute form)”两型,同时又发现与以上两种类型肝炎分别对应的肝组织学变化,即大块肝坏死和亚大块肝坏死。1970年, Trey 等提出“暴发性肝衰竭(fulminant hepatic failure, FHF)”这一名称,其定义包含了四方面内容:①它是一种有潜在可逆性的综合征;②由严重肝损害所致;③在出现首发症状8周内发生肝性脑病;④既往没有肝病史。该定义被全世界广泛采用,但亦存在无法涵盖多样化临床情况的局限性,因此不少学者提出了各种改进的分类方法。有学者主张修改 FHF 的发病时间限定,或另外提出亚暴发性肝衰竭(subfulminant liver failure, SFLF)、迟发性肝衰竭(late onset hepatic failure, LOHF)、超急性肝衰竭(hyperacute liver failure, HALF)、急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)、亚急性肝衰竭(subacute liver failure, SALF)等分型命名——目的主要是便于判断预后和选择肝移植适应证。以上分型都强调肝性脑病是诊断肝衰竭的必备条件,并未考虑凝血酶原时间(prothrombin time, PT)等肝衰竭的早期判断指标。为了统一各种不同意见,1996年在印度新德里国际肝病研究协会专题委员会(International Association for the Study of the Liver Subcommittee, IASLS)对肝衰竭推荐了新的分型和命名。其基本意见是将急性肝病引起的肝衰竭分为“急性肝衰竭(acute hepatic failure, AHF)”和“亚急性肝衰竭(subacute hepatic failure, SAHF)”。将 AHF 和 SAHF 作为两个独立体,而不是一个综合征的两个亚型:①AHF 起病4周内出现的肝衰竭,以肝性脑病为主要特征,其中起病10天内发生肝性脑病者称为超急性肝衰竭(hyperacute hepatic failure, HAHF),起病10天至4周发生肝性脑病者称为暴发性肝衰竭(FHF);②SAHF起病4周至24周出现的肝衰竭,以腹水或肝性脑病为主要特征。这一分型将 PT 等纳

入肝衰竭的诊断标准,肝性脑病不再作为唯一的诊断指标,这样更符合临床实际。但该诊断仍未考虑患者有慢性肝病基础,同时起病4周内发生AHF的情况,实际上它也不完全是以肝性脑病为特征,也有部分患者以重度黄疸、腹水为主要特征。

关于在慢性肝病基础上发生的肝衰竭的归属问题,经典肝衰竭定义认为既往无肝病史是诊断标准之一,但是随着对肝衰竭研究的深入,人们发现急性肝衰竭可以在慢性肝损害的基础上发生,特别是长期无症状的慢性肝损害。对于在慢性肝病基础上发生的急性肝衰竭,目前多沿用Sherlock等提出的“慢加急(acute on chronic, AOC)”的概念。Sherlock等将在慢性酒精性肝病基础上发生的肝衰竭命名为“慢加急”,以后其定义被延伸为各种慢性肝病基础上发生的急性肝衰竭。2009年亚太肝脏研究协会(APASL)慢加急性肝衰竭(acute on chronic liver failure, ACLF)专家组对ACLF的定义为:已确诊或未经诊断的慢性肝炎患者急性发作,表现为以黄疸和凝血障碍为主的肝损害,4周内并发腹水和(或)肝性脑病。

从肝脏病理生理角度来看,“慢加急”可区分为两种情况。一种是指慢性无症状携带者、慢性肝炎与肝硬化代偿期。此类患者虽曾有或正在发生肝细胞的变性和坏死,甚至假小叶形成,但是肝功能属于代偿阶段,达不到肝衰竭的程度,不能认为属于慢性肝衰竭,在此基础上发生的急性肝细胞严重损害可称为急性肝衰竭。另一种是肝硬化失代偿期,此种情况下,70%的肝细胞功能已经丧失,无法维持肝脏基本的生理功能,可认为已进入慢性肝衰竭,从理论上讲,已不可能再出现大块或亚大块肝坏死,但是在多种诱发因素作用下,还可出现新的肝细胞变性和坏死,导致肝功能的进一步丧失,这种状态不能称为急性肝衰竭,而是在慢性肝衰竭基础上的急性加重。由于其肝功能已丧失殆尽,可表现为凝血功能明显低下和反复发作的肝性脑病,此时PT延长主要是在肝功能失代偿的基础上发生的,而这一过程是缓慢进行的,应该属于慢性肝衰竭。

2006年10月我国出台了首部《肝衰竭诊疗指南》,其中根据肝脏病理组织学特征和病情发展速度,将肝衰竭分为四类:急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)、亚急性肝衰竭、慢加急性(慢加亚急性)肝衰竭和慢性肝衰竭(chronic liver failure, CLF)。急性肝衰竭的特征是起病急,发病2周内出现以Ⅱ期以上肝性脑病为特征的肝衰竭症候群;亚急性肝衰竭起病较急,发病15天至26周内出现肝衰竭症候群;慢加急性(慢加亚急性)肝衰竭是在慢性肝病基础上出现的急性肝功能失代偿;慢性肝衰竭是在肝硬化基础上发生的,肝功能进行性减退导致的以腹水或门静脉高压、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。

尽管多年来国内外学术界有关肝衰竭的定义和分类等多个问题存在着不同的看法,但对许多分歧点的认识逐渐趋于一致:①在命名和分型方面,命名已趋于简化为急性肝衰竭(包括急性和亚急性)和慢性肝衰竭(包括慢加急性和慢性失代偿性)两大类;②在临床诊断方面,由于肝衰竭病因众多,极难取得统一,只能采用临床诊断(如急性重型肝炎)与病理生理诊断(如急性肝衰竭)相结合的办法;③有关肝性脑病是否作为肝衰竭的必备条件,目前倾向于酌情处理,即急性肝衰竭应作为必备条件,而慢性肝衰竭则以肝功能失代偿为主要表现,不一定有肝性脑病。

(二) 重型肝炎的概念和分类

重型肝炎(肝衰竭)的病因主要包括各种病毒(嗜肝病毒和非嗜肝病毒)、药物、肝毒性物质、自身免疫性肝炎、急性妊娠脂肪肝、遗传代谢疾病等。在欧美国家,药物是引起急性、亚急性肝衰竭的主要原因,酒精性肝损害常导致慢性肝衰竭。我国引起肝衰竭的主要病因是肝炎病毒(主要是乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)),而国内将因病毒性肝炎引发的肝衰竭称为“重症肝炎”。在1990年第六次全国病毒性肝炎学术会议上,正式将“重症肝炎”定名为“重型肝炎”。

2000年9月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的《病毒性肝炎防治方案》中,将重型肝炎在临床上分为以下三型。①急性重型肝炎:以急性黄疸型肝炎起病,2周内出现极度乏力,消化道症状明显,迅速出现Ⅱ期以上(按Ⅳ期划分)肝性脑病,凝血酶原活动