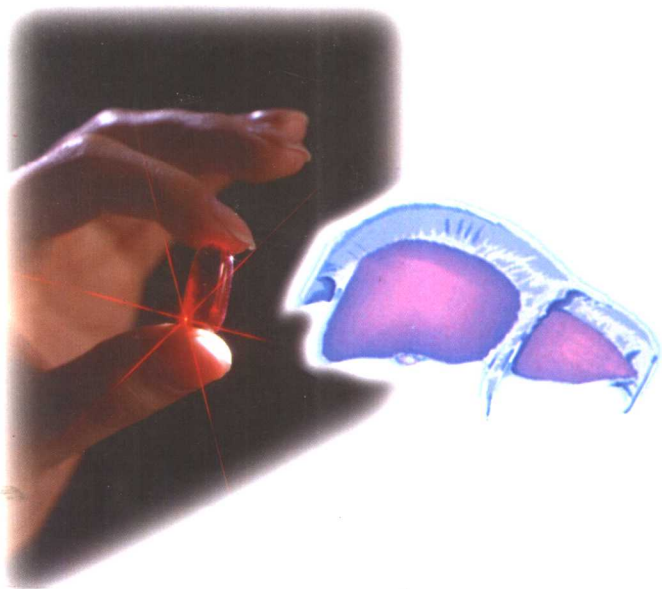


临床肝病治疗学

LINCHUANG GANBING ZHILIAOXUE

王 凯 汪素文 主编



山东大学出版社

临床肝病治疗学

王 凯 汪素文 主编

山东大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

临床肝病治疗学/王凯,汪素文主编. — 济南: 山东大学出版社, 2002. 10

ISBN 7-5607-2507-4

I. 临...

II. ①王...②汪...

III. 肝疾病—诊疗

IV. R575

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2002)第 081230 号

山东大学出版社出版发行

(山东省济南市山大南路 27 号 邮政编码:250100)

山东省新华书店经销

山东安丘一中印刷厂印刷

850×1168 毫米 1/32 10.125 印张 259 千字

2002 年 10 月第 1 版 2002 年 10 月第 1 次印刷

印数:1—4100 册

定价:18.00 元

《临床肝病治疗学》编委会

主 编:王 凯 汪素文

副 主 编:李发旺 石 军

编写人员:(按姓氏笔画)

王 凯 田 军 石 军 卢 芩

齐滋华 李发旺 李新文 汪素文

范晓鹏 郝菁华 夏培君 栗 华

韩利岩

内容提要

本书阐述了与肝病治疗相关的基础知识和临床治疗方法,包括乙型肝炎的分子生物学、肝病的影像学、中医对肝病治疗的认识及各种肝病的临床治疗。本书力求反映肝病治疗方面的新进展,立足临床,坚持实用,适合广大基层医务人员及青年医师学习和参考。

前 言

肝病是严重危害人民健康的常见病、多发病,其中由慢性乙型肝炎、丙型肝炎为主因引起的肝硬化、肝癌发病率居高不下。国内外学者为防治肝病在基础理论和临床方面进行了深入的研究,不断寻找更有效的治疗手段。近年来一些新的治疗方法和新药不断应用于临床,进一步提高了肝病的疗效。

本书系统地论述了肝病的治疗方法,将各种常见肝病的治疗方法、治疗经验和新的研究进展展示给读者。本书由从事肝病诊治的医师集思广益,共同撰写。书中阐述的治疗学方法新颖、详尽、实用,可供广大基层医务人员及青年医师学习和参考。

鉴于编者时间仓促,不足与错误难免,诚望同道批评指正。

编 者

2002年9月济南

目录

第一章	乙型肝炎治疗的分子生物学基础	(1)
一、	病毒基因组	(1)
二、	HBV 基因组复制和细胞感染	(2)
三、	病毒变异	(3)
	参考文献	(7)
第二章	肝病的影像学诊断	(8)
一、	肝病的 X 线诊断	(9)
二、	肝病的超声诊断	(14)
三、	肝病的 CT 诊断	(20)
四、	肝病的 MRI 诊断	(29)
五、	肝病诊断的影像学比较	(35)
	参考文献	(38)
第三章	人工肝的临床应用	(40)
一、	前言	(40)
二、	人工肝治疗的意义	(41)
三、	人工肝的发展史	(41)
四、	人工肝的分类	(43)

五、人工肝支持治疗的适应证	(49)
六、人工肝疗法存在的困难和问题	(51)
七、人工肝的发展	(52)
八、人工肝治疗暴发型肝炎的意义	(53)
参考文献	(62)
第四章 中医学对肝病治疗的认识	(64)
一、肝病的中医理论基础	(64)
二、肝病的治则	(66)
三、中药对肝病的治疗作用	(68)
四、肝病用药规律	(70)
参考文献	(75)
第五章 病毒性肝炎	(76)
一、病原学	(76)
二、发病机制	(80)
三、病理解剖	(82)
四、临床表现与诊断	(84)
五、病原学检测	(86)
六、治疗	(87)
参考文献	(107)
第六章 肝硬化	(109)
一、病因	(109)
二、病机及病理	(110)
三、临床表现	(111)
四、诊断与鉴别诊断	(115)

五、治疗	(116)
六、预后	(140)
参考文献	(141)
第七章 原发性肝癌	(143)
一、病因和发病机制	(144)
二、病理	(146)
三、临床表现	(147)
四、诊断和鉴别诊断	(150)
五、治疗	(152)
参考文献	(169)
第八章 肝脓肿	(171)
一、阿米巴肝脓肿	(171)
二、细菌性肝脓肿	(179)
参考文献	(188)
第九章 肝包虫病	(189)
一、病原学与发病机制	(189)
二、病理	(190)
三、临床表现	(190)
四、实验及检查	(191)
五、诊断与鉴别诊断	(193)
六、治疗	(193)
参考文献	(198)
第十章 自身免疫性肝病	(199)
一、病因及发病机制	(200)

二、病理	(201)
三、临床表现	(201)
四、实验室检查	(203)
五、诊断与鉴别诊断	(205)
六、治疗	(206)
七、预后	(214)
参考文献	(215)
第十一章 药物性肝病	(216)
一、病因和发病机制	(216)
二、病理	(218)
三、临床表现	(219)
四、诊断和鉴别诊断	(222)
五、治疗	(223)
参考文献	(226)
第十二章 酒精性肝病	(227)
一、病因和发病机制	(227)
二、病理	(230)
三、临床表现	(231)
四、诊断和鉴别诊断	(234)
五、治疗	(236)
六、并发症的治疗	(242)
参考文献	(251)
第十三章 脂肪肝	(252)
一、病因和发病机制	(252)

二、病理	(254)
三、临床表现	(254)
四、诊断和鉴别诊断	(258)
五、治疗	(259)
参考文献	(272)
第十四章 肝性脑病	(273)
一、病因和诱发因素	(273)
二、病理生理和发病机制	(274)
三、病理	(276)
四、临床表现	(276)
五、实验室和其他检查	(278)
六、诊断和鉴别诊断	(280)
七、治疗	(280)
八、治疗进展	(282)
参考文献	(289)
第十五章 Budd-Chari 综合征	(290)
一、病因和发病机制	(291)
二、病理	(293)
三、临床表现	(294)
四、诊断和鉴别诊断	(299)
五、治疗	(301)
六、预后	(310)
参考文献	(311)

第一章 乙型肝炎治疗的分子生物学基础

一、病毒基因组

乙型肝炎病毒 (HBV) 基因组结构独特, 是一个长约 3200 碱基的双链环状 DNA, 双链的长度不对称, 较长的一链因与病毒 mRNA 互补, 定为负链, 较短的一链定为正链。

HBV 负链至少有 4 个开放读架 (open reading frame, ORF): S 基因区、C 基因区、P 基因区和 X 基因区。

S 基因区由 S 基因、前 S₂ 基因和前 S₁ 基因组成。HBV 的外膜由开放读架 S 基因区编码合成, S 基因编码的多肽, 称为 S 蛋白或主蛋白; 前 S₂ 基因编码的多肽, 称为前 S₂ 蛋白; 前 S₁ 基因编码的多肽, 称为前 S₁ 蛋白。前 S₂ 基因和 S 基因连续编码的多肽 (含前 S₂ 蛋白和 S 蛋白) 称为中蛋白, 前 S₁ 基因、前 S₂ 基因和 S 基因连续编码的多肽称为大蛋白。完整的病毒颗粒直径 42nm, 含有的三种外膜蛋白中以主蛋白为主。主蛋白有两段信号肽, 信号肽 II 插入内质网, 其后亲水序列暴露在毒粒表面, 是 HBsAg 的主要表位。

主蛋白携带两对相互排斥的亚型决定簇 (subtype determinant) d/y 和 w/r, 由此组成 HBsAg 的主要亚型。HBV 基因型分 A-F6 个族。

C 基因区由前 C 基因和 C 基因组成, C 基因区编码核壳蛋白、前 C 基因编码的多肽称为功能性信号肽。C 基因编码的多肽, 称为核心蛋白 (即 HBcAg)。从前 C 基因起始密码子启动前 C 基因和 C 基因连续编码, 则产生前核心/核心前体蛋白, 即乙型肝炎 e 抗原 (HBeAg) 前体蛋白, 功能性信号肽将 HBeAg 前体蛋白引导至肝细胞内质网膜, 其氨基端和羧基端各削减一部分, 即形成 HBeAg, HBeAg 是核壳蛋白的分泌型。HBeAg 调节免疫发病机制, 在感染个体引起免疫耐受状态时, 使 HBV 逃避免疫清除。

P 基因区编码的多肽, 称为 HBV-DNA 多聚酶, 参与病毒的复制过程。P 基因产物是一种多蛋白, 每一成分蛋白在不同环节分别发挥作用。

X 基因区编码的多肽, 称为乙型肝炎 X 抗原 (HBxAg), HBxAg 有反式激活功能, 与原发性肝癌的发生有关。

二、HBV 基因组复制和细胞感染

HBV 毒粒的外膜与宿主细胞接触, 以前 S 蛋白附着和侵入细胞。HBV 脱去外膜进入细胞浆, 再脱去核壳, 形成松弛环状 DNA (relaxed circular DNA, rcDNA)。HBV rcDNA 以 DNA 聚合酶延长正链, 最后成为共价闭合环状 DNA (covalently closed circular DNA, cccDNA) 分子, cccDNA 作为复制的模板转录前基因组 RNA。

cccDNA 转录至少五种 mRNA, 分别为: 3.5kb, 3.4kb, 2.4kb, 2.1kb, 0.8kb, 有各自的起始密码 ATG。2.1KbS-mRNA 以 1:4 比率合成外膜中、主蛋白, 2.4KbS-mRNA 主要编码合成外膜大蛋白, 3.4KbC-mRNA 含有病毒编码的全部遗传信息, 既是反转录模板的前基因组, 又是病毒基因产物转译的 mRNA, 独立

编码合成 C 蛋白和 P 蛋白, 3.5KbmRNA 产生 HBeAg 的前体, X-mRNA 编码 X 蛋白。

P 基因编码的 DNA 聚合酶 (DNAP) 是一种反转录酶, 由 P 基因组编码的末端蛋白对负链的合成起引物作用。以前基因组 RNA 为模板, 末端蛋白为引物, 用 DNAP 合成负链 DNA, 随着负链 DNA 的逐渐延伸, 模板 RNA 逐渐被 RNA 酶 H 降解。HBV 正链 DNA 是以负链为模板, 以 DR₁ 区 RNA 为引物, 在 DNAP 的作用下逐渐延长。

HBV 的复制也可发生在某些肝外细胞中, HBV 作为一种血源性病毒, 可在造血细胞和外周血白细胞中保存和复制, 是肝移植的复发性乙型肝炎的内源性病毒来源, 肝移植的复发性乙型肝炎也可发展为原发性肝癌。

三、病毒变异

变异是生物适应环境生存的重要方式, 在 HBV 感染的过程中, 可自然发生或在治疗诱导下产生变异, 变异株可逃避疫苗产生的免疫, 还可引起耐药, 改变发病机制, 改变种属和组织的嗜性。HBV 与一般 DNA 病毒的复制方式不同, 是需由 DNA 转录为 RNA 后再反转录为 DNA 方能复制, 因而易发生变异。

(一) S 基因区变异

HBV 的 S 基因位于 nt155 ~ 833, 编码 226 残基的外膜为主蛋白 HBsAg, HBsAg 有一个免疫优势表位 α , 如共同决定簇 α 的抗体对不同亚型感染有保护作用, 但交叉免疫不完全。 α 肽段在 AA124 ~ 147, 是 HBsAg 亚型共同决定簇, AA141 ~ 145 是抗体结合必需的部位。 α 肽段高度保守、个别氨基酸的变异, 就足以改变 HBsAg 的构型, 从而改变其抗原性和免疫原性。输入高效价

乙肝免疫球蛋白 (HBIG) 或疫苗产生抗-HBs, 难与变异毒株 HBsAg 结合, 缺乏对变异毒株的中和特异性、变异毒株的能复制。

前 S 基因在不同亚型、不同毒株间可有较多差异, 易发生变异, 在慢性 HBV 感染的病人, 可有前 S 的点突变、缺失和重组, 这种变异可改变病毒颗粒及其编码蛋白的形态和大小。原型毒株和变异毒株可以其部分相组接, 形成介于两者间的重组毒株。前 S/S 变异的发生率不高, 但可使疫苗产生的抗-HBs 或 HBIG 保护无效, 而且其 HBsAg 的抗原性改变, 可能会在常规的免疫试验中缺乏反应性。

(二) 前 C 区变异

最常见的是 ht1896 (前 Cnt83) 的 G→A (A83) 点突变, 使 AA28 由色氨酸 (TGG) 变异为终止密码 (TAG)。前 C 蛋白的翻译中断, HBeAg 不能产生, 前 CA83 变异后血清 HBeAg 阴性, 但 HBV 可继续复制, 形成持续的病毒血症。HBcAg 与 HBeAg 有部分共同序列, 有相同的抗原靶位, 成为 CTL 的靶抗原, 当 A83 变异致 HBeAg 减少或消失时, 表达 HBcAg 的肝细胞经受增强的 T 细胞的细胞毒作用, 引起肝脏病变加重, 可发生更重的临床症状。

感染前 CA83 变异株引起的 FHB 病变轻重的不同与血清病毒的水平有关, A83 株的复制水平与肝损害的程度呈正相关。因病毒变异, 缺乏 HBeAg 的免疫调节, CTL 可集中于肝内进行免疫攻击, 表达 HBcAg 的肝细胞大片死亡, 这是 FHB 引起肝细胞大范围死亡的重要发病机制。

HBV 前 C 区突变并不影响 HBV 突变株复制和传播, 但可出现肝炎的慢性化。在部分肝癌患者中不仅有病毒复制, 也有前 C 区变异株存在。乙肝患者 HBe 阳性转为抗-HBe 阳性并不一定是病毒复制减弱, 也见于 HBV DNA 前 C 区基因变异。

在慢性乙型肝炎患者中，原型毒株和前 C 区变异毒株常混合存在，在病变活动加重的病人中，变异毒株常占优势。

A83 变异可能影响慢性肝炎的病程和预后，前 C 变异的抗 HBe (+) 的慢性肝炎自发缓解者少，常表现为病情缠绵、病变严重的慢性肝炎，常进展至肝硬化、原发性肝癌。

(三) C 基因变异

HBV 的 C 基因有 549 ~ 555 个核苷酸编码、183 ~ 185 个氨基酸。错义变异大多集中在 AA48 ~ 60, AA84 ~ 101 和 AA147 ~ 155 的 13, 18 和 9 个氨基酸的 3 小段序列中，比其他部位有较高的替代率。AA48 ~ 60 和 AA84 ~ 101 区段的聚集变异，妨碍 3 个细胞对 HBV 的识别清除，导致感染持续。在这些聚集变异中，较常见的是 AA60 的亮氨酸被缬氨酸 (V60)、AA87 的丝氨酸被甘氨酸 (G87) 替代和 AA97 的异亮氨酸被亮氨酸替代，尤其 L97 占这两个区段的错义变异的半数以上。

C 基因中段也可发生缺失变异，也可有大段的缺失。缺失的碱基数常是 3 的倍数，虽无读架迁移，但可产生短缩的 HBcAg 和 HBeAg，其在免疫学和生物学方面与全长的核壳抗原不同，缺失处正是抗体结合部位和 TH, CTL 的表位，可影响抗原抗体的结合和对感染细胞的清除。

前 C 和 C 区的变异常同时存在。HBcAg 氨基酸序列 40 ~ 60、84 ~ 101 区段的聚集变异，也常见于 FHB 和严重的慢性肝炎患者。

(四) X 基因变异

X 基因除编码 X 蛋白外，还包含 2 个增强子区，它具有细胞基因与病毒基因转化作用，增强子区可调节前-C/C 区基因的转录，与核心蛋白表达和病毒复制有关，暴发性肝炎和慢性重型肝

炎死亡病例的增强，此区核蛋白结合部位附近多有 nt1740 ~ 1777 突变，提示可能与肝炎重症化有关。

X 蛋白区氨基酸序列突变集中发达于活化结构区域中的密码子 122 ~ 132 间，并以 94 位、130 位和 131 位为特征。

X 蛋白不具有 DNA 结合能力，但可能通过蛋白-蛋白相互作用而作用于 DNA 结合蛋白质，直接或间接作用于基因启动子/增强子而发挥转活化功能。

血中 HBx-DNA 的检出率为 77% ~ 97%，随肝脏病变向肝硬化、肝癌的进展而检出率呈下降趋势，慢性乙肝发展为肝硬化时检出率降低，并发肝细胞癌者则检出率更低。肝内炎症细胞浸润程度愈重，血中 HBx-DNA 检出率愈高。血清 HBe 抗体阳性，ALT 波动病例的 HBx-DNA 检出率高，而 ALT 正常者检出率低。血中 HBx-DNA 或肝组织中的 HBxAg 可能反映 HBV 的复制动态，如果血中 HBx-DNA 阳性病例即使 HBe 抗体阳性，也提示患者们存在 HBV 复制，有病情活动的可能。