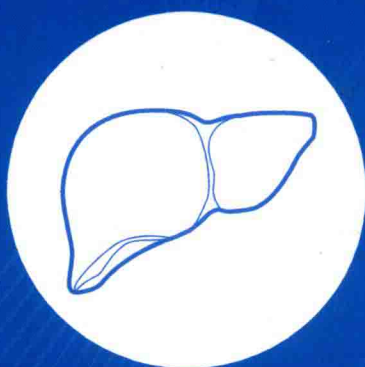


Practical Diagnosis and Treatment of
Chronic Hepatitis



实用慢性肝炎 诊治重点

唐 红 © 主编

 科学技术文献出版社
SCIENTIFIC AND TECHNICAL DOCUMENTATION PRESS

实用慢性肝炎诊治重点

唐 红 主编



科学技术文献出版社
SCIENTIFIC AND TECHNICAL DOCUMENTATION PRESS

· 北 京 ·

图书在版编目（CIP）数据

实用慢性肝炎诊治重点 / 唐红主编 . — 北京 : 科学技术文献出版社 , 2018.8
ISBN 978-7-5189-4679-2

I . ①实… II . ①唐… III . ①肝炎—慢性病—诊疗 IV . ① R575.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2018) 第 160430 号

实用慢性肝炎诊治重点

策划编辑：周国臻 责任编辑：杨瑞萍 责任校对：文 浩 责任出版：张志平

出 版 者 科学技术文献出版社
地 址 北京市复兴路15号 邮编 100038
编 务 部 (010) 58882938, 58882087 (传真)
发 行 部 (010) 58882868, 58882870 (传真)
邮 购 部 (010) 58882873
官 方 网 址 www.stdp.com.cn
发 行 者 科学技术文献出版社发行 全国各地新华书店经销
印 刷 者 北京教图印刷有限公司
版 次 2018 年 8 月第 1 版 2018 年 8 月第 1 次印刷
开 本 787×1092 1/16
字 数 400千
印 张 17.25 彩插2面
书 号 ISBN 978-7-5189-4679-2
定 价 72.00元



版权所有 违法必究

购买本社图书，凡字迹不清、缺页、倒页、脱页者，本社发行部负责调换



唐红 教授，研究员，博士生导师，国家杰出青年基

金获得者。现任四川大学华西医院感染性疾病中心主任，生物治疗国家重点实验室感染性疾病研究室主任；中华医学会感染病学分会副主任委员，中华医学会肝病学分会常务委员，中国医师协会感染科医师分会副会长；四川省医学会肝病学专委会主任委员，四川省医学会感染病学专委会候任主任委员，四川省医学会感染病学专委会艾滋病学组组长。

长期从事病毒性肝炎及相关肝癌的临床诊疗及基础研究工作，在病毒性肝炎的分子生物学、致病致癌机制和生物治疗研究方面取得了突出的成绩。在全国感染病和肝病领域具有较高的学术地位和知名度，在研究宿主转录因子对 HBV 基因组转录与复制的调控、病毒转录复制与肝癌发生的相关性方面，进行了一系列具有创新性的研究工作。作为课题负责人先后承担国家杰出青年科学基金 1 项、“863”课题 1 项、“973”分课题 3 项、“十一五”和“十二五”传染病重大专项 4 项及自然科学基金课题 8 项、抗感染药物多中心临床研究课题 40 余项；发表论文及综述逾 200 篇，其中，SCI 收录论文 100 余篇，并有多篇文章发表在国际知名的 *PNAS* 及 *Virology J.* 等杂志上；获发明专利两项；主编教材 2 本；曾先后获四川省科技进步奖一、二、三等奖，中华医学科技奖三等奖，获四川省第四届青年科技奖、四川省十大杰出青年科技人才奖、政府特殊津贴，四川省学术和技术带头人；先后任 *Virology J.*、*Liver International*、《中华肝脏病杂志》等 10 余种杂志的编委。

《实用慢性肝炎诊治重点》

编 委 会

主 编：唐 红（四川大学华西医院）

副主编：冯 萍（四川大学华西医院）

雷学忠（四川大学华西医院）

白 浪（四川大学华西医院）

编 委：（按姓氏笔画排序）

马元吉（四川大学华西医院）

王 娟（四川大学华西医院）

王 颖（四川大学华西医院）

王丽春（四川大学华西医院）

文天夫（四川大学华西医院）

邓存良（西南医科大学附属医院）

卢家桀（四川大学华西医院）

任崇松（南充市中心医院）

刘 冰（绵阳四〇四医院）

刘俊英（眉山市人民医院）

严丽波（四川大学华西医院）

苏昌田（乐山市中医医院）

杜凌遥（四川大学华西医院）

李 红（四川大学华西医院）
李玉龙（攀枝花市第四人民医院）
李显勇（内江市第二人民医院）
杨 丽（四川大学华西医院）
杨兴祥（四川省医学科学院·四川省人民医院）
肖贵宝（资阳市第一人民医院）
邱邦东（宜宾市第二人民医院）
陈立宇（四川大学华西医院）
陈恩强（四川大学华西医院）
罗 俊（阿坝州人民医院）
周 辉（巴中市中心医院）
周陶友（四川大学华西医院）
胡章勇（成都医学院第一附属医院）
袁术生（乐山市人民医院）
夏仁兴（广安市人民医院）
唐 娟（自贡市第一人民医院）
寇国先（绵阳市中心医院）
喻奇明（自贡市第三人民医院）
曾义岚（成都市第十人民医院）
漆 俊（凉山州第一人民医院）
谭奇亮（达州市中心医院）
熊良仕（川北医学院附属医院）

编 者：（按姓氏笔画排序）

于晓燕（南充市中心医院）
马元吉（四川大学华西医院）
王 娟（四川大学华西医院）

王 颖（四川大学华西医院）
王丽春（四川大学华西医院）
王蜀强（四川省医学科学院·四川省人民医院）
文天夫（四川大学华西医院）
邓存良（泸州医学院附属医院）
石亚军（巴中市中心医院）
卢家桀（四川大学华西医院）
任崇松（南充市中心医院）
刘 冰（绵阳四〇四医院）
刘凤君（川北医学院附属医院）
刘俊英（眉山市人民医院）
阮 军（绵阳市中心医院）
纪风兵（成都医学院第一附属医院）
严丽波（四川大学华西医院）
苏昌田（乐山市中医医院）
杜凌遥（四川大学华西医院）
李 红（四川大学华西医院）
李玉龙（攀枝花市第四人民医院）
李显勇（内江市第二人民医院）
杨 丽（四川大学华西医院）
杨 杰（自贡市第三人民医院）
杨兴祥（四川省医学科学院·四川省人民医院）
杨蕊西（绵阳市中心医院）
肖贵宝（资阳市第一人民医院）
邱邦东（宜宾市第二人民医院）
宋 钿（四川大学华西医院）

陈 竹（成都市第十人民医院）

陈 俊（眉山市人民医院）

陈立宇（四川大学华西医院）

陈科帆（乐山市人民医院）

陈恩强（四川大学华西医院）

罗 俊（阿坝州人民医院）

周 辉（巴中市中心医院）

周利民（自贡市第一人民医院）

周陶友（四川大学华西医院）

胡章勇（成都医学院第一附属医院）

袁术生（乐山市人民医院）

夏 刚（内江市第二人民医院）

夏仁兴（广安市人民医院）

唐 娟（自贡市第一人民医院）

寇国先（绵阳市中心医院）

彭思璐（绵阳四〇四医院）

喻奇明（自贡市第三人民医院）

曾义岚（成都市第十人民医院）

漆 俊（凉山州第一人民医院）

谭奇亮（达州市中心医院）

熊良仕（川北医学院附属医院）

前言

肝脏疾病严重威胁人类健康。中国是乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒感染的高发区，由其引发的慢性乙型肝炎、慢性丙型肝炎也是导致肝硬化、肝癌的主要原因。近年来，随着医学诊疗水平的不断提高，以及临床对于自身免疫性肝病、遗传代谢性肝病的认识不断加深，对这些慢性肝病的诊断率呈上升趋势，而特别值得重视的是，随着社会经济的发展、生活方式的改变及普通人群的不规范用药，酒精性肝病、脂肪性肝病和药物性肝损伤发病率也不断上升，我国面临的肝病防治任务繁重而艰巨。目前，肝病学科发展迅速，进展很快。为了更好地指导肝病专业医生的临床工作及努力提高肝病患者的生活质量，我们组织相关专家编写了《实用慢性肝炎诊治重点》。

《实用慢性肝炎诊治重点》全书共分为 2 篇，第一篇共 9 章，涵盖了目前肝脏领域几乎所有的疾病，如慢性病毒性肝炎、酒精性肝病、自身免疫性肝病等。第二篇共收集了肝病领域的 22 个典型病例和疑难病例。在本书的编写过程中，我们力图突出以下特点，以临床为主，兼顾基础研究最新进展，全面展示近年来肝病领域的新观点、新认识；以诊治为重点，结合来自临床一线的典型或疑难肝病案例，帮助提高肝病及相关专业医生的规范化诊治水平及对疑难病例的认识。

华西慢性肝病综合防治协作网成立于 2013 年，成立的目的在于提高区域内慢性肝病的综合防治能力。为进一步贯彻落实国家有关医疗联合体建设和发展的相关政策，推进医疗卫生体制改革，在协作网的基础上，四川大学华西医院感染性疾病中心牵头成立了四川感染和肝病专科联盟，目前已有成员单位 95 家，是四川省内最大的感染和肝病专业的专科医联体。本书的编者均来自联盟内肝病专业的资深专家和临床医生，

具有丰富的理论基础和临床经验。本书的出版将为提高基层肝病诊疗水平，促进优质医疗资源下基层，加强基层肝病诊疗人才队伍建设，真正推动专科联盟分级诊疗发挥积极作用，并进一步推动基层首诊、双向转诊、急慢分治、上下联动的分级诊疗模式的形成。

本书的出版凝聚了全体编者的辛勤劳动和心血，全体编者都以高度负责的态度参与了编写工作，但因为时间仓促和水平限制，编写过程中难免有疏忽和不当之处，敬请读者在使用过程中提出意见或者建议，以便再版时改进与完善。

唐 红

2018 年 7 月

目 录

第一篇 基础与临床

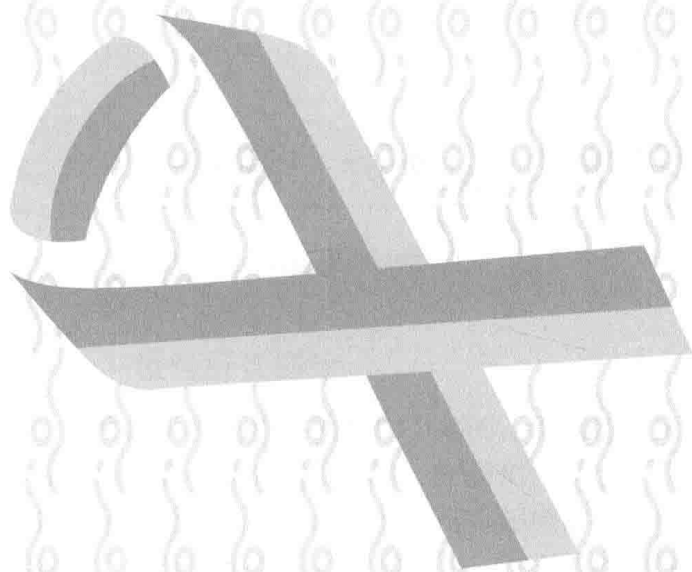
第一章 慢性肝炎的国内外现状与进展	3
第二章 慢性病毒性肝炎	12
第一节 慢性乙型肝炎	12
第二节 慢性丙型肝炎	28
第三节 慢性丁型肝炎	47
第四节 其他肝炎病毒（HAV、HEV、HGV、TTV 等）引起的慢性肝炎	51
第五节 特殊人群的预防	53
第六节 病房终末消毒	59
第三章 酒精性肝病	64
第一节 概述	64
第二节 发病机制及病理变化	64
第三节 临床表现	67
第四节 辅助检查	67
第五节 诊断与鉴别诊断	69
第六节 治疗与预防	70
第四章 脂肪性肝病	73
第一节 概述	73
第二节 发病机制及病理变化	74
第三节 临床表现	75
第四节 辅助检查	75
第五节 诊断与鉴别诊断	78
第六节 治疗与预防	80
第五章 药物性肝损伤	83
第一节 概述	83
第二节 流行病学	83
第三节 发病机制及病理生理	83
第四节 病因	85

第五节	药物性肝损伤的疾病类型	90
第六节	临床表现	91
第七节	诊断与鉴别诊断	92
第八节	药物性肝损伤的治疗	95
第九节	药物性肝损伤的预后及预防	97
第六章	自身免疫性肝病	99
第一节	概述	99
第二节	发病机制及病理变化	99
第三节	临床表现	102
第四节	辅助检查	103
第五节	诊断与鉴别诊断	104
第六节	治疗与预防	107
第七章	胆汁淤积性肝病	116
第一节	概述	116
第二节	发病机制及病理变化	116
第三节	临床表现	118
第四节	辅助检查	121
第五节	诊断与鉴别诊断	122
第六节	治疗与预防	126
第八章	遗传代谢性肝病	130
第一节	遗传性高胆红素血症	130
第二节	肝豆状核变性 (Wilson 病)	135
第三节	原发性血色病	138
第四节	囊性纤维化	145
第五节	卟啉病	151
第九章	慢性肝炎并发症的诊治	158
第一节	肝硬化	158
第二节	肝炎病毒相关性肾病	163
第三节	肝炎病毒相关性原发性肝癌	168

第二篇 典型病例荟萃

病例 1	慢性乙型肝炎 (轻度) 1 例	181
病例 2	慢性丙型肝炎 1 例	187
病例 3	慢性丙型病毒性肝炎 1 例	191

病例 4	酒精性脂肪肝 1 例	194
病例 5	酒精性肝病合并低血糖 1 例	197
病例 6	非酒精性脂肪性肝炎诊断和治疗病例 1 例	199
病例 7	药物性肝损伤 1 例	204
病例 8	药物性肝炎 1 例	207
病例 9	良性复发性肝内胆汁淤积 1 例	210
病例 10	遗传性胆汁淤积性肝病 (囊性纤维化相关的肝病) 1 例	213
病例 11	遗传性胆汁淤积性肝病 (进行性家族性) 1 例	216
病例 12	慢性乙型病毒性肝炎合并胆汁淤积症 1 例	220
病例 13	肝豆状核变性 (Wilson 病) 1 例	222
病例 14	原发性血色病 1 例	225
病例 15	α_1 -抗胰蛋白酶缺乏症 1 例	229
病例 16	乙肝肝硬化代偿期病例	235
病例 17	酒精性肝硬化 1 例	242
病例 18	慢性乙型肝炎肝硬化 (失代偿期) 1 例	246
病例 19	慢性丙型病毒性肝炎并酒精性肝炎肝硬化失代偿期 1 例	250
病例 20	丙肝肝硬化代偿期抗病毒治疗 1 例	252
病例 21	乙肝病毒相关性原发性肝癌 1 例	256
病例 22	非酒精性脂肪性肝病合并胆汁淤积 1 例	260



第一篇 基础与临床



第一章 慢性肝炎的国内外现状与进展

一、慢性肝炎概论

慢性肝炎是指由不同病因引起的，病程持续至少超过 6 个月以上的肝脏炎症和坏死。常见的病因包括慢性病毒感染、自身免疫反应、药物和毒物因素、遗传性疾病等，在我国以慢性病毒感染为多见。临床上可有相应的症状、体征和肝生化检查异常，也可无明显临床症状，仅有肝组织的炎症和坏死。病程呈波动性或持续进行性，如不进行适当的治疗，部分患者可进展为肝硬化。

慢性肝炎根据病因分类，包括慢性病毒性肝炎、酒精性肝病、脂肪性肝病、药物性肝损伤、自身免疫性肝病、胆汁淤积性肝病、遗传代谢性肝病等（表 1-1）。在我国慢性肝炎患者以慢性病毒感染最为常见，其中主要由乙型及丙型肝炎病毒引起，国内乙型肝炎远多于丙型肝炎，而近年随着人们生活水平的提高及生活方式的改变，脂肪性肝病的患病率亦逐步上升，而且在中国由于中成药的大量使用，药物性肝损伤较为常见；在国外，慢性病毒性肝炎患者的比例相对较低，脂肪性肝病及酒精性肝病为慢性肝炎的首要病因。无论是在国内还是在国外，慢性肝炎都是一类重大的公共卫生问题。

表 1-1 常见慢性肝炎分类

慢性病毒性肝炎	乙型病毒性肝炎(HBV), 丙型病毒性肝炎(HCV), 丁型病毒性肝炎(HDV), 极少戊型病毒性肝炎(HEV)
酒精性肝病	
脂肪性肝病	非酒精性脂肪性肝病(单纯性脂肪肝、脂肪性肝炎及其相关肝硬化、肝癌), 酒精性脂肪肝
药物性肝损伤	肝细胞损伤型, 胆汁淤积型, 混合型和肝血管损伤型
自身免疫性肝病	自身免疫性肝炎, 原发性胆汁性胆管炎, 原发性硬化性胆管炎
胆汁淤积性肝病	肝内胆汁淤积(肝细胞性、胆管细胞性), 肝外胆汁淤积
遗传代谢性肝病	遗传性高胆红素血症, 肝豆状核变性, α_1 -抗胰蛋白酶缺乏症, 囊性纤维化, 卟啉病, 原发性血色病, 糖原累积病, 良性复发性肝内胆汁淤积, 进行性家族性肝内胆汁淤积等

二、慢性肝炎国内外现状及进展

尽管目前慢性肝炎疾病负担较大，但可喜的是近年来慢性肝炎的疾病诊断技术不断提高，同时新的治疗药物不断被研发（尤其是病毒性肝炎领域），甚至在丙型肝炎领域可达到绝大部分患者被临床治愈，因此可见对慢性肝炎的诊断及治疗进行新的概括、梳理、总

结的必要性。

（一）慢性乙型肝炎

慢性病毒性肝炎，在我国以慢性乙型病毒性肝炎（chronic hepatitis B, CHB）最为常见。近年来 CHB 领域成果丰硕，包括新的流行病学数据、发现 HBV 的入胞受体、新的诊断及预测指标提出、各种新的治疗策略及新靶点、母婴阻断的新方式，因此下面将从流行病学，自然史，实验室诊断，治疗目标和适应证，治疗药物和方案选择及监测，特殊人群管理方面进行简单的介绍。

在流行病学方面最大的进展是随着国家计划免疫纳入乙肝疫苗，我国已从高流行国家降为中度流行国家。1992 年的调查显示，人群 HBV 表面抗原（HBsAg）携带率为 9.75%，随着乙肝疫苗纳入国家免疫规划，免费为新生儿提供乙肝疫苗接种，我国 HBsAg 携带率逐渐下降。2006 年全国流行病学调查显示，我国 1 ~ 59 岁一般人群 HBsAg 携带率为 7.18%，这说明我国已从高流行国家降为中度流行国家。2014 年中国疾病预防控制中心（CDC）对全国 1 ~ 29 岁人群乙型肝炎血清流行病学调查结果显示，1 ~ 4 岁、5 ~ 14 岁和 15 ~ 29 岁人群 HBsAg 检出率分别为 0.32%、0.94% 和 4.38%。预防为控制疾病之根本，国家规范免疫纳入乙肝疫苗这一重大的举措将会让我国 HBV 感染率逐渐下降，让我国摆脱肝炎大国的帽子。

在 HBV 的生活周期中，具有突破性意义的发现是北京生命科学研究李文辉团队发现肝细胞膜上的钠离子 - 牛磺胆酸 - 协同转运蛋白（NTCP）是 HBV 进入肝细胞的受体，通过在 HepG₂ 细胞系表达 NTCP，建立 HBV 和 HDV 的体外细胞感染模型，为 HBV 和 HDV 的基础研究及高通量药物筛选提供了重要工具，NTCP 在决定 HBV/HDV 种属特异性中起重要作用；人 NTCP 转基因小鼠可以作为 HDV 感染的动物模型，阻断 HBV/HDV 与 NTCP 的相互作用，有望为阻断 HBV/HDV 入侵与治疗病毒慢性感染提供新的途径。另外，cccDNA 的检测方法及其在 HBV 自然史中的重要性亦有一些新的发现，有研究提出 HBsAg 消失 10 年后，少数患者肝脏仍可检测出 cccDNA。

另外，在诊断方面更强调 HBV 血清学标志物的意义，HBV 血清学标志物既往主要用于判断 HBV 感染状态，主要包括 HBsAg、抗 -HBs、HBeAg、抗 -HBe、抗 -HBc 和抗 -HBc-IgM。目前研究较多的血清学标志物主要包括血清 HBsAg 定量检测、基线抗 -HBc 定量，随着 HBsAg 的定量检测技术日益成熟，近年来血清 HBsAg 水平的临床价值亦逐渐引起大家重视，主要体现在反应 HBV 感染自然史、与肝内 cccDNA 的相关性、预测抗病毒疗效 3 个方面。抗 -HBc 定量检测是利用由夏宁邵教授团队研发的新型双抗原夹心酶联免疫法完成，其研究结果显示，HBeAg 阳性 CHB 患者在接受 Peg-IFN 或 NAs 抗病毒治疗过程中，抗 -HBc 定量持续下降，发生 HBeAg 血清学转换受试者的基线抗 -HBc 定量水平显著高于未发生 HBeAg 血清学转换的受试者，提示抗 -HBc 定量可独立预测聚乙二醇化干扰素（Peg-IFN）和 NAs 治疗过程中的 HBeAg 血清学转换。但关于 HBV 抗 -HBc 定量的研究数目有限，因此抗 -HBc 定量在 CHB 的临床价值有待更多的研究去证实。近期，有研究团队对寻求乙型肝炎（乙肝）治愈的新标志物进行了系统的研究。通过全面的细胞、分子生物学和动物实验研究，揭示了血清乙肝病毒 HBV RNA 的来源和生物学特性。更重要的是，在多中心的临床标本验证中，发现血清 HBV RNA 与核苷类药物治肝患者的停药后复发有联系，这一结果提示血清 HBV RNA 很可能是探索乙肝治愈的潜在新生物学标记。

目前，应用无创手段检测肝纤维化和肝硬化亦有较大进展，研究最为广泛的是瞬时弹