

国家级 继续医学教育培训丛书

李海·闫杰 主编

肝病指南 与临床实践



清华大学出版社



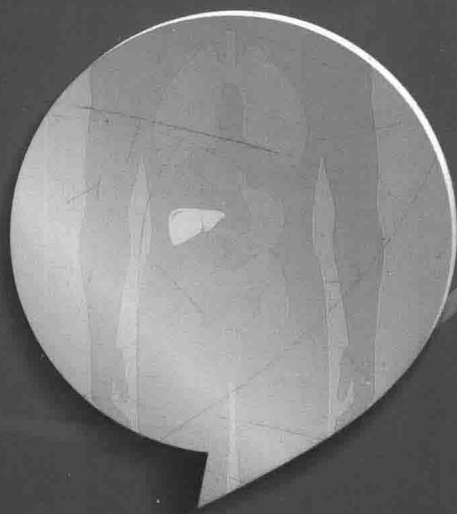


国家级

继续医学教育培训丛书

李海·闫杰 主编

肝病指南 与临床实践



清华大学出版社



内 容 简 介

本书共分 12 章, 包括肝病基本诊断方法、感染性肝病、自身免疫性肝病、脂肪性肝病、遗传代谢性肝病、药物性肝损伤、胆汁淤积性肝病、肝衰竭、肝硬化并发症、肝细胞癌、肝移植患者的评估、肝移植后的内科管理等内容。本书适合从事消化肝病、传染病专业的临床医师, 尤其是基层医生和处在学习阶段的本专业研究生、住院医师、低年资主治医师使用。

版权所有, 侵权必究。侵权举报电话: 010-62782989 13701121933

图书在版编目 (CIP) 数据

肝病指南与临床实践 / 李海, 闫杰主编. — 北京: 清华大学出版社, 2017

(国家级继续医学教育培训丛书)

ISBN 978-7-302-46014-5

I. ①肝… II. ①李… ②闫… III. ①肝疾病—防治 IV. ①R575

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2016) 第 316336 号

责任编辑: 李 君 王 华

封面设计: 罗超霖

责任校对: 赵丽敏

责任印制: 沈 露

出版发行: 清华大学出版社

网 址: <http://www.tup.com.cn>, <http://www.wqbook.com>

地 址: 北京清华大学学研大厦 A 座 邮 编: 100084

社 总 机: 010-62770175 邮 购: 010-62786544

投稿与读者服务: 010-62776969, c-service@tup.tsinghua.edu.cn

质量反馈: 010-62772015, zhiliang@tup.tsinghua.edu.cn

印 装 者: 北京嘉实印刷有限公司

经 销: 全国新华书店

开 本: 185mm×260mm

印 张: 10.75

字 数: 281 千字

版 次: 2017 年 3 月第 1 版

印 次: 2017 年 3 月第 1 次印刷

印 数: 1~3000

定 价: 35.00 元

产品编号: 072973-01

编者名单

主 编 李 海 闫 杰

副主编 邢延清 胡爱荣 丁玉平

编 委 (按姓氏拼音排序)

陈 立 福建医科大学附属传染病医院

陈恩强 华西医院

陈海涛 上海长海医院

从 瑞 北京友谊医院

丁 坤 山东省烟台市传染病医院

丁玉平 武警后勤学院附属医院

龚智翔 中国人民解放军第 532 医院

洪 珊 北京地坛医院

侯仰坤 武警后勤学院附属医院

胡爱荣 宁波市第二医院

李 峰 厦门大学附属中山医院

李 海 武警后勤学院附属医院

梁 静 天津市第三中心医院

刘召波 首都医科大学附属北京佑安医院

吕成娇 武警后勤学院附属医院

石 磊 中国人民解放军第 302 医院

王 岩 北京友谊医院

王文虎 湖北省荆州市第二人民医院

王毓麟 武警后勤学院附属医院

肖定洪 上海嘉定区中医院

邢延清 淄博市中心医院

闫杰 北京地坛医院

杨德刚 上海市皮肤病医院

尧颖 昆明市延安医院

于鹏 武警后勤学院附属医院

禹铮 北京友谊医院

张宁 中国人民解放军第302医院

张长江 第三军医大学西南医院

张争运 武警后勤学院附属医院

学术秘书

丁玉平 武警后勤学院附属医院



前言

2011年，我们选择了那些符合循证医学原则的肝病临床指南，团结一批以丁香园网友为基础的编写团队，力图写出一本实用性强、符合临床需求的手册，帮助临床医师在遇到肝病时能够尽快提出相对理想的治疗和策略。在这5年内，这本手册在我们科室及一些医院的消化科、肝病科、感染科起到一定的作用，尤其对年轻的肝病医师和研究生具有很大的指导意义。但是，肝病专业的研究进展较快，5年前的知识一般都会得到更新，尤其是丙型肝炎的治疗已经有了天翻地覆的变化，各大肝病学会指南一般5年更新一次，我们决定在5年后再次组织人员编写了这本手册。在章节设计方面，增加了一些实用的章节，如肝生化指标的判读、肝移植患者内科管理等，也删减了关于循证医学的章节以力争更加贴近临床，更加适合临床年轻医师和研究生使用。

与《欧美肝病诊疗实用手册》的编写目的一样，我们试图将各大学会的肝病诊疗指南中与临床诊疗关系密切的内容加以提炼，以便临床医师快速查阅，也希望国际先进诊疗指南在国内肝病领域能够迅速普及。指南并不会让一名医师成为名医，但也不会让一名医师成为庸医。这些基于循证医学的证据能够让年轻医师在短短10分钟内很快了解肝病的诊疗特点并做出临床建议供上级医师参考，对于有经验的肝病医师，本手册能够起到提醒和参考的作用，对于教学查房和参考书推荐也会有一定实用价值。我们非常希望您在使用本书的过程中能够有所获益，也非常希望您能提出宝贵意见有助于我们再版时采纳。

本书的编写团队是通过丁香园医学论坛公开招募、择优录用组建而成。30多位编者都活跃在丁香园医学论坛的感染版或消化版，具有极大的工作热情和丰富的创造力；他们大多在国内知名三甲医院的肝病科、感染科或消化科从事临床诊疗工作，对肝病领域的相关专业知识具有深刻理解，同时对本专业临床医师的需求也有着深入了解；此前他们也曾主持或参与多部医学书籍的编写，成绩斐然，受到广大医学读者的好评。由这样一个团队编写，保证了本书的科学性和实用性。

最后，感谢广大肝病医师以及其他读者对本书的支持，也恳请各位读者对书中的谬误和不足给予批评、指正，以利于我们将来的再版与修订。

李海 闫杰

2016年5月



目录

第1章 肝病基本诊断方法	1	第3节 急性妊娠脂肪肝	82
第1节 肝功能评测方法	1	第5章 遗传代谢性肝病	84
第2节 肝活检	4	第1节 威尔逊病	84
第3节 肝生化学异常的诊断思路	7	第2节 遗传性血色病	87
第2章 感染性肝病	14	第6章 药物性肝损伤	97
第1节 乙型病毒性肝炎及丁型病毒性肝炎	14	第7章 胆汁淤积性肝病	106
第2节 丙型病毒性肝炎	32	第8章 肝衰竭	113
第3节 戊型病毒性肝炎	44	第9章 肝硬化并发症	123
第4节 肝脓肿	47	第1节 腹水	123
第5节 肝寄生虫病	49	第2节 自发性细菌性腹膜炎	127
第3章 自身免疫性肝病	53	第3节 肝肾综合征	129
第1节 自身免疫性肝炎	53	第4节 肝性脑病	136
第2节 原发性胆汁性肝硬化	59	第5节 肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血	140
第3节 原发性硬化性胆管炎	64	第6节 经颈静脉肝内门体分流术治疗肝硬化门静脉高压	145
第4节 IgG4 相关性胆管炎	69	第10章 肝细胞癌	149
第4章 脂肪性肝病	71	第11章 肝移植患者的评估	153
第1节 非酒精性脂肪性肝病	71	第12章 肝移植后的内科管理	161
第2节 酒精性脂肪性肝病	76		

第1章

肝病基本诊断方法

第1节 肝功能评测方法

1. 概述

1.1 定义

肝功能评测是通过各种生化试验方法检测与肝功能代谢有关的各项指标以反映肝功能基本状况。

1.2 肝的主要功能

- 合成功能：蛋白质、脂肪、凝血因子等。
- 代谢功能：如糖、脂肪、激素等。
- 转运功能：如胆红素及胆汁酸。
- 解毒功能：如对各种化合物。

2. 基本项目

2.1 反映肝实质损害的指标

- 谷丙转氨酶（丙氨酸氨基转移酶，alanine aminotransferase, ALT）：是最常用的敏感指标，1%的肝细胞发生坏死时，血清ALT水平即可升高1倍。
- 谷草转氨酶（天门冬氨酸氨基转移酶，aspartate aminotransferase, AST）等主要分布于心肌，其次是肝、骨骼肌和肾等组织中。大约80%的AST存在于线粒体内，所以对肝细胞损伤的敏感度不如ALT；AST持续升高，数值超过ALT往往提示肝实质损害严重，是慢性化程度加重的标志。
- ALT/AST比值：比值 <1 提示慢性、重症损伤。
- 谷胱甘肽S-转移酶（glutathione S-transferase, GST）是一个新的肝损伤指标，此组酶类是和肝解毒与合成功能有关的小分子蛋白，又称为胆红素结合蛋白，存在于细胞质中。由于相对分子质量比ALT小，因此肝损伤时更容易通过肝细胞入血，反映肝损程度比ALT敏感，正常值为 13.6 ± 5.8 。

2.2 反映肝排泄功能的指标

- 总胆红素（total bilirubin, TBil）
 - 胆红素是血液中红细胞分解、破坏的产物，分为总胆红素、直接胆红素、间接胆红素3种。
 - ✓ 肝细胞受到损伤（如肝炎）时，直接和间接胆红素会明显升高。
 - ✓ 胆道疾病，尤其是胆囊结石、胆道息肉、胆囊炎等，直接胆红素显著升高。
 - ✓ 溶血性疾病使血液中的胆红素来源增加，肝处理不及时，造成间接胆红素明显增加。
- 血胆汁酸（total bile acid, TBA）是肝排泄的主要有机阴离子，其代谢情况主要受肝控制，当肝功能损害时，其升高往往比胆红素早而明显，因此能更敏感地反映肝损害。

2.3 反映肝胆汁淤积的指标

- γ -谷氨酰转肽酶 (γ -glutamyl transpeptidase, γ -GT)。
- 碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)。
- 5' 核苷酸酶 (5'-nucleotidase, 5'-NT): 5'-NT 广泛存在于肝和各种组织中, 所以血清 5'-NT 活性升高主要见于肝、胆、胰系统疾病及某些恶性肿瘤, 故有较特异的诊断价值。

2.4 反映肝解毒功能的指标

- 血氨: 氨在体内主要由肝经鸟氨酸循环合成尿素被排出。肝损害时鸟氨酸循环障碍, 尿素形成减少引起氨中毒, 门-体静脉短路, 氨直接进入体循环, 也可导致氨中毒。

2.5 反映肝合成功能的指标

- 白蛋白 (albumin, Alb): 是反映肝合成功能最常用的指标, 仅由肝细胞制造, 体液中总量为 300~500g, 每日合成 11~14.7g, 半衰期约 20 天, 每天降解约 4%。
- 前白蛋白: 对早期发现重症肝炎及慢性肝损害有一定意义, 病越重值越低。
- 胆碱酯酶: 半衰期 10 天, 能敏感反映肝合成功能, 有一定特异性, 肝病越严重, 胆碱酯酶活力越低。
- 凝血酶原时间
 - 肝能合成凝血因子Ⅲ及因子 a 链以外的全部凝血因子, 在维持正常凝血功能中起重要作用。肝病患者的凝血因子合成, 均减少, 临床可出现牙龈、鼻黏膜出血, 皮肤淤斑, 严重者可出现消化道出血。一般最早出现、减少最多的是凝血因子Ⅶ, 其次是凝血因子Ⅱ和 X, 最后出现、减少最少的是凝血因子Ⅴ。
 - 凝血酶原时间 (prothrombin time, PT): 正常值为 11~15 秒, 较正常对照延长 3 秒以上有意义。急性肝炎及轻型慢性肝炎 PT 正常, 严重肝细胞坏死及肝硬化患者 PT 明显延长。PT 是反映肝细胞损害程度及判断预后较敏感的指标。
 - 凝血酶原活动度 (prothrombin time activity, PTA) 正常值为 80%~100%, 其临床意义同 PT。
 - 肝促凝血活酶试验 (hepaplantin test, HPT) 是测定肝储备功能的方法之一, 能敏感而可靠地反映肝损害所造成的凝血因子Ⅱ、Ⅶ、X 合成障碍。临床检测表明, 急性肝炎、慢性活动型肝炎、肝硬化和亚急性重型肝炎患者在病程的各个阶段均有 HPT 降低, 病情越重, HPT 越低; 当肝病发展到肝细胞衰竭时, 其 HPT 均显著下降, 一般多低于 0.5; 若 HPT 逐渐依次恢复, 则预后良好。
- 总胆固醇: 胆固醇在肝细胞线粒体内合成, 血清中的总胆固醇主要来源于肝。重型肝炎时, 由于总胆固醇合成减少, 因此血清中总胆固醇明显下降。

2.6 反映肝纤维化的指标

- 反映肝纤维化的指标主要包括Ⅲ型前胶原 (procollagen-Ⅲ-peptide, PⅢP)、Ⅳ型胶原透明质酸 (hyaluronic acid, HA)、层粘连蛋白 (laminin, LN) 等, 这些指标可以协助诊断肝纤维化和早期肝硬化, 但敏感性和特异性不高。

2.7 反映肝细胞再生的指标

- 甲胎蛋白 (α -fetoprotein, AFP): 在排除肝细胞肿瘤的情况下, AFP 长期持续升高或进行性升高, 说明肝细胞存在持续破坏和再生。
- 人表皮生长因子 (h-epithelial growth factor, h-EGF): h-EGF 是由 53 个氨基酸组成的直链多肽, 具有促进原代肝细胞有效分裂及诱导再生肝细胞 DNA 合成的作用, 其检测能反映肝细胞的再生状况。

3. 其他指标

3.1 甘胆酸 (cholyglycine, CG)

• 当肝细胞受损或胆汁淤滞时，血液中 CG 含量就明显增高，反映肝细胞的损害比目前临床上常用的 ALT 等更敏感，能早期发现轻度肝损害，对区别慢性肝炎病情严重程度亦有帮助。

3.2 铁蛋白 (serum ferritin, SF)

• SF 在肝内合成并储存，肝细胞炎症反应可使 SF 合成增加，肝细胞变性坏死可使 SF 释入血中，SF 上升程度与肝细胞受损轻重呈平行关系，但在严重低蛋白血症、缺铁性贫血可明显降低。

3.3 转铁蛋白 (transferrin, TF)

• TRF 是肝合成的一种糖蛋白，主要功能是运转铁。急性肝炎时 TF 升高，慢性肝炎、肝硬化则可降低；其他多种感染时 TF 降低；而缺铁性贫血和妊娠末期 TF 升高。

4. 检测指标正常范围 (表 1-1-1)

表 1-1-1 肝功能指标正常值

谷丙转氨酶 (ALT)	0~40 (U/L)	球蛋白 (GLB)	15.0~35.0 (g/L)
谷草转氨酶 (AST)	0~37 (U/L)	白球比 (ALB/GLB)	1.20~2.00
谷草 / 谷丙转氨酶 (AST/ALT)	0.80~1.5	葡萄糖 (GLU)	3.89~6.11 (mmol/L)
谷氨酰转移酶 (GGT)	7~32 (U/L)	尿素氮 (BUN)	1.7~8.3 (mmol/L)
碱性磷酸酶 (ALP)	53~128 (U/L)	肌酐 (CRE)	53~108 (μmol/L)
总胆红素 (TBil)	5.1~19.0 (μmol/L)	乳酸脱氢酶 (LDH-L)	109~245 (U/L)
直接胆红素 (DBil)	0.0~5.1 (μmol/L)	肌酸激酶 (CK)	24.0~195.0 (U/L)
间接胆红素 (IBil)	5.0~12.0 (μmol/L)	总胆固醇 (CHOL)	3.35~6.45 (mmol/L)
总蛋白 (TP)	60~80 (g/L)	三酰甘油 (TRIG)	0.48~1.17 (mmol/L)
白蛋白 (ALB)	35~55 (g/L)	尿酸 (UA)	202~416 (μmol/L)
前白蛋白 (PA)	280~360 (mg/L)	甘胆酸 (CG)	0~2.7 (mg/L)
铁蛋白 (SF)	12~200 (μg/L)	胆汁酸 (TBA)	0~10 (μmol/L)
转铁蛋白 (TF)	2200~4000 (mg/L)		

(丁玉平)

参 考 文 献

[1] WORETA T A, ALQAHTANI S A. 2014. Evaluation of abnormal liver tests [J]. Med Clin North Am, 98: 1-16.

[2] NORTHUP P G, CALDWELL S H. 2013. Coagulation in liver disease: a guide for the clinician [J]. Clinastroenterol Hepatol, 11: 1064-1074.

[3] BENNINK R J, TULCHINSKY M, DE GRAAF W, et al. 2012. Liver function testing with nuclear medicine techniques is coming of age [J]. Semin Nucl Med, 42: 124-137.

[4] ILAN Y. 2007. Review article: the assessment of liver function using breath tests [J]. Aliment Pharmacol Ther, 26: 1293-1302.

[5] KNIGHT J A. 2005. Liver function tests: their role in the diagnosis of hepatobiliary diseases [J]. J Infus Nurs, 28: 108-117.

第2节 肝 活 检

1. 适应证

1.1 诊断

肝活检主要用于：①通过体检和血液检查不易明确诊断的肝疾病；②临床特点不典型的肝病患者；③怀疑某种肝疾病，但尚没有足够证据的患者；④有系统疾病肝可能受累的患者。

1.2 疾病的分期和预后评价

通过检查有无肝炎症、纤维化、肝纤维化的程度及是否存在肝硬化评价病毒性肝炎、非酒精性脂肪性肝病（nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD）、遗传性血色病及自身免疫性肝病（autoimmune liver diseases, ALD）等患者的预后。血清 ALT 正常的病毒性肝炎患者，可通过活检检查有无纤维化。

1.3 帮助修正治疗方案

对于诊断未确定者，通过组织学明确诊断有利于确定治疗方案；诊断已确定者，可根据活检结果调整治疗方案。

2. 禁忌证

- 不配合的患者：无论是否在影像引导下，经皮肝穿刺只能用于能配合的患者；不配合的患者需在全身麻醉的情况下行经静脉（股静脉或颈静脉）肝穿刺活检。
- 明显的腹水：尽管腹水患者可行腹腔镜下活检或在抽吸腹水后行经皮肝穿刺，但仍推荐这类患者行经静脉活检。
- 影像学提示明显肝血管病变的患者：需在影像学引导下行肝穿刺。
- 凝血指标异常的患者：因为目前没有能够准确预测出血风险的国际标准化比率（international normalized ratio, INR）或血小板的截断值，所以在充分评价风险与获益比后，可以考虑活检。

3. 活检前检查

- 活检前应以下内容进行充分讨论：肝活检的操作者及操作地点；活检前是否应用镇静剂，或将镇静剂置于手边；活检前后的疼痛程度，以及可能减轻症状的措施；患者何时能够恢复正常活动、参加工作或返家；何时能够知晓活检结果及告知患者结果的途径。
- 肝活检前，向患者介绍病情，告知有无其他可替代肝活检的检查方法。
- 肝活检前，向患者详细讲解肝活检的操作步骤、利弊和局限性，并签署知情同意书（包括风险、受益及其他可以选择的诊断方法）。
- 凝血系统相关检查：血小板（platelet, PLT）计数、PT 检查及 INR 等的作用尚存在争议。
- 影像学检查：评估是否存在局部病变，如血管瘤、胆管扩张等。对于肝内存在已知损伤或曾行腹部手术、可能存在粘连的患者，可考虑行影像引导下肝活检。此外，肝缩小难以叩诊的患者、肥胖患者或有明显腹水的患者，也可考虑影像引导下肝活检。

4. 术前准备

停用抗凝药及抗血小板药（表 1-2-1）。

表 1-2-1 停用抗凝药及抗血小板药时间间隔

药物		停用时间	恢复使用时间
抗血小板药		至少活检前 10 天；具体药物的停用时间需在综合评价病情及出血风险后确定	活检后 48~72 小时
抗凝剂	华法林	至少活检前 5 天	活检次日
	肝素	活检前 12~24 小时	

5. 肝活检的程序和方法

- 肝穿刺的并发症发病率大约有 1/50000，建议在 B 超引导下肝穿刺，使得肝穿刺并发症的发病率降为更低。需有足够大的活检室，以便医师能集中注意力，并能促进患者康复。
- 活检时使用镇静剂（尤其轻度镇静剂）是安全的，不会增加操作风险。
- 肝活检后应密切监测生命体征（术后第 1 小时至少每 15 分钟一次）。
- 建议肝活检术后留院观察 2~4 小时，具体时间可据各地经验调整。

6. 并发症

并发症包括疼痛、出血及气胸、血胸、重要器官损伤、胆汁性腹膜炎、感染、胆道出血及神经痛等。

- 进行活检前应充分认识到活检后可能出现的并发症，并与患者进行充分讨论。
- 当 $PLT \leq 50000 \sim 60000/\text{ml}$ 时，无论患者采用经皮肝穿刺或经静脉肝穿刺，都应考虑输注血小板。
- 尽管疗效尚不确切，对特殊病例可以考虑预防性或补救性应用血浆、纤溶抑制剂或重组因子。
- 尽管对于状态稳定的透析患者来说并不必要，但可以考虑给透析的肾衰竭患者应用去氨升压素。
- 慢性透析患者在肝穿刺前应充分透析；如果可能的话，尽量避免使用肝素。

7. 病理组织要求

- 因为肿块和弥漫性肝病的诊断、分级和分期的要求，活检必须有足够的大小。我们的研究提示肝穿刺组织长度至少 2.2cm。在弥漫性肝病患者中，推荐 16G（直径 1.6mm），我们的研究提示 17G（直径 1.4mm）的活检针对于诊断弥漫性肝病已经足够；对于肿瘤患者，可考虑 18G（直径 1.2mm）或更细的活检针；经颈静脉活检时，推荐用 19G 活检针。
- 活检标本应包括至少 8~11 个完整的门静脉系统，若不够，最好在报告中标明；因为当标本量不够时，诊断、分期、分级都可能不正确。
- 若怀疑肝纤维化，活检时需用切割针而非抽吸针。
- 在临床上，需使用较简便的评分系统（Metavir 或 Batts-Ludwig），而非复杂的评分系统（Ishak）。

8. 肝活检的缺点——取样误差

肝穿刺组织一般占肝的 1/（50000~100000），肝活检存在取样误差。一项对于 124 例丙型肝炎病毒性肝炎患者的研究显示，33% 的样本至少存在一个分级的不一致性。但是在更好的方法问

世并被证实有效之前，肝活检仍是肝病诊断和分期的重要手段。

9. 肝活检的培训

- 推荐进行肝活检的从业者进行特别的训练。
- 由专家或经验丰富的从业者教授肝活检的操作及如何处理并发症。
- 从业者应至少进行 40 次活检才能熟练掌握活检术。
- 影像引导下活检须由有相关经验者进行培训。

10. 肝组织穿刺流程（图 1-2-1）

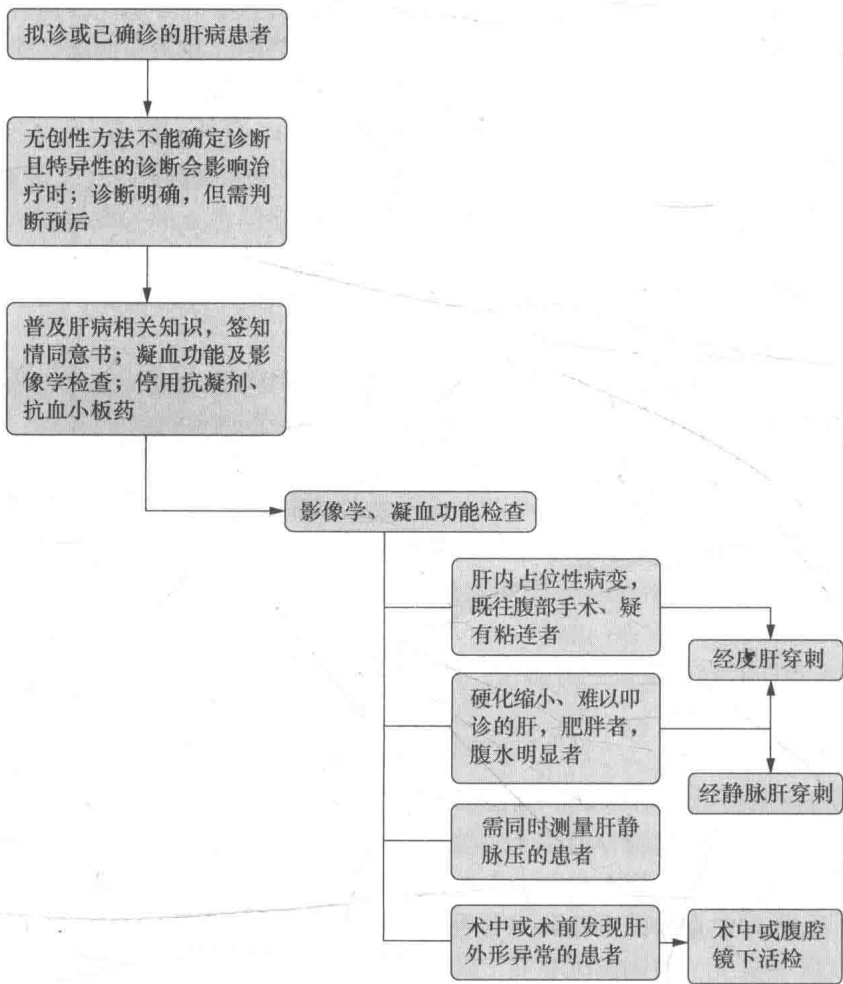


图 1-2-1 肝组织穿刺流程图

（禹 铮 丁玉平）

参 考 文 献

丁玉平, 丁坤, 张财昌, 等. 2010. 肝组织标本质量与病理诊断的关系 [J]. 中华肝病杂志, 18: 867-868.

第 3 节 肝生化异常的诊断思路

1. 肝功能异常诊断基本原则

肝功能异常即肝生化检查异常不仅仅受到疾病影响，还会受到以下情况影响：

- 不同批次、不同实验室检测的差异。
- 标本贮藏方法、溶血的影响。
- 不同个体，性别、年龄及体重指数（body mass index，BMI）等的差异。
- 在同一个体，检测时间、剧烈运动等的影响。

因此，肝生化指标异常（表 1-3-1）的判读需要注意以下事项：

- 大多数肝生化指标是非特异指标，对这些指标应该考虑其敏感性、特异性以及其异常的具
体临床价值，而不宜仅凭一次异常就做出诊断。
- 由于肝卓越的再生和代偿能力，肝生化指标的正常并不代表肝没有疾病，而应结合其他检
查综合评价肝情况。
- 随着肝胆疾病病程延长，患者的肝功能可能会发生很大的变化。
- 采血前 10~12 小时应避免食物、酒精摄入，期间最好不吸烟；采血时间最好在早上 7~9
点；采血前不宜服用任何药物。
- 应全面采集患者信息，并与实验室充分沟通，以做出恰当评估，影响肝功能的还包括天
气、海拔、体重、体温、脉搏等。
- 溶血可以导致 ALT、AST、LDH、血钾升高，并引起 AKP、GGT 下降。高胆红素血症、
高脂血症、对比剂等也会影响肝功能检测。
- 标本不恰当的标识会导致结果明显错误，而常温保存标本采血后 2 日后检测可导致 10%
的误差。
- 不同的肝损伤导致不同肝生化及功能检测异常，常见的见表 1-3-1。
- 偶然发现或剧烈活动后出现的肝生化试验异常应适时重复检测。
- 高度怀疑检查有误或仅有单项指标轻度异常者，应及时重复检测。
- 当有 2 项以上指标出现异常，或反复持续异常时，患病可能性更大。
- 所有异常肝生化试验结果均必须结合临床进行解释。

表 1-3-1 常见肝功能及其对应肝损伤功能标志物

肝功能损伤类型	肝检查指标
肝细胞完整性检测	ALT、AST、GDH、LDH、GGT、铁、锌，维生素 B ₁₂
肝分泌障碍	胆红素、胆色素（尿）、胆汁酸、AKP、GGT、LAP（亮氨酸氨基肽酶）、铜、胆固 醇、吲哚菁绿试验（ICG）、孟加拉玫瑰红试验
肝合成能力障碍	胆碱酯酶、凝血因子、抗凝血酶Ⅲ、白蛋白、甲胎蛋白、脂蛋白 X、卵磷脂胆固醇 酯酰转移酶（LCAT）、脂蛋白、各种转运蛋白和糖蛋白及结合和游离蛋白
肝代谢功能障碍	血氨、半乳糖试验、游离酚检测
肝生物转化功能障碍	结合胆红素、氨基比林 C14 呼气试验、咖啡因清除试验、4- 甲基伞形酮试验
肝血液灌注障碍	ICG
肝间质细胞活性变化	γ- 球蛋白、IgA、IgG、IgM、铜、Ⅲ型前胶原肽（PⅢP）
血清和免疫学变化	病毒血清学标志、自身抗体、肿瘤标志物、淋巴细胞和白细胞趋化

2. 各种常见肝生化指标异常的意义

2.1 ALT 与 AST

- ALT 升高反映肝损害的敏感性为 83%，特异性为 84%，但其不能诊断具体肝损害的病因以及是否为原发性肝损害，其升高原因可能与过度肥胖、甲状腺功能亢进、长期节食、过量蛋白摄入等因素相关。即便完全健康的人也有 0.5% 异常率。
- 尽管有时 ALT 正常，但患者可能有以下肝疾病：严重肝衰竭、血色病、中毒导致肝酶合成严重障碍、肝分流疾病、某些嗜肝病毒感染状态。
- 骨骼肌、心脏、肾等病变也可导致血清 ALT 和（或）AST 活性升高。
- “转氨酶升高”的含义是高于送检实验室推荐的正常上限水平。但 ALT 正常值水平受到温度、性别、检测方法等影响，在 37℃ 体温状态下，男性正常值为 10~45U/L，女性正常值为 10~34U/L，但具体的正常范围还应以各个检验中心标准为好。
- 划分 ALT 升高程度有利于缩小鉴别病因诊断范围。
- 对 ALT 水平的动态监测有助于对肝损害病程进行观察和病因鉴别。
- AST/ALT 比值升高有助于酒精性肝炎或肝病进展情况的判断。
- 依据完整病史、体格检查、实验室和影像学检查，可确定潜在的肝或肝外疾病。

2.1.1 ALT 轻度 ($<5 \times \text{ULN}$) 至中度 ($<10 \times \text{ULN}$) 升高的病因

• 肝源性

ALT 升高为主：慢性乙型肝炎、慢性丙型肝炎、急性病毒性肝炎（A~E、EB 病毒、巨细胞病毒）、脂肪性肝炎、血色病、药物性 / 中毒性肝损害、自身免疫性肝炎、 α -1-抗胰蛋白酶缺陷、肝豆状核变性。

AST 升高为主：脂肪性肝炎、酒精性肝损害、肝硬化。

- 非肝源性：溶血、肌病、甲状腺疾病、巨 AST。

2.1.2 ALT 显著升高 ($>15 \times \text{ULN}$)

- 最常见的是急性病毒性肝炎、缺血性肝炎、急性药物或毒物诱导性肝损害；少数情况下，可见于自身免疫性肝炎的急性恶化、慢性乙型肝炎活动、慢性乙型肝炎病毒感染者重叠丁型肝炎病毒等其他病毒感染、急性布-加综合征（尤其是伴有门静脉血栓者）、肝小静脉闭塞病、HELLP 综合征、妊娠期急性脂肪肝、脑梗死等。

2.1.3 ALT 降低 ($<2 \times \text{ULN}$)

- 如患者无症状，Alb、PT 和胆红素水平正常，可暂时随访观察。如重复检查证实 ALT 仍然升高，则按相应程序进行鉴别诊断和处理。

2.1.4 ALT 轻度至中度升高的诊断程序（图 1-3-1）

2.1.5 AST

- AST 升高反映肝损害的敏感性为 71%，明显低于 ALT，因为胞质中的 AST 只占全部 AST 的 20%；由于 AST 在心脏和骨骼肌中活性较高，且肾、脑、肺、胰腺均含有此酶，当有以上器官病变时也会升高，因此特异性不高。对于肝疾病，AST 的主要价值是其和 ALT 的比值，可以鉴定部分肝疾病。
- 线粒体 AST 升高常见于酒精性肝病，这与酒精对肝线粒体的损伤有关。
- 当 ALT 大于 AST 的时候，应该考虑为肝炎性疾病；当 AST 大于 ALT，但 AST 没有大于 ALT 两倍的时候，考虑肝坏死性疾病；当 AST 大于 ALT 两倍以上，应考虑严重酒精性肝病或肝恶性疾病。
- 在鉴别胆红素升高时，如果 $\text{LDH/AST} \geq 12$ ，应考虑为溶血性黄疸；小于 12，则考虑肝细

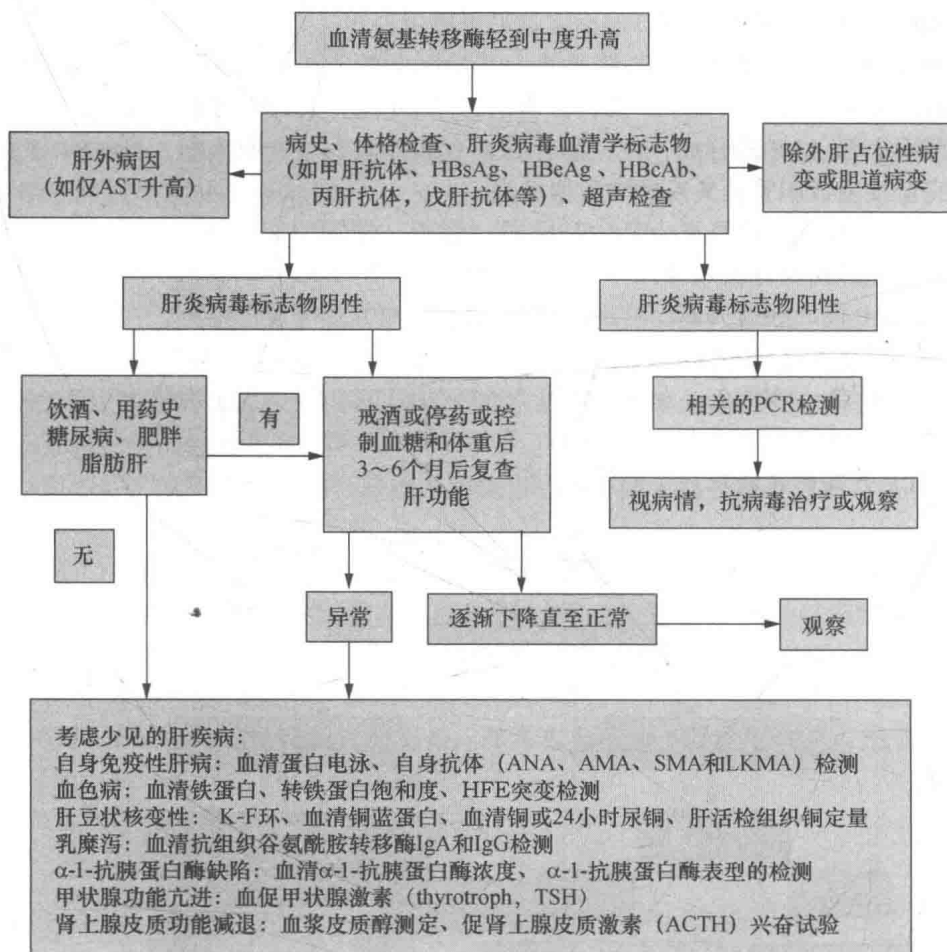


图 1-3-1 ALT 轻度至中度升高的诊断流程示意图

胞性黄疸。

- AST 正常值水平也受到温度、性别、检测方法等影响，在 37℃ 体温状态下，男性正常值为 10~35U/L，女性正常值为 10~31U/L，但具体的正常范围还应以各个检验中心标准为好。

2.2 GGT 和 ALP

2.2.1 一般知识

- GGT 在肾的活性是肝的 25 倍，但肾病变时 GGT 升高常不明显，其存在于肝细胞、胆上皮细胞膜上，由肝分泌至胆汁，部分通过尿液排泄。
- 肝病患者中 GGT 升高源于两种原因：①促进其合成：在胆汁、药物、微生物及化学物刺激下 GGT 会加速生成，但一般不会高于正常值 3 倍以上；②肝细胞膜损伤。但 GGT 升高有时也会发生于新生的肝细胞，这就是为什么肝损害后 GGT 恢复一般落后于其他肝酶的原因之一，也是肝硬化患者 GGT 长期不降的原因之一。
- GGT 是肝损害的早期敏感指标，如果其正常，则有 90%~95% 可能没有严重肝疾病。在肝胆疾病中，GGT 升高的敏感性和特异性均高达 95%，在胆汁淤积的患者中，GGT 敏感性是 ALP 的 6 倍。
- 70%~80% 的酒精肝中毒患者中 GGT 升高，且一般发生于长期大量饮酒患者，其升高程度与个人体质和饮酒量有关，严格戒酒后一般需要数周 GGT 才能恢复正常。
- 对于肝硬化患者，GGT 持续升高提示肝细胞癌的可能，尤其是 GGT 同工酶 II，其敏感性

高达 90%，高于目前常用的肝癌标志物如甲胎蛋白等。

- GGT 在妇女怀孕第二期中有下降趋势，其检测正常值水平也受到温度、性别、检测方法等影响，在 37℃ 体温状态下，男性正常值为 $<60\text{U/L}$ ，女性正常值为 $<40\text{U/L}$ 。
- 胆汁酸会刺激 ALP 的合成，在梗阻性黄疸、胆汁淤积、肝胆疾病，肝肿瘤中明显升高；胆道完全梗阻或胆管消失疾病中数值最高。
- ALP 升高还见于儿童及青少年生长阶段、骨折、妊娠后期、65 岁以上妇女、心脏疾病、慢性阻塞性肺病及肾疾病等。
- GGT 和 ALP 同时显著升高，有助于证明 ALP 升高来源于肝胆疾病。
- 其检测正常值水平也受到温度、性别、年龄、检测方法等影响，在 37℃ 体温状态下，男性正常值为 $40\sim 130\text{U/L}$ ，女性正常值为 $55\sim 105\text{U/L}$ ，青少年正常值为 $100\sim 400\text{U/L}$ 。

2.2.2 需结合 ALT、血清胆红素、GGT 等指标综合分析

2.2.3 ALP 升高的诊断程序（图 1-3-2）

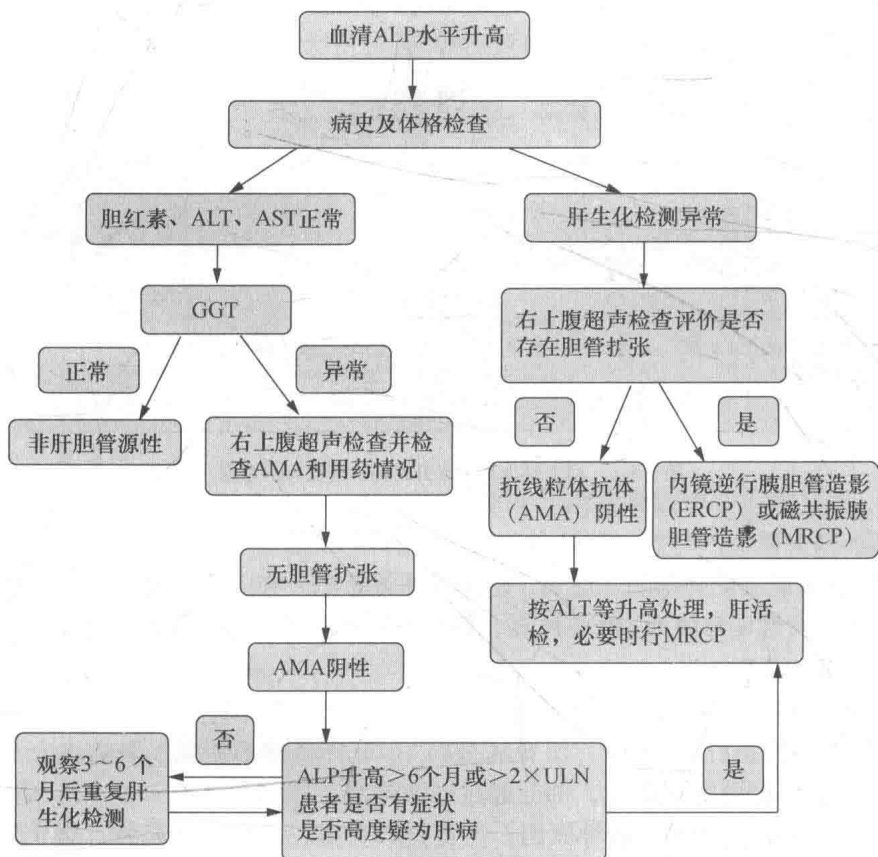


图 1-3-2 ALP 升高的诊断流程图

AMA: anti-mitochondrial antibody; ERCP: endoscopic retrograde cholangiopancreatography; MRCP: magnetic resonance cholangiopancreatography.

2.3 血清胆红素

2.3.1 一般知识

- 正常情况下，机体每天产生 250~300mg 的胆红素。生成的间接胆红素可通过肝代谢变为直接胆红素，除了这两种胆红素，机体还存在一种半衰期在 18 天左右的水溶性的德尔塔胆红素。直接胆红素又分为单葡萄糖醛酸胆红素及双葡萄糖醛酸胆红素，因此事实上机体