

# 译文

肝病专辑

白求恩医科大学科技情报室

一九七九年十月

# 目 录

|                       |         |
|-----------------------|---------|
| 肝功能.....              | ( 1 )   |
| 肝功能异常的临床与生理.....      | ( 11 )  |
| 肝脏疾病的凝血异常.....        | ( 30 )  |
| 黄疸患者的检查.....          | ( 33 )  |
| 乙型肝炎抗原.....           | ( 37 )  |
| 病毒性肝炎的现代概念.....       | ( 40 )  |
| 急性和慢性肝炎中免疫机制的作用.....  | ( 44 )  |
| 病毒性肝炎的临床经过.....       | ( 47 )  |
| 病毒性肝炎诊断与治疗中的化验检查..... | ( 59 )  |
| 肝脏病的临床诊断方法.....       | ( 70 )  |
| 急性病毒性肝炎.....          | ( 74 )  |
| 暴发型病毒性肝炎.....         | ( 80 )  |
| 急性肝衰竭.....            | ( 88 )  |
| 肝炎后综合征.....           | ( 93 )  |
| 慢性病毒性肝炎.....          | ( 101 ) |
| 乙型慢性肝炎.....           | ( 110 ) |
| 药物引起的慢性肝脏疾病.....      | ( 120 ) |
| 病毒性肝炎和肝硬变.....        | ( 126 ) |
| 儿童慢性活动性肝炎的治疗.....     | ( 133 ) |
| 肝硬化.....              | ( 138 ) |
| 脂肪变性和肝硬变的关系.....      | ( 141 ) |
| 全身感染与肝脏.....          | ( 145 ) |
| 儿科肝脏疾病的处理原则.....      | ( 149 ) |

# 肝 功 能

最近几年，我们对肝脏病的了解有了引人注目的进展。贡献主要来自基础科学：电子显微镜技术和生物化学技术共同对肝细胞的病毒和化学损伤机理有了新的洞察；较新的免疫学技术不仅帮助我们了解细胞的基本机理，而且实际上也帮助对肝病的实验室诊断。

临床酶学在肝功能实验室诊断上，继续起着较大的作用。尽管引进许多较新的酶学技术，但转氨酶仍然是广泛使用的肝细胞坏死的指标；硷性磷酸酶也是作为胆汁郁积的一个指标。近几年增加的肝功能试验主要是免疫学技术：测定肝炎B抗原、抗线粒体抗体和 $\alpha$ -1-甲胎蛋白，现在必须认为可用来作为肝功能的试验的。絮凝试验（麝香草酚浑浊和脑磷脂絮凝）是反映肝损伤的非特异性的陈腐的指标，并且已经不用了。

像实验室的一般试验项目一样，肝功能试验项目每年都在增加。有了广泛种类的技术，虽然无疑有助于疾病的诊断和处置，但是由于它们的项目太多，对实习医生来说产生了新的困难。在传统上，选择一个或几个适合于临床特殊问题的试验，是通过积累的临床经验用定性的概念，加以确定的；极少例外，病理学家和实验室专家很少对他们试验结果的临床意义进行定量的估价。然而，随着数据自动处理的进展，试验结果现在可能用计算机进行多种分析。这种技术已经应用到肝病的实验室诊断上了。

目前通用的肝功能试验于这个评述的第一部分（表1）讨论。“肝功能障碍”这个术语具有的意义是：大多数肝功能试验表示细胞损伤，或对细胞损伤的反映。这个评述的第二部分是定性的和定量的肝功能试验的实际应用。始终强调肝病的发现、特殊诊断、和严重性及预后的估计。

## 細 胞 坏 死

### 轉氨酶（GOT、GPT）

天门冬氨酸氨基移换酶（GOT）和丙氨酸氨基移换酶（GPT）是测定肝细胞轻微损伤的灵敏指标；二者水平升高先于病毒性肝炎的其它证据几周以前；二者在实验室的其它指标恢复正常之后还是高的，并且是迁延性肝炎的灵敏指标。像其它的坏死指标一样，转氨酶在检查浸润性肝脏疾病或胆汁郁积损伤方面比硷性磷酸酶和其它胆汁郁积指标差。

检查 GOT 和 GPT 甚有助于各种肝、胆疾病的鉴别诊断：通常，大于正常上限的十倍，认为是肝细胞急性损伤；较少的增高认为是细胞伤性损伤、胆汁郁积、或肝脏的浸润性疾病。然而，有许多例外情况：酒精中毒肝病（甚至是严重急性的酒精中毒性肝炎）的一般特征是转氨酶水平少于正常的十分之一。另一方面，由于肝外阻塞的胆汁郁积的早期损伤，出现非常高的数值（常远远超过正常值的十倍）。

虽然转氨酶是肝细胞损伤灵敏的指标，但是，这些测定对诊断的确切性由于缺乏特异性而受到限制：按活性降低的顺序，GOT 依次存在于心、肝、骨骼肌、肾、胰组织中，并且甚至这些组织的轻微坏死，即可引起血清中GOT的增高。GPT在体内虽分布广泛，但主要是在肝组织内，是二者之中较为特异的。两种转氨酶在细胞内分布是不同的：GOT 部分地与细胞器结合，而 GPT 是一种胞浆酶。组织特异性和细胞内分布的这些不同，致使 GOT/GPT 比率用于肝病的鉴别诊断中。当转氨酶值小于正常值的十分之一时，GOT/GPT

比率可能有些鉴别价值：在急性肝炎时此比值通常小于1.0；在伤性细胞损伤时，特别是酒精中毒肝病或隐性肝硬化，比值通常是大于1.0的。情况是：GPT增多，表示只有细胞膜损伤；而GOT增多，则表示细胞器损伤。线粒体结合的GOT与胞浆中游离的GOT之比，已有报告说与肝细胞坏死的程度有关：大约线粒体损伤表示细胞严重损伤。

#### 坏死的其它指征

除乳酸脱氢酶（LDH）以外，对于显有细胞坏死的大部分的其它酶类，检验工作正在向增强它们的特异性方面发展。LDH 尽管在肝组织有明显的活性，但它对肝细胞损伤既不灵敏，又不是特异性的指标，因而对检出肝病没有价值。然而，LDH 在特殊诊断上是用的：肝病时，如LDH 高于正常的二倍，就要考虑到癌症或是同时存在有大细胞性贫血，或是由充血性心衰而产生的肝小叶中央的坏死。多数的肝病——甚至GOT 高于正常50倍的肝细胞急性坏死——产生比较轻微的LDH 升高。

肝组织是以有比较多的泳动缓慢的LDH 同工酶（LDH-V）为特点的。因而，LDH-V 用电泳或色层法测定，对肝病诊断有较高的灵敏度和特异性。关于这一点，如果能排除肌肉坏死和尿毒症（LDH-V另外来源），LDH-V的升高则是肝细胞急性或伤性损伤的灵敏的特异的指标。

许多其它的酶，包括鸟氨酸基-氨基甲酰移换酶（OCT）、山梨糖醇脱氢酶（SDH）、鸟嘌呤氨基水解酶（Guanase）、异柠檬脱氢酶（ICD）、和乙醇脱氢酶（AD），都曾被宣称作为肝细胞坏死的特异的指标。OCT 在肝组织中活性高，在其它许多组织中除肠粘膜以外都很少的。有人认为OCT 是肝组织损伤的最灵敏的和特异的指标；并且认为它的灵敏度超过转氨酶，而且除了急性肠炎和肠梗阻时增高外，它在血清中活性的增高只见于肝病。SDH 是肝细胞急性损伤的灵敏指标，而血清中的活性在伤性肝损伤、浸润性肝病和肝外阻塞中只是轻度增高。在正常人组织中，鸟嘌呤酶的活性以肝、肾和脑为最高，而在其它器官中活性很小或没有活性。急性肝坏死时，血清鸟嘌呤酶活性曾见过为正常的10到25倍；肝硬化和胆汁郁积性肝损伤时，鸟嘌呤酶的活性正常或轻微升高。ICD（虽然在肝病时与转氨酶通常相似）作为肝细胞坏死指标的灵敏性低于GOT 或GPT 两者，并且虽然在约50%的肝转移的患者的血清值增高，但是癌症，即令没有肝转移的也可有ICD 水平的增高。AD 几乎只存在于肝细胞中，只有少量存在于视网膜、胃肠粘膜和肾中。曾有报告，AD 特异地反映肝细胞的坏死，是肝内胆汁郁积的一个良好指标，并且在鉴别肝内胆汁郁积损伤与肝外阻塞性胆汁郁积损伤上有特殊意义。

虽然除转氨酶以外，显示细胞坏死的酶应有明显的优点，尤其是在特异性上，但这些酶并没有广泛地被应用，而且它们在诊断价值上的报告也很少。

## 胆 汁 郁 积

#### 硷性磷酸酶（ALP）

血清ALP 活性增高是肝内和肝外胆汁郁积的灵敏指标，并且普遍地被认为是肿瘤或肉芽肿所引起的浸润性肝病的较灵敏指标之一。传统地认为血清中ALP 水平高见于“阻塞性”黄疸而低值见于肝细胞坏死的看法仅部分地正确：水平高于正常上限三倍的偏向于肝内和肝外胆汁郁积而增高的程度低些的则提示肝细胞坏死。虽然肝内胆汁郁积、肝外阻塞、和浸润性肝病患者的90%以上的血清ALP水平增高，但ALP 假阳性增高的发生率也高。

缺乏特异性有许多因素：（1）正常范围广，而且没有很好的确定。正在生长的孩子的 ALP 水平照例高达成人的三倍——与生长速率关系比年龄关系大——并且在 50 岁以后 ALP 值与年龄递增；（2）虽然各组织中都有 ALP 的活性，但血清 ALP 活性认为是来自于四个组织——肝、骨、肠、和胎盘（在妊娠最后三个月时的）。而且，许多肿瘤和癌变前的情况曾报告了血清 ALP 值由于硷性磷酸酶变种的产生而升高；（3）O 型或 B 型血的人和血型物质分泌者，血清中来源于肠的硷性磷酸酶活性较大。同样，已知来源于肠的部分则与脂肪的摄取有关而脂肪膳食后增高；（4）与可认证的肝脏疾病显然无关的许多情况，也报告有来源于肝的血清硷性磷酸酶活性增高。其中包括 I 期或 II 期 Hodgkin's 症、髓样组织变、和腹内细菌感染。现在普遍使用的包括 ALP 测定在内的，生物化学筛选方法，只能强调缺乏特异性。

#### 硷性磷酸酶同功酶

硷性磷酸酶同功酶的分离，可用电泳方法、热差法和尿素敏感法、免疫学方法、以及凝胶色谱方法达到。

临床上使用热差法和尿素敏感法及电泳技术证明，除肝硬化外肠的同功酶水平在疾病状态很少升高。因此，从临床观点来看，主要的区别在于肝和骨之间。遗憾的是电泳技术不能把肝和骨的同功酶准确的定量分成任何一种同功酶所必需的等级。用热差法和尿素敏感法也都有相当大的重叠性。然而，这些技术对肝和骨来源给予粗略的估价，并在许多情况下，就肝功能而言，对排除骨源性硷性磷酸酶水平升高是有用的。

#### 胆汁郁积的其它指标

$\gamma$ -谷酰基转胺酶（GGT）在肾组织和肝胆道组织中较多，并且用组织化学方法证明许多组织的内皮细胞也存在。然而，在正常个体中血清活性被认为来自肝胆系统。近年来，大量报告检验了许多肝胆疾病——特别是胆汁郁积和浸润性疾病中——GGT 测定的敏感性，并且指出它与硷性磷酸酶一致，而与 GOT 无关。认为 GGT 是胆汁郁积指标中最敏感的，但也有人报告，实际上在所有的肝细胞疾病，特别是酒精中毒的肝病，GGT 明显升高。由于骨组织和胎盘组织没有 GGT，所以儿童、老年、妊娠患者和骨质疾病患者的 GGT 水平正常或仅轻微升高。这显然优于硷性磷酸酶的测定。然而，在神经性疾病、陈旧性心肌梗塞、饮酒而无其他肝病表现的患者和接受诱导酶药物（如抗惊厥剂和巴比妥）的患者中，关于 GGT 增高报告的数目似乎表明其特异性有限，特别是检查很轻的肝病时。

亮氨酸氨基肽酶（LAP）是敏感性低于 ALP 和 GGT 的胆汁郁积指标。像 GGT 一样，在儿童和老年中，血清活性是正常的，而活性正常或轻微升高见于骨质症。与 GGT 不同，妊娠最后三个月的患者，LAP 水平可升高。

5'-核苷酸酶（5-NT）水平在肝病时升高，而在骨质病时正常或稍高。已有报告，在诊断肝病的灵敏性上，5-NT 接近于 ALP，而低于 GGT。

多年来都知道，慢性阻塞性黄疸时，胆固醇水平可显著增高。非酯化形式的胆固醇增加。近来已有报导，这是由于存在着低密度脂蛋白—脂蛋白-X（LP-X），这种脂蛋白在琼脂凝胶电泳时，向阴极迁移，而在其它介质电泳时，向阳极迁移。已有了灵敏的免疫电泳方法用于检出 5-NT，大量的报告检验了胆汁郁积时 5-NT 的灵敏度和特异性。5-NT 的存在不能分辨出是肝内还是肝外胆汁郁积。LP-X 形成的因素尚不知道。然而，注意到亮氨酸-胆固醇酰基转移酶（LCAT）家族性缺乏的患者有类似的异常脂蛋白，并认为同时测定 LP-X

和 LCAT 用以区分是肝内性黄疸还是肝外性黄疸。

## 有机阴离子代谢

大量的有机阴离子，包括固醇、许多药物、胆囊造影剂和胆红素，从肝脏血中提出，并在肝细胞中转变成适于胆汁排泄的极性物质。由于胆色素是黄色的，并且在血清水平高时可引起黄疸，因此关于它的代谢，比其它阴离子知道的要多些。

### 胆色素

通常测得的血清总胆色素水平（包括游离的和结合的两部分）正常少于1mg/100ml。间接胆色素水平的升高表示或产生过多，或肝脏清除减少。其原因包括有溶血、食物供热量的不足、运动、妊娠或口服避孕药、饮酒、胆囊造影剂和 Gilbert's 症。直接的胆色素水平正常少于 0.2mg/100ml，系结合的胆色素：水平增高总是说明肝功能的不良。

总胆色素水平不是肝功能障碍的灵敏指标。正常肝脏可处理增高三倍的胆色素，而血清中胆色素水平没有明显升高。另一方面，直接胆红素水平是轻微的肝病的灵敏指标：总胆色素正常的肝病患者，30%以上直接胆色素升高。

总胆色素水平升高的程度，在作特异诊断时是有些帮助的。水平高于 5mg/ml 在无合并症的溶血病时是稀有的。肝外胆汁阻塞时，水平高于 10mg/100ml 认为是癌症；胆总管结石水平很可能少于10mg/100ml。直接胆红素，虽然是肝功能障碍的灵敏指标，但它仅在特异性诊断上有一定的意义，当直接胆红素水平正常或低于总量20%时，通常可排除肝病是引起高胆红素血症的原因。像硷性磷酸酶一样，直接胆红素是胆汁郁积的一个指标，而在没有胆汁郁积时的水平升高，只见于特发性性黄疸（Dubin-Johnson或Rotor 综合症）。

总胆红素值不像细胞合成的指标那样，并不与肝损伤的严重程度呈一致性。然而，对急性肝衰竭的患者，在确定预后的方面是有用的；其值多于4mg/100ml 是不详之兆。

### 酚溴磺酞钠排泄试验（BSP）

BSP 为肝细胞摄取，与谷胱甘肽结合，并在胆汁中排泄。这样，胆红素和 BSP 在肝脏都经过类似的处理。90%的正常人，BSP残留量少于8%。BSP 试验是肝功能障碍的较灵敏的指标之一。在无黄疸肝炎的早期或肝硬化和在大部分的肝癌或传染性的浸润性的肝病中，数值常常是异常的。BSP 试验对于黄疸患者或已经知道了是肝病的患者则无价值。

它尽管灵敏，但BSP 试验有严重的缺点。在老年、肥胖、发热、长期禁食、服用胆囊造影剂以后、和在伴有肝血流减少（充血性心力衰竭、休克）常常出现假性升高。老年患者对 BSP 滞留，认为是由于肝细胞对其摄取的减少，而不是因为向胆汁中排出不足。肝病低白蛋白的患者，出现BSP假性低值，大概是因为血浆容积的增加。最后，如果出现染料局部外渗，注射 BSP 可引起局部疼痛和坏死。注射 BSP，罕见地可出现过敏反应，甚至死亡。

肝脏对 BSP 的储备能力（S）和最大运输能力（Tm）的测定，需要不断输入染料和连续取血清样品。已报告，BSP（Tm）是肝功能障碍最好的单一的确实的指标，并且对恶化型性肝炎疗效的估价是有用的。

## 细胞合成

### 血清白蛋白

除免疫球蛋白以外，多数血浆蛋白质是在肝脏中合成。然而，肝脏合成血浆蛋白质的潜

力是很大的，因此测定血清白蛋白对肝功能障碍是不灵敏指标。虽然测定白蛋白既不是肝脏合成白蛋白能力的好指标，也不是总的肝功能的好指标，但是持续低下，是慢性肝病预后不好的征兆；肝硬化患者改善营养以后，白蛋白水平上升，表示预后良好。血清白蛋白半衰期长（20天），因而不能用于急性肝细胞损伤，而急性肝炎时血清白蛋白通常是正常的。肝脏更严重受累时，白蛋白水平低于正常。血清白蛋白水平低于3克/100ml，特别是伴有 $\gamma$ -球蛋白水平增高时，表示发展成慢性活动性肝炎。

### 凝血因子

急性和慢性肝细胞疾病的患者或阻塞性黄疸的患者，常出现低水平的需要维生素K的因子II、VII和X。有报告，在严重的急性肝细胞疾病和慢性肝病时，因子IX（也需要维生素K的）产生减少。意见一致的是，因子V水平仅在严重肝细胞疾病时减少，显著减少说明预后不良。在阻塞性黄疸和在原发性及继发性肝癌时，因子V水平通常是正常的，但有时增加。肝病患者，因子VIII水平通常是正常或升高。

肝病时，低纤维蛋白血症是不多见的；任何减少可能是由于不正常的血管内凝血，或纤维蛋白溶解作用过甚，而不是合成减少。在阻塞性黄疸、肝肿瘤和某些慢性肝细胞疾病时，出现高水平的血浆纤维蛋白元。常规的凝血试验，包括凝血酶元时间（PT），和高岭土部分凝血致活酶时间（PTT）。凝血酶试验（TT）和标准试验（NT）（是测量因子II、VII和X的，并报告了在正常活性的50~100%范围内，灵敏度高于凝血酶元时间），在一些欧洲国家较普遍应用，以代替凝血酶元时间。PT、NT、TT是细胞坏死严重程度和预后的较好指标，它们在急性细胞损伤时比酶水平或慢性细胞损伤时比 $\gamma$ -球蛋白水平升高得更少。凝血酶元时间比对照值大4秒以上时，是个不吉之兆。

## 免疫反应

### 血清球蛋白

像白蛋白一样，球蛋白水平通过血清电泳最易测量。在检出肝病上，球蛋白水平是无用的。然而，在特异性诊断上，有些用途。急性病毒性肝炎患者和慢性迁延性肝炎患者， $\gamma$ -球蛋白水平通常是低于2.5克/100ml的。 $\gamma$ -球蛋白水平高于3克/100ml，特别是同时有转氨酶水平高于正常水平10倍者，趋于诊断为慢性恶化型肝炎。慢性肝病患者，特别是肝硬化的患者，在观察他们的电泳图谱时，常出现 $\beta$ - $\gamma$ 吻合。

慢性恶化型肝炎的治疗情况可用治疗后球蛋白水平下降和白蛋白水平上升来估计；在这些患者中，血清转氨酶一直偏高，但不一定说明治疗无效果。

用单纯的放射免疫扩散法定IgG、IgA、和IgM的量，在肝病鉴别诊断上是有意义的。70~80%的原发性胆汁性肝硬化患者，IgM水平升高。约有50%的酒精中毒型肝病患者IgA水平升高。三分之二的慢性恶化型肝炎患者，IgG水平升高。

### 组织抗体

在慢性肝病时，可检出非器官特异性的抗核抗体、抗平滑肌抗体、和抗线粒体抗体。在临床上，最有用的是抗线粒体抗体（AMA）；在80~90%的原发的胆汁性肝硬化患者和少于2%的肝外阻塞患者的血清中，可检出AMA。这样，AMA的最大用途是，鉴别开是肝外的还是肝内的胆汁淤积。然而，AMA试验阳性，对原发性胆汁性肝硬化并不是特异的；大

量的慢性活动性肝炎和特发的肝硬化的患者，也能检出这样抗体。

在恶化型慢性肝炎患者中有 40% 或更多而在原发性胆汁性肝硬化、传染性单核增殖、气喘、癌症、和黄热病的患者中有比例较小些的抗平滑肌抗体存在。

抗核抗体为全身性红斑狼疮和其它胶原病所特有。在 20% 以上的慢性恶化型肝炎患者中和有时在原发性胆汁性肝硬化的患者中，也有发现。

## 病 毒 标 志

### 肝炎B抗原 (HB-Ag)

检查肝炎 B 抗原的技术，按其灵敏度的顺序是：免疫扩散、对流电泳、补体结合、血球凝集反应抑制作用、和放射免疫法。在西方国家普通居民中，HB-Ag 的阳性率一般是小于 1% 的。病毒性急性肝炎患者，HB-Ag 试验阳性率是有差异的，它不仅取决于对每个患者所取样品的数量不同和验血时疾病所处的阶段，而且还取决于所使用的检查技术的不同。当在疾病过程的早期采取标本，取样一个以上，和使用更灵敏的技术时，检出率最高。在 HB-Ag 阳性的急性肝炎中，约有 5% 的患者成为慢性带菌者，而这种患者中的许多人有慢性肝炎的特征。在免疫反应明显减低的那些疾病中，如 Down 氏综合征、白血病、和用慢性透析处置的尿毒症，在初次的感染以后，更易于成为带菌者：这些患者的 10~50% 有 HB-Ag 的持续存在。

HB-Ag 阳性的慢性活动性肝炎的流行因地区而异，范围为 0~50%。而报导指出，HB-Ag 阴性的恶化型慢性肝炎的特征是肝外表现少， $\gamma$ -球蛋白水平较低、严重的生物化学异常较少、并且没有证实预后良好。

HB-Ag 与原发性胆汁性肝硬化的关系，是有争论的：用放射免疫技术所报告的发生率范围由很小到 13%。也是用放射免疫技术，酒精中毒性肝硬化患者的发生率为 9%，而在特发性肝硬化为 26%。在 HB-Ag 阳性的肝硬化患者中，作为原因难以排除输血的偶然感染。40~80% 的肝肿瘤的患者，HB-Ag 阳性；在带菌者比例高的那些地区里，发生率也较高。

HB-Ag 是潜伏期长的肝炎的灵敏指标；HB-Ag 于疾病的急性期在酶出现升高以前检出。虽然在 HB-Ag 阳性的急性肝炎患者，其肝细胞坏死的程度是较大，且生物化学指标更为异常，但其结局并没有明显的差异，因为大多数在发病后 6 周内完全恢复。发病 13 周以后，HB-Ag 仍然存在的，则认为已发展成为慢性肝炎。

HB-Ag 试验，在临床上最重要的应用则是剔除 HB-Ag 带菌的供血者。这个试验亦可应用于预防性地筛选患者和医务人员趋于在一些情况传播局部性或医源性肝炎的，如肾透析组，训练脑力迟缓的机关，和多次输血的患者，找出带菌者，避免发生接触传染。同样的理由，处于可传染肝炎者岗位的，如触摸食物者，外科医生，牙科医生，也要检验 HB-Ag。

## 肿 瘤 标 志

### $\alpha$ -1- 胎儿蛋白 (胎甲蛋白, AFP)

$\alpha$ -1- 胎儿蛋白 (AFP) 是由胚胎肝脏和卵囊细胞大量合成的主要血清蛋白质，并正常妊娠时分泌到胎儿血清中和分泌物中。已所熟知的， $\alpha$ - 胎儿蛋白在临床上应用于诊断原发性肝细胞癌，是依据 AFP 为癌变肝细胞重新合成的并重新出现于成人血清中的。

AFP方法的灵敏度，免疫扩散为 $5\mu\text{g/ml}$ ，对流电泳为 $100\text{ng/ml}$ ，被动血球凝集反应为 $30\text{ng/ml}$ ，放射免疫法为 $2\sim 5\text{ng/ml}$ 。用免疫扩散，原发性肝细胞癌患者的检出率为 $40\sim 80\%$ ；南非洲和西非洲患者的检出率最高，近 $80\%$ 。使用灵敏的放射免疫技术，肝癌患者的检出率为 $80\sim 90\%$ 。虽然较新的放射免疫技术更为灵敏，但特异性低。

由于有了更灵敏的方法，所以在卵学奇形芽肿、毛细血管扩张性共济失调症，传染性肝炎，继发性转移性肝肿瘤、和罕见的某些胃癌中，出现AFP水平增高。然而，在成年患者中，在疾病中AFP的检出的量除肝癌外，是在筛选技术（如免疫扩散）的灵敏度水平以下的；性腺奇形芽肿是个例外——用免疫扩散检出的约为 $\frac{1}{2}$ 。所以，在成年患者中，用免疫扩散检查AFP，实际上是诊断奇形芽肿或肝癌。

用放射免疫法定量测定AFP，对估计肝癌或胚胎癌治疗后的预后上是有用的。成功的外科手术或治疗，使AFP减少或消失。在临床上认为癌症复发或癌转移之前，AFP水平持续不减或上升。并认为，对有危险发展成肝癌的患者（肝硬化患者），应当连续定量测定AFP。鼠部分地切除肝脏后血清中出现 $\alpha$ -胎儿蛋白，以及急性肝炎时其水平增高，这表示，伴以肝脏再生而诱发的 $\alpha$ -胎儿蛋白合成。关于这一点，用对流电泳检出 $\alpha$ -胎儿蛋白，报告是严重的急性肝炎预后良好之兆。同样，用免疫扩散检出 $\alpha$ -胎儿蛋白，在鉴别胆道闭锁与新生儿肝炎上，认为是有用的。

### 癌胚抗原（CEA）

癌胚抗原如此命名，是因为它分布于新生儿和胚胎的胃肠组织中。最初，成年人出现CEA，认为是结肠直肠癌的特异性指标。

曾报告有一半的慢性肝病患者，CEA水平高于正常：慢性活动性肝炎患者为 $22\%$ ，肝癌患者为 $63\%$ ，酒精中毒性肝硬化患者为 $88\%$ 。象用BSP保留试验和ALP、GOT的血清水平试验进行诊断一样，CEA水平也与肝功能损伤程度有关。CEA水平最高见于转移的结肠癌和胰癌； $50\%$ 的这两类患者水平高于可检出水平的四倍。这样，CEA水平高，在肝功能方面来说，认为是胰癌或转移的结肠癌。目前，有人报告指出，CEA免疫试验较多地用于原发的结肠直肠癌患者术后的预后上。在这些患者中，CEA浓度高于可检出水平的四倍，认为是肝转移。

## 肝功能试验的临床应用

肝功能试验可用于肝病的检出、特异性的诊断、确定预后和评价治疗上。如Baron所说，临床医生在下肝功能试验医嘱时，实际上在问下面的一个或几个问题：有无损害？损害是什么？损害的程度如何？除极少数例外，没有一个试验能回答甚至这些问题中的一个；试验的结合总是需要的，而特殊的问题主要取决于试验结合的选择。然而，倾向于用多方面的仪器，作一系列的试验，不拘涉及的特殊问题如何。这一种工作试验方式，虽然简便，但要做不必要的试验。Sherlock指出，“应该用有明确意义的少数简单的。”一个重要的问题是，一组简单的或复杂的试验的意义如何确定。这可通过积累临床经验定性地估价，或使用统计学方法定量地估价。

### 定性方面

内科医生必须首先确定有无肝病。这从临床病史和体格检查看，答案是明确的，并从未提

出要作肝病的灵敏的实验室指标的问题。如果需要的话,测定GOT、ALP及总胆红素和直接胆红素的结合就足够了。在某些情况(在有怀疑的或明显用过药的、有输血史的、变更了的免疫状态和内科及内科周围人员)下,外加测定HB-Ag。

GOT因以下原因可用作细胞坏死的指标:(1)在技术上它是可靠的,容易自动化,并且它的临床意义业已证实。(2)尽管在斯堪的纳维亚文献中报告,OCT是细胞坏死的最灵敏和特异的指标,但OCT检验在技术上,比GOT要求高,自动分析程度低。因此,在英文的文献中,报告它的临床应用是稀少的,并且在定性诊断方面没有累积临床经验。

(3)由于GOT是常规地用于诊断急性心肌梗塞,而GPT在确定细胞急性损伤中的界限性的优越性,难以取代GOT对肝病的实验室估价。同样,虽然报告GGT比ALP有许多优点,特别是在检出轻微的酒精中毒性肝损伤和浸润性肝病上,但ALP通常至少是选择胆汁郁积的指标。

在传统上,BSP试验被认为是轻度的肝病最敏感的指标。然而,由于缺乏特异性,注射不方便,担心副作用,并且也许最重要的是现在使用的对细胞损伤的许多其它的敏感指标,所有这些加起来限制了BSP的应用,除非是作为最后的一个手段。虽然也许敏感度低于BSP,但直接胆红素测定是BSP试验的合理的和简单的取代者。

一旦确认有了肝病,必须得到特异性的诊断。胆固醇分析和血清电泳图谱测定应加入到GOT、ALP、总胆红素和直接胆红素的基本检查项目中去。除急性酒精中毒性肝炎以外,GOT值高被认为是由病毒、中毒、或循环原因所引起的细胞坏死;硷性磷酸酶和胆固醇水平的增多被认为是胆汁郁积。同时出现GOT和 $\gamma$ -球蛋白水平的升高则被认为是慢性恶化型肝炎,而在电泳图谱中出现 $\beta$ - $\gamma$ 的吻合则表示肝硬化。

直接胆红素与总胆红素之比,在特异诊断上是没有特殊意义的。然而,轻度升高的游离胆红素血症则被认为或是胆红素量的增高或是Gilbert's疾病。最近,限制热量的摄入,使游离胆红素升高至少100%,被认为在诊断Gilbert's疾病上是有用的。同时ALP显著升高而总胆红素正常时,则被认为是浸润性肝病或一个主要肝管内的结石;在这种情况下,胆红素排出并不减少。在无黄疸的患者中,单一的ALP升高,特别是伴以GOT值正常时,被认为是骨质症。测定硷性磷酸酶同功酶,或使用(附加的)胆汁郁积指标(如,GGT、LAP、或5-NT),可供排除骨源性ALP活性升高的原因。

附加的试验,对于特异诊断,常常是需要的。肝病时LDH分析,只有当水平明显升高才是有用的,或表示大细胞性贫血,或表示癌症。同时有ALP和LDH水平升高。并伴之以总胆红素水平正常时,认为是恶化的浸润性疾病或充血性心力衰竭;非恶性的浸润性疾病,通常伴以LDH正常或轻度升高。有抗线粒体抗体存在,特别是同时有ALP、胆固醇和IgM值增高时,证明诊断为原发性胆汁性肝硬化,较之诊断为肝外性阻塞为宜。一道测定脂蛋白-X和LCAT的意义相同。用灵敏度低的免疫扩散法或对流免疫电泳法检出 $\alpha$ -胎儿蛋白时,对肝硬化患者发展成为肝癌是有力的证据。已经有原发性结肠癌的患者,CEA值大于正常值的4倍时,认为是肝转移。

血清白蛋白,总胆红素,和凝血酶时间的测定,认为是肝病严重程度的最好指标:血清白蛋白水平低于3克/100ml,总胆红素水平高4mg/100ml,和凝血酶时间比对照值多4秒,且不为维生素K所纠正的,表示预后不良。由于肝病患者有出血倾向,所以在进行活体肝组织检查以前或者在任何外科处置以前,必须进行凝血状态的测定。直接胆红素很少或不增高

时，而游离胆红素显著的升高则表示结合作用的机制缺陷——是急性肝衰竭预后极端不良的征兆。急性肝衰竭的预后另外的坏征兆，是GOT水平降低，表示细胞酶耗尽。

最近，已有的报告，在急性肝衰竭过程中， $\alpha$ -胎儿蛋白水平增高，是预后良好之兆。GOT和ALP二者水平都可用于观察肝病的内科或外科处置的疗效。在恶化型慢性肝炎时，白蛋白水平上升和球蛋白水平下降或测量BSPTm下降，是治疗疗效最好的指标。 $\alpha$ -胎儿蛋白和癌胚抗原的测定，分别在检验肝癌和转移的结肠癌的治疗中可能是有用的。

在不考虑临床特殊需要的情况下，常规的执行单一的不变的试验组合或“肝常规”，是不恰当的，在实验室物资上也是浪费的。然而，当临床上怀疑或证明是肝病时，特别是在开始见到时，用一套设计的试验组合，同时确定特殊诊断。并估价肝病严重程度，是合理的。测定GOT、ALP、总胆红素、直接胆红素、与胆固醇和血清电泳图谱分析组合试验，可达到这一目的。

### 定量方面

试验结果的统计学分析，有以下两个方面：用条件机率理论找出患者的试验结果的可能适合于肝病那些特征或特殊种类肝病，以此来估价肝功能。其次，进行综合分析，发现诊断意义最大的那些肝功能试验。

应用条件机率理论，需要知道所观察人群中肝病或特殊种类肝病的发病率，并估计所用的一些试验的真正阳性率（灵敏度）和假阳性率（特异性）。迨立于机率理论基础之上的技术曾报告，在区别肝内与肝外阻塞的准确性将近100%，正确地鉴定特殊种类肝病的准确性约为75%是有用的。大多数项目需要借助于计算机；简单的项目，包括一个或一个小的试验组合，而发现或诊断一个疾病，可在没有计算机辅助的情况下完成。

估价抗线粒体抗体可能提示原发性胆汁性肝硬化是个好例子。90%的原发性胆汁性肝硬化患者，而不到2%的肝外阻塞性患者，检出有这种抗体。这样，从实验室观点来看，这似乎是个灵敏的和特异的试验。然而，肝外阻塞的发病率至少是原发性胆汁性肝硬化发病率30倍，在这样的情况下，2%假的阳性在数量上是可观的，减少阳性结果的可能性则为真阳性结果。这样，当医生拿到阳性结果的抗线粒体抗体时，真正阳性结果的机率大大低于90%。

同样，ALP或GGT水平升高，表示结肠癌肝转移的机率远远小于研究灵敏度观察报告可能指出的，并且在决定患者是否有肝转移时，对在诊断上过多地依赖于任何一种试验提出了严重的疑问。情况是这样，因为两个因素结合起来：两种方法都有相当高的假阳性发生率和比较低的肝转移的情况，在临床上它们不那么明显。

综合分析可帮助选择最适宜的试验组合，能最准确地制定诊断、预后或疗效。1955年Zieve和Hill报告的文章中说，估价了一组肝功能试验在鉴别肝硬化和病毒性肝炎中的作用。可惜，多数用的这些试验已不再用了。为了更好地区分正常人和肝硬化与传染性肝炎患者，把九个试验组合起来。作者的结论是，仅有四个试验单独地能鉴别正常人和肝硬化或传染性肝炎患者。其余的五个试验，在四个单独有意义的试验中所表述的之外，作用不大。这四个试验的权重组合，在区别正常人与传染性肝炎中是有效的，并且比BSP——最有用的单个试验——区分正常人与肝硬化患者效果稍好。

最近报告指出，BSPTm在鉴别肝硬化患者和正常人上是最好的。已有报告估计一组肝功

酶试验在区别几种肝病中的作用。在肝功能试验中，有用的是平常使用的那些试验，包括测定GOT、ALP、总胆红素、直接胆红素、白蛋白、球蛋白、胆固醇和血清电泳图谱分析。在133个患者中对6种诊断为最普通的肝病作了观察，结论是在分析使用过的全部变异中，主要是由于GOT、ALP及胆固醇分析和血清电泳图谱，鉴别才有可能，其余的试验是多余的。

肝功能试验对预后意义的统计学分析，倾向于支持定性发现（物）：血清白蛋白和凝酶时间或二者结合试验与预后关系最大。

[Human Pathol, 6 (3), 273-286, 1975. 辛中国译]

表 1 肝 功 能 试 验

| “功能”    | 试 验                                                                                                                                                  |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 细胞坏死    | 天门冬氨酸和丙氨酸氨基移换酶 (GOT和GPT), GOT/GPT 的比例, GOT 同功酶, 乳酸脱氢酶 (LDH), LDH-V, 鸟氨酸基-氨基甲酰移换酶 (OCT), 山梨糖醇脱氢酶 (SDH), 鸟嘌呤氨基水解酶 (Guanase), 异柠檬酸脱氢酶 (ICD), 乙醇脱氢酶 (AD) |
| 胆汁郁积    | 硷性磷酸酶 (ALP), 硷性磷酸酶同功酶, $\gamma$ -谷酰基转肽酶 (GGT), 亮氨酸氨基肽酶 (LAP), 5'核苷酸酶 (5-NT), 胆固醇脂蛋白-X (LP-X), 亮氨酸-胆固醇酰基移换酶 (LCAT)                                    |
| 有机阴离子代谢 | 总胆红素和直接胆红素, 酚溴磺酞钠排泄 (BSP), 酚溴磺酞钠最大吸收 (BSP <sub>Tm</sub> ), 酚溴酞钠保留 (BSP-S)                                                                            |
| 细胞合成    | 白蛋白, 凝血酶时间 (PT), 高岭土部分凝血致活酶时间 (PTT), 凝血酶试验 (TT), 标准试验 (NT)                                                                                           |
| 免疫反应    | 球蛋白, 免疫球蛋白, 组织抗体 (抗线粒体抗体、抗平滑肌抗体、抗核抗体)                                                                                                                |
| 病毒标志    | 肝 炎 B - 抗 原) HB-Ag)                                                                                                                                  |
| 肿瘤标志    | $\alpha$ -1-胎儿蛋白, 癌胚抗原 (CEA)                                                                                                                         |

# 肝功异常的临床与生理

肝脏对控制代谢的平衡起到重要的作用，任何种的肝脏损伤均可损害正常细胞的过程，并不同程度地肝细胞的功能不良反映出来。损伤范围愈广泛，代谢的紊乱愈严重。正常成年人在肝切除术（当再生时静脉给予葡萄糖、电解质和白蛋白）后虽然只剩下全部肝脏的10%仍可维持生命，但由于感染、毒物损伤、或药物引起相当于同等程度的肝坏死则常常危及生命。

此文的目的是结合生理、病理生理、临床诊断和治疗对肝细胞衰竭进行全面考察。

## 肝脏全部缺损

检查肝脏全部切除的实验动物所表现的，最能全面反映肝脏衰竭的临床表现。在这种情况下，如果手术后动物还活着的话能从全麻完全恢复过来，但在手术3~8小时，肌肉逐步表现衰弱，并出现肌肉挛缩、抽搐、以至死亡，所有的这些表现都直接来自血糖过低。静脉给予葡萄糖以维持血糖正常或接近正常水平，则可控制症状，动物好似很好。然而，恢复是暂时的，尽管血糖正常，但再过12~48小时又发生黄疸、凝血异常和神经症状。正如血浆氨基酸、 $\alpha$ -酮戊二酸、乳酸和丙酮酸的浓度升高一样，血氨浓度也同时升高。最初地，首先发现激动和兴奋，然后运动失调，衰弱、萎缩、痉挛、木僵、接着即发生昏迷。不久动物死亡。

实验室肝切除的模型和发生急性肝坏死的人的症状，以及中等度肝疾病严重程度较小的紊乱等情况，从下面讨论中将看到它们之间有很明显的相似性。

## 肝病的病理生理

### 〔血流〕

肝脏的血液供给有二个主要来源，即肝动脉和门静脉。如果流到肝脏的动脉血被阻断而不妨碍胃十二指肠的动脉，则侧枝循环可以维持肝脏功能。结扎了主要的肝动脉，常常产生大面积的肝坏死。

门静脉是由消化道、脾脏、胰和胆囊的静脉汇流而成，门静脉由肝门进入肝脏，分枝到每一叶，并不断再分枝。门静脉血流和肝动脉血流汇合于窦，通过肝小动脉的开放和关闭而进行调节。门脉灌注的降低常常可被动脉灌注的增加而代偿。正常，门脉血流是 $21 \pm 4$ 毫升/分/公斤，而肝硬变者的血流减少到 $6.5 \pm 5.6$ 毫升/分/公斤。

肝脏的回流血从中央静脉进入下腔静脉。肝动脉和门静脉的周围有淋巴管。

### 〔胆色素代谢〕

肝脏是胆色素代谢的主要器官（图一），每天至少从红细胞产生75%的胆色素，其余的25%从细胞色素和其它肝正铁血黄素产生，衰老的红细胞为网状内皮系统所摄取，正铁血黄素首先通过微粒体色素氧化酶转变为胆绿素，然后经胆绿素还原酶再转变成胆红素。胆红素（非结合的）释放到血浆，并立刻与白蛋白结合。许多药物能够从白蛋白置换胆红素（例

如，阿司匹灵、磺胺），因此增加胆红素进入组织的机会，特别是到脑组织的可能性。这对新生儿是很重要的，而对其它年龄的病人影响小些。

结合于白蛋白的非结合的胆红素传送到肝细胞膜，则和白蛋白分离，然后通过Y和Z可溶性细胞浆蛋白在肝细胞内转移，这些蛋白质和结合其它的物质，如磺溴酚（BSP）和iodopanoic acid（Telepaque）。胆红素然后通过胆红素-UDP-葡萄糖醛酸转移酶的作用与葡萄糖醛酸结合。此酶能被苯巴比妥所促进，而被某些固醇类所抑制；该酶的活性在新生儿和 Gilbert's综合症情况下降低。

胆红素代谢的最后阶段是穿过小管膜分泌入胆汁。这是一个速率受到限制的过程；这过程可被某些药物（经前期药物、氯丙嗪等）所阻断，可被肝细胞疾病或肝外阻塞所减弱。这种阻塞排泄的结果使结合的胆红素反流入血浆，这是肝病常见的一种情况。

在正常情况下，在肠道细菌的作用下使结合的胆红素分解成尿胆素元，其中小量（全部量的10%~20%）在门静脉血重新吸收，进入肝细胞。吸收后，大部分又重新分泌入胆汁，只小部分进入循环系统由尿排出，在肝外性完全性阻塞的情况下，尿中无尿胆素元；然而，在肝细胞性疾病的尿胆素元的排量可能是正常或增加，后一种情况反映肝脏损伤和胆管排泄尿胆素元能力降低。

#### 〔高胆红素血症〕

儿童非结合高胆红素血症最常见的原因是新生儿生理性黄疸；在年龄较大些，应考虑溶血或者某一种家族性胆红素代谢障碍（Gilbert's或Crigler-Najjar或Arias型）（表一）。结合高胆红素血发生在Dubin-Johnson和Rotor综合症，应用某些药物（氯丙嗪、红霉素、estolate、经前期药物），肝内或肝外胆管阻塞，以及很多其它形式的肝病。在所有情况的高胆红素血症都必须考虑到感染，特别是在新生儿期间。血清总胆红素的升高也发生在后几种疾病，而结合部分平均是全部的50%。

表一 婴儿和儿童高胆红素血症的原因

---

#### 非结合的

“生理的”黄疸

“Breast milk”黄疸

Lycey-Driscoll 综合症

Gilbert's 综合症

Crigler-Najjar综合症（Arias I型）

家族性非结合高胆红素血症

（Arias II型，苯巴比妥敏感）

#### 结合的

肝细胞疾病

肝外阻塞

Dubin-Johnson 综合症

Rotor 综合症

败血症

甲状腺机能低下

药物引起的胆汁郁积

妊娠黄疸

良性复发家族的胆汁郁积

---

### 〔糖代謝〕

肝脏通过四条主要的道路维持体内糖的稳定：（1）糖以肝糖元的形式贮存；（2）通过糖的异生合成糖，主要是葡萄糖；（3）糖元分解为葡萄糖；（4）糖转变为脂肪。作为糖元形式贮存的糖是从门静脉吸收收入肝细胞的葡萄糖，所需要的酶为糖元合成酶。此酶的调节作用是通过 C-AMP 的作用进行的，而胰高血糖素（抑制糖元的合成）可使肝脏中 C-AMP 的浓度升高，而胰岛素（可导致增加糖元的合成）可降低肝脏中 C-AMP 的浓度。糖的异生（从氨基酸合成糖）在胎儿晚期和新生儿是最重要的，而此后只有当糖的供量降低时才有其功能的意义，此时，糖的异生可能通过胰高血糖素的释放而增加。

可使糖元分解生成葡萄糖的磷酸化酶的酶（蛋白激酶、磷酸化酶激酶、和磷酸化酶本身）的活性也是通过 C-AMP 而发生作用的。正常成年人，肝脏每小时能产生 8~16 克的葡萄糖。但是没有充分的补充时，所有贮存的糖元仅仅可用以维持正常血糖 24 小时。儿童肝糖元的贮藏量更少些，因而儿童更易于发生低血糖，特别是营养不良的。糖转变为脂肪只发生在增大糖量的摄取时和糖元贮存完全饱和时。

肝脏对调节体内糖平衡的重要性，可从轻度肝损伤的情况下而出现的空腹低血糖表现出来。Felig 等注意到即使是轻的病毒性肝炎（没有大面积的和次于大面积的坏死）经过仔细的观察曾发现半数的人在临床上都有不明显的空腹低血糖症。在这些病人，血糖对胰高血糖素的反应比正常人低，并且在给予胰高血糖素以后血浆氨基酸的浓度也没有像正常情况那样地降低。用组织化学法测定，肝细胞糖元的含量也降低。因此，糖元合成，糖元分解和糖的异生作用的障碍都是急性病毒性肝炎显著的特性。同样的，但更为严重的低血糖症发生于暴发性肝衰竭，而且治疗所需要静脉给予的葡萄糖量要超过 1 克/公斤/小时。

## 蛋白质的合成和代谢

### 〔一般概念〕

血浆蛋白质的大部分和内源性肝蛋白（例如肝铁蛋白）均由肝脏合成。这不仅需要直接从门静脉血吸收足量的氨基酸，而且也需要与合成 DNA 和 RNA 和多聚体装置有关的为蛋白质合成所必需的前身物质的细胞完整性。有很多证据说明，细胞内用的蛋白质，像铁蛋白，是在细胞浆自由的多聚体合成的，而分泌出来的蛋白，像白蛋白的合成是在结合于膜的多聚体（用电子显微镜看到的是粗糙内质网）进行的。除白蛋白外，肝脏制造若不是全部的也是大部分的凝血因子和肝脏球蛋白、C-反应蛋白、转铁蛋白、铜兰蛋白、 $\alpha_1$ 抗胰蛋白酶和几种补体（C<sub>3</sub>和 C<sub>5</sub>）的成分。免疫球蛋白是由网织内皮系统产生的，即浆细胞和淋巴细胞，在较少的程度上为肝脏所产生，但是主要的是在淋巴结，脾脏和骨髓生成。当肝脏疾病血清白蛋白浓度降低时，触发球蛋白的合成机制还不清楚，但是早已知道在肝硬变和甚至急性肝损伤时，这二类蛋白质浓度之间有着相反的关系。

肝脏也进行氨基酸的利用和脱氨基作用。Sherlock 曾经估计正常成年人肝脏可从每天摄取的氨基酸制造 8~14 克蛋白氮。食入一顿富含蛋白质的食物之后，血液氨基酸浓度升高，以后的几小时肝脏则利用这部份氨基酸的大部分来合成蛋白质。再来的任何氨基酸在到达肝脏时当即很快地被脱氨，同时所产生的氨以同样的速度很快地转变成尿素（Krebs 尿素循环）。剩下的酮酸或羧酸的衍生物，然后转氨再转变成氨基酸或进入 Krebs 柠檬酸循环。

### 〔白蛋白代谢〕

白蛋白是循环中的主要蛋白质，是由肝脏中合成的，胎儿的白蛋白在妊娠的第32天即存在了，妊娠第三个月开始由母体的白蛋白穿过胎盘转移到胎儿。

白蛋白合成后20分钟即可分泌入血浆，因此，肝脏含有少于全部可交换白蛋白库的1%。白蛋白在循环血中的半衰期是20天，粗略的计算10岁的男孩每天将合成5克白蛋白（130~150毫克/公斤）。正常成年人合成范围是13~14克/每天。白蛋白合成与分解速率的控制可能是分开的，合成速率决定于氨基酸的供应，而分解速率则决定于血清的绝对浓度。甲状腺素和皮质激素（可的松）能够加速合成，也加速分解。当完全不食入蛋白质或氨基酸时，白蛋白的合成速率很快地下降了，但是分解速率只是在低蛋白血症发生后才开始降低。当重新给予蛋白质或氨基酸时，白蛋白合成速率立刻升高，但是分解速度在恢复到正常白蛋白浓度之前仍然是低的。白蛋白在何处分解还不知道，在正常情况下肝脏这样的作用很小。白蛋白的产生和分解对胶体渗透压的变化很敏感，降低时导致白蛋白合成的增加。增加血浆中非白蛋白的渗透压活性化合物时，可导致白蛋白合成降低。输入白蛋白，引起白蛋白分解速率升高，但是并不影响白蛋白的合成。

在急性病毒性肝炎，血清白蛋白浓度经常稍微降低，但降低程度很少达到在临床上出现水肿的严重程度。肝硬变病人的血清白蛋白的浓度常常是低的，虽然这种情况并不直接反映病人临床的状况或肝疾病的发展状况。在稳定性肝硬变患者的白蛋白浓度可能正常，酒精中毒性肝脏疾病白蛋白浓度据说比其它种类肝损伤的浓度低，但是这可用酒精中毒患者摄入的蛋白少来解释。由实验性的酒精中毒所产生的对白蛋白合成的抑制作用能够通过增加输入到肝脏氨基酸的量而部分地被克服。

肝硬变病人有几种白蛋白代谢缺陷，此种病人常常有血清白蛋白降低和血清球蛋白的浓度升高。引起兴趣的是，白蛋白合成可能是正常、增加或减少，具有白蛋白合成最低速率的那些病人，在氨基移换酶，凝血酶元时间和胆固醇酯的测定有最大程度的变异。但是，白蛋白的合成速率与预后没有关系，因为 Rothschild 研究的有最高合成速率的两个病人，在肝病迅速加重之后很快即死亡。

### 〔免疫球蛋白〕

各种类型肝脏疾病有关的血清蛋白在纸上电泳的带型是众所熟知的，且 Sherlock 对此问题作过评论。在肝细胞疾病  $\alpha_1$  球蛋白通常是低的，并且和血清白蛋白值的变化相一致。 $\alpha_2$ -和  $\beta$ -球蛋白与脂蛋白有联系，因此在胆汁郁积性肝脏病时二者均增加；暴发性肝衰竭情况下则明显地下降，而在慢性活动期肝炎则增加。肝硬变和慢性肝炎时  $\gamma$ -球蛋白升高。

测定了许多种肝脏疾病的单独的免疫球蛋白。肝硬化的 IgG、IgA 和 IgM 的浓度常常是正常值的二倍。在急性病毒性和慢性持久性肝炎的 IgG 和 IgM 中度升高，但 IgA 仅轻微的升高。对比起来，具有慢性进行性肝炎的，这三种免疫球蛋白都大幅度增加。在急性病毒性肝炎肝功能正常化以后，IgA 可能升高，然后降低，而 IgG 持续高达几个月。

### 〔凝血因子〕

肝细胞合成纤维蛋白元（因子 I）、凝血酶元（因子 II）和因子 V、VII、IX（Christmas factor）和 X（Stuart-prower factor）。因子 II、III、IX 和 X 的形成需要 Vit.K。自然界的 Vit.K 主要存在于暗绿色叶的蔬菜，是一种脂溶性化合物，从小肠腔吸收时需要胆盐。Vit.K 在循环血中与乳糜微粒和脂蛋白一起运行，贮藏于肝脏。内源性

Vit.K 通过正常结肠的肠内菌所产生。很多合成的 Vit.K 是水溶性的，因此很容易吸收。

肝病时，凝血功能缺陷的程度趋于反映肝细胞衰竭的程度，Deutsch 报告，肝脏病的患者约85%在凝血能力方面至少有一项实验是不正常的，虽然在所有的病人中仅仅一小部分有异常的出血。Roberts 和 Cederbaum 引证了下列凝血缺陷的类型：增加这些因子的消耗，形成不正常的因子和血小板的异常。需要 Vit.K 的因子 II（凝血酶元）VII、IX 和 X 对肝细胞疾病最敏感，而在表现出临床肝病以前即可降低。如果降低而又没有其它凝血因子的异常，就必须排除阻塞性肝疾病的可能性（特别具有肠道胆盐浓度低的肝外阻塞），当然食物不足也是可能的原因。经肠道外给予 Vit.K 而不能纠正这些缺陷，则表示严重的肝细胞损伤。因子 I（纤维蛋白元）和 V 在轻度肝炎或纯肝外阻塞时升高。暴发性肝衰竭则引起所有因子均明显降低。由于缺乏因子 V、VII、X、纤维蛋白元和凝血酶元，都能使凝血时间延长，故这种试验不能区别单独因子的异常。单独的因子 VII 和 IX 的缺乏都有不正常的分段凝血激活酶时间（Partial thromboplastin time），但凝血酶元时间正常。然而，因为因子 IX 在肝病时与其它因子一道降低，凝血酶元时间和分段凝血激活酶时间都延长。除非是出现弥漫性血管内凝血，因子 VIII 在肝脏疾病通常是不受影响的。虽然，一般地凝血酶元时间在急性病毒性肝炎（见下）的病人而发生肝昏迷的有大的预后价值，且在所有的肝脏疾病都与血清白蛋白浓度比较符合。

在肝脏疾病中凝血因子消耗增多由于弥漫性血管内凝血的最为多见。然而，仅在暴发性肝衰竭时，这种综合症才十分明显。在慢性肝疾病可以有平衡的消耗凝血病（balanced consumption coagulopathy），当肝细胞损伤使凝血致活物质释放入循环而触发了凝血机制时，与此同时溶纤维蛋白作用的增加而使纤维蛋白元分解并产生纤维蛋白的裂解产物。测定这些因子的浓度和裂解产物的量，常可帮助估价凝血功能异常总的程度。

慢性肝疾病的血小板减少不能用以诊断为弥漫性血管内凝血，因为肝硬变的血小板数减少是由于为充血的脾脏（脾功能过强）所捕获和血小板生成的减少。然而，在急性病毒性肝炎，特别是暴发型的，凝血因子浓度低以及凝血酶元时间和分段凝血激活酶时间异常和血小板减少，则应当怀疑为急性弥漫性血管内凝血。同样地，在肝硬变病人中血小板减少、凝血酶元时间延长和以及浆纤维蛋白元浓度的降低，则一般标志着弥漫性血管内凝血，虽然这必须要有纤维蛋白裂解产物的升高而加以证实。

#### 〔脂肪和胆汁酸的代谢〕

虽然每一细胞也都能合成少量胆固醇，并且在小肠粘膜合成的量多些，但肝脏则是合成胆固醇的主要场所。肝脏对胆盐的形成和食物脂肪的利用也具有关键性的作用。胆固醇是从乙酸盐合成的，并且肝和小肠合成胆固醇的速率是通过精细地调节反馈机制而控制的。当摄入高胆固醇时，由于抑制  $\beta$ -羟、 $\beta$ -甲基戊二酸辅酶A还原酶而使肝脏（而不是小肠）合成胆固醇降低。胆固醇的吸收是通过胆盐的介入而完成的，胆盐可促进食物胆固醇进入小肠淋巴。如果腔内胆盐缺乏，肝脏胆固醇合成升高，且小肠胆固醇合成加强。

胆固醇酯的合成传统的概念认为是在肝脏进行的，但是近来证据表明胆固醇的酯化是由于血清中一种酶（卵磷脂—胆固醇酰化转移酶）的作用而主要是在循环血中进行的。正常情况下，大约全部血清胆固醇的50%~70%是酯化的，血清胆固醇酯的量是肝功能障碍的敏感试验。

肝脏中的胆固醇也是胆盐合成的前身，原生的胆汁酸（胆酸和鹅脱氧胆酸）都是肝细胞