

## 内容提要

本书是作者根据 30 多年的临床经验,并融汇国内外的最新研究成果。全书共分四部分,全面系统地阐述病毒性肝炎、肝硬化与原发性肝癌的内在联系,病机病理、治疗、预防、检查等。内容新颖,说理透彻。实为内科、儿科、传染科医师及防疫人员必备的参考书。亦为广大肝病患者的良师益友。



**主 编** 孙贵金 武淑环 孙 燕

**副主编** (按姓氏笔画排列)

丁汉元 何春林 安敬军 吴孝田

邹 湘 范秋萍 张亚琴 冯亚珍

夏玉彬 郭新珍 葛松华

**编 委** (按姓氏笔画排列)

丁汉元 王璞洁 刘红春 何春林

安敬军 范秋萍 孙贵金 孙 燕

冯亚珍 吴孝田 武淑环 张亚琴

张焕峰 陈淑玲 赵建华 邹 湘

郭新珍 夏玉彬 葛松华

## 前 言

病毒性肝炎、肝硬化与原发性肝癌,是一组流行范围广、危害性大的病毒性肝病,患病人数多达数千万,无论是各地市的传染病医院或传染病科,无论是门诊或病房,均以病毒性肝炎及其所致肝病为主,其中单是乙型肝炎病毒携带者多达1.6亿人,实为我国的常见病、多发病,严重危害广大群众的身体健康。现已认识到,从肝炎病毒感染,经急性肝炎、慢性肝炎、肝硬化,直到原发性肝癌,是一个连续的病理发展过程。并已证实,我国的肝硬化,绝大多数系肝炎病毒感染所致的肝炎后肝硬化,是由病毒性肝炎演变而来,而原发性肝癌亦与肝炎病毒感染密切相关。慢性肝炎经肝硬化演变成原发性肝癌,或不经肝硬化而直接演变成原发性肝癌。因此,三病防治,病毒性肝炎是关键,肝炎的防治解决了,其他二病的防治问题就迎刃而解,发病率自然就降低了。为了体现三病的密切联系,我们将其合编为一书,国内尚无先例,实为一种新的尝试,这可能更符合广大读者的愿望,更切合实际。

作者博引当今世界有关病毒性肝病的最新科研成果,吸收中外专家学者的宝贵经验,并将作者30余年来的临床实践体会融汇其中。本着实用的原则,全面系统地阐述三病的病原学、流行概况、发病机理及病理、临床特征、诊断和鉴别诊断、治疗及预防、预后诸问题。书中充分体现三病的内在联系,内容新颖简练,说理透彻,颇为实用。对临床医师及防疫人员有很好的参考价值,亦为广大肝病患者的良师益友。

由于作者水平有限,遗漏、不足或差误在所难免,敬请读者批评指正。

在本书出版过程中曾得到邓春雷、胡天华等同志的大力支持,特此致谢。

孙贵金

1995年4月于郑州

# 目 录

|                            |       |
|----------------------------|-------|
| <b>第一部分 病毒性肝炎</b> .....    | (1)   |
| 一、病毒性肝炎概述 .....            | (1)   |
| 二、甲型病毒性肝炎 .....            | (23)  |
| 三、乙型病毒性肝炎 .....            | (34)  |
| 四、丙型病毒性肝炎 .....            | (93)  |
| 五、丁型病毒性肝炎 .....            | (106) |
| 六、戊型病毒性肝炎 .....            | (117) |
| 七、己型病毒性肝炎 .....            | (123) |
| 八、CMV 性肝炎 .....            | (126) |
| 九、重型肝炎 .....               | (134) |
| 十、淤胆型肝炎 .....              | (156) |
| 十一、附录 .....                | (167) |
| <b>第二部分 其他病毒所致肝炎</b> ..... | (174) |
| 一、其他病毒所致肝炎概述 .....         | (174) |
| 二、EBV 性肝炎 .....            | (174) |
| 三、病毒性出血热性肝炎 .....          | (178) |
| 四、乙型脑炎性肝炎 .....            | (185) |
| 五、出疹性病毒性肝炎 .....           | (188) |
| 六、柯萨奇病毒性肝炎 .....           | (192) |
| 七、埃可病毒性肝炎 .....            | (194) |
| <b>第三部分 肝硬化</b> .....      | (197) |
| 一、肝硬化的概述 .....             | (197) |

|                         |       |
|-------------------------|-------|
| 二、上消化道大出血 .....         | (226) |
| 三、肝性脑病 .....            | (240) |
| 四、肝肾综合征 .....           | (240) |
| 五、原发性腹膜炎 .....          | (247) |
| <b>第四部分 原发性肝癌</b> ..... | (258) |
| 一、肝细胞癌 .....            | (258) |
| 二、胆管细胞癌 .....           | (288) |

# 第一部分 病毒性肝炎

## 一、病毒性肝炎概论

由一组嗜肝性肝炎病毒引起的具有传染性的肝脏炎症，称为病毒性肝炎。病理以肝细胞变性坏死、浸润渗出和增生性反应为特征。临床表现变异很大，从隐性感染到自限性急性肝炎、慢性肝炎、少数为重型肝炎。1989年东京国际病毒性肝炎会议上，正式将病毒性肝炎分为甲、乙、丙、丁、戊五型肝炎，将相应的病毒定名为甲型肝炎病毒(HAV)、乙型肝炎病毒(HBV)、丙型肝炎病毒(HCV)、丁型肝炎病毒(HDV)、戊型肝炎病毒(HEV)。

病毒性肝炎为我国法定乙类传染病，具有传染性强、传播途径多、流行面积广、发病率及带毒率高等特点。其中甲、戊型肝炎经粪—口途径传播，有自限性，预后较好。而乙、丙、丁型肝炎传播途径多样，以血液、体液途径为主，预后较差，部分患者可演变为慢性肝炎、肝硬化和原发性肝癌，对人群健康影响较大。

### (一)病原学

已知病毒性肝炎的病原至少有五种，甲、乙、丙、丁、戊型肝炎病毒，这五种病毒的核酸、生物学特性、流行病学、临床学等各不相同。此外，现已认识到可能存在有己型(HFV)和庚

型(HGV)肝炎病毒,分别引起已型肝炎和庚型肝炎。

## (二)病理学

各型肝炎的病理特征多种多样,但其基本特征相同。

1. 各型病毒性肝炎的基本病理特征:

(1)炎性改变:主要浸润细胞为淋巴细胞、单核细胞、浆细胞和组织细胞。

1)间质内炎症:炎性细胞存在于汇管区或新形成的纤维间隔内,有时大量的淋巴细胞浸润可形成淋巴滤泡。

2)实质内炎症:坏死灶内可见多少不等的炎性细胞,并可见淋巴细胞和肝细胞密切接触,甚至进入肝细胞内。

(2)坏死性改变:

1)单个细胞坏死:细胞呈凝固性坏死,最后形成嗜酸性小体。

2)灶性坏死:小群肝细胞呈溶解性坏死,有单核及淋巴细胞浸润,伴有或不伴有网状支架的塌陷,随之枯否细胞增生,并吞噬细胞碎片。

3)碎屑样坏死:肝细胞坏死发生于肝实质和间质交界处,当坏死发生于汇管区,同时伴有界板破坏,称为门脉周围碎屑样坏死。如发生于新形成的间隔和肝实质交界面,则称为间隔周围碎屑状坏死。在坏死灶内肝细胞呈碎片状或相互解离、炎性细胞可侵入肝细胞内,并可见肝细胞被淋巴细胞包围而相互分离。这种被隔离而存活的肝细胞有时形成腺样结构,或被胶原纤维所包绕。

4)桥形坏死:两个碎屑状坏死灶相互融合,或碎屑状坏死灶和小叶中央坏死灶相融合,则称为桥形坏死。

5)多小叶坏死:坏死范围累及多个小叶。

(3)其他肝实质的改变:①肝细胞水肿、疏松、气球样变及嗜酸性变。②肝细胞内及毛细胆管内淤胆。③肝细胞再生,表现为肝细胞及胞核大小不一,出现双核及多核细胞和形成双层肝细胞索。④毛玻璃样细胞,胞浆内有淡染的均质性结构,呈弥漫型、包涵体型或膜型分布,多见于慢性肝炎及 HBsAg 携带者。

(4)小胆管:可增生,偶见胆管上皮肿胀及气球样变。

(5)纤维化及间隔形成:

1)主动性间隔:由于碎屑状坏死后,纤维组织增生并向小叶内伸入,一般呈楔形,伴有多量炎性细胞浸润。

2)被动性间隔:由于肝细胞坏死,网织支架塌陷纤维化而形成,炎性细胞浸润很轻微,间隔和肝实质界限较清楚。

2. 急性肝炎病理学诊断标准:

(1)急性轻型肝炎:病变基本上与后述的慢性小叶性肝炎相同。有时汇管区炎症明显,可出现汇管区周围炎,在诊断时应结合临床病史,以免误诊为慢性活动性肝炎。

(2)急性重型肝炎:见重型肝炎分型中的急性型。

3. 慢性肝炎病理学诊断标准:慢性肝炎是指病程持续半年以上的肝脏炎症性改变,包括从很轻微的炎症到肝硬化的一系列病理变化。

(1)慢性迁延性肝炎(同国外的慢性持续性肝炎):

1)慢性小叶性肝炎:主要是肝小叶内的炎症和肝细胞的变性 & 坏死,门脉区的改变不明显,这和急性轻型肝炎单纯从形态上无法区别,系急性轻型肝炎病变持续而未缓解所致。

2)慢性间隔性肝炎:小叶内炎性反应及变性坏死轻微。汇管区有纤维细胞向小叶内伸展形成间隔,间隔内炎性细胞很

少,不形成假小叶。

3)慢性门脉性肝炎:肝实质变性及坏死病变较轻,有少数点状坏死。偶见嗜酸性小体,门脉区有多量炎性细胞浸润,致使门脉区增大,但并无界板破坏或碎屑样坏死。

(2)慢性活动性肝炎:又可分为轻、中、重三型。

1)轻型慢性活动性肝炎:碎屑样坏死为主要特征,小叶内病变包括点状和灶性坏死,甚或灶性融合性坏死,以及变性和炎症反应。

2)中型慢性活动性肝炎:有广泛的碎屑状坏死及主动性间隔形成,肝实质变性及坏死严重,可见桥形坏死及被动性间隔形成,但多数小叶结构仍可辨认。

3)重型慢性活动性肝炎:桥形坏死范围更广泛,可累及多数小叶,并破坏小叶完整性。

(3)肝硬化:

1)活动性肝硬化:肝硬化同时伴有碎屑状坏死,碎屑状坏死可以存在于汇管区周围及纤维间隔和肝实质交界处,肝细胞有变性坏死及炎性反应。

2)静止性肝硬化:假小叶周围的间隔内炎症细胞很少,间质和实质界限很清楚。

4. 重型肝炎的病理学诊断标准:

(1)急性重型肝炎:

1)急性水肿性重型肝炎:以严重的弥漫性肝细胞肿胀为主,胞膜明显,胞浆淡染或近似透明,细胞相互挤压呈多边形,类似于植物细胞。小叶结构紊乱,小叶中有多数大小不等的坏死灶,肿胀的肝细胞间有明显的毛细胆管淤胆。

2)急性坏死性重型肝炎:有广泛的肝坏死,该处肝细胞消

失,遗留网织支架。肝窦充血,有中性、单核、淋巴细胞及大量吞噬细胞浸润,部分残存的网状结构中可见小胆管淤胆。

(2)亚急性重型肝炎:可见新旧不等的大片坏死和桥形坏死,网织支架塌陷,有明显的汇管区集中现象,可见大量增长的胆管和淤胆,残存的肝细胞增生成团,呈假小叶样结构。

(3)慢性重型肝炎:在慢性肝病变的基础上,有大块或亚大块坏死者(即慢性陈旧性病变,如CAH、肝硬化病变的基础上有新鲜大块或亚大块坏死。)

### (三)临床特征

各型肝炎的临床表现大致相同,但也有下列不同特点。

潜伏期长短不同,可分为短潜伏期和长潜伏期两类,前者见于甲、戊两型肝炎,甲型肝炎15~45日,平均30日,戊型肝炎10~60日,平均40日;后者见于乙、丙、丁型肝炎,乙型肝炎40~180日,一般为60~90日,丙型肝炎2~20周,一般为6~12周,丁型肝炎为3~15周。

甲、戊型肝炎潜伏期短,发病急,黄疸型病例较多,一般无慢性化。而乙、丙、丁型肝炎,潜伏期长,多数缓起,部分患者起病隐匿,常因体检偶尔发现,难以肯定何时起病。带毒者多,部分患者演变为慢性肝炎,肝硬化,甚至发展为原发性肝癌,预后较差。各型肝炎均可发生重型肝炎,亦可发生重叠感染或同时感染,使临床表现及诊治复杂化。

1. 临床分期及分型:根据肝炎病程的长短,病情严重程度,黄疸的有无,以及其他特殊的临床表现等,1990年上海第6次全国病毒性肝炎会议修订的《病毒性肝炎防治方案》中规定,病毒性肝炎临床上分为二期五型。凡病程不足半年者为急性期,病程超过半年不愈者为慢性期。

(1)急性期:急性黄疸型肝炎,急性无黄疸型肝炎,良性经过,有自限性。

(2)慢性期:慢性迁延性肝炎,慢性小叶性肝炎,慢性活动性肝炎。

(3)重型肝炎:急性重型肝炎,亚急性重型肝炎,慢性重型肝炎。

(4)淤胆型肝炎:急性淤胆型肝炎,慢性淤胆型肝炎。

(5)肝炎后肝硬化:活动性肝硬化,静止性肝硬化。

2.病原学分型:根据肝炎的病原不同,可分为:①甲型肝炎。②乙型肝炎。③丙型肝炎。④丁型肝炎。⑤戊型肝炎。

#### **(四)病毒性肝炎诊断标准**

病毒性肝炎的诊断,应根据病程的长短,病情严重程度,肝功能损伤程度,血清学及免疫学检测结果进行综合分析,必要时作肝组织活检。其诊断格式如下:

病毒性肝炎,甲型,急性黄疸型。

病毒性肝炎,乙型,亚急性重型。

病毒性肝炎,丙型,慢性活动型。

病毒性肝炎,丁型,急性重型。

病毒性肝炎,戊型,急性型。

1.各临床型的诊断依据:

(1)急性肝炎:

1)急性无黄疸型肝炎:应根据流行病学资料、症状、体征、化验及病原学检测结果综合判断,并排除其他疾病。①流行病学资料。密切接触史指与确诊病毒性肝炎病人(特别是急性期)同吃、同住、同生活或经常接触肝炎病毒污染物(如血液、粪便)或有性接触而未采取防护措施者。注射史指在半年内曾

接受输血、血液制品,及消毒不严格的药物注射、免疫接种、针刺治疗等。②症状指近期内出现的持续几天以上的,无其他原因可解释的症状,如乏力、食欲减退、恶心、厌油、腹胀、溏便、肝区痛等。③体征指肝肿大并有压痛、肝区叩击痛,部分病人可有轻度脾肿大。④化验主要指血清谷丙转氨酶活力增高。⑤病原学检测见后。

凡化验结果阳性并流行病学资料、症状、体征,三项中有两项阳性或化验及体征(或化验及症状)均明显阳性,并排除其他疾病者可诊断为急性无黄疸型肝炎。

凡单项血清谷丙转氨酶增高,或仅有症状、体征,或仅有流行病学史及②、③、⑤其中之一项,均为疑似病人。对疑似病例应进行动态观察或结合其他检查(包括肝活体组织检查)做出诊断。疑似病例如病原学诊断为阳性,且除外其他疾病可以确诊。

2)急性黄疸型肝炎:凡符合急性无黄疸型肝炎诊断条件,且血清胆红素大于  $17.1\mu\text{mol/L}$ ,尿胆红素阳性,并排除药物、中毒、酒精、自身免疫等原因引起的黄疸,可诊断为急性黄疸型肝炎。

## (2)慢性肝炎:

1)慢性迁延性肝炎(简称慢迁肝,CPH):有确诊或可疑急性乙型肝炎或丙型肝炎病史,病程超过半年不愈,病情较轻,可有肝区痛和乏力,并有轻度肝功能损害或血清转氨酶升高,而不够诊断慢性活动性肝炎者或经活体组织检查符合慢迁肝的组织学改变者,皆可诊断为慢性迁延性肝炎。

2)慢性活动性肝炎(简称慢活肝,CAH):包括有或无早期肝硬化。①症状。既往有肝炎史,或急性肝炎病程迁延,超

过半年而目前有较明显的肝炎症状,如乏力、食欲差、腹胀、溏便等。②体征。肝肿大,质地中等硬度以上。可伴有蜘蛛痣,肝病面容、肝掌或脾肿大而排除其他原因者。③实验室检查。血清 ALT 反复或持续升高,或血清白蛋白减低,或白/球蛋白比例异常,或丙种球蛋白增高,或血清胆红素长期或反复增高。有条件时,作免疫学检测,如 IgG、IgM、抗核抗体、抗平滑肌抗体、抗细胞膜脂蛋白抗体、类风湿因子、循环免疫复合物。若这些检查结果阳性,则有助于慢活肝的诊断。④肝外器官的表现。如关节炎、肾炎、脉管炎、皮疹或干燥综合征等。

以上四条中③项实验室检查为必需条件,并有其他二项阳性或再有体征阳性,或肝活体组织检查符合慢性活动性肝炎的组织学改变者,皆可诊断为慢性活动性肝炎。

### (3)重型肝炎:

1)急性重型肝炎(即暴发型肝炎):急性黄疸型肝炎,患者起病后 10 天以内迅速出现精神、神经症状(肝性脑病Ⅰ度以上症状)而排除其他原因者,肝浊音区进行性缩小,黄疸迅速加深,肝功能异常(特别是凝血酶原的时间延长,凝血酶原活动度低于 40%),应重视昏迷前期症状(行为反常、性格改变、意识障碍、精神异常)以便作出早期诊断。因此,急性黄疸型肝炎病人如有严重的消化道症状(如食欲缺乏、频繁呕吐、腹胀或呃逆)、极度乏力,同时出现昏迷前期症状者,即应考虑本病,即或黄疸很轻,甚至尚未出现黄疸,但肝功能明显异常,又具有上述诸症状者,亦应考虑本病。

2)亚急性重型肝炎(即亚急性肝坏死):急性黄疸型肝炎,起病后 10 天以上 8 周以内具备以下指征者。①出现Ⅰ度以上肝性脑病症状。②黄疸迅速上升(数日内血清胆红素上升大于

170 $\mu$ mol/L),肝功能严重损害(血清 ALT 升高,白/球蛋白倒置、丙种球蛋白升高),凝血酶原时间明显延长(凝血酶原活动度低于 40%)。③高度乏力及明显食欲减退或恶心呕吐,重度腹水及腹胀。可有明显的出血现象(对无腹水及明显出血现象者,应注意是否为本病的早期)。凡具有①项者称为昏迷型,不具备①项者为腹水型。

3)慢性重型肝炎:临床表现同亚急性重型肝炎,但有慢性活动性肝炎或肝炎后肝硬化病史、体征及严重肝功能损害。

(4)淤胆型肝炎:起病类似急性黄疸型肝炎,但自觉症状常较轻,常有明显肝肿大,皮肤瘙痒。肝功能检查血胆红素明显升高,以直接胆红素为主,表现为梗阻性黄疸,如碱性磷酸酶、 $\gamma$ -转氨酶、胆固醇均明显增高,ALT 中度增高。梗阻性黄疸持续 3 周以上,并排除其他肝内外梗阻性黄疸(包括药源性等)者,可诊断为急性淤胆型肝炎。在慢性肝炎基础上发生上述临床表现者,可诊断为慢性淤胆型肝炎。

#### (5)肝炎后肝硬化:

1)活动性肝硬化:慢性活动性肝炎的临床表现依然存在,特别是转氨酶升高,碱性磷酸酶减少,肝脏质地变硬,脾脏进行性肿大,伴有门静脉高压征,如食道静脉曲张、腹水、肝功能明显异常。

2)静止性肝硬化:①有或无肝病病史,转氨酶正常,无黄疸、肝质硬、脾大、伴有门静脉高压征,血清白蛋白低。②肝活检提示肝组织有假小叶形成,在其周围炎症细胞很少,间质及实质界限清楚。

肝硬化的影像学诊断(B 型超声波诊断、CT 诊断、MRI 诊断),以及腹腔镜诊断有参考价值。

## 2. 各型肝炎的病原学诊断依据:

(1)甲型病毒性肝炎:①急性肝炎患者血清抗-HAVIgM 阳性。②急性期和恢复期双份血清抗 HAV 总抗体滴度 $\geq 4$ 倍。③急性期粪便经免疫电镜找到 HAV 颗粒或用 ELISA 法检出 HAV-Ag。④血清或粪便中检出 HAV-RNA。

具有上述任何一项阳性,即可确诊为 HAV 近期感染。

## (2)乙型病毒性肝炎:

1)现症 HBV 感染:有以下任何一项阳性可诊断为该病。

①血清 HBsAg 阳性。②血清 HBV-DNA 阳性,或 HBV-DNA 聚合酶阳性,或 HBeAg 阳性。③血清抗-HBcIgM 阳性。④肝内 HBcAg 阳性和/或 HBsAg 阳性,或 HBV-DNA 阳性。

2)急性乙型肝炎的诊断:需与慢性肝炎急性发作相区别,可参考下列动态指标,具有其中一项即可诊断为急性乙型肝炎。①HBsAg 滴度由高到低,消失后抗-HBs 阳转。②急性期抗-HBcIgM 滴度高水平而抗-HBcIgG 阴性或低水平。

3)慢性乙型肝炎的诊断:临床符合慢性肝炎,并且有现症 HBV 感染的一种阳性标志,即可诊断为慢性乙型肝炎。

4)慢性 HBsAg 携带者的诊断:凡无任何临床症状或体征,肝功能正常而 HBsAg 血症持续阳性 6 个月以上者。

## (3)丙型病毒性肝炎:

1)排除诊断法:凡不符合甲型、乙型、戊型等病毒性肝炎诊断标准并除外 EBV、CMV 急性感染(特异性 IgM 抗体阴性)及其他已知原因的肝炎,如药物性肝炎、酒精性肝炎等,流行病学提示为非经口感染者,可诊断为丙型肝炎。

2)特异性诊断:血清抗-HCV 阳性者,或抗 HCV-IgM 阳性者,或 HCV-RNA 阳性者。

(4)丁型病毒性肝炎:HDV 为缺陷病毒,依赖 HBsAg 才能复制。故与 HBV 同时或重叠感染。①血清中抗-HDIgM 阳性,或抗-HD 阳性,或 HDAg 阳性。②血清中 HDV-RNA 阳性。③肝组织内 HDAg 阳性或 HDV-RNA 阳性。

(5)戊型病毒性肝炎:

1)排除诊断法:凡不符合甲型、乙型、丙型、丁型、巨细胞病毒、EBV 急性感染及其他已知原因的肝炎,流行病学证明经口感染者,可诊断为戊型肝炎。

2)特异性诊断:病人急性期血清抗-HEVIgM 阳性,或急性期病人粪便经免疫电镜找到 HEV 颗粒,或急性期抗-HEV 阴性,而恢复期阳转者,或 HEV-RNA 阳性者。

(6)己型病毒性肝炎:

1)排除诊断法:凡不符合甲型、乙型、丙型、丁型、戊型、巨细胞病毒、EBV 急性感染,及其他已知原因的肝炎,可诊断为己型肝炎。

2)特异性诊断法:尚未建立。

(7)庚型病毒性肝炎:目前认为,所谓庚型肝炎,可能是一种巨细胞病毒性肝炎,有待于证实。

1)排除诊断法:凡不符合甲型、乙型、丙型、丁型、戊型肝炎、EBV 急性感染及其他已知原因的肝炎,流行病学提示为非经口传播者,可诊断为庚型肝炎。

2)特异性诊断法:尚未建立。

**(五)病毒性肝炎的治疗原则**

目前临床上治疗肝炎的方案繁多,但多数疗效难以肯定。又因各型肝炎的病因不同,临床表现多变。因此,治疗应根据不同类型、不同病期区别对待。通常急性轻型肝炎多能自愈,