

临床新技术著作系列
国家级继续教育参考用书

Ruijin Yiyuan Jixu Yixue Jiaoyu Congshu

重型肝炎 治疗新技术

ZHONGXING GANYAN
ZHILIAO XINJISHU

上海第二医科大学附属瑞金医院

继续医学教育丛书

■ 主 编 周霞秋

■ 副主编 谢 青



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PUBLISHER

临床新技术著作系列

国家级继续教育参考用书

主 编 周霞秋

副主编 谢 青

重型肝炎治疗新技术

ZHONGXING GANYAN ZHILIAO XINJISHU

上海第二医科大学附属瑞金医院
继续医学教育丛书



人 民 军 医 出 版 社

Peoples Military Medical Publisher

北 京

图书在版编目(CIP)数据

重型肝炎治疗新技术/周霞秋主编. —北京:人民军医出版社,2002.4
ISBN 7-80157-428-1

I. 重… II. 周… III. 肝炎—诊疗 IV. R575.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2001)第 088170 号

人民军医出版社出版

(北京市复兴路 22 号甲 3 号)

(邮政编码:100842 电话:68222916)

人民军医出版社激光照排中心排版

潮河印刷厂印刷

春园装订厂装订

新华书店总店北京发行所发行

*

开本:787×1092mm 1/16·印张:11.25·彩页 1 面·字数:235 千字

2002 年 4 月第 1 版 (北京)第 1 次印刷

印数:0001~4000 定价:25.00 元

(购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换)

内 容 提 要

本书是介绍重型肝炎治疗为主的临床参考书,是国家级继续教育系列参考书之一。

全书分 12 章,介绍了肝功能衰竭,肝病的凝血障碍,肝肾综合征发生机制及处理,重型肝炎的抗感染,重型肝炎的病理形态学变化,慢性重型肝炎的研究进展,肝纤维化概况,肝炎与肝移植,基因治疗的研究现状与前景,细胞凋亡与肝炎,人工肝和肝细胞移植的新进展,乙型和丙型肝炎抗病毒疗法进展等。

本书是在现代临床医学迅速发展,医师需要不断学习新理论、掌握新技术、接受高层次继续教育的形势下,由著名的上海瑞金医院长期从事医教研工作、有学术特长的多位专家、教授编写而成。本书注重基础理论知识的介绍,紧密结合临床工作实际,反映了本学科的发展前沿。内容新颖、实用性强,可供从事本专科以及相关学科工作的临床医师、研究生参考。

责任编辑 姚 磊 王 峰

序

《临床新技术著作系列·瑞金医院继续医学教育丛书》即将结集付梓,特略为数语,以为序。

现代医学数百年来的发展,是与各个历史时期的社会、文化、生产和科技等条件密切相关的,尤其是伴随 20 世纪后叶发生的高新技术革命,包括医学在内的各项科学都大大扩展了工作领域。新的理论、设备、技术和药物不断涌现,大量新的研究途径和治疗方法也不断拓展,并通过科学实践证实、充实和发展了不少假说和学说。当前,随着社会经济的持续发展,人口平均寿命和健康水平有了很大提高,疾病谱和病因谱都有了很大变化;医疗制度的不断完善和健全,新型医患关系的建立等等,均对医疗服务质量和医学发展提供了新的机遇和挑战。如何将临床发现的问题,用科学实验、研究和总结的方法加以探索提高,使医学理论进一步深化;同时将基础研究的新成果尽快应用于临床;并及时更新和拓广知识结构,是终日被繁重临床工作所困的医师面临的现实问题。继续医学教育不失为解决这一矛盾的有效对策,其以学习新知识、新理论、新技术和新方法为目标,旨在不断提高在职医务人员的专业工作能力和业务水平,以适应医学科学的发展,在当前医疗市场业已形成的激烈竞争的形势下立于不败之地。

在将我院建设成为国家级继续医学教育基地和多次成功举办各类国家级继续教育学习班的实践中,我们深感继续医学教育的重要性与提高教学质量的紧迫感。目前此类教育的形式和途径以短期培训为主,存在学员人数多、学习时间短、课程编排紧、边远地区人员往来有困难和所用教材良莠不齐等情况。有鉴于此,本院组织了一大批既有扎实理论基础,又有丰富临床经验的学者,其中许多是在各自领域内造诣甚深的知名专家和学科带头人,倾其所学,出版了这套丛书,祈能为我国的继续医学教育工作提供一套有价值的参考资料。

在本套丛书的内容编排上,既有白血病、内分泌学、胃肠道肿瘤、骨关节疾病等瑞金医院的传统优势学科,又纳入了基因诊断、营养支持、微创外科和放射诊断学等呈现蓬勃发展之势的新兴学科;既有手术操作和各专科(专病)诊疗规范等临床经验总结,又有分子生物学和免疫学技术等高新科技的实践指导和进展介绍;兼收各自领域的经典理论和国内外最新研究成果,并著作者自身的临床实践经验和前景展望,充分体现了覆盖面广、内容新、介绍全、立意高、可读性强等编写特色,在一定程度上也反映了瑞金医院医、教、研工作的全貌。

鉴于本套丛书内容颇为庞大,涉及领域广泛,参编人员众多,其中欠缺错误之处也在所难免,尚祈各界同仁不吝指正,以容再版时更正,使之不断改进提高。

李宏为 朱正纲

主编单位简介

上海第二医科大学附属瑞金医院

瑞金医院原名广慈医院,创建于1907年,是一所隶属于上海第二医科大学的三级甲等综合性教学医院。医院现有病床近1600张,工作人员3240名,其中具有高级技术职称的专业人员367人,包括中国工程院院士王振义教授和中国科学院院士陈竺教授等一大批国内外享有很高知名度的医学专家。医院设有32个临床科室,9个医技科室、6个市级研究所(包括内分泌学、血液学、消化外科学、伤骨科学、灼伤学、高血压)、10个实验室(包括卫生部及上海市人类基因组研究重点实验室、卫生部内分泌与代谢病重点实验室、国家人类基因组南方研究中心、上海市人类基因组研究中心、上海市中西医结合防治骨关节病损实验室、上海市中西医结合骨折专病医疗协作中心等)、7个卫生部临床药理基地专业点(消化外科、心血管内科、内分泌科、血液科、烧伤科、伤骨科、高血压科),1个国家教委重点学科(内分泌科),4个上海市教委重点学科(内分泌科、消化外科、灼伤科、骨科),3个上海市医学领先学科(肾脏内科、消化外科、血液科)。瑞金医院拥有一批知名的临床科室,诸如血液科、内分泌科、高血压科、心血管科、肾脏科、消化内科、外科、烧伤科、伤骨科、儿科、放射科等。整体医疗水平不断提高,20世纪50年代成功地抢救严重烧伤病人邱才康,在大面积烧伤治疗方面始终处于世界先进行列;70年代率先在国内开展心脏、肝脏等器官移植手术;进入90年代,在白血病诱导分化治疗及分子生物学研究领域取得了重大进展。此外,在心导管介入治疗、胃肠道癌肿外科综合治疗、急性坏死性胰腺炎、微创手术、骨关节置换、关节镜手术、糖尿病诊断、眼科准分子激光术、多维影像诊断等领域均取得了国内领先或先进水平。

瑞金医院医学院是上海第二医科大学最大的临床教学基地,医学院设临床医学系、医学检验系、高级护理系和高级护理培训中心,每年承担医学系、检验系、高护系等历届近千名医学生的临床理论课与见、实习教学任务。每年约有280名不同学制学生毕业,并接受30余名各国留学生和大批夜大学、高级医师进修班及来自全国各地医院的进修学员的临床教学任务。1997年以来,继续医学教育已成为瑞金医院临床教学工作的重要组成部分,我们共举办123项国家级、23项上海市级继续医学教育项目,近6400名学员参加,达到了学习交流临床医学新知识、新理论、新技术和新方法的目的。

在科研方面,医院近10年获得各类科研项目200余项、国际科研项目23项,加之自身的配套科研投入(近3年1800万元),累计科研经费1.9亿元。科研项目中包括了国家自然科学基金重大项目、重点项目、面上项目、国家科委863项目、S863项目、973项目、攀登计划、国家“八五”攻关项目、“九五”攻

关项目、卫生部科研项目、国家教委留学生基金项目、上海市级科研项目等重大项目。医院拥有硕士生点 31 个、博士生点 15 个、博士后流动站专业点 15 个,有硕士生导师 186 名,博士生导师 45 名。医院的科研技术人员在国家杰出人才基金、国家教育跨世纪人才培养基金、上海市启明星计划、启明星后计划、上海市曙光计划、上海市卫生系统百名跨世纪优秀学科带头人计划中占有大量的份额。医院在国内外发表的学术论文总数 5500 余篇,据中国科技信息研究中心论文学术榜的统计结果,医院及个人学术论文的排名始终在全国的前十名以内,2000 年在 SCI 上医院个人发表论文的被引用次数最高为第二名。近十年中,医院共获国际专利 128 项,占全国各行各业专业总数的三分之一。获国家、卫生部、市级科研成果 174 项、专家奖 7 项,另获国际奖 9 项,如:美国灼伤协会伊文思奖,意大利惠特克国际烧伤奖,美国凯特林癌症奖,瑞士布鲁巴赫癌症研究奖,法国卢瓦茨奖和祺诺台尔杜加奖等。

瑞金医院积极开展对外交流与协作,每年接待来访外宾 1000 余人次。每年派往英国、日本、法国、比利时、澳大利亚、加拿大、美国、意大利、香港等 10 多个国家和地区留学、讲学及合作科研的人员有 120 人次,与美国、法国、日本、香港等国家和地区的一些大学、医学院、医院有密切联系,建立的科研合作包括:法国癌症基金会项目、法国血液血管研究所项目、法国科学研究中心 P. Marche 项目、美国 WAXMAN 癌症研究基金会项目、欧共体项目、日本文部省科学研究项目、日本横滨市立大学医学部项目、加拿大 Humet 项目、英国皇家癌症研究基金会项目、香港中文大学项目等;医院与 30 多个国家和地区有学术交流,曾举办了数十次大型学术活动,这些活动扩大了国际学术交流,也促进了医学新技术的发展。

在改革开放的大好形势下,在全国同行的关心与支持下,瑞金医院始终坚持“团结、严谨、求实、创新”的瑞金精神,“以病人为中心”的办院方针和“质量建院、人才立院、科教兴院”的办院宗旨,连续多年荣获全国卫生系统先进集体、全国创建精神文明行业先进集体、全国百佳医院和上海市文明单位等多个荣誉称号。瑞金医院将为在“十五”期间成为与国际大都市相匹配,具有国际先进水平的设施完善、管理现代、技术一流、服务优良的综合临床医疗、教学、科研中心而进一步努力。

前 言

病毒性肝炎是危害人民健康的一种常见传染病,其中约1%~3%患者可发展为重型肝炎。重型肝炎的病情严重,进展迅速,病死率较高,存活者易发展为肝硬化。为了降低病死率,国家科委在“六五”、“七五”、“八五”期间曾连续组织三次攻关,我院作为攻关组的牵头单位和攻关组全体人员共同克服困难,圆满地完成了攻关任务。在“六五”期间,共收治121例重型肝炎患者,均经病理学明确诊断,并采用了综合治疗,使病死率下降到54.54%。“七五”期间收治了453例重型肝炎患者,在综合治疗基础上加用促肝细胞生长素或前列腺素E₁、血浆置换等治疗,使总的病死率下降到43.27%,同时进行分组对比,提出新的重型肝炎治疗方案,“八五”期间上述方案经过进一步论证得到了相同的结果。在基础研究方面如细胞凋亡、细胞因子以及基因治疗方面也都取得了一些新的进展,本书的特点既有理论的阐述,又有临床实践经验的介绍,适用了广大内科及传染科临床医师参考使用。

郭清同志在筹措编写、减少编写错误、文稿打印、核对和编排等上付出了辛勤的劳动,在此致以衷心的感谢!

由于编写时间较为紧迫以及水平有限,书中错误缺点仍难避免,恳切希望广大读者批评指正。

周霞秋

上海第二医科大学附属瑞金医院

感染病科重型肝炎研究室

目 录

第 1 章 肝功能衰竭	(1)
第一节 概述	(1)
第二节 急性肝功能衰竭的病因	(4)
第三节 发病机制	(7)
第四节 临床特点	(10)
第五节 治疗	(20)
第六节 影响重型肝炎的预后因素	(28)
第 2 章 肝病的凝血障碍	(32)
第一节 肝病的出血	(32)
第二节 肝病并发 DIC	(45)
第三节 肝病与血栓形成	(51)
第 3 章 重型肝炎并发症——肝肾综合征发生机制及处理	(56)
第一节 肝肾综合征的临床表现	(57)
第二节 病理解剖与病理生理	(58)
第三节 肝肾综合征的发病机制	(58)
第四节 肝肾综合征的治疗	(61)
第五节 肝移植	(63)
第 4 章 重型肝炎的抗感染	(65)
第一节 自发性细菌性腹膜炎的防治	(65)
第二节 呼吸道感染的治疗	(70)
第三节 泌尿道感染的治疗	(70)

第四节	肠道感染的治疗	(70)
第五节	胆道感染的治疗	(71)
第六节	内脏真菌感染的治疗	(71)
第5章	重型肝炎的组织病理学	(73)
第6章	慢性重型肝炎研究进展	(84)
第一节	慢性重型肝炎分类的演变与内涵	(84)
第二节	慢性重型肝炎的临床特点	(86)
第三节	慢性重型肝炎出血的预防和治疗	(87)
第四节	慢性重型肝炎腹水治疗	(89)
第7章	肝纤维化概况	(91)
第一节	肝细胞外基质	(91)
第二节	细胞外基质的来源	(94)
第三节	肝星状细胞的活化及其调节	(96)
第四节	关于胶原降解的分子生物学进展	(100)
第五节	肝纤维化血清标志物	(102)
第六节	肝纤维化的治疗	(104)
第8章	肝炎与肝移植	(107)
第一节	肝移植的发展	(107)
第二节	慢性乙型肝炎与肝移植	(109)
第三节	慢性丙型肝炎与肝移植	(112)
第四节	暴发性肝炎与肝移植	(112)
第9章	肝病基因治疗的现状与前景	(117)
第一节	肝病基因治疗的基本原理	(117)
第二节	肝病基因治疗的方法	(119)
第三节	肝病基因治疗的应用情况	(126)
第四节	存在问题与展望	(129)
第10章	肝细胞凋亡与肝炎	(131)
第一节	细胞坏死与细胞凋亡的区别	(131)
第二节	细胞凋亡的诱发因素	(132)

第三节	细胞凋亡机制·····	(132)
第四节	细胞因子与细胞凋亡·····	(136)
第五节	细胞凋亡与肝炎发病机制的关系·····	(138)
第六节	凋亡在肝病治疗中的意义·····	(141)
第 11 章	人工肝和肝细胞移植的新进展 ·····	(143)
第一节	非生物型人工肝·····	(144)
第二节	中间型人工肝·····	(145)
第三节	生物型人工肝·····	(145)
第四节	混合型生物人工肝·····	(150)
第 12 章	慢性病毒性肝炎的抗病毒治疗 ·····	(152)
第一节	乙型肝炎的抗病毒治疗·····	(152)
第二节	丙型肝炎的抗病毒治疗·····	(159)

肝功能衰竭

第一节 概 述

一、暴发型肝功能衰竭的定义与分类

1970 年由 Trey 等提出“暴发型肝衰竭”(Fulminant Hepatic Failure, FHF)这一概念,是指原来无肝病的患者突然发生大量肝细胞坏死或出现肝性脑病的一种综合征。这一定义曾出现诸多与临床情况不太相符的情况,尤其给某些新疗法的评价带来许多不便,因此不少学者提出要求制定新的分类法。1986 年法国学者 Bernuau 和 Berhmou 建议把黄疸出现后 2 周内发生肝性脑病的急性肝衰竭称为暴发型肝衰竭。而把黄疸出现后 2 周至 3 个月内发生肝衰竭表现者称为亚暴发型肝衰竭,这样的区分有利于肝功能衰竭过程的正确描写,因为两者不仅发病时间不同,而且临床表现也有所不同,例如暴发型肝衰竭时,肝性脑病和脑水肿较多见,而在亚暴发型肝衰竭时,腹水多见,肝性脑病少见。

二、关于急性肝衰竭

1986 年英国 Gimson 等提出用急性肝衰竭(Acute Hepatic Failure, AHF)取代暴发型肝衰竭的命名,并将起病 8~24 周发生的肝性脑病称为后发性肝衰竭(Late Onset Hepatic Failure, LOHF)。1993 年 O Grandy 等根据黄疸出现至脑病发生的相距时间,提出一个新的分类法,即将 0~7 天者为超急性,8~28 天者为急性,29 天~12 周为亚急性肝衰竭。1996 年 Williams 则认为除超急性和急性外,亚急性暴发型肝衰竭应定为 5~26 周,这样的分类具有可评定预后的优点,并总结了不同病因从黄疸至脑病出现时间肝衰竭的新分类的发生率(表 1-1),至于后起病的肝衰竭不包括此内。

对上述分型有人提出异议,具体意见如下:

1. 肝性脑病并非肝衰竭诊断的惟一标准。另外,在肝衰竭以外的多种原因也可引起意识障碍。

2. 实验室指标中凝血参数,如凝血酶原时间(PT)和V因子以及颅内压对肝衰竭的早期诊断和预后判断也适用,因此仅以肝性脑病作为诊断急性肝衰竭指标的有效性值得怀疑。

3. 急性肝衰竭有3种(超急性、急性、亚急性)划分仅基于英国皇家学院的统计结果,即超急性(HAHF)、急性(AHF)、亚

急性(SAHF)患者的存活率分别为36%、7%和14%,而与其他统计结果不一致。

4. 从出现黄疸到发现肝性脑病计算的时限不够合理,特别是某些人群中(如黑人)黄疸出现的确切时间难以判定。

5. 印度和亚洲一些国家描述的亚急性肝衰竭,似乎与经典的和西方的分类不吻合。

于是在1996年国际肝病学术专题委员会上提出有关的命名和分类,要求符合下列几点:

(1)与Trey和Davidson原来的定义相差不能太远。因为目前许多研究和治疗方案均基于这一定义,或对其作某些补充和修改。

(2)应简单明确,使基层医师易于了解。

(3)按多数文献建议的意见修改;澄清一些混淆的命名,用大多数人能接受的术语和名词。

所推荐的命名的分类方法有以下特点:

1. 将急性肝衰竭(AHF)和亚急性肝衰竭(SAHF)作为两个独立型,而不是一个综合征的两个亚型。

2. AHF指起病后4周内出现的肝衰竭,与急性肾功能衰竭、急性左心衰的命名相对应。

3. SAHF是独立分开的单元与AHF进行区别,指在起病后4周至6个月发生的肝衰竭。

4. 肝性脑病仍然是AHF的主要特征。

5. 肝性脑病和(或)腹水是SAHF的诊断特征

AHF是可逆的急性起病且持续进展性肝功能不全,但无既往病史,起病4周内发生肝性脑病是主要特征。PT和V因子等凝血参数是比肝性脑病更为敏感的早期指标,在判断预后中亦有价值。因此,当急性肝病向肝功能不全进展时,应经常检查并对每例AHF患者应动态观察这些指标。还应注意的是,先前有肝病史,又重叠发生Wilson病、药物、毒物或病毒性肝炎等,仍可诊断AHF。在可能的情况下应监测颅内压。

SHF是一种进行性发展的肝功能不全。无既往肝病史,一般在急性肝炎持续至发病

表 1-1 暴发型肝衰竭分类法

类 型	超急性 (%)	急性 (%)	亚急性 (%)
甲型肝炎	55.2	31	13.8
乙型肝炎	62.5	2.9	8.3
非甲非乙型肝炎	13.6	38.8	47.6
非特异性药物反应	35.2	52.9	11.7

后第 5~24 周出现腹水和(或)肝性脑病。SHF 应除外下列情况:①超声波检查有胆管扩张现象。②食管静脉曲张程度大于 I 级。③酒精性肝病。④慢性肾功能衰竭。⑤有 Kayser-Fleischer 角膜环或血清铜蓝蛋白水平。⑥组织学上有慢性肝病表现。

表 1-2 当前的分类

类 型	时 间	特 征	其 他
AHF	4 周	肝性脑病	与急性肾功能衰竭、急性左心衰竭相对应
SHF	4~6 周	肝性脑病/腹水	可有肝病史

- 目前采用的诊断条件:
1. 以往无肝病史(或有肝病史)。

2. 起病后不同时间出现肝性脑病。

3. 凝血酶原时间明显延长。

4. 可能有一个致病原因。

三、肝功能衰竭和重型肝炎

(一)重型肝炎

重型肝炎是指病情严重,临床症状复杂,病死率高,严重危害人们健康的肝脏疾病。2000 年我国病毒性肝炎防治方案(试行)将重型肝炎分为急性、亚急性和慢性重型肝炎。

1. 急性重型肝炎 急性黄疸型肝炎,起病后 2 周内迅速出现精神神经症状(按 V 度分,肝性脑病Ⅱ度以上),凝血酶原活动度低于 40%,而排除其他原因者,同时有肝浊音界进行性缩小,黄疸急剧加深,肝功能明显异常(特别是血清胆红素大于 171μmol/L),应重视昏迷前驱症状(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,急性黄疸型肝炎患者如有严重的消化道症状(如食欲减退、频繁呕吐、腹胀或呃逆),极度乏力,同时出现昏迷前驱症状者,即应考虑本病,即或黄疸很轻,甚至尚未出现黄疸又具有上述症状者,亦应考虑本病。

2. 亚急性重型肝炎 急性黄疸型肝炎起病后 15 天至 24 周,同时凝血酶原时间明显延长(凝血酶原活动度低于 40%),并具备以下指征之一者:①出现Ⅱ度以上肝性脑病症状;②黄疸迅速加深(数日内血清胆红素上升大于 171μmol/L),肝功能严重损害(血清 ALT 升高或胆酶分离,白球蛋白倒置,丙种球蛋白升高);③极度乏力及明显食欲减退或恶心呕吐,重度腹胀或腹水,可有明显出血倾向(对无腹水及明显出血现象者,应注意是否为本型的早期)。

3. 慢性重型肝炎 临床表现同亚急性重型肝炎,但有慢性肝炎、肝硬化或乙型肝炎表面抗原携带史,严重肝功能损害或虽无上述病史,但影像学、腹腔镜检查或肝穿检查支持慢性肝炎表现者。

为便于判断疗效及估计预后,根据临床表现,将亚急性和慢性重型肝炎又分为早、中、晚三期。

(1)早期:符合肝功能衰竭的基本条件,如严重的周身及消化道症状,黄疸迅速加深,

血清胆红素大于正常值 10 倍但未发生明显脑病,凝血酶原活动度 $\leq 40\%$,或经病理证实。

(2)中期:有Ⅱ度肝性脑病或明显腹水和出血倾向(出血点或瘀斑),凝血酶原活动度 $\leq 30\%$,并 $>20\%$ 。

(3)晚期:有难治性并发症如肝肾综合征、消化道出血、严重出血倾向(注射部位瘀斑)。凝血酶原活动度 $\leq 20\%$,严重感染,难以纠正的电解质紊乱或Ⅱ度以上肝性脑病、脑水肿。

(二)肝功能衰竭与重型肝炎的关系

“重型肝炎”这一名词,国外用法不一,除法国学者称为“严重肝炎”(hepatite grave),日本学者称为“剧症肝炎”外,英美医学文献上常用“暴发型肝炎”(fulminant hepatitis)。重型肝炎(包括急性和亚急性)是否即等于英美文献中的暴发型肝炎,还有两种不同的意见,一种意见认为暴发型肝炎相当于国内的急性重型肝炎,而不同于亚急性重型肝炎;另一种意见认为,在去除了慢性重型肝炎以后,国内的重型肝炎即相当于国外的暴发型肝炎,仅有下列细小的差别,即国外的暴发型肝炎是属于暴发型肝衰竭的范畴,其病因除病毒性肝炎外,还有药物、中毒等的原因,而且国外对暴发型肝衰竭的诊断标准,特别是起病后肝衰竭出现的期限与国内亚急性重型肝炎相似。

(三)关于“慢加急”的急性肝衰竭和后发性肝衰竭(LOLF)

在慢性肝病基础上发生的肝衰竭的命名尚存在问题。Shorlock 将慢性酒精性肝病基础上发生的肝衰竭者命名为“慢加急”(Acute-On-Chronic, AOC),以后被延伸至各种慢性肝病基础上发生的急性肝衰竭。日本学者不赞成 AOC 的命名,认为 AOC 不能包括所有慢性肝病基础上的肝衰竭,因为除了急性肝衰竭的急性和亚急性型之外,还有 LOHF,起病 8~24 周发生肝性脑病称之为后发病的肝衰竭(缓发型)(late onset hepatic failure)。我国在重型肝炎肝衰竭的分类中无这种分类法。而将慢性肝病或肝硬化基础上发生的亚急性肝衰竭常称为慢性重型肝炎。

第二节 急性肝功能衰竭的病因

引起暴发型肝衰竭的病因很多,包括感染、药物诱导、代谢性及其他原因。

一、病毒感染

任何病毒都可引起病毒性肝炎,偶尔可引起暴发型肝炎,不同的病毒因子引起的 AHF 发生率是不同的,以乙型肝炎病毒感染(HBV)最常见。

(一)HAV 与 AHF

甲型肝炎病毒(HAV)极少引起急性肝衰竭(AHF),它更易发生在过分拥挤和卫生情况差的城市,暴发过程的危险性随着年龄的增长而升高,与其他病毒重叠感染或混合感染时,更易产生急性肝功能衰竭。

(二)HBV

乙型肝炎病毒(HBV)感染在远东地区特别常见,这是因为乙型肝炎病毒携带率较高。而在英国 HBV 感染率 $<1\%$,较为少见,由 HBV 引起的 AHF 通常在临床症状出现

时病毒复制减少或停止。表面抗原(HBsAg)迅速清除,表现为感染的标记是血清中核心抗体的IgM(抗HBc-IgM)。是否在男性同性恋患者更易发生暴发型肝炎还不清楚。慢性HBV携带者重叠丁型肝炎时极易发生AHF,并在一组静脉药瘾者和性接触者有HBV和HDV混合感染发生暴发型病程。暴发型乙型肝炎也能发生在接受免疫抑制治疗后的HBV感染的再活动。近年来,由分子生物学技术证实变异株的重要性,严重的HBV感染是否会发生AHF是有争论的。以前认为HBV-DNA前C区的变异,产生终止密码,停止产生HBeAg,HBeAg缺失可提高宿主对感染肝细胞的免疫反应,引起ALF。Carman等首次证明大部分暴发型乙型肝炎其e抗原(HBeAg)阴性是核前区病毒的突变,而HBsAg阳性的病人是野生株病毒,因此由核前区突变引起的暴发型肝炎是由于突变株的传入而不是野生株病毒迅速突变,在许多研究中突变株的病毒感染和暴发型肝炎之间无关。

(三)HCV

丙型肝炎引起的AHF在西方国家较少见,在系列研究中仅有个别报道,而在日本证明一半以上的急性或亚急性肝衰竭病人有丙型肝炎病毒。在另一报道中,在许多由HBV引起的ALF中观察到HCV-RNA的双重感染并提示预后差。法国的研究结果是相同的,几乎有一半HBsAg阳性的ALF病人的血清中能检测出HCV-RNA。台湾报道在40%~50%的暴发型病毒性肝炎患者中能检测到HCV-RNA。

(四)HEV

戊型肝炎在亚热带地区常见,并在妊娠妇女病死率高。

(五)HGV

有学者认为HGV与HCV相同,同属黄病毒科,主要通过注射途径也可通过性和垂直传播。到目前为止,还未肯定它是暴发型病毒性非甲-非戊的病原。在日本最近的研究中,6例ALF中3例血清中有HGV存在的阳性信号。

(六)TTV

TTV最初是从日本输血后非甲-非庚型肝炎患者血清中发现,它可通过注射和肠道途径传播,正像HGV一样,近来研究认为它不是发生暴发型肝炎的一个原因。

(七)SEN-V

SEN是一种新的DNA病毒,是从人类免疫缺陷病毒感染的药瘾者血浆中分离出来的。在美国首次分离证实与输血有关的12例中有10例SEN-V阳性,关于这一病毒是否会引起暴发型肝炎还需继续观察。

(八)其他病毒

除了肝炎病毒外,其他病毒也可引起AHF。首先是疱疹病毒,有人报道疱疹病毒引起致死肝炎,现知I型单纯疱疹病毒(HSV1)、II型单纯疱疹病毒(HSV2)与水痘带状疱疹病毒(VZV)等三种病毒是高度细胞致病性的,能引起肝脏大块坏死,迄今已有多起报道HSV或VZV引起弥漫性肝炎的死亡病例。其次是巨细胞病毒(CMV)和EB病毒,这两种病毒对肝细胞的致病作用较弱,通常极少引起严重的肝细胞坏死,但CMV在新生儿或婴幼儿中常可引起严重型肝炎而死亡。

二、药物中毒引起的急性肝衰竭

约有 800 种以上的药物可引起肝病,临床上可出现无症状的转氨酶升高,也可引起急性的肝衰竭,约有 2%~3% 病例有黄疸,10%~20% 可引起急性肝衰竭。氟烷、异烟肼、醋氨酚等是最常见用药,特别是异烟肼与利福平联合应用,其次为苯妥英钠、甲基多巴,较少的有三氟溴氯乙烷、烟酸、非类固醇抗炎药,单胺氧化酶抑制剂和磺胺有引起急性肝衰竭的报道。毒蕈中毒引起的 ALF 在法国很常见,伴有全身出汗、呕吐和腹泻等表现。

三、代谢紊乱与急性肝衰竭

代谢引起的急性肝衰竭较少见。

(一)肝豆状核变性

肝豆状核变性引起的急性肝衰竭中年龄一般偏轻,小于 20 岁,多数可见 Kayser-Fleischer 环,常有 Coombs 试验阴性的溶血性贫血,胆红素水平明显升高及血清转氨酶轻度升高。Berman 等研究表明,在肝豆状核变性引起的急性肝衰竭患者中,碱性磷酸酶与总胆红素比率小于 2.0,其灵敏度和特异性好,但未被他人研究证实。

(二)妊娠脂肪肝

妊娠脂肪肝可在妊娠后期引起急性肝衰竭,多数患者提早分娩后可阻止它的发生,常用为剖宫产术,也有应用原位肝移植获成功的报告。

(三)Budd-Chiari 综合征

Budd-Chiari 综合征常为血栓形成致肝脏大静脉或下腔静脉阻塞,而肝静脉闭塞病则为小叶中心静脉阻塞,常与化疗、放疗有关,由动脉供血不足引起的缺血性肝炎也可导致急性肝衰竭。

(四)肿瘤

恶性肿瘤细胞的弥漫性浸润也可导致急性肝衰竭,这类疾病包括淋巴瘤、急性白血病、恶性组织细胞病等,其他少见的有弥漫性结核等。

四、其他原因所引起的

急性肝衰竭

自身免疫性肝炎、毒蕈、部分肝切除术、肝脏原发性及转移性肝肿瘤等也可引起急性肝衰竭。

根据英国皇家学院报道,在 1993~1994 年入院的急性肝衰竭共 331 例,他们的病原学见表 1-3。

在我国约 85%~90% 暴发型肝衰竭是由暴发型肝炎引起的。在欧美,除英国外,情况也

表 1-3 331 例急性肝衰竭住院病人的病原学分类

醋氨酚过量	250 例
病毒性肝炎	
甲型	8 例
乙型	8 例
非甲乙丙丁戊	28 例
非特异性药物反应	7 例
其他原因:Wilson disease	3 例
妊娠脂肪肝	7 例
淋巴瘤/肿瘤浸润	7 例
菌血症	2 例
Budd-Chiari	5 例
(肝静脉闭塞)	
多种多样情况	6 例