



肝 功 能 衰 竭

L I V E R F A I L U R E

主编

顾长海

王宇明



人民卫生出版社

257
601

116791

肝 功 能 衰 竭

Liver Failure

主 编 顾长海 王宇明

主 审 张定凤

学术秘书 于乐成 何登明

编 写 者

第三军医大学	顾长海	王宇明	毛 青	郝 飞	王英杰
	张绪清	张 瑞	王小红	陈耀凯	于乐成
	何登明	宋志强	雷 虹		
第一军医大学	汪能平	周福元			
第二军医大学	周明行	倪 武	周长林		
第四军医大学	周永兴	聂青和			
上海第二医科大学	陆志椽	周霞秋	徐晓刚		
重庆医科大学	郭树华	周卫平			
华西医科大学	雷秉钧	王锦蓉	刘自光		
山西医科大学	韩德五				
南京医科大学	贾辅忠	周东辉			
解放军302医院	张玲霞	邹正升			
成都军区总医院	蒋明德	曾维政	解方为		
解放军81医院	许家璋	刘国璋			
空军广州医院	余宙耀	彭齐荣	李灼亮		
海南省人民医院	贾 杰	陈所贤	肖芙蓉		

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目(CIP)数据

肝功能衰竭/顾长海等主编. - 北京:
人民卫生出版社, 2002
ISBN 7-117-04711-9
I. 肝… II. 顾… III. 肝疾病: 功能性疾病—诊疗
IV. R575.3
中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2002) 第 005079 号

肝 功 能 衰 竭

主 编: 顾长海 王宇明
出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 67616688)
地 址: (100078) 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼
网 址: <http://www.pmph.com>
E - mail: pmph@pmph.com
印 刷: 北京市安泰印刷厂
经 销: 新华书店
开 本: 787×1092 1/16 印张: 51.75
字 数: 1187 千字
版 次: 2002 年 3 月第 1 版 2002 年 3 月第 1 版第 1 次印刷
标准书号: ISBN 7-117-04711-9/R·4712
定 价: 90.00 元
著 作 权 所 有, 请 勿 擅 自 用 本 书 制 作 各 类 出 版 物, 违 者 必 究
(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

前 言

肝功能衰竭是一重要的临床综合征，其概念、分类、病因学、发病机制、病理改变、临床特点、诊断、预后判断和治疗等方面近年来均取得了相应的进展。肝功能衰竭在总体上可分为“急性肝（功能）衰竭”和“慢性肝（功能）衰竭”。在我国，急性肝衰竭主要是“病毒性肝炎肝功能衰竭”，即“重型肝炎”；慢性肝衰竭主要是“失代偿肝硬化伴慢性肝性脑病”。

当前，不少学者认为，急性肝衰竭既可发生在急性肝病的基础上，也可发生在慢性肝病的基础上，这种思维的更新很好地解决了我国常见的“慢性重型肝炎”的归属问题。现已认识到，肝细胞凋亡和肝细胞坏死是肝细胞死亡的两大重要形式，两者均参与肝功能衰竭的形成。体内肝炎病毒的清除和肝细胞的免疫病理损伤并非同步。肠源性内毒素血症诱发的、以肿瘤坏死因子 α (TNF α)为核心的细胞因子网络所致的介质病 (mediator disease) 在加重肝功能衰竭及肝外脏器损伤方面的作用，近年来得到高度重视。外周血单个核细胞 (PBMC)，特别是 T 淋巴细胞所发生的“激活诱导性细胞死亡 (AICD)”与肝功能衰竭的关系，已开始引起学者们的注意。免疫抑制诱导性暴发性肝衰竭/纤维淤胆性肝炎 (FCH) 的存在，提示在特定的条件如严重的全身免疫抑制状态下，乙型肝炎病毒 (HBV) 等可直接引起肝细胞损伤甚至肝功能衰竭，表明 HBV 等肝炎病毒的所谓“非致细胞病变特性”应当是一个相对的概念。肝性脑病、腹水和凝血功能障碍应看作是肝功能衰竭的固有表现，而不是并发症。早期发现和及时治疗是提高急性肝衰竭患者存活率的关键。目前已开发出多种新的治疗肝损害和肝功能衰竭的药物，所有这些药物均应在积极合理的基础支持治疗上有选择地应用。新的抗病毒和免疫调控疗法对重型肝炎可能有一定治疗价值。新型生物人工肝支持系统和肝移植是治疗中晚期肝功能衰竭的必要和主要手段。重型肝炎的病死率仍然很高，如何从根本上解决这一难题依然任重道远。

总之，本书既阐述了与肝功能衰竭密切相关的基础知识，又紧扣临床；既有历史回顾和现状介绍，又有最新进展，内容系统全面，目的是为广大读者提供对肝功能衰竭全方位、多层次、立体式的认识。因此，本书既是感染病科、消化内科、肝胆外科等临床学科各级医师必备的工具用书，也是医学院校和科研机构相关专业的研究人员、研究生和本科生等的重要参考用书。

本书以中国人民解放军重点学科——第三军医大学西南医院全军感染病研究所为主体，特邀军内外有关知名专家学者共同编写。我国著名肝病学家张定凤教授在百忙中对本书的内容进行了全面审阅并提出了不少宝贵意见。在此，对他们的鼎力支持和热心帮

助表示由衷的感谢！学术秘书于乐成同志参与了本书总体结构的规划、提纲的拟定，承担了大部分插图的绘制、文句的校对和多个章节的撰写；何登明同志承担了众多文字的校对和中英文索引的编排等工作。对两位秘书的辛勤劳动表示衷心的感谢！

书中部分章节的少量内容存在必要的重复，旨在保证这些章节本身也能体系完整，不妨碍全书内容的逻辑性和系统性。由于各位参编者的写作风格和学术造诣不一，加之主编者的学识水平所限，书中内容和观点可能存在不当及疏漏之处，祈望有关专家和广大读者批评斧正。

顾长海 王宇明

2002年2月于重庆

内 容 简 介

本书从临床实用出发,根据参编专家、学者数十年积累的经验和资料,并结合国内外文献编写而成。它全面系统地介绍了急、慢性肝功能衰竭的基础理论和临床专门知识,并力求反映近十年来国内外相关研究的最新成就。全书共分8篇、40章,内容新颖、详实、通俗、实用、可读性强,对从事感染病学、消化病学、肝胆病学、儿科学、急救医学及其它相关学科研究与临床工作人员均有重要参考价值。

目 录

第一篇 概念、分类、病因

第一章 概念和分类	3
第一节 国外肝功能衰竭概念和分类.....	3
第二节 国内重型肝炎诊断标准研究概况及述评.....	9
第三节 我们对肝功能衰竭分类的最新建议案.....	11
第二章 病因学	15
第一节 肝炎病毒感染.....	16
第二节 药物.....	34
第三节 免疫抑制因素.....	44

第二篇 肝损伤相关基础知识

第三章 肝细胞死亡的类型和机制	49
第一节 肝细胞坏死.....	49
第二节 肝细胞凋亡.....	66
第四章 免疫分子、细胞因子、化学介质与肝损伤	75
第一节 细胞间粘附分子-1/淋巴细胞功能相关抗原-1 与肝细胞 免疫损伤.....	75
第二节 Th1 型和 Th2 型细胞因子与肝损伤.....	84
第三节 肿瘤坏死因子 α 与肝损伤.....	93
第四节 白细胞介素 12 与肝损伤.....	100
第五节 白细胞介素 18 在肝损害中的作用.....	106
第六节 其它重要炎性细胞因子和化学介质与肝损害.....	110
第五章 内毒素血症与肝功能衰竭	118
附一: Shwartzman 反应与急性肝衰竭.....	135
附二: 内毒素天然增敏系统和解毒物质.....	139

第三篇 发病机制、病理学改变

第六章 病毒性肝炎肝功能衰竭发病机制	151
第一节 乙型肝炎肝功能衰竭发生机制早期著名假说	151
第二节 T细胞毒致乙型肝炎肝坏死机制	153
第三节 以肿瘤坏死因子为核心的炎性细胞因子网络致乙型肝炎肝坏死机制	155
第四节 细胞毒性T细胞介导的乙型肝炎肝细胞凋亡	158
第五节 乙型肝炎病毒感染时病毒清除与肝细胞免疫病理损伤并非同步	162
第六节 乙型肝炎病毒基因变异与乙型肝炎肝功能衰竭的联系	169
第七节 病毒负荷与乙型肝炎肝功能衰竭的关系	176
第八节 淋巴细胞激活诱导性细胞死亡与病毒性肝炎肝功能衰竭	177
第九节 免疫抑制诱导性暴发性肝衰竭发病机制	184
第十节 非乙型病毒性肝炎肝功能衰竭发病机制	188
结语	190
第七章 慢性肝功能衰竭发病机制	192
第八章 药物性肝功能衰竭发病机制	202
第九章 肝性脑病发生机制	208
第十章 凝血功能障碍发生机制	220
第一节 凝血系统功能障碍	220
第二节 纤维蛋白溶解系统活化	227
第三节 血小板功能、结构变化及意义	234
第十一章 腹水的发生机制	243
第十二章 病理改变	252
第一节 基本病理变化	252
第二节 病毒性肝炎肝功能衰竭肝脏病理形态学的演变过程	259
第三节 暴发性肝衰竭肝脏病理变化的多样性	263
第四节 免疫抑制诱导性暴发性肝衰竭病理特征	270

第四篇 临床表现、主要并发症

第十三章 临床表现	275
第一节 基本临床表现	275
第二节 肝性脑病的临床表现	277

第三节	腹水的临床表现	282
第四节	凝血功能障碍的临床表现	284
第五节	免疫抑制诱导性暴发性肝衰竭/纤维淤胆性肝炎的临床特点	284
第十四章	中枢神经系统并发症	287
第一节	脑水肿和脑疝	287
第二节	颅内大出血	301
第十五章	心脏和血管系统并发症	305
第一节	心脏本身损害	305
第二节	高动力循环	308
第十六章	呼吸系统并发症	317
第一节	肺部感染、出血、急性心源性肺水肿	317
第二节	肝-肺综合征	318
第三节	肝性胸水	323
第四节	急性非心源性肺水肿	325
第十七章	消化系统并发症	333
第一节	上消化道出血	333
第二节	肝性胃肠病	338
第十八章	泌尿系统并发症	351
第一节	肝肾综合征	351
第二节	肾小管性酸中毒	363
第十九章	水电解质紊乱和酸碱失衡	365
第一节	肝功能衰竭时水代谢障碍和电解质代谢紊乱	365
第二节	肝功能衰竭时的酸碱失衡	369
第二十章	继发感染	376
第一节	继发感染一般发生机制	376
第二节	常见继发感染类型及诊断	378
第三节	自发性细菌性腹膜炎	381
附:	原无腹水的重型病毒性肝炎合并自发性细菌性腹膜炎	387
第二十一章	全身炎症反应综合征、多器官功能障碍综合征和多器官功能衰竭	391
第一节	全身炎症反应综合征	391
第二节	多器官功能障碍综合征和多器官功能衰竭	402

第五篇 其它肝功能衰竭相关综合征

第二十二章 妊娠急性脂肪肝	411
第二十三章 Reye 综合征	418
第二十四章 新生儿急性肝衰竭与线粒体细胞病	426
第二十五章 儿童先天性和获得性高氨血症与肝性脑病	434
第二十六章 Wilson 病与肝功能衰竭	447

第六篇 实验室诊断和其它辅助诊断

第二十七章 实验室诊断和其它辅助检查	457
第一节 病原学检查	457
第二节 肝功能检查	466
第三节 凝血功能检查	471
第四节 血氨及氨基酸检查	479
第五节 血浆内毒素及中分子物质检查	483
第六节 血浆电解质和酸碱平衡检查	485
第七节 脑电图检查和影像学检查	489
第八节 肝脏穿刺活体组织检查术	494

第七篇 诊断、鉴别诊断、预后

第二十八章 诊断和鉴别诊断	499
第一节 诊断	499
第二节 鉴别诊断	507
第二十九章 预后	513
第一节 影响预后的因素分析	513
第二节 血清 Gc 蛋白变化的预后意义	528

第八篇 治疗学

第三十章 肝功能衰竭内科治疗总述	537
第三十一章 主要药物治疗及评价	552

第一节	抗病毒疗法	552
第二节	免疫调控疗法之一：胸腺素 α_1 在治疗重型肝炎中的应用	557
第三节	免疫调控疗法之二：环孢素 A 和干扰素的联合应用	559
第四节	免疫调控疗法之三：秋水仙碱治疗重型肝炎	565
第五节	抗内毒素疗法	570
第六节	肝细胞再生刺激因子治疗重型肝炎的评价	580
第七节	重组人生长激素对肝功能衰竭等的治疗价值	587
第八节	前列腺素 E 疗法	590
第九节	谷胱甘肽在肝病中的应用	598
第十节	N-乙酰半胱氨酸在肝功能衰竭治疗中的应用	604
第十一节	富含纤维连接蛋白冷沉淀制剂的治疗作用	607
第十二节	胰高糖素-胰岛素疗法	612
第十三节	抗凝血酶 III 治疗暴发性肝衰竭	619
第十四节	脂肪乳剂在严重肝病时的应用价值	623
第三十二章	免疫抑制诱导性暴发性肝衰竭的治疗	634
第三十三章	药物性肝功能衰竭的治疗	637
第三十四章	肝性脑病的治疗	640
第三十五章	腹水的治疗	648
第三十六章	凝血功能障碍的治疗	654
第三十七章	主要并发症的治疗	658
第一节	中枢神经系统并发症的治疗	658
第二节	心脏和血管系统并发症的治疗	660
第三节	呼吸系统并发症的治疗	665
第四节	消化系统并发症的防治	669
第五节	泌尿系统并发症的治疗	674
附：	连续性肾脏替代治疗	676
第六节	水、电解质紊乱和酸碱失衡的治疗	680
第七节	继发感染的治疗	682
第八节	全身炎症反应综合征（SIRS）的治疗	688
第三十八章	人工肝支持系统	693
第一节	人工肝的类型	693
第二节	物理型人工肝	694
第三节	中间型人工肝	700

第四节 生物型人工肝·····	705
第五节 人工肝研究展望·····	722
第三十九章 肝移植和肝细胞移植·····	725
第一节 同种肝移植在肝功能衰竭治疗中的应用·····	725
第二节 同种肝移植后病毒复发感染的抗病毒治疗·····	740
附：肝移植术后乙型肝炎再感染、复发的诊断标准及预防意见·····	753
第三节 异种肝移植·····	754
第四节 肝细胞移植·····	756
第四十章 肝功能衰竭病人的护理·····	766
附录一 《病毒性肝炎防治方案》·····	777
附录二 索引（中文）·····	793
附录三 索引（英文）·····	807

第一篇

概念、分类、病因

11

12

13



第一章

概念和分类

“肝功能衰竭”简称“肝衰竭 (liver failure 或 hepatic failure)”，其概念和分类国内外尚不一致。国外将其分为“急性肝衰竭 (acute liver failure 或 acute hepatic failure)”和“慢性肝衰竭 (chronic liver failure 或 chronic hepatic failure)”两大类；急性肝衰竭主要由病毒性肝炎等急性肝损害病情恶化所引起；慢性肝衰竭主要由失代偿性肝硬化发展而来。

第一节 国外肝功能衰竭概念和分类

一、急性肝衰竭

急性肝衰竭是一种临床综合征。引起急性肝衰竭的病毒性肝炎国内称为重型肝炎。

(一) 西方国家肝病学术界的意见

关于急性肝衰竭的定义和命名，至今未获统一。早年所用的名称比较混乱，发病急骤者称为“急性肝萎缩”、“急性致死性肝炎”或“急性肝坏死”等；发病较缓者称为“亚急性肝萎缩”、“亚慢性肝萎缩 (subchronic atrophy of the liver)”、“亚急性致死性肝炎”或“亚急性肝坏死”等，这些诊断名称已被淘汰。至于病毒性肝炎引起的肝功能衰竭，1944年 Lucke 等最早称“致死性流行性肝炎 (fatal epidemic hepatitis)”，接着将其分为“暴发型 (fulminant form)”和“亚急性型 (subacute form)”两型，同时发现与二者相对应的肝组织学变化，即大块肝坏死 (massive hepatic necrosis) 和亚大块肝坏死 (submassive hepatic necrosis)。根据一组病例约半数死于发病 10 日内，他们将暴发型致死性流行性肝炎描述为：一种快速的类似暴风骤雨的临床过程 (a sharp and stormy clinical course)。

1970年，Trey 等提出“暴发性肝衰竭 (fulminant hepatic failure, FHF)”这一名称，其定义包括四方面内容：①是一种有潜在可逆性的综合征；②由严重肝损害所致；③出现首发症状 8 周内发生肝性脑病；④既往没有肝脏病史。该定义被全世界广泛采用，一直沿用至今。

1986年, Gimson等以“急性肝衰竭(acute hepatic failure)”取代暴发性肝衰竭, 并提出了“迟发性肝衰竭(late onset hepatic failure, LOHF)”的概念, 其定义是急性肝脏病起病8~24周发生肝性脑病和其它肝功能衰竭表现。这一名称是以Trey等FHF定义为基础补充提出的, 即将急性肝衰竭分为前、后两部分, 以发病8周为时限, 在此时限前发生肝性脑病者为FHF, 在此时限后发生肝性脑病者为LOHF。虽然他们的LOHF病人均有肝性脑病, 但脑水肿发生率比FHF少得多, 凝血酶原时间延长较轻, 而肝肾综合征发生率较高。这些差别可能与肝功能恶化速度较慢及病程较长有关。在肝组织学方面, LOHF肝小叶炎性细胞浸润、亚大块肝坏死、亚急性肝炎伴架桥坏死及淤胆均很多见, 存活病例半数以上已形成慢性活动性肝炎(CAH); 而病毒性FHF肝内炎性细胞浸润较少, 存活者肝组织学常能完全恢复。

也是1986年, Bernauau等将急性肝衰竭定义为“快速进展的严重肝细胞功能损害, 肝源性凝血因子, 特别是因子II(凝血酶原)和因子V(前加速素, proaccelerin)血浆含量下降至50%以下”。急性肝衰竭如果发生肝性脑病, 则称为“暴发性肝衰竭(fulminant liver failure, FLF)”或“亚暴发性肝衰竭(subfulminant liver failure, SFLF)”。FLF是指黄疸出现2周内发生肝性脑病的急性肝衰竭, 其肝性脑病发生早而迅猛; 发生FLF的急性病毒性肝炎称为暴发性肝炎。SFLF是指黄疸出现2~12周发生肝性脑病的急性肝衰竭, 其肝性脑病发生较缓; 发生SFLF的急性病毒性肝炎称为亚暴发性肝炎。这种分型法的重要性在于: ①能准确地反映急性肝衰竭的不同进程; ②FLF和SFLF不仅发生肝性脑病前的病程不同, 而且临床表现也迥异, 例如脑水肿前者比后者多见, 腹水前者比后者少见; ③FLF和SFLF的病因不尽相同。

1993年, O'Grady等主张将急性肝衰竭再分为“超急性”、“急性”、“亚急性”3型。

1. 超急性肝衰竭(hyperacute liver failure, HALF) 指临床出现黄疸7天内发生肝性脑病者。本型尽管脑水肿发生率高, 但经积极内科治疗, 其中相当一部分可以存活, 抢救的关键是控制脑水肿。

2. “急性”肝衰竭(acute liver failure, ALF) 指临床出现黄疸8天至4周发生肝性脑病者。“急性”系与“超急性”、“亚急性”相比较而言。脑水肿发生率也较高, 但如不进行肝移植, 预后明显较差。本型命名存在明显缺陷, 因字面上与“急性肝衰竭”的总名称完全相同, 容易混淆。

3. 亚急性肝衰竭(subacute liver failure, SALF) 指临床出现黄疸4周以上、12周内发生肝性脑病者。本型脑水肿发生率较低, 但预后很差, 是肝移植的主要备选对象。O'Grady等认为, 这种命名有助于不同临床类型患者的处理, 使临床治疗对照试验的设计和疗效解释标准化。

(二) 日本肝病学术界研究简况

英文“fulminant hepatitis”, 中文译为“暴发性肝炎”, 日文译为“剧症肝炎”。故“暴发性肝炎”和“剧症肝炎”的含义完全相同。

1991年, 高桥等将剧症肝炎的诊断标准规定为: 出现肝炎症状2个月(8周)内发

生Ⅱ度以上肝性脑病、血浆凝血酶原活动度低于40%、肝活检或尸解证明有大块或亚大块肝坏死的急性病毒性肝炎。并根据肝性脑病发生的速度再分为急性型和亚急性型。

1. 剧症肝炎急性型(fulminant hepatitis, acute form, FH<A>) 指发病10日内发生肝性脑病者。

2. 剧症肝炎亚急性型(fulminant hepatitis, subacute form, FH<S>) 指发病10日后发生肝性脑病者。

1995年,武藤等在剧症肝炎的基础上提出“重症肝炎(severe hepatitis)”的概念,特点是符合急性肝衰竭的基本条件而无明显肝性脑病(I级或I级以下),其下又分为急性肝炎重症型和亚急性肝炎(非脑病型和肝萎缩型)。并增加迟发性肝衰竭(LOHF)与剧症肝炎并列。

(三) 国际肝病研究协会专题委员会推荐意见(1999年发表)及述评

西方国家由肝炎病毒感染所致的严重肝炎较少见,而药物和毒品引起的肝功能衰竭较常见,故主要从肝功能衰竭角度进行研究,绝少有“重型肝炎”的表述。自从1970年Trey提出暴发性肝衰竭(FHF)概念以来,相继有许多学者建议对肝功能衰竭的分型进行修改补充。或主张修改FHF的发病时间限定,或另外提出亚暴发性肝衰竭(SFLF)、迟发性肝衰竭(LOHF)、超急性肝衰竭(HALF)、急性肝衰竭(ALF)、亚急性肝衰竭(SALF)等分型命名。目的主要是便于判断预后和选择肝移植适应证。然而各种分型命名或显繁琐,或概念欠清,而且时间限定上互不衔接。各种分型都强调肝性脑病是诊断肝功能衰竭的必备条件,然而凝血酶原时间、因子V和测定颅内压已公认是诊断肝功能衰竭的早期可靠指标,把肝性脑病作为诊断肝功能衰竭的必备条件或唯一指标显然是不恰当的。为了统一各种不同意见,1996年10月26日在印度新德里召开的国际肝病研究协会专题委员会(International Association for the Study of the Liver Subcommittee, IASLS)对肝功能衰竭推荐了新的分型和命名(推荐书发表于Journal of Gastroenterology and Hepatology, 1999, 14:403-404)。出席会议者有印度Tandon B、法国Bernauau J、英国O'Grady J、南非Krisch RE、台北Liaw YF、日本Okuda K等著名肝病专家,其中Bernauau J、O'Grady J和Okuda K在肝功能衰竭研究方面曾作出重大贡献,因此这次会议具有一定的代表性。会议推荐书认为肝功能衰竭的分型和命名应统一、简单、明了,易被全世界初级医师理解和掌握,因为患者最先接触的是初级医师而不是肝病专家。其基本意见是将急性肝脏病引起的肝功能衰竭分为“急性肝衰竭(AHF)”和“亚急性肝衰竭(SAHF)”。AHF和SAHF作为两个独立体,而不是一个综合征的两个亚型。

1. AHF 起病4周内出现的肝功能衰竭,以肝性脑病为主要特征,其中起病10日内发生肝性脑病者称为超急性肝衰竭(HAHF),起病10日至4周发生肝性脑病者又称为暴发性肝衰竭(FHF)。

2. SAHF 起病4周至24周出现的肝功能衰竭,以腹水或肝性脑病为主要特征。

病因包括HAV、HBV、HCV、HDV、HEV和其它病毒以及药物、毒品等。诊断必须标明病因,如乙型肝炎-SAHF。