

难治性 肝炎

的诊断与治疗

主编 / 杨金龙

上海科学技术出版社

难治性肝炎的诊断与治疗

主 编 杨金龙
副主编 韩永年 傅善来
编写者 郑水根 汤 群 漏得宝
许永华 庄忠俭

上海科学技术出版社

图书在版编目 (C I P) 数据

难治性肝炎的诊断与治疗 / 杨金龙主编. — 上海: 上海科学技术出版社, 2002.8

ISBN 7-5323-6494-1

I. 难... II. 杨... III. ①病毒性肝炎 - 诊疗 ②肝
疾病 - 诊疗 IV. ①R512.6 ②R575

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2002) 第027433号

上海科学技术出版社出版发行

(上海瑞金二路 450 号 邮政编码 200020)

常熟市兴达印刷有限公司印刷 新华书店上海发行所经销

2002 年 8 月第 1 版 2002 年 8 月第 1 次印刷

开本 787 × 1092 1/32 印张 12.25 字数 268 000

印数 1—7 000 定价: 18.00 元

本书如有缺页、错装或损坏等严重质量问题,
请向本社出版科联系调换

内 容 提 要

本书在扼要介绍肝脏的解剖、生理、病理生理和肝炎病理后,针对临床一线医师的需要,详细介绍各型病毒性肝炎的病原学、流行病学、发病机制、临床表现和诊断。系统介绍各种非病毒性肝损伤,如酒精性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎、缺血性肝炎、药物性肝炎、自身免疫性肝炎和输血相关性肝炎,是本书的特色之一。本书的另一重点是肝炎治疗学的介绍。从一般保肝药物、免疫调节药物、干扰素和核苷类药物四个方面详细阐述病毒性肝炎的治疗,同时介绍了一般同类书籍不常见的饮食治疗和心理治疗。在难治性肝炎方面,主要介绍病毒性肝炎高胆红素血症、抗 HBe 阳性乙型肝炎、复发性或起初无应答的乙型和丙型肝炎以及暴发性肝炎的治疗。

本书以“实用”为宗旨,以最新资料阐述包括病毒性肝炎在内的各种肝炎的临床问题,为一、二级医院传染病科医师和内科医师提供一本实用临床参考书。

主 编 简 介

杨金龙,1941年出生,上海市人。

1964年毕业于上海第二医学院医疗系。

享受国务院特殊津贴专家。

现任上海市第八人民医院传染病科主任、肝病研究室主任、主任医师、教授。

上海市医学会传染病和寄生虫病学会委员兼秘书

上海市中医药学会肝病专业委员会委员

上海市徐汇区医药卫生学会常务理事

上海市医学领先专业难治性肝炎特色专科负责人

《中国新药与临床》杂志编委

曾获上海市科技进步三等奖(第一完成人,2001年度),上海市徐汇区科技进步一等奖(第一完成人,1995~1996年度)。

长期从事肝病的临床研究,擅长治疗慢性乙型肝炎和各型肝炎的黄疸。

序

病毒性肝炎是当今世界流行最广的传染病之一,仅乙型肝炎已被世界卫生组织列为全球第九大引起死亡的疾病。我国为肝炎的高发区,乙肝病毒携带者高达 1.2 亿,占全球感染总数的 1/3。此外,尚有 3 000 万以上丙肝病毒感染者和 3 000 万慢性肝炎患者,其中部分患者经久不愈,最终发展为肝纤维化进而肝硬化,甚至导致肝癌。每年因病毒性肝炎造成的经济损失达 500 亿人民币;因肝病死亡者 30 万以上。肝炎已成为一个重要的公共卫生问题。

自 1967 年发现澳大利亚抗原,次年明确为乙肝病毒后,极大地推动了病毒性肝炎的研究,在病毒学及分子生物学、血清学、流行病学、病理学、临床学及预防学等方面都取得了令人瞩目的进展,至少有甲、乙、丙、丁和戊型 5 种肝炎已被确认。而干扰素及拉米夫定的问世,对慢性乙肝的抗病毒治疗带来了鼓舞与希望。

由于对慢性肝炎、肝硬化及重型肝炎的发病机制尚未完全阐明,因而对肝炎的有效防治尚存在不少难点,如“难治性肝炎”,这一名称最早见于日本文献,但尚无确切、完整的定义,通常指慢性乙型和丙型肝炎长期转氨酶及(或)胆红素持续升高不降,或病毒复制指标久治不转阴,历时 6 个月以上,也有把失代偿性肝炎后肝硬化和重型肝炎出现肝功能衰竭者包括在内,对这些患者的治疗已成为临床亟待解决的疑难课题。

上海市第八人民医院传染病科主任杨金龙教授从事临床工作达 38 年,对病毒性肝炎的防治颇有造诣。近年来,作为上海市医学领先专业“难治性肝炎特色专科”的课题负责人,从难治性肝炎的角度对病毒性肝炎进行了锲而不舍的努力和有益的探索,结合文献和自己丰富的临床经验,结出了丰硕的成果——编写成《难治性肝炎的诊断与治疗》这部专著。在详细阐述各型病毒性肝炎的流行病学、发病机制和诊断的基础上,重点介绍和评价了国内外抗病毒、免疫调节和护肝药物治疗现状。此外,对非病毒性肝损伤,如酒精性肝炎、非酒精性脂肪肝、缺血性肝炎、药物性肝炎、自身免疫性肝炎和输血相关性肝炎等也作了简要介绍。

本书内容全面,深入浅出,基础结合临床,理论联系实际,是基层医院传染病科、内科、消化科医师与卫生防疫工作者等值得学习的一本实用参考书。本人有幸先读,颇有收益,欣然命笔,谨向读者推荐。

中国中西医结合学会肝病专业委员会副主任委员
上海市中西医结合学会肝病专业委员会主任委员

巫善明

2002.3

目 录

第一章 肝脏的解剖学与组织学	1
第一节 肝脏的解剖学	1
第二节 肝脏的组织学	2
第二章 肝胆的生理与病理	9
第一节 肝胆的生理与病理生理	9
第二节 黄疸及其鉴别诊断	16
第三节 病毒性肝炎的病理	29
第三章 肝炎的影像学	34
第一节 超声图像表现	34
第二节 CT扫描表现	38
第四章 肝炎的实验室检查和动态观察	41
第一节 肝细胞损伤的生化检查	41
第二节 病毒性肝炎的免疫学和核酸检查	52
第三节 肝损伤的诊断和动态观察	59
第五章 病毒性肝炎	72
第一节 甲型病毒性肝炎	72
第二节 乙型病毒性肝炎	83

第三节	丙型病毒性肝炎	125
第四节	丁型病毒性肝炎	140
第五节	戊型病毒性肝炎	150
第六节	其他病毒性肝炎	154
第六章	特殊类型的肝炎	160
第一节	新生儿和儿童病毒性肝炎	160
第二节	老年人病毒性肝炎	174
第三节	妊娠与肝炎	180
第四节	输血相关性肝炎	196
第五节	自身免疫性肝炎	205
第六节	缺血性肝炎	211
第七节	酒精性肝炎	219
第八节	非酒精性脂肪性肝炎	225
第九节	药物性肝炎	234
第七章	病毒性肝炎的肝外表现	250
第一节	病毒性肝炎时肾脏的病变	250
第二节	病毒性肝炎时心脏的改变	253
第三节	病毒性肝炎时血液学的改变	254
第四节	病毒性肝炎时消化系统的改变	257
第五节	病毒性肝炎时神经系统的表现	259
第八章	病毒性肝炎的治疗	263
第一节	一般药物治疗	263
第二节	免疫调节治疗	278
第三节	干扰素治疗	292

第四节	核苷类似物	308
第五节	饮食治疗	319
第六节	心理治疗	329
第九章	难治性肝炎的治疗	333
第一节	难治性肝炎高胆红素血症	333
第二节	难治性乙型肝炎	337
第三节	难治性丙型肝炎	342
第四节	肝功能衰竭的治疗	347
附录一	肝炎常用实验室检查一览表	354
附录二	肝病常用西药一览表	359
附录三	肝病常用中药一览表	366
参考文献		374

第一章 肝脏的解剖学与组织学

第一节 肝脏的解剖学

肝脏是人体最大的消化腺,也是一个贮血器官。色红褐,质柔且脆,易因暴力而破裂。成人肝重为体重的 $1/50 \sim 1/40$,长、宽、厚径为 $258\text{mm} \times 152\text{mm} \times 58\text{mm}$ 。

一、肝脏的位置

肝脏位于腹部的右季肋区和腹上区,小部分可达左季肋区。大部分为肋弓所覆盖,仅在腹上部左、右肋弓间露出,并直接接触腹前壁。肝脏的上界与膈穹隆一致。肝的右界自右腋中线肋弓最低点(第10肋)起,沿胸壁上行至第7肋连于上界,上界依膈呈上凸弧线,经右锁骨中线上第5肋间至剑胸结合,再由此点连至左锁骨中线稍内侧第5肋间。肝下界则与肝前缘一致,起自右肋弓最低点,沿右肋下缘左上行,至第8、第9肋间,斜行向左上经左侧第7、第8肋软骨结合处,连于上界左端。

二、肝脏的形态

肝脏呈楔形,右端圆钝厚、左端扁薄,有上、下两面,前、后、左、右四缘,并由镰状韧带分为左、右两叶。肝右叶大而厚,肝左叶小而薄。肝上面凸向膈,称为膈面。下面邻接许多

脏器,称为脏面。此面有略呈 H 形的沟。左侧纵沟窄而深,前部为肝圆韧带裂,后部为(脐)静脉韧带裂。右侧纵沟阔而浅,前部为胆囊窝,容纳胆囊;后部为腔静脉沟,有下腔静脉经过。腔静脉沟上端处有肝左、中、右静脉的短干注入下腔静脉,下端有肝小静脉注入下腔静脉,临床上常称此沟为第二肝门。连接左、右纵沟中部的横沟称为肝门,有肝(左、右)管、血管(肝固有动脉左、右支,门静脉左、右支)、神经和淋巴管等出入。这些结构由结缔组织包绕,共同构成肝蒂。

肝脏系由镰状韧带、冠状韧带、肝肾韧带、肝胃韧带和肝十二指肠韧带固定于膈和前腹壁。整个肝脏为由排列规则的胶原纤维组成的肝包膜(又称 Glisson 包膜)所覆盖。肝包膜在下腔静脉和肝门处最厚,环绕肝门处输入血管和肝管,并在肝内不同水平形成树枝状分叉进入肝实质作为支架,并成为血管、胆管、淋巴管和神经的外鞘。

(郑水根)

第二节 肝脏的组织学

一、肝组织结构单位

(一) 经典肝小叶

肝脏表面覆盖坚韧的被膜,由致密的结缔组织组成,并富有弹性纤维。在肝门外的结缔组织沿着肝门管道进入肝实质内,将肝分隔为许多肝小叶,为经典肝小叶(classic hepatic lobule),于 1883 年由 Kiernan 提出。成人肝脏有 50 万 ~ 100 万个肝小叶。肝小叶呈多角棱柱体,肝静脉的终末支中央静脉贯穿小叶长轴的中心。

肝细胞是构成肝小叶的最主要成分,肝细胞以中央静脉为中心呈放射状排列。单层肝细胞组成立体的板状结构,称为肝板(hepatic plate),切片上肝板呈索状,故又称为肝索(hepatic cord)。肝板中的肝细胞排列并不整齐,而是凹凸不平的,相邻肝板又互相吻合。小叶周围的一层环形肝板称为界板(limiting plate)。血窦介于肝板与肝板之间,并通过肝板上的孔互相连通。在相邻的两个肝细胞间,有胞膜凹陷,形成很细微的管道,称为胆小管或毛细胆管。胆小管以盲端起始于中央静脉附近,其主干在肝板内呈放射状伸向小叶的周边,并分支环绕每个肝细胞,在肝板内形成网状毛细胆管系统。

肝板间不规则腔隙为肝窦,大小不等,一般为 $9 \sim 12\mu\text{m}$ 。它们通过肝板上的孔而相互沟通成网。小叶间动、静脉的血液流经肝窦而后汇入中央静脉。

由结缔组织包绕的肝蒂内的脉管进入肝内就各呈树枝状分支,并在肝小叶间的结缔组织相伴而行,在切片中所见的脉管切面称汇管区或门管区、门脉区。

(二) 门管小叶

Mall 于 1906 年根据胆管和血管都是从门管区发出分支进入肝实质这一现象,提出以门管区为中心的小叶结构,称为门管小叶(portal lobule)。门管小叶呈三角形柱状体,其长轴与经典肝小叶一致,中心为胆管及其伴行血管,周围以其邻近的三个中央静脉的连线为界。门管小叶内的胆汁从周边流向中央,汇入小叶中央的胆管(即经典肝小叶的叶间胆管),故门管小叶的概念是强调肝外分泌功能的。

(三) 肝腺泡

Rappaport 于 1954 年提出的肝腺泡(hepatic acinus)概念更新了人们对肝脏结构和功能的认识。一个肝腺泡的立体形态

似橄榄,平面呈椭圆形,是以相邻两个肝小叶间的终末血管(终末门微静脉和终末肝微动脉)和胆管分支为中轴的,两侧以中央静脉为界的一个肝细胞实体团块,代表肝实质的最小结构和功能单位。肝腺泡的血液是从中轴流向外周,根据血流方向和获得营养的先后,将肝腺泡分为3个带;近中轴血管部分为1带,肝细胞优先获得富于氧和营养成分的血液供应,细胞代谢活跃,再生能力强;近中央静脉的外侧部位为3带,血供和营养最差,肝细胞对某些有害物质的敏感性增强,易发生病理损害,肝细胞再生能力也最弱;1带和3带中间部分为2带,肝细胞状况介于1带和3带之间。以汇管区为中心向外至中央静脉,又将肝腺泡划分为A、B、C三个区(图1-1)。B、C两区从终末血管的较多分支直接获得较好的血液供应;A区靠近门管区,因终末血管的分支少而肝细胞血供较差。

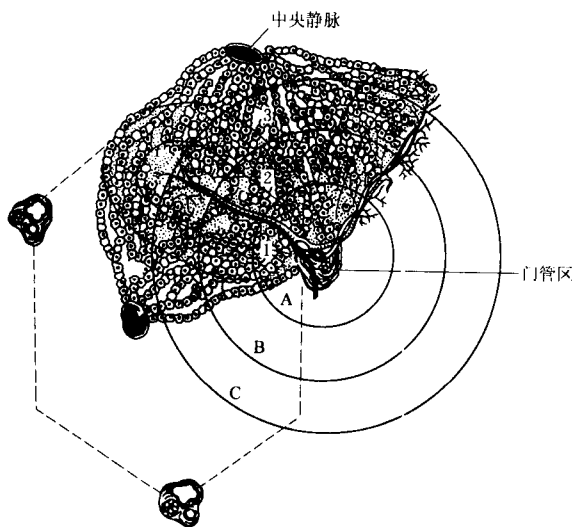


图 1-1 肝腺泡分带和分区图解

二、肝脏细胞成分

(一) 肝实质细胞

即肝细胞,平均直径为 $20 \sim 30\mu\text{m}$,呈多面体形。肝细胞质嗜酸性,其中含有嗜碱性物质,即粗面内质网之所在,普通切片中的糖原和脂滴大多消失,从而可见留下的小空隙。胞核圆而大,核膜清晰,染色质松散,有 $1 \sim 2$ 个核仁。大多数含 1 个核,约 11% 为双核。

由于肝细胞的解剖结构的不同、肝组织结构单位内血液循环的动态变化以及肝细胞基因表达的差异,肝细胞具有异质性,即各种结构单位内不同部位的肝细胞具有不同的代谢功能。

1. 肝腺泡的代谢特点 在糖代谢中,1 带肝细胞主要含糖原降解酶与糖异生酶,3 带含糖分解和糖异生分解酶。1 带肝细胞内线粒体大而少,3 带的线粒体小而多,这 2 个带之间存在着氧梯度。在氨清除方面,1 带含尿素循环酶,将氨合成尿素,3 带含谷氨酰胺合成酶将氨合成谷氨酰胺,这两种酶的肝细胞相互协调,相辅相成。在脂代谢中, β -羟丁酸脱氢酶及酯酶在 3 带肝细胞最丰富,脂质结合蛋白则主要位于 1 带和 2 带肝细胞内。与药物代谢有关的细胞色素 P450 浓集于 3 带肝细胞内,因此药物性肝损伤多数发生于 3 带,仅少数药物选择性地损害 1 带肝细胞。在胆汁生成中,1 带细胞主要参与胆盐依赖的胆汁生成,而 3 带细胞主要参与非胆盐依赖的胆汁生成。再生效应如 DNA 合成在 1、2 带最显著,部分肝切除时(30%)1 带细胞首先增殖,切除范围更大时(70%),所有带肝细胞均增值。

2. 肝细胞板学说 在一层肝细胞板中,排列于门脉小支

和肝静脉小支之间的不同位置的肝细胞具有不同的生化功能,这些肝细胞的各种功能受基因调控。在糖代谢方面,门脉小支周围细胞含较多参与糖原分解和糖异生的酶,使葡萄糖生成增加以供应组织器官的需要,而肝小静脉周围的肝细胞含较多参与糖分解和糖原合成的酶,使葡萄糖利用减少。合成脂肪的乙酰辅酶 A 及脂酸合成酶主要分布于肝小静脉周围肝细胞,脂酸结合蛋白 LPM - FABP 分布于所有肝细胞,胞质的脂酸结合蛋白 L - FABP 从门脉小支周围区到肝小静脉周围区存在梯度,而参与胆固醇合成的 HMGCoA 还原酶仅在少数门脉小支周围肝细胞内表达。氨主要由门脉小支周围含氨甲酰磷酸盐合成酶合成尿素而解毒,而谷氨酰胺合成酶位于肝小静脉周围细胞,但对氨有高亲和力而代谢能力低下,低浓度氨用于合成谷氨酰胺,而高浓度氨则用于尿素合成。胆盐依赖性胆汁生成主要由肝细胞板近端细胞完成,若胆盐浓度高,则有 30% ~ 40% 的胆盐也可由远端 1/3 肝细胞合成胆汁;非胆盐依赖性胆汁生成则完全由肝细胞板远端 1/3 完成。在肝损伤性病变中,药物和低氧所致的肝损伤可引起肝细胞板远端 1/3 肝细胞坏死。血内胆汁酸浓度升高,其原因是抵达肝小静脉周围肝细胞的胆汁酸反流,如肝窦,以及经由肝动脉的胆汁酸分流进入体循环之故;也由于受损或部分受损肝细胞中胆汁酸的堆积,促使碱性磷酸酶合成,使之在血内浓度增高。因此,胆汁淤积总发生在肝小静脉周围肝细胞。

(二) 肝间质细胞

肝窦内皮细胞衬于肝窦壁,其下面没有基底膜;相邻的内皮细胞是不连续的,可有 $0.1 \sim 0.5\mu\text{m}$ 的间隙,只能透过血浆,不能透过血细胞。内皮细胞呈扁平梭形,胞核部分膨大,突向窦腔;无核部分胞质很薄,有许多大小不等的窗孔 ($0.1 \sim$

0.2 μ m),呈筛状,窗孔无隔膜。胞质内仅含有少量的细胞器,但有丰富的吞饮小泡。

Kupffer 细胞附着于内皮细胞的表面,属单核-吞噬细胞系统。分未激活和激活两种类型,前者像内皮细胞,后者体积较大,为阿米巴状,多突起而呈星状;胞核大而圆,丰富的胞质内充满着多种形态的溶酶体和吞噬体, Golgi 体和线粒体也较多,粗面内质网数量不一。

星形细胞,以往称为贮脂细胞、Ito 细胞,储维生素 A 细胞,位于肝窦内皮细胞和肝细胞间狭窄的 Disse 隙(或窦周隙)内。细胞形态不规则,有突起附着于内皮细胞外面或肝细胞之间。在普通切片上不易辨认,但甲苯胺蓝染色或电镜下可见其胞质及突起中有大小不等的脂滴。胞核不规则,有凹陷。

淋巴细胞和巨噬细胞,正常情况下存在于汇管区,量少,来自于血循环。

三、肝脏的血液循环

肝脏的血液供应来自门静脉和肝动脉。门静脉是肝脏的功能性血管,它汇集来自消化道的血液,占肝血流量的 3/4,内含丰富的营养物质,供肝细胞代谢、贮存和转化。门静脉入肝沿小叶间结缔组织反复分支,形成小叶间静脉,其终末支通入肝血窦。肝动脉是肝脏的营养性血管,它带给肝脏含氧量高的血液,占肝血流量的 1/4。肝动脉也分支形成小叶间动脉,与小叶间静脉并行,其终末支也通入肝血窦。小叶间动脉还发出小支营养被膜、间质和胆管。肝血窦的血液从小叶周边流向中央,在此途中与肝细胞进行充分的物质交换,然后汇入中央静脉。后者的内皮外仅围以少量结缔组织,有壁薄多孔之特征。中央静脉自肝小叶的基底部穿出后汇入小叶下静