

GANBING
ZHENLIAO JINGYAN

肝病诊疗经验

(肝病临证)

主编 吕宜民 邱化喜 吕舳



第二军医大学出版社

内容简介

肝病诊疗经验

GAN BING ZHEN LIAO JING YAN

(肝病临证)

主编 吕宜民 邱化喜 吕 舫



第二军医大学出版社

Second Military Medical University Press

内 容 简 介

本书系作者半生浸淫肝病中医诊疗的经验总结,除在高发的“乙肝”上浓墨重彩外,还涉及常见的各种病毒性肝炎、肝硬化、自身免疫性肝病、肝囊肿、肝癌、孕妇合并乙肝、肝病合并银屑病、萎缩性胆囊炎等临床诊治经验。融汇了近十年来中西医结合肝病研究领域的新成果、新疗法、新经验,特意修正了医学界某些过时的方法、不成熟的经验和个别谬误流传。全书介绍各类肝病 34 种,收集近 15 年来积累的 1 100 多例患者诊疗经验,载有肝病专科中药方剂 80 余首,抗病毒治疗方案 30 余种,以及各种保肝利胆、抗肝纤维化、防治肝癌、促进全面康复的成功经验,信息量大,实用性强。书中体现了中西医结合全程规划治疗的理念诊治各类肝病,学术观点新颖,理论联系临床,诊疗方法灵活,倡导揣悟反思,注重临床实效。本书不仅可供医务工作者学习业务知识,领悟临床诊疗的思维方法学,也可以满足广大患者认识肝病、合理有效的诊治肝病、生活中自我调养的各种参考。

图书在版编目(CIP)数据

肝病诊疗经验(肝病临证)/吕宜民,邱化喜,吕舫
主编. —上海:第二军医大学出版社,2014. 5
ISBN 978-7-5481-0630-2

I. ①肝… II. ①吕… ②邱… ③吕… III. ①肝疾
病—中西医结合疗法 IV. ①R575

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2013)第 147708 号

出 版 人 陆小新
责任编辑 陆小新 高 标 刘 向

肝病诊疗经验

(肝病临证)

主 编 吕宜民 邱化喜 吕 舫

第二军医大学出版社出版发行

(上海市翔殷路 800 号 邮政编码:200433)

全国各地新华书店经销

江苏句容排印厂印刷

开本:720×960 1/16 印张:21 字数:435 千字

2014 年 5 月第 1 版 2014 年 5 月第 1 次印刷

ISBN 978-7-5481-0630-2/R·1407

定价:60.00 元



自序

几千年来,中国医药学在诊疗肝病方面有独到的作用,并积累了许多成功的经验。半个世纪以来,现代科学技术的发展使中医更深入认识了肝脏超微病理变化和各种嗜肝病毒的致病特点,在肝病临床研究方面获得许多新成果。进入 21 世纪,肝病研究又取得了一些新突破,如对乙肝、丙肝病程规律的认识,对病毒感染状态、病毒变异特征的认识;应用弹性扫描技术测定肝组织弹性和肝脏僵硬硬度,基因技术和基因芯片的应用,PCR 法检测乙肝病毒 CCC-DNA,更有利于乙肝病毒的分型诊断、耐药性检测、药物研究开发;肝病微创外科方法、氩氦物理疗法、各种人工肝技术、原位肝移植、肝细胞移植等技术手段更加完善,成效显著。新的检验和治疗手段的普遍应用,有力地推动了临床研究,如对病毒性肝炎病程、疗程、治疗目标的研究;预防慢性病毒性肝炎复发、防治肝衰竭恶性循环方面的研究;肝病综合治疗时中西药物的相互配合应用的研究;核苷(酸)类药物优化治疗、聚乙二醇干扰素抗病毒治疗和免疫调节治疗的成功经验,中药治疗门脉高压症和抗肝纤维化作用,中药治疗原发性肝癌的研究等中西医结合方面也取得较大进展,提高了临床治疗的有效率。急性重型肝炎治愈率较前提高,慢性肝病虽然没有达到药到病除、一举根治的目的,但是只要诊断确切详实,根据不同的病变阶段和临床特征,选择中西医结合最佳治疗方案,坚持按疗程有目标的辨证施治,就能获得良好的疗效。在病情长期稳定的基础上继续治疗,有的乙肝、丙肝患者甚至可以彻底治愈。然而,由于许多科学研究成果和宝贵的临床经验没有系统地归纳整理,许多行之有效的临床经验没有被推广应用,使相当一部分患者缺乏合理有效的个体化治疗方案。

笔者一介儒医,受师家传,兢兢业业,以治病济人为己任,始终谨

慎从业,不敢懈怠。近 20 年来致力于慢性肝病整体化全程治疗的临床研究,不仅注重个案分析,而且采用大样本资料量化研究,讲究临床疗效,不断提高有效率。多年来总结揣摩自己正反两方面的医疗经验,吸取中西医肝病研究新成果,博采各位知名专家之长,系统地归纳整理中西医结合肝病治疗的理、法、方、药,著成《肝病诊疗经验》书中收集总结各类肝病患者 1 100 多例诊疗经验,尤其慢性乙型肝炎、急性重型肝炎、肝硬化、原发性肝癌的疗效显著,对妊娠合并病毒性肝炎、淤胆型肝炎、酒精肝、慢肝相关性疾病的治疗也有独到之处。本书所述肝病患者的医疗锻炼法,简单介绍肝病外治法以及食疗和生活常识,便于患者自我调养。书中内容源于实践,重在实用,深入浅出,通俗易懂。所选病例有成功的经验,也有失败的教训;通过反思纠正偏差,力求获得最佳疗效,对提高临床工作水平和辨证思维能力有较好的借鉴和指导意义。

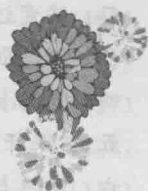
全书内容几乎涵盖了临床常见的所有肝病,增添了近几年肝病研究的新成果、新疗法、新经验。祈盼本书为建立有中医特色肝病医疗模式有所贡献,为各类肝病患者解脱危难能够有所帮助。

本书中西医结合诊治肝病的理论、辨证思维方法和肝病防治策略虽然有所创新,但由于作者学识水平、时空知识所局限,难免有主观鲁莽和贸然臆断之嫌,敬请医学界同行切磋斧正。此书部分内容借鉴了许多专家、教授、学者的成果和经验,在此一并表达谢意!

青岛市新国医中医医院

2014 年 3 月

目 录



第一章 绪论	(1)
一、病毒性肝炎的病原体和病理	(1)
二、病毒性肝病的诊断	(4)
三、肝病治疗的进展	(7)
第二章 肝脏病的现代中医认识	(11)
一、实体“肝脏病”与经络脏气相关的“肝病”的异同	(11)
二、“肝脏病”与中医学理论中“肝脾肾”的病理关系	(11)
三、慢性乙肝(丙肝)传变演化的中医认识	(12)
四、肝脏病的中医诊断	(12)
五、肝脏病的辨证施治要点	(14)
六、时代偏见、贻误治疗举要	(17)
第三章 人体肝脏与其他脏器的不同点	(20)
一、生理上网络纵横	(20)
二、肝脏损伤及肝再生	(20)
三、肝细胞与免疫损伤	(21)
四、静脉供血与首过效应	(21)
五、广泛的生理功能	(22)
第四章 各种病毒性肝炎的临床特点	(24)
一、甲型病毒性肝炎的特点	(24)
二、慢性乙肝病变的发展过程	(24)
三、丙型病毒性肝炎的演变特征	(32)
四、丁型肝炎病毒的复制特点	(34)
五、戊型病毒性肝炎的特点	(34)
六、其他未分型病毒性肝炎	(35)
第五章 肝脏病的临床辨证思维	(36)
一、诊断与治疗、疗效目标的关系	(36)

二、病变过程中主要矛盾的变化	(39)
三、肝与胆、脾、胰、胃、肠病理变化的关系	(40)
四、坚持长期治疗与停药观察的问题	(41)
五、“保肝药物”的“损肝”作用	(42)
六、良性与恶性病的关系	(43)
七、临床辨证思维十戒	(44)
第六章 肝脏病辨证施治纲要	(46)
一、慢性无症状病毒携带者	(46)
二、慢性肝炎	(46)
三、急性发作性肝病	(48)
四、肝硬化	(49)
五、原发性肝癌	(50)
第七章 慢性肝病全程规划治疗的策略	(53)
一、联合用药胜敌战略	(53)
二、主攻目标,抗病毒策略	(54)
三、试论“肝病治脾”策略	(54)
四、三级预防与调动患者自身的康复能动性	(55)
五、正确处理调节免疫与降酶的矛盾	(56)
六、整体与阶段的辨证原则	(57)
七、肝病治疗的标本缓急	(58)
第八章 肝病治疗的误区	(60)
一、源于医生的误治	(60)
二、源于病家的误治	(61)
三、保肝治疗的误解	(63)
四、知肝传脾的误解	(64)
五、对转氨酶升高的误解	(65)
六、两种不同的治疗观点	(65)
第九章 肝病治疗各论	(67)
一、病毒性肝炎预防方案	(67)
二、乙肝病毒耐受期“大三阳”施治方案	(73)
三、急性病毒性肝炎施治方案	(80)
四、慢性乙型肝炎施治方案	(86)
五、慢性丙型肝炎施治方案	(96)
六、丙肝肝硬化施治方案	(101)
七、乙肝或丙肝病毒残留携带者施治方案	(104)



八、慢性肝炎急性活动期施治方案	(107)
九、核苷(酸)类药物疗程、停药观察、后续治疗方案	(117)
十、急性重型肝炎施治方案	(127)
十一、慢性重型肝炎、肝衰竭施治方案	(138)
十二、乙肝、丁肝、戊肝重叠感染的肝炎	(144)
十三、淤胆型肝炎施治方案	(145)
十四、代偿期肝硬化施治方案	(155)
十五、活动性肝硬化施治方案	(160)
十六、肝硬化腹水施治方案	(166)
十七、静止期肝硬化的康复治疗方案	(175)
十八、自发性细菌性腹膜炎的治疗	(181)
十九、肝性脑病防治方案	(185)
二十、上消化道出血防治方案	(192)
二十一、肝肾综合征的防治	(205)
二十二、原发性肝癌防治方案	(209)
二十三、肝囊肿的治疗	(217)
二十四、肝血管瘤的治疗	(218)
二十五、抗肝纤维化的治疗	(220)
附：脾大施治方案	(223)
二十六、酒精性肝炎的治疗	(226)
附：戒酒综合征	(227)
二十七、酒精性肝硬化施治方案	(229)
二十八、脂肪肝施治方案	(234)
二十九、药物性肝炎施治方案	(239)
三十、自身免疫性肝病的治疗	(242)
三十一、肝源性糖尿病的治疗	(246)
三十二、肝源性肾病的治疗	(249)
三十三、孕妇合并肝病施治方案	(250)
三十四、肝病合并银屑病施治方案	(255)
三十五、萎缩性胆囊炎及肝病合并胆囊炎的治疗	(257)
三十六、肝病食疗和生活常识	(259)
三十七、肝病五禽戏锻炼法	(263)
第十章 中西医结合及肝病疗效问题	(266)
一、中医治疗肝病的长处	(266)
二、现代医学诊疗肝脏病的优势	(267)



三、疗效是硬道理	(268)
四、疗效的判定	(270)
五、远期疗效	(271)
第十一章 肝病用药法式及专科用药简介	(273)
一、中西药物联合应用问题	(273)
二、抗病毒用药示范	(274)
三、肝病中医治法及中药配伍示范	(276)
四、西药和中成药疗效分类示范	(277)
五、常用西药及中成药	(279)
六、肝病常用中药举例	(291)
第十二章 肝病外治法简介	(301)
附录	(304)
一、医学论文5篇	(304)
二、肝病常用处方选	(316)
三、肝病常用穴位介绍	(323)



第一章 绪 论

由于卫生事业的发展,许多曾经严重危害人类健康的感染性疾病被有效控制,病毒性肝炎成为发展中国家的常见病、多发病。在我国,伴随人民生活水平的提高,脂肪肝、酒精肝、原发性肝癌的发病率也有所上升。为此,全世界都注重肝炎及其相关疾病的防治,联合国为警示人们,确定 2011 年 7 月 28 日为第一个“世界肝炎日”,每年的 7 月 28 日世界卫生组织(WHO)均提出一个新的宣传主题。我国是肝炎的高发区,据多次流行病学调查,推算至 2013 年:约有 8 500 万人携带乙肝病毒,100 万人同时携带乙型、丁型病毒,约 560 万人为丙肝病毒感染者,全国慢性乙型肝炎患者现约 1 900 万,慢性丙型肝炎患者约 480 万;每年发生急性甲型肝炎约 2.6 万,急性戊肝 3.9 万,未分型急性肝炎 3.8 万。每年死于肝病相关疾病约 23.7 万人,死于肝癌者约 15.6 万人。所以应当大力开展各种急慢性肝病的预防和临床研究,提高我国人民的健康水平。

在各型病毒性肝炎中,以乙肝、丙肝发病率及慢性化程度较高,未治疗或治之不当大多后果严重。为此乙肝病的预防受到医学界的普遍重视,在 20 世纪 70 年代发明乙肝疫苗之前,没有可靠的预防措施,是乙型肝炎发病率高的主要原因,值得庆幸的是 20 多年来,我国城乡新生儿普遍应用乙肝疫苗,新一代乙肝发病率已经明显下降。伴随生物科学和医学科学的发展,现症病毒性慢性肝炎患者经过合理治疗,绝大多数病情可以得到有效控制,有的患者经长期治疗可能获得临床治愈的良好疗效。

一、病毒性肝炎的病原体和病理

人类肝脏的病变种类较多,其中最常见的是病毒性肝炎,是由嗜肝病毒寄生于人体肝细胞,诱发肝细胞变性坏死,导致一系列病理生理变化。因此,嗜肝病毒是许多急慢性肝炎、肝纤维化、肝硬化、肝癌的罪魁祸首。

进入 21 世纪以来,人们对肝炎病毒的研究有了新的进展,已知的比较确切的致病性肝炎病毒有 5 种,根据发现的顺序命名为甲、乙、丙、丁、戊型肝炎病毒,另外庚型(HGV)及 TTV 病毒是否为嗜肝的致病性病毒尚有争议。就乙肝病毒(HBV)而言,经研究证实有 9 个不同基因型,分别为 A~I 型,在我国以 B、C 基因型为多。与 C 基因型感染者相比,B 基因型感染者较早出现 HBeAg 血清学转换,较少进展为重度慢性肝炎、肝硬化和原发性肝细胞癌(HCC)。HBeAg 阳性慢性肝炎患者对干扰素(INF) α 治疗的应答率,B 基因型高于 C 基因型,A 基因型高于 D 基因型。人们早期感染的 HBV 菌株,称为野生菌株,由于人体的免疫压力或抗病毒药物的作用,HBV 菌株为适应生存产生变异株,一个患者体内可能有多种变异株存在。



一般来说,变异后的菌株可能对某些药物产生耐药性,这种药物的疗效就会下降。临床治疗中应考虑变换药品,或者几种抗病毒药物联合应用,以提高疗效。不同的HBV基因型和血清亚型其疾病的临床经过、严重程度、抗病毒药物的疗效、变异性及疾病的预后,都可能存在差异。具体病变特点,随着研究的深入,今后会有更加明确的答案。

为了检测患者感染HBV的基因型、血清亚型,或者病毒的菌群及耐药情况,可以应用基因芯片技术。这一方法广泛应用后,将会更好地指导临床用药,有利于提高乙肝病的治愈率、好转率。

1. 各型病毒性肝炎的发病特点

上面讲到的甲、乙、丙、丁、戊、庚及TTV肝炎病毒,其中庚型肝炎病毒和TTV病毒至今仍未有统一的认识,有的学者研究证实其嗜肝性和对肝脏的危害性都值得怀疑。在临床实践中,确有约10%的急性肝炎患者,甲、乙、丙、丁、戊型肝炎病毒感染均可排除,并且排除药物性、中毒性、免疫性、营养失调性肝损伤者,称为未分型的急性肝炎,其感染发病原因有待于进一步研究探讨。临床诊断为未分型急性肝炎患者中不排除有漏诊的甲肝和戊肝,同时也可有抗-HCV阴性的慢性丙型肝炎急性活动,故必要时应全面复验证。下面就以在我国常见的甲、乙、丙、丁、戊5种肝炎病毒和未分型急性病毒性肝炎为主,阐述它们对人体侵害的不同特点。

(1) 传播途径不同 甲、乙、丙、丁、戊5种肝炎病毒中,甲肝病毒、戊肝病毒主要是经口的饮食不洁,由胃肠道感染,其他各型肝炎病毒主要是经血液或体液传染。丁型肝炎病毒需要依赖乙肝病毒的存在而复制合成,故只能在乙肝患者中传播,或者乙肝与丁肝同时感染。大多数未分型的急性病毒性肝炎可能也属于胃肠道传播。

(2) 发病类型不同 甲肝、戊肝和未分型病毒性肝炎多为急性发病,除个别重型肝炎外,大多属自限性疾病,一般不会形成慢性肝炎。其他各型病毒性肝炎以慢性发病者居多,形成慢性肝脏损害,并且可以反复发作、持续发展。

(3) 预后不同 甲肝、戊肝和未分型病毒性肝炎一般预后良好,对肝脏的病理损害相对较轻。感染乙型、丙型、丁型肝炎病毒的患者中,大部分会转化为慢性肝炎,在长期的病理损害中,肝脏正常生理结构被破坏,肝脏功能长期受到影响,特别是反复发作的重度慢性肝炎患者,如未能有效控制,常可发展演变为肝硬化,少数年龄较大的患者甚至进展为肝细胞癌。但是,在目前的科技水平下,只要早期发现,及时应用中西医结合的正规治疗,90%以上的患者可以使病情停止发展,逐渐好转,坚持治疗是可以治愈的。

除常见的甲、乙、丙、丁、戊5种肝炎病毒外,还有EB病毒、巨细胞病毒、柯萨奇病毒等等,主要是引起全身其他部位的疾病,肝脏的炎症为继发性损害,一般不会出现典型的肝炎症状。

2. 乙肝病毒及其感染后的肝损伤

各种肝炎病毒的复制繁殖、肝脏的炎症坏死及其修复过程,有共性,也有其



特点。

乙肝病毒(HBV)感染后,HBV在肝细胞中复制合成,可有大量病毒散布在人体血液中,其中包括病毒外膜和完整毒粒。血液中有完整毒粒的患者,血清检查HBV-DNA(+)是肝内病毒活跃复制的标志,并且具有较强的传染性。有些慢性感染者血液中仅含病毒外膜;血清检查HBV-DNA(-),一般不具有传染性。

病毒外膜颗粒有约20 nm的小球形和40~100 nm长、20 nm宽的管形颗粒。完整的HBV毒粒电镜下呈双层外壳的圆形颗粒,直径约42 nm,外膜厚约7 nm;除去外膜后的内部核心颗粒为20面体的对称结构,直径约27 nm,核壳厚约2 nm,核心中含病毒DNA基因组、DNA聚合酶等。

据分子水平的生物基因研究推断,1万年前危害人类的乙肝病毒(HBV)已经形成。人类在长达万年的遭受HBV侵害的过程中,逐渐形成了抵御这种病毒的免疫反应机制。乙型肝炎病毒侵入人体后,因人体免疫反应性的差异,可表现为不同的病理改变。

(1) 慢性无症状HBV携带者 肝活检组织病变较小,称为“轻微病变”,存在肝细胞变性和炎细胞浸润,可有散在的灶性坏死,汇管区炎症亦轻微。

(2) 无症状免疫清除者 大多数成年期的HBV感染者可以无症状免疫清除而恢复健康。其间可有一过性“轻微病变”。

(3) 急性肝炎 急性肝炎为全小叶病变,主要表现为肝细胞肿胀、水样坏死及气球样变,有散在的点、灶状坏死。同时健在的肝细胞呈现再生,胞核增大,或出现多核。汇管区呈轻至中度炎症反应,有的肝组织内可见淤胆,肝内无明显的纤维化。

(4) 轻度慢性肝炎 以有无碎屑样坏死区分为B亚型和A亚型。A亚型的组织学特征为明显的汇管区炎。汇管区可扩大,可有小的纤维间隔向外延展,小叶内有灶性坏死,但小叶结构仍然完整。无碎屑样坏死,或仅有很小区域界板模糊,似有少量炎细胞由汇管区向小叶内渗出。大多数A亚型肝细胞变性和炎细胞浸润都较轻,病变是稳定的,预后良好,但可有急性加重而转变为活动性病变。

B亚型的组织学特征是有碎屑样坏死。碎屑样坏死是连续的肝细胞破坏带,发生在肝实质与间质组织间的界面,炎症和细胞死亡发生于部分汇管区,使界面不规则。碎屑样坏死中的肝细胞呈气球样变、皱缩、或细胞凋亡。由于碎屑样坏死,界板可被裂解,小叶周边肝实质逐渐被破坏,新的结缔组织形成活动性纤维间隔。

(5) 中度慢性肝炎 表现为碎屑样坏死进一步发展,并出现融合性坏死,有的形成桥样坏死,连续小叶中心-汇管区的桥样纤维,产生肝实质-结缔组织间的新的界面。桥样纤维间隔的界面也可发生碎屑样坏死,中心-汇管区桥样纤维间隔使肝小叶的正常结构变形,促使肝硬化(LC)发生。

(6) 重度慢性肝炎 融合性坏死累及多个小叶,存在广泛的桥样坏死、实质塌陷和再生小结节形成,使包绕的桥样坏死吸收后弯曲成弓状纤维,有些已合并早期肝硬化。



(7) 乙型肝炎肝硬化 肝硬化(LC)的病理改变是纤维化和小叶结构转变为异常结节的弥漫性病变,正常的肝组织仅存约 1/3,依据病变的重度及其发展的速度不同可以形成大结节性或小结节性。LC 的一个非常特征性的表现是邻近的肝细胞群体以不同速率再生,细胞和细胞核的形态很不一致,出现成群的发育异常肝细胞。

(8) 活动性肝硬化 活动性肝硬化(ALC)是在肝硬化的病理改变基础上,呈现间隔—实质界面因碎屑样坏死而显模糊,肝细胞肿胀,有些残留在扩展的纤维组织中,胆小管增生显著,炎细胞明显浸润,散在灶性坏死。

(9) 重型肝炎 肝细胞出现大块或亚大块坏死,存活的肝细胞伴有中度变性,坏死面积约占肝实质的 1/2 以上,坏死若大于肝实质的 2/3 者多不能存活。坏死约 1/2 者经合理抢救可望恢复。慢性重型肝炎是在慢性肝炎或肝硬化的病变背景上出现较大面积的肝实质坏死。

从肝脏的整体外观变化来看,急性肝炎从腹腔镜观察表现为“大红肝”;慢性肝炎表现为“大白肝”;肝硬化则表现为“大花肝”,并且肝表面凹凸不平。

由于人们身体条件和体质的不同,加之抗肝炎病毒的抗体一般无交叉免疫力,所以一个人可以同时感染两种肝炎病毒,或重复感染其他肝炎病毒;也可能有多种致病因素同时导致肝脏病变。所以临床上对于肝病患者,要分清是病毒性肝炎还是其他类型的肝病。确诊为病毒性肝炎的人,也要区分是那种肝炎病毒感染,或是那两种肝炎病毒感染。比如临床上慢性乙型肝炎合并戊肝病毒感染,乙肝合并脂肪肝、乙肝合并酒精肝的人也不少见。

二、病毒性肝病的诊断

对于病毒性肝病的诊断问题,随着肝病研究的深入和检验手段的发展,仅仅局限于急性和慢性、轻度和重度、活动期和迁延期、肝炎和肝纤维化,或者分 HBeAg(+)、HBeAg(-)的慢性乙型肝炎等,已经不适合临床治疗的需要。现归纳总结应当确立的西医诊断内容有以下 5 个方面。

1. 临床常规诊断

中华医学会传染病与寄生虫病分会、肝病学分会于 2000 年 9 月在西安联合修订的《病毒性肝炎诊断标准》,以及中华医学会肝病学分会中华医学会感染病学分会发布的 2010 年版《慢性乙型肝炎防治指南》中诊断标准,参考《慢性丙型肝炎防治指南》,是临床常规诊断的主要内容。其临床诊断分型如下。

(1) 急性肝炎 分黄疸型和无黄疸型,进一步可具体分为急性甲型病毒性肝炎、急性戊型病毒性肝炎等。

(2) 慢性肝炎 分轻度、中度、重度慢性肝炎,隐匿性慢性乙型肝炎;也可分 HBeAg(+)的慢性乙型肝炎、HBeAg(-)的慢性乙型肝炎。

(3) 重型肝炎 分急性、亚急性、慢性重型肝炎。

(4) 淤胆型肝炎 临床常见淤胆型戊肝、淤胆型药物肝、淤胆型酒精肝等。



(5) 肝炎肝硬化 分活动性肝硬化、代偿期肝硬化、失代偿肝硬化等。

(6) 慢性无症状 HBV 携带者 为乙肝病毒耐受期携带者, HBV 感染指标检测为“大三阳”。

(7) 非活动性 HBsAg 携带者 非活动性 HBV 携带者。

《病毒性肝炎诊断标准》指出:病毒性肝炎的临床表现复杂,切忌主观片面地只依靠某一项或一次检查异常即作出诊断,应根据流行病学史、临床症状和体征、实验室及影像学检查结果,并结合患者具体情况及动态变化进行综合分析,作好鉴别。然后根据肝炎病毒学检测结果做出病原学诊断,最后确诊。

但是,这样诊断只反映目前患者的病变活动情况,没有考虑到病情发展的全过程和病毒感染状态,带有一定的局限性。

2. 慢性乙肝病毒感染者病程阶段的诊断

鉴于 HBV 感染者多为慢性肝损害,并且其感染的规律性已被医学界所认可,那就有必要对其病变的阶段有一个明确的诊断,以有利于治疗和评估预后。2010 年版《慢性乙型肝炎防治指南》提出慢性乙肝自然史一般可划分为 4 个期,即免疫耐受期、免疫清除期、非活动或低(非)复制期、再活动期。中华医学会第十二次全国病毒性肝炎及肝病学术会议将病毒感染分 4 个期:免疫耐受期、免疫清除期、免疫转换期、免疫逃逸期。为更适合临床,笔者认为以下分期较好。结合感染者的病程时限,可以明确地推断预后,也可以更好地指导患者接受正规的医疗。

(1) 病毒耐受期 详见“乙肝病毒耐受期(“大三阳”)治疗方案”有关内容。病毒耐受期,至少 10 年左右,多则 20 年以上。

(2) 免疫应答期 多表现为轻、中度慢性乙型肝炎,也有“无症状”免疫清除的。良性病变者免疫应答期大约几个月,应答期后即进入病毒残留期;非良性病变者可形成反复活动期。

(3) 反复活动期 多表现为中、重度慢性肝炎,有的患者到肝硬化阶段仍处于活动期。此期抗病毒治疗,防止复发,长期稳定是主要目标。此期也包括 HBV 免疫逃逸而反复活动的患者。在反复活动期,患者处于病态应答状态,反复活动一般 3~5 年,在此阶段有的患者可能发展成肝硬化,大部分患者经过合理治疗可以进入病毒残留低复制期或稳定恢复阶段。

(4) 病毒残留低复制期 多为“小三阳”,HBV-DNA 长期保持阴性,此阶段一般不会有较重的复发,大多数预后良好,也称为“非活动性 HBsAg 携带者”,少部分患者在免疫力低下时还会出现病情反复活动。良性应答后的病毒残留期 6 个月至 20 年左右,反复活动后的病毒残留低复制期 4 年至 20 年不等,通过中西医结合治疗可缩短病程。

(5) 恢复期 病毒残留期经过扶正祛邪、免疫调节治疗,定量检测 HBsAg 数值逐渐下降,低于 50 U/ml 为弱阳性,即可视为进入恢复期。恢复期继续治疗,HBsAg<0.05 U/ml 为阴性,同时 HBsAb 转变为阳性,即获得临床治愈。



慢性乙肝病毒感染者在其不同的病程感染阶段治疗措施有明显差异,如慢性无症状 HBV 携带者的耐受期患者,可用免疫调节治疗为主,以打破免疫耐受状态;而应答期要适当应用保肝药物,活动复发期要配合抗病毒治疗;应答活动结束后的病毒残留阶段,以增强免疫、中医称扶正祛邪治疗为主。

3. 病毒感染状态的诊断

有了临床诊断、病程诊断之后,就能对患者的现症和全病程有了正确的认识,但在具体治疗中还应当对 HBV 的感染情况有所了解。HBV 在感染宿主体内以准种形式存在,病毒准种是受遗传变异、竞争及选择作用影响的高度相关但不完全相同的变异株和重组基因组组成的动态种群。掌握患者体内感染种群的状态,有利于临床抗病毒治疗的药物选择,促进临床科研的发展。相信,今后关于 HBV 感染状态的诊断将会像细菌培养一样被广泛应用。病毒感染状态的诊断大致包括如下内容。

(1) 感染 HBV 的不同基因型 如 A、B、C、D、E、F、G、H、I 型等,此外尚可分为不同的血清亚型。我国多为 B 型 C 型 HBV 感染者,而在北方地区以 C 型感染者居多;C 型较 B 型致病性更强,C 型 HBV 感染者较 B 型临床预后差,进展为肝硬化和肝癌的比率相对较高。HCV 可分为 6 个基因型及不同亚型,按照国际通行的方法,以阿拉伯数字(1~6)表示 HCV 基因型,以小写的英文字母表示基因亚型(如 1a、1b、2a、2c、3a 等)。HCV 基因 2 型、3 型以聚乙二醇干扰素治疗的效果优于基因 1 型。

(2) 被感染的 HBV 变异或整合 变异在生物进化过程中是普遍现象,在未接受核苷类药物治疗的患者中也可存在变异种群,临床划分 HBeAg(+) 的慢性乙型肝炎和 HBeAg(-) 的慢性乙型肝炎可区分是否存在 C 区变异。随着人类检测手段的不断改进,今后有可能划分更为确切。

(3) 被感染的 HBV 野生株或耐药菌株的优势差异 在应用核苷(酸)类药物治疗过程中,病毒复制被抑制,敏感病毒株逐渐消亡,而极少数适应力强的突变株数量比例逐渐升高,这部分耐药菌株病毒复制能力增强,临床上表现为病毒学突破。从诊断学方面掌握野生株、耐药菌株的病毒感染状态,可为临床调整抗病毒治疗方案提供依据。

(4) HBV 变异的不同类别 如 HBV 前 C 区基因的核苷酸发生突变或 X 基因、P 基因、前 S/S 基因的变异等。临床上长期应用核苷(酸)类药物治疗后,有的患者发生 HBV 变异,可以检测其变异位点,以便调整临床用药。目前,HBV 基因分型和耐药突变株检测方法包括:基因型特异性引物 PCR 法,限制性片段长度多态性分析法,线性探针反向杂交法,基因序列测定法等。

(5) 病毒复制的程度 在慢性乙肝病毒“大三阳”携带者中 HBV 往往大量复制,慢性乙型肝炎活动期、肝硬化活动期也有明显的病毒复制。而慢性 HBsAg 携带者和病毒残留阶段“小三阳”的慢性乙型肝炎、静止期肝硬化患者大多无病毒复制现象。这项检测在县、市级以上医院已经普遍应用,是临床常规检测项目之一。



临床 e 抗原阳性(HBeAg+)的患者发现有野生株和变异株并存;HBV 野生毒株感染占优势者常见于慢性 HBV 携带者或轻度慢性乙型肝炎,此类慢性乙型肝炎临床治疗抗病毒效果一般较好。HBV 变异后大多表现为 HBeAg(-)的慢性乙型肝炎,或用核苷(酸)类药物治疗后的 HBeAg(+)的慢性乙型肝炎,可有多种变异株共存,病情容易反复活动或者可能持续进展,临床治疗相对复杂。基因芯片技术为肝炎病毒诊断提供了一种快速、敏感、高通量、高效的方法,并可同时对多种肝炎病毒进行大规模筛查和肝炎种类鉴定,芯片技术在病毒性肝炎诊断上的价值还在于,能对各种肝炎病毒的各亚型、变异株、耐药性等情况,通过一张芯片同时诊断出来。应用诊断芯片可为临床上病毒性肝炎的诊断、用药、疗效判定及疾病的发生、发展与转归提供可靠依据,这项技术已经逐渐推广应用。

4. 病理诊断

病理诊断是将肝穿刺得到的肝小叶标本经组织病理学检查而得出的诊断,是明确临床诊断、衡量炎症活动度、纤维化程度以判定药物疗效的金标准。但要防止穿刺偏差而作出错误的判断。

中华医学会 2000 年 9 月西安会议制定的“诊断标准”将慢性肝炎的组织病理学诊断分为:炎症活动度(G)和纤维化程度(S),均按其轻重分为 0、1、2、3、4 级。详见:西安会议联合修订的“病毒性肝炎诊断标准”及本书“抗肝纤维化治疗”有关章节。

HBV 感染形成的不同的组织病理学改变参见本书“病毒性肝炎的病原体 and 病理”。

5. 肝纤维化程度的临床诊断

检测血清Ⅲ型胶原、Ⅳ型胶原、层连蛋白、透明质酸、转化生长因子是目前诊断肝硬化的临床参考指标;应用弹性扫描技术测定肝纤维化具有安全性能好、简便、实用,对中、重度肝纤维化的诊断准确性较高。详见“肝纤维化的治疗”有关内容。

三、肝病治疗的进展

据现代医学研究表明,慢性病毒性肝炎的病理机制复杂,既有肝炎病毒在肝细胞中大量复制,又有机体免疫功能的失调;既表现为肝脏自身的病理变化,又能引起肝外脏器或整体机能的继发病变。所以,对乙肝病的治疗要根据 HBV 感染的不同阶段、病理特征、体质状态,以及肝细胞损伤的累积效应,肝外器官病变等,辨证与辨病相结合,对症治疗和抗病毒相结合,老临床经验与新科研成果相结合,以瞻前顾后、综合施治、提高疗效。近十几年的临床治疗研究,在抗病毒治疗、抗肝纤维化、肝癌治疗以及重症患者抢救措施等方面有较大进展。

1. 抗病毒治疗

慢性病毒性肝炎抗病毒治疗是肝炎患者的治本之法,21 世纪以来在临床取得重大成效,配合免疫调节疗法挽救了至少百万患者的生命。乙肝、丙肝抗病毒方面的研究成果大体包括以下几大类。

(1) 治疗乙肝的直接抗病毒药物 主要以核苷类似物为主,如拉米夫定、阿德福韦酯、恩替卡韦、替比夫定、替诺夫韦、聚肌胞等,这类药物可以抑制病毒的复制。前5种药物的优点是口服方便,服用2周左右即可起效,其临床有效率在80%以上,价格适中。但是这类药物也存在一些缺点,如必须长期服药,停药后有的患者会复发加重,而且拉米夫定单独应用较容易使乙肝病毒发生变异。

(2) 治疗丙肝的直接抗病毒药物 近几年,针对HCV的直接抗病毒药物进入临床研究阶段,如水飞蓟宾衍生物、Telaprevir、NS5A抑制剂、核苷类多聚酶抑制剂等,能显著提高临床持续病毒学应答率(SVR),这些药物投入临床应用后,可以使抗HCV治疗摆脱单一依靠干扰素的局面,并且可能提高临床治愈率。

(3) 间接抗病毒药物 常用的有胸腺肽、抗乙肝转移因子、抗乙肝免疫核糖核酸、肝必复胶囊、左旋咪唑搽剂等,这类药物没有直接抑制或杀灭病毒的作用,主要是通过提高或调节人体的免疫机能而起到一定的抗病毒作用,临床上主要是和其他药物联合使用,或作为非活动性HBsAg携带者的主要治疗措施。

(4) 中药类 经过药物化学分析和科学的临床验证,许多中药具有抗病毒、调节免疫,益肝健脾、清热解毒等功效。临床常用的这类中成药包括:苦参素注射液、茵栀黄注射液、苦味叶下珠、岩黄连注射液、绞股蓝总苷、蒂达胶囊、乙肝扶正胶囊、乙肝解毒胶囊等,此类药物价格低,耐药率低,大部分不良反应少。对病毒复制水平较低的慢性病毒性肝炎患者,配合间接抗病毒药物,辨证施治也能取得较好的临床疗效。

(5) 具有抗病毒和免疫调节双重作用的干扰素 目前常用的基因工程干扰素 α -2b利分能、 α 1b赛诺金、 α 2b甘乐能及长效聚乙二醇干扰素等。这些药物能使机体产生一种抗病毒蛋白来抑制病毒的复制和繁殖,并能同时激活机体的T细胞和NK细胞等增加机体的免疫能力,最终使肝炎病毒从体内清除。聚乙二醇干扰素疗效好,副作用较普通干扰素为轻,每周1次注射,较为方便,但是价格昂贵,不易推广。据报道聚乙二醇干扰素配合利巴韦林可使70%的基因2型丙肝患者获得临床治愈。此外干扰素尚有抗肿瘤作用,临床观察可能对乙肝、丙肝患者有预防肝癌发生的作用。

(6) 抗病毒治疗性疫苗 治疗性乙肝疫苗属于特异性主动免疫疗法,分为基因工程蛋白疫苗、DNA疫苗、树突状细胞疫苗等,可以用于治疗乙肝病毒耐受期携带者和慢性乙型肝炎。这类抗病毒疫苗正在临床试验阶段,还有些治疗性疫苗正在研究中。据报道抗病毒治疗性疫苗对大部分患者疗效可靠。

(7) 抗病毒治疗的疗效评估 一是根据患者临床症状和肝功能指标的变化,二是应用HBV-DNA量化指标检测。应用PCR法检测血清HBV-DNA,为临床观察治疗提供了可靠依据,但PCR法检查HBV-DNA因检测仪器的精确度不同,正常参考值各异。现在有的医院以 $<1.000 \times 10^3$ IU/ml为阴性,或者以 $<5.00 \times 10^2$ IU/ml为阴性的,在一些国家级医院也有以 <50 IU/ml为阴性的。

根据中国国情,也根据肝病治疗的临床需要,对肝炎和慢性肝病患者的支持和