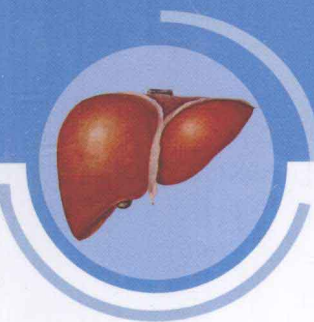


# 肝衰竭诊治进展

GANSHUAIJIE ZHENZHI JINZHAN



◎ 主编 王慧芬 辛绍杰



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

# 肝炎网络诊疗进展

中国肝炎防治基金会肝病防治专项基金

中国肝炎防治基金会肝病防治专项基金



中国肝炎防治基金会肝病防治专项基金

# 肝衰竭诊治进展

GANSHUAIJIE ZHENZHI JINZHAN

主 编 王慧芬 辛绍杰

副主编 胡瑾华 段学章



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

北 京

---

**图书在版编目(CIP)数据**

肝衰竭诊治进展/王慧芬,辛绍杰主编. —北京:人民军医出版社,2011.4  
ISBN 978-7-5091-4716-0

I. ①肝… II. ①王…②辛… III. ①肝昏迷-诊疗 IV. ①R575.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 046245 号

---

策划编辑:程晓红    文字编辑:马 焰    责任审读:黄栩兵  
出 版 人:石 虹  
出版发行:人民军医出版社                      经销:新华书店  
通信地址:北京市 100036 信箱 188 分箱    邮编:100036  
质量反馈电话:(010)51927290;(010)51927283  
邮购电话:(010)51927252  
策划编辑电话:(010)51927300-8718  
网址:[www.pmmp.com.cn](http://www.pmmp.com.cn)

---

印刷:潮河印业有限公司    装订:恒兴印装有限公司  
开本:787mm×1092mm 1/16  
印张:21.5 彩页 2 面 字数:527 千字  
版、印次:2011 年 4 月第 1 版第 1 次印刷  
印数:0001~2000  
定价:106.00 元

---

版权所有 侵权必究  
购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换

## 内 容 提 要

---

编者结合国内外最新进展,概述了肝衰竭的病因学、分子和免疫学机制,重点介绍了肝衰竭的生物化学、影像学和并发症的特点,详细阐述了肝衰竭及并发症相关的内科治疗、人工肝治疗和肝移植治疗的最新进展,以及乙肝病毒和丙肝病毒相关肝衰竭的抗病毒治疗。本书内容新、范围广、实用性强,适于肝衰竭基础研究人员和临床工作者阅读参考。

# 前言

乙型肝炎病毒(HBV)感染呈世界性流行,我国属高流行区。肝衰竭是 HBV 感染的不良结局之一,由于肝脏遭受严重损害,出现以黄疸、凝血功能障碍、肝性脑病等为主要表现的危重肝衰竭综合征,严重威胁患者的生命安全。

肝衰竭具有以下特点:①致病因素复杂,有病毒感染、酒精、药物、毒物、自身免疫异常及遗传代谢因素等多种病因;②病情进展急骤,可在病后数日导致患者的死亡;③病死率高,由于缺乏特异性治疗手段,急性肝衰竭病死率在 80%以上,慢性肝衰竭的病死率在 60%~70%。目前我国大部分肝衰竭的治疗方法仍以内科综合治疗为主,包括内科支持、抗病毒、人工肝支持、免疫调节治疗和防治并发症等。近年来,重症监护治疗的快速发展和普及提高了肝衰竭患者的生存率,但上述治疗均有其局限性,不能逆转大部分患者的临床结局。肝移植是急性肝衰竭和晚期肝衰竭最为有效的治疗方法,然而由于供体缺乏和费用昂贵,难以惠及大部分肝衰竭患者,且移植前后仍有大量的内科问题亟待解决。干细胞和肝细胞移植治疗也许会提供移植前的过渡性桥梁治疗,具有较好的应用前景,如部分替代肝功能、延长移植的等待时间,甚至无需肝移植等。

2005 年,美国肝病学会发布了急性肝衰竭的处理建议;2006 年,我国制定了第一部《肝衰竭诊疗指南》;随后,2008 年亚太肝脏病学会(APASL)年会上提出了慢加急性肝衰竭(ACLF)指导意见的专家共识。肝衰竭的防治仍然是世界性难题,但近年来其防治取得了实质性进展,血浆置换等非生物型人工肝广泛应用于临床,国际上已有数个生物人工肝系统完成了 I 期临床实验,核苷(酸)类似物对 HBV 感染重症化的防治有了明显进步。笔者根据近年来肝衰竭研究的进展,结合国内外的指南,概述了肝衰竭的病因学、分子和免疫学机制,重点介绍了肝衰竭的生物化学、影像学和并发症的特点,详细介绍了肝衰竭及并发症相关的内科治疗、人工肝治疗和肝移植治疗的最新进展。此外,本书还重点介绍了乙肝病毒和丙肝病毒相关肝衰竭的抗病毒治疗。编写时力图做到内容新、观点新、覆盖范围广,为此我们邀请了国内肝衰竭领域的资深专家和崭露头角的中青年学者,以及相关影像学、生物化学方面的专家参与撰写;我院移植外科、中西医结合科、老年肝病科、青少年肝病科等专家也应邀参与了编写。本书不是对肝衰竭这一疾病的全面详细介绍,而是向从事临床肝病诊疗的医务人员介绍在肝衰竭临床实践和基础研究的进展,适合中高级医学专业人员阅读,更适用于肝衰竭研究人员参考。

解放军 302 医院肝衰竭诊疗与研究中心

王慧芬 辛绍杰

2010 年 12 月

# 目 录

|                                 |       |
|---------------------------------|-------|
| 第 1 章 肝衰竭病因学概论 .....            | ( 1 ) |
| 第 2 章 肝衰竭发生机制研究进展 .....         | (18)  |
| 第 3 章 肝衰竭的免疫异常和免疫治疗进展 .....     | (28)  |
| 第一节 肝脏免疫细胞和细胞因子的类型及作用 .....     | (28)  |
| 第二节 急性和亚急性肝衰竭的免疫变化和治疗策略 .....   | (35)  |
| 第三节 慢加急性肝衰竭和慢性肝衰竭的免疫异常 .....    | (38)  |
| 第 4 章 肝衰竭的实验室检查特点 .....         | (42)  |
| 第一节 肝衰竭及其合并症的临床生化检查 .....       | (42)  |
| 第二节 肝衰竭及其合并症的临床血液学检查 .....      | (50)  |
| 第 5 章 肝衰竭的影像学表现 .....           | (55)  |
| 第一节 肝衰竭及主要并发症的影像学表现 .....       | (56)  |
| 第二节 肝衰竭肝移植前后影像学的应用 .....        | (78)  |
| 第 6 章 肝衰竭的分型和诊断 .....           | (86)  |
| 第一节 肝衰竭的分型 .....                | (86)  |
| 第二节 肝衰竭的诊断 .....                | (88)  |
| 第 7 章 肝衰竭的预后因素及模型 .....         | (90)  |
| 第一节 肝衰竭患者一些较新型的预后因素 .....       | (90)  |
| 第二节 预测终末期肝病患者评分系统的介绍和对比分析 ..... | (99)  |
| 第 8 章 肝衰竭的内科治疗 .....            | (113) |
| 第一节 常用保肝药物治疗 .....              | (113) |
| 第二节 针对病因的药物治疗 .....             | (117) |
| 第三节 肝衰竭的营养支持治疗 .....            | (123) |
| 第四节 肝衰竭的中西医结合治疗 .....           | (130) |
| 第五节 乙型病毒性肝炎肝衰竭的抗病毒治疗 .....      | (141) |
| 第 9 章 肝衰竭的监护与并发症治疗 .....        | (157) |
| 第一节 肝衰竭的重症监护治疗 .....            | (157) |
| 第二节 肝衰竭与胃肠道出血 .....             | (164) |
| 第三节 肝肾综合征的诊断与治疗 .....           | (178) |
| 第四节 肝性脑病的诊断和治疗 .....            | (185) |
| 第五节 肝硬化腹水和原发性腹膜炎的诊断与治疗 .....    | (196) |
| 第六节 肝衰竭合并深部真菌感染的诊断与治疗 .....     | (204) |

## 肝衰竭诊治进展

|                            |       |
|----------------------------|-------|
| 第七节 感染性休克的治疗及抗生素药物的应用····· | (212) |
| 第 10 章 肝衰竭的人工肝治疗 ·····     | (229) |
| 第一节 人工肝简介·····             | (229) |
| 第二节 非生物人工肝治疗·····          | (229) |
| 第三节 生物人工肝治疗·····           | (235) |
| 第 11 章 肝衰竭的细胞移植治疗 ·····    | (241) |
| 第一节 肝细胞移植治疗·····           | (241) |
| 第二节 自体骨髓干细胞移植·····         | (247) |
| 第三节 自体外周血干细胞移植·····        | (255) |
| 第 12 章 肝衰竭的肝移植治疗 ·····     | (259) |
| 第一节 暴发性肝衰竭的病因·····         | (259) |
| 第二节 暴发性肝衰竭的肝移植指征·····      | (260) |
| 第三节 暴发性肝衰竭肝移植手术前的处理·····   | (263) |
| 第四节 肝移植的疗效及手术方式的选择·····    | (264) |
| 第五节 暴发性肝衰竭肝移植术后的处理·····    | (268) |
| 第 13 章 特殊类型的肝衰竭 ·····      | (272) |
| 第一节 非嗜肝病毒性肝衰竭·····         | (272) |
| 第二节 药物性肝衰竭·····            | (278) |
| 第三节 老年肝衰竭·····             | (290) |
| 第四节 儿童肝衰竭·····             | (310) |
| 第五节 丙型肝炎病毒感染与肝衰竭·····      | (316) |
| 第 14 章 内毒素的研究进展与肝衰竭 ·····  | (326) |
| 彩图·····                    | (339) |



# 第 1 章 肝衰竭病因学概论

肝衰竭是多种病因导致的肝功能障碍的一组临床综合征。不同国家和地区的肝衰竭病因各不相同,如在美国、英国等西方国家,急性、亚急性肝衰竭的病因以药物为主,而在我国则以嗜肝病毒感染为主。根据不同病因,肝衰竭有感染性与非感染性之分。感染性肝衰竭又以具有传染性的嗜肝病毒感染为主;非感染性肝衰竭则包括先天/代谢性肝病和后天获得性肝病。本章将重点从病因的角度论述肝衰竭。

## 一、嗜肝病毒感染

主要包括甲型、乙型、丙型、戊型肝炎病毒单独或协同感染。

### (一)甲型肝炎病毒感染

人对甲型肝炎病毒(HAV)普遍易感,主要经粪-口途径感染,呈世界性流行和分布,人群感染率达90%以上,多见于儿童和青少年,小儿罕见。年龄较大的有慢性肝病基础的患者感染HAV概率要比普通人群高;发达国家发病率较低,发展中国家发病率相对较高;在许多热带和亚热带地区呈地方性流行。HAV感染具有周期性,每6~7年出现1次流行高峰,可能与人群的免疫力变化有关。1988年,我国年上海市甲型肝炎流行时发病数30余万人,共死亡47例,其中死于单纯HAV感染25例。近年研制成功的甲肝灭活疫苗与减毒活疫苗的应用,使甲型肝炎的流行得到有效控制。HAV感染多呈自限性、急性化,单独HAV感染发展为急性肝衰竭的概率较低(0.1%~0.35%)。但近期一个多中心研究显示,在拉丁美洲国家,HAV感染占急性肝衰竭的43%,高于既往报道的法国的发病率(6%)。解放军302医院2002—2007年住院患者中未见单独HAV感染急性肝衰竭,HBV感染基础上重叠感染HAV慢加急性肝衰竭5例,故重叠感染HAV是HBV和HCV混合感染患者发生肝衰竭的高危因素。

HAV于1973年被发现,1979年首次在狨猴的肝细胞及恒河猴胎肾细胞中培养成功。HAV属于微小RNA病毒科(picornavirus family)的肠道病毒72型,是一种无囊膜正20面体球形颗粒,直径27nm,内含1条线状单正链RNA基因组,沉降系数33~35S,分子量 $(2.2 \sim 2.8) \times 10^6$ 。具有嗜肝性,其宿主范围狭窄,只能感染人和几种高等灵长类动物。从患者或感染动物分离的野生型HAV可在多种细胞中生长繁殖,但病毒量达高峰值需时间较长(2~4周)。HAV基因组由7478个核苷酸组成,主要分3部分:①5'-非编码区(5'-noncoding region, 5'-NCR),位于基因组前段,长度为734核苷酸,具有识别和链接宿主核糖体重要信号的作用,无编码病毒蛋白的功能;②编码区(coding region),即开放读码框架(open reading frame, ORF),长度为6681核苷酸,ORF为2227个氨基酸的聚合蛋白(polyprotein),分为P1、P2和P3三个区,P1区包括4种衣壳蛋白(VP),P2区包括3种非结构蛋白,参与病毒的转录(transcription),P3区包括4种非结构蛋白,一种可能参与病毒体的组装,一种是HAV

RNA 复制所依赖的 RNA 多聚酶;③3'非编码区(3'-noncoding region, 3'-NCR),位于 ORF 之后,长度为 63 核苷酸,无编码病毒蛋白的功能。HAV 在低温下能长期存活,60℃相对稳定,1h 仅部分灭活,遇甲醛溶液(1:4 000,37℃,72h)、3%漂白粉、5%次硫酸钠及加热煮沸 100℃ 5min 均可灭活。肠道感染 HAV 后,病毒在肝脏繁殖,可能会感染邻近的肝细胞。目前世界各地分离到的 HAV 毒株的核苷酸序列同源性在 90%以上,在体外培养传代过程中也仅有少量氨基酸的变异,各株间 VP 氨基酸同源性达 98%~100%。HAV 仅有一个血清型和一个抗原抗体系统,其抗原位点主要定位于 VP1,因此,免疫球蛋白能预防世界各地的 HAV 感染。

HAV 引起肝细胞损伤的机制尚未明确。HAV 感染早期病毒复制高但无肝损伤,因此目前仍倾向于疾病与肝细胞内病毒抗原的免疫反应有关,而不是由于病毒的直接细胞毒作用,但体外实验表明 HAV 可引起细胞凋亡。也有研究表明 HAV 感染引起的临床预后与病毒遗传差异性有关。急性甲型肝炎患者的存活率可达 40%以上,但随着年龄的增长,HAV 感染者病死率上升。

### (二)乙型及丁型肝炎病毒感染

乙型肝炎病毒(HBV)主要通过血液及母婴传播,主要流行于亚洲、非洲、南部欧洲和拉丁美洲等国家。HBsAg 携带率为 2%~20%,目前全世界有 3 亿多人为慢性 HBV 感染者,是我国引起肝衰竭的最主要病因,占我国肝衰竭病因的 80%以上。不同年龄段占肝衰竭病因比例不同。朱世殊报道在儿童肝衰竭患者中 HBV 感染仅占 25%(120 例中有 24 例);笔者在对 2002—2007 年共 1 655 例 HBV 感染肝衰竭(包括急性、亚急性和慢加急性)患者研究中发现,35—55 岁患者占 74.25%(1 276 例),是主要人群,男性患者远远高于女性患者,比例约为 6.09:1,明显高于国内报道的乙型病毒性肝炎中的男女比例(2.21:1),说明男性可能更易发展为肝衰竭。

1. HBV 病毒颗粒及基因组结构和功能 HBV 感染者血清中存在 3 种形式的病毒颗粒:①小球形颗粒,直径约 20nm。②管型颗粒,直径约 20nm,长度 100~1 000nm。这 2 种颗粒均由与病毒囊膜相同的脂蛋白 HBsAg 与受染者体内相关的脂质组成,不含核酸,不具有传染性。③Dane 颗粒,为 HBV 完整的病毒体,直径 42nm,含有与病毒复制相关的成分,具有感染性。

HBV 的基因组为部分环状双链 DNA,由 3 200 个核苷酸组成,长链为负链,代表完整的核苷酸序列,短链为正链,并无编码能力,为长链的 50%~80%。两条链的 5'端均有固定结构,其末端有 223 个碱基互补配对,可维持 HBV DNA 的环状结构。基因组包含 4 个编码区(ORF),即编码囊膜蛋白的 S 基因区,核心蛋白的 C 基因区,DNA 多聚酶的 P 基因区和 X 抗原的 X 基因区。其中 P 区较长,和其他 3 个基因区均有重叠,因此,整个长链在转录过程中被阅读 1.5 次。

(1)S 基因区:全长 1 179nt,5'端含有彼此间隔不等的 3 个起始密码子,即前 S1 基因、前 S2 基因及 S 基因,分别编码 3 种具有相同羧基端和不同氨基端、分子量不同的 HBV 外膜蛋白多肽,即大 HBs、中 HBs 和小 HBs。大 HBs 从 SORF5'端第一个起始密码子翻译而成,包含 PS1、PS2 及 HBs 的多肽;中 HBs 由 SORF 第二个起始密码子翻译而成,为含 PS2 及 HBs 的多肽;小 HBs 由 SORF 第三个起始密码子翻译而成,仅含 HBs 多肽。外膜蛋白使病毒能由感染的细胞分泌,并能附着和侵入新的细胞,也是引起宿主保护性应答的免疫原表位。

(2)C 基因区:全长 642nt,由前 C 基因(1 814~1 900nt)和 C 基因(1 901~2 450nt)组成,

主要编码 HBV 核心蛋白。C 基因编码含 183 个氨基酸的多肽,称为 HBcAg。如果从前 C 基因起始密码子(initiation codon)启动前 C 基因和 C 基因连续编码,则产生前核心或核心前体蛋白(precore/core precursor protein),或称 HBeAg 前体蛋白。功能性信号肽将 HBeAg 前体蛋白引导至肝细胞内质网膜,其氨基端和羧基端被部分削减,即形成 HBeAg。HBcAg 有高度的免疫原性,对 HBcAg 的免疫应答在病毒清除中可能有重要作用;HBeAg 阻断细胞毒性 T 细胞对 HBc 相关表位的免疫活性,使 HBV 逃避免疫清除,形成 HBV 感染后的免疫耐受。前 C 基因超表达明显抑制病毒复制,其变异可产生高复制水平的毒株。

(3)P 基因区:是最长的读框,约 2 541nt,其起始区段与 C 基因的后部重叠,中间区段与前 S 区和 S 基因重叠,末端与 X 基因的后部重叠,这种重叠结构提高了 HBV 基因组内有限的核苷酸序列的利用效率。P 基因编码末端蛋白、反转录酶和 RNA 酶 H 等多种蛋白,参与病毒复制的全过程,包括病毒全基因组的包装信号、RNA 依赖的 DNA 合成、DNA 依赖的 DNA 合成和 RNA 酶 H 活性。

(4)X 基因:全长 463nt,为 HBV 基因组中最小的 ORF,编码 HBx 蛋白,不同亚型所含氨基酸不同。HBx 蛋白在病毒复制、肝细胞癌变和激活某些信号转导途径方面有重要作用,其抗原性作用很弱。

## 2. HBV 抗原抗体系统

(1)HBsAg 和抗-HBs:HBV 感染后 2~6 个月,血清转氨酶升高在前 2~8 周出现,持续存在于急性期,多数于恢复期消失,还有相当一部分患者持续存在并转成慢性 HBsAg 携带状态(感染时间超过 6 个月)。HBsAg 存在于肝细胞浆、血液、体液及分泌液中,单独存在时有抗原性而无传染性。急性 HBV 感染后期或 HBsAg 消失之后一段时间血清内出现抗-HBs,它是一种保护性抗体,可持续数年或更长,如滴度低时仍可发生感染,另外不同亚型病毒亦可感染。正常情况下 HBsAg 与抗-HBs 不同时在血清中出现。

(2)HBeAg 和抗-HBe:HBeAg 是 HBcAg 的降解产物,是病毒复制的一个重要指标,代表传染性;它的出现迟于 HBsAg,消失早于 HBsAg,急性自限性感染在血清中存在的时间不超过 10 周。其存在与消失常作为疗效分析的一个判定指标。抗-HBe 随着 HBeAg 消失而出现在血清中,早于抗-HBs,代表恢复期;但少数抗-HBe 阳性者存在基因变异,仍具有传染性,病情仍可能进一步发展,且 HBeAg 又可能重新阳性。

(3)HBcAg 和抗-HBc IgM/IgG:HBcAg 主要存在于受染的肝细胞内及 HBV 颗粒之中,其阳性表示 HBV 复制,循环中无单独存在的 HBcAg。血清中的抗-HBc IgM 急性期出现,并可持续 6~18 个月,其效价较高;慢性感染者可多年持续存在,但滴度低。抗-HBc IgG 出现于 HBsAg、HBeAg 之后,并且较长时间存在于血液中,尤其是慢性患者,在血液中可长达数年或数十年,表示既往感染。

3. HBV 感染和存活方式 HBV 与肝细胞表面的受体结合后,通过去外壳蛋白过程将其基因组及有关成分转入细胞质(外壳蛋白与细胞膜融合过程);以负链 DNA 为模板,经宿主的 RNA 多聚酶转录以及转录后修饰成 4 种不同的基因或亚基因组转录体;经顺式激活和反式激活 2 种方式进行转录;通过形成共价闭合环状 DNA、前基因组 RNA 的合成与装配、合成负链 DNA、正链 DNA 等完成复制;将新生的 HBV 颗粒进行完整装配后从感染的肝细胞中释放,或在受染肝细胞中自我放大,以共价闭合环状 DNA 长期、稳定的存在。慢性 HBV 感染者常见 HBV DNA 整合入肝细胞 DNA 序列,整合的 X 基因可顺式激活(cis-activation)其附近的

原癌基因,也是诱导肝细胞癌变的重要因素。

4. HBV 的基因变异及意义 HBV 变异是病毒适应宿主细胞环境和抵抗宿主免疫系统作用的一种自然选择,其分子基础是在由前基因组 RNA 中间体反转录为负链 DNA 的过程中需要的病毒本身的 DNA 聚合酶缺乏相对活性,一旦发生变异很难修正。散在的点突变发生在密码子的第三个核苷酸,很少出现编码氨基酸的改变,称为无表型变异(non-phenotypic mutation),也称同义变异(synonymous);在关键位置上,个别核苷酸的点突变可影响病毒的复制和病毒蛋白的表达,称为错意变异(mis-sense mutation)。HBV 变异广泛存在于基因组的不同部位,不同基因组的变异性不同,由低至高依次为基因 S、C、P、X 区、前 C 区、前 S2、前 S1 区,且不同区段有特定变异位点。

(1)前 S 或 S 基因变异:可以逃脱宿主的免疫系统攻击。个体接种乙型肝炎疫苗后即使产生抗-HBs,也不能预防该突变株的感染;且对疾病诊断有一定的影响,目前发生率较低。前 C 区末端第 1 896 位核苷酸(前 Cnt83),当由 G→A(A83)变异时由 TGG 突变为 TAG,后者为终止密码子,以致不能产生前 C/C 蛋白(HBeAg 前体蛋白),没有 HBeAg 的形成,但病毒颗粒及抗-HBe 仍可形成。前 C/A83 变异率与地区的优势基因型有关,我国流行的 C 和 B 基因型中 A83 变异易发生在 HBV 感染的自然史中,因此 A83 变异对 HBV 感染的严重程度可能无明显相关意义。

(2)X 区基因突变:X 基因与 C 基因启动子、增强子大部分重叠,该区段变异对病毒转录、复制等有重要意义。C 基因启动子变异后一方面可抑制 HBeAg 的表达,另一方面可导致 HBV 高水平复制。

(3)P 区基因突变:临床最常见的 P 区变异为拉米夫定引起的酪氨酸-蛋氨酸-天冬氨酸-天冬氨酸(YMDD)变异,此外也可有其他部位的点突变。发生变异后对核苷类似物的敏感性下降,同时变异株的复制能力也较野毒株低。

5. HBV 感染与肝衰竭 HBV 感染损伤肝细胞的机制尚未完全清楚,既往认为过强的免疫反应是 HBV 感染性肝衰竭发生的主要因素,以细胞毒性 T 细胞为主的细胞免疫是造成细胞凋亡和坏死的主要因素。目前认为 HBsAg 在肝细胞内的过度表达也可造成细胞退变和坏死,HBV 的基因变异与基因型均与肝衰竭发病有关。近来在临床中观察到通过核苷类似物治疗在短期内可抑制 HBV 诱导的肝脏炎症和坏死,防止肝炎发作,因此病毒因素日益受到重视。宿主和病毒之间的相互作用决定病情的转归。感染、过度劳累、饮酒、停用抗病毒药物及应用免疫抑制药均是引起肝衰竭的重要因素,定期检查、及时把握抗病毒的治疗机会可取得较好疗效。

6. 丁型肝炎病毒(HDV)与肝衰竭 HDV 是一种亚病毒,只有在辅助病毒 HBV 存在时才能形成病毒颗粒,输血和血制品是传播 HDV 的最主要途径之一,生活密切接触也可传播。HDV 急性感染既可以与 HBV 同时感染,也可以是慢性 HBV 感染者叠加 HDV 感染。HBsAg 携带者是 HDV 高危人群。分布呈全球性,但各地区感染率不同。HDV 感染致病机制包括对肝细胞的直接损伤和免疫损伤,可使 HBV 感染性肝衰竭病情加重。有研究报道,在暴发性乙型肝炎患者中感染 HDV 者约占 30%,此发病率远远高于普通型乙型肝炎患者中 HDV 的阳性率,说明 HDV/HBV 感染发生暴发性肝衰竭的危险性高于 HBV 单独感染者,但两者的病死率并无差别。HDV 与 HBV 叠加感染的暴发性肝炎患者的病死率可能高于 HDV/HBV 同时感染的暴发性肝炎。

### (三) 丙型肝炎病毒感染

丙型肝炎病毒(HCV)主要通过血液传播,呈全球分布,感染率约为3%,是欧美及日本等国家终末期肝病的最主要原因。我国人群抗-HCV阳性率为3.2%,近4千万感染者,以长江为界,北方(3.6%)高于南方(2.9%)。经输血、母婴传播、静脉毒瘾共用注射器、反复血液透析、器官移植等是HCV感染的高危因素,医务人员注射针头意外刺伤、公共场所共用剃须刀等也可致散发病例。由于试剂灵敏度或感染者处于窗口期等原因,近20%的献血员抗-HCV检测仍会出现假阴性。因此,目前输血或血制品仍是丙肝的主要传播途径。HCV感染后临床症状较轻或无明显症状,但易慢性化,肝硬化、肝癌发生率较高,引起急性肝衰竭相对少见。

笔者对解放军302医院1977例急性、亚急性、慢加急性肝衰竭患者进行统计分析,单纯HCV感染未见急性、亚急性类型,慢加急性肝衰竭中有12例,HBV/HCV重叠感染者有21例,共占急性、亚急性、慢加急性肝衰竭的1.67%。我国HBV感染人数众多,重症HBV患者对HCV易感性高,合并HCV感染可进一步加剧肝损伤。约25%的慢性肝炎患者发展为肝硬化,如不进行肝移植多数发展为以严重腹水、腹膜炎、肝性脑病、消化道出血等严重并发症为特征的慢性肝衰竭。

1. HCV的一般特征 HCV为RNA病毒,属黄病毒家族的成员,直径为50~75nm,最低沉降系数为140S,在肝细胞内复制,在感染者血清中浓度极低;含有脂类外膜,有机溶媒可使之灭活,经1:1 000甲醛溶液、紫外线照射、100℃加热5min均可破坏病毒活性,60℃10h处理则失活。

2. HCV的分子和蛋白结构 HCV是一条9 600个核苷酸的正链RNA基因组,由5'-NCR、3'-NCR和一个大的单一ORF(长约9 100nt)组成,5'-NCR位于ORF区上游,长324~341nt,核苷酸序列高度保守,有3~4个终止密码子,形成几个小的开放读框,编码的多肽最长达约28个氨基酸,均以甲硫氨酸开头,目前上述蛋白功能不详。3'-NCR由27nt组成,在其下游有多腺苷酸(PolyA)尾存在,PolyA尾之前存在终止密码子,该区的精确核苷酸组成及功能不明。中间ORF编码约3 010个氨基酸组成的大病毒多蛋白前体,在翻译或翻译后被宿主和病毒的蛋白酶剪切加工至少10种成熟蛋白,包括结构蛋白质C、E1、E2、p7,以及非结构蛋白质NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A、NS5B。体外证实C蛋白与5'-NCR相结合,进行多聚化,经过数次复制结合形成病毒颗粒的衣壳结构,这一过程多在肝细胞胞质内进行,但一些小型衣壳蛋白经过磷酸化后可被转运到细胞核内。进入细胞核内的核蛋白一部分参与病毒颗粒的装配,另一部分以结晶包涵体形成沉积在核内。核蛋白作用于与细胞生长有关的基因可能是HCV介导的肝病的重要因素。包膜蛋白E1和E2为I型膜蛋白,其胞外区高度糖基化,两者相互作用形成非共价二聚体,存在于病毒颗粒的表面,结构蛋白C、E1和E2参与病毒颗粒的装配,而非结构蛋白参与病毒基因组的复制。NS2-NS3蛋白间的裂解是由病毒蛋白酶所介导,NS3 N端的加工需要NS2的帮助,NS2疏水性强,有利于NS2-NS3蛋白在细胞质中的正确定位,从而被细胞质内的病毒蛋白酶所裂解。NS3至少编码三种蛋白:丝氨酸蛋白酶、核苷酸三磷酸酶和解链酶,可能在病毒多肽加工过程中起作用,并参与复制时RNA基因组展开;NS4A可聚集多蛋白的加工处理,是NS3蛋白酶的重要辅助因子,与NS5B编码产物一样在HCV复制过程中起着重要作用;NS4B功能不清;NS5A高度磷酸化,可能存在于干扰素敏感区,既往报道该区4个以上氨基酸变异时则对干扰素敏感,此外作为复制复合体的一个辅助成分参与HCV RNA的复制过程。

3. HCV 的准种和基因型 HCV 的特征是一具有高度变异率的不均一病毒, HCV 变异对丙型肝炎致病性、疾病经过、诊断、疫苗研制和治疗均有重要的影响。复制和变异导致产生多种不同变异株, 甚至一个群体中难以找到两株病毒的基因组完全相同。根据各分离株的序列分析, 按各株之间差异程度可分为各种准种和不同的基因型、基因亚型。准种之间的核苷酸差异很小, 仅为 1%~2% 的核苷酸不均一性。准种的出现是复制过程中受到免疫压力、病毒通过变异逃避免疫清除的结果, 而不能单纯理解为多株同时或相继感染。

HCV 存在多个基因分型系统, 包括 Simmonds 命名系统、Okamoto 命名系统、Cha 命名系统和 Kanazawa 命名系统等, 其中 Simmonds 系统是目前普遍接受的一种 HCV 基因型分类方法。HCV 基因型和亚型的分类基础是核苷酸序列差别, 按照 Simmonds 命名系统, 每种基因型的氨基酸顺序差异为 30% 左右, 同一基因型不同的基因亚型之间核苷酸同源性为 75%~86% (平均 80%)。HCV 包含至少 6 种主要的基因型和大量的基因亚型。按照国际通行的方法, 以阿拉伯数字表示 HCV 基因型, 以小写的英文字母表示基因亚型 (如 1a、2b 等)。基因型的分布存在地区差异。基因 1 型呈全球性分布, 占有 HCV 感染的 70% 以上。1a 型多见于美国, 在欧洲和日本以 1b 型为主, 在我国大陆地区, 以 1b、2a 型为主, 输血途径感染者多为 1b 型, 中东地区以 4 型常见, 6 型主要见于我国香港和澳门地区。基因型的意义在于其与抗病毒治疗效果的相关性十分密切。干扰素联合利巴韦林是目前公认的抗 HCV 治疗方法, 基因型 2 和 3 的感染者联合治疗的效果较基因型 1 好。也有学者认为 HCV 基因型与疾病严重性或疾病进程有关, 但存在争议。目前大部分的研究集中在基因型 1、2、3 上, 而对于基因型 4、5 和 6 感染的患者治疗的报道资料却较少。

4. HCV 与肝衰竭 HCV 感染后易慢性化, 60%~80% 将发展为慢性感染。肝脏的损伤是 HCV 发病机制研究的核心问题。因为缺乏稳定的体外细胞培养系统和适当的动物模型, 目前 HCV 感染的发病机制仍不清楚, 但对以下观点具有共识: 免疫介导的肝损伤是发病的主要机制之一; 准种的形成使得病毒逃脱机体免疫系统的清除是疾病慢性化的原因之一。

### (四) 戊型肝炎病毒感染

同 HAV 感染相似, 戊型肝炎病毒 (HEV) 经消化道传播, 世界各地均有发生, 在发达国家发病率低, 呈散发性流行; 发展中国家发病率相对较高, 如印度、墨西哥等国相关报道较多。我国也有流行性发生。1968—1988 年在我国新疆曾流行本病, 患者达 7.8 万余人。HEV 感染与社会经济、文化、卫生水平等素质密切相关。本病多见于青壮年, 孕妇易感性高。大多数患者感染呈自限性, 孕妇、慢性 HBV 感染者及年老体弱者感染 HEV 后易发展为肝衰竭, 其病死率相对较高; 孕妇感染 HEV 的预后比感染其他嗜肝病毒的预后差。在印度北方地区, 孕妇感染 HEV 后的病死率为 39.1%, HEV 感染性肝衰竭占孕妇暴发性疾病的 75%。既往认为嗜肝病毒重叠感染者较单独感染者预后更差, 但目前国内外均有报道显示两者之间无显著性差异。印度学者对部分 HEV 单独或重叠感染儿童进行研究, 发现无论是肝炎还是肝衰竭患者, HEV 单独和重叠感染患者在实验室检查、并发症及病死率方面无显著性差异。HEV 感染也是我国急性、亚急性肝衰竭的主要病因。2002—2007 年解放军 302 医院共收治 36 例单纯 HEV 感染性肝衰竭患者, 分别占急性、亚急性肝衰竭病因的第一、第二位。

HEV 是直径 27~34nm 的单股、正链无包膜的 RNA 病毒, 全长约 7 500 核苷酸。完整 HEV 颗粒在蔗糖中的沉降系数为 183S, 浮密度为 1.29mg/cm<sup>3</sup>。HEV 病毒不稳定, 在 4℃ 下保存或反复冻融易裂解。在碱性条件下较稳定, 在镁和锰离子存在下可保持其完整性, 在高浓

度盐溶液中不稳定。目前世界上流行的 HEV 主要有 2 个基因型:缅甸株和墨西哥株。

我国分离的 HEV 与缅甸株为同一亚型[HEV(B)],3'端具有由 150~200 个腺苷酸残基组成的 PolyA 尾状结构,5'端含有 27 个碱基的非编码区,含有 3 个不同的 ORF。ORF1 主要编码非结构蛋白,能编码两个较保守的序列基序(sequence motif),具有与三磷酸腺苷(ATP)结合的活性及螺旋酶的功能。两种特异序列分别位于 975~982 位氨基酸和 1 029~1 032 位氨基酸。ORF1 区第 4 676~4 683nt 间的序列编码组成 GDD 三肽,其位于聚合蛋白的 1 550~1 552 位氨基酸之间。两个特异序列及 GDD 三肽均与病毒的复制有关。ORF2 主要编码病毒结构蛋白,具有以下特点:在 N 端有明显的疏水性,紧接疏水区后为亲水区;从氨基酸残基 22~322,大约 10% 的氨基酸为精氨酸,使多肽一半的等电点增高至 10.35,在包被基因组时可有效中和 RNA 的负电荷。ORF3 编码 HEV 感染人及动物血清所识别的免疫反应抗原(HEVAg)。HEV 有多种分离株,但它们之间有交叉保护,因此推测只有一种血清型。

HEV 感染发病机制尚不清楚,可能与机体的体液免疫和细胞免疫有关。既往认为 HEV 感染不进展为慢性,但国外文献报道一名曾有 HEV 急性感染的肝炎患者后来发展为慢性肝病,其体内抗 HEV 可持续检测到,并未发现其他任何可疑肝病病因。

## 二、药物及毒物肝损伤

药物性肝损伤是嗜肝病毒外造成肝衰竭的另一类主要原因。药物性肝损害一般有 3 种类型:①细胞中毒型肝损害,如肝细胞坏死、急性脂肪性变;②肝内胆汁淤积性肝损害,此型可进一步分为肝细胞-毛细胆管型胆汁淤积与毛细胆管型胆汁淤积;③混合型肝损害,该型具有胆汁淤积和肝细胞中毒损害的双重特点,又可进一步分为混合性肝细胞-毛细胆管型与混合性肝细胞型。

### (一)引起肝损伤的西药

引起肝损害的西药及分型见表 1-1。

表 1-1 引起肝损害的西药及分型

| 类 别    | 药 物                                                     | 肝损害类型                               |
|--------|---------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| 麻醉药    | 氯仿、二乙醚、恩氟醚、三氟乙基乙醚、氟烷、恩氟烷、甲氧氟烷、异氟烷、三氯乙烷                  | 肝细胞型                                |
| 镇静药    | 氯丙嗪、三氟拉嗪及许多其他吩噻嗪类<br>氯普噻吨和其他硫蒺类<br>氟哌啶醇<br>氯氮草(利眠宁)、地西洋 | 肝细胞-毛细胆管型<br>淤胆型,混合型<br>肝细胞型<br>混合型 |
| 抗忧郁药   | 异丙异烟肼、异长波肼、苯异丙肼、肼类衍生物、反苯环丙胺、苯乙肼<br>三环类,如阿米替林等           | 肝细胞型<br>肝细胞型,少数淤胆型                  |
| 抗惊厥药   | 苯妥英和有关化合物、氨甲酰氮、苯巴比妥<br>丙戊酸钠                             | 肝细胞型-毛细胆管型或混合型<br>肝细胞型              |
| 镇痛、退热药 | 对乙酰氨基酚、阿司匹林、吲哚美辛、吡罗昔康、硫茛酸、布洛芬、芬布芬、甲氟天酸、甲芬那酸等            | 肝细胞型                                |

## 肝衰竭诊治进展

(续 表)

| 类 别     | 药 物                                                                                                                | 肝损害类型                                                          |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| 非甾体类抗炎药 | 萘普生、苯唑布洛芬                                                                                                          | 淤胆型,混合型                                                        |
| 抗痛风药    | 保泰松<br>别嘌醇、金制剂、苯溴马隆                                                                                                | 肝细胞型,淤胆型<br>混合型                                                |
| 肌松药     | 硝苯海吠因、莫唑胺                                                                                                          | 肝细胞型                                                           |
| 类固醇类    | 同化类固醇<br>避孕类固醇<br>糖皮质类固醇                                                                                           | 毛细胆管型<br>毛细胆管型<br>脂肪变性                                         |
| 口服降糖药   | 格列本脲、甲苯磺丁脲、格列齐特、格列吡嗪                                                                                               | 混合型、淤胆型                                                        |
| 抗甲状腺药   | 卡比马唑、甲巯咪唑、甲硫氧嘧啶、硫尿嘧啶<br>丙硫氧嘧啶                                                                                      | 肝细胞型-毛细胆管型<br>肝细胞型                                             |
| 抗生素     | 四环素、青霉素类<br>头孢类、林可霉素、氯霉素、红霉素等<br>磺胺类                                                                               | 肝细胞型<br>淤胆型<br>肝细胞型、混合型                                        |
| 抗结核药    | 异烟肼、PAS、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇                                                                                              | 肝细胞型                                                           |
| 抗真菌药    | 两性霉素 B、酮康唑<br>灰黄霉素、氟胞嘧啶                                                                                            | 肝细胞型<br>淤胆型                                                    |
| 心血管药    | 抗心律失常药:胺碘酮、普鲁卡因胺、苯吡胺<br>安肌美灵、丙吡胺<br>$\beta$ 拮抗药:普萘洛尔、阿替洛尔<br>抗高血压药:甲基多巴、肼屈嗪<br>钙离子拮抗药:硝苯地平、地尔硫草、维拉帕米<br>抗心绞痛药:哌克昔林 | 肝细胞型、淤胆型<br>肝细胞型-毛细胆管型或混合型<br>肝细胞型<br>肝细胞型<br>肝细胞型、淤胆型<br>肝细胞型 |
| 利尿药     | 氯噻酮、噻嗪类利尿药<br>呋塞米                                                                                                  | 肝细胞型-毛细胆管型或混合型<br>肝细胞型                                         |
| 抗凝药     | 苯茛二酮、华法林、苯丙香豆醇、噻氯匹定                                                                                                | 肝细胞型-毛细胆管型或混合型                                                 |
| 降脂药     | 氯贝丁酯、非尼贝特                                                                                                          | 淤胆型、混合型                                                        |
| 免疫抑制药   | 巯嘌呤、环孢素                                                                                                            | 混合型                                                            |
| 抗溃疡药    | 西咪替丁、雷尼替丁                                                                                                          | 肝细胞型、淤胆型                                                       |
| 抗癫痫药    | 苯妥英钠、丙戊酸、<br>卡马西平                                                                                                  | 肝细胞型<br>淤胆型、混合型                                                |
| 维生素类    | 烟酸、维生素 A(大量服用)                                                                                                     | 肝细胞型                                                           |
| 抗癌药     | 门冬酰胺酶、顺铂、丙卡巴肼、多柔比星、普卡霉素、<br>甲氨蝶呤、巯嘌呤、博来霉素、色霉素、丝裂霉素、苯<br>丁酸氮芥<br>白消安、氟脱氧尿苷                                          | 肝细胞型<br>淤胆型                                                    |

## (二)引起肝损伤的中药

除了培植药材中农药的残留及品种混淆以及乱用、误用等外,中药本身的不良反应不可忽



视。已发现越来越多的植物药有潜在的肝毒性,并似乎涉及许多不同的损伤机制和临床病理类型(表1-2)。综合目前多项临床报道,目前发现具有肝损伤作用的单味中药有:雷公藤、黄药子、麻黄、大黄、天花粉、川楝子、贯仲、蓖麻子、苍耳子、铅丹、朱砂、白鲜皮、牡丹皮、黄芩、何首乌、柴胡、决明子、苦楝子、蜈蚣、甘草、薄荷、野百合、马桑子、千里光、筋骨草、三七、艾叶、女贞子、合欢皮、冬青叶、猪屎豆、喜树、水田七、石蒜、罂粟、肉豆蔻、雄黄、朱砂、鱼胆、卡乏椒、沙巴拉、美洲石蚕、聚合草、白屈菜、白芳草、洛苛草;中成药有:壮骨关节丸、黄独、疳积散、复方青黛丸、克银丸、望江南、蛇莓、雷公藤多苷、雷公藤片、炮甲珠、昆明山海棠片、牛黄解毒片、复方丹参(及丹参)注射液、六神丸、大柴胡汤、小柴胡汤、克银丸、消核片、白蚀丸等。尚有一些减肥和生发保健品等。

表1-2 近年临床报道的草药引起的肝损害的临床病理类型

| 临床病理类型          | 中 药                       |
|-----------------|---------------------------|
| 自身免疫性肝炎         | 小柴胡汤、麻黄                   |
| 慢性肝炎,肝纤维化       | 大白屈菜、石蚕属植物、金不换、小柴胡汤       |
| 肝硬化             | 阔叶灌丛叶、大白屈菜、石蚕属植物、金不换      |
| 胆汁淤积,胆管损伤       | 鼠李糖、阔叶灌丛叶、大白屈菜、金不换、小柴胡汤   |
| 暴发性肝衰竭          | 蓟胶、苍术苷、阔叶灌丛叶、中草药、石蚕属植物、薄荷 |
| 巨块性肝坏死          | 大白屈菜、石蚕属植物、薄荷、小柴胡汤        |
| 小静脉狭窄(常导致线粒体损伤) | 楝子油、小柴胡汤                  |
| 血管损伤:肝静脉闭塞性疾病   | 中国药茶、吡咯双烷生物碱、并头草属植物       |
| 局灶性损伤,坏死/狭窄     | 蓟胶、苍术苷、石蚕属植物、金不换、薄荷、小柴胡汤  |

### (三)药物性肝衰竭相关报道

大部分药物性肝损伤预后较好,但也有部分患者肝脏呈暴发性坏死,形成肝衰竭,预后极差,日益受到相关人士的重视。在不同国家和地区引起肝衰竭的药物类型不同。国外文献报道,过量服用醋氨酚导致的肝毒性作用是美国急性肝衰竭发病的首要病因(39%);在英国,醋氨酚占急性肝衰竭(ALF)病因的70%,其他药物性ALF占5%。在我国,根据大量药物性肝损伤文献报道,中药(包括汤药和成药)占第一位原因。现代中药药理研究证实多种中药具有肝毒性,中药所致的肝损伤占临床药物性肝损伤总病例的4.8%~32.6%,主要通过中药本身毒性成分(如生物碱类、苷类、毒蛋白等)或免疫反应等造成肝损伤(表1-3)。

在解放军302医院近6年来收治的第一诊断为药物性肝衰竭的患者中,因中成药或中药汤剂导致肝损伤者共17例,占36.17%,为药物性肝衰竭的首要病因。此类中药以治疗慢性病为主,其中以治疗白癜风、银屑病等皮肤疾病占首位,它们与明确具有肝损伤作用的抗结核药及抗甲状腺功能亢进药物共同的特点是需长期服用,引起肝损害与用药持续时间有关;其次为抗结核药、抗菌药、抗甲状腺功能亢进药、解热镇痛药及感冒药等,这一结果与同一时间段我院住院药物性肝炎患者的病因构成相同,但比例略有不同。这一比例差异说明不同药物引起肝衰竭的比例可能不同。近年我国药物性肝衰竭发病有上升趋势,具有肝损害作用但又是非处方用药的药物仍然是导致肝衰竭的重要因素之一。在对药物成分不了解的情况下,同时服用多种商品名不同但具有相同成分的药物可进一步造成严重的肝损害。