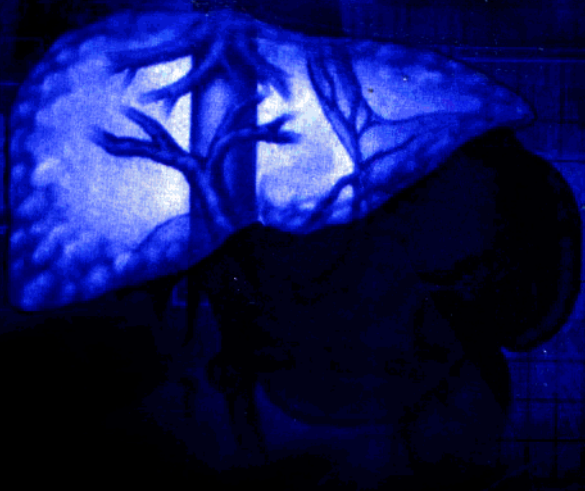


肝硬化现代治疗学

主 编 李森林 付 博



★ 黄河出版社

肝硬化现代治疗学

黄河出版社

2003年·济南

责任编辑 李景荣
封面设计 张宪峰

图书在版编目(CIP)数据

肝硬化现代治疗学/李森林等主编. —济南: 黄河出版社, 2003. 6
ISBN 7-80152-439-X

I. 肝... II. 李... III. 肝硬化-诊疗
IV. R575.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2003)第 049047 号

书名	肝硬化现代治疗学
著者	李森林等
出版	黄河出版社
发行	黄河出版社发行部 (济南市英雄山路 19 号 250002)
印刷	山东山大科苑印刷厂
规格	850×1168 毫米 32 开本 10.125 印张 254 千字
版次	2003 年 7 月第 1 版
印次	2003 年 7 月第 1 次印刷
印数	1-1000 册
书号	ISBN7-80152-439-X/R·019
定价	18.50 元

前 言

肝硬化是肝脏由于各种慢性损害的疤痕反应所引起的疾病。在全世界近百年期间,发生有数千万肝硬化患者。这些患者都可能导致肝癌、肝衰竭和死亡。在发达国家,终末期肝硬化在死亡原因中排第7位,其中大多数为丙型肝炎病毒(HCV)所致,而我国则以乙型肝炎病毒(HBV)感染最为常见。但不管肝损伤的病因如何,肝脏的纤维增生反应和肝硬化的病理结果都是相同的。肝硬化也是可以预防 and 治疗的,预防了肝硬化就防止了肝癌和肝衰竭的发生。

近年来,国内外医学界致力于肝硬化的规范治疗,尤其是并发症的急诊处理和长期疗效评估等方面的研究,力求阻断肝硬化—肝癌—肝衰竭这一恶性发展途径。晚近开展的人工肝治疗、肝移植,挽救了无数患者的生命,改善了生活质量,代表着当今肝硬化研究的最新成果和水平,有着无限广阔的应用前景。本书由国内十余位年轻医学专家、学者,以最新理论研究成果与临床实践经验为基础,结合国内外肝硬化科研新进展,认真组稿、倾心撰写,对肝硬化的现代治疗进行了全面、系统的阐述。

本书25万字,并配有插图,共分十章。第一章,在肝硬化基础中,概述了肝脏解剖、肝硬化的病因、发病机制及病理生理;第二章,肝硬化诊断中,描述了临床表现、实验室检查、诊断要点;第三章,为肝硬化的治疗,包括一般治疗、饮食治疗、心理治疗、病因治疗、抗纤维化治疗、基因治疗等;第四章,肝硬化并发症治疗中,对食管静脉曲张出血、门脉高压性胃病、肝性脑病、肝肾综合征、肝性

胸水、肝肺综合征、原发性腹膜炎、弥漫性血管内凝血、肝原性糖尿病、肝癌等进行了详细论述;第五章,为人工肝,包括非生物型人工肝、生物人工肝、人工肝支持系统治疗的操作指导等;第六章,肝硬化手术治疗,包括门脉高压症的外科治疗、脾肾静脉分流术、远端脾肾静脉分流术、胃底静脉缝扎术、胃底横断术、经胸食管下段和胃底曲张静脉缝扎术、脾切除术等手术治疗方法;第七章,肝移植,包括肝移植的术前准备、手术方法、术后处理、免疫抑制药及其他药物应用方法等内容;第八章,中医药治疗,详述了肝硬化中医治疗的历史沿革、中医治法、辨证论治、中药有效成分治疗早期肝硬化、常用中药、活血化淤对肝硬化治疗等;第九章,为肝硬化急诊处理路径;第十章,为肝硬化病人护理。

本书内容翔实、条理清晰、观点新颖、文字严谨、语言流畅,注重理论与实践的相互结合,注重吸收新理论、新知识、新进展,指导性强,可作为各科临床医师、大专院校教师、科研人员、研究生、进修生以及临床检验人员的专业书籍或参考读物。

本书的出版得到黄河出版社大力支持,在此表示衷心的感谢。由于编者水平所限,加上时间仓促,错误之处在所难免,欢迎各位读者、同道指正并海涵。

编 者

二〇〇三年六月十五日

《肝硬化现代治疗学》编委会

主 编 李森林 付 博 李晓光

真岩波 胡 浩

副主编 刘同亭 陈殿双 李 夏

刘鲁岳 肖成国 李振水

编 委 (按姓氏笔画)

王要军 付 博 李森林

李晓光 李 夏 李振水

刘鲁岳 刘同亭 陈殿双

肖成国 真岩波 胡 浩

编者及所在单位

王要军：中国人民解放军济南军区总医院

付 博：山东省聊城市人民医院

李森林：山东省聊城市人民医院

李晓光：山东中医药大学附属医院

李 夏：山东中医药大学附属医院

李振水：山东省齐河中医院

刘鲁岳：中国人民解放军济南军区总医院

刘同亭：中国人民解放军济南军区总医院

陈殿双：山东省聊城市第二人民医院

肖成国：中国人民解放军 72465 部队

真岩波：山东省济南市中心医院

胡 浩：山东省淄博市中医院

目 录

第一章 肝硬化基础	(1)
第一节 肝脏解剖	(1)
第二节 肝硬化的病因	(9)
第三节 肝硬化的发病机制	(18)
第四节 肝硬化的病理生理学	(36)
第五节 病理学	(41)
第二章 肝硬化诊断	(46)
第一节 临床表现	(46)
第二节 实验室检查	(54)
第三节 诊断要点及鉴别诊断	(67)
第三章 肝硬化的治疗	(74)
第一节 一般治疗	(74)
第二节 饮食治疗	(75)
第三节 心理治疗	(79)
第四节 病因治疗	(81)
第五节 抗纤维化治疗	(92)
第六节 基因治疗	(95)
第七节 腹水的治疗	(97)
第四章 肝硬化并发症治疗	(107)
第一节 食管静脉曲张出血的治疗	(107)
第二节 门脉高压性胃病	(116)
第三节 肝性脑病的治疗	(121)
第四节 肝肾综合征的治疗	(130)
第五节 肝性胸水	(133)

第六节	肝肺综合征	(134)
第七节	原发性腹膜炎	(137)
第八节	弥漫性血管内凝血	(139)
第九节	肝源性糖尿病	(141)
第十节	肝癌	(143)
第五章	人工肝	(150)
第一节	非生物型人工肝	(150)
第二节	生物人工肝	(163)
第三节	人工肝支持系统治疗的操作指南	(166)
第六章	肝硬化手术治疗	(178)
第一节	门脉高压症的外科治疗	(178)
第二节	脾肾静脉分流术	(184)
第三节	远端脾肾静脉分流术	(189)
第四节	其他分流术	(191)
第五节	胃底静脉缝扎术	(192)
第六节	胃底横断术	(194)
第七节	经胸食管下段和胃底曲张静脉缝扎术	(195)
第八节	脾切除术	(196)
第七章	肝移植	(202)
第一节	概述	(202)
第二节	肝移植的术前准备	(207)
第三节	肝移植手术	(211)
第四节	劈离式肝移植的现状	(215)
第五节	婴儿期活体部分肝移植	(219)
第六节	术后处理	(223)
第七节	肝移植免疫抑制药及其他药物应用方法	(228)
第八节	肝移植基因治疗	(230)
第九节	肝移植术后并发症	(233)

第八章 中医药治疗	(241)
第一节 肝硬化中医治疗的历史沿革.....	(241)
第二节 肝硬化病因病机.....	(256)
第三节 肝硬化中医治法概述.....	(259)
第四节 肝硬化辨证论治.....	(263)
第五节 中药有效成分治疗早期肝硬化.....	(268)
第六节 肝硬化治疗常用中药.....	(276)
第七节 中医活血化淤方法对肝硬化的治疗.....	(287)
第八节 肝硬化腹水的中医治疗进展.....	(291)
第九章 肝硬化急诊处理路径	(298)
第一节 肝硬化.....	(298)
第二节 上消化道出血.....	(301)
第三节 肝性脑病.....	(304)
第四节 肝肾综合征.....	(307)
第十章 肝硬化病人的护理	(310)
第一节 一般肝硬化病人护理.....	(310)
第二节 肝硬化并发症病人处理.....	(313)

第一章 肝硬化基础

第一节 肝脏解剖

肝脏是人体最大的实质性脏器和消化腺体,呈红褐色,质地软,其大小因人而异,一般左右径(长)约 25cm,前后径(宽)15cm,上下径(厚)6cm,重约 1200g~1500g,平均 1300g。新生儿的肝占体重的 5%,成人肝占体重的 2%。

一、肝脏的血管系统

(一)肝脏的供血系统 肝脏的血液供应非常丰富,接受两种来源的血供:一是门静脉,主要接受来自胃肠和脾脏的血液;二是腹主动脉分支的肝动脉。门静脉与肝动脉进入肝脏后,反复分支,在肝小叶周围形成小叶间动脉和小叶间静脉进入肝血窦内,再经中央静脉注入肝静脉。

1. 门静脉 门静脉由肠系膜上静脉和脾静脉汇合而成,其汇合点位于胰腺头部和颈部交界的后方,相当于第二腰椎水平。然后斜向右上方,经十二指肠之后到达肝十二指肠韧带内,在网膜孔前方上升到肝门,分成门静脉左、右干入肝。

2. 肝动脉 此动脉由腹腔动脉发出后,贴网膜囊后壁,沿胰腺上缘向右行走,随即转向前上方,到达十二指肠球部上缘,先后分出胃右动脉和胃十二指肠动脉。以此为界,分支前的主干称肝总动脉。分支后的主干称肝固有动脉,在十二指肠韧带内与门静脉、胆总管并行,并在肝门附近分为左支、右支和中间支。肝动脉在肝内的分支、分布和行经,与门静脉基本一致。

(二)肝静脉系统 肝静脉起始于肝血窦开口的中央静脉,中央静脉垂直连于小叶下静脉,并逐渐汇合成段、叶间静脉,再汇合成三条肝静脉,即肝左、肝中、肝右静脉,于第二肝门处汇入下腔静脉。肝内上述静脉与门静脉的血管交叉分布,其段、叶静脉支引流的区域并非与肝段、叶完全吻合,因此在行肝部分切除术时,须特别注意这些特点。另外,还有少数左后上缘支肝小静脉、右后上缘支肝小静脉及副肝中静脉单独开口于下腔静脉。因此,在第二肝门处,肝静脉开口数可达5~6支。

二、肝脏的超微结构特点

肝脏主要由肝实质细胞、血窦、淋巴管、网状内皮系统(星状细胞和枯否细胞)以及胆管组成。其中肝实质细胞约占84%,其次为内皮细胞和枯否细胞等,约占14%,胆管上皮细胞和星状细胞等仅占1%左右。肝各种细胞及细胞内各种超微结构之间彼此相互分工又密切合作,完成肝脏完整而统一的生理功能。

(一)肝细胞 肝细胞高度分化,各种细胞器均很发达,功能复杂多样,是肝内惟一的实质细胞。肝细胞呈多面体形,直径约 $20\mu\text{m}$,细胞核圆形,一般为一个,位于细胞中央,也有少数细胞有2~3个胞核。肝细胞的大小依所处的位置及生理状态而稍有所变化,如肝板孔附近的细胞体积较小,肝板相互连接处的细胞及多核细胞体积较大。肝细胞的立体构型至少有8个面,依功能不同分血窦面、胆小管面和连接面三个功能面。其中血窦面和胆小管面有发达的微绒毛,使肝细胞的表面积大为增加。有利于肝细胞与血窦、肝细胞与胆小管之间的物质交换。另外,相邻的肝细胞通过连接面上的紧密连接封闭胆小管,使胆汁不致溢出到窦周隙内,而连接面上的缝隙连接和桥粒连接对相邻细胞之间快速、直接的信息传递起重要作用,使肝细胞群体在功能上互相协调一致,增加了肝细胞的代谢能力。肝细胞内外结构之间的相互关系及特点如图1所示。

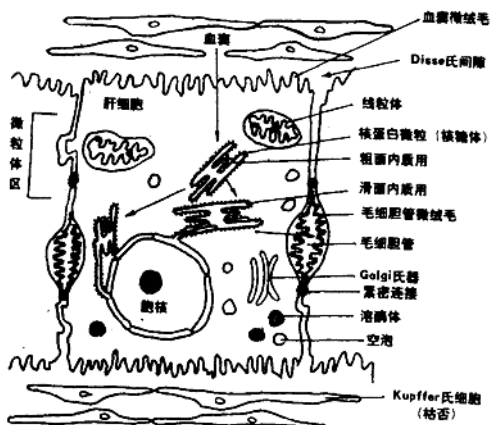


图 1 肝细胞内、外结构特点

可见,①有双重血供,即进入肝脏的血液有肝动脉(提供氧)和门静脉(提供各种被吸收的营养成分),二者入肝后逐级分支,最终以网目状形成肝血窦(是一种血管内皮有众多筛孔而无基底膜的特殊毛细血管),故血窦中富含营养物质丰富的含氧血液。②在血窦的内壁附有一层枯否细胞,枯否细胞与肝细胞之间即 Disse 间隙(又称淋巴间隙)。③肝细胞膜与相邻的肝细胞膜之间形成毛细胆管,靠紧密连结与 Disse 间隙相分隔,构成胆汁屏障。④伸向 Disse 间隙的肝细胞膜呈绒毛状,称为血窦微绒毛,与肝细胞对于血窦中的各种物质的转运和代谢有密切关系。⑤在肝细胞内的各种超微结构除与其他组织细胞在很大程度上有共性以外,亦有其独特之处,例如由粗面内质网、附着于粗面内质网上的核蛋白微粒、线粒体所集中的部位特称为微粒体区(microsomal region)。在这个区域内不仅有线粒体发挥其能量的生成作用,即氧化磷酸化作用(oxidative phosphorylation),而更重要的是,通过内质网与细胞核

之间的沟通和联系,对于肝脏蛋白质的合成,提供肝细胞中各种活动所需要的酶系,以及对肝细胞所特有的生物转化功能等等,均具有重要意义。

(二)肝血窦 肝血窦位于肝板之间的间隙内,彼此沟通连接成网。血窦内有两种常驻细胞,即枯否细胞和大颗粒淋巴细胞。血液经小叶间动脉和小叶间静脉的终末分支,流入肝血窦内,在此与肝细胞进行物质交换。

1. 血窦内皮细胞 内皮细胞扁而薄,含核的胞质部分突向管腔,窦腔面可见少量微绒毛和小凹陷。内皮细胞松散排列,互相之间极少见连接结构,偶见紧密连接。细胞间常有直径达 $0.1\mu\text{m}\sim 0.5\mu\text{m}$ 的小间隙,细胞扁薄的部位常有窗孔,使细胞呈筛状,窗孔无隔膜,直径一般在 $0.1\mu\text{m}$ 左右,也有大于 $0.4\mu\text{m}$ 的窗孔,据认为是周围小窗孔融合而成。上述结构特点,加之内皮细胞外无基膜围绕,使肝血窦成为通透性最大的血窦之一,血浆中除乳糜微粒不能通过外,其余大分子物质均可通过,利于肝细胞和血液的物质交换。内皮细胞通过胞质内发达的微丝和微管的收缩调节窗孔的孔径。

2. 枯否细胞 由单核细胞发育分化而来,属定居于肝内的巨噬细胞,附于血窦内皮细胞上,偶可穿过内皮细胞进入窦周隙内。枯否细胞形态不规则,表面伸出许多板状或丝状伪足,并有许多微绒毛或皱襞。细胞外衣较厚,与识别和捕捉异物有关。细胞核较大,胞质内溶酶体发达,溶酶体内所含酶类的数量和种类都较丰富。

3. 大颗粒淋巴细胞 为另一种血窦细胞,常附着于血窦内皮细胞或枯否细胞上,或游离在血窦内。细胞形态近圆形,表面有短小的伪足,齿状凹陷的细胞核位于一侧,核膜下异染色质浓集。胞质内线粒体较少,核凹陷处可见高尔基体和中心体,核糖体丰富。胞质内可见一些类似分泌颗粒的嗜天青致密核心小泡,直径 0.3

$\mu\text{m}\sim 0.6\mu\text{m}$,有界膜,内含电子密度高的物质。实验表明,肝内大颗粒淋巴细胞大多具有NK细胞活性及其表面标志,即OX-8抗原和无涎酸Gm,它与血液中NK细胞的不同之处在于它不表达T细胞的OX-19抗原。

(三)窦周隙 窦周隙是肝细胞与肝血窦之间的狭小间隙,宽约 $0.4\mu\text{m}$,内充满血浆样物。肝细胞的微绒毛伸入窦周隙内,从中摄取代谢所需的各种物质,因此,窦周隙是肝细胞和肝血窦进行物质交换的场所。相邻肝细胞间近窦周隙处的间隙较宽,称细胞间陷窝,该处与窦周隙相连通,是肝细胞进行胞吞和胞吐活动十分活跃的部位。窦周隙内的血浆由肝小叶的中心流向边缘,是肝内淋巴的主要来源,窦周隙内有散在的贮脂细胞和网状纤维,偶尔还可见溢入的红细胞、枯否细胞和大颗粒淋巴细胞。

星状细胞(图2)附于血窦内皮细胞外表面及肝细胞表面,或伸入肝细胞之间。其数目约为肝细胞的 $1/20$ 。星状细胞形态不规则,有突起,突起内有较多微丝和微管。胞质内含有许多大的脂滴。星状细胞内的线粒体、高尔基体和粗面内质网较为发达,但溶酶体较少,粗面内质网常见扩大的池,内含细丝状结构,与成纤维细胞相似。也有人认为星状细胞是一种特殊形式的成纤维细胞。在病理条件下,星状细胞转化为成纤维细胞,合成胶原纤维,使肝发生纤维增生性病变。

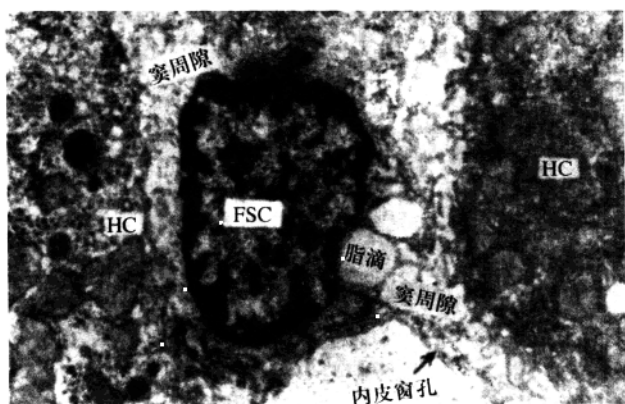


图2 大鼠肝星状细胞的超微结构 $\times 12000$

(HC:肝细胞;FSC:星状细胞)

(四)毛细胆管 毛细胆管又称胆小管,由相邻两个肝细胞膜凹陷成槽并相互对接形成,直径 $0.5\mu\text{m}\sim 1.0\mu\text{m}$,粗细较均匀。其走向与肝板的排列方式一致,也以中央静脉为中心呈放射状排列,并彼此沟通连接成网。胆小管以盲端起始于中央静脉周围的肝板内,在小叶周边移行为小叶内胆管,将胆汁由肝小叶逐级输出肝脏。

胆小管周边的相邻肝细胞膜形成由紧密连接、桥粒等组成的连接复合体,封闭胆小管,防止胆汁溢至肝细胞间或窦周隙内。在肝细胞胆小管面胞质内,有丰富的微丝、微管、小泡和高尔基体,这些结构与胆汁的分泌密切相关,称胆汁分泌器。其中微丝和微管的收缩促使胆汁排出,当致病因素使微丝发生解聚或不可逆的聚合时,则出现胆小管收缩活动减弱,小管扩张,胆汁淤积。大量事实证明,肝细胞微丝的损害是胆汁淤积的重要因素。另外,肝细

胞间的缝隙连接也可协调胆小管的收缩作用。

胆小管与小叶间胆管之间的过渡性管道称为胆小管胆管,由1~2个立方细胞和肝细胞共同组成。小叶内胆管又称赫令管(Hering canal),由立方上皮细胞组成,较肝细胞小,细胞基部出现基膜。腔面有少量微绒毛,高尔基体较发达,并有吞饮小泡,说明这类细胞有分泌和重吸收功能。小叶内胆管分化较低,具有干细胞的性质,肝再生时可增殖分化为肝细胞。

三、肝的间质

肝的表面包以致密的结缔组织被膜,主要由胶原纤维组成,被膜在肝门处包绕肝动脉、门静脉和肝管,并随这些管道的逐级分支入肝,主要分布于肝小叶间。肝结缔组织的体积占肝体积的4%,肝小叶内结缔组织较少,主要为窦周隙内的网状纤维。此外,在肝被膜表面的大部都覆以浆膜,由薄层疏松的纤维结缔组织和间皮构成,间皮细胞有大量的微绒毛,微绒毛之间可见吞饮小泡,因此,间皮细胞有强大的吸收功能。

肝间质主要由胶原、非胶原成分和少量蛋白多糖组成。其中胶原主要为I型胶原,组成胶原纤维束,分布于门管区、中央静脉处、被膜下及血窦分支处的窦周隙内,对肝主要起支撑作用;III型胶原主要位于肝小叶内的窦周隙,构成星状细胞周围的网状原纤维,也有少量分布于门管区和被膜内;IV型和V型胶原仅分别占5%~10%,主要分布于血管、淋巴管和胆管的基膜处,少量分布于血窦内皮细胞外侧。非胶原成分主要为层粘连蛋白和纤粘连蛋白,其中层粘连蛋白主要分布于血管、淋巴管、胆管和神经的基膜内,参与上述管道的上皮或内皮细胞与基膜基板的粘附;纤粘连蛋白主要分布于小叶间的基质内,胶原纤维和结缔组织细胞周围,在细胞识别、粘附、迁移和增殖中起重要作用。肝间质内的蛋白多糖主要为硫酸乙酰肝素,占75%,其余为硫酸软骨素和透明质酸。这些蛋白多糖形成聚合体,其立体构型形成含有许多微细孔隙的

分子筛,可允许一些小分子物质如水、营养物质、代谢产物及气体分子通过,而大于孔隙的大分子物质、细菌和肿瘤细胞则不能通过,使基质成为限制有害物质扩散的防御屏障。

肝内多种细胞参与间质成分的产生和代谢。星状细胞是合成胶原的主要细胞,另外还合成层粘连蛋白;肝细胞可合成胶原、层粘连蛋白、纤粘连蛋白和糖胺多糖;内皮细胞可合成胶原和纤粘连蛋白;枯否细胞合成纤粘连蛋白。有些胶原合成后,在细胞内即被降解;部分被分泌出来,沉积于细胞外;肝细胞、枯否细胞和成纤维细胞能产生胶原酶,分解胶原。

肝内各种细胞均可产生一些因子以旁分泌的方式作用于其他细胞,使肝内细胞之间,及细胞与间质之间相互协调,共同维持肝内环境的稳定,使肝内间质各种成分正常分布。但在病理情况下,肝间质可出现显著变化,如肝部分切除后,间质的合成和沉积增加,术后第二周后恢复正常。而当致病因素持续作用时,肝细胞受损害,各种细胞之间的正常关系亦受到损害,成纤维细胞和间质增生,胶原酶生成减少,不足以清除异常沉积的胶原,使肝内胶原大量增多。

四、肝脏的主要功能

肝脏在人体的生命活动中占有十分重要的地位,它具有多种复杂的功能,主要是通过实质细胞和枯否细胞来实现的。肝脏的功能主要体现在两大方面:

(一)物质代谢中心 肝脏参与多种物质的代谢:①参与糖、蛋白质、脂类及维生素等物质的中间代谢以及营养物质的贮存,是代谢活动的中枢;②参与胆红素、激素、药物及其他有毒物质的生物转化,是激素灭活、药物解毒及清除胆红素的重要场所;③生成和清除凝血与抗凝物质,对维持正常的凝血与抗凝机制起重要作用;④产生胆盐,促进脂肪和脂溶性维生素的消化和吸收。

(二)重要免疫器官 参与机体的免疫防御机能:①肝脏是免