

YA73/17
实用临床医学系列丛书

实用临床肝病学

池肇春 主编



A0295364

中国医药科技出版社

登记证号: (京)075 号

内 容 提 要

本书为当代肝病学专著。书中以病毒性肝炎、肝硬化和肝癌为重点,从病因、发病机制、诊断、治疗及预防等方面作了全面介绍,并就病毒性肝炎与肝硬化和肝癌的关系作了详尽的阐述,对病毒性肝炎的预防提出了切实可行的措施。对较少见的感染性、自身免疫性、代谢性、先天性与遗传性等肝疾病也作了简明介绍。本书总结了110余位肝病专家的临床与科研工作,介绍了国内外肝病防治最新进展,强调了内容的实用性与先进性,为内科、传染病学、肝胆外科、影像科医师必备的参考读物。

图书在版编目(CIP)数据

实用临床肝病学/池肇春主编. —北京:中国医药科技出版社, 1999
(实用临床医学系列丛书)
ISBN 7-5067-1780-8

I. 实… II. 池… III. 肝疾病—诊疗 IV. R575

中国版本图书馆CIP数据核字(1999)第03811号

中国医药科技出版社 出版
(北京市海淀区文慧园北路甲22号)
(邮政编码 100088)
本社激光照排室 排版
铁道部十八局印刷厂 印刷
全国各地新华书店 经销

*

开本 787×1092mm¹/₁₆ 印张 48¹/₄

字数 1137千字 印数 1—3000

2000年1月第1版 2000年1月第1次印刷

定价: 100.00元

为提高防治肝炎
水平作不懈的努
力

陈敏章

一九九二年十一月

主 编 池肇春

副主编 马素真 刘勇立 李风阁 曲志善

顾 问 叶维法 张学庸 李国材 吴锡琛 田庚善

李梦东 姚 桢 申耀宗 徐大毅 孟宪镛

陈希陶 江正辉

编 委 马素真 王守义 池肇春 刘勇立 曲志善

李风阁 李绍白 宋国培 汤钊猷 杨秉辉

杨大明 杨 南 周长宏 乔月琴 邱德凯

张明亮 骆抗先 胡大荣 郝 飞 袁明起

徐 泽 韩经寰 韩清钊 潘秀珍 董 岩

序 言

肝病在我国是常见病和多发病。尤其是由病毒性肝炎所致之慢性肝病占主导地位，发病率高，覆盖面大，严重威胁着广大人民的健康。党和国家历来重视肝病的防治工作，各级医务工作者努力实践，积极钻研，总结出系列防治经验，取得了许多成就。尽管如此，肝炎、肝硬化和肝癌等病的发病率仍无明显下降；肝纤维化、病毒性肝炎和肝癌在治疗方法上也无重大突破。因此，如何进行有效的预防，寻求新的更有效的治疗方法，提高早期诊断率和治愈率，仍是摆在广大医务工作者，尤其是肝病防治工作者面前的一项艰巨而光荣的任务。

池肇春教授主编的《实用临床肝病学》，组织国内 110 余位专家教授集体执笔，耗费了二年多的心血，现在终于脱稿付印。本书重点介绍了病毒性肝炎、肝硬化、肝癌在国内外的新进展、新成就，总结了专家学者们自己的科研成果和临床工作。内容新颖实用、结构严谨、科学性强，是当今国内在肝病诊治与研究方面的一部代表作。它是集体精诚合作、共同努力的结晶，显示了我国肝病防治工作大有作为。在这些作者中过晋源、沈耕荣、赵怀玉三位教授先后与世长辞，给我们留下遗作，这是十分宝贵的。

《实用临床肝病学》的问世，对广大医务工作者尤其肝病防治工作者是一喜讯，可供消化内科、肝胆外科、传染病科、中医科医师、肝病研究单位及基层医务工作者学习和参考，期待为进一步提高我国肝病防治水平作出它应有的贡献。

国际肝病研究协作交流中心主席

白求恩医科大学内科主任教授 叶维法 谨序

兼肝病研究所创建人名誉

所长

国际肝病学术交流大会前任会长

前 言

《实用临床肝病学》是全国著名专家、学者智慧的结晶，是一部反映 90 年代肝病防治水平的肝病学专著。

本书在突出实用这一宗旨的同时，将对常见病多发病近几年的研究成果与进展加以综述，如乙型及庚型肝炎、肝移植、小肝癌、肝基因治疗、肝癌介入治疗、肝炎病毒与肝细胞癌等。作为专著，它的系统性与全面性体现在本书包融了相关性肝病内容，如感染性、自身免疫性、代谢性、先天性与遗传性肝病以及胆与胆道疾病等内容。

参加本书编著的涉及 42 个医学院、校、研究所，由分布全国各地的肝病专家、教授和学者百余人集体执笔。因此，最具有代表性、权威性和最高学术水平。如汤钊猷、李国材教授是享有国际声望的肝脏外科著名专家，他们的肝癌手术治疗在国际上有权威性；张学庸、吴锡琛教授是国内消化内科的老前辈；田庚善、李梦东教授是国内著名肝炎专家；姚桢教授是国内知名 B 超影像专家，等等不一一列举。参加全书编著的一百余位专家、教授、学者认真严肃、不辞劳苦、通力合作、积极编著，在此表以衷心的感谢。

在编著过程中虽尽了最大努力，由于编者水平不高，加之医学发展迅速，因此，遗漏、错误或缺点在所难免，恳请广大读者批评指正。

池肇春 谨识

于青岛

目 录

第一章 绪论	(1)
第一节 病毒性肝炎、肝硬化和肝癌的研究	(1)
第二节 病毒性肝炎防治进展	(4)
第三节 肝细胞超微结构与肝功能评价	(7)
第四节 肝病的肝外表现	(14)
第五节 黄疸	(19)
第六节 肝硬化与内分泌异常	(35)
第七节 肝肾综合征	(39)
第八节 慢性肝病与螺杆菌感染	(57)
第九节 肝病合并内毒素血症及其治疗	(61)
第十节 肝功能不全与水、电解质及酸碱平衡	(67)
第十一节 肝硬化并发三重酸碱失衡	(73)
第十二节 肝性骨营养不良	(77)
第十三节 肝基因治疗	(94)
第十四节 肝肺综合征	(109)
第十五节 肝移植	(113)
第十六节 肝病超声诊断与治疗	(122)
第十七节 PCR 技术在肝炎与肝癌诊断中的应用	(137)
第二章 病毒性肝炎	(144)
第一节 概述	(144)
第二节 甲型肝炎	(152)
第三节 乙型肝炎病毒的分子生物学	(156)
第四节 乙型肝炎免疫病理	(171)
第五节 乙型肝炎的母婴传播及其预防	(178)
第六节 乙型肝炎的预防	(182)
第七节 慢性乙型肝炎病毒感染	(185)
第八节 慢性乙型肝炎的加重因素与向肝硬化发展的预测	(195)
第九节 慢性无症状肝炎病毒感染的发生和处理	(199)
第十节 慢性活动性肝炎的诊断与鉴别诊断	(202)
第十一节 慢性活动性肝炎的治疗	(206)
第十二节 乙型肝炎病毒感染与原发性肝细胞癌	(208)
第十三节 淤胆型病毒性肝炎	(218)
第十四节 暴发性肝衰竭	(223)
第十五节 重型病毒性肝炎早期诊断	(235)
第十六节 重型病毒性肝炎的治疗	(239)

第十七节 老年人病毒性肝炎	(242)
第十八节 丙型肝炎病毒的研究进展	(246)
第十九节 丙型病毒性肝炎与肝细胞癌	(255)
第二十节 丁型肝炎	(259)
第二十一节 己型及庚型肝炎	(263)
第二十二节 病毒性肝炎重叠感染	(267)
第二十三节 病毒性肝炎的免疫促进剂治疗	(272)
第二十四节 病毒性肝炎的免疫抑制剂治疗	(279)
第二十五节 病毒性肝炎的病因病机与中医治疗	(283)
第二十六节 细胞因子与肝炎和肝硬化	(289)
第三章 肝硬化	(301)
第一节 肝纤维化的研究	(301)
第二节 肝纤维化和肝硬化与肝脏生态系统	(317)
第三节 肝硬化的病理生理	(327)
第四节 肝硬化免疫学	(331)
第五节 肝硬化病理学	(334)
第六节 肝硬化临床表现	(338)
第七节 病毒性肝炎与肝硬化	(341)
第八节 早期肝硬化	(346)
第九节 坏死后性肝硬化	(351)
第十节 心源性肝硬化	(352)
第十一节 肝硬化影像诊断	(356)
第十二节 肝硬化腹水	(359)
第十三节 肝硬化的诊断与鉴别诊断	(390)
第十四节 肝硬化的一般内科治疗	(392)
第十五节 肝硬化的中医治疗	(395)
第十六节 肝硬化的氨基酸疗法	(406)
第十七节 肝硬化上消化道出血的内科治疗	(410)
第十八节 肝硬化时电解质紊乱的治疗	(414)
第十九节 肝性脑病(门体循环脑病)的治疗	(425)
第二十节 肝硬化的外科治疗	(431)
第二十一节 门静脉高压症	(435)
第二十二节 食管-胃静脉曲张的治疗	(476)
第二十三节 肝硬化合并败血症的治疗	(500)
第二十四节 肝硬化合并继发感染	(506)
第二十五节 肝硬化并发原发性腹膜炎	(508)
第二十六节 肝硬化时肾钠调节失衡	(512)
第二十七节 肝硬化并多器官功能衰竭	(515)

第二十八节 老年人肝硬化	(522)
第二十九节 肝硬化预后	(525)
第四章 原发性肝癌	(531)
第一节 原发性肝癌的流行病学和病因	(531)
第二节 肝炎病毒与肝细胞癌	(536)
第三节 原发性肝癌病理学	(540)
第四节 用启东鸭探讨肝炎与肝硬化和肝癌的关系	(545)
第五节 原发性肝癌肿瘤标记检测	(549)
第六节 肝癌的病毒免疫病理学	(554)
第七节 肝癌肝外表现	(557)
第八节 肝癌的早期诊断	(560)
第九节 肝癌的影像学诊断	(563)
第十节 小肝癌的诊断、治疗与研究进展	(570)
第十一节 亚临床肝癌	(576)
第十二节 原发性肝癌的非手术治疗	(581)
第十三节 原发性肝癌的肝动脉灌注化疗	(591)
第十四节 肝癌介入治疗	(593)
第十五节 原发性肝癌的外科治疗	(597)
第十六节 原发性肝癌的预后及其影响因素	(605)
第五章 肝脏感染性疾病	(608)
第一节 细菌性肝脓肿	(608)
第二节 阿米巴肝脓肿	(611)
第三节 肝结核	(614)
第四节 肝脏肉芽肿病	(620)
第五节 Reye 综合征 (急性脑病合并内脏脂肪变性)	(631)
第六节 肝血吸虫病	(635)
第七节 肝包虫病	(638)
第八节 中华分支睾吸虫病	(640)
第六章 肝脏代谢性疾病	(644)
第一节 脂肪肝	(644)
第二节 肝淀粉样变性	(657)
第七章 自身免疫性肝病	(663)
第一节 自身免疫性肝炎	(663)
第二节 原发性硬化性胆管炎	(675)
第八章 遗传性与先天性肝脏疾病	(682)
第一节 肝豆状核变性 (Wilson 病)	(682)
第二节 血色病	(691)
第三节 α_1 -抗胰蛋白酶缺乏症	(696)

第四节	肝囊性病	(698)
第九章	肝血管疾病	(702)
第一节	巴德-基亚里 (Budd-Chiari) 综合征	(702)
第二节	肝海绵状血管瘤	(704)
第三节	肝动脉瘤	(707)
第四节	门静脉血栓形成	(708)
第十章	胆与胆道疾病	(712)
第一节	急性胆囊炎	(712)
第二节	慢性胆囊炎	(714)
第三节	胆管炎	(716)
第四节	胆道结石症	(718)
第五节	胆道出血	(724)
第六节	胆系肿瘤	(725)
第十一章	肝病与其他临床问题	(731)
第一节	肝病与妊娠	(731)
第二节	药物与肝病	(735)
第三节	肝源性糖尿病	(740)
第四节	肝脏疾病与消化道出血	(743)
第五节	酒精性肝病与肝硬化和肝癌	(750)
第六节	肝性溃疡病	(756)

第一章 绪 论

第一节 病毒性肝炎、肝硬化和肝癌的研究

近年来对病毒性肝炎、肝硬化及肝癌的研究有很大进展,但仍有许多问题有待深入探讨,分别简述如下。

一、病毒性肝炎

(一) 肝炎病毒

肝炎病毒明确分为五型,分别命名为甲型、乙型、丙型、丁型、戊型肝炎病毒(HAV、HBV、HCV、HDV、HEV),近年又提出己型与庚型肝炎病毒。过去所称输血后非甲非乙型肝炎和经肠道传播非甲非乙型肝炎分别改称为丙型肝炎和戊型肝炎。肝炎病毒的研究进展显著,对各型肝炎病毒的形状、结构、特性、核苷酸序列、基因组构成、抗原部位、复制周期、不同病毒株间变异均已初步阐明,并进行着更深入的研究。

(二) 传播方式

病毒性肝炎的传播方式主要有两种:一是经输血或注射了带有肝炎病毒的血液制品,多见于血友病患者、吸毒者、接受血液透析或器官移植的患者;二是通过食物、水源污染经肠道传播,或与带毒者的直接生活接触,尤其是性接触、母婴传播等方式。各种传播方式在不同型的肝炎重要性不同。鉴于传播途径对预防工作的重要意义,需要更深入地探讨传播因素和机制。

(三) 流行病学

各型肝炎在世界各地不同地区、不同人群的发病率、发病规律、流行方式、流行季节等方面已有大量的研究资料,乙型肝炎和甲型肝炎资料尤为丰富,近年来对丙型和戊型肝炎的流行病学研究结果报道较多。据文献数字,丙型肝炎在日本、意大利等国发病率较高,北欧较低;戊型肝炎在亚洲、非洲发展中国家常有流行,美国、西欧仅有散发病例。我国新疆某些地区曾有小流行的报道。这些资料有助于了解本病的传播方式和发病机制,也是研究的重要领域。

(四) 发病机制

病毒性肝炎的流行基本上只限于人类,除少数灵长类动物如黑猩猩、绒猴外,其他动物无易感性,这给实验病理学和临床研究带来很大困难,尤其是使发病机制的研究受到限制。临床上肝穿刺活检和尸检是提供病理组织最可靠的来源,结合免疫组织化学染色技术和电子显微镜技术已能显示病毒颗粒或抗原在肝细胞内分布的规律,这对探讨本病发病机制、病程演变和转归均有助益,今后应继续这一方面的研究。

(五) 诊断

近年来对肝炎的诊断, 不断建立和改进了一些实验室检查方法, 尤其是血清免疫学方法。除对乙型肝炎患者可检测乙型肝炎病毒各种抗原及抗体外, 对其他各型肝炎也建立了相应的免疫学诊断方法, 如对丙型肝炎应用重组抗原 C-100 进行放射免疫法和酶标免疫法检测, 在 50% 的急性患者, 80% 的慢性期患者均可测出血中丙型肝炎病毒, 戊型肝炎患者也能在其血中及其粪便中检出病毒。这些方法的建立和改进有助于早期发现、病情监视及核实治疗效果。

(六) 治疗

治疗方面的研究注意力多集中在三型慢性活动性肝炎(乙型、丙型、丁型)上。已有多多种治疗方案试用于临床, 包括肾上腺皮质激素、卡介苗、左旋咪唑、阿糖腺苷、阿糖腺苷单磷酸盐、无环鸟苷、 α -干扰素等。 α -干扰素对 15%~45% 的患者有清除血清中病毒的效果, 并有症状改善、血清转氨酶下降和肝脏病理变化好转。其他药物效果均不肯定, 亟待寻找更有效的抗肝炎病毒药剂, 同时还应对 α -干扰素治疗的有关问题如剂量、副作用、停药后复发、与其他药物联合应用等问题进一步研究, 以提高其疗效。近几年提倡猪苓多糖与乙型肝炎疫苗治疗, 乙型肝炎病毒转阴率达 60% 左右。

(七) 预防

对乙型肝炎的预防除一般卫生措施外, 着重应用乙型肝炎疫苗在高危人群(与乙型肝炎患者有密切接触者、带病毒母亲的新生婴儿)进行预防注射。已证明其效果明显。今后可望对其他型肝炎进行类似的预防研究。

二、肝硬化

(一) 病因

引起肝硬化的病因除乙型肝炎外, 丙型和丁型肝炎亦受到重视。酒精性肝硬化在我国不如西方国家多见, 但近年来社会上酒类消耗量增多, 有可能增加肝硬化的发病率, 应予以重视。

(二) 诊断

肝穿刺和腹腔镜下取得肝组织进行病理组织学检查是最重要的病理诊断依据。对于门脉高压症的早期诊断, 采用肝静脉插管术测定肝静脉压(楔嵌压、游离压)、多普勒超声检查测定血流方向、血流速度和血流量, 内镜检查观察食管胃底静脉曲张均有一定的帮助。肝纤维化的程度是判断肝硬化轻重的指标之一, 有报告血清Ⅲ型前胶原、板层素含量随肝纤维化程度加重而增高, 可以反映肝硬化的轻重。肝脏功能检查方法种类繁多, 近年来国内这方面的报告亦多, 如反映肝去毒功能的吲哚氰绿试验、血清过氧化脂质测定, 反映肝脏损害程度的血中透明质酸盐测定, 检测肝脏凝血功能的蛇毒凝血试验等。今后可望不断提出新的检查方法。

(三) 治疗

国外采用秋水仙碱防止及减轻肝纤维化取得一定的疗效; 国内个别单位应用中药丹参、黄芪、鸡血藤、冬虫夏草等也取得初步疗效。此外, 自由基清除剂对实验性肝纤维化的预防作用也在研究中。对门脉高压症治疗的主要目标是降低门静脉压和预防出血。针对

这些目标,近年来提出了一些治疗措施,如脾动脉栓塞术以减少门静脉血流量,应用血管收缩剂垂体加压素、生长抑素、 β_2 受体阻滞剂普萘洛尔(心得安)、血管扩张剂硝酸甘油、钙通道阻滞剂硝苯吡啶、汉防己甲素等。全国许多单位已开展了内镜下食管曲张静脉硬化栓塞及结扎治疗,对急性出血和预防再出血收到较好的效果。各种外科手术疗法如脾肾静脉吻合术、门腔静脉吻合术、胃左静脉截断术等也取得肯定的疗效并积累了丰富的经验。对肝硬化腹水的治疗,除一般措施外,近年来腹水回输治疗受到重视,各种具体方法如直接回输法、超滤浓缩后回输法、腹腔-静脉转流术等均在实践中。对于肝昏迷的治疗,静脉补充支链氨基酸和传统的治疗方法均在继续应用,需要进一步总结经验。

三、肝癌

(一) 病因

注意力主要集中在病毒性肝炎,已有许多研究报告,证明肝癌细胞中有乙型和丙型肝炎病毒的存在。黄曲霉毒素致肝癌作用仍在深入观察中。

(二) 诊断

肝癌的诊断方法近年来有明显进展,主要表现在以下几个方面:

1. 影像学诊断方法

(1) 超声诊断:方法简便,费用低廉,无创伤,便于重复检查,而且比较灵敏,可检出直径约2cm的肝癌,与多普勒彩色成像结合更可提高诊断的准确性。

(2) 核素扫描:利用不同的放射性核素 ^{99m}Tc 、 ^{113m}In 、 ^{131}I 标记的化合物进行肝的阳性扫描或阴性扫描,并结合血池扫描,不但能检出肝内占位性病变,而且可判断其性质,有助于肝癌的诊断。

(3) CT及磁共振:CT检查在国内许多城市已普遍应用,磁共振也在一些单位开始应用,初步报告可以发现早期肝癌,有待深入总结经验。

(4) 选择性肝动脉造影:可以查出直径2cm的肝癌,但属于侵入性检查方法,病人有一定痛苦,且需有较好的设备和技术条件,难以广泛开展。但对于其他方法难以确定诊断的患者不失为一种可行的诊断技术。

2. 生化及免疫学诊断方法

为检测肝癌标志物在血清中的表达,有许多新的方法报道,但迄今为止,甲胎蛋白测定仍属应用最广、积累经验最多者,只是肝癌患者中约有30%左右属于甲胎蛋白阴性。为弥补这一缺点,应用抗肝癌单克隆抗体作血清学诊断可与甲胎蛋白测定起互补作用。此外,血清中异常凝血酶原、谷胱甘肽同工酶、乙醇脱氢酶、过氧化氢同工酶……等检测都有一定的诊断价值,但其敏感性和特异性有待提高。

(三) 治疗

对于早期发现的病例,手术切除仍为首选的治疗方法。由于诊断方法的改进,肝癌的早期诊断率和切除率随之提高。加之不少不能手术的患者经化疗、放疗或其他方法治疗后,瘤块缩小而得以切除或病情得以改善,所以,近年来肝癌的治疗效果已有明显的提高。肝癌的治疗方法大致可分为以下两类:

1. 局部治疗

除在剖腹直视下进行手术切除或冷冻、激光、微波、高频电等治疗方法外,还采用经皮注射乙醇和抗癌剂、抗肝癌单克隆抗体与放射性核素或抗癌剂交联后进行导向治疗或通过动脉插管注射化疗药物等方法,均收到局部治疗的效果。为了建立一个持续性选择性动脉给药途径,可在术中将一尾端连有注射泵的导管插入肝动脉的有关分支。注射泵埋藏在皮下,通过它注射各种抗癌药物。这些方法的治疗效果尚有待进一步验证。

2. 全身性治疗

着重提高机体免疫力、抑制肿瘤发展。这类治疗近年来发展很快,方法也多,被称为肿瘤治疗的第四程式,与手术、放疗、化疗并列。例如应用能增强机体免疫力的生物制剂转移因子、干扰素、肿瘤坏死因子、胸腺肽、免疫核糖核酸等,或输注具有特异性抗肿瘤功能的细胞如淋巴因子活化的杀伤细胞(LAK细胞)和肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)等。这些治疗方法为一些晚期不能接受手术、化疗及放疗的患者提供了一个新的治疗途径。它的价值可能随着方法的改进和经验的积累而更为显著,应进行深入的研究。

(张学庸)

第二节 病毒性肝炎防治进展

一、概述

近年来对人类病毒性肝炎的研究,如各型肝炎病毒的结构、复制、感染过程、动物实验、免疫特性、免疫预防的应用以及肝炎、肝硬化、肝癌三者相互关系等,都有很大的进展。对病毒性肝炎的病原学、流行病学、病理变化、临床表现、诊断、治疗、预防、预后等方面,均有新的发现和新的见解。

(一) 诊断

譬如采用超离心结合标记生物素——亲和素酶联免疫吸附试验(ABC-ELISA)检测不同类型乙型肝炎患者血清中的低分子量(Ts)抗-HBc IgM和五聚体(Igs)抗-HBc IgM,有助于鉴别急性乙型肝炎和慢性乙型肝炎(急性肝炎患者抗-HBc-Igs IgM效价大于抗-HBc-Ts IgM,而慢性肝炎患者则相反)。

采用免疫组织化学方法研究慢性乙型肝炎患者的肝内淋巴细胞亚群分布,提示不同部位的肝细胞损伤机制可能有所不同,并与病毒复制状态及肝内活动性病变程度有关。

应用PCR法测定与HBV DNA相关的S₁和S₂抗原,可提高对乙型肝炎病毒感染性的辨识。

血清学检查若感染乙型肝炎病毒,并持续伴有肝功异常,部分患者易转成慢性乙型肝炎;若为抗-HBe阳性、丙氨酸转氨酶(ALT)升高或HBeAg阳性的慢性乙型肝炎,则提示肝内炎症活动,可能发展为肝硬化。

亚临床型原发性肝癌,应采用敏感的放射免疫自显影技术,定期对易感人群(慢性肝炎、肝硬化、慢性乙肝病毒携带者)进行检测。凡甲胎蛋白(AFP)高于正常者,均应提高警惕,密切随访观察。

(二) 治疗

治疗方面证明干扰素(尤其是 α -IFN)对乙型肝炎病毒有肯定的抑制作用。体外阿糖腺苷试验对HBVDNA有抑制作用,一般可用于治疗HBsAg、HBeAg同时阳性的慢性活动性肝炎(CAH)患者。其他药物如无环鸟苷(ACV)、重组白细胞介素-2(IL-2)、磷甲酸盐也用于临床。

近年来有利用干扰素诱导剂聚肌胞(Poly I:C)诱生内源性和外源性干扰素共同作用于HBV,抑制病毒的信使核糖核酸(mRNA)翻译成为病毒蛋白,并增强患者免疫功能。

中医中药在肝炎治疗上,取得一定的效果。清热利湿主治阳黄范畴的急性黄疸型肝炎,而阴黄多属慢性肝炎、肝硬化,以湿为主而导致肝郁气滞、肝胃不和、肝肾阴虚、肝郁胆热及血瘀,则按上述情况,辨证施治加减化裁的原则,在临床上已取得瞩目的疗效。中西医结合为治疗各型肝炎提供了新途径。当前在中医中药上应提高质与量,特别在生化方面应加强研究,发掘祖国医学潜能。

(三) 预防

预防方面应加强大量生产和使用乙型肝炎血源性疫苗及高效价HBIG的研究。认真做好大面积流行病学效果的考核,争取早日在控制乙型肝炎流行的应用上收到效果,在高发区实行计划免疫,低发区对高危人群重点接种。有学者认为前S蛋白(特别是前S₁)可增强免疫原性,免疫应答出现早,抗体持续时间长,采取乙肝疫苗与高效价HBIG联合以阻断母婴垂直传播的作用。目前基因工程第二代疫苗正在加快研究和应用。

二、各型肝炎研究进展

(一) 甲型肝炎

甲型肝炎的发病机制,认为是宿主的免疫反应,早期NK细胞、病毒特异性细胞毒参与和 α -干扰素的产生,后期肝组织内的CD₈细胞(HLA特异Tc)及 α -干扰素对肝细胞膜的HLA的表达和分布调控有关。

甲型肝炎的预防,已证明甲型肝炎灭活疫苗和甲型肝炎减毒疫苗,均具有安全性和免疫源性,并可产生具有防止再感染及中止急性感染作用的中和抗体。免疫有效期可持续1年。基因工程重组二代疫苗正在研究中。

近年来应警惕甲、乙两型肝炎双重感染的可能,对急性肝炎表现的患者,应同时检测抗-HAV IgM及HBV血清标志物。双重感染是否会导致病情恶化,尚难肯定。

(二) 丙型肝炎

丙型肝炎经血源传播的PT-NANBH,大约50%~75%可演变为慢性,其中20%左右最终可成为肝硬化和原发性肝癌,说明丙型肝炎病毒导致原发性肝癌而死亡要比HBsAg阳性所致之原发性肝癌高2~3倍。国外资料表明,日本的慢性肝炎、肝硬化、肝癌患者中抗-HCV阳性率分别为76.3%、66.2%和76.2%。近年不少报告HBV与HCV重叠感染,使临床表现复杂化。

家庭生活接触及异性性接触,并非丙型肝炎病毒常见的传播途径。

丙型肝炎除利用排除法诊断外,可用特异性血清抗-HCV抗体测定。另一种HCV抗原C₃₃C作抗-HCV检测,可提早测出抗-HCV抗体,作为献血员筛选更好。另外采用

双 PCR (聚合酶链反应) 法可直接检测病毒 RNA, 其出现早于抗-HCV 抗体, 有利于早期诊断。

免疫组化技术及原位杂交技术检测肝内 HCV 抗原与 HCV RNA, 为 HCV 的研究提供了新方法。

HCV 的分子结构、致病机制、病原诊断及治疗等方面, 正在研究中。

(三) 丁型肝炎

丁型肝炎病毒是一种缺陷的嗜肝 RNA 病毒。1986 年 Denniston 等用 HDV RNA 为模板获得 166 个碱基对的互补 DNA (cDNA) 片段, 率先将 HDV cDNA 克隆成功, 从而给 HDV 分子生物学的研究开创了一个新的转折点。cDNA 的克隆核苷酸序列, 证明 HDV 为一含 1 678 个核苷酸的环状分子。

输血或血制品 (如 VIII 因子) 是传播 HDV 的重要途径, 我国 HDV 感染率在 0.8% ~ 2%, 有资料表明, 在 1 764 份阳性 HBsAg 肝组织中, 就发现 HDAg 阳性 167 份, 其感染率更高。我国 HBsAg 携带率高达 10% ~ 15%, HDV 感染已累及成千上万慢性乙肝患者, 且 HDV 与其重叠感染与肝病的活动性和慢性化具有密切相关性, 且认为 HDV 感染主要在边疆少数民族地区发生。

近期对 HDV 复制机制的研究有所突破, 如利用旱獭肝细胞单层培养及猴肾传代细胞 (COS) 培养, 证明了 HDV 的滚环式复制和复制后自身切割等特点。关于 HDV 复制中, 同时抑制 HBV 的复制或与 HBV 并存复制均有可能的报道。HDV 肝外分布存在与否值得进一步研究。

丁型肝炎各项诊断指标已经建立, 利用单克隆抗体或多克隆抗体以及 ABC 法, 大大提高检测灵敏度并简化了实验过程。目前已能检测抗-HDV、抗-HDIgM、HDAg、HDV RNA 以及肝组织内 HDAg 或 HDV RNA。

HBV 感染慢性化过程中, 丁型肝炎 δ 抗原因子所起作用已被重视。HDV RNA 与乙型肝炎细胞损伤可能有某种联系。但同时感染 HDV, 不一定是乙型肝炎重型化的唯一因素。HDV 一旦介入 HBV 人群, 可能引起肝炎流行。经免疫血清球蛋白传播 HDV 的可能性不可忽视。

HDV 临床类型可分为: ①与 HBV 同时感染; ②与 HBV 重叠感染; ③慢性 HDV 感染; ④HBV 复制抑制现象。有认为 HDV 和 HBV 在肝细胞内, 可能利用同一代谢途径合成蛋白或核酸, 从而减少了 HBV 复制。另有认为最可能的解释, 还是病毒间的干扰所致。

(四) 戊型肝炎

戊型肝炎其病原学存在两种或两种以上 HNANB (P) 因子。散在型 HNANB 中 50% ~ 70% 由 HEV 引起, 此型多在发展中国家流行, 以水源污染较多。

本型用排除法诊断外, 特异性检测也已建立, 可测抗-HEIgM、HEV 颗粒、抗-HE。基因工程 HEV 疫苗的预防研究工作正在进行中。

肝炎病毒尚无明确的动物宿主, 消灭肝炎尚需较长时间, 开展全球性疫苗计划接种, 是完全可行的。在治疗方面, 尚需寄托于新一代抗病毒药物和生物反应调节剂, 但是肝炎研究工作, 在关键性问题上, 仍未突破。今后研究重点需加强流行病学研究, 进一步了解

HBV 复制和基因整合的规律, 以及整合基因对机体免疫功能的影响, 探索清除 HBV DNA 的有效途径。加强肝细胞变性、坏死机制的研究, 在发病机制研究中, 应注意形态与机体结合, 寻找防止肝细胞坏死、促进肝细胞再生的方法, 进一步了解免疫细胞、免疫分子和肝细胞损害的关系, 为免疫调节治疗提供依据, 并且应大力加强慢性肝炎及重型肝炎治疗的研究。

(凌竞熙)

第三节 肝细胞超微结构与肝功能评价

一、肝细胞的超微结构

在电镜下观察, 肝细胞的超微结构可分为: ①膜性结构; ②质性结构; ③核性结构。无论在形态与功能上, 各种超微结构之间关系极为密切。

(一) 细胞膜

肝细胞膜是肝细胞表面完整平直的双层膜, 细胞表面有大量微绒毛。通过肝细胞表面与周围环境发生密切的关系, 由于它的功能与接触环境不同, 而可分为三个不同的表面, 即窦状隙面、胆小管面与肝细胞面 (相邻细胞接触面)。

窦状隙面是肝细胞靠肝窦的一面, 是与血液循环进行物质交换的场所。窦面与肝窦之间有一个隙状的 Disse 腔, 腔壁由两种细胞组成, 即内皮细胞与 Kupffer 细胞。内皮细胞表面有许多微绒毛突入腔内, 与窦面微绒毛相互交错。Kupffer 细胞表面也有微绒毛, 细胞内有线粒体与吞噬颗粒。

胆小管面是细胞膜在相邻肝细胞间形成毛细胆管的一面, 管壁即为细胞膜本身。它主要起着代谢产物的排泄作用。在毛细胆管两侧翼可见复合连接体, 它是相邻肝细胞膜相互融合结构, 将毛细胆管与相邻肝细胞间隙分开。

肝细胞面是介于两个相邻肝细胞的细胞膜, 一般是平直的, 并有指状突出, 嵌入对侧细胞膜, 以增加细胞间的相互接触面。

(二) 肝细胞质

肝细胞质位于细胞膜与细胞核之间, 是肝细胞的最主要部分, 由胞浆基质及细胞器组成。

基质是细胞质的最基本成分。在电镜下基质是细颗粒状的胶体物质, 其主要成分为核蛋白颗粒, 此外还含一些催化各种代谢的酶, 如 ALT、AST 及 γ -GT 等。当肝细胞受损时, 酶便不同程度地透过质膜, 进入血液, 使血液中酶的浓度增高。

(三) 细胞器

细胞器包括:

1. 内质网

内质网是肝细胞质的主要膜性结构, 有粗面及光面内质网两种。

(1) 粗面内质网 (RER) 与核蛋白颗粒: RER 常成群分布于核周及线粒体周围, 表面附有密集的核蛋白颗粒。许多核蛋白颗粒由 S-RNA 串成多簇体, 几个多簇体合成分