



急性肝衰竭

Jixing

gan

shuaijie

Acute hepatic failure

主 编

顾长海 王宇明

四川科学技术出版社
1997年·成都

急性肝衰竭

ACUTE HEPATIC FAILURE

主 编 顾长海 王宇明
副主编 贾 杰

四川科学技术出版社

1997 年 · 成都

急性肝衰竭

主 编 顾长海 王宇明
责任编辑 康利华
特约编辑 沈锡庚
封面设计 曹辉禄 王 红
版面设计 康永光 王 红 汪勤俭
责任校对 戴 林 李 红 汪勤俭
出版发行 四川科学技术出版社
成都盐道街3号 邮编 610012
开 本 787×1092 毫米 1/16
印 张 26.5 字数 700 千字
印 刷 达川新华印刷厂
版 次 1997 年 7 月成都第一版
印 次 1997 年 7 月第一次印刷
印 数 1—1000 册
定 价 33.00 元

ISBN7-5364-3558-4/R·769

■本书如有缺损、
破页、装订错
误,请寄回印
刷厂调换。

■如需购本书,
请与本社邮购
组联系
地址/成都盐
道街3号
邮编/610012

■ 版权所有·翻印必究 ■

编著者名单

主 编 顾长海 王宇明
副主编 贾 杰

编写者

第三军医大学	顾长海	王宇明	李梦东	郝 飞
	王英杰	何念海	王小红	张绪清
	吴易东	聂青和	张明森	何 云
	严福明	赵利斌	汪正辉	翟中金
第一军医大学	骆抗先	周福元	汪能平	
第二军医大学	周明行	周长林	倪 武	
第四军医大学	周永兴			
解放军302医院	张玲霞	王永怡		
重庆医科大学	郭树华	陈国民	周卫平	
华西医科大学	雷秉钧	王锦蓉		
海南省人民医院	贾 杰	肖芙蓉	陈所贤	
山西医学院	韩德伍			
南京医科大学	周东辉	贾辅忠		
解放军81医院	许家璋	刘国璋		
空军广州医院	余宙耀	彭齐荣	李灼亮	
广州军区总医院	吴达聪			
成都军医总医院	刘晓波	田伏洲		

学术秘书

丁 健 郝 飞

前言

Induction

众所周知,急性肝衰竭是一个重要临床综合征。其病因学、发病机理、病理改变、临床特点、诊断、预后判断和治疗诸方面的研究,近年都有不同程度的进展。特别是急性肝衰竭的定义及分型已有新的阐述。当前不少学者认为,急性肝衰竭不仅可以发生在急性肝病基础上,也可以发生在慢性肝病的基础上,这种观念的更新,对解释国内多见的“慢性重型病毒性肝炎”有重要意义。急性肝衰竭时,肠源性内毒素血症诱发的介质病(Mediator disease),在加重肝细胞坏死、凋亡和肝外脏器损伤发生机理中的地位,正受到肝病学界的高度重视。急性肝衰竭的病死率依然很高,早期诊断、及时治疗无疑是提高存活率的关键。药物治疗,新型生物人工肝支持系统和肝移植是当前治疗急性肝衰竭的主要手段。在药物治疗中,对新型免疫调控剂和内毒素拮抗剂的临床应用前景,正在进行评价。系统反映这些研究进展,是编写本书的基本宗旨。

本书以第三军医大学西南医院传染病学科——全军传染病专科中心为主,邀请部分军内外专家共同编写。对这些专家的鼎力支持和热心帮助表示衷心感谢。本书各章内容独立阐述,自成体系,对部分内容重叠现象,未作删减合并,旨在保持各章的系统性和完整性。

由于主编者学术水平有限,书中可能出现观点的片面性,甚至谬误,祈望有关专家和广大读者批评指正。

顾长海 王宇明

1996年7月于重庆

目 次

第一章	急性肝衰竭的概念	(1)
第二章	急性肝衰竭的病原学	(6)
第三章	暴发性病毒性肝炎的发病机理	(11)
第四章	HBV 基因变异与乙型肝炎肝脏病变进展的可能关系	(22)
第五章	内毒素/细胞因子介导肝损害的机理	(28)
第六章	急性肝衰竭的内毒素血症学说	(38)
第七章	Fas-Fas 配基系统介导的肝细胞凋亡	(43)
第八章	细胞间粘附分子-1/淋巴细胞功能相关抗原-1 与乙型病毒性肝炎肝细胞坏死的关系	(50)
第九章	白细胞介素-1 和白细胞介素-1 受体拮抗剂在重型肝炎中的意义	(58)
第十章	Shwartzman 反应与急性肝衰竭	(63)
第十一章	肾素-血管紧张素-醛固酮系统在严重肝病钠、水调节中的作用	(67)
第十二章	肝细胞死亡的类型与机理	(72)
第十三章	肝细胞坏死机理	(80)
第十四章	肝细胞容积与肝细胞功能	(85)
第十五章	暴发性肝衰竭肝脏组织病理学改变的多样性	(91)
第十六章	急性肝衰竭的主要并发症及处理	(98)
第十七章	急性肝衰竭肝性脑病和脑水肿	(104)
第十八章	苯并二氮草在肝性脑病发病中的作用	(114)
第十九章	急性肝衰竭的亚临床肝性脑病研究进展	(126)
第二十章	暴发性肝衰竭脑水肿的性质	(138)
第二十一章	急性肝衰竭时甲状腺激素代谢变化及其意义	(141)
第二十二章	急性肝衰竭的心脏和血管系统并发症	(145)
第二十三章	严重肝病高动力血液循环	(153)
第二十四章	急性肝衰竭的呼吸系统并发症	(163)
第二十五章	肝-肺综合征	(173)
第二十六章	急性肝衰竭与上消化道大出血	(178)
第二十七章	急性肝衰竭门静脉高压的形成机理	(184)
第二十八章	急性肝衰竭腹水的形成机理及其治疗	(191)
第二十九章	急性肝衰竭肝肾综合征	(204)
第三十章	急性肝衰竭的凝血功能障碍	(211)
第三十一章	急性肝衰竭纤维蛋白溶解系统活化	(220)

第三十二章	重型肝炎血小板功能与结构变化及意义·····	(228)
第三十三章	重症肝病水、电解质及酸碱平衡紊乱·····	(234)
第三十四章	急性肝衰竭水电解质酸碱失衡的诊断及处理·····	(247)
第三十五章	急性肝衰竭的继发感染·····	(257)
第三十六章	急性肝衰竭并发自发性细菌性腹膜炎·····	(263)
第三十七章	药物反应与急性肝衰竭·····	(279)
第三十八章	妊娠急性脂肪肝·····	(285)
第三十九章	Reye 综合征(脑病-脂肪肝综合征)·····	(289)
第四十章	新生儿急性肝衰竭与线粒体细胞病·····	(295)
第四十一章	儿童先天性和获得性高氨血症与肝性脑病·····	(303)
第四十二章	急性肝衰竭预后的判断·····	(314)
第四十三章	暴发性肝衰竭血清 Gc 蛋白变化及意义·····	(324)
第四十四章	重型病毒性肝炎的治疗问题·····	(330)
第四十五章	肝细胞再生刺激因子治疗重型肝炎的评价·····	(333)
第四十六章	前列腺素 E 治疗急性肝衰竭·····	(340)
第四十七章	秋水仙碱治疗重型肝炎·····	(346)
第四十八章	环胞素 A 和干扰素联合治疗暴发性病毒性肝炎·····	(350)
第四十九章	内毒素核心糖脂抗体治疗急性肝衰竭内毒素血症·····	(356)
第五十章	纤维连接蛋白与急性肝衰竭·····	(360)
第五十一章	胰高糖素-胰岛素治疗急性肝衰竭的评价·····	(365)
第五十二章	抗凝血酶Ⅲ浓缩物治疗暴发性肝衰竭·····	(371)
第五十三章	谷胱甘肽在肝病中的应用·····	(375)
第五十四章	脂肪乳剂在严重肝病中的应用·····	(381)
第五十五章	人工肝研究:现状与展望·····	(388)
第五十六章	长期肝细胞培养研究——为适应肝细胞移植和生物人工肝支持系统的 需要·····	(406)
第五十七章	乙型肝炎病毒相关肝病肝移植后的再感染·····	(409)
第五十八章	丙型肝炎和肝移植·····	(414)

第一章 急性肝衰竭的概念

Concept of acute hepatic failure

内容提要 急性肝衰竭是一个临床综合征。引起急性肝衰竭的病毒性肝炎在我国称为重型病毒性肝炎。1970年,Trey等最初提出暴发性肝衰竭的定义。1986年,Gimson等提出缓发性肝衰竭的概念,同年Bernuau等把急性肝衰竭定义为快速发展的肝细胞功能损害,肝脏合成的凝血因子,特别是凝血酶原和因子V血浆水平降至50%以下,一旦发生肝性脑病,则诊断为暴发性肝衰竭或亚暴发性肝衰竭。1991年,Takahashi等把暴发性病毒性肝炎分成急性型和亚急性型。1993年,O'Grady等主张急性肝衰竭可分为超急性型、急性型和亚急性型。一些学者提出,肝性脑病并非急性肝衰竭的必备条件,急性肝衰竭也可以发生在慢性肝脏病的基础上,肝性脑病前期长短与病因、脑水肿发生率及存活率有关。

急性肝衰竭(Acute hepatic failure,AHF)是一种综合征。引起AHF的病毒性肝炎国内称重型肝炎。本文就有关的近期研究状况作一综述,并对诊断分型提出建议。

一、AHF的概念

关于AHF的定义和命名,至今未获统一。早年所用的名称比较混乱,发病急骤者称为急性肝萎缩、急性致死性肝炎或急性肝坏死等;发病较缓者称为亚急性肝萎缩、亚慢性肝萎缩(Subchronic atrophy of the liver)、亚急性致死性肝炎或亚急性肝坏死等,这些诊断名称已被淘汰。

1970年,Trey等提出暴发性肝衰竭(Fulminant hepatic failure,FHF)这一名称,其定义包括四方面内容:①是一种有潜在可逆性的综合征;②由严重肝损害所致;③首发症状出现8周内发生肝性脑病;④既往没有肝脏病史。该定义被全世界广泛采用,一直沿用至今。

1986年,Gimson等提出了缓发性肝衰竭(Late onset hepatic failure,LOHF)的概念,其定义是急性肝脏病起病8~24周发生肝性脑病和其它肝衰竭表现。这一名称是以Trey等FHF定义为基础补充提出的,即将AHF分为前后两部分,以发病8周为时限,在此时限前发生肝性脑病者为FHF,在此时限后发生肝性脑病者为LOHF。虽然他们的LOHF病人均有肝性脑病,但脑水肿发生率比FHF少得多,凝血酶原时间延长较轻,而肝肾综合征发生率较高。这些差别可能与肝功能恶化速度较慢及病程较长有关。在肝组织学方面,LOHF肝小叶炎性细胞浸润、亚大块肝坏死、亚急性肝炎伴架桥坏死及淤胆均很多见,存活病例半数以上已形成慢性活动性肝炎(CAH);而病毒性FHF肝内炎性细胞浸润较少,存活者肝组织学常能完全恢复。

也是1986年,Bernuau等将AHF定义为“快速进展的严重肝细胞功能损害,肝源性凝血因子,特别是因子I(凝血酶原)和因子V(前加速素,Proaccelerin)血浆含量下降至50%以下”。AHF如果发生肝性脑病,则称为暴发性肝衰竭(Fulminant liver failure,FLF)或亚暴发性肝衰竭(Subfulminant liver failure,SFLF)。

1. FLF 即黄疸出现2周内发生肝性脑病的AHF。本型肝性脑病发生早而迅猛。发生FLF的急性病毒性肝炎称为暴发性肝炎。

2. SFLF 即黄疸出现 2~12 周发生肝性脑病的 AHF。本型肝性脑病发生较缓。发生 SFLF 的急性病毒性肝炎称为亚暴发性肝炎。

这种分型法的重要性在于:①能准确地反映 AHF 的不同进程;②FLF 和 SFLF 不仅发生肝性脑病前的病程不同,而且临床表现也迥异:脑水肿前者比后者多见,腹水前者比后者少见;③FLF 和 SFLF 的病因不尽相同。

1991 年, Takahashi 等将暴发性病毒性肝炎的诊断标准规定为:出现肝炎症状 2 月(8 周)内发生 I 级以上肝性脑病、血浆凝血酶原水平低于 40%、肝活检或尸体解剖证明有大块或亚大块肝坏死的急性病毒性肝炎。并根据肝性脑病发生的速度再分为急性型和亚急性型。

(1)暴发性病毒性肝炎急性型:指发病 10d 内发生肝性脑病者。本型存活率较高。

(2)暴发性病毒性肝炎亚急性型:指发病 10d 后发生肝性脑病者。本型存活率较低。

1993 年, O'Grady 等主张将 AHF 再分为超急性、“急性”、亚急性 3 型。

(1)超急性肝衰竭(Hyperacute liver failure, HALF):指临床出现黄疸 7d 内发生肝性脑病者。本型尽管脑水肿发生率高,但经积极内科治疗,其中相当一部分可以存活,抢救的关键是控制脑水肿。

(2)“急性”肝衰竭(Acute liver failure, ALF):指临床出现黄疸 8d 至 4 周发生肝性脑病者。“急性”系与“超急性”、“亚急性”相比较而言。脑水肿发生率也较高,但如不进行肝移植,预后明显较差。本型命名存在明显缺陷,因字面上与“急性肝衰竭的总名称”完全相同,容易混淆。

(3)亚急性肝衰竭(Subacute liver failure, SALF):指临床出现黄疸 4 周以上、12 周以内发生肝性脑病者。本型脑水肿发生率较低,但预后很差,是肝移植的主要备选对象。O'Grady 等认为,这种命名有助于不同临床类型病人的处理,使临床治疗对照试验的设计和疗效解释标准化。

二、肝性脑病与 AHF

传统认为肝性脑病是 AHF 的必备特点,但新近 Bernuau 等对此提出异议,其理由是:①在 AHF 状态下,可以发生各种性质的意识障碍,不一定都由肝衰竭直接引起,例如药物、肾衰、水电解质失衡、糖代谢紊乱、低血压脑缺血等均可致意识障碍,这些应属“假性肝性脑病”。②不能认为严重肝脏病从发生肝性脑病开始才算陷入 AHF,而应把 AHF 看作是发生肝性脑病的基础和前提,即 AHF 发生于肝性脑病之前。所谓“脑病前期(Pre-encephalopathy period, PEP)”,实际上属于 AHF 早期状态,其后可以发生肝性脑病,也可以不发生肝性脑病。国内学者在临床实践中观察到许多 AHF 病人,以重度黄疸、腹水、出血倾向为特点,病情十分危笃,常直接死于上消化道出血和肝肾综合征等,而生前整个病程中并无任何肝性脑病的证据,支持肝性脑病并非 AHF 必备条件的观点。

Bernuau 等提出,应将 AHF 的概念扩展到血浆凝血酶原和因子 V 水平降至 50% 以下的所有急性严重肝脏病患者,不论有无肝性脑病;AHF 进展过程中一旦发生肝性脑病,就按 PEP 长短分别诊断为 FLF 和 SFLF。ALF、FLF 和 SFLF 这三个名称可以覆盖急性肝脏病所发生的“进行性衰竭中的肝脏综合征(Failing liver syndrome)”的全部临床特点和过程。

三、慢性肝损害与 AHF

传统的 AHF 定义规定既往无肝病史为其必备条件之一。但随着研究深入,当前不少学者

主张 AHF 也可以有慢性肝损害的基础,特别是长期无症状的慢性肝损害(包括慢性无症状肝炎病毒携带状态)。例如:①Papaevangelou 等报道,非甲非乙型(实指丙型)暴发性肝炎发生于慢性 HBsAg 携带者基础上的病例高达 62.5%;②Rizzetto 发现 δ 因子之后不久,即相继证明慢性无症状 HBsAg 携带者重叠 δ 因子(HDV)感染极易发生 FHF;③Takahashi 等在分析日本暴发性病毒性肝炎病因时提到,195 例既往检测过 HBsAg 者,16 例(8.2%)系发生在慢性 HBsAg 携带者基础上;④不少学者报告,应用免疫抑制剂的慢性 HBV 携带者,在突然停药时容易发生 FHF;⑤Bernuau 等指出,AHF 可以是慢性肝损害的首发表现,这些慢性肝损害包括自身免疫性 CAH、慢性乙型肝炎复发和 Wilson 病(已有肝硬化);⑥早在 1985 年 Tassopoulos 等就报告,慢性乙型肝炎极易自发性再活动,也可因化学药物治疗而诱发再活动,再活动时易死于 FHF。国内这类病例更多见。

四、肝性脑病前期(PEP)的概念和临床意义

1. PEP 的起点 有两种主张。①Trey 的 FHF、Gimson 的 LOHF、Takahashi 的暴发性病毒性肝炎急性型和亚急性型,均以起病的首发症状为起点,即 PEP 是从起病到发生肝性脑病的间期,我国采用这一主张;②Bernuau 的 FLF 和 SFLF、O'Grady 的 HALF、“ALF”和 SALF,则以出现黄疸的时间为起点,即 PEP 是从出现黄疸到发生肝性脑病的间期,认为受主观因素影响小,较客观。

2. PEP 与病因的关系 Williams 等指出,甲型暴发性肝炎 PEP 较短,非甲非乙型暴发性肝炎 PEP 较长。Gimson 等强调,LOHF(PEP 8~24 周)实际上代表年龄较长人群中非甲非乙型肝炎发生的 AHF。Takahashi 等分析 236 例暴发性病毒性肝炎的病因,PEP<10d 者,甲型 15/18 例(83.3%),乙型 78/112 例(70%),非甲非乙型 28/106 例(26.4%);PEP>10d 者,甲型 3/18 例(16.7%),乙型 34/112 例(30%),非甲非乙型 78/106 例(73.6%)。其结论是:甲型和乙型暴发性肝炎主要是急性型,非甲非乙型暴发性肝炎主要是亚急性型。O'Grady 等报告,HALF(PEP<7d)中主要是甲型(20%)和乙型(37%)肝炎,“ALF”(PEP 8d 至 4 周)中主要是非甲非乙型肝炎(46%),SALF(PEP>4 周)中绝大多数是非甲非乙型肝炎(83%)。上述非甲非乙型肝炎主要指丙型肝炎。从这些资料可以看出明显规律性,即不同肝炎病毒所致 AHF 的 PEP 长短不同,丙型最长,乙型次之,甲型最短。Bernuau 等的资料也有类似规律,同时显示丁型和戊型也短。

3. PEP 与脑水肿的关系 在 O'Grady 的病例组中,脑水肿发生率 HALF 最高(69%),“ALF”次之(56%),SALF 最低(14%)。在 Bernuau 病例组中,也发现 PEP 短的 FLF 脑水肿发生率高,因脑水肿而致死者达 30%~50%。在 Gimson 病例组中,LOHF 脑水肿发生率仅 8.5%,而 FHF 脑水肿发生率高达 66.7%。从这些资料可以清楚地看出,PEP 愈短,愈易发生脑水肿。

4. PEP 与存活率的关系 Williams 曾指出,甲型暴发性肝炎 PEP 短而存活率高,肠道外传播的非甲非乙型肝炎 PEP 长而存活率低。Takahashi 报告的暴发性病毒性肝炎,PEP<10d 者,存活率 29.6%;PEP>10d 者,存活率仅 14.8%。Gimson 报告的 LOHF,存活率只有 19%。O'Grady 报告的 HALF 存活率为 36%，“ALF”和 SALF 存活率为 7%~14%。这些资料有力地说明,PEP 愈短,存活希望愈大。

综上所述,可获如下结论:PEP 长短与脑水肿发生率及存活率呈负相关。其病理机理是什

么,值得深入研究。

五、国内研究概况

国内将发生 AHF 的病毒性肝炎称为重型肝炎,临床分为三型:急性重型肝炎即暴发性肝炎,PEP 规定为 $<10\text{d}$;亚急性重型肝炎指发病 10d 以上、 8 周以内发生 AHF 的急性肝炎,有脑病者称昏迷型,有腹水而无脑病者称腹水型;慢性重型肝炎临床表现与亚急性重型肝炎相似,但有 CAH 或肝炎肝硬化的证据。这种分型法比较符合我国实际情况,对重型肝炎诊治研究起到了重大作用。遵循这一标准,国内慢性重型肝炎最多。但我们觉得也有不完善之处,例如:①未将发病 8 周以上、半年以内发生 AHF 的急性肝炎包括在内,这类病人不少,却无法依据“标准”进行诊断;②慢性无症状 HBV 携带者病程已逾半年,国内外都证明这类病人肝组织绝大多数有轻微肝炎(Minimal hepatitis),甚至 CAH,如果自发性活动或因 HCV、HDV 重叠感染诱发活动而陷入 AHF,应该归类于急性或慢性重型肝炎,没有说明;③亚急性重型肝炎也是急性肝炎,与急性、慢性重型肝炎并列似欠妥贴。

根据国内外研究现状,我们试就急性肝衰竭和重型肝炎的定义提出如下建议,以供商榷。

1. 急性肝衰竭(AHF) 急性肝损害或慢性肝损害急性发作于半年内快速发展的严重肝功能障碍,血浆凝血酶原活动度(国内习用,PTA) $\leq 40\%$,伴有或不伴有肝性脑病。其下再分为暴发型、亚急性型和缓发型。

(1)暴发型 AHF:于 10d 内发生 AHF,几乎都以肝性脑病为突出表现。

(2)亚急性型 AHF:于 10d 至 2 月(8 周)以内发生 AHF。

(3)缓发型 AHF:于 2 月至半年(24 周)以内发生 AHF。

2. 重型肝炎 发生 AHF 的急慢性病毒性肝炎。

(1)急性重型肝炎:发生暴发型、亚急性型或缓发型 AHF 的急性肝炎,分别称为暴发型、亚急性型或缓发型急性重型肝炎。

(2)慢性重型肝炎:发生暴发型、亚急性型或缓发型 AHF 的慢性肝炎(包括已证实有肝损害的慢性肝炎、病毒携带状态及肝炎肝硬化),分别称为暴发型、亚急性型或缓发型慢性重型肝炎。

【附】 重型肝炎诊断标准(供参考)(图 1—1)

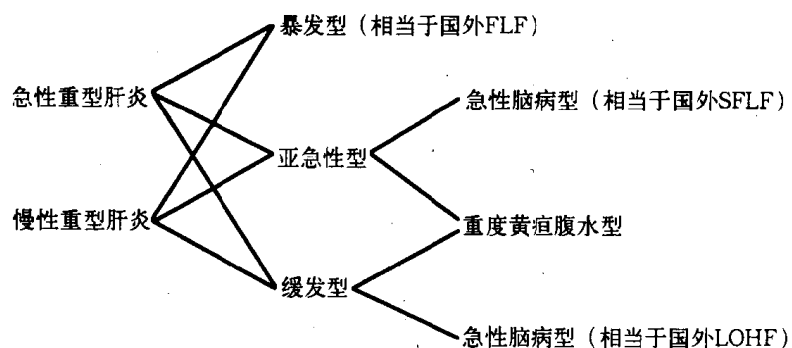


图 1—1 重型肝炎分型图解

一、急性重型肝炎

1. 暴发型 急性肝炎起病 10d 内发生急性肝性脑病,肝界进行性缩小,黄疸迅速加深,出血倾向明显,PTA $\leq$ 40%,无腹水或发生晚。I 级脑病者为早期,II 级以上脑病者为典型期,发生脑水肿等致死性并发症(已达多器官衰竭,MOF)者为晚期。

2. 亚急性型 ①急性脑病型:起病 10d 至 2 月以内发生急性脑病。其它特点及临床三期同暴发型。②重度黄疸腹水型:起病 10d 至 2 月以内出现重度黄疸(血清胆红素 $\geq$ 171 μ mol/L)、消化道症状显著,出血倾向明显,PTA $\leq$ 40%,有腹水,无肝性脑病或发生晚。出现腹水前为早期,出现腹水后为典型期,发生肝肾综合征、上消化道出血等致死性并发症(实达 MOF)者为晚期。

3. 缓发型 起病 2 月至半年以内出现急性肝性脑病(急性脑病型)或重度黄疸、出血倾向及腹水(重度黄疸腹水型)。其它特点及临床三期同亚急性型。

二、慢性重型肝炎

有慢性肝炎(包括已证实有肝损害的慢性肝炎病毒携带状态及肝炎肝硬化)基础,本次病程自急性发作开始算起。临床特点、分型分期同急性重型肝炎相对应各型。

国内重型肝炎多见,临床表现复杂,转归各异。细致的分型分期,有利于准确诊断、辨证施治、判断预后和横向比较不同疗法的实效。

(第三军医大学西南医院 顾长海 王宇明)

参考文献

1. O'Grady J G, Schalm S W, Williams R. Acute liver failure;Redefining the syndromes. *Lancet*,1993;342:273
2. Bernuau J, Benhamou J P. Classifying acute liver failure. *Lancet*,1993;342:252
3. Papaevangelou G J, Tassopoulos N C, Roumeliotou-Karayannis A, *et al* . Etiology of fulminant viral hepatitis in Greece. *Hepatology*,1984;4:369
4. Rizzetto M. The delta agent. *Hepatology*,1983;3:729.
5. Tassopoulos NC, Papaevangelou GJ, Roumeliotou-Karayannis A. Reactivation of chronic hepatitis B as acute viral hepatitis. *Ann Intern Med*,1985;103:481
6. Galbraith RM, Eddleston ALWF, Williams R, *et al* . Fulminant hepatic failure in leukemia and choriocarcinoma related to withdrawal of cytotoxic drug therapy. *Lancet*,1975;2:528
7. Williams R, Foreword. *Semin Liver Dis*,1986;6:93
8. 病毒性肝炎防治方案(试行)(1990 年 3 月上海第六届全国病毒性肝炎会议修订). *中华内科杂志*,1991;30:8
9. 顾长海,曹 锐,江耕祥等. PGE 对肝细胞的保护作用 and 早期治疗重型肝炎的价值. *中华内科杂志*,1991;30:17

(余略)

第二章 急性肝衰竭的病原学

Etiology of acute hepatic failure

内容提要 急性肝衰竭是由多种病因引起的一种综合征,肝炎病毒是大多数急性肝衰竭患者的病原,HAV、HBV(或伴有 HDV)、HCV 及 HEV 均有可能造成本病。迄今为止,即使应用敏感分子生物学技术如 PCR 技术,仍有部分肝衰病人的病原不明。除了常见肝炎病毒的变异有可能使当前的技术检测不出肝炎病毒标志之外,可能存在某种新的致病因子,例如: HGV。

一、急性肝衰竭的病因概况

近 30 年来,在肝功能衰竭的临床及病理生理研究方面已取得相当大的进展,对于其病原及病因方面的研究正方兴未艾。

据文献报道,急性肝衰竭的病因颇为复杂,见表 2-1,常见的原因主要是病毒性肝炎。

可引起急性肝炎的任何病毒均能引起急性肝衰竭,但不同病毒的相对比例随地理及社会条件变化不一。在世界范围内肝炎病毒引起急性肝衰竭的频率相差颇大,例如在英国病毒性肝炎仅占有肝衰病例的 31%,而醋氨酚过量导致肝衰竭的发生率则很高。主要肝炎病毒引起 FHF 的相对频率见表 2-2。

表 2-1 急性肝衰的病因

常见	不常见
病毒性肝炎	缺血性
甲型	肝静脉阻塞
乙型	(Budd-Chari 综合征)
丙型	(静脉闭塞性疾患)
丁型(同时或叠加 HBV)	
戊型(流行性或散发性)	恶性肿瘤浸润肝脏
	肝豆状核变性
急性药物性肝炎(醋氨酚、氟烷、异烟肼、甲基多巴、四环素、镇静及抗癫痫药等)	妊娠脂肪肝
	内脏脂变性脑病,自身免疫性慢性活动性肝炎
急性中毒(毒蕈、黄曲霉素、磷及细菌毒素等)	高温
其他病毒性肝炎(疱疹病毒、巨细胞病毒等)	肝部分切除或肝移植

表 2-2 世界范围内主要肝炎病毒引起 FHF 的频率

	HAV (%)	HBV (%)	NANB (%)
英国	20	44	36
法国	6	60	34
丹麦	20	32	48
希腊	2	74	24
美国	2	60	38
日本	2	74	24

二、病毒性肝炎与急性肝衰竭

我国 AHF 最常见的原因是病毒性肝炎。根据我国制定的病毒性肝炎防治方案,其诊断分型为急性、亚急性及慢性重型肝炎,与国际上通用的暴发、亚暴发及缓发性肝功能衰竭,在病原、治疗原则及预后方面并不完全相同,但其临床表现却十分相似。

1. 甲型肝炎 暴发性甲型肝炎多见于人口众多而卫生条件较差的地区。我国 1988 年上海市甲型肝炎流行时发病数 30 余万人,共病死 47 例,其中死于单纯 HAV 感染者 25 例;死于慢性 HBV 感染重叠 HAV 感染者 15 例;7 例死于心脏及血液系统等合并症。暴发性甲型肝炎的发生率是很低的,在有症状的急性甲型肝炎病程中 FHF 的危险性约为 0.1%~0.01%。在暴发性病毒性肝炎患者中甲型肝炎的频率在雅典为 1.5%,在美国为 2%~4%,在新德里为 6%,在法国为 6%,奇怪的是在伦敦可高达 31%。根据抗-HAV-IgM 的出现可诊断为急性甲型肝炎,通常在甲型肝炎病程的早期可发生 FHF,在病程后期病情复发加剧时发生 FHF 亦属可能,亚暴发性甲型肝炎虽然较少,但也有报告。暴发性甲型肝炎患者的存活率可达 40%以上。

2. 乙型肝炎 根据抗-HBc-IgM 阳性可诊断为急性乙型肝炎。单独 HBV 感染或与 HDV 同时感染是暴发性或亚暴发性肝炎的主要原因,在雅典其频率为 75%,在法国为 65%,美国为 60%,伦敦则仅占 25%。大多数病人为青壮年,在国外更多见于药瘾者及其性配偶。同性恋及两性恋者之男性 HBV 感染常见,但少有发生暴发性或亚暴发性乙型肝炎。不少文献指出青年人以及血清甲胎蛋白(AFP)升高的急性肝衰竭患者预后较好。大约有 20%的暴发性或亚暴发性乙型肝炎患者在脑病的早期血清中查不到 HBsAg,有意义的是 HBsAg 阴性病死率为 53%,明显低于 HBsAg 阳性者的病死率(83%)。因此,这类病人在脑病前后查不到 HBsAg 似乎是一个有益的预后指标。有一组 65 例此类病人在发生脑病后早期检查,血清 HBV-DNA 仅 10%阳性,说明大多数病人病毒复制已经停止,更支持免疫学机制参与大片肝坏死。大片肝坏死也可见于无症状 HBV 携带者停用免疫抑制剂之后,认为这是免疫力恢复正常所致。

从乙型肝炎病人的血清聚合酶链反应(PCR)扩增后,病毒 DNA 序列的分析表明 HBV 有变异株,病毒基因组的各主要区段皆可变异,近年来研究较多的是前 C 区的变异。当前 C 区末端在 1896、1899 位核苷酸由腺嘌呤(A)替代鸟嘌呤(G),使第 28 个密码子由色氨酸起始密码子(TGG)转变成终止密码子(TAG),使前 C 蛋白的翻译中断,HBcAg 转为阴性。Carman 等已证明大多数 HBcAg 阴性的暴发性乙型肝炎病人乃由突变株病毒所致,HBcAg 阳性者乃由野生型病毒所致。突变株所致重型乙型肝炎似乎是此突变株病毒的播散,而不是由于野生型病毒的迅速突变所致。

3. 丁型肝炎 HDV(或 delta 因子)是一种缺陷病毒,其复制需要有 HBV 的存在。HDV 急性感染既可以是与 HBV 同时感染,也可以是慢性 HBV 感染者叠加 HDV 感染。

暴发性丁型肝炎在临床上与暴发性乙型肝炎没有区别,有些病人则在普通的急性乙型肝炎短时发作之后,再次表现出暴发性肝炎。有研究报道在暴发性乙型肝炎患者中,同时感染 HDV 者约占 30%,此频率远远高于普通型乙型肝炎患者中 HDV 的阳性率,说明 HBV 与 HDV 同时感染发生 FHF 的危险性高于 HBV 单独感染者,但两者的病死率并无差别。HBV 与 HDV 叠加感染会增加 HBV 慢性携带的机会,也可以使以往无症状的 HBV 慢性携带者出现症状。叠加感染 HDV 的暴发性肝炎患者的病死率可能高于 HBV 与 HDV 同时感染的暴发性肝炎。叠加感染 HDV 的暴发性肝炎存活者中发生慢性活动性肝炎是常见的。

4. 丙型肝炎 自 1990 年才明确并逐步完善了血清学试验以确诊丙型肝炎及戊型肝炎。这两型皆有流行型及散发型,其临床表现及病程也不尽相同,早年统称为非甲非乙型肝炎。

丙型肝炎为世界性分布,病毒主要来源于血制品或体液、危险人群为接受输血或血制品的病人以及有不洁注射史者。可以呈流行性大批病人发病,但常见为散发性。从丙型肝炎恢复的

病人发生慢性肝炎的机会约在 40%~50%。

早期的研究认为在欧洲见到的暴发性或亚暴发性病毒性肝炎中,由于非甲非乙型肝炎引起的频率在雅典为 24%,法国为 23%,丹麦为 27%,伦敦为 44%,并且认为此类暴发性肝炎的病死率可高达 90%。这些观察在当时虽然都符合散发性非甲非乙型肝炎所致暴发性或亚暴发性肝炎,但值得怀疑的是,在这些患者中能明确接触来源如输血、应用血制品或静脉注射药瘾者仅有 15%;在累积的 515 例输血后非甲非乙型肝炎患者中,未见到一例发生 FHF 的病例。因此,在欧洲及北美,所谓的非甲非乙型肝炎所致暴发性或亚暴发性肝炎的病原问题并未能明确。用血清检测 HCV 的方法已证明 HCV 是慢性非甲非乙型肝炎的主要病原,但其在引起暴发性肝炎中的作用仅近期才有研究。日本学者报道 21 例 FHF 病人中 6 例(21%)有抗-HCV,7 例(33%)血清中查到 HCV-RNA,7 例非甲非乙型肝炎中 4 例抗-HCV 及 HCV-RNA 均阳性,3 例甲型肝炎中 1 例和 8 例乙型肝炎患者中 4 例也呈阳性,查到多种病毒因子的意义虽然还未能阐明,但对于发生急性肝衰竭可能是重要的。另一方面,美国及英国学者均未能发现证据说明 HCV 感染是暴发性肝炎的病因。

5. 戊型肝炎 戊型肝炎以往称流行性非甲非乙型肝炎,主要发生在亚洲及非洲一些国家如我国的新疆、印度、黎巴嫩、利比亚及阿尔及利亚等地。1990 年之后病原体已逐步明确并分离成功。此病毒存在于被粪便污染的水及食物中,经消化道传播,曾有多次大流行,也有不少散发病例。妊娠妇女,尤其是妊娠第三期罹患戊型肝炎,发生 FHF 的危险性高达 20%~40%。在法国由于暴发性或亚暴发性肝衰竭而住院的 330 例病人中有 11 例患者似乎是由戊型肝炎引起,在阿尔及利亚的育龄妇女患 FHF 者中 45%的病例可能由于戊型肝炎所致。

三、多种病毒感染可能是 AHF 常见的病因

对 94 例重型病毒性肝炎患者进行了研究,发现单纯 HBV 感染 42 例(44.7%),混合感染共 50 例(53.2%)。混合感染中 HBV 合并 HCV 者 19 例(20.2%),HBV 合并 HDV 者 13 例(13.8%),HBV、HCV 与 HDV 者 10 例(10.6%),HAV 与 HBV 者 3 例(3.2%),HAV、HBV 与 HCV 者 3 例(3.2%),HAV、HBV 与 HDV 者 1 例(1.1%),HAV、HBV、HCV 与 HDV 者 1 例(1.1%),上述病毒标志全部阴性者 2 例(2.1%)。本组中 HCV 合并其他肝炎病毒者 33 例(35.1%),未见单独 HCV 感染者。我国台湾在 62 例暴发性肝炎中有 11 例(17.7%)为非甲非乙型肝炎,HCV-RNA 5 例阳性,9 例(14.5%)为 HCV 合并 HBV 或 HDV 感染。19 例 HBsAg 慢性携带者发生暴发性肝炎者中,6 例(31.6%)HCV-RNA 阳性。作者结论认为在台湾近半数的非甲非乙型肝炎及 1/3 的 HBsAg 携带者发展为暴发性肝炎的原因可能是由于 HCV 感染所致,少数暴发性肝炎的病因不明。台湾 Wu 等报道 10 年间入院的 48 例暴发性及亚暴发性肝炎病人中,药物(主要是抗结核药)是大多数非病毒性急性肝衰竭的病因,多种病毒感染是其余 32 例急性肝衰竭的主要病因,其中包括 14 例(44%)为 HBV 携带者并 HDV 叠加感染(其中 1 例合并 HCV);3 例为 HBV 及 HCV 合并感染;6 例为慢性乙型肝炎再次复发;4 例为急性乙型肝炎;2 例为急性丙型肝炎;1 例为急性戊型肝炎;2 例病原不详。在上述大多数 HBV 感染者中,不论有无叠加感染,仅 1/3 的标本用 PCR 可测到 HBV-DNA,PCR 阳性标本中仅 17%为斑点杂交阳性。6 例 HCV 感染者中仅 3 例抗-HCV 阳性,另 3 例为 HCV-RNA 阳性。

日本学者 Yoshida 等观察了 5 年间收治的 30 例急性肝衰竭病人,大多数 HBV-DNA 阳

性者并无 HDV 感染,而 HCV 感染者占 13 例(43.3%)。上述结果差异的主要原因可能是缺乏系列标本,而仅应用病程中一个时间点的少量血清寻找病毒标志如 HCV-RNA 及抗体,可能会受到限制,因为 HCV 感染的病毒血症水平较低,而抗体出现也比较迟缓。即使 HCV 感染在 AHF 中的地位尚不明确,但多种病毒感染是 AHF 的重要病因这一结论似乎可以确定。

四、关于 AHF 病因的争论及某种(些)新病毒的设想

与上述结果差别颇大的研究是法国学者,在 17 例 FHF 伴 HBsAg 阳性病人的血清或/和肝组织中,7 例 HCV-RNA 阳性,23 例 HBsAg 阴性的暴发性或亚暴发性非甲非乙型肝炎患者中仅 1 例 HBV-DNA 阳性,HCV-RNA 全部阴性。在 HBsAg 阳性病人中用 PCR 检测血清 HBV-DNA 有 10 例阳性,斑点杂交仅 1 例阳性。用 PCR 检测的 6 例肝标本中 HBV-DNA 均阳性。作者结论认为即使 HCV 可能是 HBV 感染者病情加重的因素,或促使其发生 AHF,但 HCV 并不太像是暴发性非甲非乙型肝炎的重要病因。Liang 等在 17 例无血清学 A 及 B 肝炎标志的 FLF 或 SFLF 者中,发现 HCV-RNA 仅 2 例阳性,HBV-DNA 均阴性。

从这些资料可以看出暴发性非甲非乙型肝炎的病原仍处于探讨之中。近来,伦敦的 Ellis 等在 41 例成人缓发性肝衰竭中发现 3 例为急性甲型肝炎,1 例为 EB 病毒急性感染,其余病例均无急性感染 HBV、HCV 及 HEV 的证据,但自身抗体升高的频率较高。相反,日本的报道则说明 AHF 中大多数为抗-HCV 和/或 HCV-RNA 阳性。这种差别似不是由于技术上的问题而结果悬殊。Feray 等及 Liang 等均努力以求得正确的结果,阳性对照十分严格,HCV 扩增引物包括 5' 保守区及 NS3 非结构区,检测 RNA 的最低水平敏感性分别为 50~200 病毒体/ml。在西方研究的 81 例暴发性或亚暴发性非甲非乙型肝炎病人中,HCV-RNA 仅 2 例阳性。西方与东方(日本及我国)的差别可能是由于地理及毒株的不同所致,有可能是东方 HCV 的毒力更强,也有可能是慢性 HBV 感染或其他因素所致慢性肝损害的基础上,再加 HCV 感染导致病情加剧。

尽管 HEV 感染、HAV 感染、甚至单纯疱疹病毒、腺病毒、巨细胞病毒等均有可能引起肝炎及 AHF,但实际上发生重型肝炎的机会是较少的。单纯疱疹病毒所致暴发性肝炎的报道还不到 50 例,此病的病死率则大于 90%,1 型及 2 型疱疹病毒均可致病,2 型更多见于妊娠妇女,疱疹病毒 6 型也可引起暴发性肝炎。鉴于少部分 AHF 患者用现有的血清学标志仍不能证实病原,因而不少学者曾探讨有无己型(F)及庚型(G)肝炎存在。现已证明了 HGV 的存在,初步观察表明 HGV 感染也可导致 AHF。

在无 PCR 的年代,用分子杂交技术证明急性良性肝炎(4 例中之 2 例),暴发性肝炎(15 例中之 7 例),血清 HBsAg 阴性,抗-HBc 或抗-HBs 阳性,但这 9 例病人的肝标本中均有 HBV-DNA 存在,因此强调 HBV 的隐匿性感染可能是暴发性非甲非乙型肝炎的病原。近年来研究的热点还集中在 HBV 的突变株可引起 FHF 并有感染流行,这类患者多呈抗-HBe 及 HBV-DNA 阳性,HBeAg 阴性。

Feray 等及 Liang 等推测可能还有一种未被认识的特殊病毒,或是用现有的手段检测不出来的 HCV 株是造成少部分 FHF 的病因。已知 HCV 基因组的 E1 区和 E2/NS1 区是最容易发生变异的部位,变异株 HCV 的检测及其在 FHF 中的地位,仍有待进一步深入探讨。有人提出,最好对肝移植后病人的血清进行定期随访,因为肝移植后在免疫抑制剂的作用下,大多数

病人会再次发生 HBV 或 HCV 感染,而且容易在血中测出病毒标志,从而证明少部分急性肝衰竭病人的不明病原体是否传播,但这种肝移植后又发生肝衰竭的病人是很少的。

关于急性肝衰竭这一综合征病原的研究,有以下 3 个方面值得加以重视:①最简单而研究者最易忽略的是临床及流行病学资料,包括非病毒性毒素及药物等,还应重视慢性基础性肝病的研究,多种潜在原因所致肝损害的基础上,可发生 HBV 或 HCV 感染的再活动。②必须阐明已知病原的变异(特别是 HBV 及 HCV)在急性肝衰竭发病机理中的地位;变异株的消长规律及传播能力如何,其变异规律与宿主机体免疫力增减的关系如何等。③继续开拓关于 HGV 感染的研究。关于急性肝衰竭的病原,最大可能是由一群异质性肝毒素,或由已知的嗜肝病毒(野生型及突变株),或尚未定论的某种致病因子联合作用所致。

(第三军医大学西南医院 李梦东)

参考文献

1. 俞瑞纲, 闻玉梅, 胡善联等. 1989 年上海国际病毒性肝炎研讨会学术总结. 中华传染病杂志, 1990;8:126
2. Carman WF, Fagan EA, Hadziyannis S, *et al.* Association of a precore genomic variant of hepatitis B virus with fulminant hepatitis. *Hepatology*, 1991;14:219
3. Omata M, Ehata T, Yokosuka O, *et al.* Mutations in the precore region of hepatitis B virus DNA in patients with fulminant and severe hepatitis. *New Engl J Med*, 1991;324:1699
4. Liang TJ, Jeffers L, Roddy RK, *et al.* Fulminant or subfulminant non-A, non-B viral hepatitis: The role of hepatitis C and E viruses. *Gastroenterol*, 1993;104:556
5. 张绪清, 胡大荣, 李梦东. 重型病毒性肝炎患者病原学及预后的研究. 中华肝脏病杂志, 1994;2:92
6. Chu CM, Sheen IS, Liaw YF. The role of hepatitis C virus in fulminant viral hepatitis in an area with endemic hepatitis A and B. *Gastroenterol*, 1994;107:189
7. Wu JC, Chen CL, Hou MC, *et al.* Multiple viral infection as the most common cause of fulminant and subfulminant viral hepatitis in an area endemic for hepatitis B: Application and limitation of the polymerase chain reaction. *Hepatology*, 1994;19:836
8. Feray C, Gigou M, Samuel D, *et al.* Hepatitis C virus RNA and hepatitis B virus DNA in serum and liver of patients with fulminant hepatitis. *Gastroenterol*, 1993;104:549
9. Ellis AJ, Saleh M, Smith H, *et al.* Late-onset hepatic failure: Clinical features, serology and outcome following transplantation. *J Hepatol*, 1995;23:363
10. Wright TL. Etiology of fulminant hepatic failure: Is another virus involved? *Gastroenterol*, 1993;104:640

(余略)