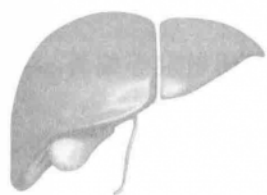


肝病

临床诊断与治疗

胡敬宝 等/编著

吉林科学技术出版社



肝病 临床诊断与治疗

胡敬宝 等/编著

图书在版编目 (CIP) 数据

肝病临床诊断与治疗 / 胡敬宝等编著. -- 长春 :
吉林科学技术出版社, 2018.4
ISBN 978-7-5578-3988-8

I. ①肝… II. ①胡… III. ①肝疾病—诊疗 IV.
①R575

中国版本图书馆CIP数据核字(2018)第082155号

肝病临床诊断与治疗

出版人 李 梁
责任编辑 孟 波 孙 默
装帧设计 孙 梅
开 本 889mm×1194mm 1/16
字 数 1280千字
印 张 40
印 数 1-3000册
版 次 2019年5月第1版
印 次 2019年5月第1次印刷

出 版 吉林出版集团
吉林科学技术出版社
发 行 吉林科学技术出版社
地 址 长春市人民大街4646号
邮 编 130021
发行部电话/传真 0431-85635177 85651759 85651628
85677817 85600611 85670016
储运部电话 0431-84612872
编辑部电话 0431-85635186
网 址 www.jlstp.net
印 刷 三河市天润建兴印务有限公司

书 号 ISBN 978-7-5578-3988-8
定 价 268.00元
如有印装质量问题 可寄出版社调换
版权所有 翻印必究 举报电话: 0431-85659498

前 言

随着人们生活水平的不断提高和现代医学的迅速发展,人们对健康的要求和医学诊疗功效期望值越来越高。近年来,肝脏病学发展迅速,诊断方法和诊疗技术不断更新。因此作为一名肝病科医师,必须不断学习,具备广博的知识和精湛的医术,才能满足临床工作的需要,才能更好的为患者解除病痛。为了满足广大肝病科医务人员学习和提高业务水平,作者编写了这本《肝病临床诊断与治疗》。

本书内容包括肝脏疾病的症状和体征、肝脏疾病常见的诊断方法、病毒性肝炎、慢性肝炎、肝硬化、门静脉高压症、肝脏良性局灶性病变、肝癌、自身免疫性肝病、肝感染性疾病、遗传代谢障碍性肝病、重症肝病的救治、肝血管疾病和肝移植的诊断技术和治疗方法。本书编写过程中,参阅了大量相关专业文献书籍。同时注重实用性,并力求详尽准确。希望对从事肝病科的临床工作者提供帮助。

本书在编写过程中各位编者付出了巨大努力,但由于编写经验不足,加之时间仓促,疏漏或不足之处恐在所难免,希望诸位同道不吝批评指正,以期再版时予以改进、提高,使之逐步完善。

目 录

第一章 肝脏疾病的症状和体征	(1)
第一节 肝大	(1)
第二节 右上腹痛	(3)
第三节 黄疸	(5)
第四节 皮肤和血管的改变	(10)
第五节 其他症状和体征	(12)
第二章 肝脏疾病常见的诊断方法	(14)
第一节 实验室诊断	(14)
第二节 内镜诊断	(18)
第三节 超声诊断	(22)
第四节 肝组织活检诊断	(49)
第五节 放射学与介入放射学诊断	(52)
第三章 病毒性肝炎	(64)
第一节 核苷类似物抗病毒作用机制	(64)
第二节 甲型病毒性肝炎	(69)
第三节 乙型病毒性肝炎	(80)
第四节 丙型病毒性肝炎	(103)
第五节 丁型病毒性肝炎	(125)
第六节 戊型病毒性肝炎	(128)
第七节 瘀胆型病毒性肝炎	(132)
第八节 老年人病毒性肝炎	(137)
第九节 病毒性肝炎重叠性感染	(139)
第四章 慢性肝炎	(142)
第五章 肝硬化	(149)
第一节 肝纤维化	(149)
第二节 肝硬化的临床表现	(157)
第三节 肝硬化的诊断与鉴别诊断	(161)
第四节 肝硬化腹水	(165)
第五节 肝硬化内科治疗	(176)
第六节 肝硬化上消化道出血的内科治疗	(194)

第七节 肝硬化外科治疗	(198)
第八节 肝硬化并发症诊断、鉴别诊断与治疗	(201)
第六章 门静脉高压症	(211)
第七章 肝脏良性局灶性病变	(225)
第一节 肝海绵状血管瘤	(225)
第二节 肝腺瘤	(227)
第三节 肝结节	(228)
第四节 肝脏其他良性肿瘤	(229)
第五节 非寄生虫性肝囊肿	(231)
第八章 原发性肝癌	(236)
第一节 病因与发病机制	(236)
第二节 临床表现和体征	(239)
第三节 诊断	(241)
第四节 鉴别诊断	(249)
第五节 治疗原则、治疗方法的选择	(252)
第六节 外科治疗	(255)
第七节 非手术治疗	(261)
第八节 预后	(265)
第九节 肝癌预防	(267)
第九章 转移性肝癌	(270)
第一节 结直肠癌肝转移	(270)
第二节 其他来源的转移性肝癌	(274)
第十章 自身免疫性肝病	(280)
第一节 自身免疫性肝炎	(280)
第二节 原发性胆汁性肝硬化	(284)
第三节 原发性硬化性胆管炎	(288)
第四节 重叠综合症	(290)
第十一章 肝感染性疾病	(293)
第一节 肝脓肿	(293)
第二节 肝结核	(303)
第三节 艾滋病与肝脏疾病	(306)
第四节 传染性单核细胞增多症	(315)
第五节 钩端螺旋体病的肝脏损害	(320)
第六节 肝真菌病	(323)
第七节 疟疾	(329)
第八节 血吸虫病的肝脏损害	(333)
第九节 华支睾吸虫病的肝脏损害	(338)

第十节 肝片吸虫病	(340)
第十一节 肝包虫病	(344)
第十二节 肉芽肿性肝病	(347)
第十三节 Reye 综合征	(353)
第十二章 遗传代谢障碍性肝病	(357)
第一节 遗传代谢障碍性肝病的发病机制	(357)
第二节 肝豆状核变性	(358)
第三节 特发性血色病	(363)
第四节 遗传性高胆红素血症	(366)
第五节 α_1 -抗胰蛋白酶缺乏性肝病	(370)
第六节 肝性卟淋病	(372)
第十三章 重症肝病的救治	(374)
第一节 肝性脑病	(374)
第二节 肝衰竭	(381)
第三节 肝外伤	(391)
第四节 急性化脓性梗阻性胆管炎	(395)
第十四章 药物性肝病	(408)
第十五章 脂肪肝	(426)
第十六章 酒精性肝病	(432)
第十七章 肝血管疾病	(440)
第一节 肝静脉病	(440)
第二节 肝动脉疾病	(451)
第三节 门静脉疾病	(453)
第四节 肝紫癜病	(458)
第十八章 肝移植	(461)
第十九章 肝病介入治疗	(480)
第一节 门脉高压介入治疗	(480)
第二节 门静脉高压并发症的介入治疗	(482)
第三节 肝细胞癌的介入治疗	(487)
第四节 肝囊肿的介入治疗	(490)
第五节 胆道梗阻的介入治疗	(491)
第六节 肝移植并发症的介入治疗	(497)
第七节 肝癌经肝血管介入治疗	(503)
第二十章 常见肝病的中医治疗	(524)
第一节 病毒性肝炎	(524)
第二节 自身免疫性肝炎	(535)
第三节 药物性肝病	(538)

第四节	非酒精性脂肪肝	(540)
第五节	肝硬化	(543)
第六节	肝硬化腹水	(546)
第七节	肝功能不全	(550)
第八节	黄疸	(556)
第九节	胁痛	(564)
第十节	肝癌	(568)
第十一节	肝性脑病	(573)
第二十一章	常见肝病的中西医结合治疗	(576)
第一节	肝硬化	(576)
第二节	急性肝功能衰竭	(587)
第二十二章	常见肝病的护理	(604)
第一节	病毒性肝炎的护理	(604)
第二节	肝硬化的护理	(609)
第三节	酒精性肝病的护理	(615)
第四节	原发性肝癌的护理	(617)
第五节	肝性脑病的护理	(623)
参考文献	(628)

第一章 肝脏疾病的症状和体征

第一节 肝大

肝大是肝病的常见体征,也是进一步确诊的重要线索,由于引起肝大的病因繁多,临床诊断往往比较困难。

正常成人如果肝上界正常,一般在肋缘下触不到肝下缘。在腹壁较松或体形瘦长者,有时深吸气时,可在肋弓下触及肝下缘,但在1cm以内,剑突下正中线上可触及肝下缘,多在3cm以内,或不超过剑突下与脐连线的上1/3和中1/3交界处。正常人右侧锁骨中线上叩诊肝肺的交界(相对浊音界)为肝上界,通常在第五肋间,通过触诊或结合叩诊可确定肝下缘,右锁骨中线的肝上界和触诊所得的肝下缘之间距,正常为9~12cm,此值的大小与身高及体形有一定的关系。身高高的人肝上下径也长,反之则上下径短,如肝上下径明显超过此值,则提示肝大,需进一步经超声检查确定。正常肝脏质地软,边缘薄,无压痛。当检查发现肝大时必须仔细检查有无压痛、叩击痛及肝脏表面是否光滑、肝质地有无改变。病理性肝大时肝区常有压痛、叩击痛且肝脏质地有不同程度改变。肝脏是否肿大可借叩诊、触诊、B型超声和CT来确定,可以确定弥漫性肝大或局限性肝大。

一、病理性肝大的机制

弥漫性肝大可因肝细胞内和(或)肝细胞外的因素引起。

1. 肝细胞内因素 ①肝细胞肿胀、气球样变,引起肝细胞增大。②淋巴组织细胞增生,是引起肝大的次要原因,仅在肝细胞坏死和部分肝切除后,才有较明显和过度的细胞增生。③肝非实质细胞增生(窦内皮细胞、Kupffer细胞),外来的骨髓细胞可引起肝脏内Kupffer细胞增生;内毒素、细菌、激素和来自肠道的其他物质的慢性刺激,可导致其局部再生;内毒素以及内毒素作用介质如组胺、5-羟色胺可引起窦内皮细胞的增生。④异常物质的积存:由于分解代谢紊乱和排泄减少,导致糖原、蛋白质、蛋白多糖、脂类、铜和铁在肝实质细胞和非实质细胞内积存。⑤淋巴组织细胞浸润:主要是肝细胞坏死的反应或因细菌性和病毒性感染时的炎性反应所致。⑥溶血性疾病时骨髓外造血。⑦多发性囊肿或畸形(错构瘤),肝肿瘤时弥漫性或多发性浸润。

2. 肝细胞外因素 ①窦状隙和Disse腔淤血,多为右心衰竭,尤其是缩窄性心包炎或肝静脉阻塞(肝静脉内膜炎、Budd-Chiari综合征)时更为显著。②淋巴液生成过多和(或)淋巴回流受阻。③胆汁排泄受阻,在儿童时迅速肝大,在成人则缓慢。④细胞外基质及其大分子成分增加(胶原弹性蛋白、蛋白多糖、糖蛋白)。

肝大多是多因素共同作用的结果,例如:中央静脉周围的肝细胞气球样变和淋巴组织浸润可使血循环障碍和淋巴液生成增多;局部的肝大可因局限性畸形(囊肿)、局部炎症(肝脓肿)、寄生虫侵袭(棘球蚴囊虫)、良性或恶性肿瘤所致。

二、弥漫性肝大的常见疾病

弥漫性肝大的常见疾病:急性肝炎、慢性肝炎、急性中毒性肝炎、脂肪肝、肝硬化、代谢性肝硬化和累积病、胆道梗阻(儿童时)、免疫系统疾病、血液系统疾病、右心衰竭或缩窄性心包炎、闭塞性肝静脉内膜炎和 Budd-Chiari 综合征、感染性疾病、肿瘤和转移癌、肝囊肿等。

局限性肝大的疾病:肿瘤(腺瘤和癌)、囊肿、血管瘤、血管性错构瘤、细菌性或阿米巴性肝脓肿、棘球蚴囊虫等。

常见的肝大原因有:

1.病毒性肝炎 肝大是各类病毒性肝炎的常见症状。一般肝大在肋下 1~3cm,表面光滑,边缘锐利,质地稍硬。主要是因为肝实质炎性水肿导致肝包膜紧张所致,当肝组织大块坏死时,肝脏可以萎缩。

2.胆汁淤积性肝大 主要是由于各种原因引起肝内毛细胆管、小胆管、肝胆管或胆总管的机械性阻塞、胆汁淤积引起肝大。由于阻塞部位不同,可分为肝内阻塞和肝外阻塞,常常合并有阻塞性黄疸。肝外阻塞的原因有:①胆管内因素:如结石、蛔虫、血凝块阻塞等;②胆管壁因素:如胆管狭窄、胆管癌、壶腹周围癌、胆管炎、先天性胆管闭锁;③胆管外因素,如胰腺癌、胰腺炎、肝门区淋巴结转移癌。

3.脂肪肝 脂肪肝触诊时肝脏轻度或中度肿大,表面光滑,质地正常或稍硬、多无明显压痛,黄疸少见。超声检查有助诊断。

4.淤血性肝大 常见于右心衰竭或心包炎,其特点是肝大程度与心功能不全程度成正比,心力衰竭加重时肝大加重,心力衰竭改善后肝脏可缩小。

5.中毒性肝大 某些药物或者化学制剂可引起不同程度的肝损害,且常导致肝大和黄疸。

6.肝脓肿 在腹腔化脓性感染或败血症病程中如出现肝大和疼痛,要高度怀疑本病。临床表现常以高热恶寒、右上腹痛、肝大为主要症状。

7.肝癌 包括原发性肝癌和继发性肝癌,肝脏大,质地偏硬,有压痛。

8.其他 如肝脏肿瘤与囊肿。

三、肝大的诊断步骤

1.超声检查 当体检发现肝大时,需作超声检查,其目的是:①触诊的肝大予以进一步证实;②区别局限性或弥漫性肝大;③判断肝内结构呈均质或非均质;④非均质改变时,了解是否存在局限结节、囊肿或血管重影;⑤当触诊不能确定是否肝大时,超声检查可以排除是否某些肝外疾病所致,如肿大的胆囊、胰腺肿瘤或肾癌,有时这些疾病触诊时易误诊为肝大。

2.临床化学、病毒学和血清学检查 对于均质性弥漫性肝大,常须进行一系列实验室检查,如 ALT、 γ -GT、ALP、ChE 和 γ 球蛋白,结合病毒学和血清学检查以利于鉴别诊断。经超声检查证实充满液体的空腔,可通过穿刺后经血清学、细菌学和寄生虫检查以确定病因(棘球蚴、阿米巴和细菌性肝脓肿等);而对于超声证实的局限性病灶(结节、囊肿、血管瘤等),实验室检查常常难以定性。

3. 超声检查不能确定的囊肿和血管性病变 大多数先用 CT, 在怀疑或证实为血管病变时, 可行血管造影检查, 也可用 MRI 或 ECT 检查。

4. 腹腔镜 腹腔镜检查结合目的性肝穿刺活检, 对于明确肝大的病因具有重要的价值, 尤其是局限性肝大如肝癌等, 可明显提高确诊率; 腹腔镜检查也可同时判断有无门静脉高压的征象或有无并发的腹膜病变; 根据腹腔镜表现对先天性非溶血性黄疸, 如 Gilbert 病、Dubin-Johnson 综合征的鉴别也具有重要的临床意义。

5. 肝活检 经超声检查、结合临床化学、病毒学和血清学检查, 不能确诊时均可行肝活检, 对于肝脏均质性改变可行盲目肝穿刺, 当超声证实肝组织内结节病灶时, 可在超声或腹腔镜引导下作目的性穿刺。

6. 囊肿和脓肿穿刺 除外血管病变(血管瘤、血管内皮瘤)时, 可在目的性穿刺时抽吸其内容物进一步检查。当疑有肝棘球蚴囊虫病时, 不宜作肝穿刺。

(姜春梅)

第二节 右上腹痛

一、右上腹痛的病理生理

右上腹痛是肝脏和胆道疾病常见而又重要的症状。肝脏的神经具有交感神经和副交感神经双重支配的特征, 主要有来自迷走神经的腹支、两侧胸段 6~9 交感神经支以及右膈神经的分支。交感神经沿肝动脉, 迷走神经沿门静脉进入肝脏。肝脏和胆囊具有丰富的内脏神经感受器, 肝脏的门静脉分支和肝动脉壁上有游离的神经末梢和 Vater-Pacini 小体, 即为肝脏的痛觉感受器。此外, 少数痛觉感受器在叶间结缔组织, 感觉神经从肝纤维囊和肝镰状韧带发出后即汇入膈神经。肝脏的痛觉感受器接受来自肝脏内部的各种物理的(机械的和温度的)和化学的刺激后, 经传入神经纤维至脊髓后角并上行到中枢神经系统。肝脏组织内代谢产物及其浓度改变是否刺激肝脏内的游离神经末梢而引起肝区疼痛, 还有待深入研究。内脏神经与躯体神经相比, 其感觉较为迟钝, 定位不很明确, 且强弱不一, 但对膨胀牵拉、痉挛及压力增加、缺血性强直收缩以及化学刺激较为敏感。临床观察证实, 肝纤维束的伸张是感觉神经引起疼痛刺激的主要原因。腹膜脏层对刺激则较为敏感, 因而当肝脏和胆道疾病累及腹膜、肠系膜、腹壁时则疼痛剧烈, 且部位较为固定。此外, 内脏疼痛常可在邻近脏器周围甚至远离脏器的其他部位, 引起放射性或牵涉性疼痛。此乃内脏传入神经与躯体传入神经进入同一脊髓节段, 发生聚合和相互作用, 再由同一传导通路向上至大脑皮层。因此内脏疼痛可引起躯体神经支配的相应皮肤区产生疼痛敏感区, 从而产生牵涉痛。例如胆绞痛常可向右侧背部、肩胛角放射。

疼痛是一复杂的病理生理过程, 疼痛的强弱也受各种因素影响, 老年、幼年患者及机体免疫功能低下时, 则对疼痛的反应低下。因此, 在评价疼痛时应全面分析, 尤其是心理因素的影响不容忽视。

二、右上腹痛的诊断和鉴别诊断

引起右上腹痛的病因很多, 应重视其鉴别诊断, 见表 1-1。

表 1-1 右上腹痛的常见病因

肝脏疾病
急性肝炎
细菌性肝脓肿
阿米巴肝脓肿
肝肿瘤
血液免疫系统疾病肝损害
Budd-Chiari 综合征
胆道疾病
胆囊结石,胆管结石
胆囊炎、胆管炎
胆道肿瘤
肝外疾病
心肌梗死、胰腺炎
右侧肺梗死、右下肺炎、右侧胸膜炎
右侧肾盂肾炎、右肾结石、肾周脓肿

1.肝病所致的右上腹痛 肝大和引起肝包膜囊膨胀所致的肝病,常有右上腹痛。急性肝炎常右上腹痛、右腋部及腰部胀满和压迫感,可有明显的肝区疼痛和触痛;慢性肝炎和肝硬化无明显的肝大,右上腹痛一般不明显,但由于肝功能不良,影响胃肠功能、明显腹胀有时也可产生右上腹不适及钝痛;当慢性肝炎或肝硬化伴有肝坏死或因门静脉高压引起肠系膜血管局限病灶和自发性腹膜炎时,则可出现不同性质的腹痛;细菌性肝周炎,可突发右上腹 1/4 象限剧烈疼痛,可能误诊为干性胸膜炎、胆结石或急腹症,触诊时肝痛明显、有摩擦感,听诊可闻及摩擦音。

血液和免疫系统疾病常常引起高度的肝大和剧烈的上腹痛,同时伴有明显的脾大。

右心衰竭直接导致淤血性肝大,由于肝包膜急性扩张,引起肝区的压迫感和剧烈的右上腹痛,可向背部放射并伴恶心、呕吐,有时误诊为胆绞痛。体检时有肝大,肝-颈静脉回流征阳性,三尖瓣关闭不全时可见肝搏动,心包炎时常有明显肝大和疼痛,或有颈静脉搏动、怒张,深吸气时尤为明显(Kussmaul 征),和奇脉等。

Budd-Chiari 综合征急性期可引起十分剧烈的肝区疼痛,大多伴有顽固性腹水、黄疸和脾大,这些症状可在几小时至几天内出现,但在慢性期则可无疼痛。

局限性肝大、肝癌和肝转移癌可在很长时间内没有右上腹痛,随着不断增长的肝大,导致肝包膜扩张则有肝痛。而良性肿瘤尤其是腺瘤以及灶性结节性淋巴网状组织细胞增生,肝大可致右上腹痛和反复绞痛,年轻女性长期服用避孕药和出现不明原因的右上腹痛时要想到这一原因。

细菌性和阿米巴肝脓肿,在不同时期有不同性质的疼痛,有时右季肋部急性剧烈疼痛类似急腹症,大多有肝大和压痛,右侧肋间隙水肿和明显压痛。

2.胆道疾病引起的右上腹痛 胆结石典型的症状是阵发性胆绞痛,患者常辗转不安、不能忍受,可向右肩和背部放射,常伴有恶心、呕吐,胆绞痛可突然发生、也可迅速停止,但也可在几小时或几天后逐渐缓解,间歇期可几天,也可达数年。胆绞痛发生的频率各有不同,疼痛程度轻重不一,与胆结石引起梗阻的缓急、程度及部位有关。结石在胆囊管或胆总管下段发生急性梗阻,则可因胆压骤然升高而强烈收缩,发生剧烈

胆绞痛,反之若梗阻部位在胆囊或在总肝管或左右肝管汇合处以上,逐渐发生轻度或不完全梗阻,则不出现剧烈上腹痛。有些胆结石甚至可不发生胆绞痛和缺乏特征性症状,但一般随着病情发展,疼痛发作的频率、程度有逐渐增加的倾向。胆囊炎常可在脂肪餐后促发和加重,大多在绞痛后疼痛持续时间较长,慢性胆囊炎大多无自发性疼痛,常伴有便秘、腹胀和肠痉挛、易误诊为胃和十二指肠球部疾病。

急性化脓性胆管炎多有典型的 Charcot 三联症:右上腹痛、发热和黄疸。胆囊是肝脏的近邻,肝脏疾病与胆道疾病的病理生理密切相关,互相影响,两者发生的上腹疼痛应予以仔细鉴别。重症肝炎也可发生假性胆绞痛,Alsted 报告,重症肝炎死亡病例中上腹绞痛者高达 37%。国内也有学者将黄疸型肝炎分型中具上腹绞痛伴寒战高热者归为胆道疾病型。Kayabali 认为,胆道高压时胆汁渗入 Disse 间隙,然后浸透至肝包膜下淋巴管而滴入腹腔,产生无穿孔性胆汁性腹膜炎,这类病例常因酷似胆结石或急性胆道感染而误诊。我们也曾遇到类似病例,其中一例重型肝炎伴剧烈上腹绞痛和休克,疑为急性化脓性胆管炎作急诊手术,而术中探查胆囊、胆总管、胰腺和壶腹部均未发现病变,而有胆汁样液体不断自肝门处渗漏入腹腔,其剧烈疼痛可能与此有关。

3.肝、胆道疾病以外的上腹痛 如右肺基底部大叶性肺炎、右侧膈胸膜炎、右肾结石、右侧肾盂肾炎等,有其原发病的临床特征,常可通过详尽的病史、体征及相应检查予以确诊。

三、诊断步骤

由于右上腹痛的病因甚多,详尽的采集病史,区别疼痛的特征,判断是肝胆疾病还是其他疾病所致十分重要,需详细了解:

- 1.疼痛性质 疼痛的性质和程度、内脏性痛与躯体痛的区别。
- 2.疼痛部位 疼痛的部位,有无放射痛,一般而言器质性痛常有明确部位,而功能性疼痛则较弥散。
- 3.疼痛诱因 脂肪饮食可引起胆绞痛或急性胰腺炎,酗酒可致急性胰腺炎或酒精性脂肪肝疼痛。

在判断腹痛时必须排除神经精神因素,必要时进行各种神经功能检查,在此基础上进行相应的生化和影像学检查以利确诊;疼痛的性质尚不能确定时,内外科医师共同观察和评价局部疼痛的性质、对于确定诊断和决定治疗等,也是极为重要的。

(姜春梅)

第三节 黄疸

黄疸是由于血液中胆红素浓度增高,致使皮肤、巩膜、黏膜及某些体液发黄。正常血液总胆红素浓度为 $2\sim 17\mu\text{mol/L}$ ($0.1\sim 1.0\text{mg/dl}$),当超过 $51\mu\text{mol/L}$ (3mg/dl)时,临床上出现黄疸。如血液中胆红素已增高,而临床上未出现黄疸,此种情况称为隐性黄疸。在大多数情况下,黄疸考虑为胆汁淤滞。胆汁淤滞可能为肝脏排泄功能受损或胆管阻塞性疾病。本节就胆红素代谢、黄疸成因和分类以及鉴别诊断等问题加以阐述。

一、胆红素代谢

(一)血红蛋白的破坏与分解

红细胞的寿命 120d。超寿命的红细胞破坏分解后释出的血红蛋白在组织蛋白酶的作用下除去珠蛋

白,形成亚铁血红素。然后在微粒体酶的作用下,其 α 亚甲基桥的碳原子被氧化。卟啉环裂开,产生一个分子的一氧化碳,释出一个分子铁,形成一个分子的胆绿素。胆绿素受胆绿素还原酶的作用而形成胆红素。这种游离胆红素又称为非结合胆红素,为白蛋白所吸附,循环于血液中。此种胆红素不溶于水,不能从肾小球滤过,故尿中不能检查出,可溶于有机溶剂及脂类,能透过血脑屏障,过量时可引起核黄疸,又称间接胆红素。

(二)游离胆红素在肝内“加工”

1.摄取 血窦侧的肝细胞膜有许多微突。胆红素究竟如何通过此膜,其说法不一。目前多数人认为是被动扩散。胆红素一旦接近肝细胞膜,即迅速被摄取。推测肝细胞膜对胆红素有高度亲和力。当胆红素接近肝细胞膜时,白蛋白即与胆红素脱离,造成肝细胞外胆红素的高浓度状态,有利于为肝细胞摄取。细胞内外胆红素的平衡,主要取决于细胞膜两侧的结合力及其浓度。摄取速度与胆红素生成的多少和肝细胞排泌快慢也有密切关系。

2.结合 游离胆红素进入肝细胞后与两种可溶性特异性蛋白(暂名Y、Z)结合,并被带到滑面内质网,在尿嘧啶核苷二磷酸葡萄糖醛酸和葡萄糖醛酰转移酶的作用下,与葡萄糖醛酸结合,形成胆红素葡萄糖醛酸酯,结合一个者称为胆红素单葡萄糖醛酸酯。绝大多数结合两个葡萄糖醛酸,称胆红素双葡萄糖醛酸酯。尚有15%可与活性硫酸及甘氨酸结合。结合胆红素不但分子大而且离子化,可溶于水,不能透过肝细胞的血浆侧膜,而可透过毛细胆管膜,凡登白试验为直接反应,可从肾小球滤过,但大部分通过近端肾小管再吸收,有一小部分从尿中排出。血中浓度超过 $25.7\mu\text{mol/L}$ (1.5mg/dl)时,尿中即可出现胆红素。

3.排泌 胆红素在肝内与葡萄糖醛酸结合后,再经肝细胞器的排泌机构排到毛细胆管。其机制更为复杂,有以下几种方式。

(1)胆盐依赖性排泌:因胆汁中胆盐含量较血中高100~1000倍,血中胆盐被肝细胞摄取再排泌至胆汁,为逆浓度梯度排泌,需消耗能量,此为主动排泌过程。胆红素、药物、色素、激素等均依赖胆盐排泌而排至毛细胆管。

(2)胆盐非依赖性排泌:需要细胞膜上的 Na^+ 、 K^+ 、ATP酶、环磷酸腺苷酶以及其他酶的作用,属主动排泌,也需要消耗能量。由于 Na^+ 浓度梯度改变而传递其他阴离子。

(3)被动扩散:在胆盐和钠泵排泄的同时,水及电解质等随离子浓度的改变可被动扩散至毛细胆管。

(4)胆管分泌。

上述排泌机制与各种肝细胞器和毛细胆管关系十分密切,如线粒体、溶酶体、高尔基复合体、内质网等的功能状态,细胞膜的流动性,细胞间的连接,毛细胆管周围的微丝情况以及毛细胆管的微绒毛形态等。

(三)胆红素的肠肝循环

胆红素随胆汁排至胆管进入胆囊,根据消化的需要进入肠管,在小肠内保持结合胆红素形式,待到达回肠末端及结肠后,受细菌及 β -葡萄糖醛酸的作用,与结合葡萄糖分离,还原为尿胆原及粪胆原,大部分由粪便排 $68\sim 473\mu\text{mol}/24\text{h}$ ($40\sim 280\text{mg}/24\text{h}$),小部分(10%~15%)被肠黏膜重吸收经门脉进入肝内,重吸收尿胆原基本上以原形转变为胆红素排入肠道。少量未被结合的尿胆原自尿中排出。

二、黄疸发生的机制及类型

(一)肝前性

1.原料过剩 常见的是溶血引起的黄疸。特点是血清胆红素为间接胆红素,一般不超过 $85.5\mu\text{mol/L}$ (5mg/dl),凡登白试验呈间接性反应,尿胆原和粪胆原增加,血清铁和网织红细胞也增加,骨髓增生旺盛,

各种肝功正常。

2.旁路性黄疸 是由于未成熟的红细胞破坏,或红细胞生成过程中的“副产品”而产生黄疸。血中为间接胆红素,凡登白试验为间接性反应。尿中胆红素阴性,尿胆原阳性,网织红细胞轻度升高,骨髓轻度反应,但血清铁不高,红细胞寿命正常,无贫血,各种溶血试验均阴性,肝功能正常。

溶血性疾病可分先天性或后天性。先天性溶血性疾病包括:①红细胞膜缺陷如遗传性球形红细胞增多症,遗传性椭圆形细胞增多症。②戊糖磷酸酶缺乏如丙酮酸激活酶或葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏。③球蛋白结构或合成缺陷如镰形细胞病及地中海贫血。成人遗传性球形红细胞增多症有轻度高胆红素血症,50%患者在婴儿时有明显黄疸病史。溶血患者在稳定情况下血胆红素浓度不超过 $68.4\sim 85.5\mu\text{mol/L}$ ($4\sim 5\text{mg/dl}$)。然而在急性溶血或伴有肝、肾疾病情况下,血清胆红素浓度可以很高。例如镰形细胞病在大量急性溶血同时伴有肝病及肾功能障碍,可以有明显高胆红素血症,特别重要的是在长期溶血性疾病患者中应考虑到胆石症可能,因为在这种情况下胆色素结石发生率高。后天性溶血性疾病包括:①由于血型不配所致溶血性贫血,与药物有关自身免疫抗体及恶性疾病。②DIC及溶血性尿毒症。③在血透中,由于化学、物理及毒物创伤。④阵发性睡眠性血红蛋白尿。⑤代谢紊乱如血磷过低。

无效红细胞生成也可导致轻度黄疸。疾病包括恶性贫血、严重缺铁性贫血等。

(二)肝性黄疸

由各种原因引起的肝细胞功能障碍所致。

1.摄取障碍 可能因胆红素不易与白蛋白分离,肝细胞膜不易透过或胞浆内 Y、Z 蛋白接受功能差,以致胆红素不能被肝细胞摄取,滞留血中形成黄疸。特点是血中间接胆红素升高,尿胆红素阴性,尿胆原不增多,无溶血反应,一般肝功能正常,用¹³¹I 标记的胆影葡胺试验可证明肝细胞摄取功能差。新生儿黄疸可能因 Y、Z 蛋白不足,轻型的 Gilbert 病及肝炎后胆红素增多症亦属此型。

2.结合障碍 肝细胞摄取胆红素后,在滑面内质网由葡萄糖醛酰转移酶催化,与葡萄糖醛酸结合。如果此酶缺乏或活力不足,均能影响结合反应的进行,使胆红素的摄取和排泄发生障碍而形成黄疸。其代表疾病如下。

(1)新生儿黄疸:可因 Y、Z 蛋白不成熟,也可因葡萄糖醛酰转移酶的活力不足。

(2)哺乳黄疸:推测在乳汁中可能有抑酶物质。

(3)家族性、一时性黄疸(Lucey-Driscoll 病):婴儿出生后即发生黄疸,血中胆红素达 $342\sim 684\mu\text{mol/L}$ ($20\sim 40\text{mg/dl}$),如不及时进行换血治疗常致死亡。推测其血中可能有大量葡萄糖醛酰转移酶的抑制物。

(4)先天性非溶血性黄疸(Crigler-Najjar 综合征):分为 I 型及 II 型。Crigler-Najjar I 型原因是酶缺如,婴儿生后第 2 天出现黄疸,严重者血清胆红素可达 $427.5\sim 769.5\mu\text{mol/L}$ ($25\sim 45\text{mg/dl}$)。常发生核黄疸,为家族遗传性疾病,患儿预后不良。Crigler-Najjar II 型是葡萄糖醛酰转移酶活力低下,甚至部分缺乏,血清胆红素 $<342\mu\text{mol/L}$ (20mg/dl),不发生核黄疸,这些患者预后尚可。

(5)慢性家族性非溶血性黄疸(Gilbert 综合征):系遗传性或获得性葡萄糖醛酰转移酶活力不足所致。遗传性患者的家族中约有 $1/2\sim 1/4$ 成员发生黄疸,长期不愈,血清中胆红素波动在 $17.1\sim 102.6\mu\text{mol/L}$ ($1\sim 6\text{mg/dl}$)之间。

(6)某些药物引起的黄疸:如新霉素、利福平可抑制酶的活性,均可引起间接胆红素升高。

以上几种黄疸的共同特点是,血中间接胆红素升高,尿胆红素阴性,尿胆原不增加,无贫血,肝功能正常;还可用下列试验作为诊断参考。①胆红素排泄试验:给患者注射直接胆红素,可以排泄到胆管,但注射间接胆红素则不能排泄。②薄荷试验:正常人服薄荷后,尿中可检出薄荷葡萄糖醛酸酯,患者则无。③鲁米那是酶的诱导剂,如在 8d 之内服完 1g,多数患者可使胆红素明显下降,甚至正常。如果因缺乏酶引起的

黄疸(Crigler-Najjar 综合征 I 型)则无效。

3. 排泄障碍 由于肝细胞胆汁“排泄器”的病变,使结合胆红素不能排到毛细胆管。肝内胆管的病变(炎症、肿瘤),也能使胆红素反流至血窦引起黄疸。这类疾病可分为肝内胆胆汁淤滞及肝外胆汁淤滞二种。肝内胆胆汁淤滞见于药物性黄疸、妊娠黄疸、病毒性肝炎、酒精性肝炎和肝硬化等。这些疾病常可使肝细胞器发生变化。毛细胆管微绒毛变平或消失,管腔扩张,胆汁淤滞,毛细胆管周围微丝网变形、变性,失去支架及促进胆汁流动的作用;因代谢障碍,肝细胞膜内沉着的胆固醇高于正常 7 倍,使其流通性和通透性减低,不利于胆汁排泄;肝细胞间的紧密连接及其他连接是防止毛细胆管内胆汁外溢的重要结构,一旦连接部“松弛”,胆汁即容易进入血窦,线粒体是合成胆盐的场所,如胆盐合成减低,胆盐依赖性胆汁排泄减少,也影响胆红素的排泄。常见的肝内胆胆汁淤滞性黄疸有以下几种。

(1)先天性(Dubin-Johnson 综合征及 Rotor 综合征):Dubin-Johnson 综合征是由于有机物通过胆小管膜到胆小管腔的输送发生缺陷。其特点为血中胆红素升高以直接型为主 $34.2 \sim 102.6 \mu\text{mol/L}$ ($2 \sim 6 \text{mg/dl}$),肝呈棕黑色,细胞内含有脂褐素,常在 20 岁以前发病,且呈良性过程。这种缺陷扩大到对核素扫描及造影剂排泄,使在口服胆囊造影及肝胆系统显像时胆管及胆囊不显影。Rotor 综合征也是血中胆红素升高以直接型为主。可能由于肝细胞对胆红素贮藏能力明显减少所致,肝组织学及造影剂排泄是正常的,口服胆囊造影可以显影。

(2)病毒性肝炎:与一般黄疸性肝炎略同,起病多有食欲缺乏、恶心、倦怠等症状。肝可触及、有压痛。ALP 明显升高。若系乙型肝炎,HBsAg 可为阳性,碱性磷酸酶、胆固醇升高,尿色黄,大便色淡甚至灰白。3 周后自觉症状好转,逐渐恢复。

(3)药物性黄疸:有服药史,可有发热、嗜酸粒细胞增多,BSP 滞留,停药后可恢复,再用药可再发。

(4)妊娠黄疸:多发生在妊娠后半期,分娩后即好转,下次妊娠仍再发。血胆红素增加不超过 $136.8 \mu\text{mol/L}$ (8mg/dl),ALT 正常或略高,碱性磷酸酶及胆固醇均升高。

(5)酒精性肝炎:慢性酒精中毒偶可发生肝炎,表现为食欲缺乏、恶心、呕吐、上腹痛及肝大。有时可有发热,持续 2 周以上,肝组织有脂肪变性及 Mallory 透明小体。

肝外胆汁淤滞最常见的病因为胆石症,其次包括硬化性胆管炎、胆管癌及手术创伤所致良性胆管狭窄。在胆石症患者中,血清胆红素一般在 $34.2 \sim 85.5 \mu\text{mol/L}$ ($2 \sim 5 \text{mg/dl}$),很少超过 $205.2 \mu\text{mol/L}$ (12mg/dl),常伴有发热及腹痛,黄疸是暂时性的,患者可有胆绞痛史,有时黄疸病史较长,而腹痛不明显。胆石症患者可伴有细菌性胆管炎,表现为黄疸、寒战、高热、右上腹痛,在严重情况下,可有低血压及中毒性休克。原发性硬化性胆管炎,50%患者伴有肠道炎症性疾病,主要为溃疡性结肠炎。原发性硬化性胆管炎包括多发性胆管狭窄及近端胆管扩张。可以发生在通过肝动脉给予化疗药物后造成。胆管癌发现时常已属晚期,因为患者黄疸发生前,胆总管必须几乎完全阻塞。当肿瘤位于总肝管的分叉处,即使一条胆管完全阻塞也可不发生黄疸。只有当左右肝胆管全阻塞时才发生黄疸。胆管阻塞其他不常见原因包括胆管出血、Caroli 综合征、胆管腺瘤、转移癌、肝门或胆管淋巴瘤及胆管寄生虫感染。胆管及胰管蛔虫感染时可产生胆绞痛(黄疸很少见),在流行区如东南亚地区、印度及南美洲,应考虑蛔虫产生化脓性胆管炎及胰腺炎。肝吸虫病也可导致胆管阻塞及黄疸。肝吸虫比较重要之一是 Clonorchis,在东南亚地区最常见,主要由食人生鱼所致。在严重感染情况下可以产生黄疸及胆管炎,反复发作。由胰腺疾病所致胆管阻塞包括胰头癌,急性和慢性胰腺炎的并发症。胰头癌是胆总管阻塞常见的原因。这些患者可能有较长时间的黄疸,体重减轻,吸收不良症状,胆红素水平比胆石症患者更高,往往超过 $256.5 \mu\text{mol/L}$ (15mg/dl)。在恶性狭窄中胆管炎所致发热,不如胆石症或手术后良性狭窄常见。急性胰腺炎胰头水肿可以产生胆总管部分狭窄但很少产生黄疸。当黄疸出现时必须立即确定是否结石嵌顿在胆总管远端,造成急性胰腺炎。慢

性胰腺炎通过胰腺囊肿压迫可以产生部分或完全远端胆总管阻塞。

肝外胆汁淤滞少见原因,为十二指肠或腹膜后疾病产生胆总管阻塞,包括壶腹癌、十二指肠克罗恩病、十二指肠憩室、肝动脉瘤等。

三、诊断

黄疸的鉴别诊断与其他疾病一样,需要有详细的病史、体检及其他辅助检查材料供综合分析。

首先根据血清胆红素的性质将黄疸分为以间接胆红素为主、以直接胆红素为主两类。前一类属于溶血性黄疸及部分肝性黄疸。根据家族史及相应的化验材料不难做出诊断。但成人中的非结合性胆红素增多症或肝炎后胆红素增多症比较常见,易误诊为溶血性黄疸。其特点是不贫血,尿中胆红素阴性,但尿胆原也阴性(与溶血不同)。后一类是由于肝病及肝外疾病所引起。需根据详细病史、体检及相应辅助检查材料,综合分析做出诊断。

肝病常见的有肝炎及肝癌。少见的有药物性黄疸、妊娠黄疸、酒精性肝病、手术后黄疸、原发性胆汁性肝硬化等。这类患者除肝炎、肝癌及胆汁性肝硬化外,都有较明确病史。肝炎在黄疸出现前先有食欲缺乏、恶心、乏力等。黄疸患者如有肝炎病史,最近肝明显增大,质硬,有结节,应考虑肝癌的可能性。毛细胆管性肝炎,肝大不明显,但胆汁性肝硬化则肝可明显肿大,后期可有脾大。原发性胆汁性肝硬化国内较少见,发病隐袭,病程长,黄疸可以波动,抗线粒体抗体可以阳性

至于肝外梗阻性黄疸,常见的有胆石、肿瘤、急性与慢性胰腺炎。胆石症的病史比较典型,诊断并不困难。胰头癌的黄疸为渐进性常不缓解,病后1~2个月胆红素可达 $342\sim 513\mu\text{mol/L}$ ($20\sim 30\text{mg/dl}$),50%的患者无症状,50%有上腹痛或腰痛,食欲减退,消瘦,无力。胆囊增大多见于肝外梗阻,特别是壶腹癌和胰头癌。

实验室检查:血液检查如全血细胞计数、红细胞计数、网织红细胞计数及周围血涂片检查可以提示溶血或无效红细胞生成。最重要的实验室检查是转氨酶,在肝细胞坏死时主要是转氨酶升高。而碱性磷酸酶,5'-核苷酸酶及亮氨酸氨基肽酶是胆管管酶,在胆汁淤滞时主要是这些酶升高。血清转氨酶升高大于正常值5倍,伴有轻度碱性磷酸酶升高是弥漫性肝细胞病的特点例如病毒性肝炎。碱性磷酸酶明显升高(大于正常3~5倍)提示胆汁淤滞存在。然而肝内或肝外胆管梗阻单靠实验室检查难以鉴别。需作B型超声、内镜下逆行胰胆管造影(ERCP)、经皮经肝胆管造影(PTC)、放射性核素扫描、选择性腹腔动脉造影、电子计算机断层扫描(CT)、腹腔镜及肝穿刺活检等进一步检查。

(一)B超

简便易行,无痛无创伤,无禁忌证。除能直接显示扩张胆管、胰管外,还能发现肿块的部位,可反复检查,一般推为首选。但本法可出现假阴性,一般多系肥胖、肠腔积气过多、大量腹水或病灶小而影响观察。北京协和医院收治各类梗阻性黄疸903例,其中恶性黄疸383例,占同期梗阻性黄疸42.41%,B超阳性率为95.48%,诊断正确率为85.02%。

(二)ERCP

能准确显示出胰、胆管全貌、梗阻部位,并能观察十二指肠乳头情况,对确诊壶腹癌以及胰头癌浸润腹部意义很大。其主要缺点是检查时较痛苦,极少数患者造影剂注入后难以引流,有发生化脓性胆管炎的可能。近年来开展胆管内、外引流,有利于减少这一并发症的发生。

(三)PTC

为有创伤性检查,并发症相对较高,加之近年来ERCP造影诊断和治疗技术提高,其应用受到一定限