

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、 μ_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 T_c）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：与 HBV 同时感染；与 HBV 重叠感染；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：膜性结构；质性结构；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

泌性蛋白（白蛋白、纤维蛋白原、铜蓝蛋白与凝血因子等）。游离于细胞质的核蛋白颗粒，则合成肝细胞本身所需要的蛋白质。肝细胞轻度损害时，RER即可出现细小空泡，如损害加重，则它表面的核蛋白颗粒减少，所合成的分泌性蛋白亦因而减少，肝细胞严重受损害时，细胞质内游离核蛋白颗粒消失。

(2) 光面内质网 (SER)：广泛分布于细胞质内，是一些互相连通的分支短管和小泡结构，在它表面无颗粒附着，常与 RER 和高尔基器相连，三者的功能也密切相关。

2. 线粒体

在电镜下它呈圆形或卵圆形的双层膜结构，外膜平滑为脂溶性的半渗透体，内膜折叠成嵴，这样便把线粒体划分成若干小房，使内膜表面面积增大。在一个肝细胞中，约有 1000~1500 个线粒体。线粒体的主要功能是将营养物质彻底氧化，产生能量。为了适应这种生理需要，线粒体膜富有与生物氧化作用有关的酶，特别是三羧酸循环酶系。线粒体的基本功能是将代谢物脱氢 (H^+)，通过多种酶与辅酶所组成的呼吸链，逐步传递并最终与 O_2 结合成水，放出能量。AST (40%) 与 LDH 亦贮存于线粒体中，当线粒体崩溃时，酶即释放入血液中，这是肝细胞严重损害的敏感指标。

3. 高尔基器 (Golgi's apparatus)

位于细胞核与毛细胆管之间，其基本结构是平行排列的弓形扁平囊。高尔基器与细胞内外分泌功能有密切的关系，它参与胆汁分泌，淤胆时它增生变大，当胆管完全梗阻后，除有毛细胆管扩张、微绒毛消失外，内质网、高尔基器、溶酶体数量减少。当机体合成或分泌作用活跃时，高尔基器数量增多变大，反之则减少并变小。

4. 溶酶体 (lysosome)

溶酶体为单层膜围成的卵圆形小体，多位于毛细胆管及高尔基器附近。溶酶体内含有多种水解酶及其他活性物质，是肝细胞内重要的消化系统，具有两种主要功能：异溶作用，消化细胞内吞噬物，供细胞本身利用。自溶作用：吞噬细胞内衰败的细胞器。此外，溶酶体还参与铁、铜的代谢及贮存。一些遗传性肝病，如血色病和 Wilson 病，因肠道吸收铁、铜异常增多，溶酶体内可见大量铁或铜颗粒沉积，导致其功能发生变化。

5. 微体 (microbody)

为单膜围成的圆形体，内呈均匀的颗粒状。微体的酶最主要的是过氧化氢酶和过氧化物酶。微体的作用是防止过氧化氢在肝细胞内蓄积，将还原型辅酶 I 氧化，并参与胆固醇代谢等。

6. 其他

如糖原粒和脂滴。糖原粒是肝细胞贮存的食物，位于 SER 周围。脂滴为均匀淡灰色的球形体，游离于胞质中。

(四) 细胞核

细胞核一般位于肝细胞的正中，一个肝细胞平均有 1~2 个细胞核，呈圆形，直径约 $10\mu m$ 由双层膜包绕与胞质隔开。外膜附有许多核蛋白颗粒，常与 RER 相连，内膜光滑。核质主要是染色质，由 DNA 与蛋白质构成。核内有深黑色的核仁，由 RNA 与蛋白质组成。细胞核的功能主要是 DNA 的功能。DNA 是主要的遗传物质 (图 1-3-1)。

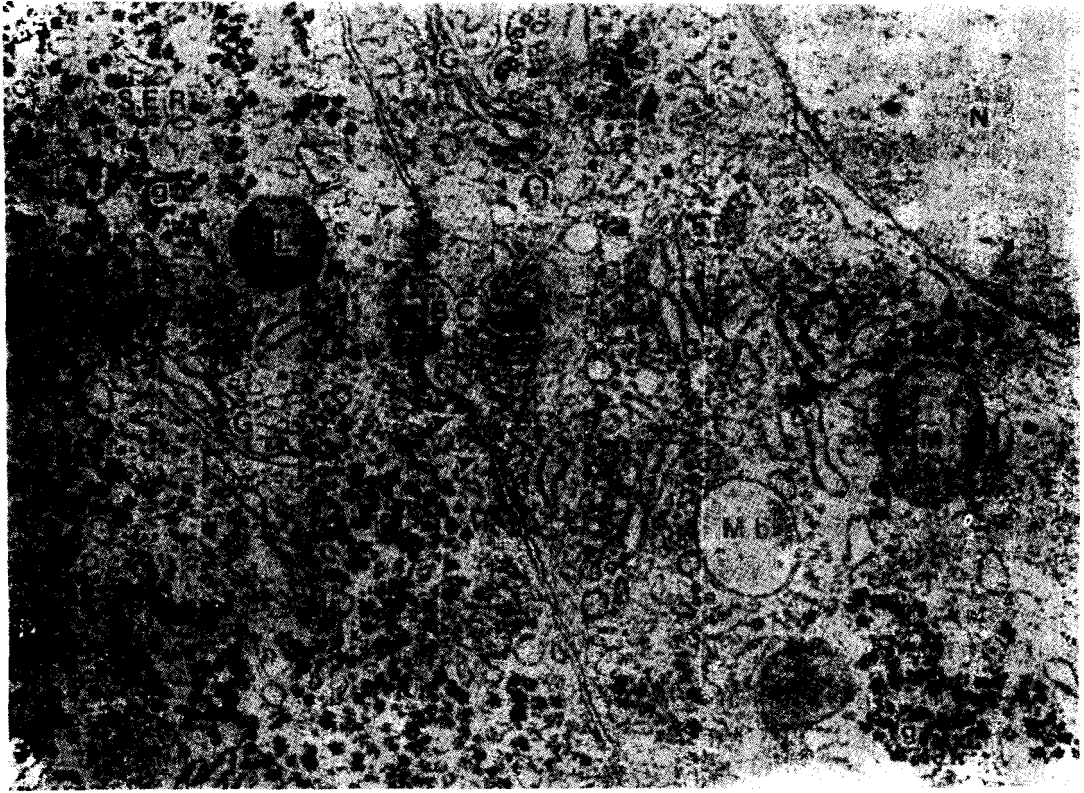


图 1-3- 肝细胞超微结构

BC : 胆小管 N : 核 M : 线粒体 Mb : 微粒体 G : 高尔基器 SER : 光面内质网 L : 溶酶体 g : 糖原

二、肝功能的评价

肝功能试验对于肝病的诊断、治疗及判断预后等方面具有重要价值。肝功能试验种类繁多，但没有一种肝功能试验能全面地反映肝脏的所有功能。同时肝脏功能试验有一定的限度和局限性，肝功能试验结果正常，不能否定局限性病灶的存在，且肝功能改变与组织形态的改变不一定符合。如果标本取材不合适，试剂及仪器设备不全，检验人员缺乏经验或责任感，均可使检验结果不正确，从而不能反映病变的实际情况。此外，肝功能试验结果，也可随生理条件不同而发生变化，有时可出现假阴性或假阳性的结果。此外一些全身性疾病，也可出现肝功能异常。因此，肝功能异常不单纯是由肝脏疾病所致。为了得到比较正确的结论，应作若干种试验，必要时应进行反复检查。对肝功能试验的评价，必须结合病史、查体等作全面考虑，避免片面性及主观性，力争做到根据较为正确的分析结果进行判断。

(一) 有关胆红素代谢的检查

1. 黄疸指数、总胆红素、1 分钟胆红素

因影响黄疸指数的因素很多，如食物、药物、溶血等，因此，测定的临床价值不大。总胆红素 (TB) 测定有一定意义，正常值为 $3.4 \sim 17 \mu\text{mol/L}$ ($0.2 \sim 1.0 \text{mg} \%$)。1min 胆

红素 (1'B) 的测定有鉴别黄疸意义, 其正常值为 $0 \sim 6.8 \mu\text{mol/L}$ ($0 \sim 0.4 \text{mg} \%$)。此外, 测定 1min 胆红素/总胆红素 (1'B/TB) 比值, 正常时 1'B 占 TB 的 20%; 溶血性黄疸时 $>20\%$; 肝细胞性黄疸 $>40\%$; 阻塞性黄疸时 $>60\%$ 。

尿内胆红素检查: 可作为最简便的肝胆疾病的筛选试验。黄疸病人当血清胆红素超过 $34.2 \mu\text{mol/L}$ 时, 尿内胆红素阳性, 见于肝细胞性及阻塞性黄疸。在溶血性黄疸时尿内胆红素阴性。

尿内尿胆原检查: 正常人尿内仅有少许尿胆原 (尿内加几滴欧氏试剂尿色不变, 加热后呈淡红色), 溶血性黄疸时尿内排泄尿胆原显著增加 (尿液不加热即呈淡红色反应)。肝细胞性黄疸时, 尿胆原排泄随肝细胞损害程度而增加。完全阻塞性黄疸时, 尿内无尿胆原 (加欧氏试剂后再加热, 尿色不变, 无淡红色反应)。

2. 总胆固醇及胆固醇酯

血清总胆固醇正常值为 $2.9 \sim 6.0 \text{mmol/L}$ ($110 \sim 230 \text{mg} \%$), 阻塞性黄疸 (包括肝内及肝外) 时总胆固醇增加。胆固醇酯约占总胆固醇含量的 $60\% \sim 80\%$ 。肝细胞受损时, 胆固醇的酯化发生障碍, 胆固醇酯降低, 若肝大块坏死, 降低则更为明显。

3. 阻塞性脂蛋白 X (lipoprotein X, LP-X)

在肝内外胆汁淤积时, 血液中出现一种异常脂蛋白, 名为脂蛋白 X (LP-X)。它是胆汁淤积的敏感指标, 阳性率可达 $90\% \sim 99\%$, 特异性近 100% 。在病程经过中如果血清胆红素上升而 LP-X 急速下降, 提示预后不良。

4. 碱性磷酸酶 (ALP, AKP)

各种肝病时 AKP 都可升高, 但显著升高, 仅见于肝内外胆汁淤积。有文献报告如血清 AKP 值大于正常值的 2.5 倍, ALT 低于正常的 10 倍, 90% 病例为胆汁淤积; 反之, 90% 为肝炎。

5. 血清结合胆汁酸的测定

当胆汁酸排泄障碍时, 由于毛细胆管排泄障碍及胆汁返流致使发生肝内胆汁淤积。最新文献报道胆汁酸的测定又被证实为一种较敏感的肝细胞功能试验。对急性肝病的诊断其灵敏度不低于 ALT, 且恢复较慢, 较符合病理变化, 对鉴别慢性迁延性肝炎及慢性活动性肝炎有一定意义。空腹血清结合胆汁酸正常值为 $0 \sim 1.5 \text{mmol/L}$, 慢性肝病时, 空腹值正常, 但餐后 3h 可增高到 $22 \sim 600 \text{mmol/L}$ 。

6. 血清铜测定

从食物中吸收的铜, 大部分通过肝脏排入胆汁。肝内外胆汁淤积时, 胆汁流通不畅, 致使血清铜增高。血清铜正常值为 $14.2 \sim 22.0 \mu\text{mol/L}$ ($90 \sim 140 \mu\text{g} \%$)。Wilson 病时, 血清铜也增高, 但铜蓝蛋白降低。

(二) 有关蛋白质代谢试验

1. 血清总蛋白、白蛋白、球蛋白、白蛋白/球蛋白比值

肝病时血清总蛋白通常无明显变化。血清白蛋白由肝脏合成, 其水平高低是估计疾病预后的一个指标。白蛋白逐渐下降, 提示预后不良, 当白蛋白减少至 25g/L 以下时可出现腹水。肝脏损伤严重如慢性活动性肝炎及肝硬化时, 可见白蛋白/球蛋白比例倒置, 病情好转后白蛋白回升, 白蛋白/球蛋白比值也渐趋于正常。

2. 血清蛋白电泳、血清免疫球蛋白

应用滤纸电泳法可将蛋白分为白蛋白（54%~61%）、 α_1 球蛋白（4%~6%）、 α_2 球蛋白（7%~9%）、 β 球蛋白（10%~13%）及 γ 球蛋白（17%~22%）。轻症急性肝炎时蛋白电泳常无变化，肝硬化时白蛋白中度或明显减少， α_1 、 α_2 和 β 球蛋白有降低倾向， γ 球蛋白则明显增高，白蛋白/球蛋白明显倒置。通过免疫电泳可将球蛋白分析出 IgA、IgG 及 IgM。酒精性肝病时 IgA 升高；自身免疫性肝病时 IgG、IgM 升高，原发性胆汁性肝硬化时 IgM 明显升高，其阳性率可高达 90%。

3. 自身抗体的检查

一般常检查抗核抗体（ANA）、抗平滑肌抗体（SMA）及抗线粒体抗体（AMA）三种。ANA 阳性，一般见于系统性红斑性狼疮，慢性肝炎时也可阳性，但滴度较低。SMA 实际上是抗肝细胞膜上的一种肌动蛋白抗体，由于病毒在肝细胞内繁殖，改变了此种间质蛋白的性质，使其成为自身抗原而产生相应的抗体。SMA 在急、慢性肝炎较易出现，慢性活动性肝炎时其出现率高。AMA 是抗细胞浆中线粒体内膜脂蛋白的抗体，原发性胆汁性肝硬化患者 90% 以上呈阳性，约半数患者其滴度可高达 1:1 280。阻塞性黄疸患者 AMA 常为阴性，慢性活动性肝炎及肝硬化时 AMA 阳性率 < 25%，正常人 AMA 的阳性率常低于 10%。

4. 血清前白蛋白

前白蛋白由肝脏合成，因其在体内半寿期仅 1.9 天，故主要反映近期肝损害及程度，较白蛋白敏感。

5. 血浆氨基酸谱

重症急、慢性肝病时血浆支链氨基酸（BCAA）下降，芳香氨基酸（AAA）上升，BCAA/AAA 比值下降，正常时比值为 3~3.5:1。测定 BCAA 和 AAA 不仅有利于判断肝病的预后，亦有助于指导治疗。

6. 凝血酶原时间（PT）测定

PT 测定可作为重急、弥漫性肝病预后的良好指标。急性肝病时，PT 明显延长提示发生暴发性肝坏死。当 PT 活动度下降至正常对照组的 10% 以下时，提示预后不良。慢性肝病时 PT 延长与维生素 K 缺乏有关，注射维生素 K 24h 内，如果 PT 恢复正常或改善 30% 以上，说明肝功能良好。凝血酶原活动度（PA）=（测得 PT 值 - 8.7）× 100%。PA 小于 50% 可诊断肝功能衰竭，< 30% 患者存活机会较少。

其他凝血因子如 II、V、VII、X 等均在肝内合成，半寿期短，故可显示急性肝损害。

7. 血清粘蛋白测定

正常人血清粘蛋白为 400~900mg/L，肝炎高峰时其值降低，发展到肝昏迷时则更低，恢复期可逐渐回升至正常，故可作为反映肝损害的一个指标。

（三）有关酶学检查

1. 肝细胞受损指示酶

以 ALT 临床实用价值最大。肝细胞受损时，ALT 升高程度大于 AST，排除其他因素（如药物损害）后可早期发现肝炎和潜伏期的隐性感染患者，此外，尚可作为了解急性肝炎是否痊愈、慢性肝炎活动度、估价疗效的指标。

病毒性肝炎时，同时测定 AST/ALT 比值则更有意义。正常比值为 1~1.5 左右。急性肝炎、早期肝受损时，大多数 ALT 和细胞质部分 AST 被释放出来，致使比值降至 0.56 左右。AST 有两种同工酶，一种是 AST_s，占 60%，存在于细胞质中，另一种是 AST_m，占 40%，存在于线粒体中。肝轻度受损时，仅 AST_s 升高，大量肝细胞坏死时血清中 AST_m 明显增高，AST_m/AST_s 比值亦明显增高。检测血清 AST_m 主要用于判断肝损害严重度和预后，在急性肝炎时 AST_m 明显升高标志肝损害严重，预后差，慢性活动性肝炎时 AST_m 值高于慢性迁延性肝炎，酒精性肝损害时血清 AST_m 往往明显升高。

腺苷脱氢酶（ADA）能反映急性肝病残余病变或慢性肝损害，慢性肝病尤其是肝硬化时，ADA 阳性率高于 ALT 的阳性率，胆道疾病时 ADA 不升高。

乳酸脱氢酶（LDH）的测定对肝病缺乏特异性，但 LDH 有 5 种同工酶，LDH₅ 升高可作为肝细胞损伤的灵敏指标，有时 ALT 正常而 LDH₅ 已见升高。

血清胆碱酯酶（CHE）测定，其正常值按指示剂法 pH 值为 0.4~0.8，肝脓肿时 CHE 活力明显下降，且与病变程度呈平行，脂肪肝时则升高。有作者报告肝细胞癌时 CHE 增高，并认为肝癌细胞可能产生 CHE。血清胆碱酯酶可分为 I~VI 同工酶，肝硬化及原发性肝癌时可见到一快速移动带出现在 I~II 带前，对诊断可能有一定的作用。

2. 胆淤指示酶

以 AKP 及 γ -GT 应用较多。

(1) AKP：淤胆性肝疾病或骨骼病变时，血清内 AKP 均可增高，但淤胆时 γ -GT、5'-NT 及 LAP 也增高，在骨疾病时则否。AKP 有 7 种同工酶存在于血清中，肝外淤胆时 AKP₇ 增高，肝内淤胆时 AKP₂ 活性增强。

(2) γ -GT：测定血清 γ -GT 意义：判断血清中升高的 AKP 来自肝或骨骼，骨病时 γ -GT 正常。急性肝炎时 γ -GT 恢复较 ALT 为迟，如它持续升高提示为慢性肝病。

慢性肝炎时若 γ -GT 长期增高，提示肝细胞有坏死病变。阻塞性黄疸时 γ -GT 常明显升高，尤以恶性梗阻为甚。有人报告胆红素总量增高， γ -GT 降低提示患者的存活率下降。 γ -GT 有 4 种同工酶，肝实质病变时 γ -GT₁ 升高，原发性肝癌时 γ -GT₂ 增高。

(3) 亮氨酸氨基肽酶（LAP）：肝内 LAP 含量很丰富，其临床意义与 AKP 同，肝内外淤胆时，LAP 活力显著增高，尤其在恶性淤胆时，其活力随病情的进展而持续增高。

(4) 5'-核苷酸酶（5'-NT）：此酶主要存在于肝内小胆管和窦状间隙内。阻塞性黄疸及肝癌时其活力增高，肝细胞黄疸时正常或轻度升高。

(5) 5'-核苷酸磷酸二酯酶同工酶-V（5'-NDP-V）：原发性肝癌时此酶活力常增高，阳性率高达 80%，转移性肝癌时阳性率 80%~98%，肝炎和肝硬化时，其阳性率 < 10%。此同工酶可弥补 AFP 的不足，尤其是 AFP 阴性病例，它与 AFP 互补诊断肝癌的阳性率高达 94%。

（四）靛氰绿（ICG）滞留试验

本试验的优点是不受发热、某些药物等因素的影响，不经肝外途径代谢和处理，几乎无毒性，又不引起过敏反应。目前已用 ICG 替代 BSP 试验。

静注 ICG 0.5mg/kg 体重后 15min 抽血，分离血清作比色和定量，测定 ICG 浓度。正常人 ICG 的滞留量平均为 7.86% ± 4.34%，慢性肝炎时 ICG 平均值为 15.1%，肝硬化时

ICG 为 29.2%。ICG 试验可用于普查人群中 有无肝病，对症状明显的肝病患者可作动态观察。

(五) 负荷试验

1. ^{14}C -氨基比林呼吸试验

在肝硬化和总胆红素 $> 34.2\mu\text{mol/L}$ 的肝炎病人，作 $2\text{h}^{14}\text{C}$ -氨基比林呼吸试验结果比正常对照组 $^{14}\text{CO}_2$ 呼出减少，其异常程度与 PT、白蛋白、空腹血清胆汁酸等具有相关性。在肝内外胆汁淤积病例。本试验正常或轻度异常，因此，亦可用于鉴别黄疸。

2. 色氨酸负荷试验

肝细胞有特殊的降解色氨酸的功能。口服左旋色氨酸 5mg/kg 体重的负荷试验下，正常人与慢性肝病病人有明显的差别。CPH 时本试验的阳性率为 87.5%，CAH 及肝硬化和肝癌时可高达 100%，高于其他常规肝功能试验。慢性肝性脑病时血中游离色氨酸明显升高，比血氨测定更为敏感。因此，在疑有肝性脑病时测定血中游离色氨酸有重要诊断价值，并可作为判断预后的指标。

3. 半乳糖耐量试验

半乳糖进入体内，大部分被肝摄取后逐步合成为糖原，这是肝细胞特有的功能。口服 40g 半乳糖后收集 4h 尿液，测定半乳糖排泄量，正常人小于 3g，肝病时大于 3g。近年来由于特异性半乳糖酶的测定，对黄疸的鉴别、脂肪肝与肝炎的鉴别、判断肝硬化的预后均有一定的价值。

(六) 测定血清前胶原氨基肽酶 III (procollagen aminopeptidase III, PAP III) 及单胺氧化酶 (MAO)

测定 PAP III 可作为判断肝纤维化的指标，正常值为 $8.3 \pm 2.6\text{mg/ml}$ 。肝硬化、酒精性肝病时增高；慢性活动性肝炎和急性肝炎时正常或增高；慢性迁延性肝炎与脂肪肝时此值一般正常。

MAO 代表纤维母细胞的变化，与胶原纤维形成有关。MAO 正常值男子为 $9.2 \pm 3.9\text{U}$ ，女子为 $8.3 \pm 3.7\text{U}$ ，肝硬化时明显增高，因此，测定 MAO 对诊断肝硬化（肝纤维化）有一定的价值。在电泳上 MAO 可分成 4 个部分，2 个在阳极，来自肝细胞的线粒体，2 个在阴极，来自结缔组织。肝细胞坏死时阳极部分升高，肝纤维化时阴极部分升高。

(七) 库普弗 (Kupffer) 细胞功能与内毒素血症

库普弗 (Kupffer) 细胞属单核吞噬细胞系统，能有效地清除经门静脉来的肠道内毒素，它是革兰氏阴性细菌细胞壁内所含的脂多糖，在菌体破坏后释出。急性肝炎、慢性活动性肝炎、酒精性肝病及肝硬化等均伴有内毒素血症，其程度与肝损伤程度呈正相关。内毒素血症的检测可作为反映库普弗 (Kupffer) 细胞功能的指标，并能正确地反映预后。

(八) 原发性肝癌标志物检查

(九) 乙型肝炎免疫学检查

(过晋源)

第四节 肝病的肝外表现

各种肝病可直接或间接影响全身各个器官，而出现许多肝外表现。最常见的肝病有肝炎、肝硬化及肝癌。

一、病毒性肝炎的肝外表现

主要是乙型病毒性肝炎，由于免疫复合物的形成，沉积在淋巴结、脾脏、血管内膜、肾小球基底膜、滑膜及脉络丛等组织，产生炎症及退行性病变等反应，导致肝外多系统损害，呈现以下各种表现。

1. 发热

急性病毒性肝炎，一般发病初期半数以上患者有低热或中度发热，患者有时伴咽痛、轻咳，酷似上呼吸道感染。重症肝炎可致高热。发热时间多为数天，少数病人长期低热不退，体温多在 38℃ 以下，下午体温稍高，有的伴畏寒。黄疸型肝炎患者一般在黄疸出现后，体温下降，如高热持续不退，预后往往较差。肝炎过程中出现发热，除肝炎本身所致外，应注意胆道系统感染或合并其他感染。

肝炎发热的原因可能为：肝炎病变活动。肝功能障碍，使代谢功能改变，如慢性肝炎有时因类固醇激素在血中含量增高，而致长期低热。

2. 皮肤病变

65% 患者可见各类皮疹，最常见者为痤疮样皮疹、毛细血管扩张，次为荨麻疹、斑丘疹、出血性紫癜、色素沉着或色素减退，非黄疸性皮肤瘙痒等。

3. 关节肌肉疼痛

急性乙型肝炎前驱期有关节疼痛者达 40%，大关节周围的肌肉和腓肠肌，亦常酸痛并有压痛，其血清及关节液中证实有 HBsAg 存在。慢性活动性肝炎者 59.5% 有关节疼痛，大小关节均可受累，多为对称发生，呈游走性，且常反复发作，一般疼痛不严重，晨起时可有僵直感，类似风湿性或类风湿性关节炎，但关节 X 射线摄片骨质无破坏。

4. 血管病

肝炎患者心脏受累已被注意，可呈心肌炎，心包炎，心律失常，I、II 度房室传导阻滞等，心电图异常达 71.4%。病毒性肝炎伴发心脏疾患的原因，可能系病毒对心脏直接损害，慢性患者可能与自身免疫有关。尚有报道 20% ~ 40% 患者发生多血管炎、结节性动脉周围炎等。

5. 肺疾病

肺部常表现间质性肺炎、反应性胸膜炎等，儿童较成人更为多见。急性暴发型肝炎所致的肝性脑病，有 19% ~ 37% 发生肺水肿，死亡率达 73%，其发生与脑水肿、低蛋白血症、电解质紊乱、心功能不全及（或）心肌病和内毒素血症等有关。

6. 泌尿系疾病

病毒性肝炎可引起膜性、增殖性、混合性或系膜增殖性肾小球肾炎，出现蛋白尿、血尿及管型尿等。其发病机制，目前认为首先是病毒性肝炎抗原和相应的抗体发生反应，引

起免疫复合物沉着于肾小球，激活补体，使血管通透性增加，渗出蛋白及血细胞，并引起肥大细胞释放组织胺，使免疫复合物易于沉着。补体尚有中性粒细胞的趋化作用，使中性粒细胞释出溶酶体酶，破坏肾小球基底膜及其他组织。另外，补体尚可使血小板凝聚、活化凝血因子 XII 和凝血系统，使肾小球毛细血管局部产生凝血，形成血栓。总之，肝炎所致的肾损害与免疫机制密切相关。

慢性肝炎特别是慢性活动性肝炎，尚可引起肾小管酸中毒，系患者淋巴细胞对自身肝细胞膜致敏，而肾小管中的 Tamm - Horsfall 糖蛋白与肝细胞膜脂蛋白间存有交叉免疫，患者的致敏淋巴细胞，通过依赖抗体的细胞免疫反应，作用于远曲肾小管使其破坏，而致尿液酸化作用降低，出现肾小管酸中毒，表现为多饮、多尿、软弱、恶心、呕吐、低钾及骨软化等。

7. 血液系统疾病

常有轻度贫血、血细胞减少，血小板减少，有时出现全血细胞减少，再生障碍性贫血、溶血性贫血，约 5%~28% 的患者出现异型淋巴细胞，有的嗜酸细胞增多，重症肝炎可发生 DIC。

病毒性肝炎，并发血细胞异常的机制，主要为病毒直接侵犯骨髓干细胞，造成染色体损害或病毒激发自身免疫。从患者骨髓中可检出 HBsAg，有人实验观察到病毒可选择性地侵犯有核红细胞使之减少。在培养肝炎患者白细胞时，曾观察到多种染色体异常，细胞有丝分裂受到抑制，正常人白细胞经培养后加入急性肝炎患者血清，也能观察到同样改变。染色体损害影响细胞繁殖和生存能力。另外，肝脏和骨髓的一些细胞成分，同属网状皮质系统来源，可能具有相同的抗原决定簇。因而，肝脏、骨髓可同时受自身免疫的损害。

乙型肝炎及丙型肝炎均可引起再生障碍性贫血，多发生在患肝炎后 1 年之内，预后多数不良。

8. 精神、神经系统表现

除肝性脑病外，尚易发生神经功能紊乱，如过度兴奋、易怒及失眠等，但这些症状常被忽视。此外，可有失嗅、味觉和听觉障碍、无菌性脑膜炎、脑炎。曾有报道肝炎可引起周围神经炎、横贯性脊髓炎等。Niermeiger 等报告，急性乙型肝炎可伴发吉兰 - 巴雷综合征（Guillian - Barré syndrome），重症肝炎时可有 30%~52% 患者发生脑水肿。

9. 内分泌及代谢失常

可出现高血糖，有 5%~6% 慢性活动性肝炎者发生糖尿病，80% 以上慢性肝病表现不同程度的糖耐量减低。亦可出现低血糖、钠水潴留、低钾。尚有男性乳房发育、睾丸萎缩，女性月经异常等。

10. 其他

有时出现白塞（Behcet）综合征、舍格伦综合征（Sjögren syndrome）、胆囊病变、胰腺炎、溃疡性结肠炎及腮腺肿大、流涎等。

二、肝硬化的肝外表现

肝硬化不仅肝细胞损伤，且库普弗（Kupffer）细胞、肝脏正常结构亦有不同程度破

坏，肝内微循环障碍、血管结构紊乱，导致门静脉高压。由于免疫功能异常，易于招致感染及内毒素血症，而致多脏器损害，多器官功能衰竭，其肝外表现可见：

1. 皮肤及体表病变

约 60% 患者有蜘蛛痣，少数数个，多者达数十个，多在上半身。少数健康人，特别是青少年和孕妇，也可有少量蜘蛛痣，一般在 3 个以下。有些肝硬化者手、臂遇冷时出现白斑样改变，用放大镜观察可见白斑中心为一蜘蛛痣。有时上身毛细血管扩张呈纸币纹状。肝硬化者手掌、指前端、大小鱼际可有充血表现称为肝掌。患者面色污秽或有色素沉着称为肝病面容。指甲远端有白斑（pallid nail plates），而指甲近尖端有粉红色充血带，以拇、示指明显。有的患者呈杵状指，毛发稀疏干枯，脐下垂等。

2. 肺部病变

近年，慢性肝病特别是肝硬化时肺脏受累已被广泛重视，称谓肝肺综合征（hepatopulmonary syndrome, HPS）。肝硬化或肝功衰竭尸检者可见肺循环紊乱、肺内动-静脉短路、血管扩张、肺动脉肌层增厚。另外，肝硬化伴低血氧时胸膜或胸膜下常可见蜘蛛痣样改变。由于肺内血管病变，使通气血流比例失调导致动脉血氧饱和度降低，引起低血氧症。

肝硬化特别是失代偿期伴多量腹水者，出现运动性呼吸困难、紫绀、杵状指（趾）、 PaCO_2 降低、pH 升高，发生呼吸性碱中毒。有的发生直立性脱氧（orthodeoxia）和平卧呼吸（platypnea），前者系由仰卧改为站立时 PaO_2 降低 $> 10\%$ ，后者为由仰卧改为站立时气短。系因站立时重力影响及肺底部血管扩张血流增加所致。体检常无异常，胸片可见下部肺野阴影增加。80% 的 HPS 者因肝病就诊，大多为 Child C 级患者。

HPS 的诊断尚无统一标准，可参考下述条件：①有慢性肝病，可无严重肝功不全；②无心肺疾病；③肺气体交换异常 肺泡-动脉氧的梯度增加 $\geq 20\text{kPa}$ ；④ PaO_2 下降 常小于 10kPa ；⑤直立性脱氧， $\text{PaO}_2 < 6.7\text{kPa}$ 时应疑为 HPS；⑥影像检查如二维超声心动图、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 凝白蛋白 $^{99\text{m}}\text{TcMAA}$ 肺扫描、肺血管造影等有助于诊断。

3. 肾脏病变

肝肾两脏器血液动力学改变与免疫机制等方面密切相关。肝硬化及其他肝病，有时可见肾小球弥漫性硬化病变，称“肝性肾小球硬化”，这种病变电镜下可见肾小球系膜基质有颗粒沉着，系免疫球蛋白特别是 IgA 沉积所致，患者出现血尿、蛋白尿、血清 IgA 增高，有的出现冷球蛋白血症， C_3 浓度降低。晚期肝硬化及一些重症肝病，在大量利尿、放腹水或严重腹泻和大出血时，可致急性肾小球坏死、急性肾功能衰竭。肝硬化失代偿期有高度腹水或大出血时，约有 1/3 患者发生肝肾综合征，呈现氮质血症、少尿或无尿、低尿钠、肾功能衰竭，但尿液改变不明显，无或仅有轻度蛋白尿，尿液明显浓缩，尿渗透压/血渗透压 > 1.5 尿比重 > 1.020 ，尿肌酐/血肌酐 > 20 。

4. 神经症状

肝硬化失代偿期，由于体内代谢性毒物增多，脑组织敏感性增加，易引起肝性脑病。此外，尚有头痛、头昏、失眠、大脑功能障碍及神经炎等。慢性肝病病人，不仅脑功能异常，且有广泛的脑组织退行病变。包括阿尔茨海默（Alzheimer）II 型星状细胞增生，皮质、小脑囊病变，出现智力减退、构音困难、共济失调、震颤、强直等。脊髓椎体束出现

脱髓鞘改变时，病变进展缓慢，最后可发生双下肢痉挛性截瘫，称为“肝性骨髓病”。有时肝性脑病治疗清醒后，有的患者出现可逆性皮质盲及皮质聋表现，失明、失听，但眼底及耳科检查均正常，经对症、支持治疗症状可消失。

5. 血液系统改变

肝硬化常有脾脏肿大，出现脾功能亢进，而致贫血，白细胞、血小板减少，有时尚出现溶血性贫血、再生障碍性贫血等。肝功能异常使凝血因子合成障碍，发生凝血酶原、纤维蛋白原减低，凝血因子 V、Ⅶ等缺乏，毛细血管脆性增加，而致血凝障碍及出血等。

6. 内分泌及代谢异常

多种激素在肝内代谢、降解、转化、清除，肝脏又是一部分激素的靶器官。因此，肝硬化及一些慢性肝病时，可出现许多激素和代谢异常的表现，有时血中激素水平虽正常，也可出现临床异常征象。肝硬化引起碳水化合物代谢障碍，血糖升高称为“肝性糖尿病”。也可出现血糖降低，而发生低血糖。男性肝硬化约 50% 患者睾丸萎缩，血中睾丸酮减低，常有性功能低下，约 40% 患者单侧或双侧乳房增大。有报道重症肝硬化者，出现高雄二酮血症，雄激素与雌激素比例失调。

肝脏是甲状腺激素储存和代谢的主要脏器，因而，肝病时可出现甲状腺激素异常。有报道 77.8% 肝硬化者 T_3 低于正常，44.4% 血清游离 T_3 (FT_3) 低于正常，14.8% 的患者血清 T_4 低于正常。有人观察到肝细胞严重受损时， T_4 向 T_3 转化障碍，引起血清中 T_3 、 FT_3 降低，而反 T_3 (rT_3) 增高， T_4 和促甲状腺激素 (TSH) 正常，但临床上无甲状腺功能减退表现，将此现象称为“低 T_3 综合征”。国内报告，肝硬化时低 T_3 综合征发生率达 63%，肝病患者出现低 T_3 综合征，是肝功能障碍严重的表现， T_3 浓度愈低、肝病愈重，提示预后不良。

肝硬化特别是失代偿期，血中醛固酮、抗利尿激素 (ADH)、血管活性肠肽 (VIP) 等均增多，其活性增强，而血中缓激肽系统 (KKS) 减少，活性降低。尽管对失代偿期血中心房钠尿肽 (ANP) 含量的变化尚有不同意见，但一致认为其活性降低。由于诸多内分泌异常，常加重和 / 或引起体内水、钠潴留。

肝硬化时肝细胞中维生素 D₂₅-羟化酶受损，不能将维生素 D 变成 25-OH-D₃，故不能进一步生成 1, 25-(OH)₂-D₃，使对钙、磷有显著调节作用的 25-OH-D₃、1, 25-(OH)₂-D₃ 缺乏，而发生代谢性骨病。

肝硬化时胆汁酸产生、分泌减少，维生素 A 吸收障碍，而致维生素 A 缺乏，出现夜盲、眼干，重者角膜软化、皮肤干燥。此外，肝硬化病人尚可出现钾、钠、铁、铜、锌、硒等代谢障碍。

7. 心脏病变

肝硬化常有动静脉分流，使心排出量增加，脉压差增大和毛细血管搏动，约 1/3 患者出现特发性心脏肥大。Bashocer 等观察有些肝硬化病人有不同程度的心肌纤维化、间质水肿和 (或) 心肌水肿等。有报道肝硬化出现窦性心动过速甚至室颤，也可出现 I、II 度房室传导阻滞。

8. 胃粘膜病变

肝硬化者消化性溃疡发生率为 11.3% ~ 17.8%，肝硬化上消化道出血时，由胃溃疡