

## · 综述 ·

## 慢性与重型肝炎临床分型的新思考

邢同京

2000年西安会议制定的“病毒性肝炎防治方案”，将病毒性肝炎的临床分型划分为急性肝炎、慢性肝炎、重型肝炎、淤胆型肝炎和肝炎肝硬化<sup>[1]</sup>。随着对乙型和丙型肝炎研究的深入，2004和2005年相继出台了丙型肝炎防治指南和慢性乙型肝炎防治指南<sup>[2-3]</sup>，并进行了不断更新，而对重型肝炎和肝硬化的诊断分型以及慢性肝炎的分度等一直沿用至今。2005及2006年国内外相继出台了有关肝功能衰竭的防治指南<sup>[4-5]</sup>，对指导临床进行重型肝病的诊疗起到了较好的推动作用。但是，多年的临床应用实践表明，慢性肝炎与重型肝炎的临床分型仍存在问题，如部分诊断指标存在重叠现象，难以区分；对重型肝炎与肝功能衰竭分型、肝硬化与肝功能衰竭分型的关系等问题尚存在模糊认识，影响临床对慢性及重型肝病的诊疗和预后评价。本文就当前慢性及重型肝病的临床分型及存在问题进行讨论，并提出新的分型建议，综述如下。

### 一、从慢性肝炎的病理变化看慢性、重型肝炎及肝硬化的临床分型

慢性肝炎的肝组织病理变化主要分为两种类型，一种是炎症坏死，另一种是纤维化，此观点已得到国内外学者的一致认可<sup>[1,6]</sup>。由于这两种病理变化的程度不同，导致了临床表现的多样性，据此分为慢性肝炎、重型肝炎和肝硬化等。从临床表现来看，肝脏损伤可分为两种类型，一种是急性肝损伤，主要是由短期内的肝内炎症坏死所导致；另一种是慢性肝损伤，主要是由于反复发作的炎症坏死，同时伴有肝脏纤维化所致。目前对肝炎的临床分型主要是根据丙氨酸氨基转移酶（ALT）、总胆红素（TBil）、白蛋白（ALB）和凝血酶原时间（PT）等指标进行的，如何认识这些指标在评价肝脏病变严重程度中的作用是至关重要的。如ALT/AST以及TBil等主要反应肝脏的炎症坏死程度，而ALB主要反应慢性肝损伤，PT既反映急性肝损伤也反映慢性肝损伤程度。但是，在慢性肝损伤中，肝脏的炎症坏死与纤维化病变程度在同一个患者的变化是不一致的，应用单一生化指标来评价是非常困难的。

肝纤维化是慢性肝病向肝硬化进展的中间环节。目前，肝纤维化的诊断主要依赖血清学指标、影像学检查和组织病理学检查等手段，其中肝组织活检是判断慢性肝病是否伴有肝纤维化的金标准。细胞外基质成分及其裂解物包括透明质酸（hyaluronic acid, HA）、层粘连蛋白（laminin, LN）、IV型胶原（IV-C）和III型前胶

原氨基末端肽（P III NP）等血清学指标可在一定程度上反映肝纤维化的程度及活动度，为肝纤维化提供辅助诊断<sup>[7]</sup>。超声及CT等影像学检查可从肝脏的大体结构、肝内脉管系统的变化以及肝实质图像的改变等方面间接判定肝纤维化<sup>[8]</sup>。近年来出现的瞬时弹性成像（Fibro-Scan）技术可以快速、直接而无创的探测肝脏硬度，用于评估不同慢性肝病纤维化的程度，为肝纤维化的诊断提供了较好的手段<sup>[9]</sup>。一旦疾病进展到肝硬化，对其肝功能严重程度的分级已有较好的标准，主要包括Child-Pugh分级等<sup>[10]</sup>。

### 二、当前临床分度（型）存在的问题

引起慢性肝炎的病因有多种，包括病毒性、酒精性、药物性等，各种原因所致的肝脏病理表现可能存在一些差异，但是总体上基本相似。因此，对于慢性肝炎的临床分型不应仅局限于病毒性肝炎。随着对酒精性、非酒精性肝病以及药物性肝病等认识的不断增加，中华医学会肝病学会相继出台了其诊断标准和临床分型<sup>[11-12]</sup>，由这些原因所导致的肝功能衰竭已纳入到肝功能衰竭的诊疗指南<sup>[5]</sup>，而对上述原因所致慢性肝病的分型尚未统一。作为传染病工作者，在临床实践中，也常遇到非病毒感染性肝病的问题，是否能从更广的角度来考虑慢性肝炎的临床分型，而不是单纯从病毒性肝炎的角度，需要进一步探讨。以下就病毒性肝炎所致慢性及重型肝病临床分型中存在的问题进行讨论。

1. 慢性肝炎重度、重型肝炎及肝硬化的区分：纵观慢性病毒性肝炎的自然发展过程，主要是反复发作的肝内炎症，伴肝纤维化，部分患者最终发展为肝硬化，而极少数患者（少于1%）由于急性严重损伤导致重型肝炎。对于慢性肝炎所致疾病谱的分型应从整体加以考虑，而不能单独强调某一方面。目前所用的分型将慢性肝炎、重型肝炎及肝硬化割裂开来，分别进行分型，尚存在问题。与一般的慢性乙型肝炎相比，目前诊断的慢性重型肝炎只是程度更加严重。从逻辑角度来看，重型肝炎仅是病毒性肝炎的严重类型，将其与急性和慢性肝炎并列分类并不合适；而从分型角度讲，既然有重型，也应该有轻型与中型。可能是为了弥补此方面的不足，2000年的《病毒性肝炎防治方案》将慢性肝炎分为轻、中、重三度，看起来区别很明显，但是其划分指标及标准既与重型肝炎标准存在部分重叠，又与肝硬化指标标准重叠。如慢性肝炎重度与慢性重型肝炎的主要区别在于凝血酶原时间的不同，前者凝血酶原活动度60%~40%，后者在40%以下；而TBil大于5倍的正常值为重度，而重型肝炎的标准是大于10倍正常值。白蛋白≤32 g/L为慢性肝炎重度，与肝炎肝硬化失代偿指标存在重叠<sup>[10]</sup>，这些

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2014.01.036

作者单位：225300 泰州市，泰州市人民医院感染病科（Email: xingtj518@sina.com）

表 1 慢性肝炎临床分型的生化指标标准

指标	轻型	中型	重型
ALT/AST	> 1 倍 ULN <sup>a</sup>	> 1 倍 ULN	> 1 倍 ULN
TBil	≤ 2 倍 ULN <sup>b</sup>	> 2 倍 ULN <sup>c</sup>	> 10 倍 ULN
PTA	60 ~ 100%	> 40 % <sup>c</sup>	≤ 40 %

注: <sup>a</sup>ALT/AST ULN = 40 U/L; <sup>b</sup>总胆红素 (TBil) ULN = 17.1 mmol/L; <sup>c</sup>符合其中之一即可

表 2 肝脏声像图评分方案<sup>[21]</sup>

	1 分	2 分	3 分
肝脏被膜	光滑	水波纹	锯齿状
背向散射	等回声	弱回声	高回声
实质回声	正常	密集	增粗
光点分布	均匀	局部不均匀	不均匀
血管走行	清晰	模糊	不清晰

均需要进一步的划分和明确。

2. 重型肝炎及肝硬化与肝功能衰竭的区分: 国外鲜有重型肝炎的诊断, 而只有肝功能衰竭, 对于重型肝炎是否等同于肝功能衰竭还是存在一定界限, 国内学者分歧较大。实际上, 重型肝炎主要是从病理角度来考虑, 而肝功能衰竭则是从病理生理角度来考虑的, 二者的角度不同, 是不能相互替代的。临床研究表明, 根据 2000 年制定的重型肝炎分类标准, 慢性重型肝炎患者约占 90% (88.2% 和 92.03%), 而急性和亚急性重型肝炎仅占 10%<sup>[13-14]</sup>, 其分类的价值体现的并不明显。有学者认为, 慢性重型肝炎实质上至少存在着两类异质性群体, 病理上存在显著性差异<sup>[15-16]</sup>。作者资料表明, 两者临床表现和预后存在明显差异, 需要进一步进行分类<sup>[17]</sup>。肝硬化也是一个病理诊断, 由于肝脏的代偿能力很强, 仅当肝硬化程度达正常肝脏体积的大约 2/3 时, 才出现肝脏功能失代偿。国外早期报道, 肝硬化失代偿期患者的 5 年病死率为 70% ~ 86%<sup>[18]</sup>。实际上, 近年来抗 HBV 治疗药物的应用在很大程度上改善了肝硬化失代偿患者的预后。临床上很多已进入失代偿的肝硬化患者, 经积极的抗病毒治疗, 其肝功能可多年保持比较稳定的状态。因此, 慢性肝功能衰竭与肝硬化失代偿也不是相互替代的, 而是相互补充的。

3. 肝纤维化的临床评估缺乏简便手段: 如何正确评估肝纤维化及其进展的程度, 以帮助患者选择最佳的治疗时机, 一直是临床医师关注的热点问题。虽然肝组织活检是判断肝纤维化程度及评价疗效的较好手段, 但肝组织活检作为一项有创检查, 不易被患者接受, 且肝组织活检的结果存在较大的局限性, 其中最主要的是采样误差。由于肝纤维化的病变可能不均匀或呈局限性; 而肝组织活检标本非常小, 仅约为肝脏大小的 1/50 000, 因此, 穿刺获得的肝组织可能不一定包含纤维化组织。Regev 等<sup>[19]</sup>研究表明, 33.1% 测试者肝脏的左叶和右叶至少相差一个纤维化阶段, 从而影响对肝纤维化的准确判断。另外, 由于观察者的主观性问题可能导致高达 20% 的肝纤维化阶段诊断不准确<sup>[20]</sup>。在过去 10 多年中, 一些学者就评估和监测肝纤维化的无创性诊断方法的进行探讨, 出现了不少以血清学指标或影像学为基础的诊断模型, 显示出一定的诊断价值, 但迄今仍无一种模型能完全替代肝组织活检。因此, 肝纤维化的无创诊断仍需要进一

步的探索和研究。

### 三、慢性与重型肝炎的临床分型新建议

从疾病诊断的角度来看, 一个完整的诊断应包括病因、病理和病理生理诊断。病毒性肝炎所致的肝脏病变包括炎症坏死和纤维化, 炎症坏死与肝功能损伤程度呈正相关关系, 而纤维化早期主要影响肝脏的储备功能, 到失代偿时与肝功能下降相关。ALT/AST 等酶学指标主要反应肝细胞的炎症坏死, 主要影响肝脏的物质代谢, 其比较敏感, 但是与肝功能损伤的程度并不是完全呈正相关关系, 与肝病的预后也没有直接相关性。一般来讲, 单纯 ALT 升高患者均可恢复, 不影响患者预后。胆红素水平的变化与肝脏损伤的严重程度密切相关, 但是单纯的胆红素升高造成患者死亡的较少。凝血酶原活动度的变化与肝脏损伤的程度密切相关, 而且与肝脏疾病的预后呈正相关。从预后角度来看, 三者对于慢性肝脏疾病严重程度的衡量呈递进关系。因此, 三者在肝脏病变严重程度分类中的作用应该是不同的。据此, 建议将慢性肝炎分为轻、中、重型三型, 具体见表 1。

由于 TBil 和 PT 的变化可以明显影响患者的预后, 因此, 两者明显升高提示急性肝功能不全, 但是否发展为肝功能衰竭, 应主要看是否出现肝性脑病。如果发生, 可诊断为急性肝衰竭, 而不出现可能仅为急性肝功能不全。至于晚期出现多个器官的功能衰竭, 如肝肾综合征以及胃肠功能衰竭等就更加明确。

慢性 HBV 感染的结局包括轻、中度肝纤维化、代偿性肝硬化、失代偿性肝硬化。对于肝纤维化的分度尚缺乏准确的评价指标。一些研究表明, 根据超声检查发现肝包膜粗糙, 回声增强且分布不均匀, 血管走向不清等进行评分 (见表 2), 或门脉内径增宽, 脾脏增厚等指标, 可对肝纤维化的程度大体分为轻度、中度和重度, 但是肝脏炎症与肝纤维化存在相互影响, 需要进行鉴别<sup>[21-22]</sup>。随着 FibroScan 的推广, 将为肝纤维化的分度提供更加简便的手段。研究表明, FibroScan 对肝纤维化各期诊断的准确性达到 80%<sup>[23-24]</sup>, 且已经在抗病毒治疗疗效评价中得到应用<sup>[25]</sup>。而一旦疾病进展到肝硬化, 可以应用 Child-Pugh 分级来进行评价。值得注意的是, 肝硬化进入失代偿之后, 一般认为已属于慢性肝功能衰竭, 但是随着近年来抗 HBV 治疗的积极应用, 肝硬化失代偿患者的肝功能可长时间保持比较稳定的状态, 因此, 不一定是慢性肝功

能衰竭。

总之,由于肝脏本身的功能非常复杂造成了诊断指标的多样性,而对不同指标在评价慢性肝炎肝损害程度中的作用尚未得到一致认识,同时对肝纤维化的诊断一直缺乏准确的量化指标,这些都影响了慢性和重型肝炎临床分型的正确划分,需要在今后的实践中进一步探讨和研究。

### 参考文献

- 1 中华医学会传染病与寄生虫分会,肝病学会.病毒性肝炎防治方案[J].中华肝病杂志,2000,8(6):324-329.
- 2 中华医学会肝病学会,中华医学会传染病与寄生虫学会.丙型肝炎防治指南[J].中华内科杂志,2004,43(7):551-555.
- 3 中华医学会肝病学会,感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南[J].中华肝病杂志,2005,13(12):881-891.
- 4 Polson J, Lee WM. American association for the study of the liver disease. The management of acute liver failure[J]. *Hepatology*,2005,41(5):1179-1197.
- 5 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组和中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组.肝衰竭诊疗指南[J].中华肝病杂志,2006,14(9):634-646.
- 6 Scheuer PJ, Standish RA, Dhillon AP. Scoring of chronic hepatitis[J]. *Clin Liver Dis*,2002,6(2):335-347.
- 7 谢青,桂红莲.肝纤维化诊断标准的现今认识.诊断学理论与实践,2009,8(2):133-136.
- 8 中国中西医结合学会肝病专业委员会.肝纤维化中西医结合诊疗指南.中国中西医结合杂志,2006,16(5):316-320.
- 9 Friedrich-Rust M, Ong MF, Herrmann E, et al. Real-time elastography for noninvasive assessment of liver fibrosis in chronic viral hepatitis[J]. *Am J Roentgenol*,2007,188(3):758-764.
- 10 Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the esophagus for bleeding esophageal varises[J]. *Br J Surg*,1973,60(8):646-649.
- 11 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组.酒精性肝病诊疗指南[J].中华肝病杂志,2006,14(3):164-166.
- 12 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组.非酒精性脂肪性肝病诊疗指南[J].中华肝病杂志,2006,14(3):161-163.
- 13 王宇明,陈耀凯,顾长海,等.重型肝炎命名和诊断分型的再认识-附477例临床分析[J].中华肝病杂志,2000,8(5):261-263.
- 14 邹正升,陈菊梅,辛绍杰,等.慢性乙型重型肝炎488例的临床研究.世界华人消化杂志,2001,9(7):848-849.
- 15 王宇明,陈耀凯.肝衰竭/重型肝炎的研究进展.临床内科杂志,2002,19(4):247-250.
- 16 于红卫,段忠辉,冯岩梅,等.慢性重型肝炎病原学,病变基础,性别,年龄分布与预后相关性的探讨.中国全科医学,2006,10(19):1600-1601.
- 17 邢同京,徐洪涛,康大庆,等.肝衰竭的临床诊断和分类新探[J].临床荟萃,2009,24(24):2149-2150.
- 18 Infante-Rivard C, Esnaola S, Villeneuve JP. Clinical and statistical validity of conventional prognostic factors in predicting short-term survival among cirrhotics[J]. *Hepatology*,1987,7(4):660-664.
- 19 Regev A, Berho M, Jeffers LJ, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection[J]. *Am J Gastroenterol*,2002,97(10):2614-2618.
- 20 Friedman SL. Liver fibrosis-from bench to bedside. *J Hepatol*,2003,38(Suppl 1):38-53.
- 21 邓开盛,田秀兰,王军,等.慢性乙型肝炎患者炎症及纤维化程度的超声与病理诊断的对照分析[J].中华肝病杂志,2009,17(7):551-552.
- 22 徐杜娟,杨晴,刘东解,等.超声量化指标对慢性肝炎肝纤维化的诊断价值研究[J].中国全科医学杂志,2011,14(2):687-689.
- 23 Oliveri F, Coco B, Ciccorossi P, et al. Liver stiffness in the hepatitis B virus carrier: a non-invasive marker of liver disease influenced by the pattern of transaminases[J]. *World J Gastroenterol*,2008,14(40):6154-6162.
- 24 Zhang YG, Wang BE, Wang TL, et al. Assessment of hepatic fibrosis by transient elastography in patients with chronic hepatitis B[J]. *Pathol Int*,2010,60(4):284-290.
- 25 Osakabe K, Ichino N, Nishikawa T, et al. Reduction of liver stiffness by antiviral therapy in chronic hepatitis B[J]. *J Gastroenterol*,2011,46(11):1324-1334.

(收稿日期:2013-08-07)

(本文编辑:孙荣华)

邢同京.慢性与重型肝炎临床分型的新思考[J/CD].中华实验和临床感染病杂志:电子版,2014,8(1):129-131.