

第四篇

消化系统疾病



第一章 总 论

由口腔、食管、胃、十二指肠、空肠、回肠、结直肠、肛门、肝、胆囊、胆道及胰腺构成了体内拥有最多脏器的消化系统,这些脏器的疾病常见且相互关联,有些临床表现纷繁复杂,在就诊初期定位及定性不甚明确,在由表入里、由此及彼、去粗取精、去伪存真的诊治过程中,医生需要具备坚实的、不断更新的消化生理、生化、病理生理、药理、内镜和血管介入知识,需要更强的逻辑思维,需要丰富的社会、人文知识及为病人服务的技能。消化系统疾病危急重症多,在化险为夷的紧急关头,医生高度的责任感、健康的体魄、良好的心理素质及娴熟的医疗技术都甚为重要。

第一节 常见疾病相关的消化生理、生化功能

【生理性食管抗反流防御机制】

生理状况下,吞咽时,食管下括约肌(lower esophageal sphincter, LES)松弛,食物得以进入胃内;非吞咽情况下,也可发生一过性 LES 松弛,出现少量、短暂的胃食管反流,由于下述抗反流机制的存在,避免了胃食管反流的发生。

1. 食管-胃抗反流屏障 是食管和胃交接的解剖结构,包括 LES、膈肌脚、膈食管韧带、食管与胃底间的锐角等。LES 是食管末端约 3~4cm 长的环形肌束,其收缩产生的食管胃连接处的高压带,可防止胃内容物反流入食管。

2. 食管清除作用 正常情况下,一旦发生胃食管反流,大部分反流物通过 1~2 次食管自发和继发的蠕动性收缩将反流物排入胃内,即食管廓清。剩余反流物则由唾液冲洗及中和。

3. 食管黏膜屏障 反流物进入食管后,食管黏膜屏障凭借唾液、复层鳞状上皮以及黏膜下丰富的血液供应,抵抗反流物对食管黏膜的损伤。

【胃黏膜屏障】

胃黏膜上皮向内凹陷,形成胃腺。幽门腺(pyloric gland)分布于胃窦及幽门部,呈分支较多而弯曲的管状黏液腺,内有较多内分泌细胞,是分泌黏液及促胃液素的主要腺体。胃底腺(oxyntic gland)分布于胃底和胃体部,分支少,由主细胞、壁细胞、颈黏液细胞及内分泌细胞组成,是分泌胃酸、胃蛋白酶及内因子的主要腺体,也称泌酸腺。贲门腺分布于胃贲门附近,单管腺,主要分泌黏液。

胃液 pH 约为 0.9~1.5,正常人分泌量为 1.5~2.5L/d,在酸性环境下胃蛋白酶原被激活。此外,胃黏膜经常与各种病原微生物及有刺激的、损伤性的物质接触,但胃黏膜却能保持本身完整无损,使胃腔与胃黏膜内的 H^+ 浓度维持在 1000 倍之差的高梯度状态,这与胃黏膜屏障所涉及的三个层面有关。

1. 上皮前 由覆盖于胃黏膜上皮细胞表面的一层约 0.5mm 厚的黏液凝胶层及碳酸氢盐层构成,能防止胃内高浓度的盐酸、胃蛋白酶、病原微生物及其他有刺激的甚至是损伤性的物质对胃上皮细胞的伤害,保持酸性胃液与中性黏膜间高 pH 梯度。

2. 上皮细胞 上皮细胞顶面膜及细胞间的紧密连接对酸反弥散及胃腔内的有害因素具有屏障作用。它们再生速度很快,大约每隔 2~3 天更换 1 次,在其受到损伤后可很快修复。上皮细胞可以产生炎症介质,其间有上皮间淋巴细胞,是黏膜免疫的重要组成部分。

3. 上皮后 胃黏膜细胞内的糖原储备量较少,在缺氧状态下产生能量的能力也较低。因此要保

持胃黏膜的完整无损,必须供给它足够的氧和营养物质。胃黏膜丰富的毛细血管网为上皮细胞旺盛的分泌功能及自身不断更新提供足够的营养,也将局部代谢产物及反渗回黏膜的盐酸及时运走,胃黏膜的健康血液循环对保持黏膜完整甚为重要。此外,间质中的炎症细胞在损伤愈合中亦具有积极意义。

前列腺素、一氧化氮、表皮生长因子、降钙素基因相关肽、蛋白酶活化受体、过氧化物酶增殖活化受体及辣椒素通路等分子群参与了复杂的胃黏膜屏障功能调节。前列腺素 E 对胃黏膜细胞具有保护作用,能促进黏膜的血液循环及黏液、碳酸氢盐的分泌,是目前认识较为充分的一类黏膜保护性分子。

【胃酸的分泌与调节】

胃窦从食物感受到的信息促使幽门腺的 G 细胞分泌促胃液素,大部分促胃液素经循环以内分泌的方式作用于胃体的肠嗜铬细胞,刺激其分泌组胺,组胺及少量促胃液素通过组胺 H_2 或缩胆囊素-B 受体共同促进胃体壁细胞合成及分泌盐酸。胃窦 D 细胞分泌的生长抑素对上述过程中涉及的三种细胞均有负性调控作用。

胃壁细胞分泌盐酸的过程大致可分为 3 个主要步骤:①组胺、乙酰胆碱和促胃液素刺激壁细胞上的各自受体;②壁细胞内,在 cAMP 或钙离子介导下生成氢离子;③位于壁细胞分泌小管和囊泡内的 H^+-K^+-ATP 酶,又称质子泵,将 H^+ 从壁细胞逆浓度梯度泵入胃腔。此外,来自肠神经系统的乙酰胆碱通过神经内分泌的方式影响壁细胞、G 细胞和 D 细胞的功能状态,其对胃酸分泌的综合调节作用变化甚大。

【肠黏膜屏障】

肠道在接触大量的食物和肠腔内微生物共生的过程中,其屏障防御体系起了重大的作用,可有效地阻挡肠道内 500 多种、浓度高达约 10^{11} 个/ml 的肠道内寄生菌及其毒素向肠腔外组织、器官移位,防止机体受内源性微生物及其毒素的侵害。肠黏膜屏障是将肠腔内物质与机体内环境相隔离,维持机体内环境稳定的结构与功能的统一体,由机械屏障、化学屏障、免疫屏障、生物屏障与肠蠕动共同构成。

1. 机械屏障 是指肠黏膜上皮细胞、细胞间紧密连接与菌膜三者构成的完整屏障,在执行肠屏障功能中最为重要。

2. 化学屏障 胃酸和胆盐可灭活经口进入肠道的大量细菌。由肠黏膜上皮分泌的黏液、消化液及肠腔内正常寄生菌产生的抑菌物质构成。

3. 免疫屏障 肠道是人体重要的外周免疫器官,由肠相关淋巴组织(上皮间淋巴细胞、固有层淋巴细胞及 Peyer 结)、肠系膜淋巴结、肝脏库普弗(Kupffer)细胞和浆细胞产生的分泌型抗体(sIgA)及免疫细胞分泌的防御素等构成。在天然免疫及获得性免疫中发挥重要作用。

肠黏膜的天然免疫是机体先天所具备的,其作用迅速,防御机制多样,但缺乏免疫记忆性,对同一病原的多次刺激反应雷同。参与的效应细胞包括:肠黏膜上皮细胞、巨噬细胞、树突状细胞、B 细胞、嗜酸细胞、肥大细胞、自然杀伤细胞等,这些细胞上的结构识别受体识别病原后,迅速启动天然免疫应答,核因子- κB 是重要的炎症反应的枢纽分子。肠道的获得性免疫由特异性淋巴细胞识别外源性抗原后开始启动,经淋巴细胞增生和分化成效应细胞后发挥功能。虽然起效慢,但具有免疫记忆性、特异性等特点,因而它具有扩大天然免疫和增强其功能的作用。防御素是富含半胱氨酸的阳离子短肽,通过其电子吸引力穿透微生物细胞膜,使胞浆外溢,因而具有很强的抗细菌、真菌和病毒的作用。

4. 生物屏障 详见肠道微生态。

5. 肠蠕动 肠蠕动如同肠道的清道夫,在肠梗阻、肠麻痹等情况下,常伴有小肠细菌过生长。

【肠道微生态】

肠道微生态由细菌、真菌、病毒等共同构成,其数目和基因数远远高于人体自身细胞数目和基因数目,称为人体第二基因组。肠道菌群可大致分为:①益生菌:主要是各种双歧杆菌、乳酸杆菌等厌氧菌,常紧贴黏液层,是人体健康不可缺少的要素,可以合成各种维生素,参与食物的消化,促进肠道蠕

动,阻止致病菌与肠上皮细胞的接触,分解有害、有毒物质等;②条件致病菌:如大肠杆菌、肠球菌等具有双重作用的细菌,在正常情况下对健康有益,一旦增殖失控,或从肠道转移到身体其他部位,就可能引发疾病;③有害菌:如痢疾杆菌、沙门菌等,一旦大量生长,就会引发多种疾病,或者影响免疫系统的功能。

微生物与人类共同进化,形成了相互依赖、相互依存的共生关系。肠黏膜屏障与肠道微生态之间具有相互影响、双向调节的作用。肠道微生态影响机体的营养、代谢、免疫、发育及衰老等,与代谢性疾病、神经精神疾病、免疫相关病、肿瘤等许多慢性疾病有关。肠道微生物具备如下功能:

1. 代谢功能 可分泌复杂的蛋白酶,具有氧化还原作用,可促进分解食物中的成分,并对内源性 & 外源性其他物质进行分解、代谢或转化。

2. 营养功能 合成多种维生素、氨基酸、多肽、短链脂肪酸,微生物的代谢产物促进矿物质、营养物质的吸收,从而影响宿主的营养代谢。

3. 宿主免疫功能 调节宿主免疫器官的发育成熟,并作为广谱抗原刺激宿主产生免疫应答,包括体液免疫和细胞免疫。

4. 肠道防御功能 是肠黏膜屏障的重要组成部分,能阻止潜在致病菌的入侵或定植,维护肠黏膜屏障功能和结构完整性。

【胃肠多肽】

散布在胃肠道的内分泌细胞可以产生 50 余种胃肠多肽,如缩胆囊素、生长抑素、肠血管活性多肽、P 物质等,消化道因此是体内最大的内分泌器官,这些胃肠多肽对胃肠道的分泌、动力、物质转运、免疫及肠上皮细胞的修复具有重要而复杂的调节作用,也对体内其他器官功能产生影响。

【主要营养物质的消化、吸收及肝脏的代谢作用】

1. 糖 食物淀粉经过胰淀粉酶水解成双糖后,在小肠上皮细胞刷状缘的双糖酶的作用下被消化为单糖,被小肠吸收入血,一部分为机体供能,另一部分则以糖原的方式贮存于肌肉及肝脏。肌糖原主要供肌肉收缩之急需;肝糖原则是稳定血糖的一个重要方式,这对大脑及红细胞尤为重要。当血糖浓度下降时,肝糖原分解成葡萄糖,释放入血中,以补充血糖。当禁食>10 小时,储备的肝糖原大部分被消耗,肝脏可将体内的部分蛋白质和脂肪合成为肝糖原和葡萄糖,此即糖异生作用。小肠对营养物质吸收障碍会引起营养不良,反之对糖吸收过度则会导致肥胖。当肝脏受损后,肝糖原的合成、分解以及糖异生功能受损,则血糖正常浓度难以维持,故慢性肝病容易合并糖尿病。

2. 脂肪 脂类在小肠经胆汁酸盐乳化后,被胰脂肪酶消化为甘油一酯、脂肪酸及胆固醇后,在小肠上段吸收入门静脉。在小肠上皮细胞的光面内质网内,长链脂肪酸及 2-甘油一酯可被合成为甘油三酯,后者与载脂蛋白、磷脂及胆固醇结合成乳糜微粒,经淋巴管进入血液循环。真性乳糜腹腔积液是小肠淋巴管破裂后所致。除小肠外,肝及脂肪组织也是合成甘油三酯的场所,其中肝脏尤为重要。进入肝脏的甘油一酯、脂肪酸及胆固醇可通过氧化分解,产生热量以供能,也可通过糖异生作用,将多余的脂肪转化为糖原和葡萄糖。各种原因所致的脂类吸收异常、肝细胞甘油三酯合成增加及甘油三酯运出肝细胞减少是导致脂肪肝发生的重要病理生理环节。

3. 蛋白质 蛋白质在胃液和胰液蛋白酶的水解下,1/3 成为氨基酸,2/3 为寡肽,小肠上皮细胞刷状缘的寡肽酶可将寡肽最后水解为氨基酸,通过小肠上皮细胞的氨基酸载体蛋白的主动转运将其随 Na^+ 转运入细胞, γ -谷氨酰基循环促进了氨基酸进入小肠细胞的转运过程。经消化被吸收的氨基酸(外源性)与体内组织蛋白质降解产生的氨基酸(内源性)混于一起,分布于体内各处,称为氨基酸代谢库,其主要功能是合成蛋白质与多肽。肝脏除了合成本身所需要的蛋白质外,还合成清蛋白、部分球蛋白、纤维蛋白原、凝血酶原及凝血因子等。氨基酸分解代谢主要通过:①脱氨基作用,可在体内大多数组织中进行,肝脏具有丰富的转氨酶,丙氨酸氨基转移酶具有肝特异性;② α -酮酸代谢,使脱氨基后的 α -酮酸生成非必需氨基酸,转变为糖及脂类或氧化供能;③多数氨在肝中被合成尿素而解毒。未被充分消化的某些蛋白质具有抗原性,是导致过敏反应或加重肠黏膜免疫疾病的原因之一。肠道



细菌对未被消化的蛋白质产生腐败作用,其多数产物对人体有害。当肝脏受到严重损害时,清蛋白的合成明显降低,是形成水肿或腹腔积液的重要机制;肝细胞受到破坏时,血丙氨酸氨基转移酶将明显升高;清除氨的能力下降,血中的氨含量过高,是肝性脑病发生的重要机制。

【肝脏的代谢与解毒功能】

肝脏是体内以代谢与解毒功能为主的一个重要器官,主要涉及4种形式的生物化学反应:①氧化,如乙醇在肝内氧化为乙醚、乙酸、二氧化碳和水,又称氧化解毒;②还原,如三氯乙醛通过还原作用,转化为三氯乙醇,失去催眠作用;③水解,水解酶将多种药物或毒物水解;④结合,是肝脏生物转化的最重要方式,使药物或毒物与葡萄糖醛酸、乙酰辅酶A、甘氨酸、3'-磷酸腺苷-5'-磷酸硫酸、谷胱甘肽等结合,便于从胆汁和尿中排出。由于肝内的一切生物化学反应,都需要肝细胞内各种酶系统参加。因此,在严重肝病或有门静脉高压、门-体静脉分流时,应特别注意药物选择,掌握剂量,避免增加肝脏负担及药物的不良反应。

【胆道的协调运动】

肝细胞生成胆汁,分泌始于胆小管(bile canaliculus)。胆小管是胆管树状结构最细的分级,由相邻肝细胞的顶侧膜形成、通过细胞间的紧密连接封闭而成。胆小管的胆汁分泌受肝细胞顶侧膜上的胆盐依赖性/非依赖性传输系统的调控。胆小管的直径约 $1\mu\text{m}$,以与门静脉血流相逆的方向运送胆汁至肝闰管(canals of Hering),依次流经小叶间胆管、左右肝管、肝总管,肝总管与胆囊管汇合后形成胆总管,进入十二指肠。胆管上皮细胞可分泌大量的水、碳酸氢盐汇入胆汁。上述管道与胆囊共同构成了胆汁的收集、贮存和输送系统。Oddi括约肌位于胆、胰管末端和十二指肠乳头之间,具有调节胆囊充盈,控制胆汁、胰液流入十二指肠,阻止十二指肠液反流及维持胆胰系统正常压力等功能。

肝脏连续不断地分泌胆汁,但是只有在消化食物时,胆汁才直接排入十二指肠。在消化间期(空腹状态),Oddi括约肌收缩,胆总管末端闭合,管腔内压力升高,胆囊壁舒张,胆汁被动流入并充盈胆囊,胆汁中的大部分水分和电解质被胆囊吸收,胆汁浓缩,容积减少,一般胆囊可容纳20~50ml胆汁。进食后,小肠分泌的缩胆囊素在促进胆囊收缩的同时,又使Oddi括约肌松弛,胆汁便被排入十二指肠。胆石随胆汁在胆道中流动时,可出现变化多端的临床表现。因此,在临床处理胆道疾病时,需要灵活的思维才能遵循疾病的规律。由于胆总管的不可替代性,胆总管的疾病应尽可能采用微创的治疗方式。

【胰酶合成、活化及胰腺防止自身消化的生理机制】

生理情况下,多种无活性的胰酶原(胰蛋白酶原、淀粉酶原、脂肪酶原、弹性蛋白酶原、磷脂酶原、糜蛋白酶原、激肽释放酶原、羧肽酶原等)及溶酶体水解酶均在腺泡细胞粗面内质网合成,转运至高尔基器。溶酶体水解酶经糖基化及磷酸化后,通过与甘露糖-6磷酸化受体特异性结合,被转运到溶酶体内;胰蛋白酶原则不与甘露糖-6磷酸化受体结合。正是通过这两种不同的途径,同在粗面内质网合成的消化酶原和溶酶体水解酶被最终“分选”到不同的分泌泡内,分别形成了消化酶原颗粒和溶酶体。

腺泡细胞在各种生理刺激下,通过提升胞内钙离子浓度,促使酶原颗粒释放,经胰管、十二指肠乳头进入十二指肠,在肠激酶的作用下被激活,发挥其消化食物功能。由于胰蛋白酶可激活多种其他胰酶,因此,胰蛋白酶原活化为胰蛋白酶在多种胰酶级联激活中最为关键。生理状态下,从腺泡细胞分泌出的胰蛋白酶原在胰腺内可有微量激活,但胰腺间质细胞所产生的酶特异性抑制物(α_1 -抗胰蛋白酶、 α_2 -巨球蛋白等)可使在胰腺内提前活化的胰蛋白酶迅速失活,避免发生自身消化。

第二节 消化系统重要诊疗技术

【内镜诊断】

1. 胃镜(gastroscopy)与肠镜(colonoscopy) 胃镜是食管、胃、十二指肠疾病最常用和最



准确的检查方法,结肠镜则主要用于观察从肛门到回盲瓣的所有结直肠病变(图4-1-1)。内镜检查不仅能直视黏膜病变,还能取活检。随着内镜设备的不断改进,对病变的观察逐渐增加了色素对照、放大观察、窄带光成像及共聚焦内镜等技术,有效提高了早期肿瘤的检出率。

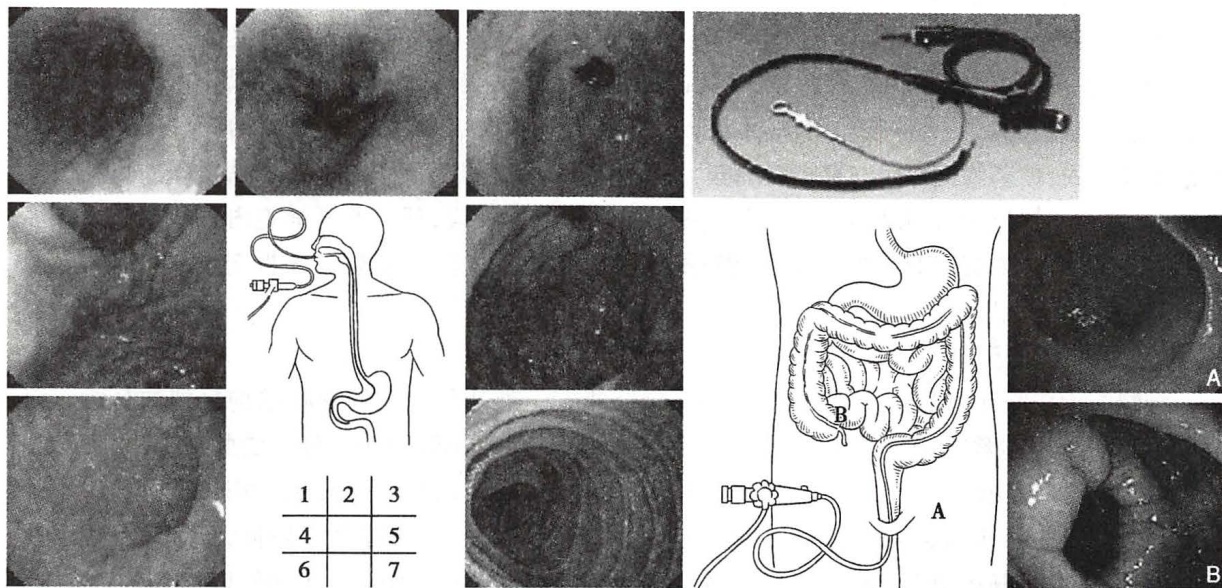


图4-1-1 胃、肠镜

1. 食管;2. 贲门齿状线;3. 胃窦及幽门;4. 胃角;5. 胃底;6. 十二指肠球部;7. 十二指肠降段
A. 直肠;B. 回盲部

胃肠镜检查时,可在严密的监护下,经静脉给予适量的速效镇静剂和麻醉剂,使病人在检查过程中没有恶心、呕吐、躁动等不配合现象;口腔分泌物少,比较清洁;胃肠蠕动减少,便于观察及活检病变。胃肠镜检查结束、病人苏醒后,通常没有不适感。

在胃肠内镜的直视下,可对各种出血病变进行止血治疗;取出胃内异物;对较小的或有蒂的息肉等良性肿瘤可采用圈套、电凝等将其完整切除;对较大的良性肿瘤及早期癌,可根据情况进行内镜下黏膜切除或剥离术。内镜治疗减少了很多原本需要进行的开腹手术,使治疗更为精准和微创,有利于减少并发症、医疗费用及住院日。

2. 胶囊内镜(capsule endoscopy) 由胶囊、信号接收系统及工作站构成。检查时,病人吞下一个含有微型照相装置的胶囊,随胃肠道蠕动,以2帧/秒的速度不间断拍摄,所获取的消化道腔内图像信息被同时传给信号接收系统,然后在工作站上读片。胶囊内镜能动态、清晰地显示小肠腔内病变,突破了原有的小肠检查盲区,且具有无痛苦、安全等优点,成为疑诊小肠疾病的一线检查方法。

3. 小肠镜(enteroscopy) 与胶囊内镜不同的是,小肠镜因具有吸引及注气的功能,对病变的观察可以更清晰,发现病变后可以取活检及内镜下治疗;但小肠镜难以观察整个小肠,小肠病变的阳性检出率低于胶囊内镜;且由于检查耗时长,病人较痛苦。因此,多在胶囊内镜初筛发现小肠病变后,需要活检或内镜治疗时才采用小肠镜。

4. 经内镜逆行胆胰管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP) 是在十二指肠镜直视下,经十二指肠乳头向胆总管或胰管内插入造影导管,逆行注入造影剂后,在X线下显示胆系和胰管形态的诊断方法(图4-1-2)。除诊断外,目前ERCP技术已更多地用于治疗胆胰管疾病,治疗性ERCP包括内镜下乳头肌切开,胆总管取石、狭窄扩张、置入支架、鼻胆管引流术等,其微创、有效及可重复的优势减少了对传统外科手术的需求。

5. 超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS) 将微型高频超声探头安置在内镜顶端或通过内镜孔道插入微型探头,在内镜下直接观察腔内病变同时进行实时超声扫描,了解病变来自管道壁的某个层次及周围邻近脏器的情况。与体表超声相比较,它消灭或缩短了超声源与成像器官之

间的距离,缩短了声路,降低了声衰减,并排除了骨骼、脂肪、含气部位的妨碍,可以获得最清晰之回声成像。在EUS的引导下,可对病灶穿刺活检、肿瘤介入治疗、囊肿引流及施行腹腔神经丛阻断术。

【实验室检测】

(一) 乙型肝炎病毒感染的诊断

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染的诊断包括HBV的5项血清免疫标志(HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb、HBcAb)检测、血清病毒检测(HBV-DNA定量检测、HBV基因分型、HBV耐药突变株检测)和组织病毒学检测(肝组织HBsAg、HBeAg、HBV-DNA)。

常用HBV的5项血清免疫标志可以了解病人是否感染了HBV,HBV-DNA定量检测反映病毒复制水平,这两项检测常用于决定是否抗病毒治疗及疗效评价。

(二) 幽门螺杆菌检测

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)检测对于胃癌前疾病及病变、消化性溃疡、胃肠黏膜相关淋巴瘤等疾病的诊疗具有重要作用。

1. 非侵入性方法 常用¹³C-或¹⁴C-尿素呼气试验(Hp-urea breath test, Hp-UBT),该检查不依赖内镜,病人依从性好,准确性较高,为Hp检测的重要方法之一,目前被广泛用于各医院。但Hp-UBT仍然存在一定的缺陷,其结果的判定受到抗生素、铋剂、抑酸药物的干扰。采用单克隆抗体酶联免疫分析(ELISA)检测大便中的Hp抗原,方法简单、方便,敏感性和准确性堪比Hp-UBT。

2. 侵入性方法 主要包括快速尿素酶试验、胃黏膜组织切片染色镜检(如银染、Warthin-Starry染色等)及细菌培养等。采集胃黏膜进行细菌培养,一般不用于临床常规诊断,多用于科研。

(三) 肝功能评估

1. 肝脏合成功能

(1) 血清清蛋白:清蛋白仅由肝细胞合成,肝脏合成功能降低时,血清清蛋白明显降低。在病情稳定时,部分病人血清清蛋白测值尚在正常范围内,经历出血、感染、手术等事件后,血清清蛋白将显著降低,甚至难以恢复正常。

(2) 血浆凝血因子:绝大部分凝血因子都在肝脏合成,其半衰期比清蛋白短得多,尤其是维生素K依赖因子(Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ)。因此在肝功能受损的早期,清蛋白尚在正常水平,维生素K依赖的凝血因子即有显著降低。凝血酶原时间测定(prothrombin time, PT)、部分活化凝血酶原时间测定及凝血酶时间测定是最常用的指标。

(3) 胆固醇:约70%的内源性胆固醇在肝脏合成,肝合成功能受损时,血胆固醇水平将降低。

2. 肝细胞损伤 丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)存在于肝细胞胞浆中,当肝细胞膜破裂时,ALT及AST将明显升高,因此,是反映肝细胞损伤的重要指标。由于AST也存在于骨骼肌、肾脏、心肌等组织中。因此血中以AST升高为主,则不一定是肝细胞受损。AST在肝细胞内主要位于线粒体上,在ALT升高的同时,伴有明显的AST升高,提示肝细胞严重受损。严重肝炎时,转氨酶下降而胆红素升高,此“酶胆分离”现象是肝细胞严重坏死的表现,病死率高达约90%。慢性肝病时,ALT和AST常呈轻、中度升高;肝硬化时,肝脏病理以肝纤维化、肝细胞萎缩为主,很多病人ALT及AST值正常。

3. 胆红素代谢 胆红素是血液循环中衰老的红细胞在肝、脾及骨髓的单核-吞噬细胞系统中分解和破坏的产物。总胆红素(total bilirubin, TB)包括间接胆红素(indirect bilirubin, IB)和直接胆红素

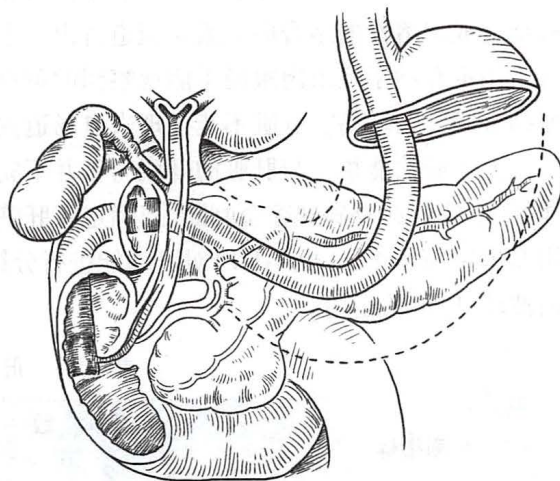


图4-1-2 ERCP

(direct bilirubin, DB)两种形式。非结合胆红素是血红蛋白的代谢产物,肝细胞摄取后,经与葡萄糖醛酸结合成水溶性的结合胆红素从胆道排出。上述的任何一个环节出现障碍,均可出现黄疸。血清胆红素测定有助于检出肉眼尚不能观察到的黄疸,常反映肝细胞损伤或胆汁淤积。尿胆红素阳性,提示血结合胆红素增高。肝脏不能处理来自肠道重吸收的尿胆原时,经尿液排出的尿胆原增加。

上述肝功能指标与肝脏的健康与否并不完全平行,因此对肝功能的评估,应该结合病人的症状、体征、影像资料及病理综合判断,当确定有肝脏损伤及肝功能减退时,应注意寻找各种致病原因,并采用 Child-Pugh 评分(表 4-1-1)对肝功能进行分级评估,便于临床诊治决策。由于肝功能分级可随病情而波动,应灵活运用。

表 4-1-1 肝功能 Child-Pugh 评分

观测指标	分 数			分级	评分	1~2 年存活率(%)
	1	2	3			
肝性脑病(期)	无	I ~ II	III ~ IV	A	5 ~ 6	85 ~ 100
腹腔积液	无	少	多	B	7 ~ 9	60 ~ 80
胆红素($\mu\text{mol/L}$)	<34	34 ~ 51	>51	C	10 ~ 15	35 ~ 45
清蛋白(g/L)	>35	28 ~ 35	<28			
PT(>对照秒)	<4	4 ~ 6	>6			

【影像诊断】

1. 超声(ultrasonography, US) US可探查消化系统实质性脏器、胆道及腹腔内的病变,其无创、无射线、经济、方便、快速、可检测血流动力学参数等优点使其在临床上广泛使用。但US对被气体或骨骼遮盖的组织或器官探查受限,受操作者的技能或经验影响较大。

2. 计算机断层扫描(computed tomography, CT) CT增强扫描对于消化系统脏器小病灶、等密度病灶、需定位定性的病变以及血管性病变的诊断是必不可少的一种重要检查方法,不断提高的CT扫描速度、分辨率及更强大的后处理软件、高效的阅片方式以及费用的逐步降低,使其在腹部疾病的诊断中具有重要作用。但该检查方法在肝、肾功能不全时应慎用或禁用。

3. 磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI) 适用于微小病变的观察以及病变定性诊断,特别是对鉴别肝内肝门部病变组织学来源和诊断胆道、胰腺病变具有很大价值。磁共振胆胰管成像(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)是一种利用水成像原理的无创性检查技术,在不需注射对比剂的情况下可清楚显示含有液体的胆管和胰管管腔全貌,是胆胰疾病的重要检查方法。

(唐承薇)

第二章 胃食管反流病



胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是一种由胃十二指肠内容物反流入食管引起不适症状和(或)并发症的疾病。反流和烧心是最常见的症状。根据是否导致食管黏膜糜烂、溃疡,分为反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)和非糜烂性反流病(nonerosive reflux disease, NERD)。GERD也可引起咽喉、气道等食管邻近组织的损害,出现食管外症状。

GERD是一种常见病,患病率随年龄增长而增加,男女患病率无明显差异。欧美国家的患病率约为10%~20%,而亚洲地区患病率约5%,以NERD较多见。

【病因和发病机制】

GERD是以LES功能障碍为主的胃食管动力障碍性疾病,直接损伤因素为胃酸、胃蛋白酶、非结合胆盐、胰酶等反流物。

1. 抗反流屏障结构与功能异常 贲门失弛缓症术后、食管裂孔疝、腹内压增高(如妊娠、肥胖、腹腔积液、便秘、呕吐、负重劳动等)及长期胃内压增高(如胃排空延迟、胃扩张等),均可使LES结构受损;上述部分原因、某些激素(如缩胆囊素、胰高血糖素、血管活性肠肽等)、食物(如高脂肪、巧克力等)、药物(如钙通道阻滞剂、地西泮)等均可引起LES功能障碍或一过性松弛延长。在上述情况下,当食管黏膜受到反流物损伤时,可导致GERD。

2. 食管清除作用降低 常见于导致食管蠕动异常和唾液分泌减少的疾病,如干燥综合征等。食管裂孔疝时,部分胃经膈食管裂孔进入胸腔不仅改变LES结构,还降低食管对反流物的清除作用,从而导致GERD。

3. 食管黏膜屏障功能降低 长期饮酒、吸烟、刺激性食物或药物可使食管黏膜抵御反流物损害的屏障功能降低。

【病理】

RE的大体病理详见本章胃镜诊断部分,其组织病理学改变为食管黏膜上皮坏死、炎症细胞浸润、黏膜糜烂及溃疡形成。NERD组织病理学改变为:①基底细胞增生;②固有层乳头延长,血管增殖;③炎症细胞浸润;④鳞状上皮细胞间隙增大。当食管远端黏膜的鳞状上皮被化生的柱状上皮替代时,称之为Barrett食管。

【临床表现】

(一) 食管症状

1. 典型症状 反流和烧心是本病最常见和典型的症状。反流是指胃十二指肠内容物在无恶心和不用力的情况下涌入咽部或口腔的感觉,含酸味时称反酸。烧心是指胸骨后或剑突下烧灼感,常由胸骨下段向上延伸。反流和烧心常发生于餐后1小时,卧位、弯腰或腹内压增高时可加重,部分病人也可发生于夜间睡眠时。

2. 非典型症状 胸痛由反流物刺激食管引起,发生在胸骨后,严重时表现为剧烈刺痛,可放射至心前区、后背、肩部、颈部、耳后,有时酷似心绞痛,伴或不伴反流和烧心。GERD是非心源性胸痛的常见病因之一,对于不伴典型反流和烧心的胸痛病人,应先排除心脏疾病后再进行GERD的评估。吞咽困难或胸骨后异物感可能是由于食管痉挛或功能紊乱所致,呈间歇性,进食固体或液体食物均可发生,少数病人吞咽困难是由食管狭窄引起,呈持续或进行性加重。

(二) 食管外症状

由反流物刺激或损伤食管以外的组织或器官引起,如咽喉炎、慢性咳嗽、哮喘和牙蚀症。对于病因不明、反复发作的上述疾病病人,特别是伴有反流和烧心症状,应考虑是否存在 GERD。少部分病人以咽喉炎、慢性咳嗽或哮喘为首发或主要表现。严重者可发生吸入性肺炎,甚至出现肺间质纤维化。部分病人诉咽部不适,有异物感或堵塞感,但无吞咽困难,称为癔球症,目前也认为与 GERD 有关。

(三) 并发症

1. 上消化道出血 食管黏膜糜烂及溃疡可导致呕血和(或)黑便。
2. 食管狭窄 食管炎反复发作引起纤维组织增生,最终导致瘢痕狭窄。
3. Barrett 食管 亚太地区患病率为 0.06%~0.62%,有恶变为腺癌的倾向。

【辅助检查】

1. 胃镜 是诊断 RE 最准确的方法,并能判断 RE 的严重程度和有无并发症,结合活检可与其他原因引起的食管炎和其他食管病变(如食管癌等)相鉴别。胃镜下 RE 分级(洛杉矶分级法,LA)如下:正常:食管黏膜无破损;A 级:一个及以上食管黏膜破损,长径 $<5\text{mm}$;B 级:一个及以上食管黏膜破损,长径 $>5\text{mm}$,但没有融合性病变;C 级:食管黏膜破损有融合,但小于 75% 的食管周径;D 级:食管黏膜破损融合,至少累及 75% 的食管周径。

正常食管黏膜为复层鳞状上皮,胃镜下呈均匀粉红色,当其被化生的柱状上皮替代后呈橘红色,多位于胃食管连接处的齿状线近端,当环形、舌形或岛状病变 $\geq 1\text{cm}$ 时,应考虑为 Barrett 食管。

2. 24 小时食管 pH 监测 应用便携式 pH 记录仪监测病人 24 小时食管 pH,明确食管是否存在过度酸、碱反流。

3. 食管钡剂造影 该检查对诊断 GERD 的敏感性不高,对于不愿意或不能耐受胃镜检查者,该检查有助于排除食管癌等其他食管疾病。

4. 食管测压 可了解食管动力状态,用于抗反流手术术前评估。

【诊断与鉴别诊断】

对于有典型反流和烧心症状的病人,可拟诊为 GERD,用质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)试验性治疗(如奥美拉唑每次 20mg,每天 2 次,连用 7~14 天),症状明显缓解,初步诊断为 GERD。

由于 GERD 分为 RE 和 NERD,诊断方法有所不同。RE 诊断:①有反流和(或)烧心症状;②胃镜下发现 RE。NERD 诊断:①有反流和(或)烧心症状;②胃镜检查阴性;③24 小时食管 pH 监测表明食管存在过度酸、碱反流;④PPI 治疗有效。

GERD 需与其他食管病变(如感染性食管炎、嗜酸性粒细胞性食管炎、药物性食管炎、贲门失弛缓症和食管癌等)、消化性溃疡、胆道疾病等相鉴别。GERD 引起的胸痛应与心源性胸痛及其他原因引起的非心源性胸痛进行鉴别。GERD 还应注意与功能性疾病如功能性烧心、功能性消化不良等作鉴别。

【治疗】

目的在于控制症状、治愈食管炎、减少复发和防治并发症。

(一) 药物治疗

1. 抑酸药 由于本病常见直接损伤因素为胃酸及胃蛋白酶,抑制胃酸成为基础治疗药物。

(1) PPI:抑酸作用强,疗效确切,是治疗 GERD 的首选药物,通常疗程 4~8 周。对于重度食管炎(LA-C 和 LA-D 级)以及合并食管裂孔疝的 GERD 病人,可适当延长疗程或增加 PPI 剂量。

(2) 组胺 H_2 受体拮抗剂(histamine 2 receptor antagonist, H_2RA):抑酸能力较 PPI 弱,适用于轻至中症病人。可按治疗消化性溃疡常规用量,分次服用,疗程 8~12 周。增加剂量可提高疗效,但同时也会增加不良反应。



2. 促胃肠动力药 如多潘立酮、莫沙必利、依托必利等,可通过增加 LES 压力、改善食管蠕动功能、促进胃排空,从而减少胃十二指肠内容物反流并缩短其在食管的暴露时间。这类药物适用于轻症病人,或作为与抑酸药联用的辅助用药。

3. 抗酸药 仅用于症状轻、间歇发作的病人临时缓解症状。

4. 难治性 GERD 是指采用标准剂量 PPI 治疗 8 周后,反流和(或)烧心等症状无明显改善。多种原因可引起难治性 GERD,其中与反流相关的原因有:抑酸不足、弱酸或碱反流、食管高敏感性、肥胖及食管裂孔疝等;与非反流相关的原因有:食管运动障碍、其他食管炎、功能性烧心等。应根据病人具体原因调整治疗方案。

5. 维持治疗 可分为按需治疗和长期治疗。NERD 和轻度食管炎可采用按需治疗,即有症状时用药,症状消失时停药。对于停药后症状很快复发且持续、重度食管炎、食管狭窄、Barrett 食管病人,需长期治疗。PPI 和 H_2RA 均可用于维持治疗,PPI 为首选药物。维持治疗的剂量因人而异,以调整至病人无症状的最低剂量为宜。

(二) 病人教育

1. LES 结构受损或功能异常的病人,进食后不宜立即卧床;为减少卧位及夜间反流,睡前 2 小时内不宜进食,睡时可将床头抬高 15 ~ 20cm。

2. 注意减少引起腹内压增高的因素,如便秘、肥胖、紧束腰带等;应避免食用降低 LES 压力的食物,如高脂肪、巧克力、咖啡、浓茶等;慎用降低 LES 压力的药物及引起胃排空延迟的药物,如硝酸甘油、钙通道阻滞剂、抗胆碱能药物等。

3. 禁酒及戒烟。

(三) 抗反流手术治疗

腹腔镜胃底折叠术是目前最常用的抗反流手术,目的是阻止胃十二指肠内容物反流入食管。抗反流手术疗效与 PPI 相当,但术后可能会出现并发症。因此,对于 PPI 治疗有效但需长期维持治疗的病人,可根据病人的意愿来决定是否进行抗反流手术。对于持续存在与反流相关的慢性咳嗽、咽喉炎及哮喘,且 PPI 疗效欠佳的病人,可考虑行抗反流手术。

(四) 并发症治疗

1. 上消化道出血 详见本篇第二十五章。

2. 食管狭窄 除极少数严重瘢痕狭窄需行手术治疗外,绝大部分狭窄可行内镜下食管扩张术。为防止扩张术后狭窄复发,应予以 PPI 长期维持治疗,部分年轻病人也可考虑行抗反流手术。

3. Barrett 食管 可用 PPI 维持治疗。定期随访有助于早期发现异型增生和癌变。对于不伴异型增生的病人,其胃镜随访间期为 3 ~ 5 年。如发现重度异型增生或早期食管癌,应及时行内镜或手术治疗。

(董卫国)



第三章 食管癌

食管癌(carcinoma of esophagus)是原发于食管黏膜上皮的恶性肿瘤,主要为鳞癌和腺癌。临床上以进行性吞咽困难为进展期典型症状。食管癌是世界范围内常见的恶性肿瘤,在我国恶性肿瘤中发病率居第三位,死亡率居第四位。其流行病学有以下特点:①地区性分布,亚洲国家发病率高于欧美国家,我国主要以太行山、闽粤交界及川北等地区发病率高;②男性发病率高于女性,男女比例为(1.3~3):1;③中老年易患,发病年龄多在50岁以上。

【病因】

食管癌的发生主要与以下因素相关:

(一) 亚硝胺类化合物和真菌毒素

1. 亚硝胺 在食管癌高发区,粮食和饮水中的亚硝胺含量显著高于其他地区,且与当地食管癌和食管上皮重度增生的患病率呈正相关。

2. 真菌毒素 霉变食物中的黄曲霉菌、镰刀菌等真菌不仅能将硝酸盐还原为亚硝酸盐,而且能促进亚硝胺等致癌物质的合成,并常与亚硝胺协同致癌。

(二) 慢性理化刺激及炎症

长期吸烟和饮酒、喜食粗糙和过烫食物等对食管黏膜的慢性理化刺激,胃食管反流病、腐蚀性食管灼伤和狭窄、贲门失弛缓症、食管憩室等慢性食管疾病引起的炎症,均可导致食管癌发生率增高。

(三) 营养因素

维生素(A、B₂、C、E、叶酸等)、锌、硒、钼等微量营养素缺乏是食管癌的危险因素。

(四) 遗传因素

食管癌的发病常表现家族倾向。高发区有阳性家族史者达25%~50%,其中父系最高,母系次之,旁系最低。此外,在遗传与环境双重因素作用下,*Rb*、*p53*、*p16*等抑癌基因失活,*H-ras*、*c-myc*、*hsl-1*等原癌基因激活及*cyclin D1*等细胞周期调节基因表达变化,均与食管癌的发生有关。

【病理】

食管癌的病变部位以中段居多,下段次之,上段最少。胃贲门癌延伸至食管下段时,在临床上与食管下段癌不易区分,又称食管贲门癌。

(一) 大体病理

1. 早期食管癌 病灶局限于黏膜层和黏膜下浅层,不伴淋巴结转移。胃镜下呈充血、斑块、糜烂和乳头状。充血型多为原位癌,是食管癌的早期表现;斑块型最多见,癌细胞分化较好;糜烂型次之,癌细胞分化较差;乳头型主要为早期浸润癌,癌细胞分化一般较好。

2. 中晚期食管癌 癌组织逐渐累及食管全周、突入腔内或穿透管壁侵犯邻近器官。根据形态特点可分为髓质型、蕈伞型、溃疡型和缩窄型。

(二) 组织病理

我国90%的食管癌为鳞状细胞癌,少数为腺癌,后者多与Barrett食管恶变有关。

(三) 食管癌的扩散和转移方式

1. 直接蔓延 癌组织首先向黏膜下层和肌层浸润,穿透食管壁后向周围组织及器官蔓延。

2. 淋巴转移 是食管癌的主要转移方式。

3. 血行转移 晚期常转移至肝、肺、骨等处。

【临床表现】

（一）早期症状

早期食管癌的症状多不典型,主要表现为胸骨后不适、烧灼感及针刺或牵拉样痛,可有食物通过缓慢、滞留或轻度哽噎感。早期症状时轻时重,持续时间长短不一,甚至可无症状。

（二）中晚期症状

1. 进行性吞咽困难 是中晚期食管癌的典型症状,也是大多数病人就诊的主要原因,常由固体食物咽下困难发展至液体食物也不能咽下。

2. 食物反流 因食管梗阻的近段有扩张与潴留,可发生食物反流,反流物含黏液、宿食,可呈血性或见溃烂组织。

3. 咽下疼痛 由食管糜烂、溃疡或近段食管炎所致,以进热食或酸性食物后明显,可涉及颈、肩胛、前胸及后背等部位。

4. 其他症状 肿瘤压迫喉返神经可出现声嘶、呛咳;侵犯膈神经可导致呃逆;出现肝转移可引起黄疸;发生骨转移可引起疼痛;侵入气管、支气管可引起食管-支气管瘘、纵隔脓肿、肺炎、肺脓肿等;侵犯主动脉可造成致死性大出血。晚期病人呈恶病质状态。

（三）体征

早期体征可缺如,晚期可出现消瘦、贫血、营养不良、脱水或恶病质等。出现转移后,常可触及肿大而质硬的浅表淋巴结或肿大而有结节的肝脏,少数病人可出现腹腔或胸腔积液。

【辅助检查】

1. 胃镜 是食管癌诊断的首选方法,可直接观察病灶形态,并取活检以确诊。色素内镜、电子染色内镜、放大内镜及共聚焦激光显微内镜等可提高早期食管癌的检出率。

2. 食管钡剂造影 当病人不宜行胃镜检查时,可选用此方法。钡剂造影主要表现为:①黏膜皱襞破坏,代之以杂乱不规则影像;②管腔局限性狭窄,病变处食管僵硬,近段食管扩张;③不规则充盈缺损或龛影。

3. CT 可清晰显示食管与邻近纵隔器官的解剖关系、肿瘤外侵程度及转移病灶,有助于制订外科手术方式及放疗计划,但难以发现早期食管癌。

4. EUS 有助于判断食管癌的壁内浸润深度、肿瘤对周围器官的侵犯情况以及异常肿大的淋巴结,对肿瘤分期、治疗方案选择及预后判断有重要意义。

5. 其他检查 PET-CT 可发现病灶,并有助于判断远处转移。此外,目前尚无诊断食管癌的特异性肿瘤标志物。

【诊断与鉴别诊断】

对于有食物通过缓慢、轻度哽噎感或咽下困难者,应及时做相关检查确诊。食管癌需与下列疾病相鉴别:

1. 贲门失弛缓症 因食管神经肌间神经丛病变引起 LES 松弛障碍所致。临床表现为间歇性咽下困难、食物反流和胸骨后不适或疼痛,病程较长,一般无进行性消瘦。食管钡剂造影可见贲门梗阻呈漏斗或鸟嘴状,边缘光滑,食管下段扩张明显。

2. 胃食管反流病 胃十二指肠内容物反流入食管,引起烧心、胸痛或吞咽困难,胃镜检查可见黏膜炎症、糜烂或溃疡,黏膜活检未见肿瘤细胞。

3. 食管良性狭窄 有腐蚀性或反流性食管炎、长期留置胃管或食管相关手术病史。食管钡剂造影见食管狭窄、黏膜消失、管壁僵硬,无钡影残缺征。胃镜检查可确诊。

4. 癔球症 女性多见,主要症状为咽部异物感,进食时消失,常由精神因素诱发,多无器质性食管病变。

5. 其他 需与食管平滑肌瘤、食管裂孔疝、食管静脉曲张、纵隔肿瘤、食管周围淋巴结肿大、左心房增大、主动脉瘤等引起吞咽困难的疾病相鉴别。



【治疗】

早期食管癌在内镜下切除常可达到根治效果。中晚期食管癌可采取手术、放疗、化疗及内镜治疗或多种方式联合应用。

(一) 内镜治疗

1. 早期食管癌 内镜治疗是有效的治疗方式,包括:①内镜黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR),在内镜下将病灶整块或分块切除;②多环套扎黏膜切除术(multi-band mucosectomy, MBM),使用改良食管曲张静脉套扎器进行多块黏膜切除;③内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD),在进行黏膜下注射后分离黏膜下层与固有肌层,将病变黏膜及黏膜下层完整剥离;④内镜下非切除治疗,如射频消融术、光动力疗法、氩离子凝固术及激光疗法等也有一定疗效。

2. 中晚期食管癌 有梗阻症状者,可通过内镜解除梗阻。①单纯扩张:缓解症状持续时间短且需反复扩张,不适用于病变范围广泛者;②食管内支架置放术:内镜下放置支架,可较长时间缓解梗阻,以提高病人生活质量;③内镜下癌肿消融术:可用于中晚期食管癌的姑息治疗。

(二) 手术

食管癌手术切除率为58%~92%,早期切除常可达到根治效果。但大部分病人诊断时已处于中晚期,即使提高手术切除率,远期疗效仍不理想。

(三) 放疗

主要适用于上段食管癌及有手术禁忌者,也可用于术前或术后放疗。

(四) 化疗

常用于不能手术或放疗的晚期病人,也可用于术前或术后化疗。多采用联合化疗方案。

【预后】

早期食管癌及时根治预后良好,内镜或手术切除5年生存率大于90%。已出现症状且未经治疗的食管癌病人一般在1年内死亡。病灶位于食管上段、病变长度超过5cm、已侵犯食管肌层、癌细胞分化差或伴有转移者,预后不良。

【预防】

我国在不少地区特别是食管癌高发区已建立了防治基地,进行食管癌的一级预防,包括改良水质、防霉去毒和改变不良生活习惯等。二级预防是在食管癌高发地区进行普查,对高危人群进行早发现、早诊断、早治疗。三级预防是对食管癌病人采取积极有效的治疗措施,延长生存期,提高生活质量。

(董卫国)

第四章 胃 炎



胃炎(gastritis)是胃黏膜对胃内各种刺激因素的炎症反应,显微镜下表现为组织学炎症。胃炎大致包括常见的急性胃炎与慢性胃炎和少见的特殊类型胃炎。但有些胃炎仅伴很轻甚至不伴有炎症细胞浸润,而以上皮和微血管的异常改变为主,称之为胃病(gastropathy)。

第一节 急性胃炎

急性胃炎一般指各种病因引起的胃黏膜急性炎症,组织学上通常可见中性粒细胞浸润。包括急性糜烂出血性胃炎(acute erosive-hemorrhagic gastritis)、急性幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori* 或 Hp)胃炎和除 *H. pylori* 以外的其他急性感染性胃炎。本节主要阐述急性糜烂出血性胃炎。

【常见病因及病理生理机制】

1. 应激 如严重创伤、手术、多器官功能衰竭、败血症、精神紧张等,可致胃黏膜微循环障碍、缺氧,黏液分泌减少,局部前列腺素合成不足,屏障功能损坏;也可增加胃酸分泌,大量氢离子反渗,损伤血管和黏膜,引起糜烂、出血甚至溃疡。

2. 药物 常见于非甾体抗炎药(non-steroid anti-inflammatory drugs, NSAIDs)特别是阿司匹林(最经典的 NSAIDs 之一)等非特异性环氧合酶(cyclooxygenase, COX)抑制剂。COX 是花生四烯酸代谢的关键限速酶,有两种异构体:结构型 COX-1 和诱生型(或称诱导型)COX-2。COX-1 在组织细胞中微量恒定表达,有助于上皮细胞的修复。COX-2 主要受炎症诱导表达,促进炎症介质的产生。非特异性 COX 抑制剂旨在抑制 COX-2,从而减轻炎症反应,但因特异性差,同时也抑制了 COX-1,导致维持黏膜正常再生的前列腺素 E 不足,黏膜修复障碍,出现糜烂和出血,以胃窦多见。肠溶剂型的 NSAIDs 虽可减轻对胃黏膜的局部损伤作用,但因经小肠吸收通过血液循环后抑制黏膜细胞的 COX-1,仍可导致急性胃炎。

抗肿瘤化疗药物在抑制肿瘤生长时常对胃肠道黏膜产生细胞毒作用,导致严重的黏膜损伤,且合并细菌和病毒感染的概率增加。此外,口服铁剂、氯化钾也可致胃黏膜糜烂。

3. 酒精 乙醇具有的亲脂性和溶脂性能,可导致胃黏膜糜烂及黏膜出血,炎症细胞浸润多不明显。

4. 创伤和物理因素 大剂量放射线照射等均可导致胃黏膜糜烂甚至溃疡。

【临床表现】

常有上腹痛、胀满、恶心、呕吐和食欲不振等;重症可有呕血、黑粪、脱水、酸中毒或休克;NSAIDs/阿司匹林所致者多数无症状或仅在胃镜检查时发现,少数有症状者主要表现为轻微上腹不适或隐痛。

【诊断】

具有上述临床症状或兼具相关病因与诱因者应疑诊,而确诊则依靠胃镜发现糜烂及出血病灶,必要时行病理组织学检查。由于胃黏膜修复很快,当临床提示本病时,应尽早行胃镜检查确诊。

【治疗】

去除病因,积极治疗原发疾病和创伤,纠正其引起的病理生理紊乱。常用抑制胃酸分泌药物,如 PPI 或 H_2RA ,胃黏膜保护剂促进胃黏膜修复和止血,详见本篇第一章、第五章及第二十章。

【预后】

多数胃黏膜糜烂和出血可自行愈合及止血;少数病人黏膜糜烂可发展为溃疡,并发症增加,但通常对药物治疗反应良好。

【预防】

停用不必要的 NSAIDs。严重创伤、烧伤、大手术和重要器官衰竭及需要长期服用阿司匹林或氯吡格雷等病人,可预防性给予 PPI 或 H_2RA 。对有骨关节疾病病人,可用选择性 COX-2 抑制剂如塞来昔布等进行抗炎治疗,减少对 COX-1 的抑制。倡导文明的饮食习惯,避免酗酒。对门静脉高压性胃病可予 PPI,严重者应考虑处理门静脉高压(详见本篇第十五章)。

第二节 慢性胃炎

慢性胃炎(chronic gastritis)是指由多种病因引起的慢性胃黏膜炎症病变,临床常见。其患病率一般随年龄增长而增加,特别是中年以上更为常见。Hp 感染是最常见的病因。目前,胃镜及活检组织病理学检查是诊断和鉴别诊断慢性胃炎的主要手段。

【病因和发病机制】

1. Hp 感染 Hp 经口进入胃内,部分可被胃酸杀灭,部分则附着于胃窦部黏液层,依靠其鞭毛穿过黏液层,定居于黏液层与胃窦黏膜上皮细胞表面,一般不侵入胃腺和固有层内。一方面避免了胃酸的杀菌作用,另一方面难以被机体的免疫机能清除。Hp 产生的尿素酶可分解尿素,产生的氨可中和反渗入黏液内的胃酸,形成有利于 Hp 定居和繁殖的局部微环境,使感染慢性化。

Hp 凭借其产生的氨及空泡毒素导致细胞损伤;促进上皮细胞释放炎症介质;菌体细胞壁 Lewis X、Lewis Y 抗原引起自身免疫反应;多种机制使炎症反应迁延或加重。其对胃黏膜炎症发展的转归取决于 Hp 毒株及毒力、宿主个体差异和胃内微生态环境等多因素的综合结果。

2. 十二指肠-胃反流 与各种原因引起的胃肠道动力异常、肝胆道疾病及远端消化道梗阻有关。长期反流,可导致胃黏膜慢性炎症。

3. 药物和毒物 服用 NSAIDs/阿司匹林或 COX-2 选择性抑制剂,是反应性胃病的常见病因。许多毒素也可能损伤胃,其中酒精最为常见。迅速摄入酒精后,内镜下常表现为黏膜下出血,活检不伴明显黏膜炎症。酒精和 NSAIDs 两者联合作用将对胃黏膜产生更强的损伤。

4. 自身免疫 胃体腺壁细胞除分泌盐酸外,还分泌一种黏蛋白,称为内因子。它能与食物中的维生素 B_{12} (外因子)结合形成复合物,使之不被酶消化;到达回肠后,维生素 B_{12} 得以吸收。

当体内出现针对壁细胞或内因子的自身抗体时,自身免疫性的炎症反应导致壁细胞总数减少、泌酸腺萎缩、胃酸分泌降低;内因子减少可导致维生素 B_{12} 吸收不良,出现巨幼细胞贫血,称之为恶性贫血。本病在北欧发病率较高。

5. 年龄因素和其他 老年人胃黏膜可出现退行性改变,加之 Hp 感染率较高,使胃黏膜修复再生功能降低,炎症慢性化,上皮增殖异常及胃腺体萎缩。

【胃镜及组织学病理】

胃镜下,慢性非萎缩性胃炎的黏膜可充血水肿或黏膜皱襞肿胀增粗;萎缩性胃炎的黏膜色泽变淡,皱襞变细而平坦,黏液减少,黏膜变薄,有时可透见黏膜血管纹。新悉尼胃炎分类和近年慢性胃炎 OLGA(operative link for gastritis assessment)分级诊断均要求胃镜检查至少应取 5 块活检,部位如图 4-4-1 所示。

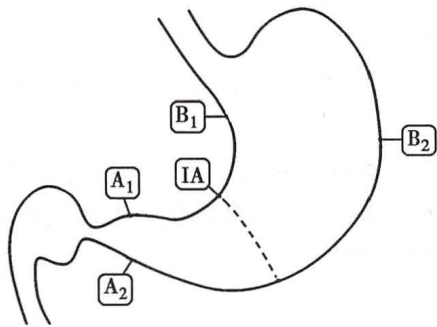


图 4-4-1 慢性胃炎诊断活检部位
A₁ ~ A₂: 胃窦小弯及大弯,黏液分泌腺;IA: 胃角小弯,早期萎缩及肠上皮化生好发部位;B₁ ~ B₂: 胃体前后壁,泌酸腺

不同病因所致胃黏膜损伤和修复过程中产生的慢性胃炎组织学变化主要有:

1. 炎症 以淋巴细胞、浆细胞为主的慢性炎症细胞浸润,基于炎症细胞浸润的深度分为轻、中、重度。由于 Hp 感染常呈簇状分布,胃窦黏膜炎症也有多病灶分布的特点,也常有淋巴滤泡出现。

炎症的活动性是指中性粒细胞出现,它存在于固有膜、小凹上皮和腺管上皮之间,严重者可形成小凹脓肿。

2. 萎缩 (atrophy) 病变扩展至腺体深部,腺体破坏、数量减少,固有层纤维化。根据是否伴有化生而分为非化生性萎缩及化生性萎缩。以胃角为中心,波及胃窦及胃体的多灶萎缩发展为胃癌的风险增加。

3. 化生 (metaplasia) 长期慢性炎症使胃黏膜表层上皮和腺体为杯状细胞和幽门腺细胞所取代。其分布范围越广,发生胃癌的危险性越高。胃腺化生分为 2 种:①肠上皮化生 (intestinal metaplasia):以杯状细胞为特征的肠腺替代了胃固有腺体;②假幽门腺化生 (pseudopyloric metaplasia):泌酸腺的颈黏液细胞增生,形成幽门腺样腺体,它与幽门腺在组织学上一般难以区别,需根据活检部位作出判断。

判断肠上皮化生的危害大小,要分析其范围、程度,必要时参考肠上皮化生分型。

4. 异型增生 (dysplasia) 又称不典型增生,是细胞在再生过程中过度增生和分化缺失,增生的上皮细胞拥挤、有分层现象,核增大失去极性,有丝分裂象增多,腺体结构紊乱。世界卫生组织 (WHO) 国际癌症研究协会推荐使用的术语是上皮内瘤变 (intraepithelial neoplasia);低级别上皮内瘤变包括轻度和中度异型增生,而高级别上皮内瘤变包括重度异型增生和原位癌。异型增生是胃癌的癌前病变,轻度者常可逆转为正常;重度者有时与高分化腺癌不易区别,应密切观察。

在慢性炎症向胃癌发展的进程中,胃癌前情况 (premalignant conditions) 包括萎缩、肠上皮化生和异型增生等。我国临床医生通常将其分为胃癌前状态 (即胃癌前疾病,伴有或不伴有肠上皮化生的慢性萎缩性胃炎、胃息肉、胃溃疡和残胃及 Ménétrier 病等) 和癌前病变 (即异型增生) 两部分。

【临床表现】

大多数病人无明显症状。即便有症状也多为非特异性。可表现为中上腹不适、饱胀、钝痛、烧灼痛等,也可呈食欲缺乏、嗝气、泛酸、恶心等消化不良症状。症状的轻重与胃镜和病理组织学所见不成比例。体征多不明显,有时上腹轻压痛。恶性贫血者常有全身衰弱、疲软、可出现明显的厌食、体重减轻、贫血,一般消化道症状较少。NSAIDs/阿司匹林所致者多数病人症状不明显,或仅有轻微上腹不适或隐痛。危重病应激者症状被原发疾病所掩盖,可致上消化道出血,病人可以突然呕血和 (或) 黑便为首发症状。

【诊断】

胃镜及组织学检查是慢性胃炎诊断的关键,仅依靠临床表现不能确诊。病因诊断除通过了解病史外,可进行下列实验室检测:

1. Hp 检测 详见本篇第一章。

2. 血清抗壁细胞抗体、内因子抗体及维生素 B₁₂ 水平测定 有助于诊断自身免疫性胃炎,正常人空腹血清维生素 B₁₂ 的浓度为 300 ~ 900 ng/L。

慢性胃炎的分类方法众多,如基于病因可将慢性胃炎分成 Hp 胃炎和非 Hp 胃炎两大类;基于内镜和病理诊断可将慢性胃炎分萎缩性和非萎缩性两大类;基于胃炎分布可将慢性胃炎分为胃窦为主胃炎、胃体为主胃炎和全胃炎三大类。

【治疗】

大多数成人胃黏膜均有轻度非萎缩性胃炎 (浅表性胃炎),如 Hp 阴性且无糜烂及无症状,可不予药物治疗。如慢性胃炎波及黏膜全层或呈活动性,出现癌前情况如肠上皮化生、假幽门腺化生、萎缩及异型增生,可予短期或长期间歇治疗。



(一) 对因治疗

1. Hp 相关胃炎 单独应用表 4-4-1 所列药物,均不能有效根除 Hp。这些抗生素在酸性环境下不能正常发挥其抗菌作用,需要联合 PPI 抑制胃酸后,才能使其发挥作用。目前倡导的联合方案为含有铋剂的四联方案,即 1 种 PPI+2 种抗生素和 1 种铋剂,疗程 10~14 天。由于各地抗生素耐药情况不同,抗生素及疗程的选择应视当地耐药情况而定。

表 4-4-1 具有杀灭和抑制 Hp 作用的药物

抗生素	克拉霉素、阿莫西林、甲硝唑、替硝唑、喹诺酮类抗生素、呋喃唑酮、四环素等
PPI	埃索美拉唑、奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑、艾普拉唑等
铋剂	枸橼酸铋钾、果胶铋等

2. 十二指肠-胃反流 可用保护胃黏膜、改善胃肠动力等药物。

3. 胃黏膜营养因子缺乏 补充复合维生素,恶性贫血者需终生注射维生素 B₁₂。

(二) 对症治疗

可用药物适度抑制或中和胃酸、促动力剂或酶制剂缓解动力不足或消化酶不足引起的腹胀等症、黏膜保护剂有助于缓解腹痛与反酸等症状。

(三) 癌前情况处理

在根除 Hp 的前提下,适量补充复合维生素和含硒药物及某些中药等。对药物不能逆转的局灶高级别上皮内瘤变(含重度异型增生和原位癌),可在胃镜下行黏膜下剥离术,并应视病情定期随访。

(四) 病人教育

Hp 主要在家庭内传播,避免导致母-婴传播的不良喂食习惯,并提倡分餐制减少感染 Hp 的机会。同时食物应多样化,避免偏食,注意补充多种营养物质;不吃霉变食物;少吃熏制、腌制、富含硝酸盐和亚硝酸盐的食物,多吃新鲜食品;避免过于粗糙、浓烈、辛辣食物及大量长期饮酒、吸烟;保持良好心理状态及充足睡眠。

【预后】

慢性非萎缩性胃炎预后良好;肠上皮化生通常难以逆转;部分病人萎缩可以改善或逆转;轻度异型增生可逆转,但重度者易转变为癌。对有胃癌家族史、食物营养单一、常食熏制或腌制食品的病人,需警惕肠上皮化生、萎缩及异型增生向胃癌的进展。

第三节 特殊类型的胃炎或胃病

【腐蚀性胃炎】

吞服强酸、强碱、砷、磷、氯化汞等所致。强酸常在口唇、咽部黏膜留下不同颜色的烧灼痂;强碱所致的严重组织坏死多呈黏膜透明肿胀。严重者可发生消化道出血、上消化道穿孔、腹膜炎。幸存者常遗留食管和(或)胃流出道狭窄。

对腐蚀性胃炎,应暂时禁食,给予肠外营养,密切监护。内镜检查有助于指导治疗,但须小心谨慎。可放置鼻胃管,清洗或稀释腐蚀剂,引流胃液,防止食管完全狭窄及梗阻。若不清楚腐蚀剂,可饮用牛奶或蛋清进行稀释。对有喉头水肿、呼吸困难者,可考虑气管切开。对胃穿孔、急性腹膜炎应进行手术修补。对后期出现瘢痕狭窄、吞咽梗阻,则需手术或胃镜下扩张或安置支架治疗。对装强酸、强碱等腐蚀剂的容器应有醒目的标记,加强管理。

【感染性胃炎】

大多数非 Hp 感染的感染性胃炎病人机体存在免疫缺陷,如获得性免疫缺陷病毒感染、大剂量应用糖皮质激素和免疫抑制剂、化疗期间或之后及垂危状态。

1. 细菌感染 化脓性炎症多由葡萄球菌、 α -溶血链球菌或大肠埃希菌引起,胃手术及化疗常为



其诱因。临床表现为突发上腹痛、恶心呕吐、呕吐物呈脓样、含有坏死黏膜、胃扩张、有明显压痛和局部肌紧张、发热。胃黏膜大片坏死脱落或扩展至胃壁,常伴有败血症。严重坏死、穿孔可导致化脓性腹膜炎,由于基础疾病多致全身性衰竭、营养不良,死亡率高。其他可有结核及梅毒等细菌感染。

2. 病毒感染 巨细胞病毒可发生于胃或十二指肠,内镜下可见局部或弥漫性胃黏膜皱襞粗大。组织切片中可见受染细胞体积增大3~4倍,胞核内可见嗜酸性包涵体,酷似猫头鹰眼,颇具特征性。

【克罗恩病】

克罗恩病可累及整个消化道,但主要见于小肠-回盲部-结肠,也可发生于胃。胃克罗恩病多见于胃窦,常与近端十二指肠克罗恩病共存。其组织病理特点详见本篇第八章第二节。

【嗜酸性粒细胞性胃炎】

是一种病因未明的罕见疾病,胃壁炎症以嗜酸性粒细胞浸润和外周血嗜酸性粒细胞增多为特征,不伴有肉芽肿或血管炎症性病变,虽然胃壁各层均可受累,多数病变以其中一层为主。胃黏膜活检在诊断中至关重要,表现为明显嗜酸性粒细胞浸润,嗜酸性小凹脓肿、坏死伴中性粒细胞浸润和上皮再生。但当病变仅累及肌层或浆膜下层时,靠胃黏膜活检难以作出诊断。病变范围可累及胃和小肠或仅局限于胃。本病可能因变应原与胃肠组织接触后在胃肠壁内发生抗原-抗体反应,释放出组胺类血管活性物质。

临床表现有上腹疼痛、恶心、呕吐,抑酸剂难以缓解腹痛,常伴有腹泻,外周血嗜酸性粒细胞增高。本病常为自限性,但有些病例可持续存在或复发。治疗可用糖皮质激素。

【淋巴细胞性胃炎】

其特征为胃黏膜表面及小凹内淋巴细胞密集浸润。其与内镜下疣状胃炎相关,后者以结节、皱襞增厚和糜烂为特征。根除Hp可显著改善胃上皮内淋巴细胞浸润、胃体炎症和消化不良症状。故淋巴细胞性胃炎可能为伴发Hp感染的胃MALT淋巴瘤的癌前疾病。

内镜下,淋巴细胞性胃炎表现为胃黏膜皱襞粗大,结节样和口疮样糜烂(疣状胃炎)。活检显示固有层扩大,伴浆细胞、淋巴细胞浸润,偶见中性粒细胞浸润。

【Ménétrier病】

属增生性胃病,即慢性肥厚性胃炎。由于表层和腺体的分泌黏液的细胞过度增生,使胃小凹延长扭曲,在深处有囊样扩张并伴有壁细胞和主细胞的减少。内镜下见胃体皱襞粗大、肥厚、扭曲呈脑回状,胃窦黏膜多正常。因胃黏液分泌增多,较多蛋白质从胃液中丢失,常引起低蛋白血症。此症多见于男性,病因不明。诊断本病时,应注意除外胃黏膜的癌性浸润和淋巴瘤。本病无特效治疗且具有一定的癌变率。

(房静远)



第五章 消化性溃疡

消化性溃疡(peptic ulcer, PU)指胃肠黏膜发生的炎性缺损,通常与胃液的胃酸和消化作用有关,病变穿透黏膜肌层或达更深层次。消化性溃疡常发生于胃、十二指肠,可发生于食管-胃吻合口、胃-空肠吻合口或附近,含有胃黏膜的 Meckel 憩室等。

【流行病学】

PU 是一种全球性常见病,男性多于女性,可发生于任何年龄段,估计约有 10% 的人其一生中患过本病。十二指肠溃疡(duodenal ulcer, DU)多于胃溃疡(gastric ulcer, GU),两者之比约为 3:1。DU 多见于青壮年, GU 多见于中老年人。过去 30 年随着 H_2 受体拮抗剂、质子泵抑制剂等药物治疗的进展, PU 及其并发症发生率明显下降。近年来阿司匹林等 NSAIDs 药物应用增多,老年消化性溃疡发病率有所增高。

【病因和发病机制】

PU 病因和发病机制是多因素的,损伤与防御修复不足是发病机制的两方面。

1. 胃酸与胃蛋白酶 正常人胃黏膜约有 10 亿壁细胞,每小时泌酸约 22mmol。DU 病人壁细胞总数平均为 19 亿,每小时泌酸约 42mmol,比正常人高 1 倍左右。但是,个体之间壁细胞数量存在很大差异,DU 病人和正常人之间的壁细胞数量也存在一定的重叠。

胃蛋白酶是 PU 发病的另一个重要因素,其活性依赖于胃液的 pH, pH 为 2~3 时,胃蛋白酶原易被激活; pH>4 时,胃蛋白酶失活。因此,抑制胃酸可同时抑制胃蛋白酶的活性。

PU 发生的机制是致病因素引起胃酸、胃蛋白酶对胃黏膜的侵袭作用与黏膜屏障的防御能力间失去平衡。侵袭作用增强或(和)防御能力减弱均可导致 PU 的产生。GU 和 DU 同属于 PU,但 GU 在发病机制上以黏膜屏障防御功能降低为主要机制,DU 则以高胃酸分泌起主导作用。

2. 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori* 或 Hp) 是 PU 的重要致病因素。DU 病人的 Hp 感染率可高达 90% 以上,但有的 DU 人群 Hp 阳性率约为 50%, GU 的 Hp 阳性率为 60%~90%。另一方面, Hp 阳性率高的人群, PU 的患病率也较高。根除 Hp 有助于 PU 的愈合及显著降低溃疡复发。

3. 药物 长期服用非甾体抗炎药(non-steroid anti-inflammatory drugs, NSAIDs)、糖皮质激素、氯吡格雷、双膦酸盐、西罗莫司等药物的病人易于发生 PU。其中 NSAIDs 是导致 PU 的最常用药物,包括布洛芬、吲哚美辛、阿司匹林等,有 5%~30% 的病人可发生内镜下溃疡,其致病机制详见胃炎章节。

4. 黏膜防御与修复异常 胃黏膜的防御和修复功能对维持黏膜的完整性、促进溃疡愈合非常重要。胃黏膜活检是常见的临床操作,造成的医源性局灶溃疡不经药物治疗,可迅速修复自愈,反映了胃黏膜强大的自我防御与修复能力。胃黏膜屏障及修复功能详见本篇第一章。防御功能受损,修复能力下降,都对溃疡的发生和转归产生影响。

5. 遗传易感性 部分 PU 病人有明显的家族史,存在遗传易感性。

6. 其他 大量饮酒、长期吸烟、应激等是 PU 的常见诱因。胃石症病人因胃石的长期机械摩擦刺激而产生 GU;放疗可引起胃或十二指肠溃疡。与其他疾病合并发生,如促胃液素瘤、克罗恩病、肝硬化、慢性阻塞性肺疾病、休克、全身严重感染、急性心肌梗死、脑卒中等。少见的感染性疾病,单纯疱疹病毒、结核、巨细胞病毒等感染累及胃或十二指肠可产生溃疡。

【病理】

不同病因的 PU, 好发病部位存在差异。典型的 GU 多见于胃角附近及胃窦小弯侧, 活动期 PU 一般为单个, 也可多个, 呈圆形或卵圆形。多数活动性溃疡直径 $<10\text{mm}$, 边缘较规整, 周围黏膜常有充血水肿, 表面覆以渗出物形成的白苔或黄苔, 底部由肉芽组织构成。溃疡深者可累及胃、十二指肠壁肌层或浆膜层, 累及血管时可引起大出血, 侵及浆膜层时易引起穿孔; 溃疡愈合后产生瘢痕。DU 的形态与 GU 相似, 多发生在球部, 以紧邻幽门前壁或后壁多见, DU 可因反复发生溃疡而变形, 瘢痕收缩而形成狭窄或假性憩室等。

【临床表现】

(一) 症状

典型症状为上腹痛, 性质可有钝痛、灼痛、胀痛、剧痛、饥饿样不适。特点: ①慢性过程, 可达数年或 10 余年; ②反复或周期性发作, 发作期可为数周或数月, 发作有季节性, 典型者多在季节变化时发生, 如秋冬和冬春之交发病; ③部分病人有与进餐相关的节律性上腹痛, 餐后痛多见于 GU, 饥饿痛或夜间痛、进餐缓解多见于 DU; ④腹痛可被抑酸或抗酸剂缓解。

部分病例仅表现上腹胀、上腹部不适、厌食、嗝气、反酸等消化不良症状。还有一类无症状性溃疡, 这些病人无腹痛或消化不良症状, 而以消化道出血、穿孔等并发症为首发症状, 可见于任何年龄, 以长期服用 NSAIDs 病人及老年人多见。

(二) 体征

发作时剑突下、上腹部或右上腹部可有局限性压痛, 缓解后可无明显体征。

(三) 特殊溃疡

1. 复合溃疡 指胃和十二指肠均有活动性溃疡, 多见于男性, 幽门狭窄、梗阻发生率较高。

2. 幽门管溃疡 餐后很快发生疼痛, 易出现幽门梗阻、出血和穿孔等并发症。胃镜检查时应注意活检排除癌变。

3. 球后溃疡 指发生在十二指肠降段、水平段的溃疡。多位于十二指肠降段的初始部及乳头附近, 溃疡多在后内侧壁。疼痛可向右上腹及背部放射。严重的炎症反应可导致胆总管引流障碍, 出现梗阻性黄疸等。

4. 巨大溃疡 指直径 $>2\text{cm}$ 的溃疡, 常见于有 NSAIDs 服用史及老年病人。巨大十二指肠球部溃疡常在后壁, 易发展为穿透性, 周围有大的炎性团块, 疼痛可剧烈而顽固、放射至背部, 老年人也可没有症状。巨大 GU 并不一定都是恶性。

5. 老年人溃疡及儿童期溃疡 老年人溃疡临床表现多不典型, 常无症状或症状不明显, 疼痛多无规律, 较易出现体重减轻和贫血。GU 多位于胃体上部, 溃疡常较大, 易被误认为胃癌。由于 NSAIDs 在老年人使用广泛, 老年人溃疡有增加的趋势。

儿童期溃疡主要发生于学龄儿童, 发生率低于成人。患儿腹痛可在脐周, 时常出现恶心或呕吐, 可能与幽门、十二指肠水肿和痉挛有关。随着年龄增长, 溃疡的表现与成年人相近。

6. 难治性溃疡 经正规抗溃疡治疗而溃疡仍未愈合。可能的因素有: ①病因尚未去除, 如仍有 Hp 感染, 继续服用 NSAIDs 等致溃疡药物等; ②穿透性溃疡; ③特殊病因, 如克罗恩病、促胃液素瘤、放疗术后等; ④某些疾病或药物影响抗溃疡药物吸收或效价降低; ⑤误诊, 如胃或十二指肠恶性肿瘤; ⑥不良诱因存在, 包括吸烟、酗酒及精神应激等。

【并发症】

(一) 出血

PU 是上消化道出血中最常见的病因。在我国, 约占非静脉曲张破裂出血病因的 50% ~ 70%, DU 较 GU 多见。当 PU 侵蚀周围或深处的血管, 可产生不同程度的出血。轻者表现为大便隐血阳性、黑便, 重者出现大出血、表现为呕血或暗红色血便。PU 病人的慢性腹痛在出血后常减轻。

（二）穿孔

当溃疡穿透胃、十二指肠壁时,发生穿孔。 $1/3 \sim 1/2$ 的穿孔与服用 NSAIDs 有关,多数是老年病人,穿孔前可以没有症状。穿透、穿孔临床常有三种后果:

1. 溃破入腹腔引起弥漫性腹膜炎 呈突发剧烈腹痛,持续而加剧,先出现于上腹,继之延及全腹。体征有腹壁板样僵直,压痛、反跳痛,肝浊音界消失,部分病人出现休克。

2. 穿透于周围实质性脏器,如肝、胰、脾等(穿透性溃疡) 慢性病史,腹痛规律改变,变为顽固或持续。如穿透至胰腺,腹痛放射至背部,血淀粉酶可升高。

3. 穿破入空腔器官形成瘘管 DU 可以穿破胆总管、形成胆瘘,GU 可穿破入十二指肠或横结肠、形成肠瘘,可通过内镜、钡剂或 CT 等检查发现。

（三）幽门梗阻

临床症状有上腹胀痛,餐后加重,呕吐后腹痛可稍缓解,呕吐物可为宿食;严重呕吐可致失水,低氯、低钾性碱中毒;体重下降、营养不良。体检可见胃蠕动波及闻及振水声等。多由 DU 或幽门管溃疡反复发作所致,炎性水肿和幽门平滑肌痉挛所致暂时梗阻可因药物治疗、溃疡愈合而缓解;严重瘢痕或与周围组织粘连、恶变引起胃流出道狭窄或变形,表现为持续性梗阻。

（四）癌变

反复发作、病程持续时间长的 GU 癌变风险高。DU 一般不发生癌变。胃镜结合活检有助于明确良恶性溃疡及是否发生癌变。

【辅助检查】

（一）胃镜检查及活检

胃镜检查是 PU 诊断的首选方法和金标准,可以:①确定有无病变、部位及分期;②鉴别良恶性溃疡;③治疗效果的评价;④对合并出血者给予止血治疗;⑤对合并狭窄梗阻病人给予扩张或支架治疗;⑥超声内镜检查,评估胃或十二指肠壁、溃疡深度、病变与周围器官的关系、淋巴结数目和大小等。对于 GU,应常规在溃疡边缘取活检,关于活检块数尚无定论,一般溃疡周边 4 个部位的活检多能达到诊断需要。部分 GU 在胃镜下难以区别良恶性,有时需多次活检和病理检查,甚至超声内镜评估或穿刺活检。对 GU 迁延不愈,需要排除恶性病变的,应多点活检,正规治疗 8 周后应复查胃镜,必要时再次活检和病理检查,直到溃疡完全愈合。

（二）X 线钡剂造影

随着内镜技术的普及和发展,上消化道钡剂造影应用得越来越少,但钡剂(包括造影剂)造影有其特殊意义,适宜于:①了解胃的运动情况;②胃镜禁忌者;③不愿接受胃镜检查者和没有胃镜检查条件时。气钡双重造影能较好地显示胃肠黏膜形态,但总体效果仍逊于内镜检查,且无法通过活检进行病理诊断。溃疡的钡剂直接征象为龛影、黏膜聚集,间接征象为局部压痛、胃大弯侧痉挛性切迹、狭窄、十二指肠球部激惹及球部畸形等。

（三）CT 检查

对于穿透性溃疡或穿孔,CT 很有价值,可以发现穿孔周围组织炎症、包块、积液,对于游离气体的显示甚至优于立位胸片。另外,对幽门梗阻也有鉴别诊断的意义。口服造影剂,CT 可能显示出胃壁中断、穿孔周围组织渗出、增厚等。

（四）实验室检查

1. Hp 检测 有 PU 病史者,无论溃疡处于活动还是瘢痕期,均应考虑 Hp 检测,详见本篇第一章。

2. 其他检查 血常规、粪便隐血有助于了解溃疡有无活动出血。

【诊断】

慢性病程,周期性发作,节律性上腹痛,NSAIDs 服药史等是疑诊 PU 的重要病史。胃镜检查可以确诊。不能接受胃镜检查者,上消化道钡剂发现龛影,可以诊断溃疡,但难以区分其良恶性。



【鉴别诊断】

1. 其他引起慢性上腹痛的疾病 PU 诊断确立,但部分病人在 PU 愈合后仍有症状或症状不缓解,应注意诱因是否解除,是否有慢性肝胆胰疾病、功能性消化不良等与 PU 并存。

2. 胃癌 胃镜发现胃溃疡时,应注意与恶性溃疡相鉴别,典型胃癌溃疡形态多不规则,常>2cm,边缘呈结节状,底部凹凸不平、覆污秽状苔。

3. 促胃液素瘤 (Zollinger-Ellison syndrome, 卓-艾综合征) 促胃液素瘤系一种胃肠胰神经内分泌肿瘤。促胃液素由胃、上段小肠黏膜的 G 细胞分泌,具有促进胃酸分泌、细胞增殖、胃肠运动等作用。促胃液素瘤以多发溃疡、不典型部位、易出现溃疡并发症、对正规抗溃疡药物治疗效差,可出现腹泻,高胃酸分泌,血促胃液素水平升高为特征。促胃液素瘤通常较小,约 80% 位于“促胃液素瘤”三角区内,即胆囊与胆总管汇合点、十二指肠第二部分与第三部分交界处、胰腺颈部与体部交界处组成的三角区内,其他少见的部位包括胃、肝脏、骨骼、心脏、卵巢、淋巴结等;50% 以上的促胃液素瘤为恶性,部分病人发现时已有转移。临床疑诊时,应检测血促胃液素水平;增强 CT 或磁共振扫描有助于发现肿瘤部位。PPI 可减少胃酸分泌、控制症状,应尽可能手术切除肿瘤。

【治疗】

PU 治疗目标为:去除病因,控制症状,促进溃疡愈合、预防复发和避免并发症。

(一) 药物治疗

自 20 世纪 70 年代以后,PU 药物治疗经历了 H_2 受体拮抗剂、PPI 和根除 Hp 三次里程碑式的进展,使溃疡愈合率显著提高、并发症发生率显著降低,相应的外科手术明显减少。

1. 抑制胃酸分泌

(1) H_2 受体拮抗剂:是治疗 PU 的主要药物之一,疗效好,用药方便,价格适中,长期使用不良反应少。常用药物有法莫替丁、尼扎替丁、雷尼替丁(表 4-5-1),治疗 GU 和 DU 的 6 周愈合率分别为 80% ~ 95% 和 90% ~ 95%。

表 4-5-1 常用 H_2 受体拮抗剂

通用药名	规格 (mg)	治疗剂量 (mg)	维持剂量 (mg)
Famotidine 法莫替丁	20	20, 每日 2 次	20, 每晚 1 次
Nizatidine 尼扎替丁	150	150, 每日 2 次	150, 每晚 1 次
Ranitidine 雷尼替丁	150	150, 每日 2 次	150, 每晚 1 次

(2) PPI:是治疗消化性溃疡的首选药物(表 4-5-2)。PPI 入血,进入到胃黏膜壁细胞酸分泌小管中,酸性环境下转化为活性结构,与质子泵即 H^+-K^+-ATP 酶结合,抑制该酶的活性、从而抑制胃酸的分泌。PPI 可在 2 ~ 3 天内控制溃疡症状,对一些难治性溃疡的疗效优于 H_2 受体拮抗剂,治疗典型的胃和十二指肠溃疡 4 周的愈合率分别为 80% ~ 96% 和 90% ~ 100%。值得注意的是治疗 GU 时,应首先排除溃疡型胃癌的可能,因 PPI 治疗可减轻其症状,掩盖病情。

表 4-5-2 常用各种 PPI

通用药名	规格 (mg/片)	治疗剂量 (mg)	维持剂量 (mg)
Omeprazole, 奥美拉唑	10, 20	20, qd	20, qd
Lansoprazole, 兰索拉唑	30	30, qd	30, qd
Pantoprazole, 泮托拉唑	20	40, qd	20, qd
Rabeprazole, 雷贝拉唑	10	20, qd	10, qd
Esomeprazole, 埃索美拉唑	20, 40	40, qd	20, qd
Elaprazole, 艾普拉唑	10	10, qd	10, qd

PPI 是酸依赖性的,酸性胃液中不稳定,口服时不宜破坏药物外裹的保护膜。PPI 的肠衣保护膜在小肠 pH \geq 6 的情况下被溶解释放,吸收入血。

2. 根除 Hp PU 不论活动与否,Hp 阳性病人均应根除 Hp,药物选用及疗程见本篇第四章第二节。根除 Hp 可显著降低溃疡的复发率。由于耐药菌株的出现、抗菌药物不良反应、病人依从性差等因素,部分病人胃内的 Hp 难以根除,此时应因人而异制订多种根除 Hp 方案。对有并发症和经常复发的 PU 病人,应追踪抗 Hp 的疗效,一般应在治疗至少 4 周后复检 Hp,避免在应用 PPI 或抗生素期间复检 Hp 出现假阴性结果。

3. 保护胃黏膜

(1) 铋剂:这类药物分子量较大,在酸性溶液中呈胶体状,与溃疡基底面的蛋白形成蛋白-铋复合物,覆于溃疡表面,阻隔胃酸、胃蛋白酶对黏膜的侵袭损害。由于 PPI 的性价比高和广泛使用,铋剂已不作为 PU 的单独治疗药物。但是,铋剂可通过包裹 Hp 菌体,干扰 Hp 代谢,发挥杀菌作用,被推荐为根除 Hp 的四联药物治疗方案的主要组成之一。服药后常见舌苔和粪便变黑。短期应用本药后血铋浓度(5~14 μ g/L)在安全阈值之内(50 μ g/L)。由于肾脏为铋的主要排泄器官,故肾功能不良者应忌用铋剂。

(2) 弱碱性抗酸剂:常用铝碳酸镁、磷酸铝、硫糖铝、氢氧化铝凝胶等。这些药物可中和胃酸,起效较快,可短暂缓解疼痛,但很难治愈溃疡,已不作为治疗 PU 的主要或单独药物。这类药物能促进前列腺素合成,增加黏膜血流量、刺激胃黏膜分泌 HCO₃⁻ 和黏液,碱性抗酸剂目前更多被视为黏膜保护剂。

4. PU 的治疗方案及疗程 为了达到溃疡愈合,抑酸药物的疗程通常为 4~6 周,一般推荐 DU 的 PPI 疗程为 4 周,GU 疗程为 6~8 周。根除 Hp 所需的 1~2 周疗程可重叠在 4~8 周的抑酸药物疗程内,也可在抑酸疗程结束后进行。

5. 维持治疗 GU 愈合后,大多数病人可以停药。但对溃疡多次复发,在去除常见诱因的同时,要进一步查找是否存在其他病因,并给予维持治疗,即较长时间服用维持剂量的 H₂ 受体拮抗剂或 PPI (见表 4-5-1、表 4-5-2);疗程因人而异,短者 3~6 个月,长者 1~2 年,或视具体病情延长用药时间。

(二) 病人教育

适当休息,减轻精神压力;改善进食规律、戒烟、戒酒及少饮浓茶、浓咖啡等。停用不必要的 NSAIDs、其他对胃有刺激或引起恶心、不适的药物,如确有必要服用 NSAIDs 和其他药物,建议和食物一起或餐后服用,或遵医嘱加用保护胃黏膜的药物。

(三) 内镜治疗及外科手术

1. 内镜治疗 根据溃疡出血病灶的内镜下特点选择治疗策略(表 4-5-3)。PU 出血的内镜下治疗,包括溃疡表面喷洒蛋白胶、出血部位注射 1:10 000 肾上腺素、出血点钳夹和热凝固术等,有时采取 2 种以上内镜治疗方法联合应用。结合 PPI 持续静脉滴注对 PU 活动性出血止血成功率达 95% 以上。

表 4-5-3 PU 出血的内镜特点与治疗策略

内镜特点	再出血率(%)	治疗策略
活动性动脉出血	90	PPI+内镜下治疗,必要时血管介入治疗或手术
裸露血管	50	PPI+内镜下治疗
血凝块	25~30	PPI,必要时内镜下治疗
溃疡不伴血迹	<5	PPI

PU 合并幽门变形或狭窄引起梗阻,可首先选择内镜下治疗,常用方法是内镜下可变气囊扩张术,有的需要反复多次扩张,解除梗阻。

2. 外科治疗 PPI 的广泛应用及内镜治疗技术的不断发展,大多数 PU 及其并发症的治疗已不需要外科手术治疗。但在下列情况时,要考虑手术治疗:①并发消化道大出血经药物、内镜及血管介入



治疗无效时;②急性穿孔、慢性穿透溃疡;③瘢痕性幽门梗阻,内镜治疗无效;④GU疑有癌变。外科手术不只是单纯切除溃疡病灶,而是通过手术永久地减少胃酸和胃蛋白酶分泌的能力。胃大部切除术和迷走神经切断术曾经是治疗PU最常用的两种手术方式,但目前已很少应用。

手术治疗并发症可有:术后胃出血、十二指肠残端破裂、胃肠吻合口破裂或瘘、术后梗阻、倾倒综合征、胆汁反流性胃炎、吻合口溃疡、缺铁性贫血等。

【预后】

有效的药物治疗可使消化性溃疡愈合率达到95%以上,青壮年病人PU死亡率接近于零,老年病人主要死于严重的并发症,尤其是大出血和急性穿孔,病死率<1%。

(杨云生)



第六章 胃 癌

胃癌(gastric cancer)是指源于胃黏膜上皮细胞的恶性肿瘤,绝大多数是腺癌。胃癌占胃部恶性肿瘤的95%以上。2014年世界卫生组织(WHO)癌症报告显示60%的胃癌病例分布在发展中国家;就地理位置而言,日本、中国等东亚国家为高发区。近年来我国胃癌发病率有所下降,但死亡率下降并不明显,男性和女性胃癌发病率仍居全部恶性肿瘤的第2位和第5位;病死率分别居第3位和第2位;55~70岁为高发年龄段。

【病因和发病机制】

胃癌的高风险因素包括幽门螺杆菌(Hp)感染、慢性萎缩性胃炎、肠上皮化生、异型增生、腺瘤、残胃、吸烟、遗传[一级亲属中患胃癌、家族性腺瘤性息肉病(FAP)、林奇综合征、P-J综合征、Juvenile息肉病等]。高盐饮食、吸食鼻烟、肥胖(贲门腺癌)、胃溃疡、恶性贫血甚至酗酒、Ménétrier病也可能与胃癌发生相关。而增生性息肉或胃底腺息肉等尚不确定是否与胃癌发生相关。

在Hp感染、不良环境与不健康饮食等多种因素作用下,可由慢性炎症-萎缩性胃炎-萎缩性胃炎伴肠上皮化生-异型增生而逐渐向胃癌演变。在此过程中,胃黏膜细胞增殖和凋亡之间的正常动态平衡被打破。与胃癌发生相关的分子事件包括微卫星不稳定、抑癌基因缺失失活或因高甲基化而失活、某些癌基因(*Cox-2*、*VEGF*、*c-met*、*EGFR*、*Beta-Caterin*)扩增等。

(一) 感染因素

Hp感染与胃癌有共同的流行病学特点,胃癌高发区人群Hp感染率高;Hp抗体阳性人群发生胃癌的危险性高于阴性人群。1994年WHO的国际癌肿研究机构将Hp感染定为人類I类(即肯定的)致癌原。此外,EB病毒和其他感染因素也可能参与胃癌的发生。

(二) 环境和饮食因素

第一代到美国的日本移民胃癌发病率下降约25%,第二代下降约50%,至第三代发生胃癌的危险性与当地美国居民相当。故环境因素在胃癌发生中起重要作用。此外,火山岩地带、高泥炭土壤、水土含硝酸盐过多、微量元素比例失调或化学污染等可直接或间接经饮食途径参与胃癌的发生。

流行病学研究提示,多吃新鲜水果和蔬菜可降低胃癌的发生。经常食用霉变食品、咸菜、腌制烟熏食品,以及过多摄入食盐,可增加危险性。长期食用含硝酸盐较高的食物后,硝酸盐在胃内被细菌还原成亚硝酸盐,再与胺结合生成致癌物亚硝胺。此外,慢性胃炎及胃部分切除者胃酸分泌减少有利于胃内细菌繁殖。老年人因泌酸腺体萎缩,常有胃酸分泌不足,有利于细菌生长。胃内增加的细菌可促进亚硝酸盐类致癌物质产生,长期作用于胃黏膜将导致癌变。

(三) 遗传因素

10%的胃癌病人有家族史,具有胃癌家族史者,其发病率高于人群2~3倍。少数胃癌属“遗传性胃癌综合征”或“遗传性弥漫性胃癌”。浸润型胃癌的家族发病倾向更显著,提示该型胃癌与遗传因素关系更密切。

(四) 癌前变化

或称胃癌前情况(premalignant conditions),分为癌前疾病(即癌前状态,precancerous disease)和癌前病变(precancerous lesion)。前者是指与胃癌相关的胃良性疾病,有发生胃癌的危险性;后者是指较易转变为癌的病理学变化,主要指异型增生。

1. 肠上皮化生、萎缩性胃炎及异型增生 见本篇第四章第二节慢性胃炎。

2. 胃息肉 占人群的0.8%~2.4%。50%为胃底腺息肉、40%为增生性息肉,而腺瘤仅占10%。大于1cm的胃底腺息肉癌变率小于1%,罕见癌变的增生性息肉多发生于肠上皮化生和异型增生区域,可形成经典的高分化肠型胃癌。腺瘤则具有较高的癌变率,4年中可有11%病人经过异型增生发展为胃癌。

3. 残胃炎 癌变常发生于良性病变术后20年;与Billroth-I式相比,Billroth-II式胃切除术后癌变率高4倍。

4. 胃溃疡 可因溃疡边缘的炎症、糜烂、再生及异型增生所致。

5. Ménétrier病 病例报道显示该病15%与胃癌发生相关。

【病理】

胃癌的好发部位依次为胃窦、贲门、胃体。早期胃癌是指病灶局限且深度不超过黏膜下层的胃癌,不论有无局部淋巴结转移;病理呈高级别上皮内瘤变或腺癌。进展期胃癌深度超过黏膜下层,已侵入肌层者称中期;侵及浆膜或浆膜外者称晚期胃癌。

1. 胃癌的组织病理学 WHO近年将胃癌分为:腺癌(乳头状腺癌、管状腺癌、黏液腺癌、混合型腺癌、肝样腺癌)、腺鳞癌、髓样癌、印戒细胞癌、鳞状细胞癌和未分化癌等。根据癌细胞分化程度可分为高、中、低分化三大类。

2. 侵袭与转移 胃癌有四种扩散方式:①直接蔓延:侵袭至相邻器官,胃底贲门癌常侵犯食管、肝及大网膜,胃体癌则多侵犯大网膜、肝及胰腺。②淋巴结转移:一般先转移到局部淋巴结,再到远处淋巴结;转移到左锁骨上淋巴结时,称为Virchow淋巴结。③血行播散:晚期病人可占60%以上。最常转移到肝脏,其次是肺、腹膜、肾上腺,也可转移到肾、脑、骨髓等。④种植转移:癌细胞侵及浆膜层脱落入腹腔,种植于肠壁和盆腔,如种植于卵巢,称为Krukenberg瘤;也可在直肠周围形成结节状肿块。

【临床表现】

1. 症状 80%的早期胃癌无症状,部分病人可有消化不良症状。进展期胃癌最常见的症状是体重减轻(约60%)和上腹痛(50%),另有贫血、食欲缺乏、厌食、乏力。

胃癌发生并发症或转移时可出现一些特殊症状,贲门癌累及食管下段时可出现吞咽困难。并发幽门梗阻时可有恶心呕吐,溃疡型胃癌出血时可引起呕血或黑便,继之出现贫血。胃癌转移至肝脏可引起右上腹痛、黄疸和(或)发热;腹膜播散者常见腹腔积液;极少数转移至肺可引起咳嗽、呃逆、咯血,累及胸膜可产生胸腔积液而发生呼吸困难;侵及胰腺时,可出现背部放射性疼痛。

2. 体征 早期胃癌无明显体征,进展期在上腹部可扪及肿块,有压痛。肿块多位于上腹偏右相当于胃窦处。如肿瘤转移至肝脏可致肝大及黄疸,甚至出现腹腔积液。腹膜有转移时也可发生腹腔积液,移动性浊音阳性。侵犯门静脉或脾静脉时有脾脏增大。有远处淋巴结转移时或可扪及Virchow淋巴结,质硬不活动。肛门指检可在直肠膀胱陷凹扪及肿块。

【诊断】

(一) 胃镜

胃镜检查结合黏膜活检是目前最可靠的诊断手段。

1. 早期胃癌 可表现为小的息肉样隆起或凹陷;也可呈平坦样,但黏膜粗糙、触之易出血,斑片状充血及糜烂。胃镜下疑诊者,可用亚甲蓝染色,癌性病变处着色,有助于指导活检部位。放大胃镜、窄带光成像和激光共聚焦胃镜能更仔细地观察细微病变,提高早期胃癌的诊断率。由于早期胃癌在胃镜下缺乏特征性,病灶小,易被忽略,需要内镜医生细致地观察,对可疑病变多点活检。早期胃癌的胃镜下分型见图4-6-1。

2. 进展期胃癌 胃镜下多可作出拟诊,肿瘤表面常凹凸不平,糜烂,有污秽苔,活检时易出血。也可呈深大溃疡,底部覆有污秽灰白苔,溃疡边缘呈结节状隆起,无聚合皱襞,病变处无蠕动。当癌组

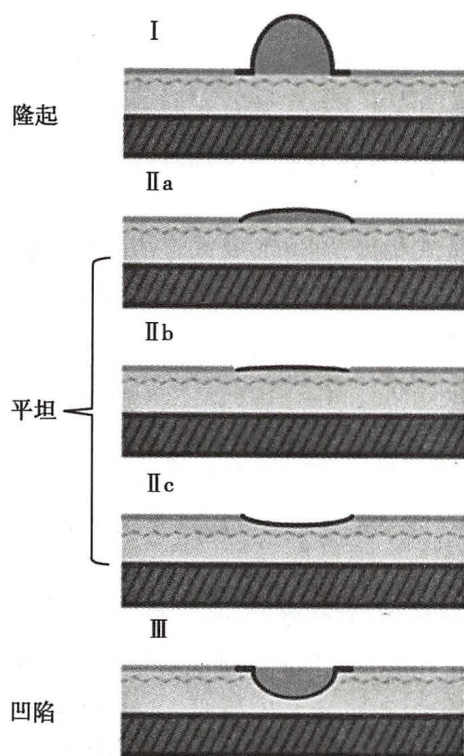


图 4-6-1 早期胃癌的胃镜下分型

组织发生于黏膜之下,可在胃壁内向四周弥漫浸润扩散,同时伴有纤维组织增生,当病变累及胃窦,可造成胃流出道狭窄;当其累及全胃,可使整个胃壁增厚、变硬,称为皮革胃。但这种黏膜下弥漫浸润型胃癌相对较少,胃镜下可无明显黏膜病变,甚至普通活检也常呈阴性。对于溃疡性病变,可在其边缘和基底部多点活检,甚至可行大块黏膜切除,提高诊断的阳性率。

胃癌病灶处的超声内镜(EUS)检查可较准确地判断肿瘤侵犯深度,有助于区分早期和进展期胃癌,并了解有无局部淋巴结转移,可作为CT检查的重要补充。

(二) 实验室检查

缺铁性贫血较常见,若伴有粪便隐血阳性,提示肿瘤有长期小量出血。血胃蛋白酶原(PG) I/II显著降低,可能有助于胃癌风险的分层管理;血清肿瘤标志物如CEA和CA19-9及CA724等,可能有助于胃癌早期预警和术后再发的预警,但特异性和灵敏度并不理想。

(三) X线(包括CT)检查

当病人有胃镜检查禁忌证时,X线钡剂检查可能发现胃内的溃疡及隆起型病灶,分别呈龛影或充盈缺损,但难以鉴别其良恶性;如有黏膜皱襞破坏、消失或中断,邻近胃黏膜僵直,蠕动消失,则胃癌可能性大。CT技术的进步提高了胃癌临床分期的精确度,其与PET-CT检查均有助于肿瘤转移的判断。

别其良恶性;如有黏膜皱襞破坏、消失或中断,邻近胃黏膜僵直,蠕动消失,则胃癌可能性大。CT技术的进步提高了胃癌临床分期的精确度,其与PET-CT检查均有助于肿瘤转移的判断。

【并发症】

详见本篇第五章。

【治疗】

早期胃癌无淋巴转移时,可采取内镜治疗;进展期胃癌在无全身转移时,可行手术治疗;肿瘤切除后,应尽可能清除残胃的Hp感染。

1. 内镜治疗 早期胃癌可行内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)或内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)。一般认为EMR适应证为:①超声内镜证实的无淋巴结转移的黏膜内胃癌;②不伴有溃疡且<2cm的IIa病灶、<1cm的IIb或IIc病灶等。而ESD适应证则包括:①无溃疡的任何大小的黏膜内肠型胃癌;②<3cm的伴有溃疡的黏膜内肠型胃癌;③直径<3cm的黏膜下层肠型胃癌,而浸润深度<500μm。切除的癌变组织应进行病理检查,如切缘发现癌变或表浅型肿瘤侵袭到黏膜下层,需追加手术治疗。

2. 手术治疗 早期胃癌,可行胃部分切除术。进展期胃癌如无远处转移,尽可能根治性切除;伴有远处转移者或伴有梗阻者,则可行姑息性手术,保持消化道通畅。外科手术切除加区域淋巴结清扫是目前治疗进展期胃癌的主要手段。胃切除范围可分为近端胃切除、远端胃切除及全胃切除,切除后分别用Billroth-I、Billroth-II及Roux-en-Y式重建以维持消化道连续性。对那些无法通过手术治愈的病人,特别是有梗阻的病人,部分切除肿瘤后,约50%病人的症状可获得缓解。

3. 化学治疗 早期胃癌且不伴有转移灶者,术后一般不需要化疗。术前化疗即新辅助化疗可使肿瘤缩小,增加手术根治及治愈机会;术后辅助化疗方式主要包括静脉化疗、腹腔内化疗、持续性腹腔温热灌注和淋巴靶向化疗等。单一药物化疗只适于早期需要化疗的病人或不能承受联合化疗者。常用药物有氟尿嘧啶(5-FU)、替加氟(FT-207)、丝裂霉素(MMC)、多柔比星(ADM)、顺铂(DDP)或卡铂、亚硝脲类(CCNU, MeCCNU)、依托泊苷(VP-16)等。联合化疗多采用2~3种联合,以免增加药物毒副作用。化疗失败与癌细胞对化疗药物产生耐药性或多药耐药性有关。

【预后】

胃癌的预后直接与诊断时的分期有关。迄今为止,由于大部分胃癌在确诊时已处于中晚期,5年生存率约7%~34%。

【预防】

1. 具有胃癌高风险因素病人,根除 Hp 有助于预防胃癌发生。
2. 应用内镜、PG I/II 等随访高危人群。
3. 阿司匹林、COX-2 抑制剂、他汀类药物、抗氧化剂(包括多种维生素和微量元素硒)和绿茶可能具有一定预防作用。
4. 建立良好的生活习惯,积极治疗癌前疾病(见本篇第四章第二节)。

(房静远)



第七章 肠结核和结核性腹膜炎

第一节 肠 结 核

肠结核(intestinal tuberculosis)是结核分枝杆菌引起的肠道慢性特异性感染,常继发于肺结核。近年因人类免疫缺陷病毒感染率增高、免疫抑制剂的广泛使用等原因,部分人群免疫力低下,导致本病的发病有所增加。

【病因和发病机制】

90%以上的肠结核主要由人型结核分枝杆菌引起,多因患开放性肺结核或喉结核而吞下含菌痰液,或常与开放性肺结核病人共餐而忽视餐具消毒等而被感染。该菌为抗酸菌,很少受胃酸影响,可顺利进入肠道,多在回盲部引起病变。这是因为:①含结核分枝杆菌的肠内容物在回盲部停留较久,增加了局部黏膜的感染机会;②该菌易侵犯淋巴组织,而回盲部富有淋巴组织。

少数因饮用未经消毒的带菌牛奶或乳制品而发生牛型结核分枝杆菌肠结核。此外,本病也可由血行播散引起,见于粟粒型肺结核;或由腹(盆)腔内结核病灶直接蔓延引起。

【病理】

肠结核主要位于回盲部,也可累及结直肠。人体对不同数量和毒力结核菌的免疫力和过敏反应程度可导致不同的病理特点。

1. 溃疡型肠结核 肠壁的集合淋巴组织和孤立淋巴滤泡首先受累,充血、水肿,进一步发展为干酪样坏死,并形成边缘不规则、深浅不一的溃疡。病灶可累及周围腹膜或邻近肠系膜淋巴结,引起局限性结核性腹膜炎或淋巴结结核。因病变肠段常与周围组织发生粘连,故多不发生急性穿孔,因慢性穿孔而形成腹腔脓肿或肠瘘亦远较克罗恩病少见。在病变修复过程中,纤维组织增生和瘢痕形成可导致肠管狭窄。因溃疡基底多有闭塞性动脉内膜炎,故较少发生大出血。

2. 增生型肠结核 病变多局限在回盲部,黏膜下层及浆膜层可有大量结核肉芽肿和纤维组织增生,使局部肠壁增厚、僵硬;亦可见瘤样肿块突入肠腔。上述病变均可使肠腔狭窄,引起梗阻。

3. 混合型肠结核 兼有上述两种病变。

【临床表现】

本病一般见于中青年,女性稍多于男性,约为1.85:1。

1. 腹痛 多位于右下腹或脐周,间歇发作,餐后加重,常伴腹鸣,排便或肛门排气后缓解。其发生可能与进餐引起胃肠反射或肠内容物通过炎性狭窄肠段,引起局部肠痉挛或加重肠梗阻有关。腹部可有压痛,多位于右下腹。

2. 大便习惯改变 溃疡型肠结核常伴腹泻,大便呈糊样,多无脓血,不伴里急后重。有时腹泻与便秘交替。增生型肠结核以便秘为主。

3. 腹部肿块 多位于右下腹,质中、较固定、轻至中度压痛。多见于增生型肠结核;而溃疡型者亦可因病变肠段和周围肠段、肠系膜淋巴结粘连形成腹块。

4. 全身症状和肠外结核表现 结核毒血症状多见于溃疡型肠结核,为长期不规则低热、盗汗、消瘦、贫血和乏力,如同时有活动性肠外结核也可呈弛张热或稽留热。增生型者全身情况一般较好,无明显结核毒血症状。

并发症以肠梗阻及合并结核性腹膜炎多见,瘘管、腹腔脓肿、肠出血少见。

【实验室和其他检查】

1. 实验室检查 血沉多明显增快,可作为估计结核病活动程度的指标之一。大便中可见少量脓细胞与红细胞。结核菌素试验呈强阳性,或 γ -干扰素释放试验阳性均有助于本病的诊断。

2. CT 肠道显像(CT enterography, CTE) 肠结核病变部位通常在回盲部附近,很少累及空肠,节段性改变不如克罗恩病明显,可见腹腔淋巴结中央坏死或钙化等改变。

3. X线钡剂灌肠 溃疡型肠结核,钡剂于病变肠段呈现激惹征象,排空很快,充盈不佳,而在病变的上、下肠段则钡剂充盈良好,称为X线钡剂激惹征。增生型者肠黏膜呈结节状改变,肠腔变窄、肠段缩短变形、回肠盲肠正常角度消失。

4. 结肠镜 内镜下见回盲部等处黏膜充血、水肿,溃疡形成,大小及形态各异的炎症息肉,肠腔变窄等。病灶处活检,发现肉芽肿、干酪坏死或抗酸杆菌时,可以确诊。

【诊断与鉴别诊断】

以下情况应考虑本病:①中青年病人有肠外结核,主要是肺结核;②有腹痛、腹泻、便秘等消化道症状;右下腹压痛、腹块或原因不明的肠梗阻,伴有发热、盗汗等结核毒血症状;③X线钡剂检查发现跳跃征、溃疡、肠管变形和肠腔狭窄等征象;④结肠镜检查发现主要位于回盲部的炎症、溃疡、炎性息肉或肠腔狭窄;⑤结核菌素试验强阳性或 γ -干扰素释放试验阳性。如肠黏膜病理活检发现干酪性肉芽肿,具确诊意义;活检组织中找到抗酸杆菌有助于诊断。对高度怀疑肠结核的病例,如抗结核治疗数周内(2~6周)症状明显改善,2~3个月后结肠镜检查病变明显改善或好转,可作出肠结核的临床诊断。

鉴别诊断需考虑下列有关疾病:

1. 克罗恩病 鉴别要点列于表4-7-1,鉴别困难者,可先行诊断性抗结核治疗。偶有病人两种疾病可以共存。有手术指征者可行手术探查和病理组织学检查。

表 4-7-1 肠结核与克罗恩病的鉴别

	肠结核	克罗恩病
肠外结核	多见	一般无
病程	复发不多	病程长,缓解与复发交替
瘘管、腹腔脓肿、肛周病变	少见	可见
病变节段性分布	常无	多节段
溃疡形状	环行、不规则	纵行、裂沟状
结核菌素试验	强阳性	阴性或阳性
抗结核治疗	症状改善,肠道病变好转	无明显改善,肠道病变无好转
抗酸杆菌染色	可阳性	阴性
干酪性肉芽肿	可有	无

2. 右侧结肠癌 本病比肠结核发病年龄大,一般无结核毒血症表现。结肠镜检查及活检较易确诊。

3. 阿米巴病或血吸虫病性肉芽肿 既往有相应感染史,脓血便常见,粪便常规或孵化检查可发现有关病原体。结肠镜检查多有助于鉴别诊断,相应特效治疗有效。

4. 其他 应注意与肠恶性淋巴瘤、伤寒、肠放线菌病等鉴别。

【治疗】

治疗目的是消除症状、改善全身情况、促使病灶愈合及防治并发症。强调早期治疗,因为肠结核早期病变是可逆的。

1. 抗结核化学药物治疗 是本病治疗的关键。药物的选择、用法、疗程详见第二篇第七章。

2. 对症治疗 腹痛可用抗胆碱能药物;摄入不足或腹泻严重者应注意纠正水、电解质与酸碱平

衡紊乱;对不完全性肠梗阻病人,需进行胃肠减压。

3. 手术治疗 适应证:①完全性肠梗阻或不完全性肠梗阻内科治疗无效者;②急性肠穿孔,或慢性肠穿孔瘘管形成经内科治疗而未能闭合者;③肠道大量出血经积极抢救不能有效止血者;④诊断困难需开腹探查者。

4. 病人教育 应多休息,避免合并其他感染。加强营养,给予易消化、营养丰富的食物;肠道不全梗阻时,应进食流质或半流质食物;肠梗阻明显时应暂禁食,及时就医。按时服药,坚持全疗程治疗;定期随访,评价疗效,监测药物不良反应。

【预后】

本病的预后取决于早期诊断与及时治疗。当病变尚在渗出性阶段,经治疗后可痊愈,预后良好。

第二节 结核性腹膜炎

结核性腹膜炎(tuberculous peritonitis)是由结核分枝杆菌引起的慢性弥漫性腹膜感染。本病可见于任何年龄,以中青年多见,男女之比约为1:2。

【病因和发病机制】

本病多继发于肺结核或体内其他部位结核病,主要感染途径以腹腔内的结核病灶直接蔓延为主,少数可由淋巴血行播散引起粟粒型结核性腹膜炎。

【病理】

病理特点可分为渗出、粘连、干酪三种类型,以前两型为多见,且可混合存在。

1. 渗出型 腹膜充血、水肿,表面覆有纤维蛋白渗出物,可伴黄(灰)白色细小及融合之结节。腹腔积液量中等以下,草黄色或淡血性,偶为乳糜性。

2. 粘连型 大量纤维组织增生和蛋白沉积使腹膜、肠系膜明显增厚。肠袢相互粘连可发生肠梗阻。

3. 干酪型 多由渗出型或粘连型演变而来,可兼具上述两型病理特点,并发症常见。以干酪坏死病变为主,坏死的肠系膜淋巴结参与其中,形成结核性脓肿。病灶可向肠管、腹腔或阴道穿破而形成窦道或瘘管。

【临床表现】

因原发病灶与感染途径不同、机体反应性及病理类型的不同而异。多起病缓慢,早期症状轻,以致不易被发现;少数起病急骤,以急性腹痛或骤起高热为主。

1. 全身症状 结核毒血症常见,主要是低热与中等热,呈弛张热或稽留热,可有盗汗。高热伴有明显毒血症者,主要见于渗出型、干酪型,或见于伴有粟粒型肺结核、干酪样肺炎等严重结核病的病人。后期有营养不良,出现消瘦、水肿、贫血、舌炎、口角炎、维生素A缺乏症等。

2. 腹痛 位于脐周、下腹或全腹,持续或阵发性隐痛。偶可表现为急腹症,系因肠系膜淋巴结结核或腹腔内其他结核的干酪性坏死病灶溃破引起,也可由肠结核急性穿孔引起。

3. 腹部触诊 常有揉面感,系腹膜受刺激或因慢性炎症而增厚、腹壁肌张力增高、腹壁与腹内脏器粘连引起的触诊感觉,并非特征性体征。腹部压痛多较轻,如压痛明显且有反跳痛时,提示干酪型结核性腹膜炎。

4. 腹胀、腹腔积液 常有腹胀,伴有腹部膨隆,系结核毒血症或腹膜炎伴有肠功能紊乱所致,不一定有腹腔积液。如有腹腔积液,少量至中量多见。

5. 腹部肿块 多见于粘连型或干酪型,以脐周为主。肿块多由增厚的大网膜、肿大的肠系膜淋巴结、粘连成团的肠曲或干酪样坏死脓性物积聚而成,其大小不一,边缘不整,表面不平,可呈结节感,活动度小,可伴压痛。

6. 其他 腹泻常见,一般3~4次/日,大便多呈糊样。多由腹膜炎所致的肠功能紊乱引起,偶可



由溃疡型肠结核或干酪样坏死病变引起的肠管内瘘等引起。有时腹泻与便秘交替出现。可并发肠梗阻、肠瘘及腹腔脓肿等。

【实验室和其他检查】

1. 血液检查 可有轻度至中度贫血。有腹腔结核病灶急性扩散或干酪型病人,白细胞计数可增高。病变活动时血沉增快。

2. 结核菌素试验及 γ -干扰素释放试验 结核菌素试验强阳性及 γ -干扰素释放试验阳性有助于本病诊断。

3. 腹腔积液检查 腹腔积液多为草黄色渗出液,静置后可自然凝固,少数为浑浊或淡血性,偶见乳糜性,比重一般超过 1.018,蛋白质定性试验阳性,定量在 30g/L 以上,白细胞计数超过 $500 \times 10^6/L$,以淋巴细胞或单核细胞为主。但有时因低清蛋白血症,腹腔积液蛋白含量减少,检测血清腹腔积液清蛋白梯度有助于诊断。结核性腹膜炎的腹腔积液腺苷脱氨酶(ADA)活性常增高,但需排除恶性肿瘤,如测定 ADA 同工酶 ADA2 升高则对本病诊断有一定特异性。腹腔积液普通细菌培养结果应为阴性,结核分枝杆菌培养的阳性率很低,取大量腹腔积液浓缩后行结核分枝杆菌培养或动物接种可明显增高阳性率。

4. 腹部影像学检查 超声、CT、磁共振可见增厚的腹膜、腹腔积液、腹腔内包块及瘘管。腹部 X 线平片可见肠系膜淋巴结钙化影。X 线钡剂造影发现肠粘连、肠结核、肠瘘、肠腔外肿块等征象。

5. 腹腔镜检查 适用于腹腔积液较多、诊断有困难者。镜下可见腹膜、网膜、内脏表面有散在或集聚的灰白色结节,浆膜失去正常光泽,腹腔内条索状或幕状粘连;组织病理检查有确诊价值。腹腔镜检查禁用于有广泛腹膜粘连者。

【诊断与鉴别诊断】

(一) 诊断

有以下情况应考虑本病:①中青年病人,有结核史,伴有其他器官结核病证据;②长期发热原因不明,伴有腹痛、腹胀、腹腔积液、腹壁柔韧感或腹部包块;③腹腔积液为渗出液,以淋巴细胞为主,普通细菌培养阴性,ADA(尤其是 ADA2)明显增高;④X 线胃肠钡剂检查发现肠粘连等征象及腹部平片有肠梗阻或散在钙化点;⑤结核菌素试验或 γ -干扰素释放试验呈强阳性。

典型病例可作出临床诊断,予抗结核治疗有效,可确诊。不典型病例,在排除禁忌证后,可行腹腔镜检查并取活检。

(二) 鉴别诊断

1. 以腹腔积液为主要表现者

(1) 腹腔恶性肿瘤:包括腹膜转移癌、恶性淋巴瘤、腹膜间皮瘤等。如腹腔积液找到癌细胞,腹膜转移癌可确诊。原发性肝癌或肝转移癌、恶性淋巴瘤在未有腹膜转移时,腹腔积液细胞学检查为阴性,此时主要依靠腹部超声、CT 等检查寻找原发灶。

(2) 肝硬化腹腔积液:多为漏出液,且伴失代偿期肝硬化典型表现。合并感染(原发性细菌性腹膜炎)时腹腔积液可为渗出液性质,但腹腔积液细胞以多形核为主,腹腔积液普通细菌培养阳性。如腹腔积液白细胞计数升高但以淋巴细胞为主,普通细菌培养阴性,而有结核病史、接触史或伴有其他器官结核病灶,应注意肝硬化合并结核性腹膜炎的可能。

(3) 其他疾病引起的腹腔积液:如慢性胰源性腹腔积液、结缔组织病、Meigs 综合征、Budd-Chiari 综合征、缩窄性心包炎等。

2. 以腹块为主要表现者 可由腹块的部位、性状与腹部肿瘤(肝癌、结肠癌、卵巢癌等)及克罗恩病等鉴别。必要时可开腹探查。

3. 以发热为主要表现者 需与引起长期发热的其他疾病鉴别。

4. 以急性腹痛为主要表现者 结核性腹膜炎可因干酪样坏死灶溃破而引起急性腹膜炎,或因肠梗阻而发生急性腹痛,需与其他可引起急腹症的病因鉴别。



【治疗】

及早给予合理、足够疗程的抗结核化学药物治疗,以达到早日康复、避免复发和防止并发症。

1. 抗结核化学药物治疗 药物的选择、用法、疗程详见第二篇第七章。对粘连或干酪型病例,由于大量纤维增生,药物不易进入病灶,应联合用药,适当延长疗程。

2. 如有大量腹腔积液,可适当放腹腔积液以减轻症状。

3. 手术治疗 适应证包括:①并发完全性或不全性肠梗阻,内科治疗无好转者;②急性肠穿孔,或腹腔脓肿经抗生素治疗未见好转者;③肠瘘经抗结核化疗与加强营养而未能闭合者;④本病诊断有困难,不能排除恶性肿瘤时可开腹探查。

4. 病人教育 同本章第一节。

【预防】

对肺、肠、肠系膜淋巴结、输卵管等结核病的早期诊断与积极治疗,有助于预防本病。

(陈旻湖)

第八章 炎症性肠病



炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一组病因尚未阐明的慢性非特异性肠道炎症性疾病。包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn disease, CD)。

【病因和发病机制】

病因未明,与环境、遗传及肠道微生态等多因素相互作用导致肠道异常免疫失衡有关。

1. 环境因素 近几十年来,全球 IBD 的发病率持续增高,这一现象首先出现在经济社会高度发达的北美及欧洲。以往该病在我国少见,近十多年明显增多,已成为消化系统常见病,这一疾病谱的变化,提示环境因素发挥了重要作用。至于哪些环境因素发挥了关键作用,目前尚未明了。

2. 遗传因素 IBD 发病具有遗传倾向。IBD 病人一级亲属发病率显著高于普通人群,CD 发病率单卵双胞显著高于双卵双胞。虽然在白种人中发现某些基因(如 *NOD2/CARD15*)突变与 IBD 发病相关,目前尚未发现与我国 IBD 发病相关的基因,反映了不同种族、人群遗传背景不同。

3. 肠道微生态 IBD 病人的肠道微生态与正常人不同,用转基因或敲除基因方法造成免疫缺陷的 IBD 动物模型必须在肠道微生物存在的前提下才发生炎症反应,抗生素治疗对某些 IBD 病人有效等,说明肠道微生物在 IBD 的发生发展中起重要作用。

4. 免疫失衡 各种因素引起 Th1、Th2 及 Th17 炎症通路激活,炎症因子(如 IL-1、IL-6、IL-8、TNF- α 、IL-2、IL-4、IFN- γ 等)分泌增多,炎症因子/抗炎因子失衡,导致肠道黏膜持续炎症,屏障功能损伤。

IBD 的发病机制可概括为:环境因素作用于遗传易感者,在肠道微生物参与下引起肠道免疫失衡,损伤肠黏膜屏障,导致肠黏膜持续炎症损伤。

第一节 溃疡性结肠炎

本病可发生在任何年龄,多见于 20~40 岁,亦可见于儿童或老年人。男女发病率无明显差别。近年来我国 UC 患病率明显增加,以轻中度病人占多数,但重症也不少见。

【病理】

病变主要限于大肠黏膜与黏膜下层,呈连续性弥漫性分布。病变多自直肠开始,逆行向近段发展,可累及全结肠甚至末段回肠。活动期时结肠黏膜固有层内弥漫性中性粒细胞、淋巴细胞、浆细胞、嗜酸性粒细胞浸润,可见黏膜糜烂、溃疡及隐窝炎、隐窝脓肿。慢性期时隐窝结构紊乱,腺体萎缩变形、排列紊乱及数目减少,杯状细胞减少,出现潘氏细胞化生及炎性息肉。

由于结肠病变一般限于黏膜与黏膜下层,很少深入肌层,并发结肠穿孔、瘘管或腹腔脓肿少见。少数重症病人病变累及结肠壁全层,可发生中毒性巨结肠。表现为肠壁重度充血、肠腔膨大、肠壁变薄,溃疡累及肌层至浆膜层,可致急性穿孔。病程超过 20 年的病人发生结肠癌的风险较正常人增高 10~15 倍。

【临床表现】

反复发作的腹泻、黏液脓血便及腹痛是 UC 的主要症状。起病多为亚急性,少数急性起病。病程呈慢性经过,发作与缓解交替,少数症状持续并逐渐加重。病情轻重与病变范围、临床分型及病期等有关。

（一）消化系统表现

1. 腹泻和黏液脓血便 是本病活动期最重要的临床表现。大便次数及便血的程度与病情轻重有关,轻者排便2~3次/日,便血轻或无;重者>10次/日,脓血显见,甚至大量便血。

2. 腹痛 多有轻至中度腹痛,为左下腹或下腹隐痛,亦可累及全腹。常有里急后重,便后腹痛缓解。轻者可无腹痛或仅有腹部不适。重者如并发中毒性巨结肠或炎症波及腹膜,可有持续剧烈腹痛。

3. 其他症状 可有腹胀、食欲不振、恶心、呕吐等。

4. 体征 轻、中度病人仅有左下腹轻压痛,有时可触及痉挛的降结肠或乙状结肠。重型病人可有明显压痛。若出现腹肌紧张、反跳痛、肠鸣音减弱等体征,应注意中毒性巨结肠、肠穿孔等并发症。

（二）全身反应

1. 发热 一般出现在中、重度病人的活动期,呈低至中度,高热多提示病情进展、严重感染或并发症存在。

2. 营养不良 衰弱、消瘦、贫血、低蛋白血症、水与电解质平衡紊乱等多出现在重症或病情持续活动者。

（三）肠外表现

包括外周关节炎、结节性红斑、坏疽性脓皮病、巩膜外层炎、前葡萄膜炎、口腔复发性溃疡等。骶髂关节炎、强直性脊柱炎、原发性硬化性胆管炎及少见的淀粉样变性等,可与UC共存,但与UC本身的病情变化无关。

（四）临床分型

按其病程、程度、范围及病期进行综合分型:

1. 临床类型 ①初发型,指无既往史的首次发作;②慢性复发型,临床上最多见,指缓解后再次出现症状,常表现为发作期与缓解期交替。

2. 疾病分期 分为活动期与缓解期。活动期按严重程度分为轻、中、重度。轻度指排便<4次/日,便血轻或无,脉搏正常,无发热及贫血,血沉<20mm/h。重度指腹泻≥6次/日,明显血便,体温>37.8℃、脉搏>90次/分,血红蛋白<75%正常值,血沉>30mm/h。介于轻度与重度之间为中度。

3. 病变范围 分为直肠炎、左半结肠炎(病变范围在结肠脾曲以远)及广泛结肠炎(病变累及结肠脾曲以近或全结肠)。

【并发症】

1. 中毒性巨结肠(toxic megacolon) 约5%的重症UC病人可出现中毒性巨结肠。此时结肠病变广泛而严重,肠壁张力减退,结肠蠕动消失,肠内容物与气体大量积聚,致急性结肠扩张,一般以横结肠最为严重。常因低钾、钡剂灌肠、使用抗胆碱能药物或阿片类制剂而诱发。临床表现为病情急剧恶化,毒血症明显,有脱水与电解质平衡紊乱,出现肠型、腹部压痛,肠鸣音消失。血白细胞计数显著升高。X线腹部平片可见结肠扩大,结肠袋形消失。易引起急性肠穿孔,预后差。

2. 癌变 多见于广泛性结肠炎、病程漫长者。病程>20年的病人发生结肠癌风险较正常人增高10~15倍。

3. 其他并发症 结肠大出血发生率约3%;肠穿孔多与中毒性巨结肠有关;肠梗阻少见,发生率远低于CD。

【实验室和其他检查】

1. 血液 贫血、白细胞数增加、血沉加快及C反应蛋白增高均提示UC处于活动期。怀疑合并巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)感染时,可行血清CMV IgM及DNA检测。

2. 粪便 肉眼观常有黏液脓血,显微镜检见红细胞和脓细胞,急性发作期可见巨噬细胞。粪钙卫蛋白增高提示肠黏膜炎症处于活动期。应注意通过粪便病原学检查,排除感染性结肠炎。怀疑合并艰难梭状杆菌(*Clostridium difficile*)感染时可通过培养、毒素检测及核苷酸PCR等方法证实。

3. 结肠镜 是本病诊断与鉴别诊断的最重要手段之一。检查时,应尽可能观察全结肠及末端回



肠,确定病变范围,必要时取活检。UC 病变呈连续性、弥漫性分布,从直肠开始逆行向近端扩展,内镜下所见黏膜改变有:①黏膜血管纹理模糊、紊乱或消失、充血、水肿、易脆、出血及脓性分泌物附着;②病变明显处见弥漫性糜烂和多发性浅溃疡;③慢性病变常见黏膜粗糙,呈细颗粒状、炎性息肉及桥状黏膜,在反复溃疡愈合、瘢痕形成过程中结肠变形缩短、结肠袋变浅、变钝或消失。

4. X线钡剂灌肠 不作为首选检查手段,可作为结肠镜检查有禁忌证或不能完成全结肠检查时的补充。主要X线征有:①黏膜粗乱和(或)颗粒样改变;②多发性浅溃疡,表现为管壁边缘毛糙呈毛刺状或锯齿状以及见小龛影,亦可有炎症性息肉而表现为多个小的圆形或卵圆形充盈缺损;③肠管缩短,结肠袋消失,肠壁变硬,可呈铅管状。重度病人不宜做钡剂灌肠检查,以免加重病情或诱发中毒性巨结肠。

【诊断与鉴别诊断】

具有持续或反复发作腹泻和黏液脓血便、腹痛、里急后重,伴有(或不伴)不同程度全身症状者,在排除慢性细菌性痢疾、阿米巴痢疾、慢性血吸虫病、肠结核等感染性结肠炎及结肠CD、缺血性肠炎、放射性肠炎等基础上,具有上述结肠镜检查重要改变中至少1项及黏膜活检组织学所见可以诊断本病。一个完整的诊断应包括其临床类型、临床严重程度、病变范围、病情分期及并发症。

初发病例及临床表现、结肠镜改变不典型者,暂不作出诊断,须随访3~6个月,根据病情变化再作出诊断。

本病组织病理改变无特异性,各种病因均可引起类似的肠道炎症改变,故只有在认真排除各种可能有关的病因后才能作出本病诊断。UC需与下列疾病鉴别:

1. 感染性肠炎 各种细菌感染如志贺菌、沙门菌等,可引起腹泻、黏液脓血便、里急后重等症状,易与UC混淆。粪便致病菌培养可分离出致病菌,抗生素可治愈。

2. 阿米巴肠炎 病变主要侵犯右侧结肠,也可累及左侧结肠,结肠溃疡较深,边缘潜行,溃疡间的黏膜多正常。粪便或结肠镜取溃疡渗出物检查可找到溶组织阿米巴滋养体或包囊。血清抗阿米巴抗体阳性。抗阿米巴治疗有效。

3. 血吸虫病 有疫水接触史,常有肝脾大,粪便检查可发现血吸虫卵,孵化毛蚴阳性。结肠镜检查在急性期可见黏膜黄褐色颗粒,活检黏膜压片或组织病理检查发现血吸虫卵。血清血吸虫抗体检测亦有助于鉴别。

4. CD 与CD的鉴别要点列于表4-8-1。少数情况下,临床上会遇到两病一时难以鉴别者,此时可诊断为结肠炎分型待定。如手术切除全结肠后组织学检查仍不能鉴别者,则诊断为未定型结肠炎。

表 4-8-1 UC 与结肠 CD 的鉴别

	UC	结肠 CD
症状	脓血便多见	脓血便较少见
病变分布	连续性	节段性
直肠受累	绝大多数	少见
肠腔狭窄	少见,中心性	多见、偏心性
溃疡及黏膜	溃疡浅,黏膜弥漫性充血水肿、颗粒状,脆性增加	纵行溃疡、黏膜呈卵石样,病变间的黏膜正常
组织病理	固有膜全层弥漫性炎症、隐窝脓肿、隐窝结构明显异常、杯状细胞减少	裂隙状溃疡、非干酪性肉芽肿、黏膜下层淋巴细胞聚集

5. 大肠癌 多见于中年以后,直肠癌病人经直肠指检常可触到肿块,结肠镜及活检可确诊。须注意UC也可发生结肠癌变。

6. 肠易激综合征 粪便可有黏液但无脓血,显微镜检查正常,隐血试验阴性,粪钙卫蛋白浓度正常。结肠镜检查无器质性病变证据。

7. 其他 需与其他感染性肠炎(如抗生素相关性肠炎、肠结核、真菌性肠炎等)、缺血性结肠炎、放射性肠炎、过敏性紫癜、胶原性结肠炎、结肠息肉病、结肠憩室炎以及 HIV 感染合并的结肠炎等鉴别。

【治疗】

目标是诱导并维持症状缓解以及黏膜愈合,防治并发症,改善病人生存质量。根据病情严重程度、病变部位选择合适的治疗药物。

(一) 控制炎症反应

1. 氨基水杨酸制剂 包括 5-氨基水杨酸(5-ASA)制剂和柳氮磺吡啶(SASP),用于轻、中度 UC 的诱导缓解及维持治疗。诱导治疗期 5-ASA 3~4g/d 口服,症状缓解后相同剂量或减量维持治疗。5-ASA 灌肠剂适用于病变局限在直肠及乙状结肠者,栓剂适用于病变局限在直肠者。SASP 疗效与 5-ASA 相似,但不良反应远较 5-ASA 多见。

2. 糖皮质激素 用于对 5-ASA 疗效不佳的中度及重度病人的首选治疗。口服泼尼松 0.75~1mg/(kg·d),重度病人也可根据具体情况先予静脉滴注,如氢化可的松 200~300mg/d 和甲泼尼龙 40~60mg/d。症状好转后再改为甲泼尼龙口服。糖皮质激素只用于活动期的诱导缓解,症状控制后应予逐渐减量至停药,不宜长期使用。减量期间加用免疫抑制剂或 5-ASA 维持治疗。

激素无效指相当于泼尼松 0.75mg/(kg·d) 治疗超过 4 周,疾病仍处于活动期。激素依赖指:①虽能维持缓解,但激素治疗 3 个月后,泼尼松仍不能减量至 10mg/d;②在停用激素 3 个月内复发。

重度 UC 静脉使用糖皮质激素治疗无效时,可应用环孢素 2~4mg/(kg·d) 静脉滴注作为补救治疗,大部分病人可取得暂时缓解而避免急症手术。近年来,生物制剂如抗肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 英夫利昔单抗在重度 UC 的诱导缓解及补救治疗方面取得进展。

3. 免疫抑制剂 用于 5-ASA 维持治疗疗效不佳、症状反复发作及激素依赖者的维持治疗。由于起效慢,不单独作为活动期诱导治疗。常用制剂有硫唑嘌呤及巯嘌呤,常见不良反应是胃肠道症状及骨髓抑制,使用期间应定期监测血白细胞计数。不耐受者可选用甲氨蝶呤。维持治疗的疗程根据具体病情决定,通常不少于 4 年。

(二) 对症治疗

及时纠正水、电解质平衡紊乱;严重贫血者可输血,低蛋白血症者应补充清蛋白。病情严重应禁食,并予完全胃肠外营养治疗。

对腹痛、腹泻的对症治疗,慎重使用抗胆碱能药物或止泻药如地芬诺酯(苯乙哌啶)或洛哌丁胺。在重症病人应禁用,因有诱发中毒性巨结肠的危险。

抗生素治疗对一般病例并无指征。对重症有继发感染者,应积极抗菌治疗,静脉给予广谱抗生素。艰难梭状杆菌及巨细胞病毒感染常发生于长期使用激素或免疫抑制剂的病人,导致症状复发或加重,应及时予以监测及治疗。

(三) 病人教育

1. 活动期病人应有充分休息,调节好情绪,避免心理压力过大。
2. 急性活动期可给予流质或半流质饮食,病情好转后改为富营养、易消化的少渣饮食,不宜过于辛辣。注重饮食卫生,避免肠道感染性疾病。
3. 按医嘱服药及定期医疗随访,不要擅自停药。反复病情活动者,应有长期服药的心理准备。

(四) 手术治疗

紧急手术指征为:并发大出血、肠穿孔及中毒性巨结肠经积极内科治疗无效者。择期手术指征:①并发结肠癌变;②内科治疗效果不理想、药物副反应大不能耐受者、严重影响病人生存质量者。一般采用全结肠切除加回肠肛门小袋吻合术。

【预后】

本病呈慢性过程,大部分病人反复发作,轻度及长期缓解者预后较好。有并发症如感染、中毒性



巨结肠、老年病人预后不良,但近年由于治疗水平提高,病死率已明显下降。慢性持续活动或反复发作频繁,预后较差,但如能合理选择手术治疗,亦可望恢复。病程漫长者癌变危险性增加,应注意随访。病程8~10年及以上的广泛结肠炎和病程15年以上的左半结肠炎病人,应行监测性结肠镜检查,每2年一次。

第二节 克罗恩病

克罗恩病是一种慢性炎性肉芽肿性疾病,多见于末段回肠和邻近结肠,但从口腔至肛门各段消化道均可受累,呈节段性分布。以腹痛、腹泻、体重下降为主要临床表现,常有发热、疲乏等全身表现,肛周脓肿或瘘管等局部表现,以及关节、皮肤、眼、口腔黏膜等肠外损害。

青少年多见,发病高峰年龄为18~35岁,男女患病率相近。

【病理】

CD大体形态特点为:①病变呈节段性;②病变黏膜呈纵行溃疡及鹅卵石样外观,早期可呈鹅口疮溃疡;③病变累及肠壁全层,肠壁增厚变硬,肠腔狭窄。溃疡穿孔引起局部脓肿,或穿透至其他肠段、器官、腹壁,形成内瘘或外瘘。肠壁浆膜纤维素渗出、慢性穿孔均可引起肠粘连。

CD的组织学特点为:①非干酪性肉芽肿,由类上皮细胞和多核巨细胞构成,可发生在肠壁各层和局部淋巴结;②裂隙溃疡,呈缝隙状,可深达黏膜下层、肌层甚至浆膜层;③肠壁各层炎症,伴固有膜底部和黏膜下层淋巴细胞聚集、黏膜下层增宽、淋巴管扩张及神经节炎等。

【临床表现】

起病大多隐匿、缓慢,从发病早期症状至确诊有时需数个月至数年。病程呈慢性、长短不等的活动期与缓解期交替,迁延不愈。少数急性起病,可表现为急腹症,部分病人可误诊为急性阑尾炎。腹痛、腹泻和体重下降是本病的主要临床表现。但本病的临床表现复杂多变,与临床类型、病变部位、病期及并发症有关。

(一) 消化系统表现

1. 腹痛 为最常见症状。多位于右下腹或脐周,间歇性发作。体检常有腹部压痛,部位多在右下腹。出现持续性腹痛和明显压痛,提示炎症波及腹膜或腹腔内脓肿形成。

2. 腹泻 粪便多为糊状,可有血便,但次数增多及黏液脓血便通常没有UC明显。病变累及下段结肠或肛门直肠者,可有黏液血便及里急后重。

3. 腹部包块 见于10%~20%病人,由于肠粘连、肠壁增厚、肠系膜淋巴结肿大、内瘘或局部脓肿形成所致。多位于右下腹与脐周。

4. 瘘管形成 是CD较为常见且较为特异的临床表现,因透壁性炎性病变穿透肠壁全层至肠外组织或器官而成。分内瘘和外瘘,前者可通向其他肠段、肠系膜、膀胱、输尿管、阴道、腹膜后等处,后者通向腹壁或肛周皮肤。肠段之间内瘘形成可致腹泻加重及营养不良。肠瘘通向的组织与器官因粪便污染可致继发性感染。外瘘或通向膀胱、阴道的内瘘均可见粪便与气体排出。

5. 肛门周围病变 包括肛门周围瘘管、脓肿及肛裂等病变。有时肛周病变可为本病的首发症状。

(二) 全身表现

本病全身表现较多且较明显,主要有:

1. 发热 与肠道炎症活动及继发感染有关。间歇性低热或中度热常见,少数病人以发热为主要症状,甚至较长时间不明原因发热之后才出现消化道症状。出现高热时应注意合并感染或脓肿形成。

2. 营养障碍 由慢性腹泻、食欲减退及慢性消耗等因素所致。主要表现为体重下降,可有贫血、低蛋白血症和维生素缺乏等表现。青春期前发病者常有生长发育迟滞。



(三) 肠外表现

本病肠外表现与 UC 的肠外表现相似,但发生率较高,以口腔黏膜溃疡、皮肤结节性红斑、关节炎及眼病为常见。

(四) 临床分型

有助于全面估计病情和预后,制订治疗方案。

- 1. 临床类型 依疾病行为(B)可分为非狭窄非穿透型(B₁)、狭窄型(B₂)和穿透型(B₃)以及伴有肛周病变(P)。各型可有交叉或互相转化。
- 2. 病变部位(L) 可分为回肠末段(L₁)、结肠(L₂)、回结肠(L₃)和上消化道(L₄)。
- 3. 严重程度 根据主要临床表现的程度及并发症计算 CD 活动指数(CDAI),用于区分疾病活动期与缓解期、估计病情严重程度(轻、中、重)和评定疗效。

【并发症】

肠梗阻最常见,其次是腹腔脓肿,偶可并发急性穿孔或大量便血。炎症迁延不愈者癌变风险增加。

【实验室和其他检查】

- 1. 实验室检查 详见本章第一节。
- 2. 内镜检查 结肠镜应作为 CD 的常规首选检查,镜检应达末端回肠。镜下一般表现为节段性、非对称性的各种黏膜炎症,其中具有特征性的表现为非连续性病变、纵行溃疡和卵石样外观。胶囊内镜适用于怀疑小肠 CD 者,检查前应先排除肠腔狭窄,以免增加胶囊滞留的风险。小肠镜适用于病变局限于小肠,其他检查手段无法诊断、特别是需要取组织学活检者。
- 3. 影像学检查 CT 或磁共振肠道显像(CT/MR enterography, CTE/MRE)可反映肠壁的炎症改变、病变分布的部位和范围、狭窄的存在、肠腔外并发症如瘘管形成、腹腔脓肿或蜂窝织炎等,可作为小肠 CD 的常规检查。活动期 CD 典型的 CTE 表现为肠壁明显增厚、肠黏膜明显强化伴有肠壁分层改变,黏膜内环和浆膜外环明显强化,呈“靶征”或“双晕征”;肠系膜血管增多、扩张、扭曲,呈“木梳征”;相应系膜脂肪密度增高、模糊;肠系膜淋巴结肿大等。盆腔磁共振有助于确定肛周病变的位置和范围、了解瘘管类型及其与周围组织的解剖关系。

胃肠钡剂造影及钡剂灌肠检查阳性率比较低,已被内镜及 CTE/MRE 所代替。对于条件有限的单位仍可作为 CD 的检查手段。可见肠黏膜皱襞粗乱、纵行性溃疡或裂沟、鹅卵石征、假息肉、多发性狭窄或肠壁僵硬、瘘管形成、肠管假憩室样扩张等征象,病变呈节段性分布特性。

腹部超声检查对发现瘘管、脓肿和炎性包块具有一定价值,可用于指导腹腔脓肿的穿刺引流。

【诊断与鉴别诊断】

对慢性起病,反复腹痛、腹泻、体重下降,特别是伴有肠梗阻、腹部压痛、腹块、肠瘘、肛周病变、发热等表现者,临床上应考虑本病。世界卫生组织提出的 CD 诊断要点列于表 4-8-2。对初诊的不典型病例,应通过随访观察,逐渐明确诊断。

表 4-8-2 CD 诊断要点

	临床	影像	内镜	活检	切除标本
1. 非连续性或节段性病变		+	+		+
2. 卵石样黏膜或纵行溃疡		+	+		+
3. 全壁性炎症反应改变	+(腹块)	+(狭窄)	+(狭窄)		+
4. 非干酪性肉芽肿				+	+
5. 裂沟、瘘管	+	+			+
6. 肛周病变	+			+	+

注:具有上述 1、2、3 者为疑诊;再加上 4、5、6 三者之一可确诊;具备第 4 项者,只要再加上 1、2、3 三者之二亦可确诊

CD 需与各种肠道感染性或非感染性炎症疾病及肠道肿瘤鉴别;急性发作时须除外阑尾炎;慢性过程中常需与肠结核、肠淋巴瘤进行鉴别;病变仅累及结肠者应与 UC 进行鉴别。



1. 肠结核 鉴别要点见本篇第七章表 4-7-1。

2. 肠淋巴瘤 临床表现为非特异性的胃肠道症状,如腹痛、腹部包块、体重下降、肠梗阻、消化道出血等较为多见,发热少见,与 CD 鉴别有一定困难。如 X 线检查见一肠段内广泛侵蚀、呈较大的指压痕或充盈缺损,超声或 CT 检查肠壁明显增厚、腹腔淋巴结肿大,有利于淋巴瘤的诊断。淋巴瘤一般进展较快。小肠镜下活检或必要时手术探查可获病理确诊。

3. UC 鉴别要点见表 4-8-1。

4. 急性阑尾炎 腹泻少见,常有转移性右下腹痛,压痛限于麦氏点,血常规检查白细胞计数增高更为显著,可资鉴别,但有时需开腹探查才能明确诊断。

5. 其他 如血吸虫病、阿米巴肠炎、其他感染性肠炎(耶尔森菌、空肠弯曲菌、艰难梭菌等感染)、贝赫切特病、药物性肠病(如 NSAIDs 所致)、嗜酸性粒细胞性肠炎、缺血性肠炎、放射性肠炎、胶原性结肠炎、各种肠道恶性肿瘤以及各种原因引起的肠梗阻,在鉴别诊断中均需考虑。

【治疗】

CD 治疗目标为诱导和维持缓解,预防并发症,改善生存质量。治疗的关键环节是黏膜愈合。通常需要药物维持治疗以预防复发。

(一) 控制炎症反应

1. 活动期

(1) 氨基水杨酸类:对 CD 疗效有限,仅适用于病变局限在回肠末段或结肠的轻症病人。如症状不能控制、疾病进展,应及时改用其他治疗方法。

(2) 糖皮质激素:对控制疾病活动有较好疗效,适用于各型中至重度病人以及对 5-ASA 无效的轻度病人。部分病人表现为激素无效或依赖(减量或停药短期内复发),对这些病人应考虑加用免疫抑制剂。病变局限在回肠末端、回盲部或升结肠的轻至中度病人可考虑使用局部作用的激素布地奈德,口服剂量每次 3mg,3 次/日。

(3) 免疫抑制剂:硫唑嘌呤或巯嘌呤适用于激素治疗无效或对激素依赖的病人,标准剂量为硫唑嘌呤 $1.5 \sim 2.5 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 或巯嘌呤 $0.75 \sim 1.5 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,该类药显效时间约需 3~6 个月。不良反应主要是白细胞减少等骨髓抑制表现,应用时应严密监测。对硫唑嘌呤或巯嘌呤不耐受者可试换用甲氨蝶呤。

(4) 抗菌药物:主要用于并发感染的治疗,如合并腹腔脓肿或肛周脓肿的治疗,在充分引流的前提下使用抗生素。常用有硝基咪唑类及喹诺酮类药物,也可根据药敏选用抗生素。

(5) 生物制剂:近年针对 IBD 炎症通路的各种生物制剂在治疗 IBD 取得良好疗效。抗 TNF- α 的单克隆抗体如英夫利昔单抗(infliximab)及阿达木单抗(adalimumab)对传统治疗无效的活动性 CD 有效,可用于 CD 的诱导缓解与维持治疗。其他生物制剂如阻断淋巴细胞迁移的维多珠单抗(vedolizumab)及拮抗 IL-12/IL-23 与受体结合的尤特克单抗(ustekinumab)也被证实有良好疗效。

(6) 全肠内营养:对于常规药物治疗效果欠佳或不能耐受者,特别是青少年病人,全肠内要素饮食对控制症状,降低炎症反应有帮助。

2. 缓解期 5-ASA 仅用于症状轻且病变局限的 CD 的维持治疗。硫唑嘌呤或巯嘌呤是常用的维持治疗药物,剂量与活动期相同。使用英夫利昔单抗取得缓解者,推荐继续使用以维持缓解,也可在病情缓解后改用免疫抑制剂维持治疗。维持缓解治疗用药时间可至 4 年以上。

(二) 对症治疗

纠正水、电解质平衡紊乱;贫血者可输血,低蛋白血症者输注人血白蛋白。重症病人酌用要素饮食及营养支持治疗。全肠内要素饮食除营养支持外,还有助于诱导缓解。

腹痛、腹泻必要时可酌情使用抗胆碱能药物或止泻药,合并感染者静脉途径给予广谱抗生素。

(三) 手术治疗

因手术后复发率高,故手术适应证主要是针对并发症,包括肠梗阻、腹腔脓肿、急性穿孔、不能控



制的大量出血及癌变。瘘管的治疗比较复杂,需内外科医生密切配合,根据具体情况决定个体化治疗方法,包括内科治疗与手术治疗。对于病变局限且已经切除者,术后可定期随访。大多数病人需使用药物预防复发,常用药物为硫唑嘌呤或巯嘌呤。对易于复发的高危病人可考虑使用英夫利昔单抗。预防用药推荐在术后2周开始,持续时间不少于4年。

(四) 病人教育

必须戒烟,余同本章第一节。

【预后】

本病经治疗可好转,部分病人也可自行缓解。但多数病人反复发作,迁延不愈,其中部分病人在其病程中因出现并发症而需手术治疗。

(陈旻湖)

第九章 结 直 肠 癌



结直肠癌(colorectal cancer)即大肠癌,包括结肠癌和直肠癌,通常指结直肠腺癌(colorectal adenocarcinoma),约占全部结直肠恶性肿瘤的95%。结直肠癌是全球常见的恶性肿瘤之一,如在美国近年其新发病例和病死人数在所有恶性肿瘤中位居第3。而在我国,其发病率和病死率均居全部恶性肿瘤的第3~5位,2015年新发生36.7万例;东南沿海地区发病率高于西北部,城市高于农村,男性高于女性。

【病因和发病机制】

(一) 环境因素

过多摄入高脂肪或红肉、膳食纤维不足等是重要因素。近年发现肠道微生态(肠菌等微生物及其代谢产物)紊乱(包括具核梭杆菌等致病菌的肠黏膜聚集)参与结直肠癌的发生发展。

(二) 遗传因素

从遗传学观点,可将结直肠癌分为遗传性(家族性)和非遗传性(散发性)。前者包括家族性腺瘤性息肉病(familial adenomatous polyposis, FAP)和遗传性非息肉病结直肠癌(hereditary nonpolyposis colorectal cancer, HNPCC),现国际上称为林奇综合征(Lynch syndrome)。后者主要是由环境因素引起基因突变,但即使是散发性结直肠癌,遗传因素在其发生中亦起重要作用。

(三) 高危因素

1. 结直肠腺瘤 是结直肠癌最主要的癌前疾病。具备以下三项条件之一者即为高危腺瘤:①腺瘤直径 $\geq 10\text{mm}$;②绒毛状腺瘤或混合性腺瘤而绒毛状结构超过25%;③伴有高级别上皮内瘤变。

2. 炎症性肠病 特别是溃疡性结肠炎可发生癌变,多见于幼年起病、病变范围广而病程长或伴有原发性硬化性胆管炎者。

3. 其他高危人群或高危因素 除前述情况外,还包括:①大便隐血阳性;②有结直肠癌家族史;③本人有癌症史;④长期吸烟、过度摄入酒精、肥胖、少活动、年龄 >50 岁;⑤符合下列6项之任2项者:慢性腹泻、慢性便秘、黏液血便、慢性阑尾炎或阑尾切除史、慢性胆囊炎或胆囊切除史、长期精神压抑;⑥有盆腔放疗史者。

结直肠癌发生的途径有3条:腺瘤—腺癌途径(含锯齿状途径)、从无到有(*De Novo*)途径和炎症—癌症途径,其中最主要的是腺瘤—腺癌途径。

【病理】

据我国有关资料分析,国人结直肠癌中直肠癌的比例较欧美为高;但近年国内右半结肠癌发病率有增高趋势,而直肠癌发病率下降。

1. 病理形态 早期结直肠癌是指癌瘤局限于结直肠黏膜及黏膜下层,进展期结直肠癌则为肿瘤已侵入固有肌层。进展期结直肠癌病理大体分为肿块型、浸润型和溃疡型3型。

2. 组织学分类 常见的组织学类型有腺癌、腺鳞癌、梭形细胞癌、鳞状细胞癌和未分化癌等;腺癌最多见,其又包括筛状粉刺型腺癌、髓样癌、微乳头癌、黏液腺癌、锯齿状腺癌和印戒细胞癌等6个变型。

3. 临床病理分期 采用美国癌症联合委员会(AJCC)/国际抗癌联盟(UICC)提出的结直肠癌TNM分期系统,对结直肠癌进行病理学分期。改良的Dukes分期法将结直肠癌分为A、B、C、D四期。

4. 转移途径 本病的转移途径包括:①直接蔓延;②淋巴转移;③血行播散。

【临床表现】

本病男性发病率高于女性。我国结直肠肿瘤(包括结直肠癌和腺瘤)发病率从50岁开始明显上升,75~80岁达到高峰,然后缓慢下降。但30岁以下的青年结直肠癌并非罕见。

结直肠癌起病隐匿,早期常仅见粪便隐血阳性,随后可出现下列临床表现。

1. **排便习惯与粪便性状改变** 常为本病最早出现的症状。多表现为血便或粪便隐血阳性,出血量多少与肿瘤大小、溃疡深度等因素相关。有时表现为顽固性便秘,大便形状变细。也可表现为腹泻,或腹泻与便秘交替,粪质无明显黏液脓血,多见于右侧结直肠癌。

2. **腹痛** 多见于右侧结直肠癌。表现为右腹钝痛,或同时涉及右上腹、中上腹。因病变可使胃结肠反射加强,可出现餐后腹痛。结直肠癌并发肠梗阻时腹痛加重或为阵发性绞痛。

3. **直肠及腹部肿块** 多数直肠癌病人经指检可发现直肠肿块,质地坚硬,表面呈结节状,局部肠腔狭窄,指检后的指套上可有血性黏液。腹部肿块提示已届中晚期,其位置则取决于癌的部位。

4. **全身情况** 可有贫血、低热,多见于右侧结直肠癌。晚期病人有进行性消瘦、恶病质、腹腔积液等。右侧结直肠癌以全身症状、贫血和腹部包块为主要表现;左侧结直肠癌则以便血、腹泻、便秘和肠梗阻等症状为主。并发症见于晚期,主要有肠梗阻、肠出血及癌肿腹腔转移引起的相关并发症。

【实验室和其他检查】

1. **粪便隐血** 粪便隐血试验对本病的诊断虽无特异性,亦非确诊手段,但方法简便易行,可作为普查筛检或早期诊断的线索。

2. **结肠镜** 对结直肠癌具确诊价值。通过结肠镜能直接观察全结直肠肠壁、肠腔改变,并确定肿瘤的部位、大小,初步判断浸润范围,取活检可获确诊。早期结直肠癌的内镜下形态分为隆起型和平坦型。

结肠镜下黏膜染色可显著提高微小病变尤其是平坦型病变的发现率。采用染色放大结肠镜技术结合腺管开口分型有助于判断病变性质和浸润深度。超声内镜技术有助于判断结直肠癌的浸润深度,对结直肠癌的T分期准确性较高,有助于判定是否适合内镜下治疗。

3. **X线钡剂灌肠** 可作为结直肠肿瘤的辅助检查,但其诊断价值不如结肠镜检查。目前仅用于不愿肠镜检查、肠镜检查有禁忌或肠腔狭窄肠镜难以通过但需窥视狭窄近段结肠者。钡剂灌肠可发现结肠充盈缺损、肠腔狭窄、黏膜皱襞破坏等征象,显示癌肿部位和范围。

4. **CT结肠成像** 主要用于了解结直肠癌肠壁和肠外浸润及转移情况,有助于进行临床分期,以制订治疗方案,对术后随访亦有价值。但对早期诊断价值有限,且不能对病变活检,对细小或扁平病变存在假阴性、因粪便可出现假阳性等。

【诊断与鉴别诊断】

有高危因素的个体出现排便习惯与粪便性状改变、腹痛、贫血等症状时,应及早进行结肠镜检查。诊断主要依赖结肠镜检查和黏膜活检病理检查。早期结直肠癌病灶局限且深度不超过黏膜下层,不论有无局部淋巴结转移;病理呈高级别上皮内瘤变或腺癌。

右侧结直肠癌应注意和肠阿米巴病、肠结核、血吸虫病、阑尾病变、克罗恩病等鉴别。左侧结直肠癌则需与痔、功能性便秘、慢性细菌性痢疾、血吸虫病、溃疡性结肠炎、克罗恩病、直肠结肠息肉、憩室炎等鉴别。对年龄较大者近期出现下消化道症状或症状发生改变,切勿未经肠镜检查就轻易作出功能性疾病的诊断,以免漏诊结直肠癌。

【治疗】

治疗关键在于早期发现与早期诊断,以利于根治。

1. **外科治疗** 本病唯一根治方法是癌肿早期切除。对已有广泛癌转移者,如病变肠段已不能切除,可进行姑息手术缓解肠梗阻。对原发性肿瘤已行根治性切除、无肝外病变证据的肝转移病人,也可行肝叶切除术。

鉴于部分结直肠癌病人术前未能完成全结肠检查,存在第二处原发结直肠癌(异时癌)的风险,



对这些病人推荐术后3~6个月即行首次结肠镜检查。

2. 结肠镜治疗 结直肠腺瘤癌变和黏膜内的早期癌可经结肠镜用高频电凝切除、黏膜切除术(EMR)或内镜黏膜下剥离术(ESD),回收切除后的病变组织做病理检查,如癌未累及基底部则可认为治疗完成;如累及根部,则需追加手术,彻底切除有癌组织的部分。

对左半结肠癌形成肠梗阻者,可在内镜下安置支架,解除梗阻,一方面缓解症状,更重要的是有利于减少术中污染,增加I期吻合的概率。

3. 化疗 结直肠癌对化疗一般不敏感,早期癌根治后一般不需化疗。中晚期癌术后常用化疗作为辅助治疗。新辅助化疗可降低肿瘤临床分期,有助于手术切除肿瘤。氟尿嘧啶(5-FU)、亚叶酸(LV)、奥沙利铂(三药组成mFOLFOX6方案)是常用的化疗药物。

4. 放射治疗 主要用于直肠癌,术前放疗可提高手术切除率和降低术后复发率;术后放疗仅用于手术未能根治或术后局部复发者。术前与术后放疗相结合的“三明治疗法”,可降低II期或III期直肠癌和直肠乙状结肠癌病人局部复发风险,提高肿瘤过大、肿瘤已固定于盆腔器官病人的肿瘤切除率。

5. 免疫靶向治疗 抑制人类血管内皮生长因子(VEGF)的单克隆抗体(如贝伐单抗)、抑制表皮生长因子受体(EGFR)的单克隆抗体(如西妥昔单抗)可调控肿瘤生长的关键环节。该两种药物均已被批准用于晚期结直肠癌的治疗。

【预后】

预后取决于临床分期、病理组织学情况、早期诊断和手术能否根治等因素。外生性肿瘤和息肉样肿瘤病人的预后比溃疡性肿瘤和浸润性肿瘤要好;手术病理分期穿透肠壁的肿瘤侵袭的深度以及周围淋巴结扩散的程度是影响病人预后的重要因素;分化程度低的肿瘤比分化良好的肿瘤预后要差。

【预防】

结直肠癌具有明确的癌前疾病,且其发展到中晚期癌有相对较长时间,这为有效预防提供了机会。

首先,针对高危人群进行筛查以及早发现病变。通过问卷调查和粪便隐血试验等筛出高危者再行进一步检查,包括肛门指诊、乙状结肠镜和全结肠镜检查等。

其次,针对腺瘤一级预防和腺瘤内镜下摘除后的二级预防,可采取下列措施:①生活方式调整:加强体育锻炼,改善饮食结构,增加膳食纤维摄入,戒烟。②化学预防:高危人群(>50岁,特别是男性、有结直肠肿瘤或其他癌家族史、吸烟、超重,或有胆囊手术史、血吸虫病史等),可考虑用阿司匹林或COX-2抑制剂(如塞来昔布)进行预防,但长期使用需注意药物不良反应。对于低血浆叶酸者,补充叶酸可预防腺瘤初次发生(而非腺瘤摘除后再发);钙剂和维生素D则可预防腺瘤摘除后再发。③定期结肠镜检查:结肠镜下摘除结直肠腺瘤可预防结直肠癌发生,内镜术后仍需视病人情况定期复查肠镜,以及时切除再发腺瘤。④积极治疗炎症性肠病:控制病变范围和程度,促进黏膜愈合,有利于减少癌变。

(房静远)



第十章 功能性胃肠病

功能性胃肠病(functional gastrointestinal disorders, FGIDs)是一组慢性、反复发作的胃肠道症状、而无器质性改变的胃肠道功能性疾病,临床表现主要是胃肠道(包括咽、食管、胃、胆道、小肠、大肠、肛门)的相关症状,因症状特征而有不同命名。FGIDs与消化道动力紊乱、内脏高敏感性、黏膜和免疫功能改变、肠道菌群变化以及中枢神经系统处理功能异常有关,近年更重视肠-脑互动异常的机制。临床上,以功能性消化不良和肠易激综合征多见。

第一节 功能性消化不良

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是指由胃和十二指肠功能紊乱引起的餐后饱胀感、早饱、中上腹痛及中上腹烧灼感等症状,而无器质性疾病的一组临床综合征。FD是临床上最常见的一种功能性胃肠病。欧美国家的流行病学调查表明,普通人群中消化不良症状者占19%~41%,而我国的调查资料显示,FD占胃肠病专科门诊病人的50%左右。

【病因和发病机制】

病因和发病机制可能与下列多种因素有关。①胃肠动力障碍:包括胃排空延迟、胃十二指肠运动协调失常。②内脏感觉过敏:FD病人胃的感觉容量明显低于正常人。内脏感觉过敏可能与外周感受器、传入神经、中枢神经系统的调制异常有关,即脑-肠轴的功能异常。③胃对食物的容受性舒张功能下降:胃容受性由进餐诱发的迷走-迷走反射调控,并由胃壁的氮能神经的活动介导。胃容受性受损主要表现在胃内食物分布异常、近端胃储存能力下降、胃窦部存留食糜。这一改变常见于有早饱症状的病人。④胃酸分泌增加和胃、十二指肠对扩张、酸、其他腔内刺激的高敏感性:部分FD病人的临床症状酷似消化道溃疡,而且抑酸药物可取得较好的疗效。⑤幽门螺杆菌感染:尚无法确定幽门螺杆菌是否在FD的发病中发挥作用。⑥精神和社会因素:调查表明,FD病人存在个性异常,焦虑、抑郁积分显著高于正常人和十二指肠溃疡组。在FD病人生活中,特别是童年期应激事件的发生频率高于正常人和十二指肠溃疡病人,但精神因素的确切致病机制尚未阐明。

【临床表现】

主要症状包括餐后饱胀、早饱感、中上腹胀痛、中上腹灼热感、嗝气、食欲缺乏、恶心等。常以某一个或某一组症状为主,在病程中症状也可发生变化。起病多缓慢,呈持续性或反复发作,许多病人有饮食、精神等诱发因素。

中上腹痛为常见症状,常与进食有关,表现为餐后痛,亦可无规律性,部分病人表现为中上腹灼热感。

餐后饱胀和早饱常与进食密切相关。餐后饱胀是指正常餐量即出现饱胀感;早饱是指有饥饿感但进食后不久即有饱感。

不少病人同时伴有失眠、焦虑、抑郁、头痛、注意力不集中等精神症状。

【诊断与鉴别诊断】

(一) 诊断程序

在全面病史采集和体格检查的基础上,应先判断病人有无下列提示器质性疾病的“报警症状和体征”:45岁以上,近期出现消化不良症状;有消瘦、贫血、呕血、黑粪、吞咽困难、腹部肿块、黄疸等;消化

不良症状进行性加重。对有“报警症状和体征”者,必须进行全面检查直至找到病因。对年龄在45岁以下且无“报警症状和体征”者,可选择基本的实验室检查和胃镜检查。亦可先予经验性治疗2~4周观察疗效,对诊断可疑或治疗无效者有针对性地选择进一步检查。

需要鉴别的疾病包括:食管、胃和十二指肠的各种器质性疾病如消化性溃疡、胃癌等;各种肝、胆、胰疾病;由全身性或其他系统疾病引起的上消化道症状,如糖尿病、肾脏病、风湿免疫性疾病和精神神经性疾病等;药物引起的上消化道症状,如服用非甾体类抗炎药;其他功能性胃肠病和动力障碍性疾病,如胃食管反流病、肠易激综合征等。应注意,不少FD病人常同时有胃食管反流病、肠易激综合征及其他功能性胃肠病并存,临床上称之为症状重叠。

(二) 诊断标准

根据罗马IV标准,符合以下标准可诊断为FD。①存在以下1项或多项:餐后饱胀不适、早饱、中上腹痛、中上腹烧灼感症状;②呈持续或反复发作的慢性过程(症状出现至少6个月,近3个月症状符合以上诊断标准);③排除可解释症状的器质性疾病(包括胃镜检查)。

【治疗】

旨在缓解症状、提高病人的生活质量。

(一) 一般治疗

帮助病人认识和理解病情,建立良好的生活和饮食习惯,避免烟、酒及服用非甾体抗炎药。避免食用可能诱发病状的食物。注意根据病人不同特点进行心理治疗。生活要规律,保证充足的睡眠,保持良好的心态,适当参加运动和力所能及的体力活动。

(二) 药物治疗

目前尚无特效药物,主要是经验性治疗。

1. 适度抑制胃酸 适用于以上腹痛、灼热感为主要症状的病人,可选择 H_2 受体拮抗剂或质子泵抑制剂。这类药物起效快,对酸相关的症状如反酸、恶心、易饥饿等有一定缓解作用。可根据病人症状按需治疗,不宜长期使用消化性溃疡治疗的标准剂量。

2. 促胃肠动力药 促胃肠动力药物疗效显著优于安慰剂,一般适用于以餐后饱胀、早饱为主要症状的病人,且不良反应低。多潘立酮(每次10mg,3次/日)、莫沙必利(每次5mg,3次/日)或依托必利(每次50mg,3次/日)均可选用。对疗效不佳者,可联合使用抑酸药和促胃肠动力药。

3. 助消化药 消化酶制剂可作为治疗消化不良的辅助用药,改善与进餐相关的上腹胀、食欲差等症状。

4. 抗抑郁药 上述治疗疗效欠佳而伴随精神症状明显者可试用。常用的有三环类抗抑郁药如阿米替林、选择性抑制5-羟色胺再摄取的抗抑郁药如帕罗西汀等,宜从小剂量开始,注意药物的不良反应。此类药物起效慢,应向病人耐心解释,提高病人依从性,以免病人对药物产生怀疑而影响效果。

【预后】

FD的症状可以反复、间断性发作,一般认为社会心理负担越重、疑病者,症状越不容易消失。

第二节 肠易激综合征

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种以腹痛伴排便习惯改变为特征而无器质性病变的常见功能性肠病。在欧美国家成人患病率为10%~20%,我国为10%左右。病人以中青年居多,男女比例约1:2,有家族聚集倾向。

【病因和发病机制】

是多因素共同作用的结果,病理生理机制涉及:①胃肠动力学异常:结肠电生理研究显示IBS以便秘、腹痛为主者3次/分的慢波频率明显增加。腹泻型IBS高幅收缩波明显增加。对各种生理性和非生理性刺激(如进食、肠腔扩张、肠内容物以及某些胃肠激素)的动力学反应过强,并呈反复发作过



程。②内脏高敏感性:直肠气囊充气试验表明,IBS 病人充气疼痛阈值明显低于对照组。大量研究发现,IBS 病人对胃肠道充盈扩张、肠平滑肌收缩等生理现象敏感性增强,易产生腹胀腹痛。胃肠动力学异常和内脏高敏感性可能是 IBS 的核心发病机制。③中枢神经系统对肠道刺激的感知异常和脑-肠轴调节异常:IBS 病人存在中枢神经系统的感觉异常和调节异常,IBS 可以被认为是对脑-肠系统的超敏反应,包括对肠神经系统和中枢神经系统。其中,5-HT、胆囊收缩素、生长抑素、胃动素等胃肠激素可能在胃肠道动力和感觉调节中发挥作用。④肠道感染:越来越多的临床研究表明,IBS 可能是急慢性感染性胃肠道炎症后的结果之一,其发病与感染的严重性及应用抗生素时间均有一定相关性。⑤肠道微生态失衡:IBS-D 病人乳酸菌、脱硫弧菌和双歧杆菌数量明显减少,而 IBS-C 病人韦荣球菌数目增加。但是肠道微生态参与 IBS 发病的具体机制仍待进一步研究。⑥精神心理障碍:大量调查表明,IBS 病人焦虑、抑郁积分显著高于正常人,应激事件发生频率亦高于正常人,对应激反应更敏感和强烈。

【临床表现】

起病隐匿,症状反复发作或慢性迁延,病程可长达数年至数十年,但全身健康状况却不受影响。精神、饮食等因素常诱使症状复发或加重。最主要的临床表现是腹痛、排便习惯和粪便性状的改变。

几乎所有 IBS 病人都有不同程度的腹痛,部位不定,以下腹和左下腹多见,排便或排气后缓解。极少有睡眠中痛醒者。

腹泻型 IBS 常排便较急,粪便呈糊状或稀水样,一般每日 3~5 次左右,少数严重发作期可达 10 余次,可带有黏液,但无脓血。部分病人腹泻与便秘交替发生。便秘型 IBS 常有排便困难,粪便干结、量少,呈羊粪状或细杆状,表面可附黏液。常伴腹胀、排便不净感,部分病人同时有消化不良症状和失眠、焦虑、抑郁、头晕、头痛等精神症状。

一般无明显体征,可在相应部位有轻压痛,部分病人可触及腊肠样肠管,直肠指检可感到肛门痉挛、张力较高,可有触痛。

【诊断与鉴别诊断】

(一) 诊断

在缺乏可解释症状的形态学改变和生化异常基础上,反复发作的腹痛,近 3 个月内发作至少每周 1 次,伴下面 2 项或者 2 项以上症状:①与排便相关;②症状发生伴随排便次数改变;③症状发生伴随粪便性状(外观)改变。诊断前症状出现至少 6 个月,近 3 个月符合以上诊断。

以下症状不是诊断所必备,但属常见症状,这些症状越多越支持 IBS 的诊断:①排便频率异常(每天排便>3 次或每周<3 次);②粪便性状异常(块状/硬便或稀水样便);③粪便排出过程异常(费力、急迫感、排便不尽感);④黏液便;⑤胃肠胀气或腹部膨胀感。西方国家便秘型多见,我国则以腹泻型为主。

(二) 鉴别诊断

在详细询问病史基础上,应分别与引起腹痛和腹泻/便秘的疾病进行鉴别,要注意与乳糖不耐受症及药物不良反应引起的便秘鉴别。对于存在警报症状的病人不宜轻易诊断 IBS,这些警报症状包括体重下降、持续性腹泻、夜间腹泻、粪便中带血、顽固性腹胀、贫血、低热等,特别是 50 岁以上出现新发症状者要高度警惕器质性疾病。

【治疗】

旨在改善病人症状,提高生活质量、消除顾虑。

(一) 一般治疗

了解促发因素,并设法予以去除;指导病人建立良好的生活习惯及饮食结构,避免诱发症状的食物。告知病人 IBS 的性质,解除病人顾虑。对伴有失眠、焦虑者可适当给予镇静药。

(二) 对症治疗

1. 腹痛

(1) 解痉药:匹维溴铵为选择性作用于胃肠道平滑肌的钙拮抗药,能够缓解平滑肌痉挛,还可以



降低内脏高敏感性,对腹痛亦有一定疗效,且不良反应少,用法为每次 50mg,3 次/日。阿托品、莨菪碱类、颠茄合剂等抗胆碱药物可作为缓解腹痛的短期对症治疗,不适于长期用药。

(2) 调节内脏感觉的药物:5-HT₃ 选择性拮抗剂阿洛司琼、雷莫司琼可以改善病人腹痛症状,减少大便次数。5-HT₄ 受体激动剂普卡必利可减轻病人腹痛、腹胀症状,使排便通畅。

2. 腹泻 腹泻病人可根据病情适当选用止泻药。洛哌丁胺或地芬诺酯止泻效果好,适用于腹泻症状较重者,但不宜长期使用。轻症者宜使用吸附止泻药如蒙脱石散、药用炭等。

3. 便秘

(1) 泻药:对以便秘为主的病人,宜使用作用温和的轻泻剂,常用的渗透性轻泻剂如聚乙二醇、乳果糖或山梨醇,容积性泻药如甲基纤维素等也可选用。

(2) 促动力药:此类药物如莫沙必利、依托比利等,能够促进小肠和结肠蠕动。马来酸曲美布汀是消化道双向调节剂,对各种类型的 IBS 症状都有较好的效果。

4. 抗抑郁药 详见本章第一节。

5. 肠道微生态制剂 如双歧杆菌、乳酸杆菌、酪酸菌等制剂,可纠正肠道菌群失调,对腹泻、腹胀有一定疗效。

(三) 心理和行为疗法

症状严重而顽固,经一般治疗和药物治疗无效者应考虑予以心理行为治疗,包括心理治疗、认知疗法、催眠疗法和生物反馈疗法等。

【预后】

IBS 呈良性过程,症状可反复或间歇发作,影响生活质量,但一般不会严重影响全身情况。

(王 敏)



第十一章 病毒性肝炎

病毒性肝炎是指由嗜肝病毒所引起的肝脏感染性疾病,病理学上以急性肝细胞坏死、变性和炎症反应为特点。临床表现差异很大,包括无症状和亚临床型(隐性感染)、自限性的急性无黄疸型和黄疸型肝炎,慢性肝炎以及少数发展为重症肝炎、肝衰竭。其他非嗜肝病毒,如 EB 病毒、巨细胞病毒(CMV)等感染后,也可以造成肝功能损伤,不纳入本节。

【病因和发病机制】

病毒性肝炎的病因至少有五种:

1. 甲型肝炎病毒(HAV) 为 RNA 病毒,通过粪-口途径由不洁食物、饮水等传播,潜伏期 2~6 周,以儿童和青年多见。

2. 乙型肝炎病毒(HBV) 为分子量较小的 DNA 病毒,主要经血(如不安全注射等)、母婴及性接触等途径传播,潜伏期 1~6 个月,各组人群均可见,全球逾 2 亿人为慢性 HBV 感染者,目前我国感染携带率约 7%。HBV 是我国感染携带率最高的肝炎病毒;根据基因差异,HBV 可分为 8 个基因型(A~H 型),我国以 B 型和 C 型多见。

3. 丙型肝炎病毒(HCV) 为 RNA 病毒,主要经血液传播,性接触和母婴途径有较高的感染风险,潜伏期 1~6 个月,易变异,是慢性化最高的肝炎病毒;根据核苷酸序列同源程度,可将 HCV 分为 6 个(1~6)基因型,各型又由若干亚型(a、b、c)组成,如 1a、1b、2a、2b、3a、3b 等,基因型分布具有明显地域性。我国以 1b 型和 2a 型为主。

4. 丁型肝炎病毒(HDV) 为 RNA 病毒,分子量较小、有缺陷,不能单独感染致病,必须在 HBV-DNA 病毒的辅助下才能复制增殖,即 HDV 的感染需同时或先有 HBV-DNA 病毒感染的基础,主要通过血源传播,潜伏期 1~6 个月,各组人群均可见。

5. 戊型肝炎病毒(HEV) 也为 RNA 病毒,主要经粪-口途径由不洁食物、饮水等传播,潜伏期 2~8 周,儿童和成人易感。

嗜肝病毒引起肝细胞的损伤,主要包括感染者的免疫应答因素和病毒因素。肝炎病毒进入肝脏后,激活机体的免疫反应,细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)可直接作用于肝细胞,也可分泌多种细胞因子如肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、干扰素 γ (IFN- γ)等,引起肝细胞死亡;病毒感染后,肝组织局部的炎症细胞(中性粒细胞、巨噬细胞等)浸润可导致组织损害。HAV、HBV 所致的肝脏损伤主要就是由免疫应答所致。其他嗜肝病毒除了免疫应答的因素外,还有病毒本身也对肝细胞造成损害。

HBV、HCV 感染慢性化的机制主要由于宿主的免疫应答减弱、免疫耐受形成,也与病毒分子变异和分泌相关分子,使其逃避机体的免疫反应有关。

【临床表现和分型】

甲型肝炎和戊型肝炎起病急,前期常有发热、畏寒、腹痛、恶心等症状,继而出现明显厌食、乏力、尿色加深如浓茶、皮肤巩膜黄染,黄疸出现 3~5 天后,上述症状逐渐缓解。孕妇和老人罹患戊型肝炎,易发展为重症肝炎、肝衰竭,表现为极度乏力、食欲缺乏,黄疸进行性加深(总胆红素常 $>171\mu\text{mol/L}$),凝血酶原时间显著延长,并发肝性脑病、肾衰竭和消化道出血等。

HBV、HCV 感染人体后可造成急性肝炎、慢性肝炎和无症状携带者,少数可发生重症肝炎、肝衰竭。急性期的症状为乏力、厌食、尿色加深、肝区疼痛;慢性肝炎大多为非特异性症状,如乏力、腹胀、右上腹隐痛、学习或工作精力减退等。慢性肝炎如持续进展,可发展至肝硬化(本篇第十五章),出现

肝脏储备功能下降和门静脉高压的相关症状。部分 HBV 或 HCV 携带者,虽有病毒感染的标志,但无明显临床症状和生化指标的异常,称为无症状携带者。

HDV 是与 HBV 重叠或协同感染的,可使病人的肝炎病情复发或加重。

临床分型:

1. 急性期 ①急性黄疸型;②急性无黄疸型。

2. 重症肝炎 ①急性肝衰竭,起病 2 周内发生肝衰竭;②亚急性肝衰竭,发病 15 天至 26 周内出现肝衰竭症状;③慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF),是在慢性肝病基础上出现的急性肝衰竭;④慢性肝衰竭,在肝硬化基础上逐渐发生肝衰竭。

3. 慢性期 主要见于部分 HBV 和 HCV 感染者,①慢性肝炎;②合并肝硬化。

【实验室和辅助检查】

1. 病原血清学检查 HAV、HEV 感染时,如 IgM 抗体(抗-HAV IgM 和抗-HEV IgM)阳性,提示现症感染(如初次阴性,可间隔 1~2 周复查),如 IgG 抗体阳性,则提示既往感染,或本次感染的恢复期。

HBV 感染相关的血清学标志物包括 HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe、抗-HBc 和抗-HBc-IgM。HBsAg 阳性表示 HBV 感染;抗-HBs 为保护性抗体,其阳性表示对 HBV 有免疫力,见于乙肝康复及接种乙肝疫苗者;抗-HBc IgM 阳性多见于急性乙肝及慢性乙肝急性发作;血清中很难检测到 HBeAg,但可检出抗-HBc,只要感染过 HBV,无论病毒是否被清除,此抗体多为阳性。

血清中抗-HCV 阳性者,提示已有 HCV 的感染;应进一步检测 HCV-RNA,以确定是否为现症感染。血清抗-HCV 滴度越高,HCV-RNA 检出的可能性越大。

HDV 感染后,血清可检测出 HDAg 或 HDV-RNA,或抗-HD、抗-HD IgM。

HBV、HCV 和 HDV 感染时,可从血中检测到病毒分子(HBV-DNA、HCV-RNA 和 HDV-RNA)的复制滴度。

2. 肝功能生化指标 常见 ALT、AST 明显升高,也可见总胆红素、直接胆红素增高;胆汁淤积型病人可见总胆汁酸和碱性磷酸酶增高;重症肝炎、肝衰竭时,有凝血酶原时间延长、凝血酶原活动度下降和清蛋白浓度降低。

3. 影像学检查 超声、CT 或 MRI 在炎症期可见肝脏均匀性肿胀、脾脏轻度肿大;在肝纤维化、肝硬化阶段,常见肝脏表面不均匀呈波浪状甚至结节状,脾脏中重度肿大,可见食管和(或)胃底静脉曲张,失代偿期肝硬化可见腹腔积液。

4. 病理学检查 各种病毒性肝炎的基本病理变化是相同的,其特点包括:①肝细胞变性、坏死;②炎症和渗出反应;③肝细胞再生;④慢性化时不同程度的肝纤维化。

轻症感染可见肝细胞气球样变性、点状坏死,或灶性坏死、融合性坏死,Kupffer 细胞增生,汇管区炎症细胞浸润,或伴有淤胆;病变严重时,可在汇管区(1 区)和中央静脉(3 区)及两者之间(2 区)形成带状坏死,即桥接坏死(bridging necrosis)。慢性肝炎时,可见肝小叶周围碎屑样坏死、淋巴细胞和单核细胞聚集、浸润,常见毛玻璃样肝细胞,胆管上皮细胞肿胀、排列不规则。不同程度的肝纤维化、肝硬化,则是慢性肝病的共同病理改变,如慢性乙型肝炎和慢性丙型肝炎。

【诊断与鉴别诊断】

诊断需根据流行病学、症状、体征、肝生化检查、病原学和血清学检查,结合病人的具体情况和动态变化进行综合分析,必要时可行肝活检组织检查。病毒性肝炎的诊断要求:①病因诊断;②临床类型诊断。如:病毒性肝炎,甲型,急性黄疸型;病毒性肝炎,乙型,慢加急性肝衰竭。

急性病毒性肝炎需要与药物性或中毒性肝损伤区别,主要根据流行病学史、服药或接触毒物史和血清学标志进行鉴别;慢性肝炎需要与自身免疫性肝病、Wilson 病、脂肪性肝病、药物或职业中毒性肝病以及肝癌相鉴别。

【治疗】

病毒性肝炎病因不同,临床表现多样,变化较多,治疗要根据不同类型、不同病期区别对待。



1. 一般治疗 ①休息:急性肝炎早期,应住院或留家隔离治疗休息;慢性肝炎应适当休息,病情好转后应注意动静结合,恢复期逐渐增加活动,但仍需避免过劳。②饮食与营养:急性肝炎者食欲缺乏,应进易消化、富含维生素的清淡饮食;若食欲明显减退且有恶心呕吐者,可短期静脉滴注 10% ~ 20% 的葡萄糖液、维生素和电解质等。肝炎病人禁止饮酒。

2. 保肝治疗 肝功能异常者,可适当选用还原型谷胱甘肽、甘草酸制剂、双环醇、维生素 E 等抗炎、减轻过氧化损伤等药物。伴有肝内胆汁淤积的病人,可选用熊去氧胆酸、腺苷蛋氨酸等。

3. 抗病毒治疗 甲型肝炎和戊型肝炎,不需要抗病毒治疗;HDV 与 HBV 协同感染所致急性肝炎时,无需抗病毒处理,与 HBV 叠加感染造成慢性肝炎加重时,可试用干扰素($\text{IFN}\alpha$)。

HBV 感染所致的急性乙肝,一般不需要抗病毒治疗,但出现以下情况之一可使用抗病毒治疗,以降低慢性化发生:①HBV-DNA $>2000\text{U/ml}$ (相当于 10^4 拷贝/ml);②感染时间 >4 周,而 HBV-DNA 及 HBsAg 仍未阴转者;③若能行基因分型,C 基因型及 D 基因型者需抗病毒治疗。

HBV 感染所致的慢性乙肝,常需要抗病毒治疗,其指征为:① HBeAg 阳性病人,HBV-DNA $\geq 20\,000\text{U/ml}$ (相当于 10^5 拷贝/ml);HBeAg 阴性病人,HBV-DNA $\geq 2000\text{U/ml}$ (相当于 10^4 拷贝/ml);②ALT 水平一般要求 ALT 持续升高 $\geq 2\times\text{ULN}$;③肝硬化,无论有无病毒复制。

乙肝抗病毒药物主要有核苷类似物(如替诺福韦、恩替卡韦、替比夫定、拉米夫定等)和干扰素[如普通干扰素 α ($\text{IFN}\alpha$)和聚乙二醇干扰素(Peg $\text{IFN}\alpha$)]。对于初治乙肝病人,优先推荐选用恩替卡韦、替诺福韦或长效干扰素(Peg $\text{IFN}\alpha$)。

针对 HCV 的感染,无论急慢性丙肝,所有 HCV-RNA 阳性病人均应抗病毒治疗。丙肝抗病毒药物和方案主要包括:①直接抗病毒药物(direct-acting antiviral agents, DAA),如索非布韦、达卡他韦、维帕他韦等;②PR 方案,即聚乙二醇干扰素(Peg $\text{IFN}\alpha$)联合利巴韦林(ribavirin);③DAA 联合 PR 方案。以口服 DAA 方案首选。

无论是乙肝还是丙肝,一旦进入肝硬化阶段,则禁用干扰素抗病毒治疗。

4. 人工肝或者肝移植 对各型重症肝炎病人,可以运用人工肝或者肝移植进行治疗。

【预后和预防】

甲型肝炎和戊型肝炎均为自限性疾病,不发展为慢性,预后大都良好;但孕妇和老人的戊型肝炎易发展为重症肝炎,病死率可达 20%。

乙型肝炎慢性化率约为 10%,全球逾 2 亿人为慢性 HBV 感染者。病人肝硬化的年发生率为 2% ~ 10%,失代偿期肝硬化 5 年生存率为 14% ~ 35%。肝硬化病人 HCC 年发生率为 3% ~ 6%。HDV 的感染可加重乙肝的病情。

丙型肝炎慢性化率为 55% ~ 85%。感染 HCV 时年龄在 40 岁以上、男性、嗜酒(50g/d 以上)、合并感染 HIV 并导致免疫功能低下者,可促进疾病进展。一旦发展成为肝硬化,丙肝相关的肝癌年发生率为 2% ~ 4%。自从 DAA 治疗方案应用后,慢性丙肝的临床预后显著改善。

针对 HAV、HBV 和 HEV 的感染,已有相关的疫苗注射可以预防;但目前尚无针对 HCV 和 HDV 感染的预防疫苗。避免与感染者的过度接触、避免医源性传播(不规范使用注射器、血制品等)、避免性乱交,都是预防肝炎的有效措施。

(杨长青)



第十二章 脂肪性肝病



脂肪性肝病(fatty liver disease, FLD)是以肝细胞脂肪过度贮积和脂肪变性为特征的临床病理综合征。肥胖、饮酒、糖尿病、营养不良、部分药物、妊娠以及感染等是 FLD 发生的危险因素。根据组织学特征,将 FLD 分为脂肪肝和脂肪性肝炎;根据有无长期过量饮酒的病因,又分为非酒精性脂肪性肝病和酒精性脂肪性肝病。

第一节 非酒精性脂肪性肝病

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是指除外酒精和其他明确的肝损害因素所致的,以肝脏脂肪变性为主要特征的临床病理综合征,包括非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver, NAFL)也称单纯性脂肪肝,以及由其演变的脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)、脂肪性肝纤维化、肝硬化甚至肝癌。NAFLD 现已成为西方国家和我国最常见的肝脏疾病。

【病因和发病机制】

NAFLD 的病因较多,高能量饮食、含糖饮料、久坐少动等生活方式,肥胖、2 型糖尿病、高脂血症、代谢综合征等单独或共同成为 NAFLD 的易感因素。

“多重打击”学说可以解释部分 NAFLD 的发病机制。第一次打击主要是肥胖、2 型糖尿病、高脂血症等伴随的胰岛素抵抗,引起肝细胞内脂质过量沉积;第二次打击是脂质过量沉积的肝细胞发生氧化应激和脂质过氧化,导致线粒体功能障碍、炎症因子的产生,肝星状细胞的激活,从而产生肝细胞的炎症、坏死;内质网应激、肝纤维化也加重疾病的进展;肠道菌群紊乱也与 NAFLD 的发生相关,如高脂饮食会减少菌群多样性,减低普氏菌属数量,增加厚壁菌门与拟杆菌门的比率,升高了肠道能量的吸收效率;此外,遗传背景、慢性心理应激、免疫功能紊乱,在 NAFLD 的发生发展中也有一定的作用。

【病理】

NAFLD 的病理改变以大泡性或非大泡性为主的肝细胞脂肪变性为特征。根据肝内脂肪变、炎症和纤维化的程度,将 NAFLD 分为单纯性脂肪性肝病、脂肪性肝炎,后者可进展为病变程度更为严重的脂肪性肝纤维化、肝硬化甚至肝癌。

单纯性脂肪性肝病:肝小叶内>30%的肝细胞发生脂肪变,以大泡性脂肪变性为主,根据脂肪变性在肝脏累及的范围,可将脂肪性肝病分为轻、中、重三型。不伴有肝细胞的炎症、坏死及纤维化。

脂肪性肝炎(NASH):腺泡 3 区出现气球样肝细胞,腺泡点灶状坏死,门管区炎症伴(或)门管区周围炎症。腺泡 3 区出现窦周/细胞周纤维化,可扩展到门管区及其周围,出现局灶性或广泛的桥接纤维化。

【临床表现】

NAFLD 起病隐匿,发病缓慢,常无症状。少数病人可有乏力、右上腹轻度不适、肝区隐痛或上腹胀痛等非特异症状。严重 NASH 可出现黄疸、食欲缺乏、恶心、呕吐等症状,部分病人可有肝大。NAFLD 发展至肝硬化失代偿期,临床表现与其他原因所致肝硬化相似。

【实验室和其他检查】

1. 实验室检查 单纯性脂肪性肝病时,肝功能基本正常,或有 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT)轻度升

高;NASH时,多见血清转氨酶和 γ -GT水平升高,通常以ALT升高为主。部分病人血脂、尿酸、转铁蛋白和空腹血糖升高或糖耐量异常。

2. 影像学检查 超声诊断脂肪性肝病的准确率高达70%~80%左右;利用超声在脂肪组织中传播出现显著衰减的特征,也可定量肝脂肪变程度。CT平扫肝脏密度普遍降低,肝/脾CT平扫密度比值 ≤ 1 可明确脂肪性肝病的诊断,根据肝/脾CT密度比值还可判断脂肪性肝病的程度。质子磁共振波谱是无创定量肝脏脂肪的最优方法。

3. 病理学检查 肝穿刺活组织检查是确诊NAFLD的主要方法,对鉴别局灶性脂肪性肝病与肝肿瘤、某些少见疾病如血色病、胆固醇酯贮积病和糖原贮积病等有重要意义,也是判断预后的最敏感和特异的方法。

【诊断与鉴别诊断】

临床诊断标准为:凡具备下列第1~5项和第6或第7项中任何一项者即可诊断为NAFLD。①有易患因素:肥胖、2型糖尿病、高脂血症等。②无饮酒史或饮酒折合乙醇量男性每周 $<140\text{g}$,女性每周 $<70\text{g}$ 。③除外病毒性肝炎、药物性肝病、全胃肠外营养、肝豆状核变性和自身免疫性肝病等可导致脂肪肝的特定疾病。④除原发疾病的临床表现外,可有乏力、肝区隐痛、肝脾大等症状及体征。⑤血清转氨酶或 γ -GT、转铁蛋白升高。⑥符合脂肪性肝病的影像学诊断标准。⑦肝组织学改变符合脂肪性肝病的病理学诊断标准。

【治疗】

(一) 病因治疗

针对病因的治疗,如治疗糖尿病、高脂血症,对多数单纯性脂肪性肝病和NASH有效。生活方式的改变,如健康饮食、体育运动,在NAFLD的治疗中至关重要。对于肥胖的NAFLD病人,减重3%~5%可改善肝脂肪变,减重7%~10%能够改善肝脏酶学和组织学的异常。

(二) 药物治疗

单纯性脂肪性肝病一般无需药物治疗,通过改变生活方式即可。对于NASH特别是合并进展性肝纤维化病人,使用维生素E、甘草酸制剂、多烯磷脂酰胆碱等,可减轻脂质过氧化。胰岛素受体增敏剂如二甲双胍、吡格列酮可用于合并2型糖尿病的NAFLD病人;伴有血脂高的NAFLD可在综合治疗的基础上应用降血脂药物,但需要检测肝功能,必要时联合用保肝药;肠道益生菌,可减少内毒素的产生和能量的过度吸收。

(三) 其他治疗

对改变生活方式和药物治疗无反应者,可通过减重手术进行治疗。对NASH伴有严重代谢综合征病人,也可行粪菌移植。

(四) 病人教育

1. 控制饮食、增加运动,是治疗肥胖相关NAFLD的最佳措施。减肥过程中应使体重平稳下降,注意监测体重及肝功能。

2. 注意纠正营养失衡,禁酒,不宜乱服药,在服降血脂药物期间应遵医嘱定期复查肝功能。

【预后】

单纯性脂肪性肝病如积极治疗,可完全恢复。脂肪性肝炎如能及早发现、积极治疗,多数能逆转。部分脂肪性肝炎可发展为肝硬化甚至肝癌,其预后与病毒性肝炎后肝硬化、酒精性肝硬化相似。

第二节 酒精性肝病

酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)是由于大量饮酒所致的肝脏疾病。其疾病谱包括酒精性肝炎、酒精性脂肪肝、酒精性肝纤维化和肝硬化,可发展至肝癌。本病在欧美国家多见,近年我国的发病率也有上升,我国部分地区成人的酒精性肝病患病率为4%~6%。



【病因和发病机制】

乙醇损害肝脏可能涉及下列多种机制:①乙醇的中间代谢物乙醛是高度反应活性分子,能与蛋白质结合形成乙醛-蛋白加合物,后者不仅对肝细胞有直接损伤作用,而且可以作为新抗原诱导细胞及体液免疫反应,导致肝细胞受免疫反应的攻击;②乙醇代谢的耗氧过程导致小叶中央区缺氧;③乙醇在肝细胞微粒体的乙醇氧化途径中产生活性氧,导致肝损伤;④大量饮酒可致肠道菌群失调、肠道屏障功能受损,引起肠源性内毒素血症,加重肝脏损伤;⑤长期大量饮酒病人血液中酒精浓度过高,肝内血管收缩、血流和氧供减少,且酒精代谢时氧耗增加,导致肝脏微循环障碍和低氧血症,肝功能进一步恶化。

增加酒精性肝病发生的危险因素有:①饮酒量及时间:一般认为,短期反复大量饮酒可发生酒精性肝炎;平均每日乙醇摄入 40g, >5 年可发展为慢性酒精性肝病;②遗传易感因素:被认为与酒精性肝病的发生密切相关,但具体的遗传标记尚未确定;③性别:同样的酒摄入量女性比男性易患酒精性肝病,与女性体内乙醇脱氢酶(ADH)含量较低有关;④其他肝病:如 HBV 或 HCV 感染可增加酒精性肝病发生的危险性,并可使酒精性肝损害加重;⑤肥胖:是酒精性肝病的独立危险因素;⑥营养不良。

【病理】

酒精性肝病病理学改变主要为大泡性或小泡性为主伴小泡性的混合性肝细胞脂肪变性。依据病变肝组织是否伴有炎症反应和纤维化,可分为酒精性脂肪肝、酒精性肝炎、酒精性肝纤维化和酒精性肝硬化。

酒精性脂肪肝:乙醇所致肝损害首先表现为肝细胞脂肪变性,轻者散在单个肝细胞或小片状肝细胞受累,主要分布在小叶中央区,进一步发展呈弥漫分布。根据脂肪变性范围可分为轻、中和重度。肝细胞无炎症、坏死,小叶结构完整。

酒精性肝炎、肝纤维化:肝细胞坏死、中性粒细胞浸润、小叶中央区肝细胞内出现酒精性透明小体(Mallory 小体)为酒精性肝炎的特征,严重的出现融合性坏死和(或)桥接坏死。窦周/细胞周纤维化和中央静脉周围纤维化,可扩展到门管区,中央静脉周围硬化性玻璃样坏死,局灶性或广泛的门管区星芒状纤维化,严重的出现局灶性或广泛的桥接纤维化。

酒精性肝硬化:肝小叶结构完全毁损,代之以假小叶形成和广泛纤维化,大体形态为小结节性肝硬化。根据纤维间隔是否有界面性肝炎,分为活动性和静止性。

【临床表现】

临床表现一般与饮酒的量和嗜酒的时间长短有关,病人可在长时间内没有任何肝脏的症状和体征。

酒精性肝炎临床表现与组织学损害程度相关。常发生在近期(数小时至数周)大量饮酒后,出现全身不适、食欲缺乏、恶心呕吐、乏力、肝区疼痛等症状。可有低热,黄疸,肝大并有触痛。严重者可发生急性肝衰竭。

酒精性脂肪肝常无症状或症状轻微,可有乏力、食欲缺乏、右上腹隐痛或不适,肝脏有不同程度的肿大。

酒精性肝硬化临床表现与其他原因引起的肝硬化相似,可伴有慢性酒精中毒的表现,如精神神经症状、慢性胰腺炎等。

部分嗜酒者停止饮酒后可出现戒断症状,表现为四肢发抖、出汗、失眠、兴奋、躁动、乱语;戒断症状严重者如果不及时抢救,也可能导致死亡。

【实验室和其他检查】

1. 实验室检查 酒精性脂肪肝可有血清 AST、ALT 轻度升高。酒精性肝炎 AST 升高比 ALT 升高明显,AST/ALT 常大于 2,但 AST 和 ALT 值很少大于 500U/L,否则,应考虑是否合并有其他原因引起的肝损害。 γ -GT 常升高,TB、PT 和平均红细胞容积(MCV)等指标也可有不同程度的改变,联合检测有助于诊断酒精性肝病。

2. 影像学检查 同本章第一节。

3. 病理学检查 肝活组织检查是确定酒精性肝病及分期分级的可靠方法,是判断其严重程度和预后的重要依据。但很难与其他病因引起的肝损害鉴别。

【诊断与鉴别诊断】

饮酒史是诊断酒精性肝病的必备依据,应详细询问病人饮酒的种类、每日摄入量、持续饮酒时间和饮酒方式等。目前酒精摄入的安全阈值尚有争议。我国现有的酒精性肝病诊断标准为:长期饮酒史(>5年),折合酒精量男性 $\geq 40\text{g/d}$,女性 $\geq 20\text{g/d}$;或2周内有大量饮酒史,折合酒精量 $> 80\text{g/d}$ 。酒精量换算公式为:酒精量(g)=饮酒量(ml) \times 酒精含量($\%$) $\times 0.8$ 。

酒精性肝病的诊断思路为:①是否存在肝病;②肝病是否与饮酒有关;③是否合并其他肝病;④如确定为酒精性肝病,则其临床病理属哪一阶段;可根据饮酒史、临床表现及有关实验室及其他检查进行分析,必要时可肝穿刺活检组织学检查。

本病应与非酒精性脂肪性肝病、病毒性肝炎、药物性肝损害、自身免疫性肝病等其他肝病及其他原因引起的肝硬化进行鉴别。酒精性肝病和慢性病毒性肝炎关系密切,慢性乙型、丙型肝炎病人对酒敏感度增高,容易发生酒精性肝病;反之,酒精性肝病病人对病毒性肝炎易感性也增加。

【治疗】

1. 病人教育 戒酒是治疗酒精性肝病病人最重要的措施。戒酒能显著改善各个阶段病人的组织学改变和生存率,并可减轻门静脉压力及减缓向肝硬化发展的进程。因此,对酒精性肝病病人,应劝其及早戒酒。

2. 营养支持 长期嗜酒者,酒精取代了食物所提供的热量,故蛋白质和维生素摄入不足而引起营养不良。所以酒精性肝病病人需要良好的营养支持,在戒酒的基础上应给予高热量、高蛋白、低脂饮食,并补充多种维生素(如维生素B、C、K及叶酸)。

3. 药物治疗 多烯磷脂酰胆碱可稳定肝窦内皮细胞膜和肝细胞膜,降低脂质过氧化,减轻肝细胞脂肪变性及其伴随的炎症和纤维化。美他多辛可加快乙醇代谢。N-乙酰半胱氨酸能补充细胞内谷胱甘肽,具有抗氧化作用。糖皮质激素用于治疗酒精性肝病尚有争论,但对重症酒精性肝炎可缓解症状,改善生化指标。其他药物,如S-腺苷蛋氨酸、甘草酸制剂也有一定疗效。酒精戒断症状严重者,除对症处理外,可考虑应用纳洛酮、苯二氮草类镇静剂,医护人员和家人要给予鼓励和关心,帮助病人戒酒。

4. 肝移植 严重酒精性肝硬化病人可考虑肝移植,但要求病人肝移植前戒酒3~6个月,并且无严重的其他脏器的酒精性损害。

【预后】

酒精性脂肪肝一般预后良好,戒酒后可部分恢复。酒精性肝炎如能及时治疗 and 戒酒,大多可恢复。若不戒酒,酒精性脂肪肝可直接或经酒精性肝炎阶段发展为酒精性肝硬化。主要死亡原因为肝衰竭及肝硬化相关并发症。

(杨长青)

第十三章 自身免疫性肝病



自身免疫性肝病主要包括自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)、原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)、原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)及这三种疾病中任何两者兼有的重叠综合征;近年来 IgG4 相关性肝胆疾病也被归为此类。其共同特点是,在肝脏出现病理性炎症损伤的同时,血清中可发现与肝脏有关的自身抗体。

遗传易感性是自身免疫性肝病的主要因素,在此基础上病毒感染、药物和环境因素可能是促发因素,调节型 T 细胞(T regulation cell, Treg)数量及功能的失衡是病人免疫紊乱的主要机制之一。

第一节 自身免疫性肝炎

自身免疫性肝炎由机体对肝细胞产生自身抗体及 T 细胞介导的自身免疫应答所致。

【病因和发病机制】

在 AIH 发病机制中主要的自身抗原为去唾液酸糖蛋白受体(ASGP-R)和微粒体细胞色素 P450 II D6。自身反应性 T 细胞及其抗原提呈细胞是 AIH 发病的另一必要条件。补体系统和趋化因子也参与了 AIH 的体液免疫损伤机制。

【临床表现】

女性多发,男女比例为 1:4,好发于 30~50 岁。大部分 AIH 病人起病缓慢,轻者甚至无症状,病变活动时乏力、腹胀、食欲缺乏、瘙痒、黄疸等症状。早期肝大伴压痛,常有脾大、蜘蛛痣等。约 25% 病人可有急性发作过程。

活动期 AIH 常有肝外表现,如持续发热、急性游走性大关节炎及多形性红斑等。该病可重叠其他自身免疫性疾病,如原发性胆汁性胆管炎、原发性硬化性胆管炎、桥本甲状腺炎、溃疡性结肠炎、类风湿关节炎、干燥综合征等。

【实验室检查】

1. 肝功能检查 ALT 及 AST 常呈轻到中度升高。

2. 免疫学检查 以高 γ -球蛋白血症和循环中存在自身抗体为特征。自身抗体包括抗核抗体(ANA)、抗平滑肌抗体(SMA)、抗中性粒细胞胞浆抗体(pANCA)、抗可溶性肝抗原抗体(抗-SLA)/抗肝胰抗体(抗-LP)、抗-肌动蛋白抗体(抗-actin)、抗肝肾微粒体抗体(抗-LKM1)、抗 1 型肝细胞溶质抗原抗体(抗-LC1)等。这些血清免疫学改变缺乏特异性,亦见于其他急、慢性肝炎等。

3. 病理学检查 界面型肝炎、汇管区和小叶淋巴浆细胞浸润、肝细胞玫瑰样花环以及淋巴细胞对肝细胞的穿透现象,被认为是典型的 AIH 组织学改变。严重时可有桥接坏死、多小叶坏死或融合性坏死。汇管区炎症一般不侵犯胆管系统,无脂肪变性及肉芽肿。

【诊断及临床分型】

表 4-13-1 列出的 AIH 诊断积分系统,有助于诊断。少数自身免疫性肝炎病人自身抗体阴性,可能存在目前尚不能检出的自身抗体。与慢性隐源性肝病的区别是后者对糖皮质激素治疗无效。自身免疫性肝炎可与其他自身免疫性肝病如 PBC、PSC 等并存,称为重叠综合征。

表 4-13-1 简化 AIH 诊断积分系统

变量	标注	分值	备注
ANA 或 SMA	$\geq 1:40$	1 分	
ANA 或 SMA 或 LKM-1 或 SLA, 或 LC1	$\geq 1:80$ $\geq 1:40$ 阳性	2 分	多项同时出现, 最多 2 分
IgG	> 正常上限	1 分	
	> 1.10 倍正常上限	2 分	
肝组织学	符合 AIH	1 分	典型 AIH 表现: 界面型肝炎、汇管区和小叶
	典型 AIH 表现	2 分	淋巴浆细胞浸润、肝细胞玫瑰样花环
排除病毒性肝炎	是	2 分	

注: ≥ 6 分: AIH 可能; ≥ 7 分: 确诊 AIH

ANA: 血清核抗体; SMA: 抗平滑肌抗体; LKM-1: 抗肝肾微粒体抗体-1; SLA: 抗可溶性肝抗原; LC1: 抗 1 型肝细胞溶质抗原抗体; AIH: 自身免疫性肝炎; IgG: 血清免疫球蛋白

【治疗】

多数 AIH 对免疫抑制治疗有应答, 治疗指征: ①转氨酶水平 ≥ 3 倍正常值上限 (upper limit of normal value, ULN)、IgG ≥ 1.5 倍 ULN; ②组织学见桥接样坏死、多小叶坏死或中央静脉周围炎; ③初发 AIH、ALT 和 (或) AST ≥ 10 倍 ULN; ④除肝损伤外, 伴出凝血异常: 国际标准化比值 (INR) ≥ 1.5 。不符合上述条件者治疗视临床情况而定。

成人治疗方案为: ①优先推荐泼尼松联合硫唑嘌呤治疗: 泼尼松起始 30 ~ 40mg/d, 4 周内逐渐减至 10 ~ 15mg/d; 硫唑嘌呤 50mg/d 或 1 ~ 1.5mg/(kg · d)。联合疗法特别适用于下述自身免疫性肝炎病人: 绝经后妇女、骨质疏松、脆性糖尿病、肥胖、痤疮、情绪不稳及高血压病人。②大剂量泼尼松单独疗法: 起始 40 ~ 60mg/d, 4 周内逐渐减至 15 ~ 20mg/d。单独疗法适用于合并血细胞减少、巯基嘌呤甲基转移酶缺乏、妊娠、恶性肿瘤的 AIH 病人。非肝硬化的 AIH 病人也可以选用布地奈德替代泼尼松 (起始剂量 3mg, 每天 3 次, 后减为每天 2 次维持)。治疗应强调个体化处理。疗程一般应维持 3 年以上, 或获得生化指标缓解后至少 2 年以上。2 次以上复发者, 以最小剂量长期维持治疗。合并胆汁淤积, 或 AIH-PBC 重叠综合征、AIH-PSC 重叠综合征者, 可加用熊去氧胆酸。对免疫抑制剂无效者, 可试用环孢素、他克莫司等治疗。

对于无疾病活动或自动缓解期的 AIH、非活动性肝硬化, 可暂不考虑行免疫抑制治疗, 但应长期密切随访 (如每隔 3 ~ 6 个月随访 1 次)。对于轻微炎症活动 (血清氨基转移酶水平 $< 3 \times \text{ULN}$ 、IgG $< 1.5 \times \text{ULN}$) 或病理轻度界面炎的 AIH 病人, 需平衡免疫抑制治疗的益处和风险, 可暂不启动免疫抑制治疗, 而使用甘草制剂等保肝抗炎, 并严密观察, 如病人出现明显的临床症状, 或出现明显炎症活动, 再进行免疫抑制治疗。

【预后】

自身免疫性肝炎预后差异较大, 在获得生化指标缓解后一般预后较好, 10 年总体生存率约为 80% ~ 93%。初诊时是否有肝硬化、治疗有无应答及治疗后是否反复发作, 是影响长期预后的主要因素。

第二节 原发性胆汁性胆管炎

原发性胆汁性胆管炎 (primary biliary cholangitis, PBC) 又名原发性胆汁性肝硬化 (primary biliary cirrhosis, PBC), 是肝内小胆管慢性进行性非化脓性炎症而导致的慢性胆汁淤积性疾病。

【病因和发病机制】

自身免疫性胆管上皮细胞损伤机制涉及: ①体液免疫: 线粒体抗体 (AMA) 在体液免疫中起关键作用, 其阳性率达到 90% ~ 95%。AMA 识别的抗原主要分布于线粒体内膜上, 主要的自身抗原分子



是多酶复合物中的丙酮酸脱氢酶复合物。②细胞免疫:胆管上皮细胞异常表达 HLA-DR 及 DQ 抗原分子,引起自身抗原特异性 T 淋巴细胞介导的细胞毒性作用,持续损伤胆小管。

【临床表现】

多见于中年女性,男女比例约为 1:9。85%~90% 病人起病于 40~60 岁,美国和欧洲患病率明显高于亚洲。该病起病隐匿、缓慢,自然病程大致可分为 4 期。①临床前期:AMA 阳性、无症状、肝功能正常,可长达十几年,多在筛查时发现。②肝功能异常无症状期:无症状者约占首次诊断的 20%~60%,因血清碱性磷酸酶(ALP)水平升高而检测 AMA 确定诊断。多于 2~4 年内出现症状。③肝功能异常症状期。④肝硬化期。

后两期的临床表现如下:早期症状较轻,乏力和皮肤瘙痒为最常见首发症状,约 78% 病人有乏力,瘙痒比乏力更具特异性,发生率为 20%~70%。瘙痒常在黄疸前数个月至 2 年左右出现,常于夜间加剧。

因长期肝内胆汁淤积导致分泌和排泄至肠腔的胆汁减少,影响脂肪的消化吸收,可有脂肪泻和脂溶性维生素吸收障碍,出现皮肤粗糙、色素沉着和夜盲症(维生素 A 缺乏)、骨软化和骨质疏松(维生素 D 缺乏)、出血倾向(维生素 K 缺乏)等。由于胆小管阻塞,血中脂类总量和胆固醇持续增高,可形成眼睑黄色瘤,为组织细胞吞噬多量胆固醇所致。多数病例肝大,并随黄疸加深而逐渐增大,压痛不明显,逐渐发展至肝硬化。

本病常合并其他自身免疫性疾病,如干燥综合征、甲状腺炎、类风湿关节炎等。

【实验室和辅助检查】

1. 尿、粪检查 尿胆红素阳性,尿胆原正常或减少,粪色变浅。

2. 肝功能试验 血清胆红素多中度增高,以直接胆红素增高为主,反映了胆管缺失和碎屑样坏死的严重程度。血清胆固醇常增高,肝衰竭时降低。ALP 与 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT)在黄疸及其他症状出现前多已增高,ALP 升高是 PBC 最突出的生化异常。

3. 免疫学检查 95% 以上病人 AMA 阳性,滴度 $>1:40$ 有诊断意义,是 PBC 特异性指标,尤其是 M2 亚型阳性率可达 90%~95%,很多病人临床症状出现前 6~10 年血清 AMA 已呈阳性。除 AMA 外,对 PBC 较特异性的抗体还包括抗肝脂蛋白抗体(SP100)、抗核骨架蛋白抗体(GP210)等;约 50% 的 PBC 病人 ANA 和 SMA 阳性,在 AMA 阴性时可作为重要标志。血清免疫球蛋白增加,特别是 IgM。

4. 影像学检查 超声、CT、MRI、MRCP 或 ERCP 常用于排除肝胆系统的肿瘤和结石等胆道疾病,当 PBC 进展到肝硬化时,可有门静脉高压表现。

5. 组织学检查 组织学表现及分期:①I 期:胆管炎期,损伤的胆管周围可见密集的淋巴细胞浸润,如形成非干酪型肉芽肿者称为旺炽性胆管病变,是 PBC 的特征性病变,多见于 I 期和 II 期。②II 期:汇管区周围炎期,损伤更广泛,汇管区内小叶间胆管数量减少。③III 期:进行性肝纤维化期,汇管区及其周围炎症、纤维化,汇管区扩大增宽,可形成汇管区至汇管区的桥接样纤维索。④IV 期:肝硬化期,有明显的肝硬化和再生结节,结节周围肝细胞胆汁淤积,可见毛细胆管胆栓。

【诊断与鉴别诊断】

无症状病人,AMA、ALP 和 IgM 检测有助于发现早期病例。中年女性,临床表现为皮肤瘙痒、乏力、黄疸、肝大,伴有胆汁淤积性黄疸的生化改变而无肝外胆管阻塞证据时要考虑本病。

具备以下三项诊断标准中的两项即可诊断 PBC:①存在胆汁淤积的生化证据,以 ALP、 γ -GT 明显升高为主;②AMA、AMA-M₂、GP210、SP100 之一出现阳性;③肝组织学检查符合 PBC 改变。

鉴别诊断应注意排除肝内外胆管阻塞引起的继发性胆汁性肝硬化。还应与自身免疫性肝炎、药物性肝内胆汁淤积等鉴别。

【治疗】

1. 熊去氧胆酸(UDCA) 是目前推荐用于 PBC 治疗的首选药物,剂量为 13~15mg/(kg·d)。



该药可增加胆汁酸的分泌,拮抗疏水性胆汁酸的细胞毒作用,保护胆管细胞和肝细胞。对 UDCA 治疗有反应者,90%的病人在6~9个月内得到改善。

2. 其他治疗 UDCA 无效病例可视病情试用布地奈德(6mg/d)、贝特类降脂药(非诺贝特200mg/d)和奥贝胆酸(obeticholic acid, OCA, 5mg/d)。脂肪泻可补充中链甘油三酯辅以低脂饮食。脂溶性维生素缺乏时补充维生素A、D₃、K,并注意补钙。瘙痒严重者可使用离子交换树脂考来烯胺。

【预后】

PBC 预后差异很大,有症状者平均生存期为10~15年。出现食管胃底静脉曲张者,3年生存率仅为60%。预后不佳的因素包括:对 UDCA 无应答、老年、血清总胆红素进行性升高、肝脏合成功能下降、组织学改变持续进展。

第三节 原发性硬化性胆管炎

原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)以特发性肝内外胆管炎症和纤维化为特征,导致多灶性胆管狭窄,临床以慢性胆汁淤积病变为主要表现。多以中年男性为主,男女之比为2:1。约50%~70%的PSC病人伴发溃疡性结肠炎。

【病因和发病机制】

特殊类型的HLA遗传背景在PSC发病中起着重要作用。自身免疫性因素、感染、毒素或其他不明的病因入侵并攻击胆管上皮细胞,引起胆管损伤。

【临床表现】

PSC起病隐匿,15%~55%的病人诊断时无症状,仅在体检时因发现ALP升高或因炎症性肠病时得以诊断。典型症状为黄疸和瘙痒,其他可有乏力、体重减轻和肝脾大等。黄疸呈波动性、反复发作;并发胆管炎、胆管结石甚至胆管癌时可伴有右上腹痛,中低热或高热及寒战。明显的胆管狭窄、梗阻,导致急性肝损伤甚至发展至肝衰竭。出现慢性胆汁淤积者大多已有胆道狭窄或肝硬化,除门静脉高压症状外,常有脂溶性维生素缺乏、代谢性骨病等。

【实验室检查】

(一) 血清生化检查

通常伴有ALP、 γ -GT升高,而ALT、AST正常;若ALT、AST显著升高,需考虑存在急性胆道梗阻或重叠有AIH。

(二) 免疫学检查

PSC特异性自身抗体目前尚未发现。33%~85%的PSC病人血清核周型抗中性粒细胞胞浆抗体(pANCA)阳性;50%病人血IgM轻至中度升高、免疫复合物增加、补体C3减少;循环CD8 T细胞绝对数减少,CD4/CD8比值增高。

(三) 影像学检查

是诊断PSC的主要方法。

1. 经内镜逆行性胰胆管造影(ERCP) 是诊断PSC的“金标准”,肝内外胆管多灶性、短节段性、环状狭窄,胆管壁僵硬缺乏弹性、似铅管样,狭窄上端的胆管可扩张呈串珠样;严重者可呈长段狭窄和胆管囊状或憩室样扩张,当肝内胆管广泛受累时,可有枯树枝样改变。

2. 磁共振胰胆管造影(MRCP) 因其非侵入性特点,成为疑诊PSC的首选影像学检查。影像表现近似ERCP,呈肝内胆管多处不连续或呈“虚线”状,肝外胆管粗细不均,边缘毛糙欠光滑。

3. 腹部超声 显示肝内散在片状强回声及胆总管管壁增厚、胆管局部不规则狭窄及扩张等,胆囊壁增厚,胆汁淤积。



（四）病理学检查

PSC 的诊断主要依赖影像学,肝活检是非必需的。组织病理呈肝内胆管广泛纤维化,典型改变为同心圆性洋葱皮样纤维化。

【诊断与鉴别诊断】

PSC 的诊断主要基于 ALP、 γ -GT 异常,胆道影像学示肝内外胆管多灶性狭窄。

需要与继发性硬化性胆管炎相鉴别。继发性硬化性胆管炎是一组临床特征与 PSC 相似,但病因明确的疾病。常见病因包括胆总管结石、胆道手术创伤、反复发作的化脓性胆管炎、胆道肿瘤性疾病(胆总管癌、肝细胞癌侵及胆管、壶腹部癌、胆总管旁淋巴结转移压迫)、IgG4 相关硬化性胆管炎等。有些不典型的 PSC,还需与 PBC、AIH、药物性肝损伤、慢性活动性肝炎、酒精性肝病等相鉴别。

【治疗】

（一）药物

中等剂量的 UDCA[17~23 mg/(kg·d)]可以改善病人肝脏生化指标、肝纤维化程度及胆道影像学表现。合并急性细菌性胆管炎的病人应给予有效的广谱抗生素。PSC 晚期常发生脂肪泻、维生素吸收不良综合征和骨质疏松症,可适量补充维生素 D 等脂溶性维生素。

（二）内镜

PSC 所致的胆道梗阻累及多级胆管树,对于肝外胆管及肝内大胆管的显性狭窄,可应用 ERCP 球囊扩张术或支架置入术,改善皮肤瘙痒和胆管炎等并发症。

（三）介入或手术

1. 经皮肝穿刺胆道引流(percutaneous transhepatic cholangial drainage, PTCD) 当无法行 ERCP 时可行 PTCD 置管引流,也可利用 PTCD 术经皮置入导丝至壶腹部,再行 ERCP 术置入支架。

2. 姑息性手术 适于非肝硬化的 PSC 病人以及肝门或肝外胆管显著狭窄、有明显胆汁淤积或复发性胆管炎、不能经微创术改善黄疸和胆管炎者。

3. 肝移植 适于终末期 PSC 病人。肝移植后 PSC 病人 5 年生存率为 80%~85%,约 20%~25% 的 PSC 在术后 10 年内复发。

【预后】

在 PSC 缺少有效治疗措施的情况下,疾病从诊断发展至死亡或进行肝移植的中位时间约为 12~18 年。有症状的 PSC 病人随访 6 年后合并肝衰竭、胆管癌等可高达 41%。

第四节 IgG4 相关肝胆疾病

IgG4 相关肝胆疾病是累及多器官或组织的 IgG4 相关性疾病在肝胆器官的表现,这类慢性进行性炎症性疾病以淋巴浆细胞性炎症为主,伴血清和组织中 IgG4 升高。

【病因和发病机制】

IgG4 主要是由调节型 T(Treg)细胞介导调节、由浆细胞产生的一种抗体。它因结构的特殊性,与免疫球蛋白的主要成分 IgG1 不同,不能激活补体途径,也不能交联抗原,失去与抗原形成免疫复合物的能力。它可以通过轻链与轻链的结合、轻链与重链的结合,形成自身免疫复合物。遗传研究已证实 HLA-DRB1*0405、HLA-DQDQ β 1-57 与本病相关,在特定遗传背景下,无论是自身免疫还是感染因素,均可导致 Th2 细胞激活和自我增殖,引起 Treg 细胞的聚集,刺激浆细胞产生大量的 IgG4。

【临床表现】

男性多见,男女病人比例大约(2~4):1。

1. IgG4 相关硬化性胆管炎(IgG4-SC) 常表现为直接胆红素升高,皮肤瘙痒、腹痛、食欲减退、体重下降等,常合并慢性胰腺炎(见本篇第二十章)。

2. IgG4 相关自身免疫性肝炎 (IgG4-AIH) 起病缓慢,轻者甚至无症状,病变活动时表现有乏力、腹胀、食欲缺乏、黄疸等,可发展为肝硬化。

【实验室和辅助检查】

1. 血清生化检查 IgG4-SC 病人早期表现为以 ALP 和 γ -GT 明显升高为主的肝功能异常,病情进展可见直接胆红素、总胆汁酸浓度明显升高;IgG4-AIH 病人则以 ALT、AST 反复升高为主,伴有 ALP 也升高的肝功能损害。

2. 免疫学检查 血清中 IgG4 水平的明显升高是 IgG4 相关肝胆疾病的共同特点,部分病人还伴有 IgE 水平的升高,总 IgG 也升高,而 IgA 和 IgM 则降低。IgG4-AIH 病人还可有自身抗体 ANA 和 (或) SMA 的阳性。

3. 病理学检查 组织学可见显著的淋巴细胞及浆细胞浸润,免疫组化可见病灶中出现大量 IgG4 阳性的浆细胞,病灶组织的席纹状纤维化和闭塞性静脉炎是该病的共同病理特点。

4. 影像学检查 IgG4-SC 病人常见胆总管下端显著狭窄,或合并肝门区胆管节段性狭窄,病变处胆管壁明显增厚;IgG4-AIH 病人可见肝脾大。

【诊断与鉴别诊断】

1. IgG4-SC 血清 IgG4 水平 $>1350\text{mg/L}$;肝功能改变以 ALP 和 γ -GT 明显升高为主;影像学可见胆总管下端或肝门区胆管狭窄,狭窄处胆管壁环形增厚;病理可见显著的淋巴细胞和浆细胞浸润, IgG4 阳性浆细胞 >10 个细胞/高倍视野,胆管壁可见席纹状纤维化和闭塞性静脉炎。IgG4-SC 需要与自身免疫性肝病中的 PSC、PBC 相鉴别。

2. IgG4-AIH 符合 AIH 明确诊断的积分要求;血清 IgG4 阳性 ($>1350\text{mg/L}$);病理可见 IgG4 阳性浆细胞浸润 (>10 个细胞/高倍视野),以门静脉区尤为明显。临床需要与单纯 AIH 相鉴别。

【治疗】

对于所有活动的、初治的 IgG4 相关肝胆疾病,首选糖皮质激素进行诱导缓解,除非病人存在糖皮质激素治疗的禁忌证。起始泼尼松剂量为 $30 \sim 40\text{mg/d}$ [或 $0.6\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$],维持 2~4 周后开始减量,之后每 1~2 周,根据病人症状、血清学指标及影像学表现递减剂量 5mg。为预防复发,推荐泼尼松 $2.5 \sim 5.0\text{mg/d}$ 维持。对于维持治疗方案目前尚存在争议,亚洲研究者多主张用泼尼松 $2.5 \sim 5.0\text{mg/d}$ 维持治疗至少 3 年,部分欧美研究者则建议在激素治疗 3~6 个月内停药。

对单一激素治疗不能控制疾病,且长期激素治疗带来明显毒副作用者,可选用激素和免疫抑制剂 (如硫唑嘌呤、他克莫司等) 联合治疗。对于复发或不能耐受激素治疗的病人可以考虑应用 B 细胞消耗性生物制剂 (如利妥昔单抗, rituximab)。对 IgG4-SC 病人,可辅以 UDCA 或贝特类降脂药;对 IgG4-AIH 病人,可辅以抗氧化剂等保肝药物。

【预后】

IgG4 相关肝胆疾病应用糖皮质激素治疗的短期效果非常明显,大部分病人预后良好,然而长期预后尚不明确。IgG4 水平越高,发生多器官受累的可能性越大。部分病人在疾病进展过程中发展为恶性肿瘤。

(杨长青)



第十四章 药物性肝病



药物性肝病(drug induced liver injury, DILI)指由各类处方或非处方的化学药物、生物制剂、传统中药、天然药、保健品、膳食补充剂及其代谢产物乃至辅料等所诱发的肝损伤。随着新的药物种类增多,药物性肝病的发病率呈逐年上升趋势,年发病率约(1~10)/10万人。临床可表现为急性或慢性肝损伤,可进展为肝硬化,严重者可致急性肝衰竭甚至死亡。

【发病机制】

药物性肝病的发病机制通常分为两大类,即药物的直接肝毒性和特异质性肝毒性作用,前者指摄入体内的药物和(或)其代谢产物对肝脏产生的直接损伤;后者的机制涉及代谢异常、线粒体损伤和氧化应激、免疫损伤、炎症应答及遗传因素。目前发现 CYP450 酶及 HLA 抗原的遗传多态性与药物性肝病的发生密切相关。

【临床分型】

(一) 固有型和特异质型

是基于发病机制的分型。①固有型:由药物的直接肝毒性引起,往往呈剂量依赖,通常可预测,潜伏期短,个体差异不显著,此型相对少见,因收益明显大于风险的药物才能批准上市。②特异质型:发病机制复杂,难以预测,与药物剂量常无相关性,较为常见,动物实验难以复制,个体差异大,临床表现多样化。

(二) 急性和慢性

是基于病程的分型。慢性 DILI 定义为:DILI 发生 6 个月后,血清 ALT、AST、ALP 及 TBil 仍持续异常,或存在门静脉高压或慢性肝损伤的影像学和组织学证据。在临床上,急性 DILI 占绝大多数,其中 6%~20% 可发展为慢性。胆汁淤积型 DILI 相对易于进展为慢性。

(三) 肝细胞损伤型、胆汁淤积型、混合型和肝血管损伤型

是基于受损靶细胞类型的分类。

1. 肝细胞损伤型 临床表现类似病毒性肝炎,血清 ALT 水平显著升高,其诊断标准为 $ALT \geq 3$ 正常上限(ULN),且 R 值 ≥ 5 。 $R = (ALT \text{ 实测值} / ALT \text{ ULN}) / (ALP \text{ 实测值} / ALP \text{ ULN})$;常于停药后 1~2 个月恢复正常;组织学特征为肝细胞坏死伴汇管区嗜酸性粒细胞、淋巴细胞浸润。

2. 胆汁淤积型 主要表现为黄疸和瘙痒, $ALP \geq 2ULN$ 且 R 值 ≤ 2 ;组织学特征为毛细胆管型胆汁淤积。

3. 混合型 临床和病理兼有肝细胞损伤和淤胆的表现, $ALT \geq 3ULN$ 和 $ALP \geq 2$,且 R 值介于 2~5。

4. 肝血管损伤型 相对少见,发病机制尚不清楚。临床类型包括肝窦阻塞综合征/肝小静脉闭塞病、紫癜性肝病、布加综合征、肝汇管区硬化和门静脉栓塞等。

【实验室和辅助检查】

1. 实验室检查 血清 ALT 水平是评价肝细胞损伤的敏感指标,80% 的 AST 存在于线粒体,其升高反映肝细胞受损更为严重;药物致肝细胞或胆管受损可引起胆红素、ALP 及 γ -谷氨酰转肽酶升高。

2. 影像学检查 超声检查对肝硬化、肝占位性病变、脂肪肝和肝血管病变具有一定诊断价值。CT 对于肝硬化、肝占位性病变的诊断价值优于超声检查。

3. 肝组织活检 在药物性肝病的诊断中,肝组织活检主要用于排除其他肝胆疾病所造成的肝损

伤;若肝组织中出现嗜酸性粒细胞浸润、小泡型脂滴或重金属沉着,有助于 DILI 的诊断。

【诊断与鉴别诊断】

1. 诊断 主要根据用药史、停用药物后的恢复情况、再用药时的反应、实验室有肝细胞损伤及胆汁淤积的证据确定诊断。当临床诊断有困难时,可采用国际上常用的 RUCAM 评分系统(表 4-14-1)协助诊断。

表 4-14-1 2015 年版 RUCAM 量表-1 (肝细胞损伤型 DILI/HILI 专用)

肝细胞损伤型评估项目	分值	结果
1. 从服用药物/草药至肝损伤发病的时间		
• 5~90 天(再用药:1~15 天)	+2	<input type="checkbox"/>
• <5 天或>90 天(再用药时间>15 天)	+1	<input type="checkbox"/>
或:从停用药物/草药至肝损伤发病的时间		
• ≤15 天(慢代谢化学药物除外:>15 天)	+1	<input type="checkbox"/>
2. 停用药物/草药后的 ALT 变化过程(ALT 峰值和 ULN 的百分数差)		
• 8 天内下降 ≥50%	+3	<input type="checkbox"/>
• 30 天内下降 ≥50%	+2	<input type="checkbox"/>
• 无信息或继续用药	0	<input type="checkbox"/>
• 30 天后下降 ≥50%	0	<input type="checkbox"/>
• 30 天内下降 <50% 或再次升高	-2	<input type="checkbox"/>
3. 危险因素		
• 饮酒(当前饮酒量:女性>20g/d,男性>30g/d)	+1	<input type="checkbox"/>
• 饮酒(当前饮酒量:女性≤20g/d,男性≤30g/d)	0	<input type="checkbox"/>
• 年龄 ≥55 岁	+1	<input type="checkbox"/>
• 年龄 <55 岁	0	<input type="checkbox"/>
4. 同时应用的药物/草药		
• 无同时应用的药物/草药,或无信息	0	<input type="checkbox"/>
• 同时应用的药物/草药与肝损伤发病时间不相容	0	<input type="checkbox"/>
• 同时应用的药物/草药与肝损伤发病时间相容或提示	-1	<input type="checkbox"/>
• 已知同时应用的药物/草药具有肝毒性,且与肝损伤发病时间相容或提示	-2	<input type="checkbox"/>
• 有证据显示同时应用的药物/草药在本例起作用(再用药反应或确证试验阳性)	-3	<input type="checkbox"/>
5. 其他肝损伤病因的检查	阴性:√	未做:√
组 I (7 类病因)		
• HAV 感染:抗-HAV IgM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• HBV 感染:HBsAg,抗-HBc IgM,HBV DNA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• HCV 感染:抗-HCV,HCV RNA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• HEV 感染:抗-HEV IgM,抗-HEV IgG,HEV RNA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• 肝胆超声波成像/肝血管彩色多普勒成像/腔内超声检查/CT/MRC	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• 酒精中毒(AST/ALT≥2)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• 近期有急性低血压病史(尤其是在有潜在心脏疾病时)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
组 II (5 类病因)		
• 合并脓毒症、转移性恶性肿瘤、自身免疫性肝炎、慢性乙型或丙型肝炎、原发性胆汁性胆管炎(旧称原发性胆汁性肝硬化)、遗传性肝病等	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• CMV 感染:抗-CMV IgM,抗-CMV IgG,CMV-PCR	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



续表

肝细胞损伤型评估项目	分值	结果
• EBV 感染:抗-EBV IgM,抗-EBV IgG,EBV-PCR	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• HSV 感染:抗-HSV IgM,抗-HSV IgG,HSV-PCR	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• VZV 感染:抗-VZV IgM,抗-VZV IgG,VZV-PCR	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
组 I 和组 II 计分		
• 所有组 I 和组 II 的病因均能合理地排除	+2	<input type="checkbox"/>
• 组 I 的 7 种病因可排除	+1	<input type="checkbox"/>
• 组 I 的 6 或 5 种病因可排除	0	<input type="checkbox"/>
• 组 I 可排除的病因不足 5 种	-2	<input type="checkbox"/>
• 备择病因高度可能	-3	<input type="checkbox"/>
6. 药物/草药的既往肝毒性		
• 产品说明书上有肝毒性标注	+2	<input type="checkbox"/>
• 肝毒性有报道,但说明书上未标注	+1	<input type="checkbox"/>
• 未知	0	<input type="checkbox"/>
7. 非故意的再暴露反应		
• 再用药前 ALT 低于 5ULN,再次单用药物/草药后 ALT 加倍升高	+3	<input type="checkbox"/>
• 再次给予首次反应时应用的药物/草药,ALT 加倍升高	+1	<input type="checkbox"/>
• 在与首次用药相同的条件下,ALT 升高但低于 ULN	-2	<input type="checkbox"/>
• 其他情况	0	<input type="checkbox"/>
该病例的总评分		

注:总评分与因果关系分级:≤0,可排除(excluded);1~2,不可能(unlikely);3~5,有可能(possible);6~8,很可能(probable);≥9,极可能(highly probable)。

ALT:丙氨酸氨基转移酶;AST:天冬氨酸氨基转移酶;CMV:巨细胞病毒;CT:计算机断层扫描;DILI:药物诱导性肝损伤;EBV:EB 病毒;HAV:甲型肝炎病毒;HBc:乙型肝炎病毒核心;HBsAg:乙型肝炎表面抗原;HBV:乙型肝炎病毒;HCV:丙型肝炎病毒;HEV:戊型肝炎病毒;HILI:草药诱导性肝损伤;HSV:单纯疱疹病毒;MRC:磁共振胆管造影;ULN:正常值上限;VZV:水痘-带状疱疹病毒

2. 鉴别诊断 本病需与各型病毒性肝炎、非酒精性脂肪性肝病、酒精性肝病、自身免疫性肝病、代谢性/遗传性疾病(Wilson 病、血色病及 α_1 -抗胰蛋白酶缺乏症等)等相鉴别。

【治疗】

首先须停用和防止再使用导致肝损伤的相关药物,早期清除和排泄体内药物,并尽可能避免使用药理作用或化学结构相同或相似的药物;其次是对已存在肝损伤或肝衰竭病人进行对症支持治疗。

还原型谷胱甘肽(GSH)为体内主要的抗氧化剂,具有清除自由基、抑制胞膜脂质过氧化作用,可减轻肝损伤。甘草类药物除具有抗脂质过氧化作用外,还能降低血清转氨酶水平。多烯磷脂酰胆碱可与膜结合,起到修复、稳定、保护生物膜的作用。S-腺苷蛋氨酸通过转硫基作用,促进谷胱甘肽和半胱氨酸的生成,从而对抗自由基所造成的肝损伤;其在体内合成的牛磺酸与胆酸结合后可增加胆酸的可溶性,对肝内胆汁淤积有一定的防治作用。重型病人可选用 N-乙酰半胱氨酸(NAC)。NAC 可清除多种自由基,临床越早应用效果越好。成人一般用法:50~150mg/(kg·d),总疗程不低于 3 天。治疗过程中应严格控制给药速度,以防不良反应。熊去氧胆酸(UDCA)为内源性亲水性胆汁酸,可改善肝细胞和胆管细胞的分泌,并有免疫调节作用。糖皮质激素对 DILI 的疗效尚缺乏随机对照研究,应严格掌握治疗适应证,宜用于超敏或自身免疫征象明显、且停用肝损伤药物后生化指标改善不明显或继续恶化的病人,并应充分权衡治疗收益和可能的不良反应。

对肝衰竭的重症病人治疗包括:对症支持治疗、清除毒性药物(人工肝治疗)、防治并发症及必要



时进行肝移植。

【预后】

多数病人及时停药后预后良好,肝损伤严重者预后较差。据报道,不同类型药物性肝病的病死率有差异,肝细胞型约 12.7%、胆汁淤积型约 7.8%、混合型约 2.4%。

【预防】

①有药物过敏史或过敏体质者、肝肾功能障碍者、新生儿及营养障碍者应注意药物的选择和剂量;②尽量避免使用具有潜在肝毒性的药物;③加强对新药治疗时不良反应的监测。

(王 敏)

第十五章 肝 硬 化



肝硬化(liver cirrhosis)是各种慢性肝病进展至以肝脏慢性炎症、弥漫性纤维化、假小叶、再生结节和肝内外血管增殖为特征的病理阶段,代偿期无明显症状,失代偿期以门静脉高压和肝功能减退为临床特征,病人常因并发食管胃底静脉曲张出血、肝性脑病、感染、肝肾综合征、门静脉血栓等多器官功能慢性衰竭而死亡。

【病因】

导致肝硬化的病因有 10 余种,我国目前仍以乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)为主;在欧美国家,酒精及丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)为多见病因。

肝炎病毒、脂肪性肝病、免疫疾病及药物或化学毒物作为肝硬化常见病因,已分别在本篇第十一章至第十四章中详细述及,其他病因包括:

(一) 胆汁淤积

任何原因引起肝内、外胆道梗阻,持续胆汁淤积,皆可发展为胆汁性肝硬化。根据胆汁淤积的原因,可分为原发性和继发性胆汁性肝硬化。

(二) 循环障碍

肝静脉和(或)下腔静脉阻塞(Budd-Chiari syndrome)、慢性心功能不全及缩窄性心包炎(心源性)可致肝脏长期淤血、肝细胞变性、纤维化,终致肝硬化。

(三) 寄生虫感染

血吸虫感染在我国南方依然存在,成熟虫卵被肝内巨噬细胞吞噬后演变为成纤维细胞,形成纤维性结节。由于虫卵在肝内主要沉积在门静脉分支附近,纤维化常使门静脉灌注障碍,所导致的肝硬化常以门静脉高压为突出特征。华支睾吸虫寄生于肝内外胆管内,所引起的胆道梗阻及炎症可逐渐进展为肝硬化。

(四) 遗传和代谢性疾病

由于遗传或先天性酶缺陷,某些代谢产物沉积于肝脏,引起肝细胞坏死和结缔组织增生。主要有:

1. 铜代谢紊乱 也称肝豆状核变性、Wilson 病,是一种常染色体隐性遗传的铜代谢障碍疾病,其致病基因定位于 13q14,该基因编码产物为转运铜离子的 P 型-ATP 酶。由于该酶的功能障碍,致使铜在体内沉积,损害肝、脑等器官而致病。

2. 血色病 因第 6 对染色体上基因异常,导致小肠黏膜对食物内铁吸收增加,过多的铁沉积在肝脏,引起纤维组织增生及脏器功能障碍。

3. α_1 -抗胰蛋白酶缺乏症 α_1 -抗胰蛋白(α_1 -antitrypsin, α_1 -AT)是肝脏合成的一种低分子糖蛋白,由于遗传缺陷,正常 α_1 -AT 显著减少,异常的 α_1 -AT 分子量小而溶解度低,以致肝脏不能排至血中,并大量积聚肝细胞内,使肝组织受损,引起肝硬化。

其他如半乳糖血症、血友病、酪氨酸代谢紊乱症、遗传性出血性毛细血管扩张症等亦可导致肝硬化。

(五) 原因不明

部分病人难以用目前认识的疾病解释肝硬化的发生,称隐源性肝硬化。在尚未充分甄别上述各种病因前,原因不明肝硬化的结论应谨慎,以免影响肝硬化的对因治疗。

【发病机制及病理】

在各种致病因素作用下,肝脏经历慢性炎症、脂肪样变性、肝细胞减少、弥漫性纤维化及肝内外血管增殖,逐渐发展为肝硬化。

肝细胞可以下列三种方式消亡:①变性、坏死;②变性、凋亡;③逐渐丧失其上皮特征,转化为间质细胞,即上皮-间质转化。正常成年人肝细胞平均生命周期为 200 ~ 300 天,缓慢更新,但肝叶部分切除后,肝脏呈现强大的再生能力。在慢性炎症和药物损伤等条件下,成年人受损肝细胞难以再生。

炎症等致病因素激活肝星形细胞,使其增殖和移行,胶原合成增加、降解减少,沉积于 Disse 间隙,间隙增宽。汇管区和肝包膜的纤维束向肝小叶中央静脉延伸扩展,这些纤维间隔包绕再生结节或将残留肝小叶重新分割,改建成为假小叶,形成典型的肝硬化组织病理特点。

肝纤维化发展的同时,伴有显著的肝内外血管异常增殖。肝内血管增殖使肝窦内皮细胞窗孔变小,数量减少,肝窦内皮细胞间的缝隙消失,基底膜形成,称为肝窦毛细血管化,致使:①肝窦狭窄、血流受阻,肝窦内物质穿过肝窦壁到肝细胞的转运受阻,肝细胞缺氧、养料供给障碍,肝细胞表面绒毛消失,肝细胞功能减退、变性、转化为间质细胞、凋亡增加甚或死亡;②肝内血管阻力增加,门静脉压力升高,在血管内皮生长因子(VEGF)及血小板衍生生长因子 B(PDGF-B)的正反馈作用下,进一步促进肝内外血管增殖,门静脉高压持续进展。肝内门静脉、肝静脉和肝动脉三个血管系之间失去正常关系,出现交通吻合支等。肝外血管增殖,门静脉属支血容量增加,加重门静脉高压,导致食管胃底静脉曲张(esophageal-gastro varices, EGV)、脾大、门静脉高压性胃肠病等并发症。

【临床表现】

肝硬化通常起病隐匿,病程发展缓慢,临床上将肝硬化大致分为肝功能代偿期和失代偿期。

(一) 代偿期

大部分病人无症状或症状较轻,可有腹部不适、乏力、食欲减退、消化不良和腹泻等症状,多呈间歇性,常于劳累、精神紧张或伴随其他疾病而出现,休息及助消化的药物可缓解。病人营养状态尚可,肝脏是否肿大取决于不同类型的肝硬化,脾脏因门静脉高压常有轻、中度肿大。肝功能试验检查正常或轻度异常。

(二) 失代偿期

症状较明显,主要有肝功能减退和门静脉高压两类临床表现。

1. 肝功能减退

(1) 消化吸收不良:食欲减退、恶心、厌食,腹胀,餐后加重,荤食后易腹泻,多与门静脉高压时胃肠道淤血水肿、消化吸收障碍和肠道菌群失调等有关。

(2) 营养不良:一般情况较差,消瘦、乏力,精神不振,甚至因衰弱而卧床不起,病人皮肤干枯或水肿。

(3) 黄疸:皮肤、巩膜黄染、尿色深,肝细胞进行性或广泛坏死及肝衰竭时,黄疸持续加重,多系肝细胞性黄疸。

(4) 出血和贫血:常有鼻腔、牙龈出血及皮肤黏膜瘀点、瘀斑和消化道出血等,与肝合成凝血因子减少、脾功能亢进和毛细血管脆性增加有关。

(5) 内分泌失调:肝脏是多种激素转化、降解的重要器官,但激素并不是简单被动地在肝内被代谢降解,其本身或代谢产物均参与肝脏疾病的发生、发展过程。

1) 性激素代谢:常见雌激素增多,雄激素减少。前者与肝脏对其灭活减少有关,后者与升高的雌激素反馈抑制垂体促性腺激素释放,从而引起睾丸间质细胞分泌雄激素减少有关。男性病人常有性欲减退、睾丸萎缩、毛发脱落及乳房发育等;女性有月经失调、闭经、不孕等症状。蜘蛛痣及肝掌的出现,均与雌激素增多有关。

2) 肾上腺皮质功能:肝硬化时,合成肾上腺皮质激素重要原料的胆固醇脂减少,肾上腺皮质激素合成不足;促皮质素释放因子受抑,肾上腺皮质功能减退,促黑色生成激素增加。病人面部和其他暴



露部位的皮肤色素沉着、面色黑黄,晦暗无光,称肝病面容。

3) 抗利尿激素:促进腹腔积液形成。

4) 甲状腺激素:肝硬化病人血清总 T_3 、游离 T_3 降低,游离 T_4 正常或偏高,严重者 T_4 也降低,这些改变与肝病严重程度之间具有相关性。

(6) 不规则低热:肝脏对致热因子等灭活降低,还可因继发性感染所致。

(7) 低清蛋白血症:病人常有下肢水肿及腹腔积液。

2. 门静脉高压 (portal hypertension) 多属肝内型,常导致食管胃底静脉曲张出血、腹腔积液、脾大,脾功能亢进、肝肾综合征、肝肺综合征等,是继病因之后推动肝功能减退的重要病理生理环节,是肝硬化的主要死因之一。

(1) 门腔侧支循环形成:持续门静脉高压,促进肝内外血管增殖。肝内分流是纤维隔中的门静脉与肝静脉之间形成的交通支,使门静脉血流绕过肝小叶,通过交通支进入肝静脉;肝外分流形成的常见侧支循环(图 4-15-1)有:

1) 食管胃底静脉曲张(EGV):门静脉系统的胃冠状静脉在食管下段和胃底处,与腔静脉系统的食管静脉、奇静脉相吻合,形成食管胃底静脉曲张。其破裂出血是肝硬化门静脉高压最常见的并发症,因曲张静脉管壁薄弱、缺乏弹性收缩,难以止血,死亡率高。

2) 腹壁静脉曲张:出生后闭合的脐静脉与脐旁静脉在门静脉高压时重新开放及增殖,分别进入上、下腔静脉;脐周腹壁浅静脉血流方向多呈放射状流向脐上及脐下。

3) 痔静脉曲张:直肠上静脉经肠系膜下静脉汇入门静脉,其在直肠下段与腔静脉系统髂内静脉的直肠中、下静脉相吻合,形成痔静脉曲张。部分病人因痔疮出血而发现肝硬化。

4) 腹膜后吻合支曲张:腹膜后门静脉与下腔静脉之间有许多细小分支,称之 Retzius 静脉。门静脉高压时,Retzius 静脉增多和曲张,以缓解门静脉高压。

5) 脾肾分流:门静脉的属支脾静脉、胃静脉等可与左肾静脉沟通,形成脾肾分流。

上述侧支循环除了导致食管胃底静脉曲张出血(esophageal-gastro varices bleeding, EGVB)等致命性事件,大量异常分流还使肝细胞对各种物质的摄取、代谢及 Kupffer 细胞的吞噬、降解作用不能得以发挥,从肠道进入门静脉血流的毒素等直接进入体循环,引发一系列病理生理改变,如肝性脑病、肝肾综合征、自发性腹膜炎及药物半衰期延长等。此外,这些异常分流导致的门静脉血流缓慢,也是门静脉血栓形成的原因之一。

(2) 脾功能亢进及脾大:脾大是肝硬化门静脉高压较早出现的体征。脾静脉回流阻力增加及门静脉压力逆传到脾,使脾脏被动淤血性肿大,脾组织和脾内纤维组织增生。此外,肠道抗原物质经门体侧支循环进入体循环,被脾脏摄取,抗原刺激脾脏单核-巨噬细胞增生,脾功能亢进,外周血呈不同程度血小板及白细胞减少,增生性贫血,易并发感染及出血。血吸虫性肝硬化脾大常较突出。

(3) 腹腔积液(ascites):系肝功能减退和门静脉高压的共同结果,是肝硬化失代偿期最突出的临床表现之一。病人常诉腹胀,大量腹腔积液使腹部膨隆、状如蛙腹,甚至导致脐疝;横膈因此上移,运动受限,致呼吸困难和心悸。腹腔积液形成的机制涉及:①门静脉高压,腹腔内脏血管床静水压增高,组织液回吸收减少而漏入腹腔,是腹腔积液形成的决定性因素;②低清蛋白血症,清蛋白低于 30g/L

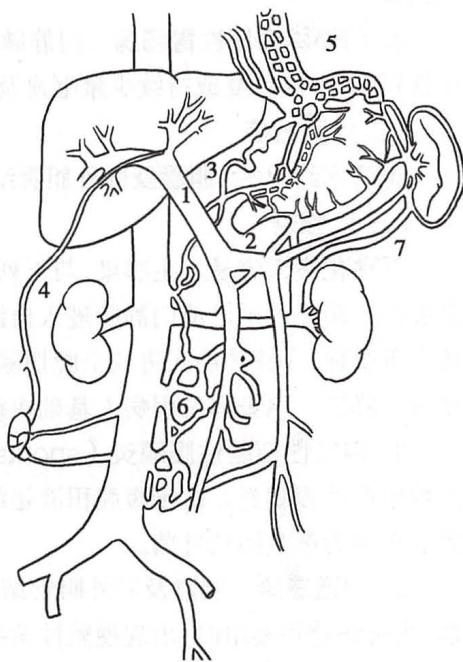


图 4-15-1 门静脉高压侧支循环开放

1. 门静脉;2. 脾静脉;3. 胃冠状静脉;
4. 脐静脉;5. EGV;6. Retzius;7. 脾肾
分流

时,血浆胶体渗透压降低,毛细血管内液体漏入腹腔或组织间隙;③有效循环血容量不足,肾血流减少,肾素-血管紧张素系统激活,肾小球滤过率降低,排钠和排尿量减少;④肝脏对醛固酮和抗利尿激素灭能作用减弱,导致继发性醛固酮增多和抗利尿激素增多,前者作用于远端肾小管,使钠重吸收增加,后者作用于集合管,水的吸收增加,水钠潴留,尿量减少;⑤肝淋巴量超过了淋巴循环引流的能力,肝窦内压升高,肝淋巴液生成增多,自肝包膜表面漏入腹腔,参与腹腔积液形成。

【并发症】

(一) 消化道出血

1. 食管胃底静脉曲张出血(EGVB) 门静脉高压是导致EGVB的主要原因,临床表现为突发大量呕血或柏油样便,严重者致出血性休克。

2. 消化性溃疡 门静脉高压使胃黏膜静脉回流缓慢,屏障功能受损,易发生胃十二指肠溃疡甚至出血。

3. 门静脉高压性胃肠病 门静脉属支血管增殖,毛细血管扩张,管壁缺陷,广泛渗血。门静脉高压性胃病,多为反复或持续少量呕血及黑便;门静脉高压性肠病,常呈反复黑便或便血。

(二) 胆石症

患病率约30%,胆囊及肝外胆管结石较常见(见本篇第十八章)。

(三) 感染

肝硬化病人容易发生感染,与下列因素有关:①门静脉高压使肠黏膜屏障功能降低,通透性增加,肠腔内细菌经过淋巴或门静脉进入血液循环;②肝脏是机体的重要免疫器官,肝硬化使机体的细胞免疫严重受损;③脾功能亢进或全脾切除后,免疫功能降低;④肝硬化常伴有糖代谢异常,糖尿病使机体抵抗力降低。感染部位因病人基础疾病状况而异,常见如下:

1. 自发性细菌性腹膜炎(spontaneous bacterial peritonitis, SBP) 非腹内脏器感染引发的急性细菌性腹膜炎。由于腹腔积液是细菌的良好培养基,肝硬化病人出现腹腔积液后容易导致该病,致病菌多为革兰阴性杆菌。

2. 胆道感染 胆囊及肝外胆管结石所致的胆道梗阻或不全梗阻常伴发感染,病人常有腹痛及发热;当有胆总管梗阻时,出现梗阻性黄疸,当感染进一步损伤肝功能时,可出现肝细胞性黄疸。

3. 肺部、肠道及尿路感染 致病菌以革兰阴性杆菌常见,同时由于大量使用广谱抗菌药物及其免疫功能减退,厌氧菌及真菌感染日益增多。

(四) 肝性脑病

肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)指在肝硬化基础上因肝功能不全和(或)门-体分流引起的、以代谢紊乱为基础、中枢神经系统功能失调的综合征。约50%肝硬化病人有脑水肿,病程长者大脑皮质变薄,神经元及神经纤维减少。其发病机制涉及:

1. 氨中毒 是肝性脑病、特别是门体分流性肝性脑病的重要发病机制。消化道是氨产生的主要部位,以非离子型氨(NH_3)和离子型氨(NH_4^+)两种形式存在,当结肠内 $\text{pH}>6$ 时, NH_4^+ 转为 NH_3 ,极易经肠黏膜弥散入血; $\text{pH}<6$ 时, NH_3 从血液转至肠腔,随粪排泄。肝衰竭时,肝脏对门静脉输入 NH_3 的代谢能力明显减退,体循环血 NH_3 水平升高;当有门体分流存在时,肠道的 NH_3 不经肝脏代谢而直接进入体循环,血 NH_3 增高。体循环 NH_3 能透过血脑屏障,通过多方面干扰脑功能:①干扰脑细胞三羧酸循环,脑细胞能量供应不足;②增加脑对酪氨酸、苯丙氨酸、色氨酸等的摄取,它们对脑功能具有抑制作用;③脑内 NH_3 升高,增加谷氨酰胺合成,神经元细胞肿胀,导致脑水肿;④ NH_3 直接干扰脑神经电活动;⑤弥散入大脑的 NH_3 可上调脑星形胶质细胞苯二氮草受体表达,促使氯离子内流,神经传导被抑制。

2. 假性神经递质 肝对肠源性酪胺和苯乙胺清除发生障碍,此两种胺进入脑组织,分别形成 β -羟酪胺和苯乙醇胺,由于其化学结构与正常神经递质去甲肾上腺素相似,但不能传递神经冲动或作用很弱,被称为假性神经递质。假性神经递质使脑细胞神经传导发生障碍。



3. 色氨酸 血液循环中色氨酸与清蛋白结合不易通过血脑屏障,肝病时清蛋白合成降低,血中游离色氨酸增多,通过血脑屏障后在大脑中代谢为抑制性神经递质 5-羟色胺(5-HT)及 5-羟吲哚乙酸,导致 HE,尤其与早期睡眠方式及昼夜节律改变有关。

4. 锰离子 由肝脏分泌入胆道的锰具有神经毒性,正常时经肠道排出。肝病时锰不能经胆道排出,经血液循环进入脑部,导致 HE。

常见诱因有消化道出血、大量排钾利尿、放腹腔积液、高蛋白饮食、催眠镇静药、麻醉药、便秘、尿毒症、外科手术及感染等。

HE 与其他代谢性脑病相比,并无特征性。临床表现为高级神经中枢的功能紊乱、运动和反射异常,其临床过程分为 5 期(表 4-15-1)。

表 4-15-1 肝性脑病临床分期

分期	临床表现及检测
0 期 潜伏期	无行为、性格的异常,无神经系统病理征,脑电图正常,只在心理测试或智力测试时有轻微异常
1 期 前驱期	轻度性格改变和精神异常,如焦虑、欣快激动、淡漠、睡眠倒错、健忘等,可有扑翼样震颤。脑电图多数正常。此期临床表现不明显,易被忽略
2 期 昏迷前期	嗜睡、行为异常(如衣冠不整或随地大小便)、言语不清、书写障碍及定向力障碍。有腱反射亢进、肌张力增高、踝阵挛及 Babinski 征阳性等神经体征,有扑翼样震颤,脑电图有特征性异常
3 期 昏睡期	昏睡,但可唤醒,醒时尚能应答,常有神志不清或幻觉,各种神经体征持续或加重,有扑翼样震颤,肌张力高,腱反射亢进,锥体束征常阳性。脑电图有异常波形
4 期 昏迷期	昏迷,不能唤醒。病人不能合作而无法引出扑翼样震颤。浅昏迷时,腱反射和肌张力仍亢进;深昏迷时,各种反射消失,肌张力降低。脑电图明显异常

(五) 门静脉血栓或海绵样变

因门静脉血流淤滞,门静脉主干、肠系膜上静脉、肠系膜下静脉或脾静脉血栓形成。肝脏供血减少,加速肝衰竭;原本肝内型门静脉高压延伸为肝前性门静脉高压,当血栓扩展到肠系膜上静脉,肠管显著淤血,小肠功能逐渐衰退。该并发症较常见,尤其是脾切除术后,门静脉、脾静脉栓塞率可高达 25%。门静脉血栓(portal vein thrombosis)的临床表现变化较大,当血栓缓慢形成,局限于门静脉左右支或肝外门静脉,侧支循环丰富,多无明显症状,常被忽视,往往首先由影像学检查发现。门静脉血栓严重阻断入肝血流时,导致难治 EGVB、中重度腹胀痛、顽固性腹腔积液、肠坏死及肝性脑病等,腹穿可抽出血性腹腔积液。

门静脉海绵样变(cavernous transformation of the portal vein,CTPV)是指肝门部或肝内门静脉分支部分或完全慢性阻塞后,门静脉主干狭窄、萎缩甚至消失,在门静脉周围形成细小迂曲的网状血管,其形成与脾切除、EVL、门静脉炎、门静脉血栓形成、红细胞增多、肿瘤侵犯等有关。

(六) 电解质和酸碱平衡紊乱

长期钠摄入不足及利尿、大量放腹腔积液、腹泻和继发性醛固酮增多均是导致电解质紊乱的常见原因。低钾低氯血症与代谢性碱中毒容易诱发 HE。持续重度低钠血症($<125\text{mmol/L}$)易引起肝肾综合征,预后差。

(七) 肝肾综合征

肝肾综合征(hepatorenal syndrome, Heyd syndrome)病人肾脏无实质性病变,由于严重门静脉高压,内脏高动力循环使体循环血流量明显减少;多种扩血管物质如前列腺素、一氧化氮、胰高血糖素、心房利钠肽、内毒素和降钙素基因相关肽等不能被肝脏灭活,引起体循环血管床扩张;大量腹腔积液引起腹腔内压明显升高,均可减少肾脏血流尤其是肾皮质灌注不足,出现肾衰竭。临床主要表现为少尿、无尿及氮质血症。80%的急进型病人约于 2 周内死亡。缓进型临床较多见,常呈难治性腹腔积液,肾

衰竭病程缓慢,可在数月内保持稳定状态,常在各种诱因作用下转为急进型而死亡。

(八) 肝肺综合征

肝肺综合征(hepatopulmonary syndrome)是在肝硬化基础上,排除原发心肺疾病后,出现呼吸困难及缺氧体征如发绀和杵状指(趾),这与肺内血管扩张和动脉血氧合功能障碍有关,预后较差。

(九) 原发性肝癌

见本篇第十六章。

【诊断】

诊断内容包括确定有无肝硬化、寻找肝硬化原因、肝功能评估及并发症诊断。

(一) 确定有无肝硬化

临床诊断肝硬化通常依据肝功能减退和门静脉高压两大同时存在的证据群。影像学所见肝硬化的征象有助于诊断。当肝功能减退和门静脉高压证据不充分、肝硬化的影像学征象不明确时,肝活检若查见假小叶形成,可建立诊断。

1. 肝功能减退 包括前述临床表现及反映肝细胞受损、胆红素代谢障碍、肝脏合成功能降低等方面的实验室检查(见本篇第一章)。

2. 门静脉高压 门腔侧支循环形成、脾大及腹腔积液是确定门静脉高压的要点。

(1) 体检发现腹壁静脉曲张及胃镜观察到食管胃底静脉曲张均部分反映门腔侧支循环形成。门静脉高压时,腹部超声可探及门静脉主干内径 $>13\text{mm}$,脾静脉内径 $>8\text{mm}$,还可检测门静脉的血流速度及方向。腹部增强CT及门静脉成像可清晰、灵敏、准确、全面显示多种门静脉属支形态改变、门静脉血栓、海绵样变及动静脉瘘等征象,有利于对门静脉高压状况进行较全面的评估。

(2) 脾大、少量腹腔积液、肝脏形态变化均可采用超声、CT及MRI证实,显然较体检更敏感而准确。血小板计数降低是较早出现的门静脉高压的信号,随着脾大、脾功能亢进的加重,红细胞及白细胞计数也降低。

(3) 没有感染的肝硬化腹腔积液,通常为漏出液;合并自发性腹膜炎,腹腔积液可呈典型渗出液或介于渗、漏出液之间。血清腹腔积液清蛋白梯度(serum ascites albumin gradient, SAAG) $\geq 11\text{g}$ 时,提示门静脉高压所致腹腔积液的可能性大;而SAAG $<11\text{g}$ 时,提示结核、肿瘤等非门静脉高压所致腹腔积液的可能性大。

(二) 寻找肝硬化原因

诊断肝硬化时,应尽可能搜寻其病因,以利于对因治疗。

(三) 肝功能评估

见本篇第一章。

(四) 并发症诊断

1. EGVB及门静脉高压性胃肠病 消化内镜、腹部增强CT及门静脉成像是重要的检查方法。

2. 胆石症 可采用腹部超声及MRCP。

3. 自发性细菌性腹膜炎 起病缓慢者多有低热、腹胀或腹腔积液持续不减;病情进展快者,腹痛明显、腹腔积液增长迅速,严重者诱发肝性脑病、出现中毒性休克等。体检发现轻重不等的全腹压痛和腹膜刺激征。腹腔积液外观浑浊,生化及镜检提示为渗出性,腹腔积液可培养出致病菌。

4. 肝性脑病(HE) 主要诊断依据为:①有严重肝病和(或)广泛门体侧支循环形成的基础及肝性脑病的诱因;②出现前述临床表现;③肝功能生化指标明显异常和(或)血氨增高;④头部CT或MRI排除脑血管意外及颅内肿瘤等疾病。少部分肝性脑病病人肝病病史不明确,以精神症状为突出表现,易被误诊。故对有精神症状病人,了解其肝病史及检测肝功能等应作为排除肝性脑病的常规。

5. 门静脉血栓或海绵样变 临床疑诊时,可通过腹部增强CT及门静脉成像证实。

6. 肝肾综合征 肝肾综合征的诊断需符合下列条件:①肝硬化合并腹腔积液;②急进型(I型)血清肌酐浓度在2周内升至2倍基线值,或 $>226\mu\text{mol/L}$ (25mg/L),缓进型(II型)血清肌酐 $>$



133 μ mol/L (15mg/L);③停利尿剂>2天、并经清蛋白扩容[1g/(kg·d),最大量100g/d]后,血清肌酐值没有改善(>133 μ mol/L);④排除休克;⑤近期没有应用肾毒性药物或扩血管药物治疗;⑥排除肾实质性疾病,如尿蛋白>500mg/d,显微镜下红细胞>50个或超声探及肾实质性病变。

7. 肝肺综合征 肝硬化病人有杵状指、发绀及严重低氧血症($\text{PaO}_2 < 70\text{mmHg}$), $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA扫描及造影剂增强的二维超声心动图可显示肺内毛细血管扩张。

【鉴别诊断】

1. 引起腹腔积液和腹部膨隆的疾病 需与结核性腹膜炎、腹腔内肿瘤、肾病综合征、缩窄性心包炎和巨大卵巢囊肿等鉴别。

2. 肝大及肝脏结节性病变 应除外慢性肝炎、血液病、原发性肝癌和血吸虫病等。

3. 肝硬化并发症 ①上消化道出血应与消化性溃疡、糜烂出血性胃炎、胃癌等鉴别;②肝性脑病应与低血糖、糖尿病酮症酸中毒、尿毒症、脑血管意外、脑部感染和镇静药过量等鉴别;③肝肾综合征应与慢性肾小球肾炎、急性肾小管坏死等鉴别;④肝肺综合征注意与肺部感染、哮喘等鉴别。

【治疗】

对于代偿期病人,治疗旨在延缓肝功能失代偿、预防肝细胞肝癌,争取逆转病变;对于失代偿期病人,则以改善肝功能、治疗并发症、延缓或减少对肝移植需求为目标。

(一) 保护或改善肝功能

1. 去除或减轻病因 抗肝炎病毒治疗及针对其他病因治疗。

2. 慎用损伤肝脏的药物 避免不必要、疗效不明确的药物,减轻肝脏代谢负担。

3. 维护肠内营养 肝硬化时若碳水化合物供能不足,机体将消耗蛋白质供能,加重肝脏代谢负担。肠内营养是机体获得能量的最好方式,对于肝功能的维护、防止肠源性感染十分重要。只要肠道尚可用,应鼓励肠内营养,减少肠外营养。肝硬化常有消化不良,应进食易消化的食物,以碳水化合物为主,蛋白质摄入量以病人可耐受为宜,辅以多种维生素,可给予胰酶助消化。对食欲减退、食物不耐受者,可予预消化的、蛋白质已水解为小肽段的肠内营养剂。肝衰竭或有肝性脑病先兆时,应减少蛋白质的摄入。

4. 保护肝细胞 胆汁淤积时,微创手术解除胆道梗阻,可避免对肝功能的进一步损伤;由于胆汁中鹅去氧胆酸的双亲性,当与细胞膜持续接触,可溶解细胞膜。可口服熊去氧胆酸降低肝内鹅去氧胆酸的比例,减少其对肝细胞膜的破坏;也可使用腺苷蛋氨酸等。其他保护肝细胞的药物如多烯磷脂酰胆碱、水飞蓟宾、还原型谷胱甘肽及甘草酸二铵等,虽有一定药理学基础,但普遍缺乏循证医学证据,一般同时选用<2个为宜。

(二) 门静脉高压症状及其并发症治疗

1. 腹腔积液

(1) 限制钠、水摄入:氯化钠摄入宜<2.0g/d,入水量<1000ml/d,如有低钠血症,则应限制在500ml以内。

(2) 利尿:常联合使用保钾及排钾利尿剂,即螺内酯联合呋塞米,剂量比例约为100mg:40mg。一般开始用螺内酯60mg/d+呋塞米20mg/d,逐渐增加至螺内酯100mg/d+呋塞米40mg/d。利尿效果不满意时,应酌情配合静脉输注清蛋白。利尿速度不宜过快,以免诱发肝性脑病、肝肾综合征等。当在限钠饮食和大剂量利尿剂时,腹腔积液仍不能缓解,治疗性腹腔穿刺术后迅速再发,即为顽固性腹腔积液。

(3) 经颈静脉肝内门腔分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS):是在肝内门静脉属支与肝静脉间置入特殊覆膜的金属支架,建立肝内门体分流,降低门静脉压力,减少或消除由于门静脉高压所致的腹腔积液和EGVB(图4-15-2)。与其他治疗门静脉高压的方法比较,TIPS可有效缓解门静脉高压,增加肾脏血液灌注,显著减少甚至消除腹腔积液。如果能对因治疗,使肝功能稳定或有所改善,可较长期维持疗效,多数TIPS术后病人可不需限盐、限水及长期使用利尿剂,减少对肝移植的需求。

(4) 排放腹腔积液加输注清蛋白:用于不具备TIPS技术、对TIPS禁忌及失去TIPS机会时顽固性

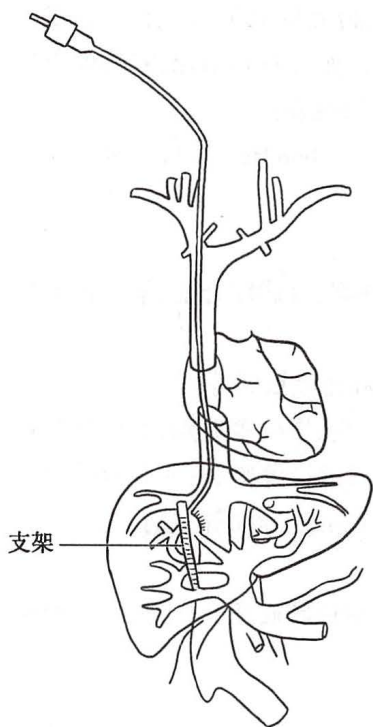


图 4-15-2 经颈静脉肝内门腔分流术 (TIPS)

腹腔积液的姑息治疗,一般每放腹腔积液 1000ml,输注清蛋白 8g。该方法缓解症状时间短,易于诱发肝肾综合征、肝性脑病等并发症。

(5) 自发性细菌性腹膜炎:选用肝毒性小、主要针对革兰阴性杆菌并兼顾革兰阳性球菌的抗生素,如头孢哌酮或喹诺酮类等,疗效不满意时,根据治疗反应和药敏结果进行调整。由于自发性腹膜炎容易复发,用药时间不得少于 2 周。自发性腹膜炎多系肠源性感染,除抗生素治疗外,应注意保持大便通畅、维护肠道菌群。腹腔积液是细菌繁殖的良好培养基,控制腹腔积液也是治疗该并发症的一个重要环节。

2. EGVB 的治疗及预防

(1) 一般急救措施和积极补充血容量详见本篇第二十五章。血容量不宜补足,达到基本满足组织灌注、循环稳定即可。急诊外科手术并发症多,死亡率高,目前多不采用。

(2) 止血措施

1) 药物:尽早给予收缩内脏血管药物如生长抑素、奥曲肽、特利加压素或垂体加压素,减少门静脉血流量,降低门静脉压,从而止血。生长抑素及奥曲肽因对全身血流动力学影响较小,不良反应少,是治疗 EGVB 最常用的药物。生长抑素用法为首剂 $250\mu\text{g}$ 静脉缓注,继以 $250\mu\text{g/h}$ 持续静脉泵入。本品半衰期极短,滴注过程中不能中断,若中断超过 5 分钟,应重新注射首剂。生长抑素类似物奥曲肽半衰期较长,首剂 $100\mu\text{g}$ 静脉缓注,继以 $25 \sim 50\mu\text{g/h}$ 持续静脉滴注。特利加压素起始剂量为 $2\text{mg}/4\text{h}$,出血停止后可改为每次 1mg ,每日 2 次,维持 5 天。垂体加压素剂量为 $0.2\text{U}/\text{min}$ 静脉持续滴注,可逐渐增加剂量至 $0.4\text{U}/\text{min}$ 。该药可致腹痛、血压升高、心律失常、心绞痛等副作用,严重者甚至可发生心肌梗死。故对老年病人应同时使用硝酸甘油,以减少该药的不良反应。对于中晚期肝硬化,可予以第三代头孢类抗生素,既有利于止血,也减少止血后的各种可能感染。

2) 内镜治疗:当出血量为中等以下,应紧急采用内镜结扎治疗(endoscopic variceal ligation, EVL),这是一种局部断流术,即经内镜用橡皮圈结扎曲张的食管静脉,局部缺血坏死、肉芽组织增生后形成瘢痕,封闭曲张静脉。不能降低门静脉高压,适用于单纯食管静脉曲张不伴胃底静脉曲张者。

3) TIPS:对急性大出血的止血率达到 95%,新近的国际共识意见认为,对于大出血和估计内镜治疗成功率低的病人应在 72 小时内行 TIPS。通常择期 TIPS 对病人肝功能要求 <Child-Pugh 评分 B,急性大量 EGVB 时,TIPS 对肝功能的要求可放宽至 Child-Pugh 评分 C14,这与血管介入微创治疗具有创伤小、恢复快、并发症少和疗效确切等特点有关。

4) 气囊压迫止血:在药物治疗无效、且不具备内镜和 TIPS 操作的大出血时暂时使用,为后续有效止血措施起“桥梁”作用。三腔二囊管经鼻腔插入,注气入胃囊(囊内压 $50 \sim 70\text{mmHg}$),向外加压牵引,用于压迫胃底;若未能止血,再注气入食管囊(囊内压为 $35 \sim 45\text{mmHg}$),压迫食管曲张静脉。为防止黏膜糜烂,一般持续压迫时间不应超过 24 小时,放气解除压迫一段时间后,必要时可重复应用。气囊压迫短暂止血效果肯定,但病人痛苦大、并发症较多,不宜长期使用,停用后早期再出血率高。

5) 一级预防:主要针对已有食管胃底静脉曲张,但尚未出血者,包括:①对因治疗。②非选择性 β 受体阻滞剂通过收缩内脏血管,减少内脏高动力循环。常用普萘洛尔或卡地洛尔,治疗剂量应使心率不低于 55 次/分,当病人有乏力、气短等不良反应时,应停药。对于顽固性腹腔积液病人,该类药不宜应用。③EVL 可用于中度食管静脉曲张。

(3) 二级预防:指对已发生过 EGVB 病人,预防其再出血。首次出血后的再出血率可达 60%,死

亡率 33%。因此应重视 EGVB 的二级预防,开始的时间应早至出血后的第 6 天。

1) 病人在急性出血期间已行 TIPS,止血后可不给予预防静脉曲张出血的药物,但应采用多普勒超声每 3~6 个月了解分流道是否通畅。

2) 病人在急性出血期间未行 TIPS,预防再出血的方法有:①以 TIPS 为代表的部分门体分流术;②包括 EVL、经内镜或血管介入途径向食管胃底静脉注射液态栓塞胶或其他栓塞材料的断流术;③以部分脾动脉栓塞为代表的限流术;④与一级预防相同的药物。如何应用这些方法,理论上应根据门静脉高压的病理生理提出治疗策略,具体治疗措施应在腹部增强 CT 门静脉成像术的基础上,了解病人门腔侧支循环开放状态、食管胃底静脉曲张程度、有无门静脉血栓、门静脉海绵样变或动静脉瘘等征象,视其肝功能分级、有无禁忌证及病人的意愿选择某项治疗方法。

(三) 肝性脑病 (HE)

去除引发 HE 的诱因、维护肝脏功能、促进氨代谢清除及调节神经递质。

1. 及早识别及去除 HE 发作的诱因

(1) 纠正电解质和酸碱平衡紊乱:低钾性碱中毒是肝硬化病人在进食量减少、利尿过度及大量排放腹腔积液后,常出现的内环境紊乱。因此,应重视病人的营养支持,利尿药的剂量不宜过大。

(2) 预防和控制感染。

(3) 改善肠内微生态,减少肠内氮源性毒物的生成与吸收。

1) 止血和清除肠道积血:上消化道出血是 HE 的重要诱因之一。止血后清除肠道积血可用:乳果糖口服导泻;生理盐水或弱酸液(如稀醋酸溶液)清洁灌肠。

2) 防治便秘:可给予乳果糖,以保证每日排软便 1~2 次。乳果糖是一种合成的双糖,口服后在小肠不被分解,到达结肠后可被乳酸杆菌、粪肠球菌等细菌分解为乳酸、乙酸而降低肠道的 pH。肠道酸化后对产尿素酶的细菌生长不利,但有利于不产尿素酶的乳酸杆菌生长,使肠道细菌产氨减少;此外,酸性的肠道环境可减少氨的吸收,并促进血液中的氨渗入肠道排出体外。乳果糖可用于各期 HE 及轻微 HE 的治疗。亦可用乳果糖稀释至 33.3% 保留灌肠。

3) 口服抗生素:可抑制肠道产尿素酶的细菌,减少氨的生成。常用的抗生素有利福昔明、甲硝唑、新霉素等。利福昔明具有广谱、强效的抑制肠道细菌生长作用,口服不吸收,只在胃肠道局部起作用,剂量为 0.8~1.2g/d,分 2~3 次口服。

(4) 慎用镇静药及损伤肝功能的药物:镇静、催眠、镇痛药及麻醉剂可诱发 HE,在肝硬化特别是有严重肝功能减退时应尽量避免使用。当病人出现烦躁、抽搐时禁用阿片类、巴比妥类、苯二氮草类镇静剂,可试用异丙嗪、氯苯那敏(扑尔敏)等抗组胺药。

2. 营养支持治疗 尽可能保证热能供应,避免低血糖;补充各种维生素;酌情输注血浆或清蛋白。急性起病数日内禁食蛋白质(1~2 期肝性脑病可限制在 20g/d 以内),神志清楚后,从蛋白质 20g/d 开始逐渐增加至 1g/(kg·d)。门体分流对蛋白不能耐受者应避免大量蛋白质饮食,但仍应保持小量蛋白的持续补充。

3. 促进体内氨的代谢 常用 L-鸟氨酸-L-天冬氨酸。鸟氨酸能增加氨基甲酰磷酸合成酶和鸟氨酸氨基甲酰转移酶的活性,其本身也可通过鸟氨酸循环合成尿素而降低血氨;天冬氨酸可促进谷氨酰胺合成酶活性,促进脑、肾利用和消耗氨以合成谷氨酸和谷氨酰胺而降低血氨,减轻脑水肿。谷氨酸钠或钾、精氨酸等药物理论上具有降血氨作用,临床应用广泛,但尚无证据肯定其疗效。

4. 调节神经递质

(1) 氟马西尼:拮抗内源性苯二氮草所致的神经抑制,对部分 3~4 期病人具有促醒作用。静脉注射氟马西尼 0.5~1mg,可在数分钟内起效,但维持时间短,通常在 4 小时之内。

(2) 减少或拮抗假性神经递质:支链氨基酸制剂是一种以亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸等为主的复合氨基酸。其机制为竞争性抑制芳香族氨基酸进入大脑,减少假性神经递质的形成。其疗效尚有争议,但对于不能耐受蛋白质的营养不良者,补充支链氨基酸有助于改善其氮平衡。

5. 阻断门-体分流 TIPS 术后引起的肝性脑病多是暂时的,随着术后肝功能改善、尿量增加及肠道淤血减轻,肝性脑病多呈自限性,很少需要行减小分流道直径的介入术。对于肝硬化门静脉高压所



致严重的侧支循环开放,可通过 TIPS 术联合曲张静脉的介入断流术,阻断异常的门-体分流。

(四) 其他并发症治疗

1. 胆石症 应以内科保守治疗为主,由于肝硬化并发胆石症的手术死亡率约 10%,尤其是肝功能 Child-Pugh C 级者,应尽量避免手术。

2. 感染 对肝硬化并发的感染,一旦疑诊,应立即经验性抗感染治疗。自发性细菌性腹膜炎、胆道及肠道感染的抗生素选择,应遵循广谱、足量、肝肾毒性小的原则,首选第三代头孢类抗生素,如头孢哌酮+舒巴坦。其他如氟喹诺酮类、哌拉西林钠+他唑巴坦及碳青霉烯类抗生素,均可根据病人情况使用。一旦培养出致病菌,则应根据药敏试验选择窄谱抗生素。

3. 门静脉血栓 对新近发生的血栓应做早期静脉肝素抗凝治疗,可使 80% 以上病人出现完全或广泛性再通,口服抗凝药物治疗至少维持半年。对早期的门静脉血栓也可采用经皮、经股动脉插管至肠系膜上动脉后置管,用微量泵持续泵入尿激酶进行早期溶栓,使门静脉再通。TIPS 适用于血栓形成时间较长、出现机化的病人。

4. 肝硬化低钠血症 轻症者,通过限水可以改善;中至重度者,可选用血管加压素 V_2 受体拮抗剂(托伐普坦),增强肾脏处理水的能力,使水重吸收减少,提高血钠浓度。

5. 肝肾综合征 TIPS 有助于减少缓进型转为急进型。肝移植可以同时缓解这两型肝肾综合征;是该并发症有效的治疗方法。在等待肝移植术的过程中,可以采取如下措施保护肾功能:静脉补充清蛋白、使用血管加压素、TIPS、血液透析以及人工肝支持等。

6. 肝肺综合征 吸氧及高压氧舱适用于轻型、早期病人,可以增加肺泡内氧浓度和压力,有助于氧弥散。肝移植可逆转肺血管扩张,使氧分压、氧饱和度及肺血管阻力均明显改善。

7. 脾功能亢进 以部分脾动脉栓塞和 TIPS 治疗为主;传统的全脾切除术因术后发生门静脉血栓、严重感染的风险较高,已不提倡。

(五) 手术

治疗门静脉高压的各种分流、断流及限流术随着内镜及介入微创技术的应用,已较少应用。由于 TIPS 综合技术具有微创、精准、可重复和有效等优点,在细致的药物治疗配合下,已从以往肝移植前的过渡性治疗方式逐渐成为有效延长生存期的治疗方法。肝移植是对终末期肝硬化治疗的最佳选择,掌握手术时机及尽可能充分做好术前准备可提高手术存活率。

(六) 病人教育

1. 休息 不宜进行重体力活动及高强度体育锻炼,代偿期病人可从事轻体力劳动,失代偿期病人应多卧床休息。保持情绪稳定,减轻心理压力。

2. 酒精及药物 严格禁酒。避免不必要且疗效不明确的药物、各种解热镇痛的复方感冒药、不正规的中药偏方及保健品,以减轻肝脏代谢负担,避免肝毒性损伤。失眠病人应在医生指导下慎重使用镇静、催眠药物。

3. 对已有食管胃底静脉曲张者,进食不宜过快、过多,食物不宜过于辛辣和粗糙,在进食带骨的肉类时,应注意避免吞下刺或骨。

4. 食物应以易消化、产气少的粮食为主,持续少量蛋白及脂肪食物,常吃蔬菜水果,调味不宜过于辛辣,保持大便通畅,不宜用力排便。EGVB 的诱因多见于粗糙食物、胃酸侵蚀、腹内压增高及剧烈咳嗽等。未行 TIPS 的肝硬化病人,以低盐饮食为宜;TIPS 术后病人可不必限盐和水。

5. 避免感染 居室应通风,养成良好的个人卫生习惯,避免着凉及不洁饮食。

6. 了解肝硬化的病因,坚持使用针对病因的药物,如口服抗乙型肝炎病毒的药物等,病情稳定者,每 3~6 个月应进行医疗随访,进行相关的实验室检测和超声、CT 及 MRI 检查。

7. 有轻微肝性脑病病人的反应力较低,不宜驾车及高空作业。

8. 乙肝及丙肝病人可以与家人、朋友共餐。应避免血液途径的传染,如不宜共用剃须刀等可能有创的生活用品;接触病人开放伤口时,应戴手套。性生活应适当,如没有生育计划,建议使用避孕套。

(唐承薇)



第十六章 原发性肝癌



原发性肝癌(primary carcinoma of the liver)指起源于肝细胞或肝内胆管上皮细胞的恶性肿瘤,包括肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)、肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)和 HCC-ICC 混合型三种不同的病理类型,其中 HCC 约占 90%,日常所称的“肝癌”指 HCC。肝癌是我国常见恶性肿瘤之一,每年新发病例约占全球的 42%~50%。

【病因和发病机制】

病因和发病机制可能与下列因素有关。

1. 病毒性肝炎 HBV 感染是我国肝癌病人的主要病因,西方国家以 HCV 感染常见。HBV 的 DNA 序列和宿主细胞的基因序列同时遭到破坏或发生重新整合,使癌基因激活和抑癌基因失活,而发生细胞癌变。丙型肝炎致癌机制与 HCV 序列变异相关,HCV 通过序列变异逃避免疫识别而持续感染肝细胞,引起肝脏长期炎症,肝细胞坏死和再生反复发生,从而积累基因突变,破坏细胞增殖的动态平衡,导致细胞癌变。

2. 黄曲霉毒素 流行病学研究发现,粮食受到黄曲霉毒素污染严重的地区,人群肝癌发病率高,而黄曲霉毒素的代谢产物之一黄曲霉毒素 B₁ 能通过影响 *ras*、*P53* 等基因的表达而引起肝癌的发生。

3. 肝纤维化 病毒性肝炎、酒精性肝病及非酒精性脂肪肝后肝纤维化、肝硬化是肝癌发生的重要危险因素。

4. 其他肝癌的高危因素 ①长期接触氯乙烯、亚硝胺类、偶氮芥类、苯酚、有机氯农药等化学物质;②血吸虫及华支睾吸虫感染;③长期饮用污染水、藻类异常繁殖的河沟水;④香烟中多环芳烃、亚硝胺和尼古丁。

上述各种病因使肝细胞在损伤后的再生修复过程中,其生物学特征逐渐变化,基因突变,增殖与凋亡失衡;各种致癌因素也可促使癌基因(如 *ras*)表达及抑癌基因(如 *P21*、*P53*)受抑;慢性炎症及纤维化过程中的活跃血管增殖,为肝癌的发生发展创造了重要条件。

【病理】

(一) 大体病理分型

1. 块状型 占肝癌的 70% 以上,呈单个、多个或融合成块,直径 5~10cm, >10cm 者称巨块型。质硬,膨胀性生长,可见包膜。此型肿瘤中心易坏死、液化及出血;位于肝包膜附近者,肿瘤易破裂,导致腹腔内出血及直接播散。

2. 结节型 呈大小和数目不等的癌结节, <5cm, 与周围肝组织的分界不如块状型清楚,常伴有肝硬化。单个癌结节 <3cm 或相邻两个癌结节直径之和小于 3cm 者称为小肝癌。

3. 弥漫型 少见,呈米粒至黄豆大的癌结节弥漫地分布于整个肝脏,不易与肝硬化区分,病人常因肝衰竭而死亡。

(二) 组织病理分型

分为肝细胞肝癌(HCC)、肝内胆管细胞癌(ICC)和混合型肝癌。

1. HCC 最为多见,癌细胞来自肝细胞,异型性明显,胞质丰富,呈多边形,排列成巢状或索状,血窦丰富。正常肝组织的肝动脉供血约占 30%,但 HCC 的肝动脉供血超过 90%,这是目前肝癌影像诊断及介入治疗的重要循环基础。

2. ICC 较少见,癌细胞来自胆管上皮细胞,呈立方或柱状,排列成腺样,纤维组织较多、血窦

较少。

3. 混合型 最少见,具有肝细胞癌和胆管细胞癌两种结构,或呈过渡形态,既不完全像肝细胞癌,又不完全像胆管细胞癌。

(三) 转移途径

1. 肝内转移 易侵犯门静脉及分支并形成癌栓,脱落后在肝内引起多发性转移灶。

2. 肝外转移 ①血行转移:常转移至肺,其他部位有脑、肾上腺、肾及骨骼等,甚至可见肝静脉中癌栓延至下腔静脉及右心房。②淋巴转移:常见肝门淋巴结转移,也可转移至胰、脾、主动脉旁及锁骨上淋巴结。③种植转移:少见,从肝表面脱落的癌细胞可种植在腹膜、横膈、盆腔等处,引起血性腹腔积液、胸腔积液。女性可有卵巢转移。

【临床表现】

本病多见于中年男性,男女之比约为3:1。起病隐匿,早期缺乏典型症状。临床症状明显者,病情大多已进入中晚期。本病常在肝硬化的基础上发生,或者以转移病灶症状为首发表现,此时临床容易漏诊或误诊,应予以注意。中晚期临床表现如下:

1. 肝区疼痛 是肝癌最常见的症状,多呈右上腹持续性胀痛或钝痛,与癌肿生长、肝包膜受牵拉有关。如病变侵犯膈,疼痛可牵涉右肩或右背部。当肝表面的癌结节破裂,可突然引起剧烈腹痛,从肝区开始迅速延至全腹,产生急腹症的表现,如出血量大时可导致休克。

2. 肝大 肝脏进行性增大,质地坚硬,表面凹凸不平,常有大小不等的结节,边缘钝而不整齐,常有不同程度的压痛。肝癌突出于右肋弓下或剑突下时,上腹可呈现局部隆起或饱满;如癌肿位于膈面,则主要表现为膈肌抬高而肝下缘不下移。

3. 黄疸 一般出现在肝癌晚期,多为阻塞性黄疸,少数为肝细胞性黄疸。前者常因癌肿压迫或侵犯胆管或肝门转移性淋巴结肿大而压迫胆管造成阻塞所致;后者可由于癌组织肝内广泛浸润或合并肝硬化、慢性肝炎引起。

4. 肝硬化征象 在失代偿期肝硬化基础上发病者,可表现为腹腔积液迅速增加且难治,腹腔积液多为漏出液;血性腹腔积液系肝癌侵犯肝包膜或向腹腔内破溃引起。门静脉高压导致食管胃底静脉曲张出血(EGVB)。

5. 全身性表现 进行性消瘦、发热、食欲缺乏、乏力、营养不良和恶病质等。如转移至肺、骨、脑、淋巴结、胸腔等处,可产生相应的症状。部分病人以转移灶症状首发而就诊。

6. 伴癌综合征 癌肿本身代谢异常或肝癌病人机体内分泌/代谢异常而出现的一组综合征,表现为自发性低血糖症、红细胞增多症;其他罕见的有高钙血症、高脂血症、类癌综合征等。

【并发症】

1. 肝性脑病 是肝癌终末期最严重的并发症,详见本篇第十五章,出现肝性脑病,预后不良。

2. 上消化道出血 上消化道出血约占肝癌死亡原因的15%,出血与以下因素有关:①EGVB;②门静脉高压性胃病合并凝血功能障碍而有广泛出血,大量出血常诱发肝性脑病。

3. 肝癌结节破裂出血 约10%肝癌病人发生肝癌结节破裂出血。癌结节破裂可局限于肝包膜下,产生局部疼痛;如包膜下出血快速增多则形成压痛性血肿;也可破入腹腔引起急性腹痛、腹膜刺激征和血性腹腔积液,大量出血可致休克、死亡。

4. 继发感染 病人因长期消耗或化疗、放射治疗等,抵抗力减弱,容易并发肺炎、自发性腹膜炎、肠道感染和真菌感染等。

【实验室和其他辅助检查】

(一) 肝癌标志物检查

1. 甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP) 是诊断肝细胞癌特异性的标志物,广泛用于肝癌的普查、诊断、判断治疗效果及预测复发。在排除妊娠和生殖腺胚胎瘤的基础上,AFP>400ng/ml为诊断肝癌的条件之一。对AFP逐渐升高不降或>200ng/ml持续8周,应结合影像学及肝功能变化作综合



分析或动态观察。约30%的肝癌病人AFP水平正常,检测AFP异质体有助于提高诊断率。

2. 其他肝癌标志物 血清岩藻糖苷酶(AFu)、 γ -谷氨酰转肽酶同工酶II(γ -GT₂)、异常凝血酶原(DCP)、磷脂酰肌醇蛋白多糖-3(GPC3)、高尔基体蛋白73(GP73)等有助于AFP阴性的肝癌的诊断和鉴别诊断。

(二) 影像学检查

1. 超声(US) 是目前肝癌筛查的首选方法,具有方便易行、价格低廉及无创等优点,能检出肝内直径>1cm的占位性病变,利用多普勒效应或超声造影剂,了解病灶的血供状态,判断占位性病变的良恶性,并有助于引导肝穿刺活检。

2. 增强CT/MRI 可以更客观及更敏感地显示肝癌,1cm左右肝癌的检出率可>80%,是诊断及确定治疗策略的重要手段。MRI为非放射性检查,可以在短期重复进行。CT平扫多为低密度占位,部分有晕圈征,大肝癌常有中央坏死;增强时动脉期病灶的密度高于周围肝组织,但随即快速下降,低于周围正常肝组织,并持续数分钟,呈“快进快出”表现。

3. 数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA) 当增强CT/MRI对疑为肝癌的小病灶难以确诊时,经选择性肝动脉行DSA检查是肝癌诊断的重要补充手段。对直径1~2cm的小肝癌,肝动脉造影可以更精确地作出诊断,正确率>90%。

4. 正电子发射计算机断层成像(PET-CT)、发射单光子计算机断层扫描(SPECT-CT) 可提高诊断和评判疾病进展的准确性。

(三) 肝穿刺活体组织检查

US或CT引导下细针穿刺行组织学检查是确诊肝癌的可靠方法,但属创伤性检查,且偶有出血或针道转移的风险。当上述非侵入性检查未能确诊时,可考虑应用。

【诊断】

满足下列三项中的任一项,即可诊断肝癌,这是国际上广泛使用的肝癌诊断标准。

1. 具有两种典型的肝癌影像学(US、增强CT、MRI或选择性肝动脉造影)表现,病灶>2cm。
2. 一项典型的肝癌影像学表现,病灶>2cm,AFP>400ng/ml。
3. 肝脏活检阳性。

对高危人群(各种原因所致的慢性肝炎、肝硬化以及>35岁的HBV或HCV感染者)每6~12个月检测AFP和US筛查,有助于肝癌早期诊断。

根据的肝癌数目、大小、有无侵犯转移以及病人肝功能储备的情况,肝癌诊断分期多采用巴塞罗那(BCLC)分期(图4-16-1)。

【鉴别诊断】

肝癌常需与继发性肝癌、肝硬化、肝脓肿等疾病进行鉴别。

1. 继发性肝癌 原发于呼吸道、胃肠道、泌尿生殖道、乳房等处的癌灶常转移至肝,尤以结直肠癌最为常见,呈多发性结节,临床以原发癌表现为主,血清AFP检测一般为阴性。

2. 肝硬化结节 增强CT/MRI见病灶动脉期强化,呈快进快出,诊断肝癌;若无强化,则考虑为肝硬化结节。AFP>400ng/ml,有助于肝癌诊断。

3. 活动性病毒性肝炎 病毒性肝炎活动时血清AFP往往呈短期低浓度升高,应定期多次随访测定血清AFP和ALT,或联合检测其他肝癌标志物并进行分析,如:①AFP和ALT动态曲线平行或同步升高,或ALT持续增高至正常的数倍,则肝炎的可能性大;②二者曲线分离,AFP持续升高,往往超过400ng/ml,而ALT不升高,呈曲线分离现象,则多考虑肝癌。

4. 肝脓肿 临床表现为发热、肝区疼痛、压痛明显,白细胞计数和中性粒细胞升高。US检查可发现脓肿的液性暗区。必要时在超声引导下做诊断性穿刺或药物试验性治疗以明确诊断。

5. 肝包虫病 病人常有牧区生活和接触病犬等生活史。

6. 其他肝脏肿瘤或病变 当影像学与肝脏其他良性肿瘤如血管瘤、肝腺瘤、肝局灶性结节性增

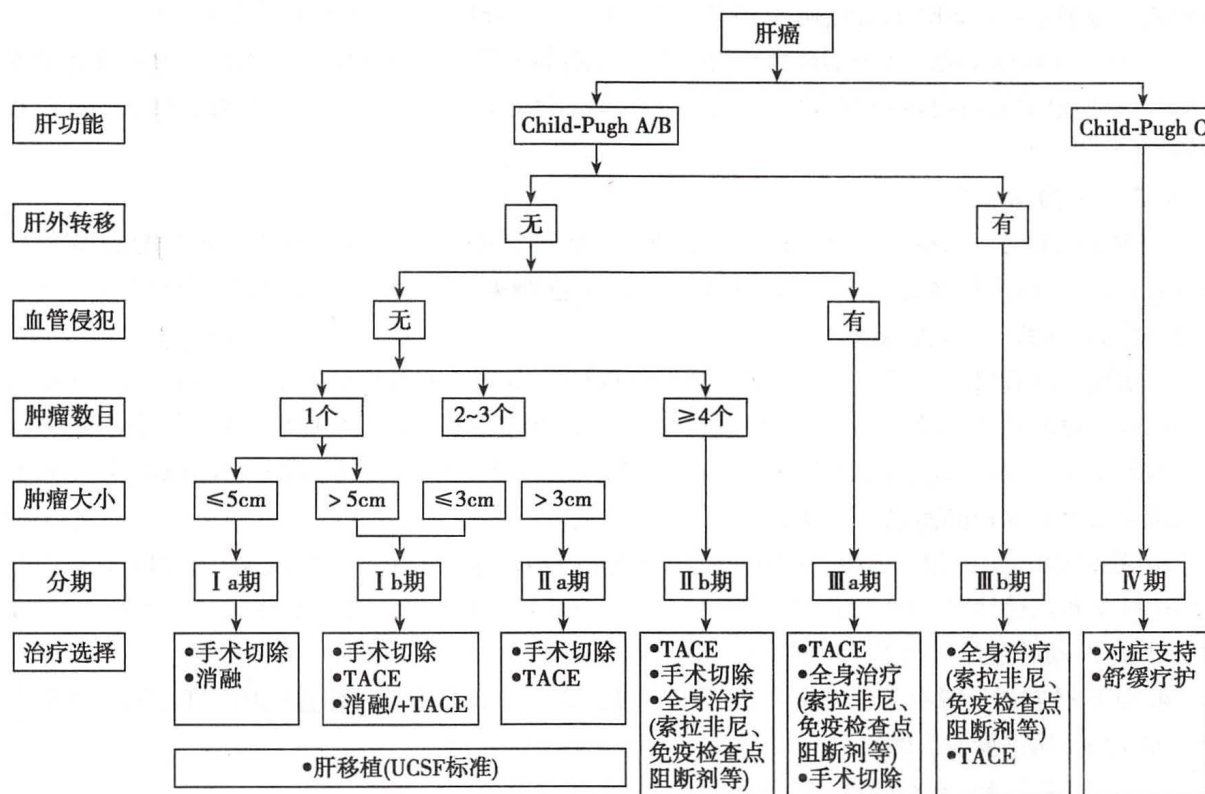


图 4-16-1 肝癌 BCLC 分期与临床治疗策略

TACE(transcatheter arterial chemoembolization):经导管动脉化疗栓塞术

生等鉴别有困难时,可检测 AFP 等肿瘤标志物,并随访 US、增强 CT/MRI,必要时在 US 引导下行肝活检。

【治疗】

肝癌对化疗和放疗不敏感,常用治疗方法有手术切除、肝移植、血管介入、射频消融术等。肝癌的治疗性切除术是目前治疗肝癌最有效的方法之一,虽然目前的手术技术可以切除一些大肝癌,但术后残留肝的功能储备是否可维持病人的生命需求,则是决定手术成败的关键。图 4-16-1 所示临床路径,有助于正确选择上述方法,既可使病人最大程度切除肿瘤或控制肿瘤生长,又可避免治疗过度、缩短生存时间、降低生活质量以及不必要的医疗资源浪费。

(一) 手术治疗

术前应采用 Child-Pugh 评分、吲哚菁绿 15 分钟滞留率(indocyanine green retention-15, ICGR-15)评价肝功能储备情况;如预期保留肝组织体积较小,则采用 CT 和(或)MRI 测定剩余肝脏体积。一般认为 Child-Pugh A~B 级、ICGR-15<20%~30%是实施手术切除的必要条件;剩余肝脏体积须占标准肝脏体积的 40%以上(肝硬化病人),或 30%以上(无肝硬化病人)也是实现手术切除的必要条件。Ia 期、Ib 期和 IIa 期肝癌是手术切除的首选适应证。由于手术切除仍有很高的肝癌复发率,因此,术后宜加强综合治疗与随访。

(二) 局部治疗

1. 射频消融术(radiofrequency ablation, RF) 在 US 或开腹条件下,将电极插入肝癌组织内,应用电流热效应等多种物理方法毁损病变组织。RF 是肝癌微创治疗最具代表性的消融方式,适用于直径 $\leq 3\text{cm}$ 肝癌病人。

2. 微波消融 适应证同 RF,其特点是消融效率高,但需要温度监控系统调控有效热场范围。

3. 经皮穿刺瘤内注射无水乙醇(percutaneous ethanol injection, PEI) 在 US 或 CT 引导下,将无水乙醇直接注入肝癌组织内,使癌细胞脱水、变性、凝固性坏死。PEI 也适用于肿瘤 $\leq 3\text{cm}$ 者,

但 PEI 对直径 $\leq 2\text{cm}$ 的肝癌效果确切。

4. 肝动脉栓塞 (transcatheter arterial embolization, TAE) 是经肿瘤的供血动脉注入栓塞剂,阻断肿瘤的供血,使其发生坏死。由于 TAE 具有靶向性好、创伤小、可重复、病人容易接受的特点,是目前非手术治疗中晚期肝癌的常用方法。

(三) 肝移植

对于肝癌合并肝硬化病人,肝移植可将整个病肝切除,是治疗肝癌和肝硬化的有效手段。但若肝癌已有血管侵犯及远处转移(常见肺、骨),则不宜行肝移植术。

HBV 感染病人在手术、局部治疗或肝移植后,均需坚持口服抗病毒药物。肝移植病人需要终生使用免疫抑制剂。

(四) 药物治疗

分子靶向药物多激酶抑制剂索拉非尼(sorafenib)是目前唯一获得批准治疗晚期肝癌的分子靶向药物。肿瘤细胞表面的跨膜蛋白 PD-1 与其配体 PD-L1 结合可介导肿瘤的免疫逃逸。针对 PD-1 和(或)PD-L1 的抗体已经应用于包括肝癌在内的进展期肿瘤的临床治疗,取得了较好的疗效。

(五) 病人教育

详见本篇第十五章。

【预后】

下述情况预后较好:①肝癌小于 5cm ,能早期手术;②癌肿包膜完整,分化程度高,尚无癌栓形成;③机体免疫状态良好。如合并肝硬化或有肝外转移者、发生肝癌破裂、消化道出血、ALT 显著升高的病人预后差。

(杨长青)



第十七章 急性肝衰竭

急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)多是由药物、肝毒性物质、病毒、酒精等因素诱发的一组临床综合征,病人肝功能急剧恶化,表现为意识障碍和凝血功能紊乱等,多见于中青年,发病迅速,病死率高。

【病因和发病机制】

在我国,引起肝衰竭的首要因素是乙型肝炎病毒,其引起的慢加急性(亚急性)肝衰竭最为常见。其他常见病因包括药物性肝损伤、病毒性肝炎、自身免疫性肝病及休克或低血压引起的缺血性肝损伤。然而仍有约15%的病人病因不明。

发病机制涉及内毒素及细胞因子介导的免疫炎症损伤,肝微循环障碍,细胞凋亡,肝细胞再生受抑,肝脏能量代谢及解毒功能丧失,所导致的多器官功能衰竭进而加速肝衰竭病人死亡。

【组织病理】

肝细胞坏死体积 \geq 肝实质的2/3,或亚大块坏死(约占肝实质的1/2~2/3),或桥接坏死(较广泛的融合性坏死并破坏肝实质结构),存活肝细胞严重变性,肝窦网状支架塌陷或部分塌陷。

【体格检查及实验室检查】

1. 体格检查 检查病人精神状态,评估是否存在肝性脑病并确定程度分级。注意是否存在慢性肝病的体征。

2. 实验室检查 ①一般检查包括:血常规、动脉血气分析、动脉血乳酸;②凝血功能:凝血酶原时间、INR;③血生化:肝肾功能、血糖、血电解质;④病毒性肝炎血清学;⑤自身免疫性标志物。

【诊断与鉴别诊断】

(一) 临床诊断

急性起病,2周内出现2度及以上肝性脑病,并有以下表现者:①极度乏力,有明显厌食、腹胀、恶心、呕吐等严重消化道症状;②短期内黄疸进行性加深,TB常 $\geq 171\mu\text{mol/L}$,出现酶胆分离现象;③出血倾向明显,血浆凝血酶原活动度(PTA) $\leq 40\%$ (或INR ≥ 1.5),且排除其他原因;④肝脏进行性缩小。

(二) 鉴别诊断

1. 胆道梗阻及严重的胆道感染 一般黄疸深,而肝功能损害轻,ALT上升幅度小,并常有发热、腹痛、肝大等特点。

2. 淤胆型肝炎 黄疸较深时易误诊为肝衰竭,但此病消化道症状轻,血清ALT升高及PT延长不明显,病人有明显皮肤瘙痒及粪便颜色变浅,极少出现肝性脑病、出血及腹腔积液。

3. 肝性脑病 应与其他原因引起的昏迷相鉴别。

【治疗】

(一) 对因治疗

对有明确病因的ALF需立刻进行对因治疗。对乙酰氨基酚(APAP)过量引起的ALF可用N-乙酰半胱氨酸(NAC)治疗;毒蕈中毒的ALF病人可用青霉素和NAC治疗;药物性肝损伤者(DILI)应及时停药;病毒性肝炎病人需抗病毒治疗;自身免疫性肝炎病人可考虑糖皮质激素治疗;急性妊娠期脂肪肝病人需及时终止妊娠。

（二）常规治疗

1. 内科监护 大多数 ALF 病人都会出现不同程度循环功能障碍,脑水肿和颅内高压,显著增加了 ALF 病人死亡率。因此,对 ALF 病人对因治疗的同时需给予持续重症监护支持治疗。

2. 支持治疗 对于 ALF 预后改善具有重要意义,具体措施如下:①绝对卧床休息,减少体力消耗,减轻肝脏负荷。②给予高糖、低脂、低蛋白营养,补充足量维生素和微量元素,给予支链氨基酸支持。③补充新鲜血浆、清蛋白,改善微循环,防止或减轻脑水肿及腹腔积液;冷沉淀可改善凝血功能障碍。④纠正电解质、酸碱平衡。⑤预防院内感染。

3. 脑水肿及肝性脑病治疗 脑水肿和颅内高压是 ALF 最严重的并发症,可因脑疝而致命。治疗中应避免补液过多,对已出现颅内高压病人,应给予甘露醇、高渗盐水、巴比妥类药物及低温治疗等。糖皮质激素不宜应用于控制 ALF 病人的颅内高压。肝性脑病的治疗详见本篇第十五章。

4. 抗感染 及时发现潜在的细菌或真菌感染,根据病原学结果尽早采取抗感染治疗。

5. 防治出血 短期使用质子泵抑制剂预防应激性溃疡出血。ALF 病人只有在出血或侵入性操作前,可适当补充血小板。

6. 纠正代谢紊乱 监测整体营养状况及电解质水平,及时纠正代谢紊乱;适时给予足够的肠外或肠内营养。

7. 人工肝支持 人工肝脏是借助体外机械、化学或生物性装置,暂时或部分替代肝脏功能,从而协助治疗肝脏功能不全或相关疾病。尽管非生物型人工肝支持系统可以改善肝性脑病和一些全身血流动力学参数,但对于 ALF 病人预后无明显改善,可作为肝移植前临时肝脏替代治疗。

8. 肝移植 是治疗肝衰竭的有效手段,应掌握恰当时机实施。

【预后】

病因是 ALF 重要的预后预测指标之一。对乙酰氨基酚、甲型肝炎、休克肝、怀孕有关的疾病所致的 ALF,移植后生存率>50%,而其他病因所致的 ALF 移植后生存率<25%。性别、年龄、入院时肝脏、临床及生化状态以及恶化高峰期肝性脑病的程度、凝血酶原时间、INR、肾功能、胆红素水平、血钠、动脉血 pH、磷血症等均影响病人预后。

(王 敏)



第十八章 肝外胆系结石及炎症

第一节 胆囊结石及胆囊炎

胆囊结石(cholecystolithiasis)指发生在胆囊的结石,是常见疾病;胆囊炎(cholecystitis)常是胆囊结石的并发症,也可在无胆囊结石时发生。

【危险因素及成石机制】

胆囊结石的危险因素包括:>40岁、女性、妊娠、口服避孕药和雌激素替代治疗、肥胖、减肥期间的极低热量膳食和体重快速减轻、糖尿病、肝硬化、胆囊动力下降、克罗恩病和溶血等。他汀类药物、维生素C、咖啡、植物蛋白和坚果、多不饱和脂肪和单不饱和脂肪可能对预防胆囊结石有益。

胆汁中的胆固醇、卵磷脂和胆盐共同维系着胆汁的稳定,当胆固醇呈过饱和状态时,易于析出结晶而形成结石。在胆囊结石形成过程中,黏液糖蛋白、黏多糖、一些大分子蛋白、免疫球蛋白、二价金属阳离子如钙和镁离子、氧自由基起了重要成石作用。此外,胆囊收缩减低,胆囊内胆汁淤滞也有利于结石形成。

【病理】

急性胆囊炎胆囊壁出现水肿和急性炎症;严重者可有胆囊壁坏死和坏疽,胆囊液呈脓性、血性或黑褐色胆汁。胆囊管长时间结石嵌顿,胆囊扩张,其内充满白色的黏液样胆汁。

非结石性胆囊炎的病理表现为胆囊缺血、扩张、内皮损伤及胆囊坏死。

【临床表现】

胆囊结石主要见于成年人,可分为三类:①无症状;②有症状;③出现并发症。其自然病程一般按上述顺序发展。

(一) 无症状胆囊结石

无临床症状,仅在体格检查、手术或尸体解剖时偶然发现。

(二) 有症状胆囊结石

出现与否和结石的大小、部位、是否合并感染、梗阻及胆囊的功能有关。小胆石更容易出现症状,表现为:

1. 消化不良等胃肠道症状 大多数仅在进食后,尤其是进油腻食物后出现上腹部或右上腹部隐痛、饱胀,伴嗝气、呃逆等,常被误诊为“胃病”。

2. 胆绞痛 是胆囊结石的典型表现,疼痛位于上腹部或右上腹部,呈阵发性,或者持续疼痛阵发性加剧,可向肩胛部和背部放射,多伴恶心、呕吐。常发生在饱餐、进食油腻食物后。此时胆囊收缩,结石移位并嵌顿于胆囊壶腹部或颈部,胆囊排空胆汁受阻,胆囊内压力升高,胆囊平滑肌强力收缩而发生绞痛。

(三) 胆囊结石的并发症

1. 急性胆囊炎 急性胆囊炎发作最初24小时以内多以化学性炎症为主,24小时后,细菌感染逐渐增加,感染致病菌多从胆道逆行进入胆囊,或循血液循环/淋巴途径进入胆囊,在胆汁流出不畅时造成感染,严重者可发展为化脓性胆囊炎。致病菌主要是革兰阴性杆菌,以大肠杆菌、肺炎克雷伯杆菌常见。如胆囊管梗阻未解除,胆囊内压继续升高,胆囊壁血管受压导致血供障碍、继而缺血坏疽,则为坏疽性胆囊炎。坏疽性胆囊炎常并发胆囊穿孔,多发生在底部和颈部。

临床表现为持续性右上腹疼痛,可向右肩或背部放射。发热常见,体温多 $<38.5^{\circ}\text{C}$ 。上腹或右上腹肌紧张,墨菲征阳性或右上腹包块。未经治疗的急性胆囊炎症状可在1周左右缓解;但如发生胆囊坏疽、胆囊穿孔、胆囊肠瘘、胆石性肠梗阻和气肿性胆囊炎等严重并发症,可危及生命。

2. 胆囊积液 胆囊结石长期嵌顿或阻塞胆囊管但未合并感染时,胆囊黏膜吸收胆汁中的胆色素,并分泌黏液性物质,积液为无色透明。

3. 继发性胆总管结石及胆源性胰腺炎 详见本章第二节及本篇第二十章第一节。

4. Mirizzi 综合征 持续嵌顿于胆囊颈部或胆囊管的较大的结石压迫肝总管或反复发作的炎症致肝总管狭窄或胆囊胆管瘘,结石部分或全部堵塞肝总管引起反作的胆囊炎、胆管炎及梗阻性黄疸;其形成的解剖学基础是胆囊管与肝总管伴行过长或者胆囊管与肝总管汇合位置过低。

5. 胆囊十二指肠/结肠瘘、胆石性肠梗阻 结石压迫引起胆囊炎症、慢性穿孔,可造成胆囊十二指肠瘘或胆囊结肠瘘;大的结石通过瘘管进入肠道,阻塞于回肠末段引起肠梗阻。

6. 慢性胆囊炎 (chronic cholecystitis) 90% 以上的病人有胆囊结石,炎症反复发作,可使胆囊与周围组织粘连、囊壁增厚并逐渐瘢痕化,胆囊萎缩,失去功能。慢性胆囊炎急性发作时,一般触及不到胆囊。

7. 胆囊癌 结石及炎症的长期刺激可诱发胆囊癌,尤其对于老年病人, >10 年胆囊结石病史,结石直径 $>3\text{cm}$ 者,发生癌变的风险增加。

(四) 急性非结石性胆囊炎

是一种胆囊急性炎性、坏死性疾病,约占急性胆囊炎病例的 10%,常见于住院和危重病人,并发症和病死率较高。临床表现比较隐匿,可有不明原因发热、血白细胞增多或不明确的腹部不适,也可能出现黄疸或右上腹包块。诊断明确时,多已有胆囊坏死、坏疽和穿孔,并可出现脓毒血症、休克和腹膜炎等并发症。

【实验室和其他检查】

腹部超声是胆囊结石首选的检查方法,胆石呈强回声,后方可见声影,并随体位移动。CT、MRI 和磁共振胆胰管成像(MRCP)也可显示胆囊结石。

急性胆囊炎病人常有血白细胞增多伴中性粒细胞比例增高,腹部超声可发现胆囊结石、胆囊壁增厚或水肿。慢性胆囊炎超声检查可发现胆囊萎缩、壁增厚。

【诊断与鉴别诊断】

1. 无并发症的胆囊结石 腹部超声等影像学确定有胆囊结石。有症状者需与消化性溃疡、胃炎、胃肿瘤、功能性消化不良、胰腺疾病、功能性胆囊疾病、奥迪括约肌功能障碍、右侧输尿管结石、急性冠状动脉综合征等鉴别。

2. 急性胆囊炎 右上腹或上腹部疼痛、发热及血白细胞增多,墨菲征阳性或扪及右上腹包块,应疑诊;确诊可通过腹部超声等影像学检查,发现胆囊肿大、胆囊壁水肿或合并胆囊结石引起的梗阻等证据。

急性胆囊炎需与急性胰腺炎、阑尾炎、消化性溃疡、功能性消化不良、肠易激综合征、功能性胆囊疾病、奥迪括约肌功能障碍、急性小肠或结肠疾病、右肾及输尿管疾病、右肺及胸膜炎和急性冠状动脉综合征等鉴别。

【治疗】

迄今尚无证据表明使用药物或其他非手术疗法能完全溶解或排尽结石,胆囊结石的治疗主要是手术切除胆囊,取石、保留胆囊的微创手术尚在探索中。

1. 无并发症的胆囊结石 多采取观察的策略,待病人出现症状时,采取相应的治疗措施。但有下列情况时,即使无症状也应治疗:①胆囊壁增厚、钙化或瓷性胆囊;②胆囊萎缩、胆囊息肉进行性增大;③ 结石直径 $>3\text{cm}$;④胆囊结石 >10 年;⑤有糖尿病、心肺疾病老年人;⑥上腹部其他择期手术时;⑦儿童胆囊结石;⑧医疗条件较差地区的居民。

2. 急性胆囊炎 一般治疗包括禁食,呕吐、腹胀的病人可放置鼻胃管胃肠减压;静脉补液、纠正电解质紊乱和止痛;早期病原体难以确定时,可予经验性抗生素治疗,选用头孢菌素或碳青霉烯类抗生素。对反复发作、伴有胆囊结石的急性胆囊炎,应考虑胆囊切除术。

对于非结石性急性胆囊炎病人,推荐有血培养和药敏试验结果后,予以抗生素治疗,视病情转归,切除胆囊或胆囊造瘘。

胆囊切除术适用于择期手术或急性发作炎症较轻的病人。腹腔镜胆囊切除术(laparoscopic cholecystectomy, LC)是首选术式,具有创伤小、痛苦少、术后恢复快、住院时间短、遗留瘢痕小等优点。没有腹腔镜条件时也可行开腹胆囊切除术。经皮经肝胆囊穿刺引流术可减低胆囊内压,急性期过后再择期手术。适用于病情危重又不宜手术的化脓性胆囊炎病人。

第二节 肝外胆管结石及胆管炎

肝外胆管结石(calculus of extrahepatic duct)可分为原发性和继发性两种。

【病因和发病机制】

原发性胆总管结石多数为棕色胆色素结石或混合性结石,通常发生于有复发性或持续性胆道感染的病人。十二指肠乳头旁憩室、胆汁淤积、胆道蛔虫病史,增加原发性胆管结石的风险。继发性肝外胆管结石指胆囊结石或肝内胆管结石排至肝外胆管内而发生的结石,在肝外胆管结石中约占85%。

【临床表现】

症状的有无取决于结石是否造成胆道梗阻和感染。当结石未引起胆道梗阻,病人可无任何症状。但当结石阻塞胆管并继发感染时,则可出现以下并发症:

(一) 急性梗阻性化脓性胆管炎

急性梗阻性化脓性胆管炎(acute obstructive cholangitis)典型表现为腹痛、寒战高热和黄疸,称为查科三联症(Charcot triad)。

1. 腹痛 发生于剑突下及右上腹部,多为绞痛,呈阵发性发作或持续性疼痛伴阵发性加剧,可向右肩背部放射伴恶心、呕吐。常在进食油腻食物后诱发。

2. 寒战、发热 胆管梗阻后胆管内压升高,常常继发感染,细菌和毒素可经毛细胆管经肝窦逆流入血,发生胆源性肝脓肿、脓毒血症、感染性休克、DIC等,一般主要表现为弛张热,体温可高达39~40℃。

3. 黄疸 结石阻塞胆管后,病人可出现尿色深黄及皮肤、巩膜黄染,部分病人可伴皮肤瘙痒。

大部分阻塞以上胆管扩张,胆结石可漂浮上移而缓解梗阻。小结石也可通过壶腹部排入十二指肠,症状可自行缓解。因此,肝外胆管结石的黄疸常呈现间歇性和波动性。如结石嵌顿没有解除,炎症进一步加重,病人可出现谵妄、淡漠或昏迷以及血压下降等。在夏科三联症基础上出现神志障碍、休克则称为雷诺五联症(Reynolds pentad),是一种非常危险的情况,需急诊胆道减压引流治疗,否则病人可在短期内死亡。

(二) 急性和慢性胆管炎

结石引起胆道阻塞,胆汁淤滞,感染造成胆管壁黏膜充血、水肿,加重胆管梗阻;反复的胆管炎使管壁纤维化并增厚、狭窄,近端胆管扩张等。病人可有上腹痛、黄疸等症状。

(三) 肝损伤和胆源性胰腺炎

可致肝细胞坏死及胆源性肝脓肿,反复感染和肝损害可进展为胆汁性肝硬化(见本篇第十五章);结石嵌顿于壶腹部时可引起胰腺的急性(和)慢性炎症(见本篇第二十章)。

【实验室和其他检查】

1. 实验室检查 血清总胆红素及结合胆红素增高,血清转氨酶和碱性磷酸酶升高,尿中胆红素



升高,尿胆原降低或消失,粪中尿胆原减少。当合并胆管炎时,白细胞总数及中性粒细胞升高。

2. 影像学检查 首选腹部超声,诊断性价比最高。磁共振胰胆管成像(MRCP)也是常用的检查方法。这些检查可发现结石并明确大小和部位,但胆总管远端结石仍受诸多因素影响,诊断的准确率欠佳。经内镜逆行胆胰管造影(ERCP)诊断肝外胆管结石的阳性率最高(见图4-1-2),并可行内镜下Oddi括约肌切开(endoscopic sphincterotomy, EST)和取石术,同时达到诊断和治疗该病的目的。

【诊断与鉴别诊断】

根据典型的腹痛,寒战、高热和黄疸,结合血清总胆红素和直接胆红素增高、影像学检查发现胆管内有结石等证据,可以确定诊断。肝外胆管结石需要与右肾绞痛、肠绞痛、胆道系统恶性肿瘤所致黄疸鉴别。

【治疗】

1. 一般治疗 短期禁食,静脉给予水、电解质、营养等支持治疗,维持酸碱平衡,重症病人吸氧,监护生命体征。

2. 抗感染 抗生素对多数(70%~80%)急性胆管炎治疗有效,初始抗生素治疗,在没有血培养和药敏试验结果时,可经验首选三代头孢菌素加甲硝唑,或者选用喹诺酮类抗生素加甲硝唑,或者单用碳青霉烯类抗生素。感染难以控制时,可根据血培养及药敏试验结果指导抗生素的应用。

3. 内镜治疗 胆总管结石及感染首选经内镜EST取石、引流,内镜治疗具有创伤小、痛苦小、住院时间短及可以反复取石等优点,对老年病人尤其适宜。对于巨大结石、胆管下段狭窄等取石困难或高危病人,可先置入胆管支架引流解除胆管梗阻,择期内镜下取石碎石或外科手术治疗。

(杨云生)



第十九章 胆道系统肿瘤

第一节 胆道系统良性肿瘤

胆道系统良性肿瘤主要包括胆囊和胆管的良性病变,胆管良性肿瘤少见。

【病理】

胆囊良性肿瘤以胆囊腺瘤和乳头状瘤多见,当瘤体直径 $>10\text{mm}$ 时具有恶变倾向。其他病变包括胆囊腺肌瘤、胆固醇性息肉、炎性息肉、增生性息肉等。

【临床表现】

胆囊良性肿瘤多无症状,常在超声检查时发现。部分病人可表现为上腹不适、食欲减退,查体可有右上腹压痛。胆管良性肿瘤多见于中老年,男女发病率相似,可出现胆道梗阻及继发感染症状,亦有发生胆道出血者。

【诊断】

主要依靠超声,但难以明确病变性质。其他辅助诊断方法有:①常规超声加彩色多普勒超声或声学血管造影检查;②超声内镜(EUS);③CT增强扫描;④超声引导下经皮细针穿刺活检。ERCP对胆道梗阻部位有定位诊断价值,也可以明确病变性质。

【治疗】

对于胆囊息肉样病变,其病变 $>10\text{mm}$ 者,恶变风险增加,应手术切除胆囊。对于 $<10\text{mm}$ 且无明显症状的病人,需评估恶性肿瘤风险,包括:年龄 >50 岁;无蒂息肉;印第安裔。如存在以上危险因素,建议手术切除胆囊;反之,宜定期超声随访。

胆管良性肿瘤的常用手术方法是胆管局部切除和胆管断端对端吻合术加T管置入术,也可根据实际情况行胆管空肠 Roux-Y 吻合术。

第二节 胆 囊 癌

胆囊癌(gallbladder cancer)是胆道常见的恶性肿瘤,位列消化道肿瘤发病第6位。

【病因】

1. 慢性胆囊炎、胆石症 约85%的胆囊癌病人合并胆囊结石。胆囊结石病人患胆囊癌的风险是无结石人群的13.7倍;单个结石 $>3\text{cm}$ 者发生胆囊癌的风险是 $<1\text{cm}$ 结石病人的10倍。胆囊慢性炎症伴有囊壁不均匀钙化被认为是癌前病变;胆囊壁因钙化而形成质硬、易碎的瓷性胆囊,与胆囊癌高度相关。

2. 胆囊息肉 约60%为假性息肉,无癌变可能。少数 $>10\text{mm}$ 或存在危险因素时,癌变风险增加。

3. 胰胆管汇合异常 系一种先天性畸形,即胰管在十二指肠壁外汇入胆总管,丧失Oddi括约肌控制功能,胰液逆流入胆囊,引起恶变,在组织学上多表现为乳头状癌。约10%的胆囊癌病人合并胰胆管汇合异常。

【病理和临床分期】

胆囊癌可位于胆囊底部、体部、颈部及胆囊管,约80%为腺癌,沿淋巴引流方向转移较多见,肝转

移常见。胆囊癌 TNM 分期有助于治疗和预后的判断, I 期:黏膜内原位癌; II 期:侵犯黏膜和肌层; III 期:侵犯胆囊壁全层; IV 期:侵犯胆囊壁全层及周围淋巴结; V 期:侵犯或转移至肝及其他脏器。

【临床表现】

好发于中老年人,女性发病率为男性的 2~6 倍。胆囊癌起病隐匿,早期多无特异性症状;进展期出现上腹痛、右上腹包块、黄疸。腹痛无特异性,出现腹部包块和进行性黄疸提示已进入晚期,常伴有腹胀、食欲缺乏、体重减轻、贫血、肝大,甚至全身衰竭。少数肿瘤穿透浆膜,发生胆囊急性穿孔、腹膜炎,或慢性穿透至其他脏器形成内瘘;还可引起胆道出血、肝弥漫性转移等。

【实验室和其他检查】

1. 实验室检查 肿瘤标志物 CEA、CA19-9、CA125 等均可升高,其中以 CA19-9 较为敏感,但无特异性。细针穿刺胆囊取胆汁,行肿瘤标志物检查更有诊断意义。

2. 影像学检查 首选腹部超声,CT、MRI、EUS 检查可进一步判断肿瘤浸润程度和肝脏、血管受累情况以及是否有淋巴结转移及远处转移。

【诊断】

影像学阳性发现及肿瘤标志物显著升高,临床可作出初步诊断。手术及术后病理可作出明确诊断。

【治疗】

首选手术切除,肿瘤局限于胆囊时可获根治。手术切除的范围依据胆囊癌分期确定,术后长期生存率低。

【预防】

出现下列危险因素时应考虑行胆囊切除术,且胆囊标本应广泛取材进行病理学检查:①直径>3cm 的胆囊结石;②合并有胆囊壁不均匀钙化、点状钙化或多个细小钙化的胆囊炎以及瓷性胆囊;③胆囊息肉直径 $\geq 10\text{mm}$;胆囊息肉直径 $< 10\text{mm}$ 合并胆囊结石、胆囊炎;单发或无蒂的息肉迅速长大者(6 个月增长速度 $> 3\text{mm}$);④合并胆囊结石、胆囊炎的胆囊腺肌症;⑤胰胆管汇合异常合并胆囊占位性病变;⑥胆囊结石合并糖尿病。

第三节 胆 管 癌

胆管癌(cholangiocarcinoma)是起源于肝内外胆管的恶性肿瘤,分为肝内胆管癌及肝外胆管癌。肝外胆管癌又分为肝门部胆管癌和远端胆管癌。

【病因】

可能与下列因素有关:①胆道结石;②原发性硬化性胆管炎;③先天性胆管囊性扩张症,胆管-空肠吻合术后;④慢肝吸虫感染、慢性伤寒带菌者及溃疡性结肠炎等。

【临床表现】

肝内胆管癌病人早期常无特殊临床症状,随着病情的进展,可出现腹部不适、腹痛、乏力、恶心、上腹肿块、黄疸、发热等,黄疸较少见。肝门部或肝外胆管癌病人常有黄疸,且随病程延长而逐渐加深,大便色浅、灰白,尿色深黄及皮肤瘙痒,常伴有倦怠、乏力、体重减轻等全身表现。右上腹痛、畏寒和发热提示伴有胆管炎。

【实验室和其他检查】

1. 实验室检查 胆道梗阻时,血清总胆红素、直接胆红素、ALP 和 $\gamma\text{-GT}$ 均显著升高。胆道梗阻致维生素 K 吸收障碍,肝合成凝血因子受阻,凝血酶原时间延长。随着疾病进展,清蛋白、血红蛋白和乳酸脱氢酶水平可随之下降。胆管癌无特异性肿瘤标志物,仅 CA19-9、CA125、CEA 有一定价值。

2. 影像学检查 是诊断胆管癌的主要方法。①超声是首选方法,有助于鉴别肿块与结石,初步确定梗阻的部位,门静脉受累程度;②CT 可显示肝内外胆管周围组织受累情况,为判断病变分期及手

术可能性提供依据;③MRCP可较好地显示胆道分支,反映胆管的受累范围,超声初步确定梗阻部位后,应选用MRCP对胆管受累范围进行全面评估;④十二指肠镜可直视壶腹部的远端胆管癌,且可取活检。

【诊断】

根据典型的胆管癌影像特点,可作出临床诊断,内镜下壶腹部活检有助于明确诊断。

【治疗】

手术切除是治疗胆管癌的首选方法。对不能切除者,新辅助化疗方案有可能使肿瘤降期,增加根治性手术切除的机会。手术效果主要取决于肿瘤的部位和肿瘤浸润胆管的程度、手术无瘤切缘及是否有淋巴结转移。手术治疗病人长期存活率不理想的主要原因包括:约5%的胆管癌是多病灶,50%的病人伴有淋巴结转移,10%~20%的病人有腹膜和远处转移。

对有胆道梗阻而肿瘤不能切除的病人,置入胆道支架可引流胆汁,缓解症状,提高存活率。复杂肝门部肿瘤可使用ERCP下鼻导管引流或经皮胆道引流。

(高翔)

第二十章 胰 腺 炎



第一节 急性胰腺炎

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是多种病因导致胰腺组织自身消化所致的胰腺水肿、出血及坏死等炎症性损伤。临床以急性上腹痛及血淀粉酶或脂肪酶升高为特点。多数病人病情轻,预后好;少数病人可伴发多器官功能障碍及胰腺局部并发症,死亡率高。

【病因】

1. 胆道疾病 胆石症及胆道感染等是 AP 的主要病因。由于胰管与胆总管汇合成共同通道开口于十二指肠壶腹部,一旦结石、蛔虫嵌顿在壶腹部、胆管内炎症或胆石移行时损伤 Oddi 括约肌等,将使胰管流出道不畅,胰管内高压。微小胆石容易导致 AP,因其在胆道系统内的流动性,增加了临床诊断的困难。

2. 酒精 酒精可促进胰液分泌,当胰管流出道不能充分引流大量胰液时,胰管内压升高,引发腺泡细胞损伤。酒精在胰腺内氧化代谢时产生大量活性氧,也有助于激活炎症反应。此外,酒精常与胆道疾病共同导致 AP。

3. 胰管阻塞 胰管结石、蛔虫、狭窄、肿瘤(壶腹周围癌、胰腺癌)可引起胰管阻塞和胰管内压升高。胰腺分裂是一种胰腺导管的先天发育异常,即主、副胰管在发育过程中未能融合,大部分胰液经狭小的副乳头引流,容易发生引流不畅导致胰管内高压。

4. 十二指肠降段疾病 球后穿透溃疡、邻近十二指肠乳头的肠憩室炎等炎症可直接波及胰腺。

5. 手术与创伤 腹腔手术、腹部钝挫伤等损伤胰腺组织,导致胰腺严重血液循环障碍,均可引起 AP。经内镜逆行胆胰管造影术(ERCP)插管时导致的十二指肠乳头水肿或注射造影剂压力过高等也可引发本病。

6. 代谢障碍 高甘油三酯血症可能因脂球微栓影响胰腺微循环及胰酶分解甘油三酯致毒性脂肪酸损伤细胞而引发或加重 AP。当血甘油三酯 $\geq 11.3\text{mmol/L}$,实验研究提示极易发生 AP。I 型高脂蛋白血症多见于小儿或非肥胖、非糖尿病青年,因严重高甘油三酯血症而反复发生 AP,此为原发性高甘油三酯血症 AP。肥胖病人发生 AP 后,因严重应激、炎症反应,血甘油三酯水平迅速升高,外周血样本可呈明显脂血状态,常作为继发的病因加重、加速 AP 发展。

甲状旁腺肿瘤、维生素 D 过多等所致的高钙血症可致胰管钙化、促进胰酶提前活化而促发本病。

7. 药物 噻嗪类利尿剂、硫唑嘌呤、糖皮质激素、磺胺类等药物可促发 AP,多发生在服药最初 2 个月,与剂量无明确相关。

8. 感染及全身炎症反应 可继发于急性流行性腮腺炎、甲型流感、肺炎衣原体感染、传染性单核细胞增多症、柯萨奇病毒等,常随感染痊愈而自行缓解。在全身炎症反应时,作为受损的靶器官之一,胰腺也可有急性炎症损伤。

9. 过度进食 进食量是否过度因人而异,难以量化。进食后分泌的胰液不能经胰管流出道顺利排至十二指肠,胰管内压升高,即可引发 AP。进食尤其是荤食,也因此常成为 AP 的诱因,应仔细寻找潜在的病因。一般单纯过度进食作为病因的 AP 相对较少。

10. 其他 各种自身免疫性的血管炎、胰腺主要血管栓塞等血管病变可影响胰腺血供,这一病因在临床相对少见。少数病因不明者,称为特发性 AP。

【发病机制】

各种致病因素导致胰管内高压,腺泡细胞内 Ca^{2+} 水平显著上升,溶酶体在腺泡细胞内提前激活酶原,大量活化的胰酶消化胰腺自身,①损伤腺泡细胞,激活炎症反应的枢纽分子核因子- κB ,它的下游系列炎症介质如肿瘤坏死因子- α 、白介素-1、花生四烯酸代谢产物(前列腺素、血小板活化因子)、活性氧等均可增加血管通透性、导致大量炎症渗出。②胰腺微循环障碍使胰腺出血、坏死。炎症过程中参与的众多因素可以正反馈方式相互作用,使炎症逐级放大,当超过机体的抗炎能力时,炎症向全身扩展,出现多器官炎症性损伤及功能障碍。

【病理】

(一) 胰腺急性炎症性病变

可分为急性水肿及急性出血坏死型胰腺炎。急性水肿型可发展为急性出血坏死型,其进展速度可在数小时至数天。

1. 急性水肿型 较多见,病变累及部分或整个胰腺。胰腺肿大、充血、水肿和炎症细胞浸润,可有轻微的局部坏死。

2. 急性出血坏死型 相对较少,胰腺内有灰白色或黄色斑块的脂肪组织坏死,出血严重者,则胰腺呈棕黑色并伴有新鲜出血,坏死灶外周有炎症细胞浸润,常见静脉炎和血栓。

(二) 胰腺局部并发症

1. 急性胰周液体积聚 AP 早期,胰腺内、胰周较多渗出液积聚,没有纤维隔,可呈单灶或多灶状,约半数病人在病程中自行吸收。

2. 胰瘘(pancreatic fistula) 胰腺炎症致胰管破裂,胰液从胰管漏出,即为胰瘘。胰内瘘是难以吸收的胰腺假性囊肿及胰性胸、腹腔积液的原因。胰液经腹腔引流管或切口流出体表,为胰外瘘。

3. 胰腺假性囊肿(pancreatic pseudocyst)及胰性胸、腹腔积液 含有胰内瘘的渗出液积聚,常难以吸收,病程1个月左右,纤维组织增生形成囊壁,包裹而成胰腺假性囊肿,形态多样、大小不一。与真性囊肿的区别在于,由肉芽或纤维组织构成的囊壁缺乏上皮,囊内无菌生长,含有胰酶。大量胰腺炎性渗出伴胰内瘘可导致胰性胸、腹腔积液。

4. 胰腺坏死 单纯胰腺实质坏死、胰周脂肪坏死及胰腺实质伴胰周脂肪坏死发生的概率分别约为5%、20%及75%。早期急性坏死物集聚(acute necrotic collection, ANC)含有实性及液体成分,通常边界不清。1个月左右,随着病变周围网膜包裹、纤维组织增生,这些实性及液性坏死物被包裹、局限,称为包裹之坏死物(walled-off necrosis, WON)。

5. 胰腺脓肿(pancreatic abscess) 胰周积液、胰腺假性囊肿或胰腺坏死感染,发展为脓肿。

6. 左侧门静脉高压(left-side portal hypertension, LSPH) 胰腺坏死严重、大量渗出、假性囊肿压迫和迁延不愈之炎症,导致脾静脉血栓形成,继而脾大、胃底静脉曲张。

(三) AP 导致的多器官炎症性损伤病理

全身炎症反应可波及全身其他脏器如小肠、肺、肝、肾等,各脏器呈急性炎症病理改变。

【临床表现】

根据病情程度,AP 临床表现多样。

(一) 急性腹痛

是绝大多数病人的首发症状,常较剧烈,多位于中左上腹甚至全腹,部分病人腹痛向背部放射。病人病初可伴有恶心、呕吐,轻度发热。常见体征:中上腹压痛,肠鸣音减少,轻度脱水貌。

(二) 急性多器官功能障碍及衰竭

在上述症状基础上,腹痛持续不缓、腹胀逐渐加重,可陆续出现循环、呼吸、肠、肾及肝衰竭,表4-20-1列出了多器官功能障碍的部分症状及体征。



表 4-20-1 AP 多器官功能障碍的症状、体征及相应的病理生理改变

症状及体征	病理生理改变
低血压、休克	大量炎性渗出、严重炎症反应及感染
呼吸困难	肺间质水肿,成人呼吸窘迫综合征,胸腔积液;严重肠麻痹及腹膜炎
腹痛、腹胀、呕吐、全腹膨隆、张力较高,广泛压痛及反跳痛,移动性浊音阳性,肠鸣音少而弱,甚至消失	肠麻痹、腹膜炎、腹腔间隔室综合征
少尿、无尿	休克、肾功能不全
黄疸加深	胆总管下端梗阻;肝损伤或肝衰竭
Grey-Turner 征, Cullen 征	胰腺出血坏死
体温持续升高或不降	严重炎症反应及感染
意识障碍,精神失常	胰性脑病
上消化道出血	应激性溃疡,左侧门静脉高压
猝死	严重心律失常

(三) 胰腺局部并发症

急性液体积聚、胰腺坏死、胰性腹腔积液时,病人腹痛、腹胀明显,病情进展迅速时,可伴有休克及腹腔间隔室综合征。大量胰性胸腔积液时,病人呼吸困难。病程早期出现胸腔积液,提示易发展为重症急性胰腺炎。胰腺坏死出血量大且持续时,除休克难以纠正,血性腹腔积液可在胰酶的协助下渗至皮下,常可在两侧腹部或脐周出现 Grey-Turner 征或 Cullen 征。

假性囊肿<5cm 时,6 周内约 50% 可自行吸收;囊肿大时,可有明显腹胀及上、中消化道梗阻等症状。从 ANC 到 WON,可以是无菌的,也可能是感染性的。胰腺实质坏死>30% 时,感染概率明显增加。胰腺感染通常发生在 AP 发作 2 周后,少部分胰腺坏死的病人可在起病后 1 周,即发生感染,表现为:①体温>38.5℃,白细胞计数>16×10⁹/L;②腹膜刺激征范围超过腹部两个象限;若腹膜后间隙有感染,可表现为腰部明显压痛,甚至可出现腰部丰满、皮肤发红或凹陷性水肿;③CT 发现 ANC 或 WON 内有气泡征;④胰腺脓肿病人因病程长,除发热、腹痛外,常有消瘦及营养不良症状及体征。胰腺坏死病人痊愈后,根据坏死范围而出现程度不同的胰腺外分泌功能不足表现,如进食不耐受,餐后腹胀、腹痛,进食少,持续轻泻甚至脂肪泻,营养不良等。

左侧门静脉高压可在 SAP 早期发生,随胰腺、胰周炎症消退而呈一过性。当胰腺、胰周炎症迁延,伴有假性囊肿、脓肿等并发症时,LSPH 将难以逆转。病人因胃底静脉曲张,而有黑便、呕血甚至致命性大出血。

【辅助检查】

(一) 诊断 AP 的重要血清标志物

1. 淀粉酶 AP 时,血清淀粉酶于起病后 2~12 小时开始升高,48 小时开始下降,持续 3~5 天。由于唾液腺也可产生淀粉酶,当病人无急腹症而有血淀粉酶升高时,应考虑其来源于唾液腺。循环中淀粉酶可通过肾脏排泄,AP 时尿淀粉酶因此升高;但轻度的肾功能改变将影响尿淀粉酶检测的准确性和特异性,故对临床诊断价值不大。当病人尿淀粉酶升高而血淀粉酶不高时,应考虑其来源于唾液腺。

2. 脂肪酶 血清脂肪酶于起病后 24~72 小时开始升高,持续 7~10 天,其敏感性和特异性均略优于血淀粉酶。

血清淀粉酶、脂肪酶的高低与病情程度无确切关联,部分病人两个胰酶可不升高。胰源性胸、腹腔积液、胰腺假性囊肿囊液的上述两个胰酶水平常明显升高。



(二) 反映 AP 病理生理变化的实验室检测指标 (表 4-20-2)

表 4-20-2 反映 AP 病理生理变化的实验室检测指标

检测指标	病理生理变化
白细胞 ↑	炎症或感染
C 反应蛋白 >150mg/L	炎症反应
血糖升高	胰岛素释放减少、胰高血糖素释放增加、胰腺坏死;急性应激反应
TB、AST、ALT ↑	胆道梗阻,肝损伤
清蛋白 ↓	大量炎性渗出、肝损伤
尿素氮、肌酐 ↑	休克、肾功能不全
血氧分压 ↓	成人呼吸窘迫综合征
血钙 <2mmol/L	Ca ²⁺ 内流入腺泡细胞,胰腺坏死
血甘油三酯 ↑	既可能是 AP 的病因,也可能系急性应激反应所致
血钠、钾、pH 异常	肾功能受损、内环境紊乱

(三) 胰腺等脏器影像变化

1. 腹部超声 是 AP 的常规初筛影像检查,因常受胃肠道积气的干扰,对胰腺形态观察多不满意,但可了解胆囊及胆管情况,是胰腺炎胆源性病因的初筛方法。当胰腺发生假性囊肿时,常用腹部超声诊断、随访及协助穿刺定位。

2. 腹部 CT 平扫有助于确定有无胰腺炎、胰周炎性改变及胸、腹腔积液;增强 CT 有助于确定胰腺坏死程度,一般宜在起病 1 周左右进行(表 4-20-3)。

表 4-20-3 急性胰腺炎 CT 评分

积分	胰腺炎症反应	胰腺坏死	胰腺外并发症
0	胰腺形态正常	无坏死	
2	胰腺 + 胰周炎性改变	坏死 <30%	胸、腹腔积液,脾、门静脉血栓,胃流出道梗阻等
4	单发或多个积液区或胰周脂肪坏死	坏死 >30%	

评分 ≥4 分为 MSAP 或 SAP

【诊断】

作为常见急腹症之一,诊断内容包括如下:

1. 确定是否为 AP 应具备下列 3 条中任意 2 条:①急性、持续中上腹痛;②血淀粉酶或脂肪酶 > 正常值上限 3 倍;③AP 的典型影像学改变。此诊断一般应在病人就诊后 48 小时内明确。

2. 确定 AP 程度 根据器官衰竭(organ failure, OF)、胰腺坏死及胰腺感染情况(表 4-20-4),将 AP 程度分为下列 4 种程度:①轻症急性胰腺炎(mild acute pancreatitis, MAP);②中度重症急性胰腺炎(moderately severe acute pancreatitis, MSAP);③重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP);④危重症急性胰腺炎(critical acute pancreatitis, CAP)。

表 4-20-4 AP 程度诊断

	MAP	MSAP	SAP	CAP
器官衰竭	无	<48 小时内恢复	>48 小时	>48 小时
	和	和(或)	或	和
胰腺坏死	无	无菌性	感染性	感染性

关于器官衰竭,主要依据呼吸、循环及肾功能的量化指标进行评价(表 4-20-5)。上述器官评分 ≥2 分,则存在器官功能衰竭。肠功能衰竭表现为腹腔间隔室综合征。急性肝衰竭表现为病程中出现 2 期及以上肝性脑病,并伴有:①极度乏力,明显厌食、腹胀、恶心、呕吐等严重消化道症状;②短期



内黄疸进行性加深;③出血倾向明显,血浆凝血酶原活动度 $\leq 40\%$ (或 $\text{INR} \geq 1.5$),且排除其他原因;④肝脏进行性缩小。

表 4-20-5 器官功能衰竭的改良 Marshall 评分

	0	1	2	3	4
呼吸($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)	>400	301 ~ 400	201 ~ 300	101 ~ 200	<101
循环(收缩压, mmHg)	>90	<90 补液后可纠正	<90 补液不能纠正	<90 $\text{pH} < 7.3$	<90 $\text{pH} < 7.2$
肾脏(肌酐, mol/L)	<134	134 ~ 169	170 ~ 310	311 ~ 439	>439

注: PaO_2 为动脉血氧分压,正常值 95 ~ 100 mmHg; FiO_2 为吸入氧浓度,空气(21%),纯氧 2 L/min(25%),纯氧 4 L/min(30%),纯氧 6 ~ 8 L/min(40%),纯氧 9 ~ 10 L/min(50%)

胰腺感染通常根据前述临床表现及实验室检测可建立诊断,高度怀疑胰腺感染而临床证据不足时,可在 CT、超声引导下行胰腺或胰周穿刺,抽取物涂片查细菌或培养。

3. 寻找病因 住院期间应努力使 80% 以上病人的病因得以明确,尽早解除病因有助于缩短病程、预防 SAP 及避免日后复发。胆道疾病仍是 AP 的首要病因,应注意多个病因共同作用的可能。CT 主要用于 AP 病情程度的评估,在胆胰管病因搜寻方面建议采用 MRCP。

【鉴别诊断】

急性胰腺炎常需与胆石症、消化性溃疡、心肌梗死及急性肠梗阻等鉴别。这些急腹症时,血淀粉酶及脂肪酶水平也可升高,但通常低于正常值的 2 倍。所需鉴别疾病的临床特征详见本系列教材相应章节。

【治疗】

AP 治疗的两大任务:①寻找并去除病因;②控制炎症。

AP,即使是 SAP,应尽可能采用内科及微创治疗。临床实践表明,SAP 时手术创伤将加重全身炎症反应,增加死亡率。如诊断为胆源性 AP,应尽可能在本次住院期间完成内镜治疗或在康复后择期行胆囊切除术,避免今后复发。胰腺局部并发症如有明显临床症状的胰腺假性囊肿、胰腺脓肿及左侧门静脉高压,可通过内镜或外科手术治疗。

(一) 监护

从炎症反应到器官功能障碍至器官衰竭,可经历时间不等的发展过程,病情变化较多,应予细致的监护,根据症状、体征(见表 4-20-1)、实验室检测(见表 4-20-2)、影像学变化(见表 4-20-3)及时了解病情发展。高龄、肥胖($\text{BMI} > 25 \text{ kg/m}^2$)、妊娠等病人是 SAP 的高危人群,采用急性生理慢性健康-II 评分(acute physiological and chronic health evaluation II, APACHE II 评分)有助于动态评估病情程度。该评分系统包括急性生理评分、年龄评分及慢性健康评分三部分,急性疾病的严重度通过量化多项生理学参数而予以评估。评估方法:下载 APACHE II 软件,输入可在多数医院获得的 APACHE II 评分所列参数即可。病人 APACHE II ≥ 8 ,发生 SAP 的概率约为 70%,也是 SAP 的高危人群。

(二) 器官支持

1. 液体复苏 旨在迅速纠正组织缺氧,也是维持血容量及水、电解质平衡的重要措施。起病后若有循环功能障碍,24 小时内是液体复苏的黄金时期。MSAP 病人在没有大量失血情况下,补液量宜控制在 3500 ~ 4000 ml/d。在用晶体进行液体复苏时,应注意补充乳酸林格平衡液,避免大量生理盐水扩容,导致氯离子堆积。缺氧致组织中乳酸堆积,代谢性酸中毒较常见,应积极补充碳酸氢钠。重症病人胰腺大量渗液,蛋白丢失,应注意补充清蛋白,才能有效维持脏器功能。补液量及速度虽可根据中心静脉压进行调节,但 AP 时常有明显腹胀、麻痹性肠梗阻,中心静脉压可因此受影响,参考价值有限。进入 SAP,补液量应根据每日出量考虑,不宜大量补液。液体复苏临床观察指标有:心率、呼吸、血压、尿量、血气分析及 pH、血尿素氮、肌酐等。

2. 呼吸功能 轻症病人可予鼻导管、面罩给氧,力争使动脉氧饱和度 $>95\%$ 。当出现急性肺损



伤、呼吸窘迫时,应给予正压机械通气,并根据尿量、血压、动脉血 pH 等参数调整补液量,总液量宜 <2000ml,可适当使用利尿剂。

3. 肠功能维护 导泻及口服抗生素有助于减轻肠腔内细菌、毒素在肠屏障功能受损时的细菌移位及减轻肠道炎症反应。导泻可减少肠腔内细菌过生长,促进肠蠕动,有助于维护肠黏膜屏障。可予以芒硝(硫酸钠)40g+开水 600ml 分次饮入。大便排出后,可给予乳果糖,保持大便每 1~2 日 1 次。口服抗生素可用左氧氟沙星 0.5g,每日 1 次,联合甲硝唑每次 0.2g,每日 3 次,疗程 4 天。胃肠减压有助于减轻腹胀,必要时可以使用。

4. 连续性血液净化 当病人出现难以纠正的急性肾功能不全时,连续性血液净化通过具有选择或非选择性吸附剂的作用,清除部分体内有害的代谢产物或外源性毒物,达到净化血液的目的。SAP 早期使用,有助于清除部分炎症介质,有利于病人肺、肾、脑等重要器官功能改善和恢复,避免疾病进一步恶化。

(三) 减少胰液分泌

1. 禁食 食物是胰液分泌的天然刺激物,起病后短期禁食,降低胰液分泌,减少胰酶对胰腺的自身消化。让胰腺休息一直是治疗 AP 的理论基础,但 AP 时,腺泡细胞处于广泛凋亡甚至是坏死状态,胰腺外分泌功能严重受损,通过禁食抑制胰液分泌对胰腺炎的治疗效果有限。病初 48 小时内禁食,有助于缓解腹胀和腹痛。

2. 生长抑素及其类似物 胃肠黏膜 D 细胞合成的生长抑素可抑制胰泌素和缩胆囊素刺激的胰液基础分泌。

(四) 控制炎症

1. 液体复苏 成功的液体复苏是早期控制 AP 引发全身炎症反应的关键措施之一。

2. 生长抑素 是机体重要的抗炎多肽,AP 时,循环及肠黏膜生长抑素水平显著降低,胰腺及全身炎症反应可因此加重。外源性补充生长抑素或生长抑素类似物奥曲肽不仅可抑制胰液的分泌,更重要的是有助于控制胰腺及全身炎症反应。对于轻症病人,可在起病初期予以生长抑素 250 μ g/h 或奥曲肽 25 μ g/h,持续静脉滴注共 3 天。对于 SAP 高危病人或 MSAP 病人,宜在起病后 48 小时内予以生长抑素 500 μ g/h 或奥曲肽 50 μ g/h,3~4 天后分别减量为 250 μ g/h 或 25 μ g/h,疗程 4~5 天,这不仅有助于预防 SAP 的发生,也可部分缓解 SAP。

3. 早期肠内营养 肠道是全身炎症反应的策源地,早期肠内营养有助于控制全身炎症反应。

(五) 镇痛

多数病人在静脉滴注生长抑素或奥曲肽后,腹痛可得到明显缓解。对严重腹痛者,可肌肉注射哌替啶止痛,每次 50~100mg。由于吗啡可增加 Oddi 括约肌压力、胆碱能受体拮抗剂如阿托品可诱发或加重肠麻痹,故均不宜使用。

(六) 急诊内镜治疗去除病因

对胆总管结石性梗阻、急性化脓性胆管炎、胆源性败血症等胆源性急性胰腺炎应尽早行内镜下 Oddi 括约肌切开术、取石术、放置鼻胆管引流等,既有助于降低胰管内高压,又可迅速控制胰腺炎症及感染。这种微创对因治疗,疗效肯定,创伤小,可迅速缓解症状、改善预后、缩短病程、节省治疗费用,避免 AP 复发。

(七) 预防和抗感染

AP 本是化学性炎症,但在病程中极易感染,是病情向重症发展甚至死亡的重要原因之一。其感染源多来自肠道。预防胰腺感染可采取:①导泻及口服抗生素(前已详述);②尽早恢复肠内营养,有助于受损的肠黏膜修复,减少细菌移位;③当胰腺坏死>30%时,胰腺感染风险增加,可预防性静脉给予亚胺培南或美罗培南 7~10 天,有助于减少坏死胰腺继发感染。

疑诊或确定胰腺感染时,应选择针对革兰阴性菌和厌氧菌的、能透过血胰屏障的抗生素,如碳青霉烯类、第三代头孢菌素+抗厌氧菌类、喹诺酮+抗厌氧菌类,疗程 7~14 天,抗生素选择推荐采用降阶



梯策略。随着 AP 进展,胰腺感染细菌谱也相应变化,菌群多从单一菌和革兰阴性菌(大肠杆菌为主)为主向多重菌和革兰阳性菌转变。此外,如疑有真菌感染,可经验性应用抗真菌药。

(八) 早期肠内营养

旨在改善胃肠黏膜屏障,减轻炎症反应,防治细菌移位及胰腺感染。一般 AP 起病后获得及时、有效治疗,MAP 及 MSAP 病人可在病后 48~72 小时开始经口肠内营养。如病人腹胀症状明显,难以实施肠内营养时,可在呕吐缓解、肠道通畅时再恢复经口肠内营养。恢复饮食宜从易消化的少量碳水化合物食物开始,辅以消化酶,逐渐增加食量和少量蛋白质,直至恢复正常饮食。对于病程长,因较大的胰腺假性囊肿或 WON 致上消化道不全梗阻病人,可在内镜下行胃造瘘,安置空肠营养管,进行肠内营养。

(九) 择期内镜、腹腔镜或手术去除病因

胆总管结石、胰腺分裂、胰管先天性狭窄、胆囊结石、慢性胰腺炎、壶腹周围癌、胰腺癌等多在 AP 恢复后择期手术,尽可能选用微创方式。

(十) 胰腺局部并发症

1. 胰腺假性囊肿 <4cm 的囊肿几乎均可自行吸收。>6cm 者或多发囊肿则自行吸收的机会较小,在观察 6~8 周后,若无缩小和吸收的趋势,则需要引流。其方式包括:经皮穿刺引流、内镜引流、外科引流。

2. 胰腺脓肿的处理 在充分抗生素治疗后,脓肿不能吸收,可行腹腔引流或灌洗,如仍不能控制感染,应施行坏死组织清除和引流手术。

(十一) 病人教育

①在急性胰腺炎早期,应告知患方病人存在的 SAP 高危因素及可能的不良预后;②积极寻找 AP 病因,在病史采集、诊疗等方面取得患方配合;③治疗性 ERCP 在 AP 诊疗中的重要作用;④呼吸机或连续性血液净化的必要性;⑤肠内营养的重要性及实施要点;⑥对有局部并发症者,请病人出院后定期随访。

【预后】

轻症病人常在 1 周左右康复,不留后遗症。重症病人死亡率约 15%,经积极抢救器官衰竭、幸免于死亡的病人多有胰腺假性囊肿、WON、胰腺脓肿和脾静脉栓塞等并发症,遗留不同程度胰腺功能不全。未去除病因的部分病人可经常复发 AP,反复炎症及纤维化可演变为慢性胰腺炎。

【预防】

积极治疗胆胰疾病,适度饮酒及进食,部分病人需严格戒酒。

第二节 慢性胰腺炎

慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)是由于各种原因导致的胰腺局部或弥漫性的慢性进展性炎症,伴随胰腺内外分泌功能的不可逆损害。临床上表现为反复发作性或持续性腹痛、腹泻或脂肪泻、消瘦、黄疸、腹部包块和糖尿病。

【病因和发病机制】

CP 病因复杂,涉及多种因素,其发病通常需要一个急性胰腺炎的前哨事件来启动炎症过程。此后,多种病因或危险因素维持炎症反应,导致进行性的纤维化。一些遗传变异、自身免疫可不需要急性胰腺炎的启动,促进特发性 CP 隐匿起病。

1. 各种胆胰管疾病 感染、炎症或结石引起胆总管下段或胰管和胆管交界处狭窄或梗阻,胰液流出受阻,引起急性复发性胰腺炎(recurrent acute pancreatitis, RAP),在此基础上逐渐发展为 CP。我国胆道系统疾病常见,是我国 CP 常见原因之一。

2. 酒精 饮酒一直都被认为是 CP 的首要病因。然而根据 CP 的病理及影像学特征,只有不到



10%的酗酒者最终发展为CP。临床实践观察到,多数长期大量饮酒者并无CP的客观证据,仅表现为消化不良。实验研究表明,酒精并非直接导致CP,但在胰管梗阻等因素的协同下,可致酒精性RAP,逐渐进展为CP。酒精及其代谢产物的细胞毒性也可在其他因素的作用下,使部分病人胰腺慢性进行性损伤和纤维化。

3. B组柯萨奇病毒 此病毒可引起急性胰腺炎,且病毒滴度越高,引起急性胰腺炎的可能性越大,若此时缺乏组织修复,则可能进展为CP。在B组柯萨奇病毒感染期间,饮用酒精可加重病毒诱导的胰腺炎,阻碍胰腺受损后的再生,饮酒剂量越大,持续时间越长,胰腺的再生就越困难。因此,酒精可能通过增强组织内病毒感染或复制,影响组织愈合和使胰腺炎症慢性化。

4. 特发性胰腺炎(idiopathic pancreatitis) 可能与两种基因突变有关:①囊性纤维化跨膜转导调节因子基因;②胰腺内的丝氨酸蛋白酶抑制剂基因。这些病人无家族病史,临床以RAP为特点,发病年龄较晚,并发症和需外科手术的机会较少。

5. 遗传性胰腺炎(hereditary pancreatitis) 是一种罕见的、外显率较高的常染色体显性遗传性胰腺疾病,病人家系主要集中在欧美地区。病人多有家族史,临床以RAP为特点,多在幼年发病,常进展为CP并伴有高胰腺癌发病率。

6. 自身免疫性胰腺炎(autoimmune pancreatitis, AIP) AIP病人血清中有多种免疫抗体产生,如IgG4(见本篇第十三章)、抗碳酸酐酶抗体Ⅱ和Ⅳ、抗乳铁蛋白抗体、抗核抗体、抗胰蛋白酶抗体及抗分泌型胰蛋白酶抑制物抗体等,体液免疫、细胞免疫、补体系统、淋巴毒素参与致病。

7. 高钙血症 血液、胰腺实质中钙浓度升高易激活胰酶,持续高钙血症者,RAP风险增加。高钙血症可降低胰管和组织间隙间的屏障作用,钙离子更多地进入胰液中,高浓度钙离子在碱性胰液中易形成沉积,促进胰管结石形成。

8. 营养因素 食物中饱和脂肪酸及低蛋白饮食可促进CP或胰腺退行性病变的发生。部分热带胰腺炎与此有关。

【病理】

CP病变程度轻重不一。炎症可局限于胰腺小叶,也可累及整个胰腺。胰腺腺泡萎缩,弥漫性纤维化或钙化;胰管有多发性狭窄和囊状扩张,管内有结石、钙化和蛋白栓子。胰管阻塞区可见局灶性水肿、炎症和坏死,也可合并假性囊肿。上述改变具有进行性和不可逆性的特点。后期胰腺变硬,表面苍白呈不规则结节状,胰腺萎缩和体积缩小。纤维化病变也常累及脾静脉和门静脉,造成狭窄、梗阻或血栓形成,从而导致左侧门静脉高压。

AIP组织学表现为非钙化性胰腺腺管的破坏和腺泡组织的萎缩,I型-AIP(IgG4-AIP)组织病理学特点为胰管周围广泛的淋巴细胞及浆细胞浸润、胰腺实质斑片状或席纹状纤维化、免疫组化见胰腺内大量IgG4阳性细胞浸润,上述病理改变也可出现在胆管、胆囊、肾、肺、腮腺等器官。Ⅱ型-AIP组织学特征为导管中心性胰腺炎,大量中性粒细胞浸润致胰腺导管内微脓肿形成,导管上皮细胞破坏、管腔狭窄。

【临床表现】

(一) 症状

1. 腹痛 反复发作的上腹痛,初为间歇性,以后转为持续性上腹痛,平卧位时加重,前倾坐位、弯腰、侧卧蜷曲时疼痛可减轻。有时腹痛部位不固定,累及全腹,亦可放射至背部或前胸。腹痛程度轻重不一,严重者需用麻醉剂才能缓解疼痛。腹痛常因饮酒、饱食或高脂食物诱发,急性发作时常伴有血淀粉酶及脂肪酶升高。腹痛的发病机制可能主要与胰管梗阻与狭窄等原因所致的胰管高压有关,其次是胰管本身的炎症、胰腺缺血、假性囊肿以及合并的神经炎等。

2. 胰腺外分泌功能不全的表现 慢性胰腺炎后期,由于胰腺外分泌功能障碍可引起食欲减退、食后上腹饱胀,消瘦,营养不良,水肿,及维生素A、D、E、K缺乏等症状。部分病人由于胰腺外分泌功能明显不足而出现腹泻,大便每日3~4次,色淡、量多、有气泡、恶臭,大便内脂肪量增多并有不消化



的肌肉纤维。

3. 胰腺内分泌功能不全的表现 由于慢性胰腺炎引起胰腺 β 细胞破坏,半数病人可发生糖尿病。

(二) 体征

多数病人仅有腹部轻压痛。当并发胰腺假性囊肿时,腹部可扪及包块。当胰头肿大、胰管结石及胰腺囊肿压迫胆总管时,可出现黄疸。AIP 常呈进行性加重的无痛性黄疸,易被误诊为胰腺癌或胆管癌。

【辅助检查】

(一) 影像学

1. X线腹部平片 部分病人可见胰腺区域的钙化灶、结石影。

2. 腹部超声和超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS) 胰实质回声增强、主胰管狭窄或不规则扩张及分支胰管扩张、胰管结石、假性囊肿等。EUS 由于探头更接近胰腺组织,对 CP 和胰腺癌均可提供更为准确的信息。

3. 腹部 CT 及 MRI 胰腺增大或缩小、轮廓不规则、胰腺钙化、胰管不规则扩张或胰腺假性囊肿等改变。IgG4-AIP 胰腺呈“腊肠样”肿胀或胰头局部结节样占位,主胰管局部狭窄。

4. ERCP 及 MRCP ERCP 是 CP 形态学诊断和分期的重要依据。胰管侧支扩张是该疾病最早期的特征。其他表现有主胰管和侧支胰管的多灶性扩张、狭窄和形态不规则、结石造成的充盈缺损及黏液栓等。MRCP 可显示胰管扩张的程度和结石位置,并能明确部分 CP 的病因。近年来已逐渐取代诊断性 ERCP 在 CP 中的作用。

(二) 胰腺内、外分泌功能测定

血糖测定、糖耐量试验及血胰岛素水平可反映胰腺内分泌功能。准确的、临床实用的胰腺外分泌功能检测方法有待建立。

(三) 免疫学检测

IgG4-AIP 病人血清 IgG4 水平 $>1350\text{mg/L}$,其他 AIP 抗核抗体及类风湿因子可呈阳性。

【诊断与鉴别诊断】

诊断思路在于首先确定有无 CP,然后寻找其病因。当临床表现提示 CP 时,可通过影像技术获得胰腺有无钙化、纤维化、结石、胰管扩张及胰腺萎缩等形态学资料,收集 CP 的证据,并进一步了解胰腺内外分泌功能,排除胰腺肿瘤。

需要鉴别的常见疾病包括:胆道疾病、小肠性吸收功能不良、慢性肝病等。胰腺炎性包块与胰腺癌鉴别尤为重要,且有一定难度,需要 EUS 引导下行细针穿刺活组织检查,甚至开腹手术探查。

【治疗】

CP 治疗目标是:消除病因,控制症状,改善胰腺功能、治疗并发症和提高生活质量等。

(一) 腹痛

1. 药物 口服胰酶制剂、皮下注射奥曲肽及非阿片类止痛药可缓解部分腹痛。顽固性、非梗阻性疼痛可行 CT、EUS 引导下腹腔神经阻滞术。

2. 内镜 解除胰管梗阻,缓解胰管内高压引发的临床症状。ERCP 下行胰管括约肌切开、胰管取石术及胰管支架置入术使许多病人避免或延缓了手术干预,成为一线治疗。对于内镜不能取出的胰管结石病人,可以考虑体外冲击波碎石和液电碎石治疗。

3. 手术 当内镜治疗失败或疼痛复发时可考虑手术治疗。

(二) 胰腺外分泌功能不全

采用高活性、肠溶胰酶替代治疗并辅助饮食疗法,胰酶应于餐中服用,同时应用 PPI 或 H_2 受体拮抗剂抑制胃酸分泌,可减少胃酸对胰酶的破坏,提高药物疗效。胰酶剂量可根据病人腹泻、腹胀的程度进行调节。



（三）糖尿病

给予糖尿病饮食,尽量口服降糖药替代胰岛素,由于 CP 常同时存在胰高血糖素缺乏,小剂量的胰岛素也可诱发低血糖的发生,胰岛素治疗的剂量需个体化调节。

（四）AIP

常用泼尼松口服,初始剂量为 30 ~ 40mg/d,症状缓解后逐渐减量至 5 ~ 10mg/d。大多数病人病情因此得以控制,但不能完全逆转胰腺的形态学改变。

（五）外科治疗

CP 的手术指征:①内科或内镜处理不能缓解的疼痛;②胰管结石、胰管狭窄伴胰管梗阻;③发生胆道梗阻、十二指肠梗阻、门静脉高压和胰性腹腔积液或囊肿等并发症。

（六）病人教育

CP 病人须禁酒、戒烟,避免过量高脂、高蛋白饮食。长期脂肪泻病人,应注意补充脂溶性维生素及维生素 B₁₂、叶酸,适当补充各种微量元素。

【预后】

积极治疗可缓解症状,但不易根治。晚期病人多死于并发症。

(唐承薇)

第二十一章 胰 腺 癌



胰腺癌(pancreatic cancer)主要起源于胰腺导管上皮及腺泡细胞,早期诊断困难,进展期胰腺癌生存时间短,是预后最差的恶性肿瘤之一。

【病因和发病机制】

高危因素及人群包括:①长期大量吸烟为确定及可逆的危险因素,戒烟20年后其风险可降至同正常人群;②肥胖,BMI>35kg/m²,患病风险增加50%;③慢性胰腺炎,特别是家族性胰腺炎病人;④>10年的糖尿病病史,风险增加50%;⑤男性及绝经后的女性;⑥家族中有多位直系亲属50岁以前患病者;⑦某些遗传综合征病人:Peutz-Jeghers综合征、家族性非典型多痣及黑素瘤综合征;常染色体隐性共济失调毛细血管扩张症及BRCA2基因及PALB2基因的常染色体显性遗传突变;Lynch综合征;家族性腺瘤息肉病。

【病理】

大多数(90%)胰腺癌为导管细胞癌,常位于胰头,压迫胆道,侵犯十二指肠及堵塞主胰管。肿瘤质地坚实,切面常呈灰黄色,少有出血及坏死。少数胰腺癌为腺泡细胞癌,分布于胰腺头、体、尾部概率相同。肿瘤常呈分叶状,棕色或黄色,质地软,可有局灶坏死。其他少见的病理类型还有胰腺棘皮癌、囊腺癌等。

胰腺癌发展较快,且胰腺血管、淋巴管丰富,腺泡又无包膜,易发生早期转移;转移的方式有直接蔓延、淋巴转移、血行转移和沿神经鞘转移四种,因此确诊时大多已有转移。胰体尾癌较胰头癌转移更广泛。癌可直接蔓延至胆总管末端、胃、十二指肠、左肾、脾及邻近大血管;经淋巴管转移至邻近器官、肠系膜及主动脉周围等处的淋巴结;经血液循环转移至肝、肺、骨、脑和肾上腺等器官;也常沿神经鞘浸润或压迫腹腔神经丛,引起顽固、剧烈的腹痛和腰背痛。

【临床表现】

发病年龄以40~65岁多见,男女之比为(1.5~2.1):1。起病隐匿,早期无特殊症状,出现明显症状时,多已进入晚期。病程短、病情迅速恶化、死亡。

1. 腹痛 腹痛常为首发症状,常为持续、进行性加剧的中上腹痛或持续腰背部剧痛,夜间明显;仰卧与脊柱伸展时加剧,俯卧、蹲位、弯腰坐位或蜷膝侧卧位可使腹痛减轻。

2. 消化不良 胆总管下端和胰腺导管被肿瘤阻塞,胆汁和胰液不能进入十二指肠,加之胰腺外分泌功能不全,大多数病人有食欲缺乏、消化不良、粪便恶臭、脂肪泻。

3. 黄疸 约90%病人病程中出现黄疸。

4. 焦虑及抑郁 腹痛、消化不良、失眠导致病人个性改变、焦虑及抑郁。

5. 消瘦 消化吸收不良、焦虑导致体重减轻,晚期常呈恶病质状态。

6. 症状性糖尿病 50%胰腺癌病人在诊断时伴有糖尿病,新发糖尿病常是本病的早期征象。

7. 其他症状 肿瘤对邻近器官的压迫,如影响胃排空导致腹胀、呕吐;少数胰腺癌病人可因病变侵及胃、十二指肠壁而发生上消化道出血;持续或间歇性低热;游走性血栓性静脉炎或动脉血栓形成。

【实验室和其他检查】

(一) 实验室检查

血清胆红素升高,以结合胆红素为主,重度黄疸时尿胆红素阳性,尿胆原阴性,粪便可呈灰白色,粪胆原减少或消失。并发胰腺炎时,血清淀粉酶和脂肪酶可升高。葡萄糖耐量异常或有高血糖和糖

尿。吸收不良时粪中可见脂肪滴。胰腺癌病人 CA19-9 常升高。

（二）影像学检查

1. CT 可显示>2cm 的胰腺癌,增强扫描时多呈低密度肿块;胰腺弥漫或局限性肿大、胰周脂肪消失、胰管扩张或狭窄;可见大血管受压、淋巴结或肝转移等征象。

2. 腹部超声 发现的胰腺癌多已晚期。

3. 超声内镜 图像显示较体表超声清晰,可以探测到直径约5mm 的小肿瘤,呈局限性低回声区,回声不均,肿块边缘凹凸不规整,结合细针穿刺活检,提高检出率。

4. ERCP 能直接观察十二指肠壁和壶腹部有无癌肿浸润,诊断正确率可达90%。直接收集胰液做细胞学检查及壶腹部活检做病理检查,可提高诊断率。必要时可同时放置胆道内支架,引流以减轻黄疸,为手术做准备。

5. MRCP 无创、无需造影剂即可显示胰胆管系统,效果基本与 ERCP 相同。

6. 选择性动脉造影 经腹腔动脉做肠系膜上动脉、肝动脉、脾动脉选择性动脉造影,显示胰腺肿块和血管推压移位征象,有助于判断病变范围和手术切除的可能性。

（三）组织病理学和细胞学检查

在超声内镜、经腹壁超声或 CT 定位和引导下,或在剖腹探查中用细针穿刺,做多处细胞学或活体组织检查,确诊率高。

【诊断与鉴别诊断】

早期诊断困难;当出现明显消瘦、食欲减退、上腹痛、黄疸、上腹部包块,影像学发现胰腺癌征象时,疾病已属晚期,绝大多数已丧失手术时机。因此,对40岁以上,近期出现下列临床表现者应进行前述检查及随访:①持续性上腹不适,进餐后加重伴食欲下降;②不能解释的进行性消瘦;③新发糖尿病或糖尿病突然加重;④多发性深静脉血栓或游走性静脉炎;⑤有胰腺癌家族史、大量吸烟、慢性胰腺炎者。

胰腺癌应与慢性胰腺炎、壶腹癌、胆总管癌等相鉴别。

【治疗】

对病灶较小的胰腺癌应争取手术切除,对失去手术机会者,常作姑息性短路手术、化疗和放疗。

1. 外科治疗 胰十二指肠切除术(Whipple 手术)是治疗胰腺癌最常用的根治手术。术后5年存活率<10%。

2. 内科治疗 晚期或手术前后病例均可进行化疗、放疗和各种对症支持治疗。

胰腺癌对化疗药物不敏感,全身治疗主要用于新辅助或辅助治疗,主要处理局部不可切除或转移病人。单药治疗有:吉西他滨、氟尿嘧啶、丝裂霉素、表柔比星、链脲霉素、紫杉醇、多西他赛及卡培他滨等。吉西他滨被已发生转移的胰腺癌病人视为一线治疗药物,联合化疗优于单药化疗。靶向药物治疗,如贝伐单抗、西妥昔单抗和厄罗替尼可与化疗药物合并使用或是单用。

对有顽固性腹痛者可给予镇痛及麻醉药,必要时可用50%乙醇或神经麻醉剂行腹腔神经丛注射或交感神经节阻滞疗法、腹腔神经切除术,也可硬膜外应用麻醉药缓解腹痛。

此外,各种支持疗法对晚期胰腺癌及术后病人均十分必要,如胰酶制剂改善消化吸收功能,肠外营养改善营养状况,治疗糖尿病或精神症状等。

【预后】

胰腺癌预后极差。未接受治疗的胰腺癌病人生存期约为4个月。

(高翔)



第二十二章 腹 痛



腹痛(abdominal pain)是临床常见症状,多由腹部疾病所致,也可因腹部以外疾病或全身性疾病引起。临床上可按起病缓急分为急性腹痛和慢性腹痛。急性腹痛起病急、病情重、变化快,轻者可呈自限过程,重者可危及生命。慢性腹痛起病慢、可反复发作,病因不明者,病程可迁延。在同一或多个病因作用下,急性与慢性腹痛可交替发生。

【病因】

表 4-22-1 列出了腹痛相关的常见疾病。

表 4-22-1 腹痛相关的常见疾病

腹部疾病	
急性炎症	急性胃肠炎、急性胆囊炎、急性阑尾炎、急性胰腺炎、急性肾盂肾炎、急性腹膜炎、炎症性肠病、急性梗阻性化脓性胆管炎、急性出血坏死性肠炎、缺血性肠病、急性肠系膜淋巴结炎、急性肠憩室炎
慢性炎症	慢性胃炎、慢性胆囊炎及胆道感染、慢性胰腺炎、慢性膀胱炎、慢性阑尾炎、慢性病毒性肝炎、结核性腹膜炎、炎症性肠病等
溃疡	消化性溃疡,小肠、大肠溃疡
穿孔	胃、肠、胆囊穿孔
脏器阻塞或扭转	胆道结石、泌尿系统结石、肠梗阻、幽门梗阻、肠套叠、胆道蛔虫症、卵巢囊肿蒂扭转、急性胃扭转、急性胆囊扭转、大网膜扭转、妊娠子宫扭转、肠粘连、十二指肠壅滞症、慢性假性肠梗阻
肝脾大	肝淤血、肝炎、肝脓肿、肝癌、脾脓肿、脾肿瘤
脏器破裂出血	肝、脾、异位妊娠、卵巢破裂
肿瘤	贲门癌、胃癌、原发性十二指肠肠癌、肝癌、结肠癌、肾肿瘤、膀胱癌等
功能性腹痛	功能性消化不良、肠易激综合征
腹壁疾病	腹壁外伤、脓肿及带状疱疹等
其他疾病	痛经、急性胃扩张等
腹部以外疾病或全身性疾病	
胸部疾病	急性心肌梗死、急性心包炎、急性右心衰竭、肋间神经痛、膈胸膜炎、反流性食管炎、大叶性肺炎、肺梗死、食管裂孔疝、胸椎结核或肿瘤等
盆腔疾病	急性和慢性盆腔炎等
代谢障碍性疾病	糖尿病酮症酸中毒、尿毒症、低血糖症、血卟啉病、慢性肾上腺皮质功能减退症
风湿免疫性疾病	腹型过敏性紫癜、腹型风湿热
血液系统疾病	急性溶血
中毒	铅中毒
神经源性疾病	腹型癫痫、脊髓危象

【临床表现】

(一) 腹痛部位

腹痛部位多为病变脏器所在位置。弥漫性或部位不定的腹痛多见于急性弥漫性腹膜炎、机械性肠梗阻、急性出血坏死性肠炎、血卟啉病、铅中毒、腹型过敏性紫癜等。

（二）腹痛程度和性质

腹痛的程度在一定意义上可反映病变的轻重。中上腹持续性隐痛多为慢性胃炎或胃、十二指肠溃疡；胆石症或泌尿系统结石常为阵发性绞痛，疼痛剧烈；上腹部持续性钝痛或刀割样疼痛呈阵发性加剧多为急性胰腺炎；突发的中上腹剧烈刀割样痛或烧灼样痛，多为胃、十二指肠溃疡穿孔；持续性、广泛性剧烈腹痛伴腹肌紧张或板样强直，提示急性弥漫性腹膜炎；绞痛多由空腔脏器痉挛、扩张或梗阻引起，临床常见有肠绞痛、胆绞痛和肾绞痛；阵发性剑突下钻顶样疼痛是胆道蛔虫症的典型表现。

（三）诱发与缓解因素

急性胃肠炎常有不洁饮食史；胆囊炎或胆石症常有进食油腻食物史；急性胰腺炎常有酗酒或暴饮暴食史；部分机械性肠梗阻与腹部手术有关；腹部受暴力作用引起的剧痛并有休克者，多由肝、脾破裂所致；进食或服用抑酸药可缓解的上腹痛，多与高胃酸分泌有关；解痉药物可缓解的腹痛多由平滑肌痉挛所致；呕吐后可缓解的上腹痛多由胃十二指肠病变引起。

（四）发作时间

周期性、节律性上腹痛见于胃、十二指肠溃疡；餐后痛可能由消化不良、胆胰疾病或胃部肿瘤所致；子宫内膜异位症所致腹痛多与月经周期相关；卵泡破裂所致腹痛常发生在月经间期。

（五）与体位的关系

胃食管反流病人烧灼痛在卧位或前倾位时明显，而直立时减轻；胰腺疾病病人仰卧位时疼痛明显，而前倾位或俯卧位时减轻；胃黏膜脱垂病人左侧卧位时疼痛可减轻；十二指肠壅滞症病人膝胸位或俯卧位时可使腹痛及呕吐等症状缓解。

（六）伴随症状

1. 腹痛伴发热、寒战 提示有炎症存在，见于急性胆囊炎、急性梗阻性化脓性胆管炎、肝脓肿和腹腔脓肿，也可见于腹腔外感染性疾病。
2. 腹痛伴黄疸 多与肝胆胰疾病有关。急性溶血性贫血也可出现腹痛和黄疸。
3. 腹痛伴休克 伴贫血者可能是由腹腔脏器破裂（如肝、脾或异位妊娠破裂）所致；不伴贫血者可见于胃肠穿孔、绞窄性肠梗阻、肠扭转、急性出血坏死性胰腺炎等。心肌梗死或肺炎等腹腔外疾病也可出现腹痛伴休克。
4. 腹痛伴呕吐 提示食管、胃肠疾病，呕吐量大时提示胃肠道梗阻。
5. 腹痛伴反酸、嗝气 提示消化性溃疡、胃炎或消化不良。
6. 腹痛伴腹泻 提示肠道炎症、溃疡或肿瘤等。
7. 腹痛伴血便 可能为肠套叠、缺血性肠病、溃疡性结肠炎、细菌性痢疾或肠道肿瘤等。
8. 腹痛伴血尿 可能为泌尿系统疾病（如结石）所致。

（七）腹痛常见体征（表 4-22-2）

表 4-22-2 腹痛病人常见体征

名称	体 征	疾 病
Murphy 征	吸气时右上腹胆囊点压痛	急性胆囊炎
McBurney 征	脐与右侧髂前上棘中、外 1/3 交界处压痛及反跳痛	急性阑尾炎
Cullen 征	脐周围或下腹壁皮肤紫蓝色瘀斑为腹腔内大出血的征象	腹膜后出血 急性出血坏死性胰腺炎 腹主动脉瘤破裂
Grey Turner 征	胁腹部皮肤紫蓝色瘀斑，为血液自腹膜后间隙渗到侧腹壁的皮下	腹膜后出血 急性出血坏死性胰腺炎 腹主动脉瘤破裂



续表

名称	体 征	疾 病
Kehr 征	腹腔内血液刺激左侧膈肌,引起左肩部疼痛	脾破裂 异位妊娠破裂
Psoas 征	病人左侧卧位,右大腿后伸,引起右下腹疼痛	阑尾炎(阑尾位于盲肠后位或者腹膜后位)
Obturator 征	病人仰卧位,右髋和右大腿屈曲,然后被动向内旋转,引起右下腹疼痛	阑尾炎(阑尾靠近闭孔内肌)
Rovsing 征	病人仰卧位,右手压迫左下腹,左手挤压近侧结肠,引起右下腹疼痛	阑尾炎

【辅助检查】

(一) 实验室检查

1. 血常规 血白细胞总数及中性粒细胞比例升高提示存在炎症;嗜酸性粒细胞升高应考虑腹型过敏性紫癜、寄生虫感染或嗜酸性粒细胞性胃肠炎。

2. 尿常规和其他尿液检查 菌尿和脓尿提示泌尿系统感染;血尿提示泌尿系统结石、肿瘤或外伤;血红蛋白尿提示急性溶血;尿糖和尿酮体阳性提示糖尿病酮症;胆红素尿提示梗阻性黄疸;怀疑血卟啉病应查尿卟啉;怀疑铅中毒应查尿铅;怀疑异位妊娠应作妊娠试验。

3. 大便常规和隐血试验 大便肉眼观察、隐血试验、镜下常规细胞检查、病菌培养、脂滴检查有助于临床诊断。

4. 血生化 血清淀粉酶和脂肪酶高于正常上限3倍提示胰腺炎。肝肾功能、血糖、电解质等检查结果异常也有助于明确病因。

5. 肿瘤标志物 血清甲胎蛋白(α -feto-protein, AFP)和癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)等肿瘤标志物升高应怀疑肿瘤可能。

6. 诊断性穿刺 腹痛诊断不明确且伴有腹腔积液时,应行腹腔穿刺检查。肉眼观察腹腔积液即可初步判断是否有腹腔出血或感染,常规及生化检查可明确腹腔积液性质,必要时可作涂片、病理细胞学检查、细菌培养等。阴道后穹窿穿刺发现不凝血应怀疑异位妊娠破裂、黄体破裂出血可能。

(二) 影像学检查

1. X线 发现膈下游离气体有助于诊断胃肠穿孔;肠腔积气、扩张和多个液平面有助于诊断肠梗阻;X线钡剂造影或钡剂灌肠检查可以发现消化性溃疡和消化道肿瘤等。

2. 超声 有助于发现胆道结石、胆管扩张、肝胆胰脾大、腹腔肿瘤、腹腔囊肿、腹腔积液等;宫外孕时,可见宫腔外孕囊或盆腔积液。

3. CT和MRI 对腹腔内实质脏器的外伤、炎症、脓肿、血管性疾病、肿瘤等均有较高的诊断价值。

4. 内镜 应用胃肠镜可以直接观察消化道病变;内镜逆行胰胆管造影(ERCP)和超声内镜(EUS)检查有助于胆道和胰腺疾病的诊断;膀胱镜可用于诊断膀胱炎症、结石或肿瘤;腹腔镜检查对腹腔炎症、肿瘤或粘连有较高的诊断价值。

(三) 其他检查

心电图检查有助于鉴别心绞痛、心肌梗死引起的腹痛;脑电图检查可用于诊断腹型癫痫;血管造影可用于诊断肠系膜上静脉血栓形成等内脏血管病变。

(四) 手术探查

在急性腹痛病因不明、保守治疗无效、病情转危的紧急情况下,为挽救生命应考虑手术探查。

【诊断与鉴别诊断】

腹痛病因的诊断应结合病史、临床表现、辅助检查综合分析。急性腹痛病人就诊时,疾病往往处



在快速发展、变化过程中,临床表现可能随时迅速发生改变,原本不明显的症状和体征可能逐渐显露或有新变化。因此,应增加观察症状及体征的频率,前后比较、细致分析,从病理生理的角度解释临床现象,不断调整诊断思路,不宜过早作出结论。多次反复的评估和多学科会诊有助于及时正确诊断。

【治疗】

腹痛的治疗应针对病因给予相应治疗措施。但病因不明时,对于伴随症状较重者,应积极给予对症处理。

1. 气道维护、呼吸和循环维护 吸氧、静脉输液补充有效血容量,纠正水、电解质和酸碱平衡紊乱等。

2. 胃肠减压 适宜于胃肠梗阻者。

3. 止痛剂 以往认为,急腹症病人在诊断未明确前不宜给予止痛剂,以免掩盖病情、改变体征,延误诊断和治疗,但没有证据表明使用止痛剂会掩盖腹部体征或引起病死率、致残率升高。随着影像学的快速发展,为急腹症诊断提供了极有价值的客观证据。小剂量的吗啡(5mg 或 0.1mg/kg)能缓解病人腹痛,减少其烦躁,放松腹肌,有助于发现腹部阳性体征,不会延误临床诊断或影响手术决定,是安全和人道的。

4. 灌肠和泻药 未能排除肠坏死、肠穿孔等情况下,不宜使用。

5. 抗生素 有明确感染病灶时,应予以抗生素。

6. 手术探查 经密切观察和积极治疗后,腹痛不缓解,腹部体征不减轻,全身情况无好转反而加重时,对诊断不明、有危及生命的腹腔内出血、穿孔、肠梗阻、严重腹膜炎等情况时,可考虑开腹探查,挽救生命。

(董卫国)

第二十三章 慢性腹泻



腹泻是指排便次数增多(>3 次/日),或粪便量增加($>200\text{g/d}$),或粪质稀薄(含水量 $>85\%$)。临床上根据病程可分为急性和慢性腹泻两大类,病程短于4周者为急性腹泻,超过4周或长期反复发作者为慢性腹泻(chronic diarrhea)。除了病程长短,病史、大便特点、病理生理改变、内镜、活检等都是腹泻分类、诊断和鉴别诊断的重要依据。

【腹泻类型】

根据病理生理机制,腹泻可分为以下4种。但在临床上,不少腹泻往往并非由单一机制引起,而是多种机制并存,共同作用下发生。

1. 渗透性腹泻(osmotic diarrhea) 渗透性腹泻是由于肠腔内存在大量的高渗食物或药物,导致肠腔内渗透压升高,体液水分大量进入肠腔所致。临床特点是禁食后腹泻减轻或停止,常见于服人难以吸收的食物、食物不耐受及黏膜转运机制障碍导致的高渗性腹泻。

2. 分泌性腹泻(secretory diarrhea) 是由于肠黏膜受到刺激而致水、电解质分泌过多或吸收受抑,导致分泌、吸收失衡而引起的腹泻。当肠黏膜分泌功能增强、吸收减弱或二者并存时,肠腔中水和电解质的净分泌增加,引起分泌性腹泻。分泌性腹泻具有如下特点:①每日大便量 $>1\text{L}$ (可多达 10L);②大便为水样,无脓血;③粪便的pH多为中性或碱性;④禁食48小时后腹泻仍持续存在,大便量仍大于 500ml/d 。

3. 渗出性腹泻(exudative diarrhea) 肠黏膜发生炎症、溃疡等病变时,完整性受到破坏,大量体液渗出到肠腔,导致腹泻,亦称炎症性腹泻。炎症引起的肠道吸收不良、动力紊乱、肠腔内微生态改变等病理生理异常在炎症性腹泻中亦起有重要作用。通常可分为感染性和非感染性两类,前者多见于细菌、病毒、寄生虫、真菌等的病原体感染引起;后者多见于自身免疫性疾病、炎症性肠病、肿瘤、放疗、营养不良等导致肠黏膜坏死、渗出。

渗出性腹泻的特点是粪便含有渗出液或血液成分,甚至血液。肉眼脓血便常见于左半结肠或全结肠病变。小肠病变引起的渗出及出血,常与粪质均匀地混在一起,除非有大量渗出或蠕动过快,一般无肉眼脓血,需显微镜检查发现。

4. 动力异常性腹泻(motility-related diarrhea) 肠道蠕动过快,肠内容物快速通过肠腔,与肠黏膜接触时间过短,影响消化与吸收,水电解质吸收减少,发生腹泻。动力异常性腹泻的特点是便急、粪便不成型或水样便,粪便不带渗出物和血液,往往伴有肠鸣音亢进或腹痛。

引起肠道蠕动过快的原因有:①物理刺激:如腹部或肠道受到寒冷刺激;②药物:如莫沙必利、新斯的明等;③神经内分泌因子:如甲状腺素、5-羟色胺、P物质、血管活性肠肽异常增多等;④肠神经病变:如糖尿病;⑤胃肠道手术:食物过多进入远端肠道。

【诊断与鉴别诊断】

慢性腹泻的诊断旨在明确病因。由于胃肠、肝胆胰及全身诸多疾病都可导致腹泻,可从年龄、性别、起病方式、病程、腹泻次数及粪便特点、腹泻与腹痛的关系、伴随症状和体征、缓解与加重因素等方面收集临床资料,初步判断腹泻病因在小肠抑或结肠(表4-23-1),结合其他症状、体征、实验室及影像学资料建立诊断。

表 4-23-1 小肠性腹泻与结肠性腹泻的鉴别要点

	小肠性腹泻	结肠性腹泻
腹痛	脐周	下腹部或左下腹
粪便	常常量多,多为稀便,可含脂肪,黏液少见,味臭	量少,肉眼可见脓、血,有黏液
大便次数	2~10次/天	次数可以更多
里急后重	无	可有
体重减轻	常见	可见

慢性腹泻应与大便失禁区别,后者为不自主排便,一般由支配肛门直肠的神经肌肉性疾病或盆底疾病所致。以下辅助检查有助于诊断与鉴别诊断。

(一) 实验室检查

1. 粪便检查 包括大便隐血试验,涂片查白细胞、红细胞、未消化的食物、寄生虫及虫卵,苏丹Ⅲ染色检测大便脂肪,涂片查粪便细菌、真菌,大便细菌培养等。

2. 血液检查 血常规、血电解质、肝肾功能、血气分析等检测有助于慢性腹泻的诊断与鉴别诊断。血胃肠激素或多肽测定对于诊断和鉴别胃肠胰神经内分泌肿瘤引起的分泌性腹泻有重要诊断价值。

3. 小肠吸收功能试验 右旋木糖吸收试验、维生素 B₁₂吸收试验等有助于了解小肠的吸收功能。

(二) 影像及内镜检查

1. 超声 可了解有无肝胆胰疾病。

2. X线 包括腹部平片、钡餐、钡剂灌肠、CT 以及选择性血管造影,有助于观察胃肠道肠壁、肠腔形态,发现胃肠道肿瘤、评估胃肠运动等。螺旋 CT 仿真内镜有助于提高肠道病变的检出率和准确性。肠道磁共振成像有助于观察肠壁、肠腔形态。胰胆管磁共振成像(MRCP)对诊断胰胆管、胆囊病变有很高的诊断价值。

3. 内镜 胃肠镜对上消化道、结肠肿瘤和炎症等病变引起的慢性腹泻具有重要诊断价值。逆行胰胆管造影(ERCP)及治疗 ERCP,对胆、胰疾病相关的慢性腹泻有重要诊断及治疗意义。胶囊内镜是诊断小肠病变最重要的检查,在此基础上,可用小肠镜取活检及吸取空肠液进行检验和培养,有助于麦胶性肠病(又名乳糜泻)、热带口炎性腹泻、小肠吸收不良综合征、某些寄生虫感染、克罗恩病、小肠淋巴瘤、非特异性溃疡等疾病的诊断。

【治疗】

针对病因治疗,但相当部分的腹泻需根据其病理生理特点给予对症和支持治疗。

(一) 病因治疗

感染性腹泻需针对病原体进行治疗。抗生素相关性腹泻须停止抗生素或调整原来使用的抗生素,可加用益生菌。粪菌移植是治疗肠道难辨梭状杆菌感染的有效手段。

乳糖不耐受和麦胶性肠病需分别剔除食物中的乳糖或麦胶成分。过敏或药物相关性腹泻应避免接触过敏原和停用有关药物。高渗性腹泻应停止服用高渗的药物或饮食。胆盐重吸收障碍引起的腹泻可用考来烯胺吸附胆汁酸而止泻。慢性胰腺炎可补充胰酶等消化酶。炎症性肠病可选用氨基水杨酸制剂、糖皮质激素及免疫抑制剂等治疗。消化道肿瘤应手术切除或化疗,生长抑素及其类似物可用于类癌综合征及胃肠胰神经内分泌肿瘤的辅助治疗。

(二) 对症治疗

1. 纠正腹泻所引起的水、电解质紊乱和酸碱平衡失调。

2. 对严重营养不良者,应给予肠内或肠外营养支持治疗。谷氨酰胺是体内氨基酸池中含量最多的氨基酸,它虽为非必需氨基酸,但它是生长迅速的肠黏膜细胞所特需的氨基酸,与肠黏膜免疫功能、蛋白质合成有关。因此,对弥漫性肠黏膜受损或肠黏膜萎缩者,谷氨酰胺是黏膜修复的重要营养物

质,可补充谷胺酰胺辅助治疗。

3. 在针对病因治疗的同时,可根据病人腹泻的病理生理特点,酌情选用表 4-23-2 列出的止泻药。对于感染性腹泻,在感染未得到有效控制时,不宜选用止泻药。

表 4-23-2 常用止泻药

主要作用机制	药 物
收敛、吸附、保护黏膜	双八面体蒙脱石散、碱式碳酸铋、药用炭
减少肠蠕动	地芬诺酯、洛哌丁胺
抑制肠道过度分泌	消旋卡多曲、生长抑素
中医药	小檗碱

(杨云生)



第二十四章 便秘

便秘(constipation)是指排便次数减少、粪便干硬和排便困难。排便次数减少指每周排便少于3次。排便困难包括排便费力、排出困难、排便不尽感、排便费时,需手法辅助排便。我国老年人有便秘症状者高达15%~20%,女性多于男性,随着年龄的增长,患病率明显增加。

【病因和发病机制】

便秘持续>12周为慢性便秘,病因列于表4-24-1,分为器质性和功能性便秘。

表 4-24-1 便秘的常见原因

1. 功能性疾病
2. 动力性疾病 肠道神经/肌肉病变、先天性巨结肠
3. 炎症性疾病 克罗恩病、肠结核、溃疡性结肠炎
4. 肠道肿瘤 结直肠癌
5. 肠外疾病 前列腺癌、子宫肌瘤
6. 系统性疾病 甲状腺功能减退、糖尿病;风湿免疫性疾病、淀粉样变性;脊髓损伤、帕金森病
7. 药物因素 吗啡类、精神类、钙通道拮抗剂、抗胆碱能药等

1. 结肠肛门疾病 ①先天性疾病,如先天性巨结肠;②肠腔狭窄,如炎症性肠病、外伤后期及肠吻合术后的狭窄、肿瘤及其转移所致肠狭窄;③出口性梗阻,如盆底失弛缓症、直肠内折叠、会阴下降、直肠前突等;④肛管及肛周疾病,如肛裂、痔等;⑤其他:如肠易激综合征。

2. 肠外疾病 ①神经与精神疾病,如脑梗死、脑萎缩、截瘫、抑郁症、厌食症等;②内分泌与代谢病,如甲状腺功能减退、糖尿病、铅中毒、维生素B₁缺乏;③盆腔疾病,如子宫内膜异位症、前列腺癌等;④药源性疾病,如刺激性泻药(酚酞、大黄、番泻叶)长期大量服用可引起继发性便秘,麻醉药(吗啡类)、抗胆碱药、钙通道阻滞剂、抗抑郁药等可引起肠应激下降;⑤肌病,如皮炎、硬皮病等。

3. 不良生活习惯 ①食量过少、食物精细、食物热量过高、蔬菜水果少、饮水少,对肠道刺激不足;②运动少、久坐、卧床,使肠动力减弱;③由不良的排便习惯引起。

4. 社会与心理因素 ①人际关系紧张、家庭不和睦、心情长期处于压抑状态,都可使自主神经紊乱,引起肠蠕动抑制或亢进;②生活规律改变,如外出旅游、住院、突发事件影响,都可导致排便规律改变。

慢性便秘按照病理生理机制分为:慢传输型、排便障碍型(排便不协调)、混合型。

【临床表现】

每周排便少于3次,排便困难,每次排便时间长,排出粪便干结如羊粪且数量少,排便后仍有粪便未排尽的感觉,可有下腹胀痛,食欲减退,疲乏无力,头晕、烦躁、焦虑、失眠等症状。部分病人可因用力排坚硬粪块而伴肛门疼痛、肛裂、痔疮和肛乳头炎。常可在左下腹乙状结肠部位触及条索状物。病人可能存在腹痛和(或)腹胀症状。

【诊断与鉴别诊断】

便秘诊断旨在寻找病因,在排除器质性便秘的基础上诊断功能性便秘。对于伴有便血、粪便隐血试验阳性、发热、贫血和乏力、消瘦、腹痛、腹部包块、血CEA升高者、有结直肠癌腺瘤史及结直肠癌家族史的病人,应进行充分检查,除外器质性便秘。

1. 内镜 结肠镜可直接观察结、直肠黏膜是否存在病变,对于体重下降、直肠出血或贫血的便秘

病人应做结肠镜检查。

2. 胃肠道X线 胃肠钡剂造影检查对了解胃肠运动功能有参考价值。正常情况下,钡剂在12~18小时内可达结肠脾区,24~72小时内应全部从结肠排出,便秘时可有排空延迟。钡剂灌肠造影检查能发现结肠扩张、乙状结肠冗长和肠腔狭窄等病变,有助于便秘的病因诊断。

3. 结肠传输试验 利用不透X线的标志物,口服后定时拍摄腹平片,追踪观察标志物在结肠内运行的时间、部位,判断结肠内容物运行的速度及受阻部位的一种诊断方法,有助于评估便秘是慢传输型还是出口梗阻型。此外,还可采用核素法测定结肠通过时间,即采用一种含有放射性核素小丸的缓释胶囊进行结肠闪烁扫描,此方法能使受检者所受射线照射较少,但所需设备较为昂贵。

4. 排粪造影 在模拟排便过程中,通过钡剂灌肠,了解肛门、直肠、盆底在排便时动静态变化,用于出口性梗阻便秘的诊断,如直肠前突、盆底失弛缓症等。

5. 肛管直肠压力测定 利用压力测定装置置入直肠内,令肛门收缩和放松,检查肛门内外括约肌、盆底、直肠功能及协调情况,对分辨出口梗阻型便秘的类型提供帮助。

6. 肛门肌电图检查 利用电生理技术检查盆底肌中耻骨直肠肌、外括约肌的功能,能帮助明确便秘是否为肌源性。可用于盆底痉挛综合征、耻骨直肠肌综合征、直肠脱垂和会阴下降综合征等的诊断和治疗,是盆底异常的一种常规检查技术。

【治疗】

根据不同类型的便秘选择不同的治疗方法。

(一) 器质性便秘

针对病因治疗,可临时选用泻药,缓解便秘症状。

(二) 功能性便秘

1. 病人教育 增加膳食纤维和多饮水,养成定时排便习惯,增加体能运动,避免滥用泻药等。膳食纤维的补充是功能性便秘首选的治疗方法。因膳食纤维本身不被吸收,纤维素具有亲水性,能吸收肠腔水分,增加粪便容量,刺激结肠蠕动,增强排便能力,富含膳食纤维的食物有麦麸、蔬菜、水果等。其次,可以适当予以心理干预,在仔细排除引起便秘的病理性因素后,对病人作出充分解释,消除病人疑虑,使其树立治疗信心,增强病人治疗依从性。对于在应激或情绪障碍情况下加重便秘的病人,可行心理治疗。

2. 药物治疗 经上述处理无效者,可酌情选用促胃肠动力药、泻药及盐水灌肠治疗。

(1) 泻药:通过刺激肠道分泌和减少吸收、增加肠腔内渗透压和流体静力压而发挥导泻作用。一般分为刺激性泻剂(如大黄、番泻叶、酚酞、蓖麻油),盐性泻剂(如硫酸镁),渗透性泻剂(如甘露醇、乳果糖),膨胀性泻剂(如麸皮、甲基纤维素、聚乙二醇、琼脂等),润滑性泻剂(如液体石蜡、甘油)。急性便秘可选择盐类泻剂、刺激性泻剂及润滑性泻剂,但用药时间不超过1周。慢性便秘以膨胀性泻剂为宜,不宜长期服用刺激性泻剂。对粪便嵌塞者,可予以盐水或肥皂水灌肠。

(2) 促动力药:常用药物有莫沙必利和伊托必利,通过刺激肠肌间神经元,促进胃肠平滑肌蠕动,促进小肠和大肠的运转,对慢传输型便秘有效,可长期间歇使用。

(3) 调节肠道菌群:部分便秘病人,其结肠菌群会消化更多的纤维,使粪便量减少。微生态制剂可防止有害菌的定植和入侵,补充有效菌群发酵糖产生大量有机酸,使肠腔内的pH下降,调节肠道正常蠕动,改变肠道微生态,对缓解便秘和腹胀有一定作用。常用的微生态制剂有双歧三联活菌、乳酸菌素片、酪酸菌片等。

3. 生物反馈疗法 生物反馈疗法是通过测压和肌电设备使病人直观地感知其排便的盆底肌的功能状态,“意会”在排便时如何放松盆底肌,同时增加腹内压实现排便的疗法。对部分有直肠、肛门盆底肌功能紊乱的便秘有效。

4. 清洁灌肠 对于粪便嵌塞可采用栓剂(甘油栓)或清洁灌肠。

(王敏)





第二十五章 消化道出血

消化道出血(gastrointestinal bleeding)是指从食管到肛门之间的消化道出血,按照出血部位可分为上、中、下消化道出血,其中,60%~70%的消化道出血源于上消化道。临床表现为呕血、黑粪或血便等,轻者可无症状,重者伴有贫血及血容量减少,甚至休克,危及生命。

【部位与病因】

1. 上消化道出血(upper gastrointestinal bleeding, UGIB) 是内科常见急症,指屈氏韧带以近的消化道,包括食管、胃、十二指肠、胆管和胰管等病变引起的出血。常见病因为消化性溃疡、食管胃底静脉曲张破裂、急性糜烂出血性胃炎和上消化道肿瘤。其他病因有:①食管疾病,如食管贲门黏膜撕裂伤(Mallory-Weiss tear)、食管损伤(器械检查、异物或放射性损伤;强酸、强碱等化学剂所致)、食管憩室炎、主动脉瘤破入食管等;②胃十二指肠疾病,如息肉、恒径动脉破裂(Dieulafoy病变)、胃间质瘤、血管瘤、异物或放射性损伤、吻合口溃疡、十二指肠憩室、促胃液素瘤等;③胆道出血,如胆管或胆囊结石,胆道蛔虫病,胆囊或胆管癌,胆道术后损伤,肝癌、肝脓肿或肝血管瘤破入胆道;④胰腺疾病累及十二指肠,如胰腺癌或急性胰腺炎并发脓肿溃破;⑤全身性疾病,病变可弥散于全消化道,如过敏性紫癜、血友病、原发性血小板减少性紫癜、白血病、弥散性血管内凝血及其他凝血机制障碍等。

2. 中消化道出血(mid-gastrointestinal bleeding, MGIB) 指屈氏韧带至回盲部之间的小肠出血。病因包括:小肠血管畸形、小肠憩室、钩虫感染、克罗恩病、NSAIDs药物损伤、各种良恶性肿瘤(小肠间质瘤、淋巴瘤、腺癌、神经内分泌肿瘤)、缺血性肠病、肠系膜动脉栓塞、肠套叠及放射性肠炎等。

3. 下消化道出血(lower gastrointestinal bleeding, LGIB) 为回盲部以远的结直肠出血,约占消化道出血的20%。痔、肛裂是最常见的原因,其他常见的病因有肠息肉、结肠癌、静脉曲张、神经内分泌肿瘤、炎症性病变(溃疡性结肠炎、缺血性肠炎、感染性肠炎等)、肠道憩室、血管病变、肠套叠及放射性肠炎等。

4. 全身性疾病 不具特异性地累及部分消化道,也可弥散于全消化道。①血管性疾病:如过敏性紫癜,动脉粥样硬化、结节性多动脉炎、系统性红斑性狼疮、遗传性出血性毛细血管扩张,弹性假黄瘤及Degos病等。②血液病:如血友病、原发性血小板减少性紫癜、白血病、弥散性血管内凝血及其他凝血机制障碍。③其他:如尿毒症,流行性出血热或钩端螺旋体病等。

【临床表现】

消化道出血的临床表现取决于出血量、出血速度、出血部位及性质,与病人的年龄及循环功能的代偿能力有关。

1. 呕血 是UGIB的特征性表现。出血部位在幽门以近,出血量大者常有呕血,出血量少则可无呕血。出血速度慢,呕血多呈棕褐色或咖啡色;短期出血量大,血液未经胃酸充分混合即呕出,则为鲜红或有血块。

2. 黑便 呈柏油样,黏稠而发亮。多见于UGIB,高位小肠出血乃至右半结肠出血,如血在肠腔停留较久亦可呈柏油样。

3. 便血 多为MGIB或LGIB的临床表现,UGIB出血量>1000ml,可有便血,大便呈暗红色血便,甚至鲜血。

4. 失血性周围循环衰竭 急性大量失血由于循环血容量迅速减少而导致周围循环衰竭。表现

为头晕、心慌、乏力,突然起立发生晕厥、肢体冷感、心率加快、血压偏低等。严重者呈休克状态。

5. 贫血和血象变化 急性大量出血后均有失血性贫血,但在出血的早期,血红蛋白浓度、红细胞计数与血细胞比容可无明显变化。在出血后,组织液渗入血管内,使血液稀释,一般须经3~4小时及以上才出现贫血,出血后24~72小时血液稀释到最大限度。贫血程度除取决于失血量外,还和出血前有无贫血基础、出血后液体平衡状况等因素有关。出血24小时内网织红细胞计数即见增高,出血停止后逐渐降至正常。

急性出血病人为正细胞正色素性贫血,在出血后骨髓有明显代偿性增生,可暂时出现大细胞性贫血;慢性失血则呈小细胞低色素性贫血。

6. 发热与氮质血症 消化道大量出血后,部分病人在24小时内出现低热,持续3~5天后降至正常。发热的机制可能与循环衰竭影响体温调节中枢功能有关。

由于大量血液蛋白质的消化产物在肠道被吸收,血中尿素氮浓度可暂时增高,称为肠源性氮质血症。一般出血后数小时尿素氮开始上升,约24~48小时达高峰,大多不超出14.3mmol/L(40mg/dl),3~4日后降至正常。氮质血症多因循环血容量降低,肾前性功能不全所致。

【诊断】

(一) 确定消化道出血

根据呕血、黑粪、血便和失血性周围循环衰竭的临床表现,呕吐物或黑粪隐血试验呈强阳性,血红蛋白浓度、红细胞计数及血细胞比容下降的实验室证据,可诊断消化道出血,但须除外消化道以外的出血因素,如:①需鉴别咯血与呕血;②口、鼻、咽喉部出血,需仔细询问病史和局部检查;③食物及药物引起的黑粪,如动物血、炭粉、铁剂或铋剂等药物,详细询问病史可鉴别。

(二) 出血程度的评估和周围循环状态的判断

病情严重度与失血量呈正相关,每日消化道出血>5ml,粪便潜血试验阳性;每日出血量超过50ml,可出现黑便;胃内积血量>250ml可引起呕血。一次出血量<400ml时,因轻度血容量减少可由组织液及脾脏贮血所补充,多不引起全身症状。出血量>400ml,可出现头晕、心悸、乏力等症状。短时间内出血量>1000ml,可有休克表现。

当病人消化道出血未及时发现,可通过观察其循环状态判断出血程度。早期循环血容量不足,可有直立性低血压,即由平卧位改为坐位时,血压下降幅度>15~20mmHg、心率增快>10次/分。当收缩压<90mmHg、心率>120次/分,面色苍白、四肢湿冷、烦躁不安或神志不清,则表明有严重出血及休克。

(三) 判断出血是否停止

由于肠道内积血需经约3日才能排尽,故黑便不提示继续出血。下列情况应考虑有消化道活动出血:①反复呕血,或黑粪(血便)次数增多,肠鸣音活跃;②周围循环状态经充分补液及输血后未见明显改善,或虽暂时好转而又恶化;③血红蛋白浓度、红细胞计数与血细胞比容继续下降;④补液与尿量足够的情况下,血尿素氮持续或再次升高。

(四) 判断出血部位及病因

1. 病史与体检 在面临纷繁复杂的病因和捉摸不定的出血部位时,病史与体检对于建立良好的临床思维至关重要。基于此,选择恰当的检查方法获得客观证据,才能高效地完成诊断。

2. 胃镜和结肠镜 是诊断UGIB和LGIB病因、部位和出血情况的首选方法,它不仅能直视病变、取活检,对于出血病灶可进行及时、准确的止血治疗。内镜检查多主张在出血后24~48小时内进行检查,称急诊胃镜和结肠镜检查。这是因为急性糜烂出血性胃炎可在短短几天内愈合而不留痕迹,血管异常多在活动性出血或近期出血期间才易于发现。急诊胃镜和结肠镜检查前,需先纠正休克、补充血容量、改善贫血及使用止血药物。如有大量活动性上消化道出血,可先置入胃管,抽吸胃内积血,并用生理盐水灌洗,以免积血影响观察。在体循环相对稳定时,及时进行内镜检查,根据病变特点行内镜下止血治疗,有利于及时逆转病情,减少输血量及住院时间。

3. 胶囊内镜及小肠镜 胶囊内镜是诊断 MGIB 的一线检查方法。十二指肠降段以远小肠病变所致的消化道出血因胃肠镜难以到达,以往曾是内镜诊断的“盲区”,曾被称之为不明原因消化道出血。该检查在出血活动期或静止期均可进行,对小肠病变诊断阳性率在 60%~70% 左右。在此基础上发现的病变,可用推进式小肠镜从口侧或肛侧进入小肠,进行活检或内镜治疗。

4. 影像学 X 线钡剂造影有助于发现肠道憩室及较大的隆起或凹陷样肿瘤,但在急性消化道出血期间不宜选择该项检查,除其敏感性低,更重要的是可能影响之后的内镜、血管造影检查及手术治疗。腹部 CT 对于有腹部包块、肠梗阻征象的病人有一定的诊断价值。当内镜未能发现病灶、估计有消化道动脉性出血时,可行选择性血管造影,若见造影剂外溢,则是消化道出血最可靠的征象,可立即予以经导管栓塞止血。也可选择红细胞标记核素扫描,其优势在于在核素的半衰期内,可以对间歇性出血的病人进行连续扫描。超声、CT 及 MRI 有助于了解肝胆胰病变,是诊断胆道出血的常用方法。

5. 手术探查 各种检查不能明确出血灶,持续大出血危及病人生命,必须手术探查。有些微小病变特别是血管病变手术探查亦不易发现,此时可借助术中内镜检查帮助寻找出血灶。

(五) 预后估计

早期识别再出血及死亡危险性高的病人,并予加强监护和积极治疗,此为急性消化道大量出血处理的重点。对于溃疡出血,可根据本篇第五章表 4-5-3 溃疡的内镜特点判断再出血风险。下列情况死亡率较高:①高龄病人,>65 岁;②合并严重疾病,如心、肺、肝、肾功能不全、脑血管意外等;③本次出血量大或短期内反复出血;④食管胃底静脉曲张出血伴肝衰竭;⑤消化性溃疡基底血管裸露。

【治疗】

消化道大量出血病情急、变化快,抗休克、迅速补充血容量治疗应放在一切医疗措施的首位。

(一) 一般急救措施

卧位,保持呼吸道通畅,避免呕血时吸入引起窒息,必要时吸氧,活动性出血期间禁食。

严密监测病人生命体征,如心率、血压、呼吸、尿量及神志变化;观察呕血与黑粪、血便情况;定期复查血红蛋白浓度、红细胞计数、血细胞比容与血尿素氮;必要时行中心静脉压测定;对老年病人根据情况进行心电监护。

(二) 积极补充血容量

尽快建立有效的静脉输液通道和补充血容量,必要时留置中心静脉导管。立即查血型和配血,在配血过程中,可先输平衡液或葡萄糖盐水甚至胶体扩容剂。输血量以维持组织灌注为目标,尿量是有价值的参考指标。应注意避免因输液过快、过多而引起肺水肿,原有心脏病或老年病人必要时可根据中心静脉压调节输入量。以下征象对血容量补充有指导作用:意识恢复;四肢末端由湿冷、青紫转为温暖、红润,肛温与皮肤温暖减少($<1^{\circ}\text{C}$);脉搏及血压正常;尿量 $>0.5\text{ml}/(\text{kg}\cdot\text{h})$;中心静脉压改善。下列情况为输浓缩红细胞的指征:①收缩压 $<90\text{mmHg}$,或较基础收缩压降低幅度 $>30\text{mmHg}$;②心率增快(>120 次/分);③血红蛋白 $<70\text{g/L}$ 或血细胞比容 $<25\%$ 。输血量以使血红蛋白达到 70g/L 左右为宜。

(三) 止血措施

在治疗原发疾病基础上,根据消化道不同部位病变进行止血。

1. UGIB 分为非静脉曲张性出血和静脉曲张性出血,本章介绍非静脉曲张性出血的止血,静脉曲张性出血的止血详见本篇第十五章。

(1) 抑制胃酸分泌:血小板聚集及血浆凝血功能所诱导的止血作用需在 $\text{pH}>6.0$ 时才能有效发挥,而且新形成的凝血块在 $\text{pH}<5.0$ 的胃液中会迅速被消化。因此,抑制胃酸分泌,提高胃内 pH 具有止血作用。常用 PPI 或 H_2 受体拮抗剂,大出血时应选用前者,并应早期静脉给药。内镜检查前静脉给予 PPI 可改善出血灶的内镜下表现;内镜检查后维持 PPI 治疗,可降低高危病人的再出血率。出血停止后,改口服标准剂量 PPI 至溃疡愈合。

(2) 内镜治疗:约 80% 消化性溃疡出血不经特殊处理可自行止血,部分病人则可能持续出血或再



出血。再出血风险低的病人可在门诊治疗,而高风险的病人需给予积极的内镜下治疗及住院治疗。本篇第五章表 4-5-3 所列溃疡的内镜特点有助于判断病人是否为高危再出血或持续出血者,也是内镜治疗的重要依据。内镜止血方法包括注射药物、热凝止血及机械止血。药物注射可选用 1:10 000 肾上腺素盐水、高渗钠-肾上腺素溶液等,其优点为简便易行;热凝止血包括高频电凝、氩离子凝固术、热探头、微波等方法,止血效果可靠,但需要一定的设备与技术经验;机械止血主要采用各种止血夹,尤其适用于活动性出血,但对某些部位的病灶难以操作。临床证据表明,在药物局部注射治疗的基础上,联合 1 种热凝或机械止血方法,可以提高局部病灶的止血效果。

(3) 介入治疗:内镜治疗不成功时,可通过血管介入栓塞胃十二指肠动脉,上消化道各供血动脉之间侧支循环丰富,栓塞后组织坏死风险较低。

(4) 手术治疗:药物、内镜及介入治疗仍不能止血、持续出血将危及病人生命时,必须不失时机地进行手术。

2. MGIB NSAIDs 导致的小肠溃疡及糜烂,应避免和停止该类药物的使用。小肠、黏膜下静脉和黏膜毛细血管发育不良出血常可自行停止,但再出血率高,可达 50%。

(1) 缩血管药物:常用生长抑素或奥曲肽,通过其收缩内脏血管的作用而止血。剂量及用法详见本篇第十五章。少量慢性出血,可皮下注射奥曲肽 0.1mg,1~3 次/日。

(2) 糖皮质激素及 5-氨基水杨酸类:用于克罗恩病引起的小肠溃疡出血。

(3) 内镜治疗:内镜如能发现出血病灶,可在内镜下止血,高频电凝、氩离子凝固器烧灼治疗或血管夹可使黏膜下层小血管残端凝固或闭塞,适用于病灶较局限的病人;小肠息肉可在内镜下切除。

(4) 血管介入:各种病因的动脉性出血,药物及内镜不能止血时,可行肠系膜上、下动脉栓塞治疗。由于中消化道栓塞容易导致肠坏死,需用微导管超选至出血灶,选用明胶海绵颗粒或弹簧圈栓塞。对于弥漫出血、血管造影检查无明显异常征象者或无法超选择性插管的消化道出血病人,可经导管动脉内注入止血药物,使小动脉收缩,血流量减少,达到止血目的。

(5) 手术:指征:①Meckel 憩室;②肿瘤;③经内科、内镜及介入治疗仍出血不止,危及生命,无论出血病变是否确诊,均是紧急手术的指征。

3. LGIB

(1) 痔疮:可予以直肠栓剂抗炎治疗、注射硬化剂及结扎疗法。

(2) 息肉:内镜下切除。

(3) 重型溃疡性结肠炎:详见本篇第八章,凝血酶保留灌肠有助于直乙结肠止血。

(4) 血管病变:内镜下止血,同前;止血效果差时,可行血管介入栓塞治疗。

(5) 过敏性紫癜:可用糖皮质激素,如甲泼尼龙 40~60mg/d 静脉滴注。病情缓解后改口服泼尼松 20~60mg/d。

(6) 各种肿瘤:手术切除。

(7) 经药物、内镜及介入治疗仍出血不止,危及生命,无论出血病变是否确诊,均有手术指征。

(高翔)

推荐阅读

1. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 10th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2016.
2. Leonard R. Johnson, Fayed K Ghishan, Jonathan D Kaunitz, et al. Physiology of The Gastrointestinal Tract. 5th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2012.
3. Eugene R. Schiff, Willis C. Maddrey, K. Rajender Reddy. Schiff's Diseases of the Liver. 12th ed. New Jersey: Wiley-Blackwell, 2017.
4. Lee Goldman, Andrew I. Schafer. Goldman-Cecil Medicine. 25th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2015.
5. Wanqing Chen, Rongshou Zheng, Peter D. Baade, et al. Cancer Statistics in China, 2015. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
6. Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. Lancet, 2015, 386(9988): 85-96.
7. Danan G, Teschke R. RUCAM in Drug and Herb Induced Liver Injury: The Update. Int J Mol Sci, 2015, 17(1): 14.
8. Fukui H, Hidetsugu Saito, Yoshiyuki Ueno, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for liver cirrhosis 2015. J Gastroenterol, 2016, 51(7): 629-650.
9. Laine L. Clinical Practice. Upper Gastrointestinal Bleeding Due to a Peptic Ulcer. N Engl J Med, 2016, 374(24): 2367-2376.
10. 林果为, 王吉耀, 葛均波. 实用内科学. 第15版. 北京: 人民卫生出版社, 2017.