

肝硬化的診治概要

黃欣智¹ 蔡銘鴻^{1,2} 陳邦基^{1,2}

¹長庚醫療財團法人林口長庚紀念醫院 胃腸肝膽科系
²長庚大學

摘要

持續性的肝炎，造成進行性的肝纖維化，最終形成肝硬化。本文在整理肝硬化臨床的診斷與治療。病因與危險因子：在台灣病毒性肝炎是傳統上造成肝硬化原因的大宗，惟酒精性肝炎和脂肪肝在近期有增加的趨勢。診斷：肝臟生檢仍是診斷肝硬化的黃金準則，但臨床上輔以病史、理學檢查、血液血清檢驗，以及影像診斷，仍可提供肝硬化的線索。治療：治療肝硬化病人的核心目標在於預防及治療併發症，以延緩肝臟疾病的惡化；當疾病進展到末期肝病的時期，唯一的治療，就只有換肝一途。

關鍵字：肝硬化 (Liver cirrhosis)

前言

肝硬化是慢性肝病的一種，代表了進行性肝纖維化的晚期病變。病理變化上，以肝門纖維化(portal fibrosis)，肝臟結構的破壞扭曲，以及再生性結節的生成為其特徵。傳統上，根據結節的大小可以分為大結節性(macronodular， $\geq 3\text{mm}$)和小結節性(micronodular， $< 3\text{mm}$)，唯此種組織學上的分類對病因、功能、或是預後並無臨床上的意義。

肝臟生檢(liver biopsy)目前仍是診斷肝硬化的黃金準則，而且對於釐清潛在肝病的病因也多有助益。然而，臨床上的證據對肝硬化的診斷也極為重要，包括病史詢問，以及門脈高壓(portal hypertension)、凝血病變(coagulopathy)、白蛋白低下(hypoalbuminemia)、血小板減少

(thrombocytopenia)、腹水(ascites)和水腫、持續性黃疸、肝腦病變(hepatic encephalopathy, HE)、和肝腎症候群(hepatorenal syndrome, HRS)等末期肝臟疾病的臨床表症¹。

肝硬化多為不可逆的變化，唯一些特殊的狀況下，有可能因為針對病因的特殊治療而獲得緩解。此外，根據病因的不同、肝硬化的分期、肝硬化相關的併發症，以及病人對酒精戒斷的順從性、藥物順從性等等因素，而有不同的肝硬化的疾病預後和疾病進展。

病因與危險因子

常見造成肝硬化的原因有：酒精性肝病、B型肝炎病毒、C型肝炎病毒、非酒精性脂肪肝炎(non-alcoholic steatohepatitis)。罕見的病因則包括了：primary biliary cirrhosis、Wilson's disease、

α_1 -antitrypsin deficiency、Budd-Chiari syndrome、繼發性膽汁鬱積肝硬化(secondary biliary cirrhosis)、鬱血性肝病變(hepatic congestion)，以及血色素沉積症(hemochromatosis), cystic fibrosis、autoimmune hepatitis、primary sclerosing cholangitis，以及一些較少見的遺傳性疾病^{7,8,9,10}。

診斷

目前肝臟生檢(liver biopsy)仍是診斷肝臟疾病抑或是肝硬化的黃金準則。經由肝臟生檢，肝硬化診斷的敏感度可以達到80-100%。透過肝臟切片的檢查，也可以有助於釐清潛在肝病的病因；然而，並非所有的肝硬化診斷都必須依靠肝臟生檢，臨床表徵再加上適當的病史與末期肝病(end-stage liver disease)的臨床發現，如門脈高壓、凝血病變、肝腦病變、白蛋白低下，和血小板低下，配合影像學檢查如超音波，綜合以上即有足夠的證據診斷肝硬化。

此外，基於預後和治療的理由，為肝硬化的肝臟功能不全分級是臨床醫師做決策時很實用的根據，臨床上常用的是Child-Turcotte-Pugh score (表一)，依照臨床測得的總膽色素(total bilirubin)、白蛋白(albumin)、凝血功能(通常以prothrombin time之international normalized ratio[INR])、腹水以及肝腦病變等五項臨床指標，將肝硬化依照嚴重度分為A(最輕微)到C(最嚴重)三個等級；依據總膽色素、凝血功能和肌酸酐(creatinine)計算而得的MELD score，或在加入低血鈉評估，也是評估末期肝病的另一項重要指標。

臨床表現上，肝硬化的病人在問診時可以問到有多樣的症狀。一般說來，肝臟功能代謝良好的病人可以是無症狀的；反觀厭食(anorexia)、噁心、嘔吐、腹瀉、疲倦、虛弱，發燒，膚色變黃，癢，進行性意識混亂，睡眠週期改變等等，都有可能是肝硬化病人肝臟功能代償不良的表現。在病史詢問上，除了常見的疾病(病毒性肝炎)外，還須注意飲酒習慣，藥物使用與代謝遺傳疾病、自體免疫疾病的病史。

在理學檢查時，肝硬化的病人依據肝臟疾病的嚴重度不同而有不同的徵候，而大多數的

徵候是非特異性的而無法反映出潛在性的肝病病因。根據理學檢查部位，將肝硬化的徵候列舉如下：

* 皮膚：

–黃疸(jaundice)。當肝硬化病人因為肝臟代償不良，血清膽色素增加超過2[mg/dL]時，皮膚與黏膜就隨之呈現黃色的顏色出來。其他的代謝疾病或許也有造成膚色變黃的可能性，但這時檢查病人眼睛，唯有黃疸的病人會在鞏膜呈黃色，其他病因使得膚色變黃的病人在眼白的部分仍會表現正常的白色。

–手掌紅斑(palmar erythema)。和肝硬化病人荷爾蒙代謝的改變有關。

–蜘蛛痣(spider nevi)。肝硬化病人因為性荷爾蒙代謝的改變，而容易在前胸軀幹部形成許多由小血管環繞中央小動脈的蜘蛛痣。蜘蛛痣的大小和數量，在某種程度上和肝硬化嚴重度成正比。

–蛇女頭狀臍圍靜脈曲張(caput medusae)。當肝硬化造成門脈高壓時，原本在自然發育過程中已關閉的臍靜脈會再度打開；這時候門脈高壓迫使血流逆流進入臍靜脈，沿著腹部的體表淺層靜脈回流，這種因為灌流血量增加造成腹部淺層靜脈怒張。

–色素沉著(pigmentation)。

–杵狀指(clubbing finger)。因為不明的機轉，肝硬化的病人有可能會有杵狀指，其中以膽因性的肝硬化病人較容易發生。

–杜普宜特朗氏攣縮(Dupuytren's contraction)。或許因為自由基的形成，肝硬化病人(尤其是酒精性肝硬化的病人)結締組織內纖維母細胞異常活化增生，使得膠原蛋白大量產生且沉澱，在掌面的筋膜變厚變短，造成手指的曲屈變形，特稱為杜普宜特朗氏攣縮。

* 眼睛：

–凱一弗二氏環(Kayser-Fleischer rings)。威爾森氏症的肝病病人，因為體內銅離子代謝障礙，在角膜外緣出現銅沉積造成的金棕色環。

* 腹部：

–肝臟腫大。酒精性肝硬化病人的肝臟在早期時可能是變大的；通常在理學檢查時可以觸

診到堅硬的結節性的肝臟質地。晚期時肝臟大多縮小。

–脾腫大。肝硬化病人因為門脈高壓，可以發現脾臟腫大的表現。

–腹水。肝硬化的病人因白蛋白低下，及門脈高壓的緣故，造成腹水的累積生成。

–睪丸萎縮。在酒精性肝硬化和血鐵沉積症肝硬化的病人中較易發現；常常伴隨著不孕、性慾降低等表現。

*** 神經學：**

–固定姿勢不能(asterixis)。肝硬化病人出現肝性腦昏迷時，在神經學理學檢查上可以發現兩手在手臂伸直及腕關節過度伸展時，出現間歇性不自主且不協同的腕關節收縮伸展的拍擊撲動(flapping tremor)。

*** 其他徵候：**

–肝病性惡臭(fetor hepaticus)。因部分肝硬化病人體內增加的二甲硫(dimethylsulphide)濃度，而可能在理學檢查時間到這種特殊的味道。

–男性女乳症(gynecomastia)。約有三分之二肝硬化的病人會有男性女乳症，這也和肝硬化病人體內異常的性激素代謝相關；造成良性的男性乳腺組織增生。

–周邊水腫。評估肝硬化病人時，在血液生化檢驗上，最基本的血液檢驗就是全血球計數與肝腎功能檢查¹。

在全血球計數的檢驗中，有可能會發現：

–白血球或中性球數低下(leucopenia and neutropenia)：主要是因為脾臟腫大機能亢進(hypersplenism)的關係。

–貧血(anemia)：肝硬化病人貧血的原因，包括胃腸道出血、葉酸缺乏、酒精的直接毒性作用、脾臟腫大、骨髓抑制、慢性疾病相關的慢性發炎反應、溶血現象等等，都有可能造成肝硬化病人的貧血。

–血小板低下(Thrombocytopenia)：主要是因為門脈高壓和鬱血作用造成的脾臟腫大有關，腫大的脾臟會造成血液循環中高達90%的血小板暫時蓄積(sequestration)在脾臟中。此外，肝硬化病人如果體內缺乏促血小板素(thrombopoietin)也有可能出現血小板低下的發生。

腎臟功能的檢驗，包括了：

–肌酸酐(creatinine)：肌酸酐是評估病人腎臟功能的一項參考，但是在肝硬化的病人會因為本身肌群(muscle bulk)的大小或其他因素，而有低估腎臟功能惡化的偏差。

–鈉離子(sodium)：低血鈉(hyponatremia)在具有腹水的肝硬化病人中常見，主要是因為抗利尿激素(anti-diuretic hormone)的異常升高，而降低對水分的排出。隨著肝硬化進展到末期性肝病(end stage liver disease)，低血鈉的嚴重度會更加劇。

在病因的檢驗上，包括了最常見的病毒性肝炎以及其他的病因，目前在篩檢病因時可以檢驗以下的血清學項目：

* B型肝炎：HBsAg, anti-HBc, anti-HBs，以及與B型肝炎感染相關的D型肝炎anti-HDV。

* C型肝炎：anti-HCV antibody。

* 自體免疫抗體：SMA, anti-LKM, ANA, AMA。

* 鐵色素、鐵質腸蛋白混合物(ferritin)。

* 銅離子檢驗：藍胞漿素(ceruloplasmin)。

* 胎兒蛋白。

對於肝硬化的病人在影像學上，目前沒有一個檢查方法可以確切診斷肝硬化，影像檢查的目的多在評估肝硬化病人可能發生的併發症，如腹水、肝癌，以及肝或肝門靜脈血栓。以下是目前臨床常用的影像檢查。

* 超音波：目前最方便可得且非侵襲性的檢查。在嚴重的肝硬化病人的超音波影像表現，會出現結節性的肝實質與縮小的肝臟體積(常見右葉萎縮與左葉增生)，同時肝臟的表面也會變結節性的不平滑。除此之外，超音波常用在肝癌與肝門靜脈高壓的篩檢，對脾腫大、腹水，以及肝門靜脈血栓的檢測也有莫大幫助。

* 硬度檢測(stiffness measurement)：肝硬化病人隨著纖維化程度的增加，組織的硬度也會隨之提升。目前可以藉由特殊的超音波儀器檢查，以測定肝硬化病人肝臟纖維化的程度。

* 電腦斷層(CT)：電腦斷層在目前並不被常規運用來診斷或評估肝硬化，因為其提供和超音波相似的臨床資訊，但是卻有更多的輻射暴露風險。電腦斷層檢查的價值，在對於肝臟腫

瘤對於顯影劑具有不同的吸收 (uptake) 和洗除 (washout) 速度，在不同顯影時期表現出不同的影像特色，以茲鑑別診斷。

* 磁共振造影 (MRI)：磁共振造影在肝硬化的診斷目前仍角色不明。

治療

治療肝硬化病人的核心目標在於預防及治療併發症，以延緩肝臟疾病的惡化；當疾病進展到末期肝病的時期，唯一的治療，就只有換肝一途⁴。

不論任何治療，治療的成效取決於病人對自身疾病嚴重度的了解、對治療的順應性，以及潛在肝病的種類與嚴重度。對病人的生活型態評估是基本且必要的；此外，戒酒、避免肝毒性藥物的使用、對有活性的病毒性肝炎施以抗病毒藥物，對血色素沉積症病人的放血治療 (phlebotomy)、對次級性血色素沉積症的病人使用螯合劑 (chelating agent)，以及對威爾森氏症的病人使用螯合劑，這些都是可以避免或減緩肝硬化的一般方法。

除此之外，肝硬化病人隨著疾病的進展會出現諸多併發症，如腹水、靜脈瘤、肝性腦病變、自發性細菌性腹膜炎 (spontaneous bacterial peritonitis) 以及肝腎病變等，對這些併發症的治療也不可不知。

所有合併腹水的病人均須接受腹水檢查，臥床休息和飲食 (限水限鹽) 是腹水控制的第一步驟；如果無效則加上口服利尿劑，標準的 spironolactone: furosemide 劑量為 100[mg/day]:

40[mg/day]，隨病人的臨床反應作調整；當腹水無法以這些保守方法控制良好時，藉由腹液穿放術 (abdominal paracentesis) 釋放腹水是可以考慮的症狀治療方法，但須注意大量施放腹水需靜脈注射白蛋白 (6-8 g/L) 作為補充，以避免放液後循環障礙 (post-paracentesis circulatory disturbance)，甚至對腎臟功能造成損害^{6,11,14}。當病人發生自發性細菌性腹膜炎時，除了即時的診斷並給予經驗性抗生素治療外，給予靜脈輸注白蛋白可以預防肝腎症候群的發生；此外，一旦出現肝腎病變時，則須給予血管收縮素 (如 terlipressin) 與靜脈輸注白蛋白加以治療^{2,12}。

在沒有出血的靜脈瘤可以使用非選擇性的 β -blocker 治療，以達到降低 25% 休息時脈搏速率或基礎心跳速率 60bpm 的治療目標。在預防出血方面內視鏡靜脈瘤結紮術是另一個選項而有關治療正在出血的靜脈瘤，合併門脈降壓藥物 (如 terlipressin, somatostatin, octreotide) 及內視鏡靜脈瘤結紮術是治療的首選⁵。而換肝仍是目前末期肝硬化病人合併靜脈瘤的終極治療方法。

對有肝性腦病變的病人，使用 lactulose 可降低腸道 PH 值及保持排便順暢，可以降低血液中阿摩尼亞的濃度，達到控制肝性腦病變。此外，尋找可能造成肝性腦病變惡化的原因，如脫水、感染、出血等，並且加以治療，才是治療肝性腦病變的正確方法。

當肝硬化病人出現消化道出血、肝性腦病變惡化、氮血症 (azotemia) 加劇、腹膜炎、發燒，或是合併有併發症的困難控制腹水時，應立即住院治療。

表一：Child-Turcotte-Pugh 評分

	1 point	2 points	3 points
Total Bilirubin [mg/dL]	<2	2-3	>3
Albumin [g/dL]	>3.5	2.8-3.5	<2.8
Prothrombin Time (INR)	<1.7	1.7-2.3	>2.3
Hepatic Encephalopathy	None	Stage 1-2	Stage 3-4
Ascites	None	mild	Moderate

Class A: 5-6 points.

Class B: 7-9 points.

Class C: >9 points.

追蹤

肝硬化病人需要衛教其定期自行量測體重，並且對飲食與鹽分攝取作監控。在穩定的肝硬化病人，藉由規則抽血檢測肝臟功能與輔助的影像檢查，可以重整病人肝硬化的分期。此外，至少每三個月檢測胎兒蛋白與影像檢查對篩檢肝癌是必要的，並且需隨肝病病因調整追蹤頻率。對肝硬化病人安排上消化道內視鏡檢查也是必要的，藉由此項檢查，可以對可能發生的靜脈瘤加以評估，並且採取適當的預防與治療。

參考文獻

1. American Gastroenterological Association medical position statement: evaluation of liver chemistry tests. *Gastroenterology* 2002; 123: 1364-6.
2. Rimola A, Garcia-Tsao G, Navasa M, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. *J Hepatol* 2002; 32: 142-53.
3. Boyer TD, Haskal ZJ. American Association for the Study of Liver Disease Practice Guidelines: the role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation in the management of portal hypertension: update 2009. *Hepatology* 2010; 51: 2236-7.
4. Murray KF, Carithers RL Jr. AASLD practice guidelines: evaluation of the patient for liver transplantation. *Hepatology* 2005; 41: 1407-32.
5. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, et al. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007; 46: 922-38.
6. Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology* 2009; 49: 2087-107.
7. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004; 39: 1147-71.
8. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53: 1020-2.
9. Travill AS. Diagnosis and management of hemochromatosis. *Hematology* 2001; 33: 1321-8.
10. Roberts EA, Shilsky ML. Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology* 2008; 47: 2089-111.
11. Moore KP, Aithal GP. Guidelines on the management of ascites and cirrhosis. *Gut*. 2006; 55 (Suppl 6): vi1-vi12.
12. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 53: 397-417.
13. O'Shea RS, Dasarthy S, McCullough AJ, ACG treatment guideline: Alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 14-32.
14. WGO Practice Guideline: Management of ascites complicating cirrhosis in adults.

Liver Cirrhosis-Diagnosis and Management

Hsin-Chih Huang¹, Pang-Chi Chen^{1,2}, and Ming-Hung Tsai^{1,2}

¹*Division of Digestive Therapeutic Endoscopy, Section of Gastroenterology and Hepatology, Chang Gung Memorial Hospital, Taipei, Taiwan;*

²*Chang Gung University, College of Medicine, Tao-Yuan, Taiwan*

Persisted hepatitis causes progressive liver fibrosis and leads to liver cirrhosis. And this article is to provide clinical information about diagnosis and treatment for liver cirrhosis. Etiology and Risk Factors: Viral hepatitis contributed to most of liver cirrhosis cases in Taiwan. However, alcoholic liver disease and fatty liver are increasing in these days. Diagnosis: Liver biopsy is the golden standard of diagnosis of liver cirrhosis. History taking, physical examination, lab data, and image studies may provide clues of liver cirrhosis clinically. Treatment: The goal in treating liver cirrhosis is to prevent and to manage the complication. When the disease merging into end stage liver disease, the only treatment is liver transplantation. (J Intern Med Taiwan 2012; 23: 392-397)