

指南与规范

肝硬化诊治指南

中华医学会肝病学分会

关键词:肝硬化;诊断;治疗学;诊疗准则(主题)

中图分类号:R575.2

文献标志码:B

文章编号:1001-5256(2019)11-2408-18

Chinese guidelines on the management of liver cirrhosis

Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association

Key words: liver cirrhosis; diagnosis; therapeutics; practice guidelines as topic

1 前言

肝硬化是各种慢性肝病进展至以肝脏弥漫性纤维化、假小叶形成、肝内外血管增殖为特征的病理阶段,代偿期无明显临床症状,失代偿期以门静脉高压和肝功能严重损伤为特征,患者常因并发腹水、消化道出血、脓毒症、肝性脑病、肝肾综合征和癌变等导致多脏器功能衰竭而死亡。

美国肝病学会(American Association for the Study of Liver Disease, AASLD)、世界胃肠病学组织(World Gastroenterology Organisation, WGO)、欧洲肝病学会(European Association for the Study of the Liver, EASL)、国际腹水俱乐部(International Club of Ascites, ICA)等先后制定了多部指南和共识,对肝硬化及其并发症的诊治提出了指导意见,并随着研究进展及临床经验的积累不断更新^[1-3]。

为促进肝硬化临床诊疗中的规范化,中华医学会肝病学分会和消化病学分会等相继制定了《肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治指南》、《肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南》、《肝硬化肝性脑病诊疗指南》等,对失代偿期肝硬化合并腹水、消化道出血、继发严重感染、肝性脑病、肝肾综合征等给出了推荐意见。此次制定的肝硬化指南不包括既往系列肝硬化并发症指南中已有的内容,但对各并发症指南中未提及的和其制定后新的进展作了补充。

近年,随着基础与临床研究的进展,对肝硬化临床诊治等方面有了进一步的认识。中华医学会肝病学分会组织专家编写本指南,旨在针对肝硬化的临床诊断和治疗提供指导。在指南制订中尽可能的按照循证医学依据以及 AGREE II (Appraisal of Guidelines Research and Evaluation) 的标准,成立了指导组、秘书组(写作组)、专家组(包括通信专家)等,包含肝病、消化、感染、外科、介入、肿瘤、中医、药理、护理和临床研究方法学等领域的专家。本指南编制的主要目的是帮助二级以上医院从事肝病、消化或感染等专业的临床医生在临床诊治决策中做参考。但指南不是强制性标准,不可能包括或解决

肝硬化诊治中的所有问题。因此,临床医生在面对某一患者时,应遵循本指南的原则,充分了解病情,认真考虑患者的观点和意愿,并结合当地的医疗资源和实践经验制定全面合理的个体化诊疗方案。

指南中提及的证据和推荐意见基本按照 GRADE 系统(推荐分级的评估,制定与评价)进行分级(表 1)。

表 1 推荐意见的证据等级和推荐强度等级

级别	详细说明
证据质量	
高(A)	进一步研究不可能改变对该疗效评估结果的可信度
中(B)	进一步研究有可能影响该疗效评估结果的可信度,且可能改变该评估结果
低或非常低(C)	进一步研究很有可能影响该疗效评估结果的可信度,且很可能改变该评估结果
推荐强度等级	
强(1)	明确显示干预措施利大于弊或弊大于利
弱(2)	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当

本指南主要针对肝硬化的病因、诊断和治疗等,包括失代偿期肝硬化并发症(腹水、消化道出血、脓毒症、肝性脑病、肝肾综合征等)的处理,有些内容可参照中华医学会肝病学分会制定的相关指南。

2 病因及病理生理

2.1 病因 引起肝硬化的常见病因有:HBV 和 HCV 感染;酒精性肝病;非酒精性脂肪性肝病;自身免疫性肝病,包括原发性胆汁性肝硬化(原发性胆汁性胆管炎)(primary biliary cholangitis, PBC)、自身免疫性肝炎和原发性硬化性胆管炎等;遗传、代谢性疾病,主要包括肝豆状核变性、血色病、肝淀粉样变、遗传性高胆红素血症、 α_1 -抗胰蛋白酶缺乏症、肝性卟啉病等;药物或化学毒物等;寄生虫感染,主要有血吸虫病、华支睾吸虫病等;循环障碍所致,常见的有布-加综合征和右心功能衰竭;不能明确病因的肝硬化(表 2)。

大多数肝硬化只有一个病因,也有多个病因同时作用,如 HBV、HCV 重叠感染;乙型肝炎或丙型肝炎患者长期大量饮酒

等。此外,在主要病因的基础上,一些协同因素可以促进肝硬化的发展,如肥胖、胰岛素抵抗、某些药物等。

表2 肝硬化的常见病因

肝炎病毒感染
慢性乙型肝炎、丙型肝炎
酒精性肝病
非酒精性脂肪性肝病
药物或化学毒物
对乙酰氨基酚、抗结核药物(异烟肼、利福平、吡嗪酰胺等)、抗肿瘤化疗药物、部分中草药(雷公藤、何首乌、土三七等)、抗风湿病药物等
毒草、四氯化碳等
寄生虫感染
血吸虫病、华支睾吸虫病等
遗传、代谢性疾病
血色病、肝豆状核变性、肝淀粉样变、 α_1 -抗胰蛋白酶缺乏、糖原累积症、半乳糖血症、高酪氨酸血症、肝性卟啉病
循环障碍
布-加综合征、右心衰竭
自身免疫性肝病
PBC、原发性硬化性胆管炎、自身免疫性肝炎
隐源性肝硬化

2.2 病理生理

肝硬化的形成是一种损伤后的修复反应,发生在慢性肝损伤的患者中。在这一过程中,肝星状细胞活化是中心环节,还包括了正常肝细胞外基质的降解,纤维瘢痕组织的聚集、血管扭曲变形以及细胞因子的释放等。代偿期肝硬化无明显病理生理特征,失代偿期主要出现门静脉高压和肝功能减退两大类病理生理变化。

2.2.1 肝纤维化和代偿期肝硬化 肝细胞受到损伤后,损伤区域被细胞外基质或纤维瘢痕组织包裹,如这一损伤修复过程持续反复发生,则纤维瘢痕组织越来越多,逐渐形成肝纤维化和肝硬化。肝脏受到炎症或其他损伤时,邻近的肝细胞、Kupffer细胞、窦内皮细胞和血小板等通过旁分泌作用分泌多种细胞因子,如肿瘤坏死因子 α 、转化生长因子 β 、胰岛素生长因子等,激活肝星状细胞并可转化为增殖型肌成纤维细胞样细胞。激活的肝星状细胞一方面通过增生和分泌细胞外基质参与肝纤维化的形成和肝内结构的重建,另一方面通过细胞收缩使肝窦内压升高。

此外,肝细胞受损时,细胞外基质(主要是I、III、V、XI型胶原)含量明显增加且在基底膜和内膜下沉积。同时受组织基质金属蛋白酶抑制剂的负调控抑制基质降解。增多的细胞外基质不能降解是肝纤维化、肝硬化形成和发展的主要因素,因此促进基质降解也是抗纤维化治疗的重要方向。当肝细胞反复坏死修复并持续存在时,I型和III型胶原蛋白明显增多并沉着于小叶各处。随着窦状隙内胶原蛋白的不断沉积,内皮细胞窗孔明显减少,导致血液与肝细胞间物质交换障碍。初期增生的纤维组织虽形成小的条索但尚未互相连接形成间隔即为肝纤维化。如继续进展,小叶中央区 and 门管区等处的纤维间隔将

互相连接,使肝小叶结构和血液循环改建而形成肝硬化^[4-5]。

2.2.2 失代偿期肝硬化

失代偿期肝硬化主要表现为门静脉高压和肝功能减退两大病理生理变化。

2.2.2.1 门静脉高压 肝硬化时,由于肝纤维化和假小叶的形成,压迫肝内小静脉及肝窦,使血管扭曲、闭塞,肝内血液循环障碍,门静脉回流受阻,是门静脉压升高最主要的原因。同时,门静脉血中去甲肾上腺素、5-羟色胺、血管紧张素等活性物质增加,作用于门静脉肝内小分支和小叶后小静脉壁,使其呈持续性收缩状态。

2.2.2.2 肝功能减退 由于肝脏慢性炎症导致肝细胞坏死,而新生的肝细胞又不能完全行使正常功能,故导致肝功能减退,如白蛋白和凝血因子的合成、胆色素的代谢、有害物质的生物转化、雌激素的灭活等受到影响而引起各种临床表现。

2.2.3 肝硬化常见并发症的病理生理

2.2.3.1 腹水 肝硬化失代偿期腹水是腹腔内液体的产生与吸收失去动态平衡的结果。肝硬化腹水的形成常是几个因素联合作用的结果,门静脉高压是腹水形成的主要原因及始动因素。肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)失衡及低蛋白血症在腹水的形成中发挥重要作用。肝硬化导致门静脉血回流受阻,门静脉系统血管内压增高,毛细血管静端静水压增高,水份漏入腹腔。门静脉高压引起脾脏和全身循环改变致使血管紧张素等系统激活,血管活性物质分泌增多或(和)活性增强使内脏血管广泛扩张,静脉流入量增加,同时引起小肠毛细血管压力增大和淋巴流量增加,产生钠水潴留^[6]。

2.2.3.2 食管等静脉曲张 食管等静脉曲张及破裂出血的主要原因是门静脉高压。门静脉高压导致门-体侧支循环形成,由于内脏小血管舒张,门静脉血流阻力增高,门体分流并不能有效减压,门静脉血流阻力仍高于正常肝脏。因而,门静脉压力的增加,一方面是因为门静脉阻力(肝内及侧支循环)增加,另一方面为血容量相对增加所致^[7]。

2.2.3.3 肝性脑病 肝性脑病的发病机制至今尚未完全阐明,有多种学说从不同角度做出阐述,包括氨中毒学说、炎症反应损伤、氨基酸失衡学说及假性神经递质学说等。其中以氨中毒学说为核心,炎性介质及多种毒性物质共同作用导致脑功能紊乱^[8]。

2.2.3.4 肝肾综合征 失代偿期肝硬化合并腹水患者,由于门静脉压力升高,内脏血管扩张导致循环功能障碍(即内脏血管舒张和心输出量减少)引起的肾血流灌注不足是肝肾综合征发生的主要原因,近年认为循环中炎症介质水平增加也起重要作用^[6]。

2.2.4 肝硬化持续进展的因素 炎症、饮酒、肥胖^[9-11]及代谢综合征是肝硬化继续进展的常见因素。肥胖肝硬化患者原发性肝癌的风险也显著增加,体质指数(BMI)增加是肝硬化失代偿的预测因素。肌肉减少性肥胖导致身体损伤和残疾的风险显著高于单独由两种疾病引起的风险,HBV感染与乙醇(酒精)对肝损伤起协同作用,均可加速肝病的进展^[12-13]。

3 肝功能及门静脉高压评估

3.1 肝功能及代偿能力评估 反映肝脏合成功能的指标:血清白蛋白、前白蛋白、凝血因子(维生素 K 依赖因子 II、VII、IX、X)、胆固醇及胆碱酯酶^[14]等。白蛋白由肝细胞合成,肝功能受损时,血清白蛋白水平明显降低。白蛋白循环半衰期为 3 周,一旦白蛋白减少,表明肝病持续时间超过 3 周^[15]。凝血因子是反映肝脏合成功能受损的早期指标,凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA)、凝血酶原国际标准化比率(prothrombin international normalized ratio, PT-INR)和部分凝血酶原时间测定等是常用的反映凝血因子异常的指标,严重肝病持续时间 24 h 内 PT 即可出现延长。因此,白蛋白正常时,凝血因子指标可能降低。

3.2 肝功能分级评估

3.2.1 Child-Pugh 评分 该评分系统是基于酒精性肝硬化患者的临床数据,包括肝性脑病、腹水、白蛋白、胆红素及 PT 5 个指标建立的肝硬化严重程度评估方法(附件 1)。根据患者分值可将肝功能分为 A、B、C 3 个等级^[16],Child-Pugh A、B、C 级患者 1 年内发生肝病相关病死率分别为 <5%、20%、55%。Child-Pugh 评分可作为肝硬化患者预后评估较可靠的指标。该评分的不足:Child-Pugh 评分中使用了腹水量、肝性脑病分级较主观指标,可能会因评价者掌握的标准变化差异较大,且 Child-Pugh 分级存在不精确性,不同病因或同一分级的肝硬化患者,其临床病情可能有较大差异。

3.2.2 终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)及 MELD-Na 评分^[17] MELD 评分系统包括血清胆红素、肌酐(Scr)、INR 及肝脏病因或血清钠 5 个指标(附件 2)。MELD 评分结合了肾功能,考虑到了肝肾综合征-急性肾损伤——与终末期肝硬化患者预后密切相关的严重并发症,能对肝硬化的严重程度做出较为准确的细分,可较准确地判定终末期肝病患者的预后。但是,由于血清 Scr 测定受非肝病因素的影响,可能导致 MELD 评分对肝脏疾病严重程度的误判。临床研究^[18]表明,低钠血症是肝硬化患者预后不良的独立危险因素,因此有专家认为 MELD-Na 预测终末期肝硬化的预后优于 MELD。此后不断有研究对 MELD 进行改进,并尝试应用于预测肝硬化患者手术的预后。

3.2.3 吲哚菁绿(indocyanine green, ICG)排泄试验 ICG 排泄试验具有无创、安全、准确、灵敏、定量、可动态监测等优点。ICG 消失率和 ICG15min 滞留率是临床常用的两个指标,且与 Child-Pugh 评分一致,可用于评价肝硬化患者肝脏储备功

能^[19],特别是应用于肝硬化患者术前手术风险的评估,不同病因肝硬化的病情评估可采用特定的模型^[20-21]。

3.3 影像学评估

3.3.1 腹部 B 超 是诊断肝硬化的简便方法。门静脉高压症表现为脾肿大、门静脉扩张和门腔侧支开放及腹水等。超声多普勒检查可发现门静脉血流速率降低和门静脉血流反向等改变。超声检查与操作者经验关系较大,易受操作者主观判断影响。

3.3.2 肝脏硬度测定(liver stiffness measurement, LSM)或瞬时弹性成像(transient elastography, TE) 是无创诊断肝纤维化及早期肝硬化最简便的方法。Fibroscan®(FS)、Fibrotouch®(FT)是临床常用肝脏 LSM 测定工具,病因不同的肝纤维化、肝硬化,其 LSM 的临界值(cut off 值)也不同。可参考我国瞬时弹性成像技术诊断肝纤维化专家共识(2018 年更新版)^[22](表 3)。

3.3.3 CT 可以用于肝纤维化及肝硬化的评估,但对肝纤维化诊断敏感性低,对肝硬化诊断有较高的敏感性与特异性。三维血管重建清楚显示门静脉系统血管及血栓情况,并可计算肝脏、脾脏体积^[23-24]。

3.3.4 MRI 及磁共振弹性成像(magnetic resonance elastography, MRE) 可用于肝纤维化及肝硬化的评估。肝硬化 MRI 影像学特征与 CT 检查所见相似。MRE 是近年来发展的一种无创肝纤维化分期诊断方法,可用于腹水和肥胖患者或代谢综合征患者,可检测全部肝脏。但是, MRE 成本较高,且对早期肝硬化、肝纤维化分期诊断的价值仍需要临床研究,目前尚不适作为我国慢性肝病肝纤维化常规监测的手段。

3.4 肝组织学评估 肝组织活检是诊断与评价不同病因致早期肝硬化及肝硬化炎症活动程度的“金标准”。肝穿组织长度应 ≥ 1.6 cm,宽度 1.2~1.8 mm,至少含有 8~10 个完整的汇管区,方能反映肝脏全貌。肝硬化在组织学上定义为纤维间隔分隔包绕肝小叶致小叶结构紊乱,肝细胞结节性再生,假小叶结构形成。致肝硬化病因清除或抑制,炎症病变消退,部分肝硬化在组织学上可呈现一定程度的逆转^[25-26]。

组织学上肝硬化评价可分为活动期和静止期,建议采用 Laennec 肝硬化评分系统。依据纤维间隔的宽窄、硬化结节的大小,肝硬化病理诊断可进一步分为 Laennec 4A、4B、4C 亚期(附件 3)^[27-28]。

门静脉高压是临床上肝硬化进展的早期征象,纤维间隔的宽度及结节的大小是门静脉高压的独立预测因素^[29-30]。组织学上对肝硬化的诊断应包含病因学诊断及肝硬化病变程度评价。

表 3 不同病因肝硬化不同病情状态下 LSM 的诊断界值

常见病因	肝功情况说明	肝硬化诊断界值(kPa)	肝硬化排除界值(kPa)
慢性乙型肝炎	ULN < ALT < 5 × ULN, 胆红素正常	17.0	10.6
	ALT、胆红素正常	12.0	9.0
慢性丙型肝炎	无说明	14.6	10.0
非酒精性脂肪肝病	无说明	15.0	10.0
酒精性肝病	无说明	20.0	12.5

注:ULN,正常值上限

肝硬化患者肝穿组织易碎,不完整,有时肝组织学检查不能准确反映肝硬化病变全貌,肝活检为有创操作,存在一定风险,患者接受度相对较低,临床上应严格掌握适应证。

3.5 门静脉高压症的评估

临床上,除了腹部B超、LSM、CT、MRI及MRE可用于评估有无门静脉高压症外,以下检查是评估门静脉高压症严重程度的可靠方法。

3.5.1 内镜检查 胃、肠镜仍然是筛查消化道静脉曲张及评估出血风险的“金标准”,可参考《肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治指南》^[7]。90%肝硬化患者静脉曲张发生在食管和(或)胃底,胃镜检查可直接观察食管及胃底有无静脉曲张,了解其曲张程度和范围,并可确定有无门静脉高压性胃病。10%左右肝硬化患者静脉曲张发生在十二指肠、小肠及大肠等少见部位,称为“异位静脉曲张”。

3.5.2 肝静脉压力梯度(hepatic venous pressure gradient, HVPG)测定 HVPG在肝硬化分期、并发症发生和治疗目标评估中具有较重要价值^[31]。HVPG正常参考值为3~5 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)。HVPG 6~10 mm Hg为轻度门静脉高压症,可无食管胃静脉曲张或轻度的食管胃静脉曲张;HVPG >10 mm Hg时,为显著门静脉高压,可有明显的食管胃静脉曲张;HVPG 12~16 mm Hg时,出现腹水、食管胃静脉曲张破裂出血的风险增加,1年病死率为10%~30%;HVPG >16 mm Hg,病死率增加;HVPG >22 mm Hg,可出现难控制或反复发生的失代偿期肝硬化并发症,如顽固性腹水、难控制食管胃静脉曲张破裂出血、肝功能严重障碍,无肝移植1年病死率为60%~100%^[6,32-33]。

HVPG为有创检测,对设备及操作者的技术水平有一定要求,且成本较高,在临床难以常规应用。目前,应用无创指标(包括血清生物标志物、LSM、CT及MRI)和人工智能大数据评估HVPG的研究成为热点。

3.6 营养风险筛查与营养不良评估 营养不良是肝硬化的常见并发症,也是肝硬化患者预后不良的独立预测因素,与肝衰竭、感染、肝性脑病、腹水的发生有关。因此,对于肝硬化患者,临床医生需重视营养风险筛查与营养不良评估。营养风险筛查工具(nutritional risk screening 2002, NRS 2002)包括营养状态评分、疾病严重程度评分及年龄评分3部分,总分≥3分认为有营养风险,建议进行营养支持以改善临床结局。

营养不良的评估主要包含以下内容:人体成分评定、能量代谢检测、综合评分工具及膳食摄入评定等。人体成分评定包括BMI、测量上臂围、三头肌皮褶厚度和上臂肌围,测量患者白蛋白、前白蛋白、视黄醇结合蛋白等。还可通过CT或核磁评定肌量,常采用手握测力法评估肌肉力量,这是全身蛋白质储备的良好指标;肌肉质量评估的方法有上臂肌围和三头肌皮褶厚度、握力检测及脆弱性测量等。主观全面评定(subjective global assessment, SGA)是临床营养评定中广泛应用的评分工具,但因主观指标较多,存在可能低估肝硬化患者营养不良的缺点。英国皇家自由医院改良了SGA,形成了Royal Free Hospital - Global Assessment(RFH - GA)^[34],可用于终末期肝病预后判断及肝

移植分配参考条件。24 h膳食回顾法和饮食称重法是较为常用的膳食摄入评定方法。详见我国2019年终末期肝病临床营养指南^[35]。

4 诊断

肝硬化的诊断需综合考虑病因、病史、临床表现、并发症、治疗过程、检验、影像学及组织学等检查。临床可分为代偿期、失代偿期、再代偿期及肝硬化逆转。

4.1 代偿期肝硬化的诊断依据(下列四条之一) (1)组织学符合肝硬化诊断;(2)内镜显示食管胃静脉曲张或消化道异位静脉曲张,除外非肝硬化性门静脉高压;(3)B超、LSM或CT等影像学检查提示肝硬化或门静脉高压特征:如脾大、门静脉≥1.3 cm, LSM测定符合不同病因的肝硬化诊断界值;(4)无组织学、内镜或影像学检查者,以下检查指标异常提示存在肝硬化(需符合4条中2条):1)PLT <100 × 10⁹/L,且无其他原因可以解释;2)血清白蛋白 <35 g/L,排除营养不良或肾脏疾病等其他原因;3)INR >1.3或PT延长(停用溶栓或抗凝药7 d以上);4)AST/PLT比率指数(APRI):成人APRI评分 >2^[36]。需注意降酶药物等因素对APRI的影响。

4.2 失代偿期肝硬化的诊断依据 在肝硬化基础上,出现门静脉高压并发症和(或)肝功能减退。(1)具备肝硬化的诊断依据;(2)出现门静脉高压相关并发症:如腹水、食管胃静脉曲张破裂出血、脓毒症、肝性脑病、肝肾综合征等。

4.3 肝硬化再代偿和(或)逆转 临床研究证明,失代偿期HBV、HCV相关肝硬化患者,经过有效抗病毒治疗可显著改善肝脏功能,包括改善肝脏代偿功能,减少门静脉高压相关并发症,最终避免肝移植,类似“代偿期肝硬化”。HBV相关肝硬化患者在抗病毒治疗期间的肝功能再代偿比HCV相关肝硬化的患者更常见。目前,对失代偿肝硬化再代偿(re-compensation)的定义仍不明确,也存在争论。总之,肝硬化患者出现失代偿后,由于病因有效控制、并发症有效治疗或预防等,可在较长时间内(至少1年)不再出现肝硬化失代偿事件(腹水、消化道出血、肝性脑病等),但仍可存在代偿期肝硬化的临床与实验室检查特点,被认为“再代偿”。

众多临床数据提供了肝硬化可逆转的证据^[37-41],乙型肝炎肝硬化无论是代偿期和失代偿期,经过有效的抗病毒治疗,有相当一部分患者能够肝硬化逆转,可显著改善食管静脉曲张,甚至门静脉高压逆转。纤维化肝硬化逆转的标准:(1)Ishak评分纤维化分期降低≥1期,或(2)通过治疗后P-I-R分类下降。

4.4 临床分期特点 肝硬化起病常隐匿,早期可无特异性症状、体征。根据是否出现腹水、食管静脉曲张出血、肝性脑病等并发症,国外指南也有将肝硬化分为5期,代偿期(1、2期)和失代偿期(3、4、5期),其年病死率分别为1.5%、2%、10%、21%和87%,临床特征见表4^[42]。

代偿期肝硬化,特别是1a期肝硬化单纯依靠临床、实验室检测有时很难诊断,往往需要肝组织活检才能确诊。在缺乏病理结果的情况下,代偿期肝硬化的临床诊断需通过肝脏功能(白蛋白、PTA)、血常规(血小板、白细胞)、LSM检测、影像学、

表 4 各期肝硬化临床特征

分期	代偿期肝硬化			失代偿期肝硬化		
	1a 期	1b 期	2 期	3 期	4 期	5 期
特征	临床无显著门静脉高压,无静脉曲张	临床有显著门静脉高压,但无消化道静脉曲张	消化道有静脉曲张,但无出血及腹水	有腹水,无消化道静脉曲张出血,伴或不伴消化道静脉曲张	有消化道静脉曲张出血,伴或不伴腹水或肝性脑病	脓毒症,难控制消化道静脉曲张出血或顽固性腹水、急性肾损伤-肝肾综合征及肝性脑病等多器官功能损伤
注意要点	预防临床显著门静脉高压 预防肝功能失代偿	预防静脉曲张 预防肝功能失代偿	预防肝功能失代偿	预防失代偿期肝硬化肝功能进一步恶化,降低病死率		降低病死率
已知主要风险因素	饮酒、肥胖、持续性肝脏损伤因素(如乙型肝炎、丙型肝炎)	饮酒、肥胖、持续性肝脏损伤因素(如乙型肝炎、丙型肝炎)			可导致肾功能受损的因素,饮酒,肌肉减少,维生素 D 缺乏	

内镜检查综合判断,需重视代偿期肝硬化及门静脉高压的早期诊断与预防。

失代偿期肝硬化多伴有腹水、消化道出血、肝性脑病等并发症,影像学检查可有典型门静脉高压及肝硬化证据,结合病史及实验室结果,临床容易诊断。一般而言,代偿期肝硬化属于 Child-Pugh A 级,失代偿期肝硬化则属 Child-Pugh B~C 级。

推荐意见 1: 肝硬化分为代偿期、失代偿期及再代偿期和(或)肝硬化逆转(B1)。

推荐意见 2: 代偿期肝硬化的诊断:(1)肝组织学符合肝硬化的标准(A1);(2)内镜提示食管胃或消化道异位静脉曲张,除外非肝硬化性门静脉高压(B1);(3)B 超、LSM 或 CT 等影像学检查提示肝硬化或门静脉高压(B1);(4)无组织学、内镜或影像学检查者需符合以下 4 条中 2 条:1)PLT < 100 × 10⁹/L,无其他原因可解释;2)白蛋白 < 35 g/L,排除营养不良或肾脏疾病等;3)INR > 1.3 或 PT 延长(停用溶栓或抗凝药 7 d 以上);4)APRI > 2(B1)。

推荐意见 3: 失代偿期肝硬化的诊断:(1)具备肝硬化的诊断依据;(2)出现门静脉高压相关并发症:如腹水、食管胃静脉曲张破裂出血、脓毒症、肝性脑病、肝肾综合征等(B1)。

5 肝硬化相关并发症

5.1 浆膜腔积液 肝硬化浆膜腔积液包括腹水、胸水及心包积液。肝硬化腹水诊断参考 2017 年《肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南》^[6]。本文主要讨论《指南》未涉及的乳糜性、血性腹水及胸水。

肝硬化性乳糜性腹水:外观呈乳白色,腹水的甘油三酯水平超过 200 mg/dl(11.11 mmol/L)支持诊断,< 50 mg/dl 则可排除诊断。肝硬化患者乳糜性腹水可出现在肝硬化各期,诊断时应排除恶性肿瘤、腹部手术、硬化治疗相关的胸导管损伤、感染(特别是肺结核、丝虫病)和先天异常等因素引起腹腔或胸腔淋巴管阻塞或破坏。肝硬化乳糜性腹水的发生率为 0.5%~1%^[43-44],亦有研究^[45]显示为 11%,造成这一差异的原因可能是临床上存在漏诊现象。

血性腹水:定义为腹水红细胞计数 > 50 000/mm³。肝硬化

患者出现血性腹水,首先应排除肿瘤,其他原因如合并严重感染(包括结核性腹膜炎)、凝血功能障碍、腹膜静脉曲张破裂时亦可有血性腹水,外观从洗肉水样到静脉血样。

胸水:需排除结核等其他原因。肝硬化患者合并胸腔积液多见于右侧,因吸气引起胸腔负压,腹水通过膈肌缺损进入胸腔。严重者可有双侧胸腔积液,少数患者单独合并左侧胸腔积液,胸部超声或 X 线可确诊。胸水若合并自发性细菌感染,预后不佳,中位生存期为 8~12 个月^[46-47]。临床上常用的预后评分(Child-Pugh 和 MELD)似乎低估了胸水合并感染的不良后果。

5.2 肝硬化消化道出血等并发症 食管胃静脉曲张破裂是引起肝硬化消化道出血的最常见原因,其诊断和分度详见 2016 年《肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治指南》^[7]。本文主要讨论肝硬化门静脉高压相关的其他消化道疾病,包括门脉高压性胃病(portal hypertensive gastropathy, PHG)、门脉高压性肠病(portal hypertensive enteropathy, PHE)、门脉高压性胆管病(portal hypertensive biliopathy, PHB)、内痔等。

PHG 是由于门静脉及其属支血管压力过高造成的^[48-49],根据 1992 年米兰会议的定义:胃镜下可见胃黏膜内和黏膜下血管扩张,呈现“蛇皮样改变”、“马赛克征”等。PHG 是肝硬化消化道出血的第二大病因,仅次于食管胃静脉曲张破裂出血,多项研究显示 PHG 也是预测胃静脉曲张首次出血的高危因素。64% 的胃窦毛细血管扩张症(gastric antral vascular ectasia, GAVE)患者为肝硬化患者,GAVE 患者中的平均 BMI 也较高,糖尿病和非酒精性脂肪性肝硬化在 GAVE 患者中更常见。

PHE 是门静脉高压以肠道血管扩张为特征的一种病变,分为门静脉高压性结肠病、门静脉高压性小肠病(包括十二指肠病、空肠病、回肠病)等。多数患者无明显症状,部分患者表现为消化道出血、腹胀、腹痛,多数为下消化道出血,多为黑便、便潜血阳性,个别患者可有消化道大出血。目前国际上分级标准尚不统一^[50-51]。内痔是肝硬化常见表现之一,常被忽略。内痔及 PHE 是肝硬化患者下消化道出血的重要病因。

PHB 指与肝硬化门静脉高压相关的胆管树存在异常(包括十二指肠胆管管和胆囊),临床表现为胆石症、胆管壁不规则或

增厚、胆管狭窄、胆管/胆囊壁静脉曲张、慢性胆囊炎及胆管缺失等^[52]。多数患者无明显不适,少数患者可有发热、上腹疼痛、黄疸、皮肤瘙痒等症状。MRCP为首选的检查方法,ERCP可协助诊断和治疗。

5.3 自发性细菌性腹膜炎 (spontaneous bacterial peritonitis, SBP) 或相关感染 SBP是在肝硬化基础上发生的腹腔感染,在没有明确腹腔内病变来源(如肠穿孔、肠脓肿)的情况下发生的腹膜炎,病原微生物侵入腹腔,是肝硬化等终末期肝病患者常见并发症(40%~70%)。其临床诊断及鉴别诊断详见《肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南》^[6]。

除了SBP以外,肝硬化患者常见的感染有泌尿系、胆系、胃肠道、呼吸道、皮肤软组织感染及脓毒症等。临床表现多种多样,症状常不典型,甚至起病隐匿,容易漏诊。其中合并继发性腹膜炎、心内膜炎、肺炎和脓毒症的患者预后较差。感染被认为是肝硬化肝衰竭的常见促发因素。肝硬化患者肝脏微循环障碍、肝脏局部及全身炎症反应、免疫紊乱、肠道生态失衡,这些均为感染的危险因素。反之,感染也是促使肝硬化患者发生并发症、死亡的高危因素。

5.4 肝性脑病或相关神经系统损伤 肝性脑病是由急、慢性肝功能严重障碍或各种门-体分流异常所致的、以代谢紊乱为基础、轻重程度不同的神经精神异常综合征。肝性脑病的诊断及分级详见2018年《肝硬化肝性脑病诊疗指南》^[8]。肝硬化患者应筛查轻微肝性脑病(MHE)。

临床上肝性脑病应与肝性脊髓病(hepatic myelopathy, HM)、获得性肝脑变性等疾病鉴别。

肝性脊髓病多见于各种病因(病毒性、自身免疫性、酒精性、药物性、非酒精性脂肪性肝病、遗传代谢等)导致的肝硬化、肝癌、肝衰竭。在排除其他神经系统疾病基础上如伴有以下情况可考虑肝性脊髓病^[53]:慢性肝病基础上出现进行性双下肢无力、剪刀步态或不能行走;神经系统检查发现痉挛性截瘫,无明显肌萎缩及浅感觉障碍,肌张力增高,足底伸肌反射增强。腰椎穿刺检查脑脊液,除外脊髓炎症性病变;磁刺激运动诱发电位检查可发现早期肝性脊髓病导致的中枢运动传导时间异常;曾有TIPS或门体分流手术史;腹部B超、CT、MRI发现侧支循环形成均有助于诊断。

获得性肝脑变性是慢性肝病引起的一类少见且大部分为不可逆神经功能损害的临床综合征,在肝硬化患者中的发病率为0.8%~2%^[54]。起病一般隐匿,多以精神异常、认知能力下降、帕金森病样症候群为主要表现,可有共济失调、意向性震颤、舞蹈症等运动障碍以及精神行为异常和智能障碍等神经心理学改变^[55-57],功能性磁共振成像可鉴别。

5.5 肾功能损伤 肝硬化患者肾功能损伤包括急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)、肝肾综合征-急性肾损伤(HRS-AKI)、肝肾综合征-非急性肾损伤(HRS-NAKI)、慢性肾病(chronic kidney diseases, CKD)^[58]。

最新的肝硬化肾功能损伤分类去除了单纯的1型、2型HRS,同时也取消了2周内Scr>2.5 mg/dl作为诊断HRS的“铁证”^[59]。研究^[60]表明,采用传统HRS标准诊断时,HRS-

AKI患者可能发生肾小管损伤。HRS-AKI可发生在患有潜在CKD的患者。

AKI是失代偿期肝硬化患者严重的并发症之一。住院肝硬化患者AKI发生率可高达20%~80%^[61-63],且更易进展为肾衰竭,病死率高。根据2015年国际腹水俱乐部(ICA)修订AKI诊断标准^[64]:入院48 h内Scr较基线升高 $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ (0.3 mg/dl),或7 d内Scr升高较已有或推断的基线值 $\geq 50\%$ (3个月内任何一次Scr值均可作为基线)。

1期:Scr升高绝对值 $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ (0.3 mg/dl),或Scr升高至基线值的1.5~2.0倍。

2期:Scr升高至基线值的2.0~3.0倍。

3期:Scr升高至基线值的3倍以上,或Scr $\geq 353.6 \mu\text{mol/L}$ 基础上急剧升高 $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ (0.3 mg/dl),或开始肾脏替代治疗。

HRS-AKI的诊断标准:(1)有肝硬化、腹水;(2)符合ICA对AKI的诊断标准;(3)停用利尿剂并按1 g/kg体质量补充白蛋白扩充血容量治疗48 h无应答;(4)无休克;(5)目前或近期没有使用肾毒性药物;(6)没有肾脏结构性损伤迹象:1)无蛋白尿(<500 mg/d);2)无微量血尿(每高倍视野<50个红细胞);3)肾脏超声检查正常。

HRS一直被认为是“终末期肝病患者发生的功能性肾衰竭”。随着临床研究深入,肾脏无器质性损伤未得到肾脏活检证实。无显著蛋白尿和(或)血尿,也不能排除没有肾脏病变,特别是肾小管和肾间质病变。尿 $\alpha 1/\beta 2$ -微球蛋白、尿钠/钾等,可早期鉴别有无器质性肾损伤^[65-66]。以往的1型HRS相当于HRS-AKI,2型HRS包括了HRS-NAKI和AKD。

HRS-NAKI^[65](包括AKD和CKD)是指除了HRS-AKI以外,肝硬化伴或不伴腹水;估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR) $< 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$,没有其他器质性病变;或3个月内Scr的最后可用值作为基线值,Scr<50%的百分比增加;可有胆汁性肾病,消化道出血、过度使用利尿药物或大量放腹水等引起血容量不足;急性肾小管损伤、坏死及急性间质性肾炎。与HRS-AKI相比,HRS-NAKI患者的器官功能衰竭评分更高,白蛋白和血管活性药物的疗效不如HRS-AKI^[66]。二者可能存在重叠现象。

肝硬化CKD定义为无论肾脏有无器质性损伤(蛋白尿/血尿/超声提示肾脏异常),eGFR $< 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 持续3个月即可诊断。慢性肝病合并CKD的发生高于正常人群,且同时合并营养不良、感染等并发症的几率增加。IAC认为,HRS-NAKI诊断条件既符合CKD或AKD的标准,又符合AKI标准,即48 h内Scr较基线升高 $\geq 50\%$ 或绝对值升高 $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ (0.3 mg/dl)。严重或反复发作的AKI患者发生CKD的风险较高。患有非酒精性脂肪肝、慢性乙型肝炎、丙型肝炎或其他肾小球肾炎或间质性肾病的患者,更易发生AKI或CKD。

5.6 肝硬化心肌病 (cirrhotic cardiomyopathy, CCM) CCM是指肝硬化引起的一种慢性心脏功能障碍,特点是在没有其他已知心脏疾病的情况下,主要表现为心肌收缩功能、舒张功能受损^[67-68]。可能与全身炎症反应^[69]、门静脉高压等有关。CCM

在肝硬化患者中的实际患病率尚不清楚,报道约50%的肝硬化患者存在CCM。临床表现较隐匿,早期多无明显症状,晚期可发生心功能衰竭,主要表现为胸闷、憋喘、外周水肿等症状。CCM进展较缓慢,需定期进行心电图、超声心动、心脏核磁等检查,以早期诊断和预防,特别是超声心动和心电图检查尤为重要。舒张功能障碍是CCM的典型特征,且无论是否行肝移植手术,CCM都可能会影响肝硬化患者的预后。

CCM的诊断标准:(1)收缩功能障碍,可采用超声心动图进行评估。应采用药物或运动进行动态应激试验。如果生理/药理应激后心输出量为增加(无 β -阻断剂影响下),提示收缩功能障碍。(2)舒张功能异常^[70],舒张早期与晚期心室充盈速度最大值之比(E/A) <1.0 ,减慢时间 >200 ms,等容舒张期 >80 ms。(3)支持标准,电生理学异常、心肌变时性改变、QT间期延长、电机械收缩不同步、左心房扩大、心肌肥大、B型钠尿肽和B型钠尿肽前体升高、肌钙蛋白升高。

目前心脏功能的评价指标存在一定的局限性^[71]。40%~60%的肝硬化患者存在电生理学异常,主要表现为QT间期延长和心房纤颤。QT间期延长在肝硬化患者中的发生率较高,QT间期延长与酒精性肝硬化和严重的肝功能障碍存在显著的正相关。肝硬化患者使用可延长QT间期的药物时需谨慎。伴有心房颤动的患者肝移植术后死亡风险显著增加^[72-73]。

关于肝心综合征是否存在目前国内外学者意见不统一。早在1950年,国外就有肝心综合征的报道,认为在酒肝中易发病且严重,但近几十年发表的这类研究较少。国内虽偶有相关报道,但缺少深入研究。

5.7 肝肺综合征(hepatopulmonary syndrome, HPS) HPS是肺内血管扩张引起的氧合异常及一系列病理生理变化和临床表现,其病因主要为晚期肝病、门静脉高压或先天性门-体静脉分流。典型症状包括劳力性呼吸困难或静息时呼吸困难。25%的HPS患者可出现斜卧呼吸(由仰卧位换成直立位后呼吸困难加重)和直立低氧血症(当患者从仰卧位换成直立位时, PaO_2 下降多于5%或超过4 mm Hg)。重度HPS患者行肝移植术后,死亡风险及病死率可显著降低。

HPS诊断标准:(1)肝脏疾病(通常是肝硬化合并门静脉高压);(2)CE-TTE阳性(从外周手臂静脉注射10 ml生理盐水,在对右心进行微泡造影, ≥ 3 个心跳周期后左心可见微泡显影);(3)动脉血气结果异常:肺泡动脉血氧梯度 ≥ 15 mm Hg(年龄 >64 岁, >20 mm Hg)。具体可参考2016年《国际肝移植学会实践指南:肝肺综合征与门脉性肺动脉高压的诊断与管理》^[74]。

门静脉性肺动脉高压是指在门静脉高压的基础上出现以肺动脉高压为特点的疾病。诊断标准^[74]:(1)临床诊断(食管胃静脉曲张、脾大、腹水)或门静脉压力测定符合“门静脉高压”;(2)平均肺动脉压 >25 mm Hg;(3)肺血管阻力 >240 dynes $\cdot s^{-1}\cdot cm^{-5}$;(4)肺动脉楔压 <15 mm Hg。

5.8 门静脉血栓(portal vein thrombosis, PVT) PVT是指门静脉主干及其属支和(或)分支内的血栓。其相关的危险因素不同,有无肝硬化,部位、范围不同,其临床症状与预后差别很大。因此,PVT的评估主要包括血栓的分期、分级和分型^[75-77]。

PVT分为急性、慢性。

急性门静脉血栓(acute portal vein thrombosis, aPVT)指急性腹痛的起病时间在6个月内,且低分子肝素单一或联合华法林抗凝治疗效果良好。抗凝治疗越早,门静脉再通率则高。第一周开始治疗,再通率为69%,而在第二周开始治疗,再通率则下降至25%。轻者急性PVT可无症状,严重者表现为急性门静脉高压综合征,可引起肠缺血和肠梗阻。

慢性门静脉血栓(chronic portal vein thrombosis, cPVT)发生时间难以确定,临床可完全无症状到明显的门静脉高压症^[78]。无高密度血栓,先前诊断为PVT,门静脉海绵样血管瘤和门静脉高压症的临床特征。PVT与肝硬化患者3年病死率相关,与近期(5 d、6周、1年)病死率是否相关,目前尚有争议^[79-80]。完全性PVT患者移植后1年病死率高于无PVT患者^[81-84]。

5.9 原发性肝癌 在我国,85%左右原发性肝癌发生在肝硬化基础上^[85]。肝硬化患者均应加强早期预防、早期诊断、早期治疗,这是降低肝癌发生率和病死率的关键。在慢性肝病管理中,LSM >10.0 kPa患者肝癌风险增加,LSM >13.0 kPa患者应考虑肝癌监测。肝癌诊治参考《原发性肝癌诊疗规范(2017年)》^[85]。

5.10 其他肝硬化并发症

5.10.1 肝性骨病 慢性肝病患者中出现的所有骨代谢的变化为肝性骨病。主要表现为骨质疏松症(osteoporosis, OP)、骨量减低(osteopenia)和很少见的骨软化症。慢性肝病合并OP的发生率约为12%~55%,OP的发生率与肝病严重程度呈正相关。可继发于肝炎肝硬化^[86-87](约50%)、PBC^[88](约为20%~44%)、酒精性肝硬化(约56.7%)。酗酒患者OP并发骨折的风险是正常人的2~3倍。目前公认的OP诊断标准是基于双能X线骨密度测量(DXA)结果。定量CT检查腰椎(L1~L4)、左侧股骨颈及总髌部骨密度敏感性较好^[89]。当有“脆性骨折”发生时,可不依赖骨密度检测,临床上即可诊断。脊椎压缩性骨折常缺乏症状,易被漏诊。应根据骨质疏松的程度决定复查间隔,一般为3个月至1年。糖皮质激素开始治疗后12~18个月应监测一次骨密度。

5.10.2 肝硬化性肌萎缩 是常见的肝硬化并发症,其在肝硬化患者中患病率约为40%~70%,与肝性脑病发病率相近,且肝性脑病的发生与肝硬化性肌萎缩密切相关。合并该病的患者感染风险增高,病死率相对较高,预后较差,原因可能为代谢紊乱、激素水平异常、营养不良等^[90]。研究^[91]发现通过CT测量腰部骨骼肌横截面积诊断肝硬化性肌萎缩是较好的检测方法。

推荐意见4:肝硬化AKI诊断:入院48 h内Scr较基线升高 ≥ 26.5 $\mu mol/L$ (0.3 mg/dl),或7 d之内Scr升高较3个月内任何一次Scr值或推断的基线值 $\geq 50\%$,临床分3期(B1)。肝硬化CKD诊断:肝硬化患者无论肾脏有无器质性损伤,eGFR <60 ml $\cdot min^{-1}\cdot 1.73 m^{-2}$ 持续3个月以上,常表现为顽固性腹水(B1)。

推荐意见5:HRS-AKI的诊断:(1)肝硬化、腹水;(2)符合AKI的诊断标准;(3)停用利尿剂并补充白蛋白(20~40 g/d)扩充血容量治疗48 h无应答;(4)无休克;(5)目前或近期没有使用肾毒性药物;(6)没有肾脏器质性损伤的证据(A1)。

推荐意见6:HRS-NAKI的诊断:(1)肝硬化伴或不伴腹水;

(2) $eGFR < 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$, 没有其他器质性病变; 或 3 个月内 Scr 的最后可用值作为基线值, $Scr < 50\%$ 的百分比增加(C1); (3) 有消化道出血、过度使用利尿剂或大量放腹水等引起的血容量不足; (4) 急性肾小管损伤、坏死或急性间质性肾炎(C1)。

推荐意见 7: 肝硬化患者电生理学异常的发生率较高, 应注意 CCM 的筛查与监测(C1)。

推荐意见 8: PVT 分为急性、慢性。急性 PVT 指血栓形成 6 个月内, 可表现腹痛、急性门静脉高压综合征。慢性门静脉血栓可完全无症状或表现为门静脉高压症(B1)。

推荐意见 9: 一旦诊断肝硬化, 需密切筛查和监测肝癌指标(B1), 肝癌监测方案为每 3~6 个月行 B 超联合 AFP 检测(C1)。

推荐意见 10: 肝硬化骨质疏松与肝病严重程度呈正相关, 初次诊断 PBC、肝硬化和肝移植后的患者应测骨密度, 此外, 有脆性骨折史、绝经后女性和长期(>3 个月)使用糖皮质激素的患者也应行骨密度检测(B2)。

6 肝硬化的治疗

肝硬化诊断明确后, 应尽早开始综合治疗。重视病因治疗, 必要时抗炎抗肝纤维化, 积极防治并发症, 随访中应动态评估病情。若药物治疗欠佳, 可考虑胃镜、血液净化(人工肝)、介入治疗, 符合指征者进行肝移植前准备。

6.1 病因治疗 病因治疗是肝硬化治疗的关键, 只要存在可控制的病因, 均应尽快开始病因治疗。

HBV、HCV 所致的肝硬化抗病毒治疗可分别参考《慢性乙型肝炎防治指南(2019 更新版)》^[92] 和《丙型肝炎防治指南(2019 更新版)》^[93]。

酒精性肝硬化治疗可参考《酒精性肝病防治指南(2018 更新版)》^[94]。非酒精性脂肪性肝病的治疗可参考《非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018 年更新版)》^[95]。

自身免疫性肝病所致肝硬化可分别参考《自身免疫性肝炎诊断和治疗共识(2015)》^[96]、《原发性胆汁性肝硬化(又名原发性胆汁性胆管炎)诊断和治疗共识(2015)》^[20] 和《原发性硬化性胆管炎诊断和治疗专家共识(2015)》^[97]。IgG4 相关性胆管炎酌情应用免疫抑制剂、介入治疗或外科干预^[98]。

肝豆状核变性(Wilson 病)肝硬化患者应避免食用富含铜的食物, 如贝类、坚果、蘑菇和动物内脏。常用螯合剂为青霉胺(D-penicillamine), 也可选曲恩汀(trientine)。口服锌制剂(如醋酸锌、葡萄糖酸锌)等。失代偿期肝硬化患者应尽快开始肝移植评估^[99-100]。

血色病肝硬化应限制饮食中铁的摄入, 减少铁的吸收, 能耐受者可给予治疗性静脉放血, 使血清铁蛋白浓度维持在 50~100 ng/ml($\mu\text{g/L}$)。避免输注红细胞。可应用铁螯合剂(如去铁胺或地拉罗司)治疗^[101]。

药物及化学物质所致肝硬化治疗可参考 2015 年《药物性肝损伤诊治指南》^[21, 102]。

血吸虫病肝硬化和中华支睾吸虫病肝硬化存在活动性感染时均可首选吡喹酮治疗^[103-104]。

其他原因所致肝硬化者, 应尽力查明原因后针对病因进行

治疗。如右心功能不全或缩窄性心包炎所致的肝淤血性肝硬化, 应首先解除右心负荷过重因素; 布加综合征等肝流出道梗阻时应解除梗阻。

6.2 抗炎抗肝纤维化治疗 对某些疾病无法进行病因治疗, 或充分病因治疗后肝脏炎症和(或)肝纤维化仍然存在或进展的患者, 可考虑给予抗炎抗肝纤维化的治疗。

常用的抗炎保肝药物有甘草酸制剂、双环醇、多烯磷脂酰胆碱、水飞蓟素类、腺苷蛋氨酸、还原型谷胱甘肽等。这些药物可通过抑制炎症反应、解毒、免疫调节、清除活性氧和自由基、调节能量代谢、改善肝细胞膜稳定性、完整性及流动性等途径, 达到减轻肝组织损害, 促进肝细胞修复和再生, 减轻肝内胆汁淤积, 改善肝功能的目的是^[105]。

在抗肝纤维化治疗中, 目前尚无抗纤维化西药经过临床有效验证, 中医中药发挥了重要作用^[106-107]。中医学认为肝纤维化基本病机是本虚标实, 主要治疗原则有活血化瘀法、扶正补虚法和清热(解毒)利湿法等。目前常用的抗肝纤维化药物包括安络化纤丸、扶正化瘀胶囊、复方鳖甲软肝片等, 在中医辨证基础上给予药物效果更佳, 其方药组成均体现了扶正祛邪、标本兼治的原则。临床研究^[108-111]发现, 在抗病毒治疗基础上加用这些药物治疗慢性乙型肝炎患者可进一步减轻肝纤维化。部分中药可增强 CCl_4 诱导的大鼠肝纤维化组织中基质金属蛋白酶 13 的表达、抑制基质金属蛋白酶 2 和组织基质金属蛋白酶抑制剂 1/2 的表达; 对保护性细胞因子过氧化物酶体增殖剂激活受体 γ 有上调作用, 对核因子 κB 等细胞因子有下调作用; 可通过抑制促纤维化细胞因子转化生长因子 $\beta 1$ 和 Smads 信号通路发挥抗纤维化作用^[112]。

6.3 并发症的防治

6.3.1 腹水 可参考 2017 年《肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南》^[6]。1 级腹水和轻度 2 级腹水可门诊治疗, 重度 2 级腹水或 3 级腹水需住院治疗。一线治疗包括: 限制盐的摄入(4~6 g/d), 合理应用螺内酯、呋塞米等利尿剂。二线治疗包括: 合理应用缩血管活性药物和其他利尿剂, 如特利加压素、盐酸米多君及托伐普坦; 腹腔穿刺大量放腹水及补充人白蛋白、TIPS。三线治疗包括肝移植、腹水浓缩回输、肾脏替代治疗等。

顽固性腹水推荐三联治疗: 利尿药物、白蛋白和缩血管活性药物。不推荐使用多巴胺等扩血管药物。

肝硬化合并乳糜性腹水, 应筛查其他导致乳糜性腹水的原因, 如肿瘤、结核等进行相应的病因治疗。需进行饮食调整, 给予低盐、低脂、中链甘油三酯高蛋白饮食, 减少乳糜的产生^[113-115]。

特利加压素及生长抑素类似物有助于降低门静脉压力, 缓解乳糜性腹水。国内外均有病例报告特利加压素及生长抑素类似物在治疗肝硬化乳糜性腹水的有效性, 表现为腹水减少, 腹水变清亮, 腹穿需求减少, 生活质量改善^[116-120], 但目前尚缺乏大样本研究的结果。TIPS 可有助于降低门静脉压力, 从而缓解乳糜性腹水^[121]。如果存在胸导管引流不畅等外科干预指征, 可进行外科干预^[113-114, 118]。药物治疗无效且不适合手术的患者, 可试行腹腔-静脉分流术(LeVeen 或 Denver 分流器), 使

乳糜液返回血液循环。但分流术后可能出现脓毒症、弥漫性血管内凝血、空气栓塞等严重并发症。

肝硬化患者合并血性腹水, 主要治疗为控制基础病因^[122-123], 可使用特利加压素及生长抑素。

肝硬化腹水合并胸水的治疗原则与肝硬化腹水类似。胸水量大或药物效果欠佳者可胸腔穿刺放液及放置引流管等。乳糜性胸水与乳糜性腹水的治疗类似^[121]。

6.3.2 消化道出血

可参考2016年《肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治指南》^[7]。

消化道出血的主要原因包括食管胃静脉曲张破裂、门脉高压性胃病和门脉高压性肠病。少量出血、生命体征稳定的患者可在普通病房密切观察; 大量出血患者应入住ICU。

6.3.2.1 食管胃静脉曲张出血 治疗原则为: 止血、恢复血容量、降低门静脉压力、防治并发症。出血急性期应禁食水, 合理补液。可用特利加压素、生长抑素及其类似物或垂体后叶素降低门静脉压力。应用质子泵抑制剂(也可用H₂受体阻滞剂)抑酸, 提高胃液pH值, 有助于止血。使用抗菌药物, 三代头孢菌素或喹诺酮类, 疗程5~7 d。必要时输注红细胞, 血红蛋白浓度目标值 ≥ 70 g/L。对凝血功能障碍患者, 可补充新鲜血浆、凝血酶原复合物和纤维蛋白原等。血小板明显减少可输注血小板。维生素K1缺乏可短期使用维生素K1 (5~10 mg/d)^[124]。

食管胃底静脉曲张破裂出血, 药物治疗效果欠佳时可考虑三腔二囊管; 或行急诊内镜下套扎、硬化剂或组织黏合剂治疗, 药物联合内镜治疗的效果和安全性更佳; 可行介入治疗(TIPS), 手术治疗。急性出血的高危患者应接受早期(72 h内)TIPS治疗。胃静脉曲张出血可首选球囊阻断逆行静脉血管硬化术^[125]。

急性出血停止后, 应尽早进行二级预防。内镜联合药物是一线治疗, TIPS是二线治疗, 还可行外科治疗。食管胃静脉曲张出血且合并PVT的患者, 可考虑首选TIPS治疗。常用药物为非选择性 β 受体阻断剂(non-selective β -blockers, NSBB)或卡维地洛, 其应答标准为: HVPG ≤ 12 mm Hg或较基线水平下降 $\geq 10\%$; 若不能检测HVPG, 则应使静息心率下降到基础心率的75%或50~60次/min。

一级预防不推荐NSBB同时联合内镜治疗。不推荐硝酸酯类药物单独或与NSBB联合进行一级预防; 伴有腹水的食管胃静脉曲张一、二级预防, 不推荐使用卡维地洛, NSBB应减为半量。

6.3.2.2 门脉高压性胃病和门脉高压性肠病出血 门脉高压性胃病出血多表现为慢性出血和缺铁性贫血, 首选治疗药物是NSBB, 并应补充铁剂^[77, 126-127]。急性出血时, 药物治疗措施与食管胃静脉曲张出血类似, 可应用特利加压素或生长抑素及其类似物, 并可应用抗菌药物^[128-129]。无论急性还是慢性出血, 药物疗效欠佳或复发时, 可考虑内镜下治疗、TIPS或手术分流^[129-130]。二级预防推荐NSBB, 再出血率明显降低^[127]。门脉高压性肠病出血的治疗类似门脉高压性胃病, 但循证医学证据等级相对较低^[131]。

6.3.2.3 感染 可参考2017年《肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南》^[6]、2018年《终末期肝病合并感染诊治专家共

识》^[132]。

肝硬化患者可出现多个部位多种病原体的感染, 其中最常见的部位是腹腔, 表现为SBP。腹腔感染的病原体以革兰阴性杆菌最为常见。一旦出现感染征象, 应及时进行病原学检查, 尽快开始经验性抗感染治疗。获得病原学检测及药敏结果后, 尽快转化为目标性抗感染治疗。病原学检测结果阴性者, 根据其经验性治疗的效果和病情进展情况, 采取进一步检测或调整用药。同时注意防治继发真菌感染。

在脓毒症及休克时, 血管活性药物可改善内脏器官灌注, 纠正组织缺血、缺氧。去甲肾上腺素为治疗感染性休克的一线药物。低剂量的血管加压素可有效提高感染性休克患者的血压等其他生理效应。特利加压素有类似的升压效果和较长的半衰期, 升压作用更有效, 维持时间更久。2016年《脓毒症和脓毒症休克管理国际指南》建议, 在去甲肾上腺素基础上加用血管加压素(最大剂量0.03 U/min), 可减少儿茶酚胺用量及降低心律失常的发生^[133]。

对脓毒症及严重感染者, 在使用抗菌药物的同时可给予大剂量人血白蛋白、低血压时应加用血管活性药物。

6.3.2.4 肝性脑病 可参考2018年《肝硬化肝性脑病诊疗指南》^[8]。

早期识别、及时治疗是改善肝性脑病预后的关键。去除发病诱因是非常重要的治疗措施, 如常见的感染、消化道出血及电解质紊乱, 同时需注意筛查是否存在异常门体分流道。

促进氨的排出、减少氨的生成、清洁肠道、减少肠源性毒素吸收、纠正氨基酸失衡是主要的治疗方法, 可使用乳果糖、拉克替醇、L-鸟氨酸L-门冬氨酸及 α 晶型利福昔明等^[134]。

6.3.2.5 肾功能损伤 可参考2017年《肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南》^[6]和《肝衰竭诊治指南(2018年版)》^[135]。

纠正低血容量, 积极控制感染, 避免肾毒性药物, 使用静脉造影剂检查前需权衡利弊, 以防止急性肾损伤发生。一旦发生急性肾损伤, 应减少或停用利尿药物, 停用可能有肾毒性药物、血管扩张剂或非甾体抗炎药; 适量使用晶体液、人血白蛋白或制品扩充血容量。不推荐使用小剂量多巴胺等扩血管药物作为肾保护药物。

特利加压素联合白蛋白在逆转HRS-AKI和HRS-NAKI、改善肾功能方面, 优于安慰剂、单用白蛋白、奥曲肽或米多君+奥曲肽+白蛋白^[136-142]。特利加压素(1 mg/4~6 h)联合白蛋白(20~40 g/d)治疗3 d, Scr下降 $< 25\%$, 特利加压素可逐步增加至2 mg/4 h。若有效(Scr下降至 < 133 $\mu\text{mol/L}$, 且动脉压、尿量和血钠浓度增加), 疗程7~14 d; 若无效, 停用特利加压素; 也可试用去甲肾上腺素(0.5~3.0 mg/h)联合白蛋白(10~20 g/L)。

TIPS可改善HRS-AKI和HRS-NAKI患者的肾功能^[143]。但出现HRS-AKI的肝硬化腹水患者一般病情较重, 多有TIPS治疗的禁忌证。血液净化治疗(人工肝、肾脏替代治疗)可改善部分HRS-AKI患者肾功能。肝移植是HRS-AKI和HRS-NAKI的首选治疗方法。

6.3.2.6 肝硬化心肌病(CCM) 尚缺乏特异性的药物, 药物治疗效果有限。当CCM患者因明显心功能衰竭就诊时, 应注

重限制容量负荷。强心苷类药物并不能有效改善 CCM 患者的心脏收缩力。当患者血压不高时,禁用血管扩张剂,慎用利尿剂。肝移植可能有助于缓解 CCM,改善其远期的心脏舒张及收缩功能,改善 QT 间期的延长^[144-145]。

6.3.2.7 肝肺综合征(HPS) 目前缺乏有效的药物治疗,低氧血症明显时可给予氧疗,改变疾病结局主要依靠肝移植^[146-147]。当 $\text{PaO}_2 < 80 \text{ mm Hg}$ 时可通过鼻导管或面罩给予低流量氧($2 \sim 4 \text{ L/min}$),对于氧气需要量增加的患者,可加压面罩给氧或气管插管。有研究^[148]结果显示 2 例 HPS 患者经过长达 1 年的氧疗后肝脏功能改善(Child-Pugh C 级改善为 A 级)且腹水消失。

6.3.2.8 门静脉血栓(PVT) 急性 PVT 的治疗目标为开通闭塞的门静脉,避免急性血栓进展为慢性血栓,防止血栓蔓延。其治疗措施主要为药物抗凝,首选低分子肝素;也可口服华法林。近年来也有应用非维生素 K 拮抗剂口服抗凝药的报道,但其有效性和安全性需进行更多评估。抗凝疗程多为 3~6 个月,治疗过程中应定期评估出血和血栓栓塞的风险。其他治疗方法还包括 TIPS、溶栓、外科手术。慢性 PVT 需要开展个体化治疗^[149-152]。

6.3.2.9 脾肿大伴脾功能亢进 部分脾动脉栓塞和脾切除均可升高外周血白细胞、血红蛋白和血小板水平^[153-154],但适应证尚存争议。无消化道出血史者不建议行预防性脾切除。

6.3.2.10 肝性骨病 骨质疏松患者可以在给予钙剂、维生素 D 的基础上使用双膦酸盐。口服阿伦膦酸钠可能存在曲张静脉破裂出血的风险。唑来膦酸(5 mg ,静脉滴注,1 次/年)是较新的双膦酸盐,有很强的降低骨折风险的证据,且无导致食道静脉曲张破裂出血的风险。 $\text{eGFR} < 35 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 的患者禁用^[155-158]。

6.3.2.11 营养支持 可参考 2019 年《终末期肝病临床营养指南》等^[8,35]。营养不良的肝硬化患者,每日能量摄入 $30 \sim 35 \text{ kcal/kg}$,每日蛋白质摄入 $1.2 \sim 1.5 \text{ g/kg}$,首选植物蛋白。并发严重肝性脑病时可酌情减少或短时限限制口服蛋白质摄入,根据患者耐受情况,逐渐增加蛋白质摄入至目标量。并发肝性脑病者可补充支链氨基酸(BCAA),失代偿期肝硬化或有营养风险者可补充维生素和微量元素。避免长时间饥饿状态,建议少量多餐,每日 4~6 餐。

6.3.2.12 消化道出血的护理 发生消化道大出血时,保持患者的呼吸道通畅,取平卧位,头偏向一侧,及时清除血块,做好口腔护理,防止误吸。密切监测生命体征,观察皮肤和甲床色泽及肢体温度。迅速建立两条以上的静脉通路,保证血制品和静脉用药的有效输入。根据病情调整输液速度和输血量,使血压维持在 $90/60 \text{ mm Hg}$ 左右。记录患者出入量,每小时尿量不应 $< 30 \text{ ml}$ 。三腔二囊管护理时应注意胃气囊与食管气囊压力,要仔细观察引流液的颜色和量,判断止血的效果。止血后仍需观察有无再出血。

肝硬化患者常有情绪低落、焦虑、抑郁、恐惧等表现,给予针对性的心理护理干预,可缓解负性情绪,提高患者的治疗依从性,改善病情,提高生存质量^[159]。

推荐意见 11:积极进行病因治疗。无法进行或充分病因治疗后肝纤维化仍然存在或进展,在中医辨证基础上可考虑给予抗纤维化治疗,如安络化纤丸、扶正化瘀、复方鳖甲软肝片等(B1)。

推荐意见 12:顽固性腹水推荐利尿药物、白蛋白和缩血管活性药物三联治疗(B1)。不推荐使用多巴胺等扩血管药物(B1)。

推荐意见 13:肝硬化乳糜性腹水或乳糜性胸水,给予低盐、低脂和中链甘油三酯高蛋白饮食(B1)。可试用特利加压素及生长抑素等(B2)。可行门体静脉分流术治疗,如存在外科干预指征,可行外科干预(C1)。

推荐意见 14:肝硬化合并血性腹水,主要治疗为积极控制基础病因,并可使用特利加压素及生长抑素(B2)。

推荐意见 15:肝硬化上消化道出血时,可用特利加压素、生长抑素类似物、质子泵抑制剂或 H_2 受体阻滞剂等(A1)。

推荐意见 16:肝硬化食管胃静脉曲张出血在药物治疗效果欠佳时,可考虑三腔二囊管,内镜套扎、硬化剂及组织黏合剂治疗(B1),介入治疗(C1),手术治疗(C2)。

推荐意见 17:肝硬化消化道出血停止 5~7 d 后,应进行二级预防,使用 NSBB(A1)或卡维地洛(B1)。伴有腹水的消化道出血一、二级预防,不推荐使用卡维地洛;NSBB 应减量(B2)。

推荐意见 18:门脉高压性胃病所致的慢性失血,推荐 NSBB、补充铁剂,在有输血指征时进行输血治疗(B1)。急性出血可使用特利加压素或生长抑素类似物(B2)。

推荐意见 19:肝硬化合并感染时,尽快开始经验性抗感染治疗,获得病原学检测及药敏结果后,尽快转化为目标性抗感染治疗(B1)。

推荐意见 20:对脓毒症及严重感染或休克时,推荐抗菌药物、白蛋白和血管活性药物三联治疗(B1)。

推荐意见 21:肝肾综合征可应用特利加压素($1 \text{ mg}/4 \sim 6 \text{ h}$)联合人血白蛋白($20 \sim 40 \text{ g/d}$),疗程 7~14 d,有效复发可重复应用(B1)。不推荐使用小剂量多巴胺等扩血管药物作为肾保护药物(B1)。

推荐意见 22:血管收缩药物治疗无应答且伴大量腹水的 HRS-NAKI 可行 TIPS 治疗(B1)。不推荐 HRS-AKI 行 TIPS 治疗(C1)。

推荐意见 23:血管收缩药物治疗无应答且满足肾脏替代治疗标准的 HRS-AKI,可选择肾脏替代治疗或人工肝支持系统等。不推荐 HRS-NAKI 行肾脏替代治疗。HRS-AKI 和 HRS-NAKI 均应优先纳入肝移植计划(B1)。

推荐意见 24:肝硬化心肌病应改善心脏功能、慎用能够延长 QT 间期的药物,应列入肝移植计划(B1)。

推荐意见 25:肝肺综合征尚无特效药物,对于肝肺综合征和严重低氧血症患者,建议进行长期氧疗(C1)。推荐肝移植(B1)。

推荐意见 26:肝硬化急性 PVT、进展 PVT 均可抗凝或溶栓治疗(C1)。可使用低分子肝素单药或联合华法林等,活动性消化道等部位出血是抗凝治疗的禁忌证(A1)。

推荐意见 27:肝性骨病骨质疏松可在钙剂、维生素 D 的基础上加用双膦酸盐治疗(C2)。肝硬化患者应采用营养支持疗法。每日 4~6 餐,少量多餐(B1)。

7 待解决问题

7.1 检测技术

- (1) 肝脏病理智能读片机的研发。
- (2) 适用于肝硬化患者无创动态检测 HVPg 的新技术研发。
- (3) 可消除腹水、黄疸、炎症等影响的新一代肝脏硬度测定诊断技术的研发。
- (4) 特异性、敏感性较强的 MHE 检测方法的研发。

7.2 诊断方法和标准

- (1) 失代偿期肝硬化再代偿的诊断标准,肝硬化和(或)门静脉高压逆转的诊断标准的确定。
- (2) HRS 的早期识别和诊断,早期肾损伤指标预测 HRS 的意义和应用。

7.3 治疗和预防措施

- (1) 中医中药抗肝纤维化肝硬化临床疗效和机制的研究。
- (2) 顽固性腹水利尿药物、人血白蛋白与血管活性药物应用剂量、疗程及安全性评估。
- (3) 脓毒症及严重感染抗菌药物、人血白蛋白和血管活性药物应用的临床研究。
- (4) 肝硬化上消化道出血一、二级预防特效药物的研发。

执笔:徐小元、丁惠国、李文刚、徐京杭、韩莹、贾继东、魏来、段钟平、令狐恩强、庄辉

专家组成员名单(按姓氏汉语拼音为序):

安纪红(内蒙古自治区医院感染科);陈国凤(解放军总医院第五医学中心肝纤维化诊疗中心);陈红松(北京大学人民医院肝病研究所);陈京龙(首都医科大学附属北京地坛医院肝病中心);陈煜(首都医科大学附属北京佑安医院人工肝中心);成军(首都医科大学附属北京地坛医院肝病中心);邓国宏(陆军军医大学西南医院感染科);丁惠国(首都医科大学附属北京佑安医院肝病消化中心);董蕾(西安交大附属二院消化科);窦晓光(中国医科大学附属盛京医院感染科);段钟平(首都医科大学附属北京佑安医院人工肝中心);高慧(北京大学第一医院感染疾病科);高沿航(吉林大学第一医院肝胆胰内科);韩涛(天津市第三中心医院肝内科);韩英(空军军医大学西京医院消化科);韩莹(首都医科大学附属北京佑安医院肝病消化中心);胡瑾华(解放军总医院第五医学中心肝衰竭诊疗与研究中心);黄缘(清华大学附属北京清华长庚医院肝胆胰内科);贾继东(首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心);江建宁(广西医科大学第一附属医院感染科);江应安(湖北省人民医院感染科);孔洪彬(河北邯郸传染病医院肝病科);孔媛媛(首都医科大学附属北京友谊医院医学统计室);李沧友(河北省沧州市传染病医院感染科);李杰(北京大学医学部病原生物学系);李军(江苏省人民医院感染科);李庆虹(北京陈菊梅公益基金会);李荣宽(大连医科大学附属第二医院感染科);李树臣(哈尔滨医科大学附属第二医院感染内科);李太生(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院感染内科);李文刚(解放军总医院第五医学中心肿瘤放射治疗中心肝脏肿瘤科);李武(昆明医科大学第一附属医院感染疾病科(感染与肝病));李玉芳

(宁夏医科大学总医院感染科);蔺淑梅(西安交通大学医学院第一附属医院感染科);令狐恩强(解放军总医院第一医学中心消化科);刘彬彬(北京大学第一医院消化科);刘景丰(福建医科大学孟超肝胆医院肝胆外科);刘晓清(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院感染内科);刘迎娣(解放军总医院第一医学中心消化科);刘玉兰(北京大学人民医院消化内科);陆海英(北京大学第一医院感染疾病科);陆伦根(上海交通大学附属第一人民医院消化科);罗新华(贵州省人民医院感染科);路青华(青海省第四人民医院肝病科);马雄(上海交通大学附属仁济医院消化科);南月敏(河北医科大学第三医院中西医结合肝病科);聂玉强(广州市第一人民医院消化科);牛俊奇(吉林大学第一医院感染科);饶慧琰(北京大学人民医院肝病研究所);任红(重庆医科大学附属第二医院感染科);任万华(山东省立医院感染科);尚佳(河南省人民医院感染科);石荔(西藏自治区人民医院感染科);王磊(山东大学第二医院感染科);王宪波(首都医科大学附属北京地坛医院中西医结合一科);王宇明(陆军军医大学西南医院感染科);魏来(清华大学附属北京清华长庚医院肝胆胰内科);鄔小萍(南昌大学第一附属医院感染科);吴超(南京鼓楼医院感染科);吴静(首都医科大学附属北京友谊医院消化科);谢雯(首都医科大学附属北京地坛医院肝病中心);辛绍杰(解放军总医院第五医学中心肝衰竭诊疗与研究中心);邢卉春(首都医科大学附属北京地坛医院肝病中心);胥婕(北京大学第三医院感染科);徐京杭(北京大学第一医院感染疾病科);徐小元(北京大学第一医院感染疾病科);徐有青(首都医科大学附属北京天坛医院消化科);阎明(山东大学齐鲁医院消化科);杨宝山(哈尔滨医科大学附属第二医院感染病科);杨东亮(华中科技大学同济医学院附属协和医院感染科);杨积明(天津市传染病医院感染科);杨晋辉(昆明医科大学第二附属医院消化内科);杨丽(四川大学华西医院消化内科);杨永峰(南京市第二医院肝病科);杨永平(解放军总医院第五医学中心感染疾病诊疗与研究中心);杨长青(同济大学附属同济医院消化科);尤红(首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心);于岩岩(北京大学第一医院感染疾病科);曾争(北京大学第一医院感染疾病科);翟所迪(北京大学第三医院药剂科);张春清(山东省立医院消化科);张大志(重庆医科大学附属第二医院感染病科);张立婷(兰州大学第一医院感染科);张臻云(山西医科大学第一医院感染科);张岭漪(兰州大学第二医院肝病科);张伦理(南昌大学附属第一医院感染科);张欣欣(上海交通大学附属瑞金医院感染科);赵景民(解放军总医院第五医学中心病理科);赵平(解放军总医院第五医学中心国际肝病科);赵守松(蚌埠医学院附属医院感染科);郑欢伟(石家庄市第五医院感染科);周俊英(河北医科大学第三医院感染科);周永健(广州市第一人民医院消化内科);庄辉(北京大学医学部病原生物学系);左维泽(石河子大学医学院第一附属医院感染科)

(通信征求意见专家名单略,在此表示感谢)

秘书:亢倩(北京大学第一医院感染疾病科);潘家莉(北京大学第一医院感染疾病科)

参考文献:

- [1] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis[J]. J Hepatol, 2018, 69(2): 406–460.
- [2] European Association for the Study of the Live. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis [J]. J Hepatol, 2010, 53(3): 397–417.
- [3] RUNYON BA, AASLD. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012[J]. Hepatology, 2013, 57(4): 1651–1653.
- [4] PELLICORO A, RAMACHANDRAN P, IREDALE JP, et al. Liver fibrosis and repair: Immune regulation of wound healing in a solid organ[J]. Nat Rev Immunol, 2014, 14(3): 181–194.
- [5] YANG N, SHI JJ, WU FP, et al. Caffeic acid phenethyl ester up-regulates antioxidant levels in hepatic stellate cell line T6 via an Nrf2-mediated mitogen activated protein kinases pathway[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(7): 1203–1214.
- [6] Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association, XU X, DUAN Z, et al. Chinese guidelines on the management of ascites and its related complications in cirrhosis[J]. Hepatol Int, 2019, 13(1): 1–21.
- [7] Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association; Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association; Chinese Society of Endoscopy, Chinese Medical Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of esophageal and gastric variceal bleeding in cirrhotic portal hypertension[J]. J Clin Hepatol, 2016, 32(2): 203–219. (in Chinese)
中华医学会肝病学分会, 中华医学会消化病学分会, 中华医学会内镜学分会. 肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(2): 203–219.
- [8] Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guidelines on the management of hepatic encephalopathy in cirrhosis[J]. J Clin Hepatol, 2018, 34(10): 2076–2089. (in Chinese)
中华医学会肝病学分会. 肝硬化肝性脑病诊疗指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(10): 2076–2089.
- [9] BERZIGOTTI A, ABRALDES JG. Impact of obesity and insulin-resistance on cirrhosis and portal hypertension[J]. Gastroenterol Hepatol, 2013, 36(8): 527–533.
- [10] BERZIGOTTI A, ALBILLOS A, VILLANUEVA C, et al. Effects of an intensive lifestyle intervention program on portal hypertension in patients with cirrhosis and obesity: The SportDiet study[J]. Hepatology, 2017, 65(4): 1293–1305.
- [11] PARKER R, KIM SJ, IM GY, et al. Obesity in acute alcoholic hepatitis increases morbidity and mortality[J]. EBioMedicine, 2019, 45: 511–518.
- [12] MONTANO-LOZA AJ, ANGULO P, MEZA-JUNCO J, et al. Sarcopenic obesity and myosteatosis are associated with higher mortality in patients with cirrhosis[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2016, 7(2): 126–135.
- [13] HARA N, IWASA M, SUGIMOTO R, et al. Sarcopenia and sarcopenic obesity are prognostic factors for overall survival in patients with cirrhosis[J]. Intern Med, 2016, 55(8): 863–870.
- [14] ABBAS M, ABBAS Z. Serum cholinesterase: A predictive biomarker of hepatic reserves in chronic hepatitis D[J]. World J Hepatol, 2017, 9(22): 967–972.
- [15] DUFOUR DR, LOTT JA, NOLTE FS, et al. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. II. Recommendations for use of laboratory tests in screening, diagnosis, and monitoring[J]. Clin Chem, 2000, 46(12): 2050–2068.
- [16] ANTHONY PP, ISHAK KG, NAYAK NC, et al. The morphology of cirrhosis: Definition, nomenclature, and classification[J]. Bull World Health Organ, 1977, 55(4): 521–540.
- [17] MALINCHOC M, KAMATH PS, GORDON FD, et al. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts[J]. Hepatology, 2000, 31(4): 864–871.
- [18] WU SL, ZHENG YX, TIAN ZW, et al. Scoring systems for prediction of mortality in decompensated liver cirrhosis: A meta-analysis of test accuracy[J]. World J Clin Cases, 2018, 6(15): 995–1006.
- [19] MAJLESARA A, GOLRIZ M, HAFEZI M, et al. Indocyanine green fluorescence imaging in hepatobiliary surgery[J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2017, 17: 208–215.
- [20] Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association; Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association; Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. Consensus on the diagnosis and management of primary biliary cirrhosis (cholangitis) (2015) [J]. J Clin Hepatol, 2015, 31(12): 1980–1988. (in Chinese)
中华医学会肝病学分会, 中华医学会消化病学分会, 中华医学会感染病学分会. 原发性胆汁性肝硬化(又名原发性胆汁性胆管炎)诊断和治疗共识(2015) [J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(12): 1980–1988.
- [21] Drug-induced Liver Disease Study Group, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guidelines for the management of drug-induced liver injury[J]. J Clin Hepatol, 2015, 31(11): 1752–1769. (in Chinese)
中华医学会肝病学分会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(11): 1752–1769.
- [22] Foundation for Hepatitis Prevention and Control; Chinese Society of Infectious Disease and Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association; Liver Disease Committee of Chinese Research Hospital Association. Consensus on clinical application of transient elastography detecting liver fibrosis: A 2018 update[J]. Chin J Hepatol, 2019, 27(3): 182–191. (in Chinese)
中国肝炎防治基金会. 瞬时弹性成像技术诊断肝纤维化专家共识(2018年更新版) [J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(3): 182–191.
- [23] HE YB, BAI L, JIANG Y, et al. Application of a three-dimensional reconstruction technique in liver autotransplantation for end-stage hepatic alveolar echinococcosis[J]. J Gastrointest Surg, 2015, 19(8): 1457–1465.
- [24] CAI W, FAN Y, HU H, et al. Postoperative liver volume was accurately predicted by a medical image three dimensional visualization system in hepatectomy for liver cancer[J]. Surg Oncol, 2017, 26(2): 188–194.
- [25] LO RC, KIM H. Histopathological evaluation of liver fibrosis and cirrhosis regression[J]. Clin Mol Hepatol, 2017, 23(4): 302–307.
- [26] KIM SU, OH HJ, WANLESS IR, et al. The laennec staging

- system for histological sub-classification of cirrhosis is useful for stratification of prognosis in patients with liver cirrhosis[J]. J Hepatol, 2012, 57(3): 556–563.
- [27] DENIZ K, OZCAN S, OZBAKIR O, et al. Regression of steatohepatitis-related cirrhosis[J]. Semin Liver Dis, 2015, 35(2): 199–202.
- [28] BEDOSSA P, POYNARD T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group[J]. Hepatology, 1996, 24(2): 289–293.
- [29] NAGULA S, JAIN D, GROSZMANN RJ, et al. Histological-hemodynamic correlation in cirrhosis—a histological classification of the severity of cirrhosis[J]. J Hepatol, 2006, 44(1): 111–117.
- [30] KUMAR M, SAKHUJA P, KUMAR A, et al. Histological subclassification of cirrhosis based on histological-haemodynamic correlation[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2008, 27(9): 771–779.
- [31] Chinese Portal Hypertension Diagnosis and Monitoring Study Group (CHESS); Minimally Invasive Intervention Collaborative Group, Chinese Society of Gastroenterology; Emergency Intervention Committee, Chinese College of Interventionalists, et al. Consensus on clinical application of hepatic venous pressure gradient in China (2018)[J]. J Clin Hepatol, 2018, 34(12): 2526–2536. (in Chinese)
- 中国门静脉高压诊断与监测研究组(CHESS), 中华医学会消化病学分会微创介入协作组, 中国医师协会介入医师分会急诊介入专业委员会, 等. 中国肝静脉压力梯度临床应用专家共识(2018 版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(12): 2526–2536.
- [32] QI X, AN W, LIU F, et al. Virtual hepatic venous pressure gradient with CT angiography (CHESS 1601): A prospective multicenter study for the noninvasive diagnosis of portal hypertension[J]. Radiology, 2019, 290(2): 370–377.
- [33] LIU F, NING Z, LIU Y, et al. Development and validation of a radiomics signature for clinically significant portal hypertension in cirrhosis (CHESS1701): A prospective multicenter study[J]. EBioMedicine, 2018, 36: 151–158.
- [34] MORGAN MY, MADDEN AM, SOULSBY CT, et al. Derivation and validation of a new global method for assessing nutritional status in patients with cirrhosis[J]. Hepatology, 2006, 44(4): 823–835.
- [35] Chinese Society of Hepatology, Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association. Clinical guidelines on nutrition in end-stage liver disease[J]. J Clin Hepatol, 2019, 35(6): 1222–1230. (in Chinese)
- 中华医学会肝病学分会, 中华医学会消化病学分会. 终末期肝病临床营养指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(6): 1222–1230.
- [36] WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection[M]. Geneva: World Health Organization, 2015.
- [37] BUTI M, FUNG S, GANE E, et al. Long-term clinical outcomes in cirrhotic chronic hepatitis B patients treated with tenofovir disoproxil fumarate for up to 5 years[J]. Hepatol Int, 2015, 9(2): 243–250.
- [38] KONG Y, SUN Y, ZHOU J, et al. Early steep decline of liver stiffness predicts histological reversal of fibrosis in chronic hepatitis B patients treated with entecavir[J]. J Viral Hepat, 2019, 26(5): 576–585.
- [39] RUSSO FP, ZANETTO A, CAMPELLO E, et al. Reversal of hypercoagulability in patients with HCV-related cirrhosis after treatment with direct-acting antivirals[J]. Liver Int, 2018, 38(12): 2210–2218.
- [40] GRGUREVIC I, BOZIN T, MADIR A. Hepatitis C is now curable, but what happens with cirrhosis and portal hypertension afterwards? [J]. Clin Exp Hepatol, 2017, 3(4): 181–186.
- [41] MARCELLIN P, ASSELAH T. Long-term therapy for chronic hepatitis B: Hepatitis B virus DNA suppression leading to cirrhosis reversal[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2013, 28(6): 912–923.
- [42] ARVANITI V, D'AMICO G, FEDE G, et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis[J]. Gastroenterology, 2010, 139(4): 1246–1256, 1256.e1241–1245.
- [43] SULTAN S, PAUWELS A, POUPON R, et al. Chylous ascites in cirrhosis. Retrospective study of 20 cases[J]. Gastroenterol Clin Biol, 1990, 14(11): 842–847.
- [44] RECTOR WG Jr. Spontaneous chylous ascites of cirrhosis[J]. J Clin Gastroenterol, 1984, 6(4): 369–372.
- [45] STEINEMANN DC, DINDO D, CLAVIEN PA, et al. Atraumatic chylous ascites: Systematic review on symptoms and causes[J]. J Am Coll Surg, 2011, 212(5): 899–905, e891–894.
- [46] BADILLO R, ROCKEY DC. Hepatic hydrothorax: Clinical features, management, and outcomes in 77 patients and review of the literature[J]. Medicine (Baltimore), 2014, 93(3): 135–142.
- [47] GARBUZENKO DV, AREFYEV NO. Hepatic hydrothorax: An update and review of the literature[J]. World J Hepatol, 2017, 9(31): 1197–1204.
- [48] REIBERGER T, PÜSPÖK A, SCHODER M, et al. Austrian consensus guidelines on the management and treatment of portal hypertension (Billroth III)[J]. Wien Klin Wochenschr, 2017, 129(Suppl 3): 135–158.
- [49] SMITH E, TEKOLA B, PATRIE J, et al. Clinical characterization of gastric antral vascular ectasia: A potential manifestation of the metabolic syndrome[J]. Am J Med, 2016, 129(12): 1329.e19–1329.e23.
- [50] TSAI CJ, SANAKA MR, MENON KV, et al. Balloon-assisted enteroscopy in portal hypertensive enteropathy[J]. Hepatogastroenterology, 2014, 61(134): 1635–1641.
- [51] DE PALMA GD, REGA M, MASONE S, et al. Mucosal abnormalities of the small bowel in patients with cirrhosis and portal hypertension: A capsule endoscopy study[J]. Gastrointest Endosc, 2005, 62(4): 529–534.
- [52] BESA C, CRUZ JP, HUETE A, et al. Portal biliopathy: A multitechnique imaging approach[J]. Abdom Imaging, 2012, 37(1): 83–90.
- [53] NARDONE R, HÖLLER Y, STORTI M, et al. Spinal cord involvement in patients with cirrhosis[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(10): 2578–2585.
- [54] RENJEN PN, KHANNA L, RASTOGI R, et al. Acquired hepatocerebral degeneration[J]. BMJ Case Rep, 2013. pii: bcr2013009387.
- [55] BURKHARD PR, DELAVELLE J, DU PASQUIER R, et al. Chronic parkinsonism associated with cirrhosis: A distinct subset of acquired hepatocerebral degeneration[J]. Arch Neurol, 2003, 60(4): 521–528.

- [56] LEWIS MB, MACQUILLAN G, BAMFORD JM, et al. Delayed myelopathic presentation of the acquired hepatocerebral degeneration syndrome[J]. *Neurology*, 2000, 54(4): 1011.
- [57] BURGOS A, BERMEJO PE, CALLEJA JL, et al. Acquired chronic hepatocerebral degeneration due to cirrhosis from non-alcoholic steatohepatitis[J]. *Rev Esp Enferm Dig*, 2009, 101(11): 806–811.
- [58] ANGELI P, GARCIA-TSAO G, NADIM MK, et al. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document[J]. *J Hepatol*, 2019, 71(4): 811–822.
- [59] ROSI S, PIANO S, FRIGO AC, et al. New ICA criteria for the diagnosis of acute kidney injury in cirrhotic patients: Can we use an imputed value of serum creatinine? [J]. *Liver Int*, 2015, 35(9): 2108–2114.
- [60] SHAH N, DHAR D, EL ZAHRAA MOHAMMED F, et al. Prevention of acute kidney injury in a rodent model of cirrhosis following selective gut decontamination is associated with reduced renal TLR4 expression[J]. *J Hepatol*, 2012, 56(5): 1047–1053.
- [61] ADEBAYO D, MORABITO V, DAVENPORT A, et al. Renal dysfunction in cirrhosis is not just a vasomotor nephropathy [J]. *Kidney Int*, 2015, 87(3): 509–515.
- [62] BUCSICS T, KRONES E. Renal dysfunction in cirrhosis: Acute kidney injury and the hepatorenal syndrome[J]. *Gastroenterol Rep (Oxf)*, 2017, 5(2): 127–137.
- [63] WONG F, O'LEARY JG, REDDY KR, et al. Acute kidney injury in cirrhosis: Baseline serum creatinine predicts patient outcomes[J]. *Am J Gastroenterol*, 2017, 112(7): 1103–1110.
- [64] ANGELI P, GINÉS P, WONG F, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: Revised consensus recommendations of the International Club of Ascites[J]. *J Hepatol*, 2015, 62(4): 968–974.
- [65] PATIDAR KR, KANG L, BAJAJ JS, et al. Fractional excretion of urea: A simple tool for the differential diagnosis of acute kidney injury in cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2018, 68(1): 224–233.
- [66] WANG WJ, SONG Q, DING HG. The clinical characteristics and risk factors for acute kidney injury in patients with cirrhosis[J]. *Chin J Intern Med*, 2018, 57(12): 912–916. (in Chinese)
王文娟, 宋琦, 丁惠国. 肝硬化患者急性肾损伤的临床特点及危险因素分析[J]. *中华内科杂志*, 2018, 57(12): 912–916.
- [67] WEHMEYER MH, HEUER AJ, BENTEN D, et al. High rate of cardiac abnormalities in a postmortem analysis of patients suffering from liver cirrhosis[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2015, 49(10): 866–872.
- [68] MØLLER S, HOVE JD, DIXEN U, et al. New insights into cirrhotic cardiomyopathy[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 167(4): 1101–1108.
- [69] MEHTA G, GUSTOT T, MOOKERJEE RP, et al. Inflammation and portal hypertension – the undiscovered country [J]. *J Hepatol*, 2014, 61(1): 155–163.
- [70] NAGUEH SF, SMISETH OA, APPLETON CP, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2016, 17(12): 1321–1360.
- [71] KWON HM, HWANG GS. Cardiovascular dysfunction and liver transplantation[J]. *Korean J Anesthesiol*, 2018, 71(2): 85–91.
- [72] ZHAO J, QI X, HOU F, et al. Prevalence, risk factors and in-hospital outcomes of QTc interval prolongation in liver cirrhosis[J]. *Am J Med Sci*, 2016, 352(3): 285–295.
- [73] VANNUCCI A, RATHOR R, VACHHARAJANI N, et al. Atrial fibrillation in patients undergoing liver transplantation – a single-center experience[J]. *Transplant Proc*, 2014, 46(5): 1432–1437.
- [74] KROWKA MJ, FALLON MB, KAWUT SM, et al. International Liver Transplant Society practice guidelines: Diagnosis and management of hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension[J]. *Transplantation*, 2016, 100(7): 1440–1452.
- [75] SARIN SK, PHILIPS CA, KAMATH PS, et al. Toward a comprehensive new classification of portal vein thrombosis in patients with cirrhosis[J]. *Gastroenterology*, 2016, 151(4): 574–577, e3.
- [76] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Vascular diseases of the liver[J]. *J Hepatol*, 2016, 64(1): 179–202.
- [77] de FRANCHIS R, Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension[J]. *J Hepatol*, 2015, 63(3): 743–752.
- [78] BASILI S, PASTORI D, RAPARELLI V, et al. Anticoagulant therapy in patients with liver cirrhosis and portal vein thrombosis: Insights for the clinician[J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2018, 11: 1756284818793561.
- [79] ENGBESBE MJ, SCHAUBEL DE, CAI S, et al. Portal vein thrombosis and liver transplant survival benefit [J]. *Liver Transpl*, 2010, 16(8): 999–1005.
- [80] CHEN H, TURON F, HERNÁNDEZ-GEA V, et al. Nontumoral portal vein thrombosis in patients awaiting liver transplantation [J]. *Liver Transpl*, 2016, 22(3): 352–365.
- [81] THOMPSON A. Portal vein thrombosis – a primer for the general physician[J]. *Clin Med (Lond)*, 2017, 17(5): 479.
- [82] DUPUIS M, SPAHR L, GIOSTRA E, et al. Portal vein thrombosis in patients with cirrhosis[J]. *Rev Med Suisse*, 2017, 13(572): 1470–1473.
- [83] von KOCKRITZ L, de GOTTARDI A, TREBICKA J, et al. Portal vein thrombosis in patients with cirrhosis [J]. *Gastroenterol Rep (Oxf)*, 2017, 5(2): 148–156.
- [84] TO UK, GARCIA-TSAO G. PRO: Patients with advanced cirrhosis and portal vein thrombosis should receive anticoagulation[J]. *Clin Liver Dis (Hoboken)*, 2018, 12(3): 74–79.
- [85] ZHOU J, SUN HC, WANG Z, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of primary liver cancer in China (2017 Edition) [J]. *Liver Cancer*, 2018, 7(3): 235–260.
- [86] GONZALEZ-CALVIN JL, GALLEGU-ROJO F, FERNANDEZ-PEREZ R, et al. Osteoporosis, mineral metabolism, and serum soluble tumor necrosis factor receptor p55 in viral cirrhosis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(9): 4325–4330.
- [87] GOUBRAIM R, KABBAJ N, SALIHOUN M, et al. Metabolic bone disease in viral cirrhosis: A prospective study[J]. *ISRN Hepatol*, 2013, 2013: 276563.
- [88] RASZEJA-WYSZOMIRSKA J, MIAZGOWSKI T. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis of the liver [J]. *Prz Gastroenterol*, 2014, 9(2): 82–87.

- [89] ENGELKE K, LIBANATI C, LIU Y, et al. Quantitative computed tomography (QCT) of the forearm using general purpose spiral whole – body CT scanners: Accuracy, precision and comparison with dual – energy X – ray absorptiometry (DXA) [J]. *Bone*, 2009, 45(1): 110 – 118.
- [90] KIM G, KANG SH, KIM MY, et al. Prognostic value of sarcopenia in patients with liver cirrhosis: A systematic review and meta – analysis [J]. *PLoS One*, 2017, 12(10): e0186990.
- [91] BELARMINO G, TORRINHAS RS, HEYMSFIELD SB, et al. Sarcopenia in liver cirrhosis: The role of computed tomography scan in the assessment of muscle mass compared with dual – energy X – ray absorptiometry and anthropometry [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 27(10): 1228.
- [92] Chinese Society of Hepatology and Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. The guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B: A 2019 update [J]. *J Clin Hepatol*, 2019. (in Chinese)
中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019 更新版) [J]. *临床肝胆病杂志*, 2019.
- [93] Chinese Society of Hepatology and Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. The guideline of prevention and treatment for hepatitis C: A 2019 update [J]. *J Clin Hepatol*, 2019. (in Chinese)
中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎防治指南(2019 更新版) [J]. *临床肝胆病杂志*, 2019.
- [94] National Workshop on Fatty Liver and Alcoholic Liver Disease, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association; Fatty Liver Expert Committee, Chinese Medical Doctor Association. Guidelines of prevention and treatment for alcoholic liver disease: A 2018 update [J]. *J Clin Hepatol*, 2018, 34(5): 939 – 946. (in Chinese)
中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 酒精性肝病防治指南(2018 年更新版) [J]. *临床肝胆病杂志*, 2018, 34(5): 939 – 946.
- [95] National Workshop on Fatty Liver and Alcoholic Liver Disease, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association; Fatty Liver Expert Committee, Chinese Medical Doctor Association. Guidelines of prevention and treatment for nonalcoholic fatty liver disease: A 2018 update [J]. *J Clin Hepatol*, 2018, 34(5): 947 – 957. (in Chinese)
中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018 年更新版) [J]. *临床肝胆病杂志*, 2018, 34(5): 947 – 957.
- [96] Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association; Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association; Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. Consensus on the diagnosis and management of autoimmune hepatitis (2015) [J]. *J Clin Hepatol*, 2016, 32(1): 9 – 22. (in Chinese)
中华医学会肝病学分会, 中华医学会消化病学分会, 中华医学会感染病学分会. 自身免疫性肝炎诊断和治疗共识(2015) [J]. *临床肝胆病杂志*, 2016, 32(1): 9 – 22.
- [97] Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association; Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association; Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. Consensus on the diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis (2015) [J]. *J Clin Hepatol*, 2016, 32(1): 23 – 31. (in Chinese)
中华医学会肝病学分会, 中华医学会消化病学分会, 中华医学会感染病学分会. 原发性硬化性胆管炎诊断和治疗专家共识(2015) [J]. *临床肝胆病杂志*, 2016, 32(1): 23 – 31.
- [98] KAMISAWA T, NAKAZAWA T, TAZUMA S, et al. Clinical practice guidelines for IgG4 – related sclerosing cholangitis [J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2019, 26(1): 9 – 42.
- [99] European Association for Study of Liver. EASL clinical practice guidelines: Wilson’s disease [J]. *J Hepatol*, 2012, 56(3): 671 – 685.
- [100] ROBERTS EA, SCHILSKY ML, American Association for Study of Liver Diseases (AASLD). Diagnosis and treatment of Wilson disease: An update [J]. *Hepatology*, 2008, 47(6): 2089 – 2111.
- [101] POWELL LW, SECKINGTON RC, DEUGNIER Y. Haemochromatosis [J]. *Lancet*, 2016, 388(10045): 706 – 716.
- [102] HUANG A, LIANG QS, SUN Y, et al. Research progress in the diagnosis and treatment of chronic drug – induced liver injury [J]. *Infect Dis Info*, 2018, 31(2): 105 – 107. (in Chinese)
黄昂, 梁庆升, 孙颖, 等. 慢性药物性肝损伤的诊治研究进展 [J]. *传染病信息*, 2018, 31(2): 105 – 107.
- [103] COLLEY DG, BUSTINDUY AL, SECOR WE, et al. Human schistosomiasis [J]. *Lancet*, 2014, 383(9936): 2253 – 2264.
- [104] QIAN MB, UTZINGER J, KEISER J, et al. Clonorchiasis [J]. *Lancet*, 2016, 387(10020): 800 – 810.
- [105] Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association, Expert Committee for Prevention and Management of Liver Inflammation. Consensus statement by the expert committee for prevention and management of liver inflammation in China [J]. *Chin J Hepatol*, 2014, 22(2): 94 – 103. (in Chinese)
中华医学会感染病学分会, 肝脏炎症及其防治专家共识专家委员会. 肝脏炎症及其防治专家共识 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2014, 22(2): 94 – 103.
- [106] ZHANG L, SCHUPPAN D. Traditional Chinese Medicine (TCM) for fibrotic liver disease: Hope and hype [J]. *J Hepatol*, 2014, 61(1): 166 – 168.
- [107] NAN YM, KONG LB. Advances in diagnosis and treatment of liver cirrhosis with integrated traditional Chinese and Western medicine [J]. *Chin J Hepatol*, 2018, 26(5): 328 – 331. (in Chinese)
南月敏, 孔令波. 肝硬化的中西医结合诊治进展 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2018, 26(5): 328 – 331.
- [108] TIAN YL, ZHU XY, YIN WW, et al. Supplemental Fuzhenghuayu capsule therapy for improving liver fibrosis markers in patients with chronic hepatitis B following unsatisfactory outcome of nucleos(t)ide analogue monotherapy [J]. *Chin J Hepatol*, 2013, 21(7): 514 – 518. (in Chinese)
田玉岭, 朱晓云, 殷卫卫, 等. 扶正化瘀胶囊序贯联合核苷(酸)类似物对慢性乙型肝炎肝纤维化指标的影响 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2013, 21(7): 514 – 518.
- [109] JIANG YF, MA J, HE B, et al. The therapeutic effect of Anluohuaxian capsule combined with adefovir dipivoxil on patients with chronic hepatitis B and influence on hepatic histology [J]. *Chin J Hepatol*, 2012, 20(5): 344 – 347. (in Chinese)
蒋永芳, 马静, 贺波, 等. 阿德福韦酯联合安络化纤丸治疗慢性乙型肝炎的疗效 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2012, 20(5): 344 –

- 347.
- [110] YANG NH, YUAN GS, ZHOU YC, et al. Entecavir combined with Fufang Biejia Ruangan tablet in treatment of chronic hepatitis B patients with liver fibrosis: 96-week efficacy analyses[J]. J South Med Univ, 2016, 36(6): 775–779. (in Chinese)
杨年欢, 袁国盛, 周宇辰, 等. 恩替卡韦联合复方鳖甲软肝片治疗慢性乙型肝炎肝纤维化96周的临床疗效[J]. 南方医科大学学报, 2016, 36(6): 775–779.
- [111] XIAO DH, GU J, CAI H, et al. A randomized placebo-controlled multicentre study of Fuzhenghuayu capsule for prevention of oesophageal variceal bleeding in patients with liver cirrhosis[J]. Chin J Hepatol, 2014, 22(8): 594–599. (in Chinese)
肖定洪, 顾杰, 蔡虹, 等. 扶正化瘀胶囊预防肝硬化患者食管静脉曲张破裂出血的随机对照多中心临床研究[J]. 中华肝脏病杂志, 2014, 22(8): 594–599.
- [112] WANG L, LU W, GAO YH, et al. Effect of Anluohuaxianwan on the expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors in rat liver with fibrosis[J]. Chin J Hepatol, 2019, 27(4): 267–273. (in Chinese)
王林, 卢玮, 高玉华, 等. 安络化纤丸对肝纤维化大鼠组织基质金属蛋白酶及其抑制物表达的影响[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(4): 267–273.
- [113] LIZAOLA B, BONDER A, TRIVEDI HD, et al. Review article: The diagnostic approach and current management of chylous ascites[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2017, 46(9): 816–824.
- [114] BHARDWAJ R, VAZIRI H, GAUTAM A, et al. Chylous ascites: A review of pathogenesis, diagnosis and treatment[J]. J Clin Transl Hepatol, 2018, 6(1): 105–113.
- [115] LI Y, DING HG. Current diagnosis and treatment of chylous ascites[J]. J Prac Hepatol, 2018, 21(5): 665–668. (in Chinese)
李越, 丁惠国. 乳糜性腹水诊治现状[J]. 实用肝脏病杂志, 2018, 21(5): 665–668.
- [116] BERZIGOTTI A, MAGALOTTI D, COCCI C, et al. Octreotide in the outpatient therapy of cirrhotic chylous ascites: A case report[J]. Dig Liver Dis, 2006, 38(2): 138–142.
- [117] ZHOU DX, ZHOU HB, WANG Q, et al. The effectiveness of the treatment of octreotide on chylous ascites after liver cirrhosis[J]. Dig Dis Sci, 2009, 54(8): 1783–1788.
- [118] LIU KL, SUN YG, XIA S, et al. Analysis of clinical features of 34 cases with liver cirrhosis complicated with chylous ascites[J]. Chin J Dig, 2014, 34(2): 96–99. (in Chinese)
刘揆亮, 孙宇光, 夏松, 等. 肝硬化合并乳糜性腹水34例临床特点分析[J]. 中华消化杂志, 2014, 34(2): 96–99.
- [119] HU LJ, WANG LJ, JIAN YC, et al. Efficacy of octreotide treatment for chylous ascites after liver cirrhosis: A case report and literature review[J]. J Clin Hepatol, 28(8): 624–625. (in Chinese)
胡丽娟, 王丽晶, 简易成, 等. 奥曲肽治愈肝硬化乳糜性腹水1例并文献复习[J]. 临床肝胆病杂志, 2012, 28(8): 624–625.
- [120] LEONG RW, HOUSE AK, JEFFREY GP. Chylous ascites caused by portal vein thrombosis treated with octreotide[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2003, 18(10): 1211–1213.
- [121] TSAUO J, SHIN JH, HAN K, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the treatment of chylothorax and chylous ascites in cirrhosis: A case report and systematic review of the literature[J]. J Vasc Interv Radiol, 2016, 27(1): 112–116.
- [122] URRUNAGA NH, SINGAL AG, CUTHBERT JA, et al. Hemorrhagic ascites. Clinical presentation and outcomes in patients with cirrhosis[J]. J Hepatol, 2013, 58(6): 1113–1118.
- [123] PACHE I, BILODEAU M. Severe haemorrhage following abdominal paracentesis for ascites in patients with liver disease[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2005, 21(5): 525–529.
- [124] PEREIRA SP, ROWBOTHAM D, FITT S, et al. Pharmacokinetics and efficacy of oral versus intravenous mixed-micellar phyloquinone (vitamin K1) in severe acute liver disease[J]. J Hepatol, 2005, 42(3): 365–370.
- [125] LEE EW, SHAHROUKI P, ALANIS L, et al. Management options for gastric variceal hemorrhage[J]. JAMA Surg, 2019, 154(6): 540–548.
- [126] HOSKING SW, KENNEDY HJ, SEDDON I, et al. The role of propranolol in congestive gastropathy of portal hypertension[J]. Hepatology, 1987, 7(3): 437–441.
- [127] PEREZ-AYUSO RM, PIQUE JM, BOSCH J, et al. Propranolol in prevention of recurrent bleeding from severe portal hypertensive gastropathy in cirrhosis[J]. Lancet, 1991, 337(8755): 1431–1434.
- [128] ZHOU Y, QIAO L, WU J, et al. Comparison of the efficacy of octreotide, vasopressin, and omeprazole in the control of acute bleeding in patients with portal hypertensive gastropathy: A controlled study[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2002, 17(9): 973–979.
- [129] PATWARDHAN VR, CARDENAS A. Review article: The management of portal hypertensive gastropathy and gastric antral vascular ectasia in cirrhosis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2014, 40(4): 354–362.
- [130] KAMATH PS, LACERDA M, AHLQUIST DA, et al. Gastric mucosal responses to intrahepatic portosystemic shunting in patients with cirrhosis[J]. Gastroenterology, 2000, 118(5): 905–911.
- [131] URRUNAGA NH, ROCKEY DC. Portal hypertensive gastropathy and colopathy[J]. Clin Liver Dis, 2014, 18(2): 389–406.
- [132] Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. Expert consensus on diagnosis and treatment of end-stage liver disease complicated infection[J]. J Clin Hepatol, 2018, 34(9): 1862–1872. (in Chinese)
中华医学会感染病学分会. 终末期肝病合并感染诊治专家共识[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(9): 1862–1872.
- [133] RHODES A, EVANS LE, ALHAZZANI W, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016[J]. Crit Care Med, 2017, 45(3): 486–552.
- [134] DHIMAN RK, THUMBURU KK, VERMA N, et al. Comparative efficacy of treatment options for minimal hepatic encephalopathy: A systematic review & network meta-analysis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2019. [Epub ahead of print]
- [135] Liver Failure and Artificial Liver Group, Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association; Severe Liver Disease and Artificial Liver Group, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guideline for diagnosis and treatment of liver failure (2018)[J]. J Clin Hepatol, 2019, 35(1): 38–44. (in Chinese)
中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝

- 病学分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2018 年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(1): 38–44.
- [136] WANG H, LIU A, BO W, et al. Terlipressin in the treatment of hepatorenal syndrome: A systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(16): e0431.
- [137] ZHAN GQ, LI F, LI RG, et al. Efficacy of terlipressin therapy for refractory ascites in cirrhosis and type-2 hepatorenal syndrome[J]. *J Clin Hepatol*, 2015, 31(8): 1287–1290. (in Chinese)
占国清, 李芳, 李儒贵, 等. 特利加压素治疗肝硬化顽固性腹水合并 II 型肝肾综合征的疗效观察[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(8): 1287–1290.
- [138] BOYER TD, SANYAL AJ, WONG F, et al. Terlipressin plus albumin is more effective than albumin alone in improving renal function in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome type 1[J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(7): 1579–1589. e2.
- [139] ISRAELEN M, KRAG A, ALLEGRETTI AS, et al. Terlipressin versus other vasoactive drugs for hepatorenal syndrome[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 9: CD011532.
- [140] CAVALLIN M, KAMATH PS, MERLI M, et al. Terlipressin plus albumin versus midodrine and octreotide plus albumin in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized trial[J]. *Hepatology*, 2015, 62(2): 567–574.
- [141] TANG W, JIANG MD, XU H, et al. The study on plasma exchange combined with noradrenalin in the treatment of severe hepatitis with type II hepatorenal syndrome[J]. *Beijing Med J*, 2011, 33(9): 713–716. (in Chinese)
唐文, 蒋明德, 徐辉, 等. 血浆置换联合去甲肾上腺素治疗重型肝炎合并 II 型肝肾综合征的临床疗效分析[J]. 北京医学, 2011, 33(9): 713–716.
- [142] DONG QH, GUO LM, LIU JY, et al. Albumin dialysis combined with noradrenalin in the treatment of severe hepatitis with type 1 hepatorenal syndrome[J]. *Chin J Gastroenterol Hepatol*, 2009, 18(9): 852–854. (in Chinese)
董庆华, 郭利民, 刘景院, 等. 白蛋白透析联合去甲肾上腺素治疗重型肝炎 I 型肝肾综合征临床研究[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2009, 18(9): 852–854.
- [143] ROSSLE M, GERBES AL. TIPS for the treatment of refractory ascites, hepatorenal syndrome and hepatic hydrothorax: A critical update[J]. *Gut*, 2010, 59(7): 988–1000.
- [144] LEE YB, LEE JH. Cirrhotic cardiomyopathy: An independent prognostic factor for cirrhotic patients[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2018, 24(4): 372–373.
- [145] LIU H, JAYAKUMAR S, TRABOULSI M, et al. Cirrhotic cardiomyopathy: Implications for liver transplantation[J]. *Liver Transpl*, 2017, 23(6): 826–835.
- [146] SOULAIPOPOULOS S, CHOLONGITAS E, GIANNAKOULAS G, et al. Review article: Update on current and emergent data on hepatopulmonary syndrome[J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(12): 1285–1298.
- [147] IQBAL S, SMITH KA, KHUNGAR V. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: Implications for liver transplantation[J]. *Clin Chest Med*, 2017, 38(4): 785–795.
- [148] FUKUSHIMA KY, YATSUHASHI H, KINOSHITA A, et al. Two cases of hepatopulmonary syndrome with improved liver function following long-term oxygen therapy[J]. *J Gastroenterol*, 2007, 42(2): 176–180.
- [149] LOFFREDO L, PASTORI D, FARCOMENI A, et al. Effects of anticoagulants in patients with cirrhosis and portal vein thrombosis: A systematic review and Meta-analysis[J]. *Gastroenterology*, 2017, 153(2): 480–487. e1.
- [150] CUI SB, SHU RH, YAN SP, et al. Efficacy and safety of anticoagulation therapy with different doses of enoxaparin for portal vein thrombosis in cirrhotic patients with hepatitis B[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 27(8): 914–919.
- [151] PRIYANKA P, KUPEC JT, KRAFFT M, et al. Newer oral anticoagulants in the treatment of acute portal vein thrombosis in patients with and without cirrhosis[J]. *Int J Hepatol*, 2018, 2018: 8432781.
- [152] XI J, LIU XJ, CHEN JY. Research progress in anticoagulant therapy of liver cirrhosis complicated with portal vein thrombosis[J]. *Med Recapitulate*, 2019, 25(2): 335–340. (in Chinese)
席娟, 刘熙钰, 陈嘉屿. 肝硬化并发门静脉血栓的抗凝治疗研究进展[J]. 医学综述, 2019, 25(2): 335–340.
- [153] KOCONIS KG, SINGH H, SOARES G. Partial splenic embolization in the treatment of patients with portal hypertension: A review of the english language literature[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2007, 18(4): 463–481.
- [154] LI XQ, WANG YB, GONG JP, et al. Partial splenic embolization in treatment of hypersplenism secondary to liver cirrhosis: Meta-analysis[J]. *Chin J Interv Imaging Ther*, 2018, 15(3): 160–166. (in Chinese)
李学强, 王运兵, 龚建平, 等. 部分脾动脉栓塞治疗肝硬化继发性脾功能亢进的 Meta 分析[J]. 中国介入影像与治疗学, 2018, 15(3): 160–166.
- [155] BONE HG, HOSKING D, DEVOGELAER JP, et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(12): 1189–1199.
- [156] BLACK DM, REID IR, BOONEN S, et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: A randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT)[J]. *J Bone Miner Res*, 2012, 27(2): 243–254.
- [157] ZEIN CO, JORGENSEN RA, CLARKE B, et al. Alendronate improves bone mineral density in primary biliary cirrhosis: A randomized placebo-controlled trial[J]. *Hepatology*, 2005, 42(4): 762–771.
- [158] GUANABENS N, MONEGAL A, CERDA D, et al. Randomized trial comparing monthly ibandronate and weekly alendronate for osteoporosis in patients with primary biliary cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2013, 58(6): 2070–2078.
- [159] WU XQ. Influence of psychological intervention on medical compliance and life quality of patients with hepatocirrhosis[J]. *Chin J Prac Nurs*, 2011, 27(8): 3–4. (in Chinese)
巫香球. 心理护理干预对肝硬化患者遵医行为和生存质量的影响[J]. 中国实用护理杂志, 2011, 27(8): 3–4.

附件1 Child - Pugh 分级

Child - Pugh 评分标准

临床生化指标	1 分	2 分	3 分
肝性脑病(级)	无	1~2	3~4
腹水	无	轻度	中、重度
总胆红素($\mu\text{mol/L}$)	<34	34~51	>51
白蛋白(g/L)	>35	28~35	<28
PT 延长(s)	1~3	4~6	>6

肝硬化 Child - Pugh 分级标准

1. A 级: Child - Pugh 评分 5~6 分
2. B 级: Child - Pugh 评分 7~9 分
3. C 级: Child - Pugh 评分 10~15 分

附件3 Laennec F1 ~ F4 分期系统

肝穿组织中 Laennec 纤维化分期计分系统

分期	命名	间隔 (厚度和数量)	标准	计分
0	无明确纤维化			0
1	极轻微纤维化	+ / -	无间隔或极少的细间隔,可有汇管区扩大或轻度窦周纤维化	1
2	轻度纤维化	+	偶见细间隔,可有汇管区扩大或轻度窦周纤维化	2
3	中度纤维化	++	中等量细间隔,甚至达不完全性肝硬化	3
4A	肝硬化,轻度,肯定或可能	+++	明显间隔,伴圆形轮廓或明显的结节,大部分间隔细(允许有一个宽间隔)	4
4B	中度肝硬化	++++	至少两个宽间隔,但无非常宽的间隔,且小于 1/2 穿刺组织长度由小结节构成	5
4C	重度肝硬化	+++++	至少一个非常宽的间隔,或大于 1/2 穿刺组织长度由小结节构成(小结节性肝硬化)	6

附件2 MELD 评分

MELD 分值 = $3.8 \times \ln[\text{胆红素}(\text{mg/dl})] + 11.2 \times \ln(\text{INR}) + 9.6 \times \ln[\text{Scr}(\text{mg/dl})] + 6.4 \times (\text{病因:胆汁性或酒精性 0、其他 1})$ 。

胆红素(mg/dl) = 胆红素($\mu\text{mol/L}$)/17.1。

Scr(mg/dl) = Scr($\mu\text{mol/L}$)/88.4。

MELD 评分

分数	意义
<12 分	
12~18 分	列入肝移植等待行列
18~25 分	需要肝移植手术
25~30 分	需要急诊肝移植手术
>30 分	需要紧急肝移植手术抢救治疗

引证本文: Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Chinese guidelines on the management of liver cirrhosis[J]. J Clin Hepatol, 2019, 35(11): 2408-2425. (in Chinese)

中华医学会肝病学分会. 肝硬化诊治指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(11): 2408-2425.

(本文编辑:王亚南)