

· 指南与规范 ·

中国肝硬化临床诊治共识意见

中华医学会消化病学分会

通信作者: 谢渭芬, weifenxie@medmail.com.cn; 唐承薇, shcqcdmed@163.com; 王吉耀, wang.jiyao@zs-hospital.sh.cn

摘要: 肝硬化是由多种病因引起的以弥漫性肝细胞坏死、肝细胞异常再生、血管新生、纤维组织大量增生和假小叶形成为组织学特征的进行性慢性肝病。肝硬化以肝功能减退和门静脉高压为特征性表现,晚期可出现多种并发症。为规范肝硬化的诊治,以指导临床实践,中华医学会消化病学分会组织国内相关领域专家,参考国内外最新指南和共识意见,总结近年来相关研究成果,就肝硬化的病因、病理和发病机制、临床表现、主要并发症、诊断、治疗,以及预后和慢病管理等方面形成共识。本共识意见包含了43项陈述条款。由于肝硬化相关并发症已有多个指南和共识意见发表,本共识重点围绕肝硬化本身的研究进展进行叙述。

关键词: 肝硬化; 诊断; 治疗; 共识

Chinese consensus on clinical diagnosis and therapy of liver cirrhosis

Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association

Corresponding authors: XIE Weifen, weifenxie@medmail.com.cn; TANG Chengwei, shcqcdmed@163.com; WANG Jiyao, wang.jiyao@zs-hospital.sh.cn

Abstract: Liver cirrhosis, characterized by diffuse hepatocytes necrosis, insufficient regeneration of hepatocytes, angiogenesis, severe fibrosis and the formation of pseudolobules, is a progressive chronic hepatic disease induced by a variety of causes. It is clinically characterized by liver function damage and portal hypertension, and many complications may occur in the late stage. Based on the update relevant guidelines, experts' consensuses, and research advances on the diagnosis and treatment of cirrhosis, Chinese Society of Gastroenterology of Chinese Medical Association established a consensus aiming to standardize the clinical diagnosis and treatment of liver cirrhosis and guide clinical practice. This consensus contains 43 statements on the etiology, pathology and pathogenesis, clinical manifestations, major complications, diagnosis, treatment, prognosis and chronic disease management of liver cirrhosis. Since several guidelines and experts' consensuses on the complications of liver cirrhosis have been published, this consensus focuses on the research progress of liver cirrhosis itself.

Key words: Liver Cirrhosis; Diagnosis; Therapy; Consensus

肝硬化(liver cirrhosis)是由多种病因引起的以弥漫性肝细胞变性坏死、肝细胞异常再生、肝内血管新生、肝脏纤维组织大量增生和假小叶形成为组织学特征的

慢性进行性疾病。肝硬化以肝功能减退和门静脉高压为特征性表现,失代偿期可出现食管胃静脉曲张出血(esophageal and gastric variceal bleeding, EGVB)、自发性细菌性腹膜炎(spontaneous bacterial peritonitis, SBP)、肝性脑病、肝肾综合征(hepatorenal syndrome, HRS)、肝硬化性心肌病(cirrhotic cardiomyopathy, CCM)、肝肺综合征

本文首次发表于[中华消化杂志, 2023, 43(4): 227—247.
DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20230228-00093.]

(hepatopulmonary syndrome, HPS)、门静脉血栓(portal vein thrombosis, PVT)和原发性肝癌(primary hepatic carcinoma, PHC)等多种并发症。

近年来,欧洲、美国、日本等国家先后发布多部肝硬化及其并发症诊治相关指南^[1-7]。中华医学会肝病学会于2019年发布《肝硬化诊治指南》^[8],中华医学会消化病学分会、肝病学会和消化内镜学会也先后发布腹水、EGVB、肝性脑病、PVT、肝衰竭、PHC等肝硬化常见并发症的指南或共识^[9-14]。近年国内外关于肝硬化临床诊治研究取得较大进展,因此,亟需总结最新研究成果,结合我国实际情况,制定《中国肝硬化临床诊治共识意见》,以进一步统一并更新相关概念,为中国肝硬化临床诊治提供有益指导。由于肝硬化相关并发症已有较多指南和共识意见发布,本共识意见着重围绕肝硬化本身的研究进展进行叙述。

本共识意见包含43项陈述条款,由中华医学会消化病学分会组织部分专家撰写初稿。由来自全国的消化病学专家对共识意见初稿进行反复讨论和修改,根据牛津循证医学中心系统对证据水平进行分级(表1),并将陈述的推荐等级分为“强推荐”和“弱推荐”(表2)。在此基础上采用改良德尔菲(Delphi)法以无记名投票形式表决本共识意见,陈述的表决等级标准见表3。每项陈述的投票表决等级为A或B的人数占比(陈述同意率)>80%被认为该项陈述达成共识并通过;如未达到要求,则全体成员再次讨论并表决,若第2次投票仍未达到前述通过所需要求,则当场修

改后进行第3次投票,确定接受或放弃该陈述。

1 肝硬化的病因

陈述1 肝硬化病因多样,在我国目前仍以乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染所致肝炎为主,但包括代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)等非病毒性肝硬化逐年增加。

证据等级:1级;陈述同意率:100%

肝硬化居全球常见致死病因第11位,年死亡人数高达100万,男性多于女性^[15]。我国肝病患者人数约有3亿,肝硬化死亡人数占全球肝硬化死亡人数的11%。大多数肝硬化患者仅有1个病因,少数患者存在多个病因同时作用。肝硬化常见病因包括HBV感染、酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)、丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染、MAFLD[既往命名为非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)]、自身免疫性肝病、长期胆汁淤积、药物或有毒物质损伤、肝脏血液循环障碍、遗传和代谢性疾病和寄生虫感染等^[2,15-16]。根据病史和多种检查无法明确病因的肝硬化称为隐源性肝硬化(cryptogenic cirrhosis),占5%~10%。现阶段中国肝硬化病因仍以HBV感染为主(约9700万例HBV携带者和2000万例慢性活动性乙型肝炎患者),随着国内乙型肝炎疫苗的普遍接种和抗病毒药物的广泛使用,我国乙型肝炎肝硬化患者逐渐减少,而非病毒性肝硬

表1 基于牛津循证医学中心的证据水平

证据等级	标准	证据的简单模型
1级	治疗类问题为基于随机对照研究的系统综述(具有同质性);诊断类问题为基于横断面研究的系统综述(具有同质性)	进一步的研究不太可能改变该疗效(或诊断)评估结果的可信度
2级	治疗类问题为单个随机对照研究或干预效应显著的观察性研究;诊断类问题为单个横断面研究、队列研究	进一步的研究不太可能改变该疗效(或诊断)评估结果的可信度
3级	治疗类问题为非随机对照或队列研究;诊断类问题为对金标准检查应用不一致的非连续性研究(系统综述通常优于单项研究)	进一步的研究很可能改变该疗效(或诊断)评估结果的可信度,且可能改变疗效(或诊断)评估结果
4级	病例系列研究、病例对照研究或历史对照研究(系统综述通常优于单项研究)	进一步的研究很可能改变该疗效(或诊断)评估结果的可信度,且可能改变疗效(或诊断)评估结果
5级	专家意见(基于机制的推理)	任何疗效(或诊断)评估结果都是不确定的

表2 中国肝硬化临床诊治共识意见中对于推荐等级的定义

推荐等级	措辞	判断标准
强推荐	必须,应该,推荐;不应该,不推荐	证据质量,研究的一致性;风险收益比,患者偏好;伦理义务,可行性
弱推荐	可以,建议;可能不会,不建议	

表3 中国肝硬化临床诊治共识意见中针对陈述的
投票表决等级定义

投票表决等级	定义
A	完全接受
B	有某些保留意见的接受
C	有较多保留意见的接受
D	有一定保留意见的反对或拒绝
E	完全反对或拒绝

化逐年增加,其中ALD已成为晚期肝病的第二大病因。我国学者近期对50家医院11 861例首次因肝硬化住院患者的研究表明,我国肝硬化患者病因中,HBV感染占71.15%,ALD占11.27%,HCV感染占8.12%,自身免疫性肝病占5.88%,血吸虫性肝病占3.09%,NAFLD占1.49%,其他及不明原因占6.26%,病因构成有较大的地域差异^[17]。全球20亿例肥胖者中,有4亿例是糖尿病患者和MAFLD的高风险人群。非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis)患者10~15年内肝硬化发生率高达15%~25%^[18]。近年研究发现,既往认为的隐源性肝硬化多由MAFLD引起。尽管中国MAFLD患者人数尚缺乏准确数据,但预计中国MAFLD患者人数将从2016年约2.44亿上升至2030年约3.15亿,其中新发MAFLD相关失代偿期肝硬化患者人数约75万^[19-20]。

2 肝硬化的发病机制和病理

陈述2 肝硬化病理生理过程主要包括肝细胞变性坏死、纤维组织增生和结节形成3个相互关联的环节。

证据等级:2级;陈述同意率:96%

虽然各种类型的肝硬化发病机制不尽相同,但都会出现肝细胞变性坏死、纤维组织增生和结节形成等相互关联的病理生理过程;此外,血管新生也在肝硬化发生和发展过程中起重要作用。肝细胞变性坏死是肝硬化的起始阶段,多种病因所致的肝细胞变性坏死均可诱导肝细胞再生,这是肝脏对损伤的一种修复机制;但若病因持续存在,异常再生的肝细胞难以恢复正常的肝小叶结构,形成无规则的结节。肝纤维化是肝硬化发展的重要环节,也是各种肝硬化共有的病理改变。位于窦周隙的肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)活化、增殖并分泌大量细胞外基质(extracellular matrix, ECM),包括胶原、非胶原糖蛋白和氨基多糖类;ECM沉积于汇管区,同时其降解明显减少,最终导致纤维组织沉积,形成肝纤维化。肝纤维化进一步发展,汇管区纤

维组织向肝小叶中央静脉延伸扩展,再生结节被纤维间隔包绕或残留肝小叶被重新分割,改建为假小叶,进展至肝硬化。

坏死的肝细胞释放核酸、细胞内蛋白质、三磷酸腺苷或核酸化合物等细胞内物质,可通过损伤相关分子模式(damage-associated molecular pattern, DAMP),以及凋亡肝细胞释放凋亡小体,刺激Kupffer细胞、HSC等非实质细胞活化,释放多种促肝纤维化因子,促进肝纤维化的发生^[15,21-22]。转化生长因子 β (transforming growth factor- β)、血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor)、炎症小体NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3)、胱天蛋白酶1(caspase 1)、Wnt/ β -连环素(β -catenin)等通路是HSC激活、活化和增殖的主要信号通路^[15,22-23]。

陈述3 假小叶形成是肝硬化的基本病理特点,也是确诊肝硬化最重要的病理依据。

证据等级:1级;推荐等级:强推荐;陈述同意率:100%

纤维间隔将肝实质分割为大小不等、圆形或类圆形的肝细胞团,称为假小叶,是肝硬化的基本病理特征,也是确诊肝硬化最重要的病理依据。在此基础上肝硬化组织可形成大小不等的硬化结节,根据结节形态,可将肝硬化分为大结节性、小结节性和大小结节混合性肝硬化。小结节性肝硬化结节大小相似,多数直径<3 mm,结节失去正常肝小叶结构,纤维间隔较窄且均匀,早期酒精性肝硬化和淤血性肝硬化常表现为小结节性肝硬化;大结节性肝硬化结节大小不一,直径>3 mm,甚至可达数厘米,纤维间隔较宽且粗细不等,大结节内可包含正常肝小叶,HBV、HCV感染所致肝硬化多为大结节性;大小结节混合性肝硬化表现为大结节和小结节的混合。

陈述4 门静脉压力取决于门静脉系统血管阻力和门静脉血流量。肝窦阻力增加是肝硬化门静脉高压发生的始动因素,门静脉血流量增加是维持和加剧门静脉高压的重要因素。肠道微生态紊乱和全身炎症反应可进一步加重门静脉高压。

证据等级:2级;推荐等级:强推荐;陈述同意率:98%

与其他系统血管压力变化相似,门静脉压力改变遵循欧姆(Ohm)定律: $\Delta P=Q \times R$,其中 ΔP 为门静脉与下腔静脉间的压力差; Q 为全部门静脉系统内(包括门

体侧支循环内)的血流量;R为全部门静脉系统的血管阻力。门静脉压力是门静脉系统血管阻力和门静脉血流共同作用的结果。肝内血管阻力增加主要由结构因素(structural component)和动力因素(dynamic component)所致,其在门静脉高压形成中所占权重为60%~80%。(1)结构因素:活化HSC分泌大量胶原沉积于窦周隙使肝窦变窄,纤维化和再生结节压迫肝窦、肝静脉系统也导致肝窦及其流出道受阻;此外,肝内新生血管形成异常交通支也是肝内血管阻力升高的重要因素之一;肝窦内皮细胞(liver sinusoidal endothelial cell, LSEC)具有调控肝内血管阻力和门静脉压力、维持肝脏稳态的作用,其受损后可发生去分化,导致扩血管物质分泌减少,同时LSEC下形成连续性基底膜,导致肝窦毛细血管瘤化(sinusoid capillarization),肝窦顺应性降低,肝内血管阻力增加;肝硬化进程中易发生肝内微血管血栓,其可能机制为LSEC机械拉伸及凝血酶与LSEC中蛋白酶激活受体家族结合,刺激LSEC募集和黏附白细胞,与循环中血小板相互作用诱导血栓形成,LSEC损伤也可促进肝内微血管血栓形成^[23],导致肝内小静脉和肝窦梗阻,加重门静脉高压^[24-25]。(2)动力因素:主要由活化HSC和血管平滑肌细胞等肝窦细胞和窦外细胞收缩所致。活化HSC自身收缩可导致肝窦狭窄;LSEC、活化HSC和Kupffer细胞等合成内皮素、血栓素A₂等缩血管物质增多,而一氧化氮、前列环素等扩血管物质减少,同时肝窦和肝内血管对缩血管物质反应性增强、对扩血管物质反应性降低,这些因素共同影响肝脏血管张力,导致肝内血管收缩和肝内血管阻力增加^[15]。

肝硬化门静脉高压的另一重要因素系高动力循环导致的门静脉系统血流量增加,其在门静脉高压形成中所占权重为20%~40%。肝内血管阻力增加使门静脉系统压力升高,诱导内脏血管内皮细胞生成一氧化氮、前列环素等扩血管物质;肝硬化时肝脏对扩血管物质如心房钠尿肽、胰高血糖素等的清除能力降低,门体分流的存在,以及循环中扩血管物质水平增加,导致全身血管阻力降低、有效循环血容量减少,反射性激活交感神经系统、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)并促进抗利尿激素释放,导致钠水潴留、心率加快和心输出量增加;心输出量增加又可诱导动脉血管内皮细胞释放一氧化氮入血,进一步扩张动脉和增加心输出量,形成高动力循环状态;同时,内脏血管神经肽Y和

Rho激酶等表达降低、血管平滑肌细胞G蛋白依赖的传导途径受损等多种因素均可造成内脏血管对缩血管物质的反应性降低。这些因素共同作用导致内脏小动脉扩张,内脏血管充血,门静脉系统血流量增加,门静脉压力升高^[15]。

肝硬化门静脉高压时肠-肝轴稳态失衡,主要表现为肠道微生态紊乱、肠道黏膜屏障受损、肠道细菌移位(bacterial translocation)、病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular pattern, PAMP)和DAMP持续激活免疫系统,导致全身炎症反应。上述既是门静脉高压的结果,也可进一步诱发门静脉循环血栓形成,促进肝脏炎症和纤维化,导致肝内血管阻力增高;还可促使血管内皮细胞产生一氧化氮,扩张外周动脉,降低全身血管阻力,促进高动力循环,从而进一步加重门静脉高压^[26-27]。

陈述5 肝硬化腹水形成涉及多种病理生理机制,门静脉高压和钠水潴留是其中尤其重要的2个因素,低白蛋白血症也促进了肝硬化腹水形成。

证据等级:1级;推荐等级:强推荐;陈述同意率:100%

肝硬化腹水形成的主要机制如下。(1)门静脉高压:门静脉高压是腹水形成的始动因素。门静脉系统血管内压增高,毛细血管静脉端静水压增高,液体漏入腹腔。当门静脉压力<12 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)时,很少形成腹水。(2)钠水潴留:肝硬化门静脉高压时,血循环中扩血管物质水平升高、全身炎症反应加重,引起内脏和外周血管扩张,有效循环血容量下降,进而激活交感神经系统、RAAS等,导致肾脏血管收缩和钠水潴留。门静脉高压与内脏血管扩张相互作用改变了肠道毛细血管压力和通透性,有利于液体在腹腔积聚。(3)低白蛋白血症:肝细胞白蛋白合成功能减退,血浆胶体渗透压降低,促使液体从血浆中漏入腹腔,形成腹水^[28]。

3 肝硬化的临床表现

陈述6 根据病程进展可将肝硬化分为代偿期和失代偿期,根据是否伴有食管胃静脉曲张(esophageal and gastric varices, EGV)或腹水等表现,可将肝硬化进一步分为6期,其中1和2期为代偿期,3~5期为失代偿期,6期为晚期失代偿期。

证据等级:2级;推荐等级:强推荐;陈述同意率:98%

肝硬化自然史可表现为从相对静默、无症状或症状轻微阶段逐步进展至门静脉高压和肝功能减退,出现相关并发症^[1,15,29-30]。根据患者是否伴有EGV、出血、腹水、肝性脑病、黄疸等表现,肝硬化分为6期。1期无静脉曲张和任何其他并发症,根据肝静脉压力梯度(hepatic venous pressure gradient, HVPG)是否 ≥ 10 mmHg分为1a和1b期;2期出现静脉曲张,但无EGVB或腹水;3期出现EGVB,但无腹水或肝性脑病等失代偿表现;4期出现除EGVB以外的任意一项失代偿表现,包括腹水、显性肝性脑病(overt hepatic encephalopathy, OHE)、确定部位的细菌感染(以肺部感染和SBP为主)、非梗阻性黄疸等,以腹水最为常见;5期出现2种失代偿表现;6期表现为反复发作的感染、肝外脏器功能障碍、慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)、顽固性腹水、持续性肝性脑病或黄疸。1和2期患者无明显症状或并发症,为代偿期,5年病死率分别为1.5%和10%;3~5期患者出现EGVB、腹水和肝性脑病等并发症,为失代偿期,5年病死率分别为20%、30%、88%;6期为晚期失代偿期,1年病死率高达60%~80%。代偿期肝硬化进展为失代偿期肝硬化的年发生率为5%~7%;肝硬化进入失代偿期后,中位生存时间由代偿期的12年以上降至2~4年;部分失代偿期肝硬化患者在接受持续使用利尿剂、乳果糖、利福昔明、非选择性 β -受体阻滞剂(non-selective beta-blocker, NSBB)等药物,以及内镜治疗后,可长期不出现EGVB、显性腹水、SBP、OHE和明显黄疸等肝硬化急性失代偿(acute decompensation, AD)事件,称为稳定失代偿期肝硬化^[30]。此外,部分失代偿期肝硬化患者在抑制和去除病因的基础上,治疗后腹水消退(不使用利尿剂)、肝性脑病不发作(不使用乳果糖或利福昔明)、至少12个月无EGVB再发生,以及肝功能指标[包括血清白蛋白、胆红素和国际标准化比值(international normalized ratio, INR)]持续稳定,称之为再代偿(recompensation)^[3,30]。

陈述7 代偿期肝硬化患者可无症状,失代偿期肝硬化主要表现为肝功能减退和门静脉高压所致的两大症候群。AD是代偿期或稳定失代偿期肝硬化发生急性事件时的表现。

证据等级:2级;推荐等级:强推荐;陈述同意率:94%

代偿期肝硬化常无明显症状,部分患者在体格检

查或手术时偶然发现,也可出现轻度食欲减退、乏力、纳差、腹胀、腹泻、上腹不适、右上腹隐痛等非特异性症状。一旦进入失代偿期,肝功能减退和门静脉高压所致的两大症候群表现明显,并可出现全身多系统症状。门静脉高压症的主要症状和体征为脾功能亢进和脾肿大、侧支循环建立与开放、腹水等。出现腹水、EGVB、肝性脑病和明显黄疸是肝硬化进入失代偿期的标志^[1,30]。AD是代偿期或稳定失代偿期肝硬化发生以下急性事件时的表现,包括1个月内出现EGVB、确定部位的细菌感染(肺部感染和SBP为主)、显性腹水、OHE、非梗阻性黄疸^[30]。AD常常是代偿期肝硬化向失代偿期发展的标志,或稳定失代偿期肝硬化向ACLF发展病程中病情急转直下的转折点,约40%的肝硬化住院患者在首次出现AD时就发生ACLF;因此,明确AD诱发因素对预防和控制ACLF至关重要^[31]。近期,我国一项多中心研究纳入1736例伴AD的HBV相关肝硬化患者,发现在入院时不伴ACLF的AD患者中,约9.6%在4周内发展为ACLF,3个月和1年无肝移植病死率分别为61.6%、70.9%;约25.9%为不稳定失代偿期肝硬化,3个月和1年无肝移植病死率分别为22.4%和32.1%;有57.9%的患者恢复至稳定失代偿期肝硬化状态,1年病死率仅2.6%^[32]。

陈述8 肝硬化顽固性腹水指经限钠和利尿剂治疗无效或早期复发的腹水,分为利尿剂抵抗性腹水(diuretic-resistant ascites,对限钠和利尿剂无应答)和利尿剂难治性腹水(diuretic-intractable ascites,发生利尿剂诱发并发症)。

证据等级:2级;推荐等级:强推荐;陈述同意率:93%

约60%的初诊肝硬化患者10年内可发生腹水,代偿期肝硬化腹水年发生率为5%~10%^[1,28]。1级腹水一般无腹胀症状,体格检查移动性浊音为阴性,仅通过超声检查才能发现腹水,超声下腹水深度 < 3 cm;2级腹水常有中度腹胀和对称性腹部膨隆,体格检查可发现移动性浊音阳性,腹部超声检查显示腹水深度为3~10 cm;3级腹水腹胀明显,体格检查示移动性浊音阳性,可有腹部明显膨隆甚至脐疝形成,腹部超声检查显示腹水深度 > 10 cm^[4]。少数失代偿期肝硬化患者可出现肝性胸水。肝性胸水指在无心脏、肺或胸膜疾病情况下,漏出液积聚在失代偿期肝硬化患者胸膜腔,多见于右侧,少数见于双侧或左侧^[33]。

肝硬化顽固性腹水又称难治性腹水(refractory

ascites), 指经限钠和利尿剂治疗无效或早期复发的腹水^[4,9]。可分为以下2种亚型。(1)利尿剂抵抗性腹水指经限盐(4~6 g/d)和强化利尿药物(螺内酯400 mg/d联合呋塞米160 mg/d)治疗至少1周或治疗性放腹水(每次>5 L),无治疗应答反应(4 d内体重质量平均下降<0.2 kg/d,尿钠排泄<50 mmol/d;或腹水控制4周内再发2~3级腹水)。对于国际指南推荐的强化利尿方案,我国部分学者认为临床上较难实现,建议若患者对螺内酯160 mg/d联合呋塞米80 mg/d治疗无应答,即可诊断为利尿剂抵抗性腹水。(2)利尿剂难治性腹水指出现难以控制的利尿药物相关并发症或不良反应,如利尿剂诱发的肝性脑病、急慢性肾损伤、难控制的电解质紊乱、肌肉痉挛等^[9,33]。复发性腹水指限钠并使用足量利尿剂治疗后,1年内腹水复发≥3次^[28,32]。肝硬化顽固性腹水预后很差。因此,2级腹水若利尿剂治疗效果不佳,可考虑行经颈静脉肝内门体静脉分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS),避免发展为顽固性腹水。顽固性腹水是TIPS和肝移植的重要指征^[4]。

陈述9 肝硬化患者可出现雌激素增加、雄激素减少、肾上腺皮质功能减退等激素代谢紊乱及相关临床表现。

证据等级:2级;**推荐等级:**强推荐;**陈述同意率:**95%

雌激素主要在肝脏灭活,肝硬化时由于肝细胞功能障碍和门体分流使雌激素在肝脏灭活减少,而外周组织如皮肤、脂肪组织、肌肉中雄激素转换为雌激素增加,导致雌、雄激素比例失衡。雌激素增加、雄激素减少后,可出现肝掌、蜘蛛痣等体征。此外,肝硬化患者因下丘脑-垂体-肾上腺轴活性抑制、血容量降低导致的肾上腺灌注不足、胆固醇合成能力受损和促炎因子释放增加可导致肾上腺皮质功能减退,表现为皮肤,尤其是面部和其他暴露部位皮肤色素沉着;危重情况下,皮质醇对应激的应答不足,脓毒症和HRS发生风险升高^[34-35]。

4 肝硬化并发症

陈述10 EGVB的发生率和病死率较高,门静脉压力是决定曲张静脉出血最关键的因素。

证据等级:1级;**推荐等级:**强推荐;**陈述同意率:**100%

EGVB主要是肝硬化门静脉高压导致曲张静脉壁

张力过高而破裂所致,其中食管静脉曲张出血(esophageal variceal bleeding)最为常见,发生率约为55.6%^[1,36-37]。EGVB是肝硬化常见的失代偿事件,再出血率达60%~70%,常危及生命,病死率高达40%^[1,29]。除胃、食管出血外,十二指肠、结直肠等部位可发生异位出血。肝硬化非EGVB的常见原因为门静脉高压性胃肠病,以及合并的消化性溃疡等^[37]。EGVB危险因素包括EGV程度、红色征和Child-Pugh分级。门静脉压力是决定曲张静脉破裂出血的关键因素之一,HVPG<12 mmHg一般不引起出血^[3]。

陈述11 肝硬化患者易发生各种感染,常见部位包括腹腔、肺部、尿路、皮肤软组织、胆道等,也可发生菌血症,严重时可能出现脓毒血症甚至休克。

证据等级:2级;**推荐等级:**强推荐;**陈述同意率:**98%

肝硬化患者的感染风险由多种因素所致,包括肝功能障碍、门体分流、肠道微生态紊乱、肠道细菌移位、肝硬化相关免疫功能障碍和遗传因素等^[15]。其中肠道通透性增加,肠道细菌过度增殖和免疫功能障碍是导致肠道微生态紊乱和肠道细菌移位的主要原因。一般认为,最常见的肝硬化合并感染为SBP,门诊和住院患者中发生率分别为1.5%~3.0%和10%^[4,38-39];其他部位感染发生率为25%~30%,以肺炎、尿路感染、皮肤软组织感染、胆道感染和菌血症较为常见,严重时可能出现脓毒血症甚至感染性休克^[1,29,40-41]。我国也有小规模研究发现,肝硬化住院患者中肺炎、SBP、尿路感染、皮肤软组织感染发生率分别为9.8%、5.4%、2.3%、0.7%,肺炎发生率高于SBP^[42];但部分患者并未及时进行腹水检查,SBP的发生率可能被低估。感染是肝硬化患者发生ACLF的常见诱因,及早诊断感染是肝硬化管理的重要步骤。肝硬化腹水患者一旦出现不明原因的发热、休克、肝性脑病、消化道出血、肝肾功能衰竭或其他全身炎症反应综合征表现,均应仔细排查是否合并感染^[1,4,9]。SBP的高危因素包括:有SBP既往史;老年(年龄>65岁);伴糖尿病;伴肝癌或其他肿瘤;使用免疫抑制剂;严重肝功能减退(Child-Pugh B或C级、肝衰竭);EGVB;腹水总蛋白<15 g/L。SBP诊断主要依赖于腹水实验室检查,腹水中性粒细胞计数是诊断SBP的最重要指标。腹水细菌培养和药敏试验结果对于抗生素选择和调整具有重要价值^[4,9]。

陈述12 肝硬化肝性脑病是以代谢紊乱为基础、

严重程度不同的神经精神异常综合征。肝硬化神经认知功能变化谱(spectrum of neuro-cognitive impairment in cirrhosis, SONIC)分级标准将肝性脑病分为隐匿性肝性脑病(covert hepatic encephalopathy, CHE)和OHE。

证据等级:1级;推荐等级:强推荐;陈述同意率:98%

多数肝硬化患者在病程中的某个阶段会出现不同程度的肝性脑病,肝硬化导致的肝性脑病属于C型。氨中毒、假性和抑制性神经递质积聚、氨基酸代谢失衡、肠道细菌移位、细菌感染与炎症反应、锰中毒等诱发患者出现神经和精神系统异常的症状和体征,如意识障碍、行为失常和昏睡、昏迷等。肝性脑病是肝硬化常见的并发症及死亡原因之一^[7,11]。肝性脑病的临床表现因基础肝病病程、肝功能减退程度和诱因的不同有较大差异。West-Haven分级标准是目前临床上应用最广泛的肝性脑病分级标准,改良的West-Haven分级标准将肝性脑病自无神经精神改变至昏迷分为5期^[7,11]。轻微型肝性脑病(minimal hepatic encephalopathy, MHE)指无明显肝性脑病的症状和体征,但神经心理学和/或神经生理学测试结果异常的肝性脑病。因1级肝性脑病患者性格改变、注意力时间缩短等临床征象常难以识别,SONIC分级标准将MHE和1级肝性脑病统称为CHE,其定义为有神经心理学和(或)神经生理学异常,但无定向障碍、无扑翼样震颤;将出现性格行为改变、定向力障碍或昏迷等明显临床表现的West-Haven分级2~4级肝性脑病统称为OHE^[43]。肝硬化CHE发生率为30%~85%^[44-46]。近期在全国16个中心开展的初步研究发现中国肝硬化患者中CHE的患病率为50.4%,其中Child-Pugh A级患者为42.9%、Child-Pugh B级患者为55.3%、Child-Pugh C级患者为64.7%。

陈述13 HRS是肝病失代偿状态下,尤其是肝硬化腹水时的肾损伤,本质上为功能性损伤,亦可伴有潜在肾脏器质性损伤,尤其是肾小管和肾间质损伤。

证据等级:2级;推荐等级:强推荐;陈述同意率:96%

HRS是肝病患者肾损伤的一种表现形式,本质上为功能性损伤,亦可伴有一定程度的肾实质损伤。HRS通常是由肝脏疾病本身引起,但同时也可由肝外因素(细菌感染、肠道细菌移位)等诱发。终末期肝病患者内脏动脉扩张、心输出量下降,循环功能障碍导

致的肾血管收缩;PAMP和DAMP导致的全身炎症反应;炎症因子和趋化因子水平升高;炎症与微血管功能障碍协同作用;RAAS持续活化;严重胆汁淤积等均参与HRS发生^[4,47-48]。HRS通常在大量腹水基础上发生,低钠血症对HRS有一定的预警作用。HRS分为急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)和非急性肾损伤(non-acute kidney injury, NAKI)^[1,4,47]。HRS-AKI的诊断主要依据血清肌酐的变化,HRS-NAKI的诊断则主要依据估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)的变化。HRS-AKI诊断标准为肝硬化患者血清肌酐在48 h内绝对值升高 ≥ 0.3 mg/dL ($1 \text{ mg/dL} = 88.4 \mu\text{mol/L}$)或7 d内较基线值升高 $\geq 50\%$,和/或按体质量计尿量 $\leq 0.5 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 持续 ≥ 6 h,同时需排除肾前性、肾脏结构性损伤及肾后性因素。按照血清肌酐升高程度,HRS-AKI分为3期。HRS-NAKI包括急性肾脏病(acute kidney disease, AKD)和慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)。HRS-AKD诊断标准为 $\text{eGFR} < 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 持续 ≤ 3 个月,无肾脏结构性损伤迹象;血清肌酐较基线值升高 $< 50\%$ 。HRS-CKD定义为 $\text{eGFR} < 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 持续 > 3 个月,无肾脏结构性损伤迹象。HRS-AKI与HRS-NAKI可能存在重叠^[1,4,47-48]。

陈述14 CCM指肝硬化引起的慢性心脏功能障碍,其特点是在没有其他已知心脏疾病的情况下,出现心肌收缩、舒张功能障碍,常伴有Q-T间期延长等电生理异常。

证据等级:2级;推荐等级:强推荐;陈述同意率:100%

CCM可发生在27.5%~85.6%的肝硬化患者中,其发病机制可能与全身炎症状态和门静脉高压产生的剪切应力对心肌纤维产生的机械力作用有关^[49-50]。CCM的电生理异常以校正Q-T间期延长最常见。心电图、组织多普勒二维超声心动图是CCM的常规诊断方法,心脏超声新技术斑点追踪超声心动图、组织多普勒成像、心脏磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)等技术的应用可更好地辅助CCM诊断^[51]。此外,左心房扩大、心肌肥大等心脏形态改变,B型钠尿肽、B型钠尿肽前体、肌钙蛋白升高对于CCM的诊断具有参考价值。多数CCM无明显症状,但在应激情况下(如行有创治疗等)可发生心功能不全,甚至猝死。CCM易导致肝移植和TIPS术后预后不良^[52]。

陈述15 HPS是在门静脉高压基础上,肺内血

管扩张 (intrapulmonary vascular dilatation, IPVD)、肺和胸膜异常分流,导致氧分子难以与血红蛋白结合,引起低氧血症或肺泡-动脉氧梯度增加。动脉血气分析是诊断HPS的必备条件。

证据等级:2级;推荐等级:强推荐;陈述同意率:100%

HPS是由失代偿期肝病、IPVD及其引起的低氧血症组成的三联征。在门静脉高压基础上,IPVD、肺和胸膜异常分流,导致肺氧合功能紊乱。临床常表现为呼吸困难,尤其是直立性或静息呼吸困难和低氧血症^[1,53]。HPS是肝硬化的常见肺部并发症之一,在肝硬化患者中的患病率为15%~23%^[53-54]。慢性肝病患者一旦出现气促、呼吸困难、杵状指、发绀,应考虑HPS。动脉血气分析是诊断HPS的必备条件,诊断标准为动脉血氧分压<70 mmHg或肺泡-动脉氧分压差 \geq 15 mmHg(年龄 \geq 65岁者需 \geq 20 mmHg)。使用微气泡作为超声造影剂的对比增强经胸超声心动图(contrast enhanced transthoracic echocardiography)或^{99m}Tc标记的大颗粒聚合白蛋白(macroaggregated albumin)灌注扫描提示IPVD阳性有助于诊断^[53-54]。

陈述16 肝硬化PVT可发生于门静脉主干和/或门静脉左、右分支,伴或不伴肠系膜静脉和脾静脉血栓。急性症状性PVT可导致肠缺血,甚至肠坏死等严重不良结局;慢性PVT可导致门静脉闭塞或门静脉海绵样变。

证据等级:2级;推荐等级:强推荐;陈述同意率:98%

PVT是肝硬化的常见并发症,其年发生率为3%~17%。多数PVT起病隐匿,无明显症状;少数急性PVT可导致肠缺血,甚至肠坏死;慢性PVT可引起门静脉闭塞或门静脉海绵样变性,继发窦前性门静脉高压^[12]。门静脉血流速度降低、脾切除术导致局部血管损伤、原发和获得性易栓症导致的血液高凝状态,以及门静脉、腹腔和肠道炎症均是肝硬化患者发生PVT的危险因素^[12]。脾切除术是我国肝硬化患者发生PVT最常见的局部血管损伤因素,可使PVT风险增加10倍以上,开腹或腹腔镜脾切除术后PVT发生率约为22%^[55]。多普勒超声检查可用于PVT的初筛,灵敏度为89%~93%,特异度为92%~99%;增强计算机断层扫描(computed tomography, CT)和MRI检查有助于PVT的明确诊断^[56]。PVT的治疗方案取决于其分期、严重程度、范围、临床表现、门静脉高压并发症

和出血风险,以及随访期间血栓动态变化结局等。

陈述17 ACLF是在慢性肝病(包括肝纤维化和肝硬化)基础上,由各种诱因引起的急性或亚急性肝衰竭临床表现的综合征,可伴发多个器官功能衰竭。肝硬化AD患者是发生ACLF的高危人群。

证据等级:2级;推荐等级:强推荐;陈述同意率:98%

ACLF患者病死率高达50%,是肝硬化患者的主要死亡原因之一^[1,15,57-58]。我国ACLF定义为在慢性肝病(包括肝硬化和肝纤维化)基础上,由各种诱因引起的急性或亚急性肝衰竭临床表现的综合征,可伴发严重凝血功能障碍、3~4级肝性脑病、肾衰竭、呼吸衰竭和/或循环衰竭^[13]。AD常是ACLF的高危因素和首发临床表现。肝硬化患者发生AD后有3种不同类型的临床转归,其中25%~30%将发展至ACLF,25%~30%转归为不稳定失代偿期肝硬化(3个月内再次因AD入院),40%~50%转变为稳定失代偿期肝硬化;感染、大量饮酒、HBV再激活导致的急性肝损伤、乙型肝炎重叠其他嗜肝病毒感染、全身炎症反应加重,以及严重肝损伤是AD进展至ACLF的诱因^[59-60]。根据器官衰竭的数量可以将ACLF严重程度分为1~3级(1级为单器官衰竭,2级为2个器官衰竭,3级为 \geq 3个器官衰竭)。

陈述18 PHC是肝硬化的常见并发症,即使进行了有效的病因治疗,仍无法完全阻止肝癌发生。

证据等级:2级;推荐等级:强推荐;陈述同意率:100%

中国每年约有38.3万人死于PHC,占全球PHC死亡人数的51%^[14]。约70%的PHC在肝硬化基础上发生,尤其是HBV或HCV感染所致的肝硬化。有研究表明,代偿期肝硬化患者使用核苷(酸)类似物进行抗病毒治疗后,持续病毒抑制、病毒学突破、持续低病毒血症和未接受抗病毒治疗者PHC的年发病率分别为0.95%、2.18%、5.26%和4.10%,有效的抗病毒治疗能降低代偿期肝硬化患者PHC的发生率^[61]。但另有研究发现,即便是接受了有效的抗病毒治疗、血清HBV-DNA低于检测值下限的肝硬化患者PHC的5年累积发病率仍达3.2%^[62]。因此,虽然抗病毒治疗有助于阻止慢性乙型肝炎和慢性丙型肝炎进展为肝硬化,但是肝硬化一旦形成,即使采用规范的抗病毒治疗,仍有进展为PHC的风险。此外,当HBV或HCV感染与酒精性肝病或MAFLD并存时,PHC发生的风险升高^[16,18-20]。

5 肝硬化的诊断

陈述 19 肝硬化应依据肝功能减退和门静脉高压的临床表现、影像学和内镜检查、实验室检查结果等综合诊断,诊断困难者可行肝穿刺活体组织检查,同时应尽量进行病因筛查。

证据等级:1级;推荐等级:强推荐;陈述同意率:95%

失代偿期肝硬化常同时存在肝功能减退和门静脉高压的证据,临床诊断不难。代偿期肝硬化患者的临床表现多不典型,需要结合实验室检查、影像学检查和内镜检查等综合判断,必要时可行肝活体组织检查以明确诊断。完整的肝硬化诊断需包括病因、分期、肝功能分级和并发症^[1-2]。

肝硬化腹部超声、CT、MRI 典型表现包括体积改变(早期增大、晚期缩小),左右叶比例失常(右叶缩小、左叶和尾状叶增大),包膜呈波浪状或锯齿状、肝裂增宽,肝脏回声或密度信号不均匀,门静脉增宽,侧支循环扩张。肝脏瞬时弹性成像(transient elastography)利用超声技术测量探头振动发出的剪切波在肝组织中的传播速度,获取肝脏硬度值(liver stiffness measurement, LSM),从而反映肝纤维化程度。LSM 受病因、肝脏炎症和脂肪变性等影响,对显著肝纤维化、肝硬化的评估能力较强,但对轻度肝纤维化分期的评估准确性较差^[63-64]。磁共振弹性成像(magnetic resonance elastography)是近年来肝纤维化无创性诊断技术的研究热点,其诊断准确性高、稳定性好,对肝纤维化分期诊断效能较高,受肥胖、腹水等影响较小,但检查相对耗时、检查费用较高^[61]。天冬氨酸转氨酶-血小板比值指数(aspartate aminotransferase-platelet ratio index)和纤维化-4 指数(fibrosis-4 index)等血清学指标联合检测诊断肝硬化的灵敏度和特异度均较低,其判断肝纤维化、肝硬化的临界值也受病因等因素影响^[63-64]。

陈述 20 Child-Pugh 分级和终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分是评估肝硬化病情严重程度的常用指标。

证据等级:1级;推荐等级:强推荐;陈述同意率:99%

目前临床广泛应用的肝硬化病情严重程度评判指标为 Child-Pugh 分级和 MELD 评分^[2,8,65]。通常代偿期肝硬化为 Child-Pugh A 级,失代偿期肝硬化多为 Child-Pugh B 或 C 级。MELD 评分最初用于肝移植等

候队列的优先权评估,后续也用于终末期肝病预后评估。其公式为 $MELD=3.8 \times \ln[\text{胆红素}(\text{mg/dL}, 1 \text{ mg/dL}=17.1 \mu\text{mol/L})]+11.2 \times \ln(\text{INR})+9.6 \times \ln[\text{血清肌酐}(\text{mg/dL})]+6.4 \times (\text{病因:胆汁性或酒精性为0,其他为1})$ 。MELD 评分为 15~40 分的患者是肝移植的良好适应证。由于 MELD 评分系统并不考虑肝性脑病、出血等严重并发症对预后的影响,其中使用的血清肌酐、胆红素、INR 等指标易受非肝病因素的影响,仍有一定不足。

陈述 21 胃镜和 CT 检查是诊断和评估 EGV 的有效手段,胃镜检查是评估静脉曲张出血风险的金标准。

证据等级:2级;推荐等级:强推荐;陈述同意率:98%

胃镜检查是诊断肝硬化 EGV 的有效手段,更是评估 EGV 风险的金标准。胃镜检查应明确有无 EGV,曲张静脉宽度、部位,以及是否伴有红色征等出血风险因素。不伴 EGV 的肝硬化患者,每年新发 EGV 比例为 7%~8%,失代偿期肝硬化患者发生率更高,进展更快^[66-67]。因此,初次确诊肝硬化的患者均应常规行胃镜检查,以了解其是否存在 EGV 及其严重程度;无 EGV 的代偿期肝硬化患者每 2 年进行 1 次胃镜检查;轻度 EGV 患者每年进行 1 次胃镜检查。失代偿期肝硬化患者每半年至 1 年进行 1 次胃镜检查^[68]。胶囊内镜、CT、MRI 等无创检查也可用于 EGV 的诊断和评估。一项 Meta 分析表明,CT 识别食管静脉曲张的灵敏度和特异度分别为 89.6% 和 72.3%,识别胃静脉曲张的灵敏度和特异度分别为 95.5% 和 65.8%^[69]。此外,基于 CT 和 MRI 的影像组学方法被认为在 EGV 和高危 EGV 诊断评估方面具有一定的应用前景^[70]。

陈述 22 腹水实验室检查是明确腹水原因和性质的最主要方法。对新发腹水、不明原因腹水加重、腹水治疗效果不佳的患者均需行诊断性腹水检查。

证据等级:1级;推荐等级:强推荐;陈述同意率:100%

诊断性腹腔穿刺对于明确腹水性质和病因具有重要的临床意义。腹水细胞计数和细菌培养、总蛋白、血清-腹水白蛋白梯度(serum-ascites albumin gradient, SAAG)、肿瘤指标、腺苷脱氨酶(adenosine deaminase)等生物化学指标、结核抗体和细胞学检查对腹水鉴别诊断有较大价值^[4,9]。SAAG 为血清白蛋白与腹水白蛋白的差值,SAAG ≥ 11 g/L 提示门静脉高压性腹水,<11 g/L 提示非门静脉高压性腹水,诊断准确率可达 80%~

97%^[4,9]。需注意的是,SAAG \geq 11 g/L不能排除门静脉高压基础上并发腹水感染或肿瘤。SBP早期诊断主要依赖于腹水实验室检查。以腹水中性粒细胞计数 \geq 250/mm³诊断SBP的灵敏度、特异度和准确性分别为84%、93%和90%^[4,9]。细菌培养虽然并非诊断SBP所必需,但对指导治疗十分重要。所有SBP患者均应行腹水细菌培养和药敏试验。床边血培养瓶直接接种腹水(10 mL/瓶)分别送需氧和厌氧菌培养,可将细菌培养阳性率由40%提高至90%。对于治疗效果不佳的患者,有必要进行真菌检测^[4]。

陈述 23 肝硬化患者应积极筛查有无CHE。可根据检测目的、使用经验等选择肝性脑病心理学评分(psychometric hepatic encephalopathy score, PHES)、斯特鲁普(Stroop)试验等神经心理学测试方法。

证据等级:2级;**推荐等级:**强推荐;**陈述同意率:**98%

CHE严重影响患者日常生活和工作能力,降低患者生活质量,致使OHE发生率和病死率增高,因此,肝硬化患者应积极筛查是否存在CHE。主要检测方法包括神经心理学测试和神经生理学测试,后者已很少使用。常用的神经心理学检测方法包括PHES、斯特鲁普试验、可重复性成套神经心理状态测验(repeatable battery for the assessment of neuropsychological status)、控制抑制试验(inhibitory control test)、临界闪烁频率(critical flicker frequency)、连续反应时间及扫描测试等。临床上可根据检测目的、使用经验和方便性等选择PHES、斯特鲁普试验等单独或联合使用^[7,11,71]。

陈述 24 HVPg测定是诊断肝硬化门静脉高压的金标准,可用于门静脉高压治疗药物的疗效评价,但不适用于窦前性、窦后性门静脉高压和存在肝静脉间交通支或门静脉-下腔静脉分流的诊断。

证据等级:1级;**推荐等级:**强推荐;**陈述同意率:**98%

HVPg系肝静脉楔压与游离压之差,是目前诊断肝硬化门静脉高压和评价门静脉高压治疗药物疗效的金标准,对出血风险分层、治疗方案选择、预后评估等具有重要的指导价值。HVPg正常参考值范围为3~5 mmHg, >5 mmHg时即可诊断为门静脉高压。HVPg为5~10 mmHg时患者一般不出现门静脉高压的临床表现,称为亚临床门静脉高压或轻度门静脉高压;HVPg>10 mmHg时,患者发生静脉曲张和失代偿事件(如EGVB、腹水、肝性脑病)的风险明显增加,称为临

床显著门静脉高压 clinically significant portal hypertension, CSPH); HVPg \geq 12 mmHg是EGVB的高危因素; HVPg \geq 20 mmHg提示肝硬化急性EGVB的止血治疗失败率和死亡风险升高。治疗后HVPg<12 mmHg或较基线值降低>20%的患者为HVPg应答者,其出血风险显著下降^[3,5,72]。但需注意窦前性门静脉高压(特发性肝纤维化、PVT)、窦后性门静脉高压(巴德-基亚里综合征)或存在显著的肝内外门体分流时, HVPg不能准确反映门静脉压力。此外,近年来的研究表明, HVPg可能低估MAFLD相关失代偿期肝硬化患者的门静脉压力^[3]。我国学者研究认为,多模态影像人工智能无创诊断门静脉高压模型对CSPH具有良好的诊断性能和临床应用价值,值得进一步研究^[73]。

陈述 25 营养不良是失代偿期肝硬化患者死亡的独立危险因素,应积极评估肝硬化患者的营养状态。

证据等级:2级;**推荐等级:**强推荐;**陈述同意率:**98%

住院肝硬化患者中营养不良患病率为30%~66%,且随着肝硬化进展,营养不良发生率升高,程度加重^[74-75]。营养不良尤其是肌少症与肝硬化并发症发生相关,是失代偿期肝硬化患者死亡的独立危险因素。因此,肝硬化患者应积极应用量表化的工具进行营养筛查(nutritional screen)判断患者营养状态。对于体质量指数<18.5 kg/m²、Child-Pugh C级、肝衰竭者可直接判定为具有高营养不良风险,应进行营养评估^[74-75]。上臂围、上臂肌围、肱三头肌皮褶厚度临床应用最为方便和广泛;基于CT或MRI的第三腰椎骨骼肌指数(L3 skeletal muscle index, L3-SMI)可准确、客观地评价肌少症。国内基于健康体检人群数据建立了L3-SMI对中国人肌少症的诊断标准(男性<44.77 cm²/m², 女性<32.50 cm²/m²),并建立了基于肌少症等肌营养不良指标的预测模型用于营养和预后评估,值得在肝硬化患者中推广应用^[76]。

6 肝硬化的治疗

陈述 26 去除病因是最重要的肝硬化治疗措施。通过病因控制,尤其是乙型、丙型肝炎患者进行抗病毒治疗和酒精性肝硬化患者戒酒,可逆转部分患者的肝纤维化和肝硬化,或使部分失代偿期肝硬化患者向代偿期逆转。

证据等级:1级;**推荐等级:**强推荐;**陈述同意率:**100%

去除病因是治疗肝硬化最重要的措施^[77]。控制肝炎病毒感染,戒酒,以及治疗活动性自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)不仅有利于延缓肝硬化进展,在部分患者中甚至可逆转肝硬化,或使部分失代偿期肝硬化患者向代偿期逆转^[1,77]。一项替诺福韦治疗乙型肝炎的开放性研究中,96例肝硬化患者中有71例(74%)肝硬化发生逆转^[78]。针对HCV的直接抗病毒药物治疗也可使部分丙型肝炎肝硬化患者的肝功能得以改善、HVPg显著下降^[79-80]。在酒精性肝硬化的研究中,戒酒可使部分失代偿期患者向代偿期逆转,预后显著改善。糖皮质激素治疗可阻止部分活动性AIH进展并逆转部分患者的肝硬化。针对病因治疗后肝纤维化和肝硬化难以逆转的主要因素包括:病因未能完全去除、年龄>65岁、组织病理学检查显示肝内仍有炎症坏死活动、肝硬化晚期(Child-Pugh C级或MELD评分>20分、HVPg>16 mmHg、血清白蛋白<35 g/L)等^[29,81]。总体而言,病因治疗对于改善代偿期肝硬化患者的预后和预防失代偿效果较好,而失代偿期肝硬化患者从中受益相对较小^[1,15,77,82-83]。

陈述 27 保护肝细胞功能,抑制肝脏炎症、纤维化、血管新生是肝硬化临床治疗的重要策略。

证据等级:2级;推荐等级:强推荐;陈述同意率:96%

迄今为止临床上尚缺乏特异有效的抗肝纤维化药物。羟酮是肺纤维化治疗药物吡非尼酮的衍生物。我国学者报道羟酮与恩替卡韦联合治疗可改善部分HBV肝硬化患者的肝纤维化,且有5例患者发生肝硬化逆转,疗效显著优于恩替卡韦单药治疗组;但该研究纳入的肝硬化患者例数较少,羟酮在肝硬化患者中的疗效和安全性仍需进一步评估^[84]。甘草酸类制剂、水飞蓟素、多烯磷脂酰胆碱等药物均具有较好的抗炎、清除活性氧和自由基、促进肝细胞修复和再生的作用;熊去氧胆酸、丁二磺酸腺苷甲硫氨酸等对肝内胆汁淤积有一定疗效。利福昔明- α 晶型是一种肠道吸收极少的抗生素,国内研究发现800 mg/d利福昔明- α 晶型治疗6个月可降低失代偿期肝硬化总体并发症发生率,并可提高Child-Pugh C级患者生存率^[85-86]。多项回顾性及队列研究表明,他汀类药物可延缓肝硬化进展,降低门静脉压力,降低患者并发症发生率和病死率,提高总体生存率^[87-88];值得注意的是,较大剂量的他汀类药物(如辛伐他汀40 mg/d)在失代偿期肝硬化患者中毒性增加^[89]。因

此建议,Child-Pugh A级肝硬化患者如合并其他疾病,有他汀类药物的适应证,应鼓励其使用;Child-Pugh B级的患者应使用低剂量他汀类药物(如辛伐他汀最大剂量20 mg/d),并密切随访其肌肉和肝脏毒性^[3];鉴于对他汀类药物能否改善Child-Pugh C级患者预后尚存争议及其肝毒性风险,应严格限制Child-Pugh C级患者使用他汀类药物^[3,89]。此外,有研究表明,低分子肝素和利伐沙班等抗凝药物可以通过抑制肝内微血管血栓形成降低门静脉压力,抑制肝硬化进程,改善部分患者预后,新型抗凝药物在肝硬化患者中的使用值得进一步探索。上述抗凝药物目前主要用于合并PVT或有PVT和/或微血管血栓风险的患者,在Child-Pugh B和C级患者中的使用应仔细权衡利弊,其用法用量可参照肝硬化PVT的治疗。在抗凝药物使用过程中,需注意监测患者出血状况,定期检测凝血功能和血栓弹力图等^[24,90]。

陈述 28 肝硬化患者合并营养不良时建议能量摄入量为25~35 kcal·kg⁻¹·d⁻¹(1 kcal=4.184 kJ),蛋白质摄入量为1.0~1.5 g·kg⁻¹·d⁻¹,提倡增加进食频率,夜间加餐并适当补充膳食纤维、维生素和微量元素。

证据等级:2级;推荐等级:强推荐;陈述同意率:98%

肝硬化患者24 h总能量消耗约是健康人静息能量消耗的1.3~1.4倍。蛋白质摄入不足是肝硬化营养不良的重要因素,增加蛋白质摄入可避免负氮平衡,改善肝硬化患者预后。欧洲指南建议肝硬化患者能量摄入量为30~35 kcal·kg⁻¹·d⁻¹,蛋白质摄入量为1.2~1.5 g·kg⁻¹·d⁻¹,可减少肌少症发生。日本指南建议能量摄入量为25~35 kcal·kg⁻¹·d⁻¹,蛋白质摄入量为1.0~1.5 g·kg⁻¹·d⁻¹,且认为植物蛋白质的耐受性优于动物蛋白质。有研究发现给予CHE患者能量摄入30~35 kcal·kg⁻¹·d⁻¹、植物蛋白质摄入1.0~1.5 g·kg⁻¹·d⁻¹,OHE发生率并不增高,故CHE患者无需额外限制蛋白质摄入。严重OHE患者可酌情减少或短暂限制蛋白质的摄入,适当补充支链氨基酸,并尽早根据患者耐受情况逐渐增加蛋白质摄入至目标量。由于肝糖原储备不足,长时间饥饿易刺激肌糖原动员和脂肪酸氧化,增加肌少症发生风险。因此,推荐肝硬化患者增加进食频率,将每日摄入能量和蛋白质等营养素分至4~6次小餐(三餐+3次加餐,包含夜间加餐);同时适当补充膳食纤维、维生素和微量元素^[1-2,74-75]。

陈述29 肝硬化腹水患者应适度限制钠的摄入(85~120 mmol/d,相当于5.0~6.9 g/d食盐),避免极端限钠(<40 mmol/d)。除非出现中、重度稀释性低钠血症(血钠<125 mmol/L),肝硬化腹水患者一般不需要限制水的摄入。

证据等级:2级;推荐等级:强推荐;陈述同意率:98%

目前尚无证据表明预防性限钠可使从未出现腹水的肝硬化患者受益,因而不推荐对从未出现腹水的肝硬化患者预防性限钠。肝硬化腹水患者应适度限钠摄入(85~120 mmol/d,相当于5.0~6.9 g/d食盐)^[1,25],可改善部分患者尤其是初发患者的腹水症状。极度限钠(<40 mmol/d)并不可取,可能导致食欲下降、营养不良、利尿剂诱发的低钠血症和肾功能衰竭风险增高。当血钠<125 mmol/L时应适当限制液体摄入量(<1 000 mL/d),以预防血钠进一步下降。对于伴有危及生命的低钠血症(血钠<120 mmol/L)和将在数天内接受肝移植手术的严重低钠血症患者,可适当补充高渗氯化钠溶液;但应控制补钠速度,使血钠上升速度 $\leq 12 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,且症状改善后,应立即停止补充高渗氯化钠溶液,以免加重钠水潴留,导致腹水和水肿恶化^[1]。

陈述30 利尿剂是肝硬化腹水的一线治疗药物,可采用螺内酯单药、螺内酯与呋塞米或托拉塞米联合治疗。常规利尿剂治疗效果不佳的2或3级腹水可以考虑托伐普坦治疗。

证据等级:2级;推荐等级:强推荐;陈述同意率:98%

利尿是肝硬化腹水的一线治疗方案,鉴于RAAS激活导致的钠水潴留在肝硬化腹水中的重要作用,醛固酮拮抗剂螺内酯是腹水单药治疗的一线利尿药物^[4]。虽然90%的患者最终需要联合治疗,但初始利尿治疗应采用序贯治疗还是联合治疗,即先单独使用螺内酯还是联合使用袢利尿剂,相关研究的结论并不一致^[91-92]。在一项仅纳入初发且肾功能良好的肝硬化腹水患者的研究中,序贯治疗与联合治疗的应答率、腹水改善速度和利尿剂相关不良反应发生率相当^[91]。另一项纳入较多复发性腹水患者的研究发现,联合治疗改善腹水更为迅速,且高钾血症发生率显著降低^[92]。首次发生腹水的患者可选择螺内酯单药治疗(起始剂量40~100 mg/d)。对于长期、反复发作腹水的患者,可采用呋塞米(起始剂量40 mg/d)联合螺内酯(起始剂量

100 mg/d)的治疗方案。应答不佳时,可逐步加量(每3 d呋塞米增加40 mg/d、螺内酯增加100 mg/d),直至最大剂量(呋塞米160 mg/d、螺内酯400 mg/d)^[1]。我国也有学者建议联合用药采用起始剂量呋塞米20~40 mg/d联合螺内酯40~80 mg/d,每3~5 d按1:2比例增加两种药物剂量,直至呋塞米80 mg/d、螺内酯160 mg/d^[9]。监测尿钠/尿钾有助于调整利尿剂剂量,当尿液中钠钾比 ≤ 1 提示利尿不足,应考虑增加利尿剂^[1]。有小规模、随机、双盲、交叉试验表明,托拉塞米的利尿效果较呋塞米更强,故对呋塞米应答不佳的患者可更换为托拉塞米治疗^[93]。为避免血容量下降导致肾损伤,有或无外周水肿的患者体质量降低分别应 $\leq 1.0 \text{ kg/d}$ 和 0.5 kg/d 。开始利尿治疗后,应定期监测电解质,一旦腹水得到控制,利尿剂应逐步减量至最低有效剂量。发生严重低钠血症(血钠<125 mmol/L)、AKI、肝性脑病恶化或严重肌肉痉挛时,应立即停用利尿剂。血钾 $>6 \text{ mmol/L}$ 时应停用螺内酯;血钾 $<3 \text{ mmol/L}$ 时应停用呋塞米^[1-2,28]。血管加压素V2受体拮抗剂托伐普坦等对于改善低钠血症和控制腹水有一定的疗效^[94],但并不能改善失代偿期肝硬化患者预后,甚至会增高患者全因死亡率^[95],建议该类药物仅限于在血钠<125 mmol/L的严重高容量性低钠血症患者中应用。国内推荐托伐普坦的应用指征为常规利尿剂治疗应答差的2或3级腹水和复发性腹水患者^[9]。长期使用托伐普坦存在肝毒性,需予以重视。

陈述31 腹腔穿刺大量放腹水是顽固性腹水的常用治疗方法,同时应输注白蛋白扩充血容量;特利加压素是治疗顽固性腹水的有效药物。当大量放腹水治疗无效时,应考虑TIPS治疗。

证据等级:2级;推荐等级:强推荐;陈述同意率:96%

治疗性腹腔穿刺放腹水在消除肝硬化腹水、减少并发症和缩短住院时间等方面明显优于单独利尿治疗^[4]。腹腔穿刺大量放腹水指单次穿刺放腹水量 $> 5 \text{ L}$ 。目前推荐大量放腹水作为3级腹水和顽固性腹水患者的一线治疗方案^[4]。由于大量放腹水并不能改善钠水潴留,因此,在大量放腹水后应给予小剂量利尿剂防止腹水重积聚。为防止大量放腹水导致腹腔穿刺术后循环衰竭(post-paracentesis circulatory dysfunction, PPCD),大量放腹水后需予以扩容治疗。多项研究表明,白蛋白的疗效和安全性均优于其他人造扩容剂,故提倡大量放腹水患者输注白蛋白(每抽取1 L腹水补充

白蛋白4~10 g)^[4]。关于补充白蛋白的时机,目前并无明确证据,根据经验多建议在大量放腹水即将结束时缓慢滴注,以免加重循环负荷。新鲜血浆具有扩容和补充凝血因子等作用,也可作为扩容剂的选择之一。一项系统综述表明,特利加压素可有效预防无HRS的肝硬化腹水患者大量放腹水后发生PPCD,改善顽固性腹水患者的血流动力学、腹水严重程度和肾功能,故也可用于顽固性腹水的治疗^[96]。但特利加压素目前主要用于短期治疗,近期一项研究探讨了特利加压素居家持续给药的可能性,共23例难治性腹水、肝性胸水和HRS患者接受了平均50 d(最长437 d)的治疗,结果提示该给药方案能大幅减少大量放腹水次数,改善部分患者的肾功能和MELD评分,未出现严重不良事件,因此,未来有必要探讨特利加压素在顽固性腹水患者中的优化给药方式和疗程^[97]。与大量放腹水比较,TIPS术后3~12个月内,肝硬化腹水复发率明显降低,患者营养状况和生活质量有所改善^[98-99]。因此,对于需要频繁(1年内3次以上)进行大量放腹水或大量放腹水治疗效果不佳的顽固性腹水患者,应考虑行TIPS。Child-Pugh评分>11分的患者TIPS术后并发症增加,需审慎评估后进行^[1,3]。

陈述 32 EGVB一级预防首选NSBB,对于出血风险较大的中、重度EGV,NSBB无效、不耐受或依从性差的患者可采用内镜治疗。二级预防推荐使用NSBB联合内镜治疗或TIPS治疗。

证据等级:2级;推荐等级:强推荐;陈述同意率:93%

NSBB与内镜下曲张静脉套扎术(endoscopic variceal ligation, EVL)预防高危EGV首次出血疗效相当,但EVL不能降低门静脉压力,对肝硬化其他并发症无预防或治疗作用,且EVL治疗后可能出现继发溃疡出血等并发症,故EGVB一级预防首选NSBB。当患者对NSBB无效、不耐受或依从性差时,可采用EVL^[6,10]。目前对于无高危EGV的代偿期肝硬化患者是否需要一级预防尚存在争议。既往研究认为NSBB或许不能使上述患者受益,但一项发表于2019年的研究发现,在合并CSPH的代偿期肝硬化患者中,即便没有高危静脉曲张,NSBB治疗应答(HVPG下降>10%)仍能延缓失代偿事件(尤其是腹水)的发生^[100],故仍需探索根据HVPG指导门静脉高压和EGV治疗^[6,10]。对于中、重度EGV,以及出血风险较大(Child-Pugh B、C级或红色征阳性)的肝硬化患者,也可考虑选择EVL进行一级

预防^[6,8,10]。与单独NSBB或EVL、内镜下注射硬化剂或组织黏合剂相比较,联合治疗可显著降低再出血风险,故推荐使用NSBB联合内镜治疗作为EGVB二级预防方案^[3,6,10]。HVPG对于EGVB治疗方案的选择具有指导价值,NSBB治疗后若HVPG<12 mmHg和/或较基线水平降低至少10%,再出血风险、腹水发生率及病死率均显著下降^[3]。HVPG≥20 mmHg者NSBB+EVL疗效不佳,应考虑早期(EGVB发生72 h内,24 h内最佳)进行TIPS。然而,由于HVPG在我国尚未广泛开展,目前仅建议有条件的医疗单位根据HVPG应答情况调整和指导治疗^[72]。

普萘洛尔仍是目前临床最常用的NSBB,但血流动力学应答率有限(33%~50%)^[3,10,100]。相较于前一代的NSBB,卡维地洛除作用于心脏和外周 β_1 、 β_2 肾上腺素能受体,降低心输出量和内脏血流量外,还作用于 α_1 受体,降低门静脉-侧支循环阻力和肝内阻力,具有更好的降门静脉压力效果。给予6.25~12.50 mg/d卡维地洛治疗并维持患者收缩压≥90 mmHg是安全的,可改善肝硬化腹水患者的生存率,对50%以上普萘洛尔无应答的患者仍具有较好的疗效^[101]。因NSBB停药后EGVB、感染及HRS发生风险和病死率均显著升高,故NSBB开始使用后不能随意撤停。关于顽固性腹水患者是否应接受NSBB存在争议,不同研究结果迥异。目前认为,对于依从性差、收缩压<90 mmHg、血清肌酐>1.5 mg/dL、血钠<130 mmol/L、伴有SBP或脓毒血症的顽固性腹水患者,NSBB应该减量或暂时停用^[3,48,102]。

陈述 33 如肝硬化患者出现急性上消化道出血,应及时给予补液扩容治疗。急性EGVB或门静脉高压性胃肠病出血,应给予生长抑素及其类似物或特利加压素治疗,同时使用抗生素。

证据等级:2级;推荐等级:强推荐;陈述同意率:93%

肝硬化患者出现急性上消化道出血的常见原因包括EGVB、门静脉高压性胃病(portal hypertension gastropathy, PHG)、消化性溃疡等。EGVB一旦临床确诊(无论有无内镜检查结果)应立即补液扩充容量,并给予生长抑素(起始静脉注射250 μ g,后予250 μ g/h微泵静脉滴注,最高剂量可至500 μ g/h)或奥曲肽(起始静脉注射50 μ g,后予50 μ g/h微泵静脉滴注)或特利加压素(前48 h每4 h予2 mg,后每4 h予1 mg),连续治疗3~5 d,同时使用抗生素治疗^[1,3,5,48]。PHG和门静脉高压性肠病(portal hypertensive enteropathy)急

性出血患者可借鉴EGVB治疗方案,使用生长抑素类药物或特利加压素治疗,并使用抗生素。EGVB或门静脉高压性胃肠病急性出血时若出血量大,需考虑限制性输血策略,血红蛋白<70 g/L时应予以输血,输血治疗的血红蛋白目标值为70~90 g/L。

陈述34 肝硬化患者发生急性EGVB,如生命体征稳定,推荐尽早(出血后12~24 h)行内镜检查和治疗,同时注意气道保护。三腔二囊管压迫止血可用于内镜和TIPS治疗前的桥接治疗。

证据等级:2级;**推荐等级:**强推荐;**陈述同意率:**93%

肝硬化患者发生急性上消化道出血,一旦生命体征稳定,应尽早行内镜检查和治疗,以明确出血病因,控制出血并尽可能使静脉曲张消失或减轻,以预防再出血。内镜诊治时应注意气道保护,气管插管和重症监护病房治疗可提高急诊内镜的治疗效果和安全性。内镜治疗方法包括EVL、硬化剂注射等,钳夹法或组织黏合剂注射可用于治疗胃静脉曲张出血。应根据医院现有的技术条件和医师经验选择适宜的内镜治疗方法^[6]。关于内镜诊治时机,建议在血流动力学稳定的情况下,在EGVB发生12~24 h接受急诊内镜诊治^[1,3,5,10,103]。对于EGVB,必要时可根据操作者经验和医院条件行多次内镜止血治疗。患者生命体征不平稳,无条件行急诊内镜、TIPS等治疗,或其他治疗效果不佳时,可采用三腔二囊管压迫止血作为桥接治疗,使用三腔二囊管治疗时应注意每12~24 h适当放气减压。

陈述35 TIPS可作为部分门静脉高压出血患者的一线治疗方案,亦可用于预防再出血,治疗复发性、顽固性腹水和顽固性肝性胸水。

证据等级:2级;**推荐等级:**强推荐;**陈述同意率:**98%

经药物和内镜不能控制的活动性EGVB和再出血患者,建议尽早行TIPS。若EGVB患者具备以下任意1项:Child-Pugh B级(评分为8~9分)且内镜治疗后仍有活动性出血、Child-Pugh C级(评分为10~13分)、MELD评分为19~30分、HVPG≥20 mmHg,应考虑在72 h内(24 h内最佳)行TIPS^[3]。Child-Pugh评分≥14分的肝硬化患者,或者MELD评分>30分且血乳酸>12 mmol/L的EGVB患者,行TIPS治疗无临床获益,除非短期内有肝移植计划,否则不推荐行TIPS。TIPS推荐作为预防EGV再出血的二线方案,用于NSBB联合内镜治疗预防失败的患者。对于伴有复发性腹水、

HVPG≥20 mmHg、门静脉主干血栓范围占管腔面积50%以上的患者,可优先考虑TIPS作为预防再出血方案;对于合并粗大胃肾分流的2型EGV和1型孤立性胃静脉曲张患者,推荐TIPS联合栓塞或球囊导管辅助逆行静脉栓塞术(balloon-occluded retrograde transvenous obliteration, BRTO)治疗^[3,104-105]。TIPS是治疗复发性腹水的有效手段,也可作为顽固性腹水患者大量放腹水联合白蛋白输注的替代治疗。对于Child-Pugh评分<11分、总胆红素<50 mmol/L和血清肌酐<168 mmol/L的顽固性腹水患者,应优先考虑TIPS治疗^[3,106]。此外,还推荐将TIPS用于药物治疗无效、需反复胸腔引流缓解症状的顽固性肝性胸水的治疗^[3,107]。

陈述36 临床拟诊或确诊SBP后,应立即给予经验性抗生素治疗,治疗48 h后应答不佳者应考虑再次腹腔穿刺以评估疗效,并根据腹水常规检查和药敏试验结果调整治疗方案。预防SBP的发生或复发可选用诺氟沙星或利福昔明。

证据等级:2级;**推荐等级:**强推荐;**陈述同意率:**100%

SBP患者应立即给予经验性抗生素治疗,并根据SBP感染来源(社区获得性或医院获得性感染)、严重程度和当地微生物学调查结果调整抗生素应用方案^[3-4,9],常用药物包括在腹水中浓度较高的第三代头孢类药物,或阿莫西林克拉维酸、诺氟沙星、氧氟沙星等。SBP疗程≥5 d。症状典型的患者接受抗生素治疗后若症状明显减轻则无需复查腹水;如经验性使用抗生素48 h后症状体征仍无减轻的患者,建议再次抽取腹水进行实验室检查。若腹水中性粒细胞计数<250/mm³,且细菌培养阴性,表明抗生素有效,可继续使用;腹水中性粒细胞计数下降<25%,提示抗生素不敏感,需更换抗生素治疗;若腹水细菌培养和药敏试验结果回报,应根据结果调整抗生素^[3-4,9]。对于曾经发生过SBP的患者,建议使用抗生素预防SBP复发^[4]。此外,国外指南推荐对腹水总蛋白较低且伴有肾损伤[血清肌酐≥1.2 mg/dL、血尿素氮≥25 mg/dL(1 mg/dL=0.357 mmol/L)或血钠<130 mmol/L]或严重肝功能减退(Child-Pugh评分≥9分且血清总胆红素>3 mg/dL)等SBP高危患者给予抗生素预防SBP,但疗程尚不确定^[4]。理想的抗生素应具备安全、有效、经济、胃肠道浓度高等特征,诺氟沙星或利福昔明均能抑制肠道细菌移位,减轻炎症反应,有效预防SBP复

发;利福昔明较诺氟沙星肠道吸收更少,更不容易诱导耐药。有研究显示,与单用诺氟沙星相比,单用利福昔明或利福昔明与诺氟沙星交替给药在高危患者中预防SBP初次发作效果更佳^[108]。此外,也有研究发现利福昔明在曾发生SBP的患者中预防SBP复发的疗效优于诺氟沙星^[109]。

陈述 37 肝性脑病防治的首要措施是去除诱因,乳果糖、利福昔明、拉克替醇是肝性脑病防治的一线用药。

证据等级:2级;推荐等级:强推荐;陈述同意率:100%

90%以上肝性脑病存在诱发因素。去除诱因是肝性脑病治疗的基础,也是最有效的治疗措施^[34-35]。乳果糖、拉克替醇和利福昔明- α 晶型在治疗肝性脑病和预防复发方面均显示出良好疗效。有研究认为利福昔明- α 晶型联合乳果糖治疗肝性脑病的效果优于单用乳果糖^[110-112]。天冬氨酸-鸟氨酸通过促进肝脏鸟氨酸循环和谷氨酰胺合成降低血氨水平,可作为替代治疗或与乳果糖、利福昔明等联合使用^[113]。益生菌、益生元和合生元等微生态制剂,可以改善肠道菌群、减少肠道细菌移位并减轻内毒素血症和高动力循环,同时改善肠上皮细胞的营养状态、降低肠黏膜通透性,减轻肝脏的炎症和氧化应激,增加肝脏的氨清除,也可用于肝性脑病的防治^[114]。对于合并显著自发性门体分流的肝硬化肝性脑病患者,可根据情况选用BRTO、弹簧圈辅助逆行静脉栓塞术(coil-assisted retrograde transvenous obliteration)、血管塞辅助逆行静脉栓塞术(plug-assisted retrograde transvenous obliteration)等方法栓塞粗大分流道^[115-116]。

陈述 38 肝硬化AKI一经诊断,必须立即排查和纠正诱因。特利加压素联合白蛋白输注是HRS一线治疗方案。

证据等级:2级;推荐等级:强推荐;陈述同意率:100%

AKI一经诊断,应立即排查诱因,停用利尿剂、NSBB、血管扩张剂、非甾体抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drug)和肾毒性药物,对于消化道出血或大量放腹水而扩容不足者应进行容量复苏,伴感染者予抗生素治疗。特利加压素联合白蛋白治疗可改善内脏动脉扩张,增加肾脏灌注,从而改善HRS-AKI肾功能和短期生存率,是目前的一线治疗方案^[4,117]。HRS-AKI对该方案的总体应答率为64%~76%,完全应答率

为46%~56%^[1,117-119]。特利加压素推荐用法为每4~6h静脉推注0.5~1.0mg,也可采用持续静脉滴注给药方式,由2mg/d起始并逐步增加剂量直至最大(12mg/d)。与间断大剂量给药比较,持续小剂量给药方案能减少总用药量,有助于降低心血管不良事件发生率^[118]。特利加压素的使用应维持至血清肌酐恢复至基线水平,疗程为14d或更长,需注意加强监测以避免停药后HRS-AKI早期复发^[4]。白蛋白推荐剂量为第1~2天予1g/kg,之后为40~50g/d^[1-2]。

陈述 39 长期氧疗可用于控制HPS导致的严重低氧血症。肝移植是HPS最有效的治疗方法。

证据等级:3级;推荐等级:强推荐;陈述同意率:98%

HPS很少自发缓解。有初步研究尝试使用己酮可可碱治疗HPS,但研究结果并不一致,且胃肠道不良反应较多^[120-121]。小样本研究发现大蒜素可改善HPS患者氧合,但有肝毒性报道^[122-123]。NSBB、抗生素、环氧合酶抑制剂、糖皮质激素、免疫抑制剂等药物对于HPS均未见明显疗效。尽管一项Meta分析发现12例HPS患者TIPS后9例氧合改善,但部分患者疗效无法持续^[124]。考虑到研究样本量很小,且TIPS可能有恶化高动力循环、加剧IPVD的风险,TIPS用于HPS治疗的证据尚不充分^[1]。长期氧疗是控制HPS严重低氧血症的主要方法,但其对于HPS的远期疗效和生存的影响不明确。肝移植可使85%伴有严重低氧血症的HPS患者完全逆转或显著改善,动脉氧分压<60mmHg的HPS患者应进行肝移植评估^[1]。合并严重低氧血症(动脉氧分压<45mmHg)的患者肝移植术后病死率增高;因此,推荐每6个月进行1次血气分析以帮助筛查需优先进行肝移植的患者。

陈述 40 扶正化瘀胶囊(片)、复方鳖甲软肝片、安络化纤丸等中药在抑制肝硬化进展,以及部分逆转肝纤维化进程中具有独特的优势。加强中药质量控制、开展大规模多中心临床研究确认其辨证施治方案有助于推进中医药在肝硬化治疗中的临床应用。

证据等级:3级;推荐等级:强推荐;陈述同意率:89%

国内较多研究认为一些中成药单体和方剂具有较好的抗肝纤维化和治疗肝硬化及其并发症的效果。扶正化瘀胶囊(片)、复方鳖甲软肝片、安络化纤丸等不同中药组方制剂,可通过抑制HSC活化、保护肝细胞损伤、调节ECM代谢等延缓不同病因导致的肝纤

维化;抗病毒药物联合中药治疗可缓解HBV所致肝纤维化,减少肝癌发生^[125-127]。进一步研究中药抗肝纤维化的药理机制与活性物质基础,建立长期队列观察其对肝硬化结局的影响,选择针对性强的中药配方治疗不同证型的肝纤维化患者,或同一肝纤维化患者在不同阶段选择不同证型药物,仍然是中医、中药治疗肝硬化的重要研究方向。

陈述41 肝移植是失代偿期肝硬化的最终治疗手段,当失代偿期肝硬化患者发生EGVB、顽固性腹水、HRS、HPS、肝性脑病反复发作、ACLF或出现PHC时,应该纳入肝移植评估。

证据等级:2级;推荐等级:强推荐;陈述同意率:100%

各种原因导致的失代偿期肝硬化是肝移植最重要的适应证。当失代偿期肝硬化患者发生EGVB、顽固性腹水、HRS、HPS、肝性脑病反复发作,以及ACLF时,均应进行肝移植评估。推荐根据MELD评分进行肝移植供肝优先分配^[1-2]。对于PHC患者,我国《原发性肝癌诊疗指南(2022年版)》^[14]推荐单个肿瘤长径<6.5 cm,或多个肿瘤中最大者长径<4.5 cm且所有肿瘤长径总和<8 cm者可考虑肝移植。肝移植是HRS患者的最佳治疗方案,持续性HRS-AKI或存在显著CKD的HRS患者,可考虑肝肾联合移植。

7 肝硬化的预后与慢病管理

陈述42 肝硬化是慢性进展性疾病状态。经有效的病因治疗和规范的药物、内镜、介入等干预,肝硬化患者病情可在较长时间内维持稳定,部分患者甚至可发生肝硬化逆转或再代偿。

证据等级:2级;推荐等级:强推荐;陈述同意率:92%

肝硬化为慢性进展性疾病,过去认为多数患者预后不佳。高Child-Pugh分级或高MELD评分、高HVPG、高龄、合并PHC是肝硬化患者预后不良的主要危险因素^[3-4,8,63]。针对代偿期肝硬化患者,国内学者利用LSM、血小板计数、白蛋白、静脉曲张等指标建立CHESS-SAVE评分,该评分对失代偿事件具有较好的预测价值^[128]。近年来,经有效的病因治疗和规范的药物、内镜、介入等干预,患者病情可在较长时间内保持稳定;即使是失代偿期肝硬化患者,也可处于稳定失代偿状态,在相当长的时间内不发生AD,部分患者甚至可出现再代偿或肝硬化逆转^[1,78-80]。

陈述43 肝硬化应纳入慢病管理,对患者进行定期随访以了解肝功能、静脉曲张和并发症情况,并筛查PHC。

证据等级:2级;推荐等级:强推荐;陈述同意率:95%

将肝硬化纳入慢病管理,对患者进行定期随访监测,及时发现并处理并发症,可显著改善患者预后。建议对肝硬化患者每3个月至半年进行定期随访以了解肝功能状况,包括血常规、肝脏生物化学指标、凝血功能、LSM测定等。定期进行超声和胃镜检查明确肝脏形态变化、门静脉高压和血栓状况,了解EGVB风险。同时,应根据病情进行营养评估和并发症筛查。抗病毒治疗获得持续病毒学应答的乙型或丙型肝炎肝硬化患者,以及丙氨酸转氨酶正常的非病毒性肝硬化患者为PHC的中危人群,建议每年进行甲胎蛋白和超声检查筛查PHC。未经抗病毒治疗或抗病毒治疗后仍存在低病毒血症的乙型或丙型肝炎肝硬化患者为PHC高危人群,建议至少每半年进行1次甲胎蛋白和超声检查。PHC极高危人群包括(1)出现最大径为1~2 cm肝结节或病理学检查结果为低级别和/或高级别不典型增生结节的肝硬化患者;(2)伴最大径为<1 cm肝硬化结节的乙型或丙型肝炎肝硬化患者;(3)伴糖尿病或一级亲属有肝癌家族史,且未接受抗病毒治疗或抗病毒治疗后仍有低病毒血症的乙型或丙型肝炎肝硬化患者。PHC极高危人群应每3个月进行1次甲胎蛋白和超声检查^[129]。增强CT和多模态MRI评估肝脏大小形态变化和肝硬化进展,以及筛查PHC的效果均优于超声检查,多模态MRI对最大径≤2 cm PHC的诊断能力优于增强CT,推荐用于PHC高危、极高危人群的筛查^[14]。

执笔专家:林勇[海军军医大学第二附属医院(上海长征医院)消化内科],曾欣(同济大学附属东方医院消化内科),胡平方[海军军医大学第二附属医院(上海长征医院)消化内科]

专家组成员(按姓氏笔画排序):丁惠国(首都医科大学附属北京佑安医院肝病消化中心),王小众(福建医科大学附属协和医院消化科),王凤梅(天津市第三中心医院肝内科),王吉耀(复旦大学附属中山医院消化内科),王江滨(吉林大学中日联谊医院消化内科),王拥军(首都医科大学附属北京友谊医院消化科),马雄

(上海交通大学医学院附属仁济医院消化内科,上海市消化疾病研究所),田德安(华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科),任晓非(安徽医科大学第一附属医院消化内科),刘玉兰(北京大学人民医院消化内科),刘杰(复旦大学附属华山医院消化内科),刘梅(华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科),祁小龙(东南大学附属中大医院门静脉高压中心),祁兴顺(解放军北部战区总医院消化内科),许国强(浙江大学医学院附属第一医院消化内科),许建明(安徽医科大学第一附属医院消化内科),杨长青(同济大学附属同济医院消化内科),杨妙芳(解放军东部战区总医院消化内科),杨玲(华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科),李良平(四川省医学科学院四川省人民医院消化科),李海(上海交通大学医学院附属仁济医院消化内科),李弼民(南昌大学第一附属医院消化内科),吴浩(四川大学华西医院消化内科),邹晓平(南京大学医学院附属鼓楼医院消化科),沈锡中(复旦大学附属中山医院消化内科),张国(广西壮族自治区人民医院消化内科),张春清(山东省立医院消化内科),张修礼(解放军总医院第一医学中心消化内科),张莉(北京大学第三医院消化科),陆伟(天津医科大学肿瘤医院),陆伦根(上海交通大学医学院附属第一人民医院消化内科),陆翠华(南通大学附属医院消化内科),陈东风[解放军陆军特色医学中心(重庆大坪医院)消化内科],陈立刚(厦门大学附属中山医院消化内科),陈旻湖(中山大学附属第一医院消化内科),陈岳祥[海军军医大学第二附属医院(上海长征医院)消化内科],林勇[海军军医大学第二附属医院(上海长征医院)消化内科],范建高(上海交通大学医学院附属新华医院消化内科),周新民(空军军医大学第一附属医院消化内科),周璐(天津医科大学总医院消化科),胡平方[海军军医大学第二附属医院(上海长征医院)消化

内科],钟碧慧(中山大学附属第一医院消化内科),姜海行(广西医科大学附属第一医院消化内科),姚冬梅(河北医科大学第二医院消化内科),夏君(宁波诺丁汉大学宁波诺丁汉 GRADE 中心),徐有青(首都医科大学附属北京天坛医院消化内科),徐严(吉林大学中日联谊医院消化内科),徐毅(浙江中医药大学附属第一医院消化内科),高艳景(山东大学齐鲁医院消化内科),唐承薇(四川大学华西医院消化内科),诸葛宇征(南京大学医学院附属鼓楼医院消化科),舒慧君(中国医学科学院/北京协和医学院/北京协和医院消化内科),曾欣(同济大学附属东方医院消化内科),曾维政(解放军西部战区总医院消化内科),谢渭芬[海军军医大学第二附属医院(上海长征医院)消化内科],虞朝辉(浙江大学医学院附属第一医院消化内科)

利益冲突声明: 专家组所有成员声明不存在利益冲突。



参考文献见二维码

收稿日期: 2023-06-25; 录用日期: 2023-07-08
本文编辑: 王莹

引证本文: Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association. Chinese consensus on clinical diagnosis and therapy of liver cirrhosis[J]. J Clin Hepatol, 2023, 39(9): 2057-2073.
中华医学会消化病学分会. 中国肝硬化临床诊治共识意见[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(9): 2057-2073.