

肝硬化

循证诊疗

张学海 主编

*E*vidence-Based Diagnosis and
Management of Cirrhosis



中国协和医科大学出版社

肝硬化循证诊疗

主 编 张学海

主 审 杜芳金

副 主 审 谢显伦 赵 谦 王德成

审核人员 刘贵献 黄建国

刘 波 杜来峰



中国协和医科大学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

肝硬化循证诊疗 / 张学海主编. —北京: 中国协和医科大学出版社, 2017. 6
ISBN 978 - 7 - 5679 - 0743 - 0

I. ①肝… II. ①张… III. ①肝硬变—诊疗 IV. ①R575. 2

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2016) 第 326898 号

肝硬化循证诊疗

主 编: 张学海

责任编辑: 王朝霞

出版发行: 中国协和医科大学出版社

(北京东单三条九号 邮编 100730 电话 65260431)

网 址: www.pumcp.com

经 销: 新华书店总店北京发行所

印 刷: 北京新华印刷有限公司

开 本: 889 × 1194 1/16 开

印 张: 48. 75

字 数: 1120 千字

版 次: 2017 年 6 月第 1 版

印 次: 2017 年 6 月第 1 次印刷

定 价: 160.00 元



ISBN 978 - 7 - 5679 - 0743 - 0

(凡购本书, 如有缺页、倒页、脱页及其他质量问题, 由本社发行部调换)

序 一



肝硬化是各种慢性肝脏疾病的共同结局，其病因繁多、发病机制复杂，早期无特异临床表现，晚期并发症多且较严重。过去几十年来，在肝硬化病因及并发症诊疗方面取得了激动人心的进展。以乙型肝炎、丙型肝炎相关肝硬化为例，有效的抗病毒治疗不仅彻底改变了肝硬化不可逆转的观念，而且可使部分失代偿期肝硬化重新回到代偿期，即所谓失代偿期肝硬化的“再代偿”（recompensation）。生化、影像及内镜技术的飞速发展也极大地促进了肝硬化并发症诊疗水平的提高。尽管如此，如何及时诊断出早期肝硬化，如何有效处理晚期肝硬化的各种并发症，仍是临床医师面临的严峻挑战。

为帮助临床医生尽快全面了解和掌握肝硬化诊疗的基本知识和最新进展，我的大学校友和学长张学海医生参考大量有关肝硬化诊疗的原始文献、指南、共识或专家意见，终于编撰成《肝硬化循证诊疗》一书。此书的四个部分涵盖了肝硬化相关的主要临床问题：①基础篇，全面阐述了有关肝纤维化、门静脉高压、高动力循环综合征及肝病预后评估的各种技术和方法；②病因篇，包括了 HBV、HCV、NASH、ALD、AIH、PBC、PSC、BCS 等相关肝硬化诊疗进展；并对相应的病因治疗做了详细介绍；③并发症篇，对肝硬化的 20 种常见并发症的发生机制、防控对策进行了深入讨论，并提出循证诊疗推荐意见；④外科篇，对外科相关的肝损伤，TIPS 和肝移植技术进展作了全面综述。

正如其名称所示，本书的最大特点是“循证”。作者参阅了 4600 多篇文献，以大量数据和图表深入浅出地阐释基本概念，在深度分析高质量证据的基础上介绍相关推荐意见。我相信，本书内容不仅有助于解决临床实际问题，而且有助于培养年轻医生的循证医学理念。因此，我谨以个人名义向广大消化、肝病、传染病等相关专业的同道推荐这本内容丰富、特点鲜明的专业参考书。

贾继东

贾继东 主任医师，教授
首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心主任
国家消化系统疾病临床医学研究中心副主任
中华医学会肝病学会 前任主任委员
亚太肝病学会（APASL）2009～2010 年主席
国际肝病学会（IASL）2015～2016 年主席

2015 年 10 月 8 日

序 二



慢性肝脏疾病无论原因如何，都有炎症的存在。炎症的持续存在，本来是机体排除病因、促进修复的一个重要组成部分，但如果炎症迁延不愈，释放的炎性介质会激发处于静止状态的肝星形细胞，使之激活、转化、增殖、分泌，过量的细胞外基质在肝脏中的沉积，形成肝脏纤维化，甚至是肝硬化，导致终末期肝病的各种表现，甚至是临床死亡。失代偿期肝硬化患者面临的不仅仅是肝脏疾病，往往会伴有多脏器的疾病，临床治疗效果不满意，因此，从慢性肝病的早期就要注重肝纤维化、肝硬化的防治研究，具有很重要的意义。

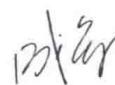
中国无疑是病毒性肝炎患者数目居多，也是引起肝纤维化、肝硬化的主要疾病类型。随着抗乙型肝炎病毒（HBV）核苷（酸）类似物的广泛使用，乙型肝炎的抗病毒治疗已经取得了阶段性成果，虽然还不能有效地清除体内的病毒，但是可抑制病毒的复制，延缓疾病进展。近期由于针对丙型肝炎病毒（HCV）的直接抗病毒药物（DAAs）的上市，能够在短期内清除体内的 HCV，因此，抗病毒治疗迎来了显著的进展。虽然 HBV 和 HCV 抗病毒治疗取得了决定性的进展，但既往体内病毒感染引发的炎症瀑布反应，是不是因为抗病毒治疗奏效而“戛然而止”？这个观点还有待于进一步考证。但至少目前还不能说由于抗病毒治疗有效而完全解决了肝脏疾病的进展。肝纤维化和肝硬化的进展是不是完全可以解决？还需要积累更多的临床证据。关于非感染性肝脏疾病，有些发病机制不太清楚，或者对机制有些了解，但治疗效果欠佳，控制肝脏炎症的效果并不总是满意的。因此，这些肝病患者的肝纤维化、肝硬化的问题更应引起关注。

近年来由于细胞和分子生物学的研究进展，特别是组学研究的进步，使我们对于肝纤维化和肝硬化的发生机制有了更多的认识。除了转化生长因子 β (TGF β)、血小板衍生生长因子 (PDGF) 等炎症因子对于星状细胞的调节之外，对 NS5A 蛋白负向调节星形细胞及以 NS5A 蛋白为靶基因的治疗探索，为肝纤维化和肝硬化的治疗探索了新的方向。但肝纤维化和肝硬化的治疗，除了国内使用的一些中药复方制剂，目前还缺乏有效的“西药”。我和上海的陆伦根教授一起领导全国羟酮治疗肝纤维化的 II 期注册临床研究还在进行中，但国际上还没有批准上市的药品。因此，关于肝纤维化和肝硬化的基础与临床研究，新药的研究，显得十分迫切。

仰望星空的同时，也要脚踏实地。一方面我们对于未来肝纤维化的研究进行关注，但对目前大量的肝硬化患者来说，临床治疗的需求也很迫切。因此，如何利用目前关于肝硬化的最新知识，合适地处理好临床治疗问题，就显得很有难度了。我国著名肝病学家张学海主任医师是我多年的朋友，他将积累了很长时间的关于肝纤维化和肝硬化的临床经验，博采众长，通读这个领域最为先进的研究进展，写就了

这本专著，是现阶段这一领域的最权威的诠释，这本专著的出版一定会极大地推动我国肝纤维化和肝硬化的研究和临床进展。通读全稿，爱不释手，愿意推荐给全国肝病同行作为参考。希望更多的年轻肝病医生加入这一领域，共同攻关，早日找到治疗肝硬化的有效药物和方法。

是为序。

 博士、教授

2017 年元旦，北皋

前言



过去30年全球肝硬化（LC）死亡人数从1980年67.6万上升至2010年超过100万，占同期全球死亡人数百分比从1.54%升至1.95%。并导致三千一百万患者残疾及其双倍数量的LC患者处于半残疾病态。另有研究显示超过10%的LC病例仅在尸检时被发现，提示近二十年来可能一直低估了LC病死率。特别是酗酒和肥胖相关LC发病率持续攀升。因LC病程漫长，迫使全球大多数地区患者难以承受昂贵诊疗费用。实际上LC已经成为人类死亡及疾病负担的主要驱动器。慢性肝病和LC持续流行给全球经济带来沉重负担；并对不断增长的经济和社会进步产生影响。

十多年来，慢性肝病病因明显变化，发病机制显著进展，特别是肝纤维化和LC并发症、相关肾功能不全、血管扩张、心脏及循环功能障碍（高动力循环）发生机制已获深入认知。非侵入性诊断肝纤维化和门静脉高压（PHT）技术日趋完善。超声和MRI进展已从定性扩展至定量解剖和功能影像学领域。最重要的是LC并发症防治技术快速进展。特别是胃食管静脉曲张出血防治，乙型肝炎和丙型肝炎LC抗病毒治疗，门脉性肺动脉高压特异疗法，有效防治LC继发感染，特异性V2受体拮抗剂治疗LC并发顽固性腹水及低钠血症，TIPS治疗PHT相关并发症，有效防治HRS，终末期LC肝移植进展等等。

本书广泛收集LC相关基础和临床最新技术信息，荟萃全球近十多年来4600多项肝病研究成果，突出循证医学理念。融合作者36年临床诊疗经验；解析LC及其并发症分子机制、基础与临床。讨论LC复杂、疑难问题解决方案。深度分析证据（书中部分图表和观点源自原作者，因难能征得各自同意，谨对他们的医学贡献深表敬意），不但在引证处标注引文，而且对重要诊疗技术按照循证级别显示的感叹号数！、！！、！！！分别表示一般推荐、常规推荐和强力推荐供读者参考（下表），可能有助于开启LC“精准”诊疗新时代。并提出未来重点研究参考内容，全视角构建LC医学论坛。

证据评估质量和推荐分级标准

证据评估质量	推荐等级	代表符号
专家共识及/或小样本、回顾性研究或注册登记资料	一般推荐	！
单个随机临床试验或大样本非随机临床研究	常规推荐	！！
多个随机临床试验（RCT）或荟萃分析	强力推荐	！！！

书中内容分为四部分：①基础篇（第1~8章）综述肝脏解剖基础、门静脉高压、LC影像学进展、肝纤维化和LC预后评估；②病因篇（第9~20章）综述临床常见不同病因LC诊疗进展；③并发症篇（21~40章）详细阐述肝硬化20种常见并发症相关临床诊疗新技术；④外科介入篇（41~44章）讨论临

床常见 LC 外科风险、TIPS 和肝移植技术进展。涵盖 LC 主要临床复杂和疑难问题。总结难点，分享经验，回馈读者。

本书可供相关学科（例如肝病科、传染病科、消化内科、肾内科、妇产科、儿科、肝胆外科、放射科、检验科等）卫生工作者和肝病专业研究生培训参考用书。也可供关注肝病保健的知识分子和 LC 患者阅读。并可作为肝病科、感染病科、消化内科医师洞察和掌握 LC 相关技术最新进展必备工具书。深信读者将从各章节中获知最新技术信息和经验益处。然而，考虑到人为误差和医学科技快速进步，特别是编者水平和参考文献有限，难以确保每个观点都能达到精确或完美程度，欢迎读者提出批评指正意见（ZXH26@163.COM）。

希望本书不仅能够引起临床医师对 LC 及其并发症研究兴趣，而且期盼此书出版将成为 LC 领域讨论交流和学术争鸣的新平台；在促进我国 LC 防治水平和相关专业诊疗质量提高方面有所帮助；携手努力使众多肝病患者获得最佳临床结局；并渴望唤起对相关临床课题的深入研究。

特别感谢帮助本书图表制作的李清运和徐潘峰等。并对支持和鼓励编著本书的所有人员表示真诚谢意。

张学海

2017 年 3 月 29 日

目 录



基 础 篇

第一章

肝脏结构及其血液循环 /3

- 第一节 肝脏解剖基础 /3
- 第二节 肝脏血液循环 /3
- 第三节 门静脉系统胚胎发生学 /5
- 第四节 肝脏淋巴系统 /7
- 第五节 肝脏神经分布 /7
- 第六节 肝脏血液循环调节 /7

第二章

肝纤维化 /10

- 第一节 肝纤维化病因及发生机制 /10
- 第二节 组织病理学 /15
- 第三节 治疗 /17

第三章

肝纤维化临床评估 /24

- 第一节 肝活检 /24
- 第二节 非侵入性技术评估肝纤维化 /27
- 第三节 诊断肝纤维化技术综合比较及推荐意见 /31

第四章

肝硬化门静脉高压 /38

- 第一节 门静脉高压分类及其病因 /38
- 第二节 门静脉高压发病机制 /39
- 第三节 门静脉高压侧支循环路径 /41
- 第四节 临床诊断和鉴别诊断 /43

第五节 自然史 /45

第六节 治疗 /45

第五章

门静脉高压诊断技术 /53

第一节 门静脉压力检测技术 /53

第二节 血流量检测技术 /59

第三节 曲张静脉压力检测技术 /60

第四节 非侵入性技术评估门静脉高压 /60

第六章

肝硬化高动力循环综合征 /68

第一节 肝硬化循环功能障碍发生机制 /68

第二节 HDC 对重要器官血流动力学影响 /75

第三节 自然史 /77

第四节 临床特征 /78

第五节 鉴别诊断 /78

第六节 治疗 /78

第七章

肝硬化肝储备功能及其预后评估 /86

第一节 肝储备功能评估 /86

第二节 肝硬化患者病死率及其影响因素 /88

第三节 优化评估 LC 预后趋势分析 /92

第八章

肝硬化相关影像学技术进展 /102

第一节 影像学技术鉴别肝硬化高危结节 /102

第二节 影像学技术诊断弥漫性肝病进展 /107

病 因 篇

第九章

肝硬化总论 /123

第一节 流行病学 /123

- 第二节 病因学和发病机制 /123
- 第三节 病理学 /127
- 第四节 肝硬化能否逆转 /128
- 第五节 临床表现 /129
- 第六节 实验室检查 /131
- 第七节 影像学检查 /132
- 第八节 诊断 /133
- 第九节 鉴别诊断 /135
- 第十节 治疗 /135

第十章

乙型肝炎肝硬化 /142

- 第一节 HBV 感染自然史 /142
- 第二节 临床诊断和评估 /144
- 第三节 抗病毒治疗 /145
- 第四节 LT 适应证及其结局 /154
- 第五节 乙肝 LC 患者预后 /155

第十一章

丙型肝炎肝硬化 /160

- 第一节 流行病学 /160
- 第二节 HCV 感染自然史 /160
- 第三节 丙型肝炎危险因素 /161
- 第四节 临床特征和诊断 /163
- 第五节 抗病毒治疗 /163
- 第六节 预后 /172

第十二章

酒精性肝硬化 /181

- 第一节 流行病学 /181
- 第二节 发病机制 /181
- 第三节 临床特征 /182
- 第四节 自然史 /183
- 第五节 实验室检查 /184
- 第六节 影像学检查 /184
- 第七节 病理学检查 /185
- 第八节 诊断 /185
- 第九节 治疗 /186

第十三章

NAFLD 相关肝硬化 /197

- 第一节 流行病学 /197
- 第二节 病因及发病机制 /198
- 第三节 自然史 /199
- 第四节 临床诊断及鉴别诊断 /200
- 第五节 治疗 /204

第十四章

自身免疫性肝炎 /219

- 第一节 流行病学 /219
- 第二节 自身免疫性肝病主要自身抗体及其抗原 /219
- 第三节 发病机制 /221
- 第四节 病理学 /222
- 第五节 临床表现 /223
- 第六节 实验室检查 /225
- 第七节 诊断 /226
- 第八节 鉴别诊断 /228
- 第九节 自然史 /231
- 第十节 治疗 /232

第十五章

原发性胆汁性胆管炎 /245

- 第一节 流行病学 /245
- 第二节 病因及发病机制 /245
- 第三节 肝活检和病理学 /247
- 第四节 临床表现 /247
- 第五节 辅助检查 /248
- 第六节 诊断和鉴别诊断 /249
- 第七节 自然史 /251
- 第八节 治疗 /252

第十六章

原发性硬化性胆管炎 /264

- 第一节 病因及发病机制 /264
- 第二节 病理学特征 /265

- 第三节 临床表现 /265
- 第四节 诊断和鉴别诊断 /267
- 第五节 治疗 /269
- 第六节 预后 /271

第十七章

肝静脉血流阻塞 /280

- 第一节 解剖学分类 /280
- 第二节 充血性肝病 /281
- 第三节 布加综合征 /283
- 第四节 肝窦阻塞综合征 /291

第十八章

肝豆状核变性 /300

- 第一节 流行病学 /300
- 第二节 发病机制 /301
- 第三节 病理学 /302
- 第四节 临床表现 /302
- 第五节 辅助检查 /303
- 第六节 诊断 /305
- 第七节 筛检 /306
- 第八节 鉴别诊断 /306
- 第九节 治疗 /306
- 第十节 预后评估/310

第十九章

α_1 -抗胰蛋白酶缺乏症 /316

- 第一节 流行病学 /316
- 第二节 α_1 -AT 分子生物学 /316
- 第三节 α_1 -AT 遗传学 /317
- 第四节 肝病病理生理学 /318
- 第五节 肝病病理解剖学 /318
- 第六节 临床表现 /318
- 第七节 自然史 /320
- 第八节 诊断 /320
- 第九节 治疗 /321

第二十章

肝硬化与药物诱导肝损伤 /325

第一节 药物诱导肝损伤 /325

第二节 肝硬化相关药物诱导肝损伤 /328

并发症篇

第二十一章

肝硬化腹水 /341

第一节 病因学 /341

第二节 腹水发生机制 /343

第三节 诊断 /347

第四节 鉴别诊断 /350

第五节 常规治疗措施 /353

第六节 肝硬化腹水分级处理策略 /356

第七节 顽固型腹水治疗 /361

第二十二章

食管静脉曲张出血 /374

第一节 食管静脉曲张自然史 /374

第二节 筛检食管静脉曲张 /376

第三节 EVB 的一级预防 /377

第四节 EVB 预测 /382

第五节 EVB 诊断 /385

第六节 EVB 治疗 /386

第七节 EVB 死亡风险评估 /393

第八节 EVB 的二级预防 /393

第二十三章

胃及异位静脉曲张出血 /408

第一节 胃静脉曲张出血 /408

第二节 异位静脉曲张出血 /414

第三节 门静脉血栓与 GV/ECV 出血 /415

第二十四章

门静脉高压性胃肠病 /425

- 第一节 门静脉高压性胃病 /425
- 第二节 门静脉高压性结肠病 /429
- 第三节 门静脉高压性小肠病 /432

第二十五章

肝硬化相关免疫功能障碍 /437

- 第一节 肝脏免疫功能 /437
- 第二节 肝硬化免疫功能缺陷机制 /439
- 第三节 肝硬化诱导全身炎症机制 /442
- 第四节 肝硬化并发 CAID 临床意义 /444

第二十六章

肝硬化并发感染 /451

- 第一节 感染危险因素及常见感染类型 /451
- 第二节 自发性细菌性腹膜炎 /451
- 第三节 肝硬化并发 SBP 外其他部位细菌感染 /460
- 第四节 肝硬化并发病毒和真菌感染 /463
- 第五节 肝硬化患者发热和感染征兆 /464

第二十七章

肝肾综合征 /473

- 第一节 促发因素 /473
- 第二节 发病机制 /474
- 第三节 临床表现 /474
- 第四节 肾功能评估 /475
- 第五节 诊断和鉴别诊断 /476
- 第六节 预防策略 /478
- 第七节 治疗 /479

第二十八章

肝性脑病 /487

- 第一节 肝性脑病分类 /487

- 第二节 病因学和诱发因素 /488
- 第三节 发病机制 /489
- 第四节 神经病理学 /492
- 第五节 临床表现 /493
- 第六节 辅助检查 /494
- 第七节 诊断和鉴别诊断 /495
- 第八节 治疗 /495

第二十九章

肝肺综合征 /507

- 第一节 病因学和发病机制 /507
- 第二节 临床表现 /509
- 第三节 诊断和鉴别诊断 /509
- 第四节 评估和筛检 /511
- 第五节 自然史 /512
- 第六节 治疗 /513

第三十章

门脉性肺动脉高压 /520

- 第一节 流行病学 /520
- 第二节 发病机制 /520
- 第三节 组织病理学 /521
- 第四节 临床表现 /521
- 第五节 诊断 /522
- 第六节 鉴别诊断 /523
- 第七节 病程和预后 /524
- 第八节 筛检 /525
- 第九节 治疗 /525

第三十一章

肝性胸腔积液 /533

- 第一节 发病机制 /533
- 第二节 临床表现 /533
- 第三节 并发症 /534
- 第四节 诊断和鉴别诊断 /535
- 第五节 治疗 /536

第三十二章

肝硬化相关肝衰竭 /541

- 第一节 定义及临床特征 /541
- 第二节 鉴别诊断 /542
- 第三节 预后评估 /543
- 第四节 治疗 /545

第三十三章

肝硬化性心肌病 /552

- 第一节 CCM 研究历史回眸 /552
- 第二节 发病机制 /552
- 第三节 组织学变化 /553
- 第四节 临床表现 /554
- 第五节 辅助检查 /555
- 第六节 诊断 /557
- 第七节 治疗 /557

第三十四章

肝硬化内分泌功能障碍 /562

- 第一节 肝源性糖尿病 /562
- 第二节 肝硬化生长素代谢紊乱 /566
- 第三节 肝硬化甲状腺素代谢紊乱 /567
- 第四节 LC 氢化可的松代谢异常 /567
- 第五节 肝硬化性功能障碍 /568

第三十五章

肝硬化凝血功能障碍 /573

- 第一节 血小板减少及其功能障碍 /573
- 第二节 凝血因子异常 /574
- 第三节 抗凝血系统异常 /575
- 第四节 促凝血和抗凝血动态平衡变化 /576
- 第五节 凝血功能障碍临床特征 /578
- 第六节 凝血功能障碍实验室评估 /579
- 第七节 凝血功能障碍预防 /580
- 第八节 凝血功能障碍治疗 /580