

肝纤维化中西医结合诊疗指南

中国中西医结合学会肝病专业委员会
(2006 年 8 月 24 日通过)

[关键词] 肝纤维化; 中西医结合; 诊断; 治疗; 指南

[中图分类号] R2-031 [文献标识码] A [文章编号] 1672-1977(2006)06-0551-05

Guideline for the diagnosis and treatment of liver fibrosis with integrative medicine

Chinese Association of Integrative Medicine, Liver Disease Committee

KEY WORDS liver fibrosis; integrative medicine; diagnosis; treatment; guideline

Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao/J Chin Integr Med, 2006, 4(6): 551-555 www.jcimjournal.com

肝纤维化在国际疾病分类(ICD-10)中可作为一种病名(K74.001),但主要是一种组织病理学概念。肝纤维化指肝组织内细胞外基质(extracellular matrix, ECM)成分过度增生与异常沉积,导致肝脏结构和(或)功能异常的病理变化,结构上表现为肝窦毛细血管瘤与肝小叶内以及汇管区纤维化;功能上可以表现为肝功能减退、门静脉高压等。其形成机制主要由于肝炎病毒、酒精、药物与毒物、血吸虫、代谢和遗传、胆汁淤积、自身免疫性肝病等多种损伤因素长期慢性刺激肝脏,使肝窦内肝星状细胞的活化,胶原等 ECM 成分代谢失衡,生成大于降解,促使肝脏 ECM 沉积与组织结构重构。肝纤维化见于大多数不同病因的慢性肝脏疾病中,进一步发展可形成肝硬化,严重影响患者健康与生命。前瞻性研究表明,慢性乙型肝炎发展为肝硬化的年发生率估计为 2.1%;另一项对 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者进行的平均 9 年(1~18.4 年)的随访研究表明,进展为肝硬化的发生率为 23%^[1~3]。因此抗肝纤维化是慢性肝病的重要治疗措施。

20 世纪 60~80 年代,肝纤维化的形态学特征及其在慢性肝病中的重要作用得到较明确的阐述,但多被认为是一种被动的不可逆过程。近 20 年来,肝纤维化的研究取得了长足进展,主要体现在:(1)概念上,明确肝纤维化是机体对慢性损伤的修复反应,是一种主动性的基质增生病理过程;(2)病理形成机制上,明确肝纤维化形成的细胞学基础是肝星状细胞活化,基本了解调控肝星状细胞活化的分

子机制,如自由基、ECM 环境与细胞因子、尤其是转化生长因子-β1 等刺激细胞活化的信号转导机制。(3)诊断方面,对于肝纤维化尤其是丙型肝炎肝纤维化的自然进展、发生的危险因子、遗传与环境影响因素等基本了解,肝纤维化的组织病理学诊断标准基本建立,血清学综合诊断取得显著进展;(4)治疗上,证实肝纤维化与一定程度的肝硬化都是可逆的,部分药物可促进肝纤维化逆转,尤其是中医药具有较好的综合疗效。

传统中医学并无肝纤维化的概念。中西医结合抗肝纤维化研究经历了 3 个阶段。(1)临床探索时期(20 世纪 50~70 年代)。对肝纤维化的认识往往与其病变结果——肝硬化相联系,并参照“癥积”、“胁痛”等中医病证,辨证论治。(2)实验研究时期(20 世纪 70 年代末至 90 年代初),即中药抗肝纤维化作用的实验验证,代表性研究包括强肝软坚汤,丹参、桃仁及其提取物,葫芦素 B、齐墩果酸、甘草甜素、汉防己甲素等。(3)新药临床试验与作用机制研究时期(20 世纪 90 年代以后),即在中药新药研究原则与循证医学原理的指导下,采用多中心、随机对照、肝活检组织病理学等方法评价中药抗肝纤维化的临床疗效,并采用现代生命科学方法研究有效中药的作用机制与配伍原理。2001 年 9 月,在上海召开了全国首次中西医结合防治肝纤维化专题会议,交流总结了我国中西医结合肝纤维化的研究成果,具有标志性意义。

为了充分认识肝纤维化防治的重要性,对中西

医结合诊断与治疗肝纤维化的研究成果进行总结,为从事肝脏疾病防治的中医、中西医结合临床医师提供指导性意见,本学会组织国内专家,自 2003 年开始,经多次讨论修改,编写成本指南,以供参考。正文中有关推荐意见所依据的证据共分 3 个级别 5 个等次(见表 1),以括号内斜体罗马数字表示。

表 1 推荐意见的证据质量分级

证据等级	定义
I	随机对照临床试验
II-1	有对照但非随机的临床试验
II-2	队列研究或病例对照研究
II-3	多时间点病例系列分析,结果明显的非对照试验
III	专家观点及描述性流行病学研究

1 诊断

1.1 临床表现 肝纤维化患者的临床表现无特异

性,差异较大。常见的临床表现有:疲倦乏力、食欲不振、大便异常、肝区不适或胀或痛、面色晦暗、舌质暗红、舌下静脉曲张、脉弦细等。部分患者可无明显症状与体征,或可表现为伴同于原发病的其他临床表现。

1.2 病理学、实验室和影像学检查

1.2.1 组织病理学检查 肝组织病理学检查是明确诊断、衡量炎症与纤维化程度以及判定药物疗效的最重要依据。肝活组织检查的基本要求包括:力求用粗针穿刺(最好用 16 G),标本长度 1 cm 以上,至少在镜下包括 6 个以上汇管区。肝活组织检查标本应作连续切片,常规作苏木素-伊红、Masson 三色染色和(或)网状纤维染色。根据纤维增生程度与部位,将肝纤维化程度分别分为 1~4 期^[4](stage, S, 见表 2)。也可参照 Knodell, Ishak, Scheuer, Chevallier^[5~8]等评分系统了解肝脏纤维化程度。

表 2 肝脏炎症活动度分级和纤维化程度分期标准

级(G)	炎症活动度		纤维化程度	
	汇管区及周围	小叶内	期(S)	纤维化程度
0	无炎症	无炎症	0	无
1	汇管区炎症	变性及少数点状坏死	1	汇管区纤维化扩大,局限窦周及小叶内纤维化
2	轻度 PN 或嗜酸小体	变性,点、灶状坏死	2	汇管区周围纤维化,纤维间隔形成,小叶结构保留
3	中度 PN	融合坏死或见 BN	3	纤维间隔伴小叶结构紊乱,无肝硬化
4	重度 PN	BN 广泛,累及多个小叶(多小叶坏死)	4	早期肝硬化

注:PN,碎屑坏死(界面肝炎);BN,桥接坏死。

1.2.2 影像学检查 B 型超声波、电子计算机断层扫描(CT)和(或)核磁共振成像(MRI)的合理选用及相互对照验证,有助于动态观察纤维化程度。量化或半定量标准观察肝脏弹性、肝脏体积、肝脏表面的形态、肝包膜厚度、肝实质、肝内血管和胆管、脾脏和脾静脉以及胆囊等指标的改变,对纤维化的诊断和评估病变的活动度可提供有价值的参考资料。现有资料表明,门静脉主干内径宽度、门静脉每分钟血流量、脾脏厚度、脾静脉宽度及肝右叶最大斜径等参数的改变与肝纤维化程度有较好的相关性^[4]。CT 和(或)MRI 检查,其肝左叶和脾脏的大小以及肝表面形态、门静脉侧支血管等的影像学改变,有助于对肝纤维化程度和进展的观察^[9][II-3]。

1.2.3 血清纤维化标志物检查 有助于反映肝脏炎症和纤维化,主要有:(1)ECM 代谢成分,包括透明质酸(hyaluronic acid, HA)、III 型前胶原肽或其代谢片段(包括 P-III-P 或 PC III)、IV 型胶原或其代谢片段(包括 IV-C、IV-7S、IV-NC1)及层黏蛋白(laminin, LN);(2)ECM 代谢相关酶及其抑制物,如基质金属蛋白酶组织抑制因子-1(tissue inhibitor

of metalloproteinase-1, TIMP-1)等;(3)纤维化形成的细胞因子,如转化生长因子-β1 等。上述指标的综合应用对判定有无肝纤维化及区分肝纤维化与肝硬化有指导意义,但血清纤维化标志物仍然缺乏特异性与敏感性,对纤维化具体分期无直接指导意义,宜联合检测与动态观察^[4]。

1.2.4 其他预测指标与相关危险因素^[10~12] 包括血清天冬氨酸氨基转移酶(AST)水平与 AST/丙氨酸氨基转移酶(ALT)比值,γ-谷氨酰转肽酶(GGT)和碱性磷酸酶(ALP)水平,总胆红素(TBil)含量,AST/血小板比值(AST to platelet ratio index, APRI),α₂-巨球蛋白与 γ-球蛋白含量等。其中以 AST/ALT 比值、GGT、APRI 等数值升高意义尤为重要。相关危险因素有患者病程较长与年龄较大,长期大量饮酒、体重指数(BMI)增加、胰岛素抵抗与脂肪肝变性、人类免疫缺陷病毒(HIV)感染与使用免疫抑制剂、反复血吸虫感染等。

近年来,以肝组织学纤维化分期为基础,综合临床相关资料建立非创诊断模型已有较多的探索和报道^[10~12],我国针对慢性乙型肝炎肝纤维化的无创伤

性诊断模型研究也取得了重要进展^[13~15],可参照进行验证性应用以积累更多的临床证据。

1.3 诊断要点

1.3.1 慢性肝病病史 有慢性乙型病毒性肝炎、慢性丙型病毒性肝炎、血吸虫感染、酒精性肝病、非酒精性脂肪性肝病、药物性或中毒性肝病、胆汁淤积与自身免疫性肝病等病史。病原学诊断参考中华医学会肝病学会与感染病学分会制定的相关标准^[16~20]。

1.3.2 临床表现 临床症状无特异性,可无症状。除原发疾病临床表现外可有疲倦乏力、肝区不适或胀或痛、食欲不振、大便异常、舌质暗红或暗淡、脉弦细等。

1.3.3 实验室检查 血清肝纤维化标志物(HA, P-III-P 或 PCⅢ, IV-C、IV-7S 或 IV-NC1, LN),以及 AST/ALT 比值、GGT、APRI 等异常升高。

1.3.4 影像学检查 B 超检查发现肝包膜粗糙,回声增密、增粗、增强且分布不均匀,血管走向不清等,或见门脉内径增宽、脾脏增厚等。

1.3.5 肝组织病理学检查 肝组织苏木素-伊红、Masson 三色染色和(或)网状纤维染色,可见纤维组织不同程度的增生(S1~S4)。

1.3.6 危险因素 长期大量饮酒、患者病程较长与年龄较大、体重指数(BMI)增加、胰岛素抵抗、肝细胞脂肪变性、HIV 感染与使用免疫抑制剂等。

2 治疗目标与策略

抗肝纤维化治疗的近期目标在于抑制肝纤维化进一步发展;远期目标在于逆转肝纤维化,改善患者的肝脏功能与结构,延缓肝硬化及其失代偿期的发生,改善生活质量,延长患者生存期。

肝纤维化是一主动进展与动态变化的复杂病理过程,涉及多个环节与因素,治疗策略上应顾及肝纤维化发生和发展的各个方面,包括治疗原发病或去除致病因素、抗肝脏炎症、抑制胶原纤维形成与促进胶原降解等,这实际上是一种广义的抗肝纤维化综合疗法。其中,病因治疗是抗肝纤维化的首要对策,如有效抑制肝炎病毒复制、杀灭血吸虫、戒酒等可减轻肝脏持续损伤,从而促进纤维化肝组织的修复。慢性炎症反应是纤维化形成的前提,抗肝脏炎症是抗肝纤维化的重要措施,病因与抗炎治疗的具体方案与药物见“慢性乙型肝炎防治指南”、“丙型肝炎防治指南”、“酒精性肝病诊疗指南”、“非酒精性脂肪性肝病诊疗指南”、“日本血吸虫病诊断标准和处理标准(中华人民共和国国家标准 UDC-GB 15977-1995)”^[16~20]等相关指南和标准。但是病因与抗炎

治疗不等于、也不能代替针对细胞外基质代谢与肝星状细胞活化的狭义抗肝纤维化治疗,抑制肝脏细胞外基质生成与沉积,促进其降解是抗肝纤维化治疗的重要对策。

2.1 适应证与疗程 各种病因引起、符合肝纤维化诊断的慢性肝病患者,且应早期治疗。疗程 6 个月以上,可间断或持续用药,根据具体病情个体化设定疗程,须定期检测,长期随访。

2.2 药物治疗

2.2.1 中成药 (1)扶正化瘀胶囊(片):由丹参、虫草菌粉、绞股蓝、桃仁、松花粉、五味子(制)组成。功能:活血祛瘀,益精养肝。适应证:乙型肝炎肝纤维化属“瘀血阻络,肝肾不足”证者,症见胁下痞块,胁肋疼痛,面色晦暗,或见赤缕红斑,腰膝酸软,疲倦乏力,头晕目涩,舌质暗红或有瘀斑,苔薄或微黄,脉弦细。用法:口服,1.5 g/次,3 次/d,宜饭后服,早期湿热盛者慎用^[21][I]。(2)复方鳖甲软肝片:由鳖甲、冬虫夏草、黄芪、党参等 11 种中药组成。功能:软坚散结,化解毒,益气养血。适应证:慢性肝炎肝纤维化及早期肝硬化属瘀血阻络,气阴亏虚,热毒未尽证候者均可使用。用法:口服,4 片/次(儿童减半),3 次/d^[22][II-1]。(3)大黄 虫丸:出自《金匱要略》。功能活血破瘀、通经消痞。原为治疗五劳虚极,瘀血内结而设。用于瘀血内停,腹部肿块,肌肤甲错,目眶黯黑,潮热羸瘦,经闭不行。孕妇禁用,过敏者停药。对实验性肝纤维化有效^[23,24],临床观察发现有一定的改善血清纤维化指标的作用^[25][III]。(4)鳖甲煎丸:出自《金匱要略》。功能消癥化积,原用于治疗疟母,症见疟疾日久不愈,胁下痞硬肿块,近代也用于肝脾肿大属血瘀气滞者。对于慢性乙型肝炎肝纤维化、早期肝硬化、肝硬化门脉高压等均有治疗效果^[26,27][III]。(5)小柴胡汤:出自《伤寒论》。功能解表散热,疏肝和胃;用于寒热往来,胸胁苦满,心烦喜呕,口苦咽干。原方主治少阳病,近代常用于治疗感冒、慢性肝炎与慢性胆囊炎,为国家基本药物(2005 中国药典一部第 357 页)。近年研究发现,该方有调节免疫、保护肝细胞、抗实验性肝纤维化等作用^[28],日本将小柴胡汤常规用于慢性肝炎的治疗。但目前尚缺乏临床对照的肝组织学疗效证据。

另有强肝胶囊(丸),由茵陈、板蓝根、当归、白芍、丹参、郁金、黄芪、党参、泽泻、黄精、地黄、山药、山楂、六神曲、秦艽、甘草组成。功能:清热利湿,健脾养血,益气解郁。适应证:用治慢性肝炎、早期肝硬化、脂肪肝、中毒性肝炎等证属气血不足,湿热蕴结者。妇女经期暂停服用,胃十二指肠溃疡或高酸性慢性胃炎患者减量服用。用法:口服,5 粒(胶

囊)/次,3次/d^[29]。

2.2.2 经验方 “复方 861 合剂”(由丹参、黄芪、陈皮、香附、鸡血藤等 10 味中药组成),临床肝组织学观察证实有逆转慢性乙型肝炎肝纤维化与早期肝硬化的作用^[30] [I]。“汉丹必妥冲剂”(由汉防己、丹参、赤芍、败酱草、马蹄金、马鞭草等组成),临床肝组织学观察有抗肝纤维化作用^[31] [II -1]。

2.2.3 其他 重组人干扰素 γ , 1 MU/支, 肌内注射, 9 个月为 1 个疗程。前 3 个月 1 次/d, 1 支/次; 后 6 个月隔日 1 次, 1 支/次 [I]。可用于肝纤维化的辅助治疗^[32, 33]。苦参素胶囊, 口服, 300 mg/次, 3 次/d。适应证: 慢性乙型肝炎病毒的治疗, 乙型病毒性肝炎患者肝纤维化的辅助用药^[34] [I]。

2.3 中医辨证治疗 肝纤维化的基本病机为正虚血瘀。但在肝纤维化病变的不同阶段、不同患者, 可表现为不同的证候类型, 常见有肝胆湿热、肝郁脾虚、肝肾阴虚等主要证型。在辨证治疗时, 应病证结合, 基本治法与辨证论治结合, 灵活运用。

2.3.1 基本病机与基本治法 基本病机为正虚血瘀, 正虚主要表现为气阴两虚; 血瘀则主要表现为瘀血阻络。其基本证型为气阴虚损、瘀血阻络。典型表现有疲倦乏力、食欲不振、大便异常、肝区不适或胀或痛、面色晦暗、舌质暗红、舌下静脉曲张、脉弦细等。基本治法为益气养阴、活血化瘀。益气药可选用黄芪 9~30 g, 白术 6~12 g, 炙甘草 3~6 g 等; 养阴药可选用生地 9~30 g, 沙参 6~12 g, 麦冬 6~12 g, 白芍 6~15 g 等; 活血化瘀药可选用丹参 9~15 g, 桃仁 4.5~9 g, 当归 6~12 g, 赤芍 6~15 g, 川芎 3~9 g 等。

2.3.2 主要证型与治法方药 在上述基本证型和基本治法基础上, 可结合下述内容辨证用药。(1) 肝胆湿热证。症状: 口干苦或口臭、胁胀或痛、纳呆、胃脘胀闷、倦怠乏力、皮肤巩膜黄染、大便黏滞秽臭或干结、舌质红、苔黄腻、脉弦数或弦滑数。治法: 清热化湿。代表方药: 茵陈蒿汤加味。茵陈 9~30 g, 栀子 6~9 g, 大黄 3~9 g, 黄芩 3~9 g, 泽泻 6~9 g, 车前子(包) 9~15 g, 等。(2) 肝郁脾虚证。症状: 胁肋胀满疼痛, 胸闷善太息, 精神抑郁或性情急躁, 纳食减少, 脘腹痞闷, 神疲乏力, 面色萎黄, 大便不实或溏泻。舌质淡有齿痕, 苔白, 脉沉弦。治法: 疏肝健脾。方药: 逍遥散加减。柴胡 3~9 g, 芍药 6~15 g, 当归 6~12 g, 薄荷 3~6 g, 甘草 1.5~9 g, 川芎 3~9 g, 白术 6~12 g, 茯苓 9~15 g, 等。(3) 肝肾阴虚证。症状: 胁肋隐痛, 遇劳加重, 腰膝酸软, 口燥咽干, 心中烦热, 头晕目眩, 失眠多梦, 两目干涩。舌质红, 苔薄白少津, 脉弦细数。治法: 滋养肝肾。方药: 一贯

煎加减。北沙参 6~12 g, 麦冬 6~12 g, 当归 6~12 g, 生地黄 9~15 g, 枸杞子 6~12 g, 山药 15~30 g, 山茱萸 6~12 g, 丹皮 6~12 g, 泽泻 6~9 g, 茯苓 9~15 g, 等。

2.4 调摄与护理 禁止饮酒、宜进清淡而富有营养的饮食。规律作息, 劳逸结合, 根据体力适当安排工作与生活, 勿过劳。注意心理疏导以及原发病与并发症的调摄与护理。

2.5 疗效评估 肝组织病理学检查是肝纤维化治疗的疗效判定的最重要依据, 应积极提倡开展肝活组织的病理学检查以判定疗效。鉴于目前实际, 可结合参考肝纤维化血清学标志物、血清肝功能酶学指标、证候等变化进行综合评价。显效: 经肝组织病理学检查肝纤维化分期下降 ≥ 2 期; 肝纤维化血清学标志物 (IV-C、HA、P-III-P 及 LN 含量) 2 项以上测定值较治疗前下降 $\geq 50\%$ 或恢复正常; 血清肝功能指标基本恢复正常, 证候明显改善。有效: 肝纤维化血清学标志物 (IV-C、HA、LN 及 P-III-P 含量) 有任何 2 项测定值较治疗前下降 $\geq 25\%$; 血清肝功能指标改善和 (或) 肝组织病理学检查肝纤维化分期较治疗前下降 1 期, 证候改善。无效: 未达到有效标准者。

[参考文献]

- Liaw YF, Tai DI, Chu CM, *et al.* The development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis: a prospective study. *Hepatology*, 1988, 8(3): 493-496.
- Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, *et al.* Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2002, 35(6): 1522-1527.
- 巫贵成, 周卫平, 赵有蓉, 等. 慢性乙型肝炎自然史的研究. *中华肝脏病杂志*, 2002, 10(1): 46-48.
- 中华肝脏病学学会肝纤维化学组. 肝纤维化诊断及疗效评估共识. *中华肝脏病杂志*, 2002, 10(5): 327-328.
- Knodell RG, Ishak KG, Black WC, *et al.* Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology*, 1981, 1(5): 431-435.
- Ishak KG. Pathologic features of chronic hepatitis. A review and update. *Am J Clin Pathol*, 2000, 113(1): 40-55.
- Scheuer PJ, Standish RA, Dhillon AP. Scoring of chronic hepatitis. *Clin Liver Dis*, 2002, 6(2): 335-347, V-VI.
- Chevallier M, Guerret S, Chossegros P, *et al.* A histological semiquantitative scoring system for evaluation of hepatic fibrosis in needle liver biopsy specimens: comparison with morphometric studies. *Hepatology*, 1994, 20(2): 349-355.
- 上海市肝纤维化课题协作组. 肝纤维化的 CT、MR 诊断初步探讨. *上海医学*, 2002, 25(4): 210-213.