

· 共识与指南 ·

肝纤维化诊断及治疗共识(2019年)*

中华医学会肝病学会 中华医学会消化病学分会 中华医学会感染病学分会

摘要 肝纤维化是肝脏受到各种损伤后细胞外基质(胶原、糖蛋白、蛋白多糖等)弥漫性过度沉积与异常分布的修复反应,是各种慢性肝病向肝硬化发展过程中的关键步骤。近年来在肝纤维化基础和临床研究及其认识方面取得不少进展,为此,学会组织国内本领域相关专家,就肝纤维化的诊断和评估、肝纤维化的治疗以及治疗药物的临床开发应用形成共识,以便更好地指导肝纤维化的诊断和治疗及其药物研发。

关键词 肝纤维化; 诊断; 治疗; 共识

Consensus on Diagnosis and Treatment of Hepatic Fibrosis in 2019 Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association; Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association; Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association

Correspondence to: LU Lungen, Email: lungenlu1965@163.com, Department of Gastroenterology, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai (200080)

Co-correspondence to: YOU Hong, Email: youhong30@sina.com, Liver Research Center, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing (100050); XIE Weifen, Email: weifenxie@medmail.com.cn, Department of Gastroenterology, Changzheng Hospital, Naval Military Medical University, Shanghai (200003); JIA Jidong, Email: jiamd@263.net, Liver Research Center, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing (100050)

Abstract Hepatic fibrosis is the reparative response of diffuse over deposition and abnormal distribution of extracellular matrix (collagens, glycoproteins and proteoglycans) after exposure to various kinds of liver injuries, and is a key step in the developmental process of various chronic liver diseases to cirrhosis. Recently, many advances in understanding of hepatic fibrosis have been recognized through the basic and clinical researches. Therefore, we organized the relevant domestic experts in this field to form a consensus on the diagnosis, evaluation, treatment, and drug development and clinical use of hepatic fibrosis for providing a guide for related issues.

Key words Hepatic Fibrosis; Diagnosis; Therapy; Consensus

肝纤维化(hepatic fibrosis)或肝硬化(cirrhosis)在国际疾病分类-11(international classification of diseases, ICD-11)中为DB93.0。肝纤维化是指肝脏细胞外基质(胶原、糖蛋白、蛋白多糖等)弥漫性过度沉积和异常分布,是肝脏对慢性损伤的病理性修复反应,是各种慢性肝病向肝硬化发展过程中的关键步骤和影响慢性肝病预后的重要环节。肝纤维化进一步发展可引起肝小叶结构紊乱,肝细胞结节性再生,形成假小叶结构,即肝硬化,临床上出现肝功能减退和门静脉高压表现。肝纤维化在组织学上是可逆的,肝硬化逆转较为困难,但仍有少部分可逆转^[1]。

目前,肝活组织检查(简称肝活检)仍然是肝纤维化诊断的“金标准”。尽管一些血清学诊断模型、瞬时弹性成像(transient elastography, TE)等无创性检测方法对肝纤维化有较高的诊断价值,但仍有待进一步完善。肝纤维化治疗方面,尚无公认特异、有效的化学药物和生物制剂。在药物临床研究方面,其目标人群、适应证、疗程、疗效判断标准、替代指标等尚待完善和统一。因此,肝纤维化在诊断、治疗以及药物开发研究等方面仍有不少分歧和争议,尚缺乏共识。2002年中华医学会肝病学会肝纤维化学组在曾民德、王泰玲、王宝恩等教授的组织下,制定了《肝纤维化诊断及疗效评估共识》^[2],该共识对指导肝纤维化的临床诊治提供了很大的帮助。近年来,肝纤维化基础和临床研究及其认知方面取得不少进展,广大临床医师和相关工作人员迫切需要更新相关知识,以指导临床诊疗、科研和学术交流。为此,学会组织国内本领域相关专家,对相关资料进行整理和分析,形成《肝纤维化诊断及治疗共识(2019年)》,以期更好地指导临床医师合理诊治肝纤维化。随着肝纤维化诊治研究的不断

DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2019.09.007

* 本文通信作者:陆伦根,Email: lungenlu1965@163.com,上海交通大学附属第一人民医院消化内科(200080);尤红,Email: youhong30@sina.com,首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心(100050);谢渭芬,Email: weifenxie@medmail.com.cn,海军军医大学附属长征医院消化内科(200003);贾继东,Email: jiamd@263.net,首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心(100050)

断深入,本共识将适时更新。

本共识采用推荐分级的评估、制定和评价(GRADE)系统,对循证医学证据质量和共识级别进行评估(表1)^[3]。在形成共识时,不仅要考虑证据质量,还应权衡干预的利弊和负担、患者偏好和价值观的可变性,以及资源合理利用、推荐措施的公平性和可实施性等因素。

表 1 证据质量和推荐强度分级标准

分级	描述
证据质量分级	
高(A)	非常确信估计的效应值接近真实值
中(B)	对效应估计值的确信中等程度信心,估计值有可能接近真实值,但仍存在两者不同的可能性
低或极低(C)	对效应估计值的确信程度有限,真实值可能与估计值大不相同;对效应估计值几乎没有信心,真实值很可能与估计值完全不同,对效应值的任何估计都很不确定
推荐强度分级	
强(1级)	明确利大于弊
弱(2级)	可能利大于弊

一、肝纤维化诊断和评估

(一)肝活检组织病理学

目前,肝活检组织病理学检查仍是肝纤维化诊断的“金标准”。由于肝活检属于创伤性检查,少数病例可能会发生并发症,如疼痛、出血、感染甚至死亡,不易被患者接受且费用较高等缺点限制了该方法的普遍应用。为进一步降低肝活检风险,需严格把握适应证和禁忌证,推荐在影像学引导下进行肝活检。存在腹水、凝血功能异常或血小板 $<60 \times 10^9/L$ 时,经皮肝活检风险较大,此时可选择经颈静脉肝活检。在组织病理学诊断方面尚存在观察者内和观察者间差异。

1. 肝活检组织病理学检查的基本要求:组织病理学检查是明确诊断、衡量炎症活动度和纤维化程度以及判定药物治疗的重要依据。为避免穿刺组织太少给正确诊断带来困难,应力求使用粗针穿刺(最好是16G),标本长度须在1.0 cm以上(1.5~2.5 cm),光学显微镜视野下至少包括6个以上门管区。肝穿刺标本应连续切片,常规行HE染色、网状纤维染色和(或)Masson三色染色,以准确判断肝组织内炎症活动度、结构改变和纤维化程度,并根据需要增加免疫组化染色、病毒抗原或核酸原位杂交检测,以及PCR、酶学、金属含量检测等,以进一步满足基础和临床研究以及评估药物疗效的需要。病理医师应力求对病变定性准确,程度划分恰当,并与临床密切结合,保证病理学诊断的准确性^[4]。

2. 肝组织炎症分级和纤维化分期:肝组织损害程度以炎症分级(grading, G)和纤维化分期(staging, S)表示。分级系依据坏死和炎症程度评估病变活动程度;分期系依据纤维化程度和肝硬化形成表示疾病进展情况,与病程有关,并影响治疗和预后。但任何一个评分系统中的数字都只代表

对某种病变类型的半定量评估,而非绝对定量,与界面肝炎、门管区炎症、肝细胞损伤等不同损伤程度的界定均不呈线性相关。1981年Knodell等^[5]最早提出慢性活动性肝炎的半定量评分系统,将分级和分期结果分别计分,获得组织学活动指数(histological activity index, HAI)。Knodell评分系统的主要缺点在于将炎症坏死和纤维化合并,但这两种病变在组织学上并非平行发生;且HAI为加权计数,会导致计数不连贯。因此,Knodell评分系统目前已较少应用。目前常用的有Scheuer、METAVIR和Ishak评分系统。

Scheuer评分系统将肝纤维化分为0~4期^[6]。该方法的缺陷主要在于,对于严格区分1期(门管区扩大)与2期(门管区周围纤维化)部分病例有一定困难。同时,对于3期描述“纤维间隔伴小叶结构紊乱”的具体定义也不明确。

Ishak评分系统是Knodell评分系统的改良版,将肝纤维化分为0~6期^[7],是目前国际上前后病例对照研究中评估肝纤维化变化最敏感、最常用的方法。该评分系统可区分1、2期的“短纤维间隔”和3、4期的“完全纤维间隔形成”,还可明确分辨门管区-中央静脉桥接纤维化和门管区-门管区桥接纤维化,但该系统中的定性描述语言如“少数”和“大多数”无明确定义,因而具有一定主观性。近期国内外学者为减少人为误差,对Ishak评分系统中的“少数”和“大多数”进行了量化,“少数”是指1~3条纤维间隔,超过3条为“大多数”,并根据纤维间隔和假小叶数目进行分期。I期:无纤维间隔;II期:1条纤维间隔;III期:2~3条纤维间隔;IV期:4条纤维间隔;V期:4条或以上纤维间隔+明确1~3个假小叶;VI期:3个以上假小叶^[7-8]。

METAVIR评分系统将肝纤维化分为0~4期^[9]。该系统未将门管区-门管区与门管区-中央静脉桥接纤维间隔区分分类,且对于“纤维间隔”,也未指明是否包括不完全纤维间隔和桥接纤维间隔。一般认为,完全桥接纤维化应作为明确的病理学特征,可定义为2期。

上文介绍的四个评分系统均为半定量性质,即作为一种数字概念仅代表某一病理学模式的分类,而非绝对定量。如某一特征的评分为2,并不等同于两个1之和或4的一半,而仅仅是1和3之间的计数,故评分不能用于相互比较或换算。表2和表3为四个评分系统及其关联性和优缺点比较,这些评分系统均重视纤维间隔(桥接纤维化)的出现对判断病变进程的意义^[10]。组织学分期按S0~S4划分:S0为无纤维化;S1为轻度纤维化;S2为中度纤维化;S3为进展期肝纤维化;S4为肝硬化。目前肝纤维化的临床病理学分期诊断中,普遍注重判别有无显著纤维化(significant fibrosis)的意义:S0-1表示无显著纤维化;纤维间隔或桥接纤维化出现,即Scheuer和METAVIR $\geq S2$ 或Ishak $\geq S3$ 定义为显著纤维化;Scheuer和METAVIR $\geq S3$ 或Ishak $\geq S4$ 定义为进展期纤维化(advanced fibrosis)。

1995年国内学者以Scheuer评分系统为基础修订了慢性肝炎的病理学诊断标准(表4),并广泛应用于临床。近期

表2 四种肝纤维化分期半定量评分系统及其关联性

评分	Knodell	Ishak	Scheuer	METAVIR
0	无纤维化	无纤维化	无纤维化	无纤维化
1	门管区扩大	有些 PF ± 无纤维间隔	门管区扩大	PF, 无纤维间隔
2		多数 PF ± 1 条纤维间隔	PF, 纤维间隔形成	PF, 少量纤维间隔
3	桥接纤维化 P-P/P-C	多数 PF, 2 ~ 3 条纤维间隔	纤维间隔伴小叶结构紊乱	间隔纤维化
4	肝硬化	PF 伴明显 P-P 和 P-C, 4 条或以上纤维间隔	可能或肯定肝硬化	肝硬化
5		明显 P-P/P-C, 1 ~ 3 个假小叶		
6		超过 3 个假小叶		

PF:门管区纤维化;P-P:门管区-门管区桥接纤维化;P-C:门管区-中央静脉桥接纤维化;±:可有或可无

表4 慢性肝炎分级分期标准(1995年,北京)^[11]

分级	炎症活动程度		纤维化程度	
	门管区及其周围	小叶内	分期	纤维化
G0	无炎症	无炎症	S0	无
G1	门管区炎症	变性和少数坏死灶	S1	门管区扩大,纤维化
G2	轻度碎片状坏死	变性,点、灶状坏死或嗜酸小体	S2	纤维间隔形成,小叶结构保留
G3	中度碎片状坏死	变性、坏死重或见桥接坏死	S3	纤维间隔伴小叶结构紊乱,无肝硬化
G4	重度碎片状坏死	桥接坏死范围广,累及多个小叶,小叶结构失常(多小叶坏死)	S4	早期肝硬化或肯定肝硬化

表3 四种肝纤维化评分系统优缺点比较

评分系统	优点	缺点
Knodell	详尽 适用于研究	单一评分可能代表不同组织病理学表现,存在重复差异
Ishak	详尽 适用于研究 分级能较好地地区别融合性坏死与进展为肝硬化	不同组织病理学表现评分相同,重复性差
Scheuer	操作简单,重复性较好 认识到界面炎的重要性	分期的定义尚不明确
METAVIR	相对简单,重复性较好	分期3、4期之间存在断点,需有统一的评级方法

有学者提出了评估肝纤维化/肝硬化逆转的新的病理学分类,称为P-I-R分类,该分类对有纤维间隔(Ishak ≥ S3)作进一步分析,根据纤维间隔所占比例,将肝纤维化分为进展型(progressive, P)、逆转型(regressive, R)和不确定型(indeterminate, I)三类^[11],并在此基础上进一步提出了肝纤维化评价的新标准,即“北京标准”。该标准包含炎症活动度、肝纤维化分期和P-I-R三部分。加入P-I-R评分不仅为评估肝纤维化的动态变化提供了依据,也有助于评估治疗前后肝纤维化分期无变化者。P-I-R分类可细分出具有纤维化逆转趋势的患者,是对传统肝纤维化分期标准的有益补充,在组织学上进一步明确肝纤维化逆转的定义。

3. 图像分析对肝组织进行定量评估:传统染色的图像

分析为计算胶原比例区(collagen proportionate area, CPA),设备简单,易于推广。最近发展起来的非染色成像技术,结合数字病理学的自动化系统组织图像定量技术能对肝脏病理学图像进行自动分析,在肝小叶特定部位提取超过100个胶原蛋白特征参数用于肝纤维化的量化评估,可为病理学专家提供精确、客观的数据^[12]。使用非染色组织纤维化成像系统,肝组织样本无需染色处理,具有精确、客观、便捷、可重复性好等优势。基于此技术建立的肝纤维化评估新方法qFibrosis可用于定量评估肝纤维化严重程度。qFibrosis由组织胶原蛋白的87个特征参数构建而成,具有高精确性和可重复性,可修正由观察者自身偏差引起的误差,优于CPA测定方法。qFibrosis能有效区分Ishak评分系统所确定的S5与S6的差异,可监测从非肝硬化到肝硬化的转变现象,未来或可用于临床肝纤维化诊断和药物疗效等的评估,有很好的应用前景。

4. 组织病理学诊断的局限性:肝活检属于创伤性检查,不易被患者接受,约0.3%的患者肝穿刺后发生严重并发症,使其临床应用受到限制。此外,肝纤维化的不均匀性分布常导致组织学评估错误^[13]。非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)纤维化的不均匀性较慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)明显,这与不同区域肝实质损伤后愈合的差异有关。慢性肝病炎症活动度病理学分级诊断的准确性一般高于纤维化分期诊断,分级诊断可仅误差1级,而分期诊断(S3和S4)可误差1~2期。应用METAVIR评分系统评估肝脏左、右叶之间的炎症和纤维化程度,可发现炎症分级至少差异1级者占24%,而纤维化分

期至少差异 1 期者占 33%^[13]。传统的适宜肝活检标本长度为 1.5 cm 并含有 4~5 个门管区,但近年来此标准已普遍不被接受。应用半定量评分系统评估肝纤维化,标本长度应 \geq (2.0~2.5) cm,宽度 $>$ (1.2~1.4) mm,含有 11~15 个门管区。如使用 METAVIR 评分系统,标本长度应至少为 2.5 cm;Ishak 评分系统的标本长度应至少为 2.0 cm,宽度为 1.4 mm,含有至少 11 个门管区^[13]。长度为 2.0 cm 的肝活检标本的肝组织仅为整个肝脏的 5 万分之一,标本过小可能导致纤维化分期被低估,肝硬化漏诊率可达 15%~30%^[14]。标本长度不够和标本破碎造成的标本错误是病理学诊断失败的常见原因,由之引起的分级和分期假阴性分别占 10.1% 和 4.5%,主要与标本过小有关;而纤维化分期的假阳性发生率为 3.5%,主要与标本破碎有关^[15]。活检标本的组织学分析依赖于病理医师的经验 and 技能,且存在主观倾向,易产生观察者内和观察者间差异。肝脏病理学家行纤维化分期诊断的观察者内一致性为 60%~90%,观察者间一致性为 70%~90%^[4]。

推荐意见 1 肝活检组织病理学检查是肝纤维化诊断的金标准(A1)。肝组织标本长度须在 1.0 cm 以上(1.5~2.5 cm),在光学显微镜视野下至少包括 6 个以上门管区(B1)。

推荐意见 2 临床上肝组织炎症和纤维化的病理学诊断采用 Scheuer 评分系统,药物治疗前后肝纤维化变化的评估采用 Ishak 评分系统(B1)。必要时应用图像分析对肝组织进行纤维化定量评估(B2)。

(二)肝静脉压力梯度(hepatic venous pressure gradient, HVPG)

HVPG 是肝静脉楔压与肝静脉自由压之间的差值,反映门静脉与腔静脉之间的压力差。对于窦性原因导致的门静脉高压,HVPG 可间接反映门静脉压力。HVPG \geq 10 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa) 是诊断临床显著性门静脉高压(clinically significant portal hypertension, CSPH)的金标准,提示肝硬化代偿期患者发生静脉曲张、失代偿事件(静脉曲张出血、腹水、肝性脑病等)和肝细胞癌的风险升高;HVPG \geq 12 mm Hg 是患者发生静脉曲张出血的高危因素;HVPG \geq 16 mm Hg 提示肝硬化门静脉高压患者的死亡风险升高;HVPG \geq 20 mm Hg 提示肝硬化急性静脉曲张出血患者的止血治疗失败率和死亡风险升高。因此,基于 HVPG 的肝硬化危险分层和个体化治疗是目前该领域的前沿热点^[16]。此外,HVPG 能反映肝脏整体结构和功能的改变,避免肝活检的取样误差,可作为肝活检的有效补充^[17]。研究表明,HVPG 与肝纤维化分期显著相关。肝纤维化程度愈重,慢性肝病患者的 HVPG 值愈高,CSPH 以及肝硬化失代偿事件发生率也愈高。然而,HVPG 对操作技术水平有一定要求,且属于创伤性检查,窦前性等不同部位、性质的病变对其测定值有影响,因此应加强 HVPG 的标准化检测,重视无创替代技术的研发和转化应用价值^[18]。

推荐意见 3 HVPG 与进展期肝纤维化程度相关,是肝硬化门静脉高压诊断和危险分层的金标准,其标准化检测和无创替代技术在肝硬化治疗目标评估中具有重要价值(B1)。

(三)血液生物化学指标

目前尚缺乏血清特异性肝纤维化诊断指标^[19-20],单一血液指标对肝纤维化评估作用有限,联合检测和评估可提高诊断价值。目前已对数个以血液学检查结果为参数的肝纤维化无创诊断模型进行了评价,部分模型诊断价值较高(表 5)^[21-30]。无创诊断模型可在一定程度上替代肝活检,减少 30%~40% 的肝活检需要。需要注意的是,这些诊断模型大多来自慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)和 CHC,且只对无纤维化或有极重度纤维化的患者有诊断价值,对中间程度肝纤维化以及其他原因所致肝纤维化分期的预测价值不尽人意^[31]。目前,较简单且有临床应用价值的无创诊断模型主要有 APRI(APRI = AST \times 100/血小板)和 FIB-4[FIB-4 = (年龄 \times AST)/(血小板 \times ALT^{1/2})]^[21-22]。APRI 的构建源于 CHC 患者,成人 APRI \geq 2 预示发生肝硬化,APRI $<$ 1 用于排除肝硬化,但近年研究结果显示该指数对 CHB 的诊断价值并不高。FIB-4 可用于 CHB 患者, \geq 3.25 用于诊断 METAVIR \geq F3、 $<$ 1.45 用于排除 METAVIR \geq F3 的诊断效能较高。

推荐意见 4 目前尚缺乏准确性高的肝纤维化血液学诊断指标,FIB-4、APRI 等对诊断有一定帮助,可减少 30%~40% 的肝活检需要(B2)。

(四)影像学评估

影像学诊断因具有无创、重复性高等优势,逐渐应用于评估肝纤维化程度。常规超声、CT、MRI 对于早期肝纤维化常无特征性发现,对肝纤维化的早期诊断意义不大。TE 和磁共振弹性成像(magnetic resonance elastography, MRE)是目前无创性诊断和评估肝纤维化较有前景的方法^[32]。声脉冲辐射力(acoustic radiation force impulse, ARFI)弹性成像和二维剪切波弹性成像(two-dimensional shear wave elastography, 2D-SWE)尚处于临床研究阶段。

1. 超声:传统二维超声通常通过肝脏表面和边缘形态、肝包膜厚度、肝实质回声、肝右叶最大斜径、门静脉主干和左右支内径、脾长径和厚度、脾静脉内径和门静脉每分钟血流量、胆囊壁厚度等指标/参数评估肝纤维化程度。但诊断标准纷繁复杂,以及仪器型号、医师主观判断等方面的差别,使其在肝纤维化诊断方面的临床实用性欠佳^[33]。超声造影诊断肝纤维化已取得一定进展,但仅限于重度肝纤维化、肝硬化和肝脏占位的诊断,对早期肝纤维化的诊断和分期无可靠指导意义。

2. CT 和 MRI:常规 CT/MRI 检查包括平扫和增强扫描,可观察肝脏形态学改变,但难以对早期肝纤维化进行定量评估,对肝硬化和肝占位有较高价值^[34]。

推荐意见 5 常规超声、CT、MRI 对于早期肝纤维化无

表 5 常用血清学诊断模型诊断价值

指数(时间)	参数	疾病(n)	预测进展期纤维化 AUROC	敏感性 (%)	特异性 (%)	阴性预测值 (%)	阳性预测值 (%)
APRI (2003) ^[21]	AST、血小板	HCV(270)	0.8~0.88	41~91	47~95	61~88	64~86
		HBV(264)	0.86	87	66	81	74
FIB-4 (2006) ^[22]	血小板、ALT、AST、年龄	HCV(830)	0.74~0.77	67	71	89	38
		NAFLD (1 038)	0.85	84	69	-	-
Fibrotest (2001) ^[23]	结合珠蛋白、α2-巨球蛋白、载脂蛋白 A1、GGT、总胆红素、年龄、性别	HCV (339)	0.87	75	85	80	80
		HBV (2 494)	0.84	61	80	-	-
Forns 指数(2002) ^[24]	血小板、胆固醇、GGT、年龄	HCV (476)	0.81~0.86	94	51	96	40
Fibrometer (2005) ^[25]	血小板、凝血酶原指数、AST、α2-巨球蛋白、透明质酸、尿素、年龄	ALD (95)	0.96	92	93	83	97
Zeng 指数(2005) ^[26]	透明质酸、α2-巨球蛋白、GGT、年龄	HBV (372)	0.77~0.84	35~95	44~95	51~86	70~91
S 指数(2010) ^[27]	GGT、血小板、白蛋白	HBV (386)	0.812~0.89	36~90	24~86	61~78	51~66
Hui 指数(2005) ^[28]	BMI、血小板、白蛋白、总胆红素	HBV (235)	0.79	88	50	92	38
ELF 评分(2004) ^[29]	透明质酸、TIMP-1、年龄、PⅢNP	HCV (496)	0.77	95	29	95	28
肝纤维化可能指数 (FPI)(2004) ^[30]	年龄、AST、总胆固醇、胰岛素抵抗 (HOMA)、既往乙醇摄入	HCV(264)	0.86	87	66	81	74

AST:天冬氨酸氨基转移酶;ALT:丙氨酸氨基转移酶;GGT:γ-谷氨酰转移酶;TIMP-1:组织金属蛋白酶抑制剂-1;PⅢNP:Ⅲ型前胶原氨基端肽;BMI:体质指数;AUROC:ROC 曲线下面积

特征性发现,对肝纤维化早期诊断意义不大,但有助于诊断肝硬化和发现肝占位(C2)。

3. 弹性成像

①TE:TE 是一种较新的无创性肝纤维化诊断技术,通过测定肝脏弹性评估肝纤维化程度,目前已应用于临床的是 FibroScan 和 FibroTouch。其基本原理为利用特殊探头震动产生一个瞬时低频脉冲激励,使肝组织产生瞬间位移和剪切波,跟踪并采集剪切波可获得组织弹性模量,通过肝脏硬度测定(liver stiffness measurement, LSM)评估肝纤维化程度。剪切波速度越大,LSM 值越高,检测区内肝组织越硬。TE 检查需严格按标准程序实施,患者取仰卧位,右手置于头后,右上肢充分外展,暴露肝右叶区肋间隙。通常取剑突水平线、右腋中线和肋骨下缘所包围的区域为检测区域。探头垂直紧贴皮肤,于肋间隙选定测量位置。操作者应接受规范培训并严格遵守操作规程,操作经验最好在 500 次以上;操作者不宜频繁更换。有效检测需满足以下条件:同一检测点至少成功检测 10 次,检测值四分位间距与中位数比值 < 0.3。肝脏炎症和胆红素水平可影响 LSM 值。因此,患者应在血清胆红素 ≤ 51 μmol/L 的情况下,于空腹或餐后 3 h 接受检测,过量饮酒者应戒酒 1 周后接受检测;诊断界值的选择需参照病因和血清 ALT 水平,并排除右心衰竭可能^[35-37]。

在胆红素正常、ALT < 5 × 正常值上限(ULN)的 CHB 患者中,TE 诊断肝硬化的 ROC 曲线下面积(AUROC)为 0.90~0.94;确定诊断建议界值 13.1~21.3 kPa,特异性 0.93~0.97,阳性似然比(positive likelihood ratio, PLR)8~19;排除诊断建议界值 8.4~11.6 kPa,敏感性 0.90~0.98,阴性似然比(negative likelihood ratio, NLR)0.02~

0.12^[37-38]。诊断进展期肝纤维化(S3)的 AUROC 为 0.87~0.94,确定诊断建议界值 10.0~12.4 kPa,特异性 0.92~0.98,PLR 10.5~25.5;排除诊断建议界值 5.8~8.1 kPa,敏感性 0.86~0.96,NLR 0.07~0.16。诊断显著肝纤维化的 AUROC 为 0.82~0.86,确定诊断建议界值 9.0~9.8 kPa,特异性 0.95~0.97,PLR 6.4~17.3^[39]。在 ALT 正常患者中,TE 诊断 CHB 肝硬化的 AUROC 为 0.96;确定诊断建议界值 12.0 kPa,特异性 0.95,PLR 12.9;排除诊断建议界值 9.0 kPa,敏感性 1.0,NLR 0;诊断进展期肝纤维化的 AUROC 为 0.90,确定诊断建议界值 9.0 kPa,特异性 1.0;排除诊断建议界值 6.0 kPa,敏感性 0.93,NLR 0.15。鉴于 CHB 患者的 LSM 检测受炎症等因素影响,怀疑 LSM 假性升高者可考虑改日再次检测确认。经核苷酸类似物抗乙型肝炎病毒(HBV)治疗 78 周后,LSM 值下降提示肝脏炎症程度明显改善^[40-41]。

推荐意见 6 在 CHB 患者中,胆红素正常、ALT < 5 × ULN 的 CHB 患者 LSM ≥ 17.0 kPa 考虑肝硬化,LSM ≥ 12.4 kPa(1 × ULN < ALT < 2 × ULN 时 10.6 kPa)考虑进展期肝纤维化,LSM < 10.6 kPa 排除肝硬化可能,LSM ≥ 9.4 kPa 考虑显著肝纤维化,LSM < 7.4 kPa 排除进展期肝纤维化,LSM 在 7.4~9.4 kPa 的患者如无法确定临床决策,考虑行肝活检;胆红素异常患者应进行动态评估(A1)。胆红素、ALT 正常的 CHB 患者 LSM ≥ 12.0 kPa 考虑肝硬化,LSM ≥ 9.0 kPa 考虑进展期肝纤维化,LSM < 9.0 kPa 排除肝硬化,LSM < 6.0 kPa 排除进展期肝纤维化,LSM 在 6.0~9.0 kPa 的患者如无法确定临床决策,考虑行肝活检(B1)。

TE 诊断 CHC 患者肝硬化的 AUROC 为 0.90 ~ 0.97, 确定诊断建议界值 12.5 ~ 14.6 kPa, 特异性 0.85 ~ 0.95, PLR 5.1 ~ 16.6; 排除诊断建议界值 9.3 ~ 14.6 kPa, 敏感性 0.72 ~ 0.94, NLR 0.07 ~ 0.31^[42-43]。诊断进展期肝纤维化的 AUROC 为 0.83 ~ 0.95, 确定诊断建议界值 8.6 ~ 9.6 kPa, 特异性 0.80 ~ 0.97, PLR 3.6 ~ 21.5, 不同研究建议界值的证据强度缺乏一致性; 排除诊断建议界值 7.3 ~ 8.6 kPa, 敏感性 0.94 ~ 0.80, NLR 0.07 ~ 0.2。诊断显著肝纤维化的 AUROC 为 0.73 ~ 0.86, 确定诊断建议界值 6.8 ~ 8.8 kPa, 特异性 0.75 ~ 0.91, PLR 2.3 ~ 6.8, 缺乏足够证据强度确定诊断, 合理诊断界值应高于 9.0 kPa。

推荐意见 7 CHC 患者 LSM ≥ 14.6 kPa 考虑肝硬化, LSM < 10.0 kPa 排除肝硬化; LSM < 7.3 kPa 排除进展期肝纤维化, 目前缺乏进展期肝纤维化、显著肝纤维化的可靠诊断界值(A1)。

几项较大样本研究涉及 TE 诊断成人非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)患者的肝纤维化。Cassinotto 等^[44]的研究因纳入了肝活检组织长度仅 10 ~ 15 mm 的受试者, 可能存在肝纤维化被低估、肝硬化漏诊而导致诊断界值、阳性预测值、PLR 降低; Siddiqui 等^[45]的研究中, 肝活检与 TE 非同步进行, 时间差可长达 12 个月, 结果显示 TE 可较好地鉴别进展期与早期肝纤维化。成人 NAFLD 中, LSM ≥ 15.0 kPa 考虑肝硬化, LSM ≥ 11.0 kPa 考虑进展期肝纤维化, LSM < 10.0 kPa 考虑排除肝硬化, LSM < 8.0 kPa 考虑排除进展期肝纤维化, LSM 处于 8.0 ~ 11.0 kPa 的患者需接受肝活检明确肝纤维化状态。涉及 TE 诊断酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)肝纤维化的研究均包含肝活检组织长度 10 ~ 15 mm 的病例。LSM 19.7 kPa 诊断肝硬化, 特异性 90%, PLR 9.7^[46]。ALD 患者 LSM ≥ 20.0 kPa 考虑肝硬化, LSM < 12.5 kPa 排除肝硬化, LSM < 9.5 kPa 排除进展期肝纤维化。自身免疫性肝炎肝纤维化无创性诊断的 meta 分析中, LSM 16.0 ~ 19.0 kPa 诊断肝硬化的 PLR 为 5.1 ~ 92.3, 中位数 12.4 kPa 排除诊断的 NLR 为 0.14; LSM 中位数 10.7 kPa 诊断进展期肝纤维化的 PLR 为 7.7, 中位数 8.5 kPa 排除诊断的 NLR 为 0.24; LSM 9.0 ~ 11.1 kPa 诊断显著肝纤维化的 PLR 为 14.6。建议自身免疫性肝炎肝纤维化诊断界值参照 ALT $< 2 \times$ ULN 的 CHB 标准; 对于原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC), 目前尚缺乏可靠诊断界值^[47]。

推荐意见 8 成人 NAFLD 中, LSM ≥ 15.0 kPa 考虑肝硬化, LSM ≥ 11.0 kPa 考虑进展期肝纤维化, LSM < 10.0 kPa 考虑排除肝硬化, LSM < 8.0 kPa 考虑排除进展期肝纤维化; LSM 处于 8.0 ~ 11.0 kPa 的患者需行肝活检以明确肝纤维化状态(B2)。ALD 患者 LSM ≥ 20.0 kPa 考虑肝硬化, LSM < 12.5 kPa 排除肝硬化, LSM < 9.5 kPa 排除进展期肝纤维化(C2)。自身免疫性肝炎肝纤维化诊断界值参照 ALT $< 2 \times$ ULN 的 CHB 标准; 目前对于 PBC 尚缺乏

可靠诊断界值(C2)。

②MRE: MRE 是在 MR 技术基础上加入应变声波(波长)检测系统, 从而将组织弹性程度与 MR 图像相结合的新成像技术, 是近年来肝纤维化无创性诊断技术的研究热点。目前研究结果表明, MRE 评估肝纤维化具有很高的信度。Singh 等^[48]纳入 12 项研究、697 例慢性肝病患者的 meta 分析显示, MRE 诊断纤维化 $\geq S1$ 、 $\geq S2$ 、 $\geq S3$ 和 $S4$ 的 AUROC 分别为 0.84 (0.76 ~ 0.92)、0.88 (0.84 ~ 0.91)、0.93 (0.90 ~ 0.95) 和 0.92 (0.90 ~ 0.94), 诊断准确性不受患者性别、年龄、肥胖和肝脏炎症活动度的影响。

与 TE 技术相比, MRE 有其独特的优势^[49]: 首先, MRE 不受采集声窗和检查路径的限制, 可扫描整个肝脏, 对其进行全面评估, 避免了抽样误差; 其次, 实施 MRE 时可添加其他 MRI 技术对腹部脏器进行全方位、一站式检查; 再次, MRE 相对不受患者腹水、肥胖等因素的影响, 操作者依赖性也较低。但 MRE 的实施需配备额外的硬件, 检查相对耗时, 检查费用高于超声, 且尚无统一的不同病因肝纤维化 MRE 肝弹性值, 使其普及和临床应用受到限制。

推荐意见 9 MRE 是目前对肝纤维化分期诊断效能较高的无创性评估方法, 其总体诊断效能优于 TE (B1), 但尚未建立统一的不同病因肝纤维化 MRE 肝弹性值。

二、肝纤维化治疗

目前, 临床上尚无特异有效的抗肝纤维化治疗方法, 主要是通过治疗引起肝损伤的基础疾病缓解肝损伤和炎症, 并对肝纤维化进行防治。

(一) 治疗目标

肝纤维化治疗旨在阻止或逆转肝纤维化, 改善肝脏功能和结构, 延缓肝硬化及其失代偿的发生, 改善患者生活质量, 延长生存期^[50-51]。

(二) 治疗方法

肝纤维化治疗包括病因治疗和抗肝纤维化治疗两个方面。

1. 病因治疗: 抗肝纤维化治疗目前最重要的是病因治疗。有效抑制和清除慢性肝炎病毒[HBV 和丙型肝炎病毒(HCV)]复制、以药物根除血吸虫感染、解除胆汁淤积或治疗相关病因、NAFLD 患者控制体质量以及改善相关代谢紊乱、ALD 患者戒酒、血色素沉着病患者进行放血治疗、自身免疫性肝病应用激素和免疫抑制剂治疗等, 可减轻肝脏持续损伤, 促进纤维化肝组织修复。

临床上关于肝硬化患者病变消退的报道越来越多, 近期临床研究证据支持肝硬化可以逆转的结果令人鼓舞^[52]。Marcellin 等^[53]的开放试验结果显示, 以替诺福韦酯治疗 CHB 患者能实现肝纤维化和肝硬化的逆转, 经 5 年替诺福韦酯治疗后, 近四分之三的基线期肝硬化慢性 HBV 感染者不再有肝硬化。然而该研究样本量较小、缺乏对照, 且行第二次肝活检的患者较少。不少文献报道提示, 一些患者虽有较好的病毒学应答, 但仍有肝纤维化存在或进展, 相关研

究尚需进一步加强。单纯抗病毒治疗不能完全解决病毒性肝炎肝纤维化的问题。

尽管有效的病因治疗可延缓甚至逆转部分肝纤维化,但仅少部分患者的肝硬化可逆转。某些肝病目前缺乏病因治疗方法,如自身免疫性肝炎、PBC等自身免疫性肝病无法消除病因,某些遗传代谢性肝病也不能对因治疗。因此病因治疗并不能完全治疗肝纤维化,也未能改善肝纤维化患者的结局,需寻找有效的抗肝纤维化治疗方法^[54]。

推荐意见 10 治疗肝纤维化的病因是肝纤维化治疗的基础,肝纤维化/部分肝硬化患者经病因治疗后可逆转(A1)。

2. 抗肝纤维化治疗:肝纤维化是肝组织对损伤的修复过程,早期对肝组织的损伤修复具有重要的防御作用。因此在肝纤维化发生的早期阶段,应以病因治疗和抗炎、保肝治疗为主,进展期和显著肝纤维化期以及肝硬化期需进行抗肝纤维化治疗。慢性炎症反应是纤维化形成的前提和进展的驱动力,抑制肝脏炎症、肝细胞保护和抗氧化是抗肝纤维化的重要措施^[55-56]。甘草酸类制剂为甘草的主要活性成分甘草酸和甘草甜素的衍生物,目前已发展至第四代,代表药物为异甘草酸镁注射液和甘草酸二铵肠溶胶囊。甘草酸类制剂具有类似糖皮质激素的非特异性抗炎作用,而无抑制免疫功能的不良反应,可改善肝脏生物化学指标、肝组织炎症和纤维化^[57]。水飞蓟素是提取自水飞蓟的黄酮类物质,在肝脏中具有抗炎和抗纤维化作用^[58]。糖皮质激素可抑制炎症和免疫反应,多年来用于治疗自身免疫性肝炎。熊去氧胆酸具有抗炎、促进胆汁分泌和抗凋亡作用,是治疗PBC的主要药物,可改善肝纤维化^[59]。奥贝胆酸也有利胆和肝细胞保护作用,可增加胰岛素敏感性,调节脂肪代谢,发挥抗炎和抗肝纤维化作用。在NASH临床试验中,奥贝胆酸可明显减轻NASH肝纤维化^[60]。多烯磷脂酰胆碱具有抗氧化和抗纤维化双重作用。ALD常与氧化应激有关,后者可导致脂质过氧化、细胞损伤、炎症反应和纤维化,故多烯磷脂酰胆碱在ALD的治疗中备受关注^[61]。这些药物在动物实验中显示出较好的抗肝纤维化作用,但人体研究数据有限,有待进一步深入研究^[54]。

推荐意见 11 目前尚无有效和公认的抗肝纤维化化学药物或生物制剂,肝细胞保护、抗炎、抗氧化和利胆药可能有一定的治疗作用(C2)。

国内已有一些中成药显示出一定的抗肝纤维化作用,并已应用于临床治疗。一些研究结果显示中成药可改善肝组织病理学、降低肝硬化静脉曲张出血发生率等,临床上广泛使用的主要有扶正化瘀胶囊(片)^[62]、安络化纤丸^[63]、复方鳖甲软肝片^[64]等。但尚需进一步加强中药产品的质量,开展更多多中心规范临床研究,尤其是“头对头”比较研究临床结局,如肝纤维化进展、逆转、肝硬化失代偿发生和死亡等,以进一步证实确切疗效、安全性和作用特点。

推荐意见 12 中医中药在抗肝纤维化治疗方面有其独

特的功效,加强中药质量控制并开展多中心大型临床研究,有助于进一步确认其疗效和安全性(C2)。

处于研究开发阶段的抗肝纤维化治疗靶点和试验药物很多,主要有抵抗肾素-血管紧张素系统的血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素受体拮抗剂(如厄贝沙坦、洛沙坦)、趋化因子受体CCR2和CCR5双重拮抗剂(cenicriviroc)、小分子泛半胱天冬酶抑制剂(emricasan)、凋亡信号调节激酶1抑制剂(selonsertib)、瘦素的天然反向调节剂脂联素、核受体过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (PPAR- γ)的合成配体噻唑烷二酮类、胰高糖素样肽-1类似物利拉鲁肽(liraglutide)、抑制转化生长因子- β 1(TGF- β 1)及其可溶性受体拮抗剂或蛋白酶(如羟尼酮)、脯氨酰羟化酶抑制剂、组织金属蛋白酶抑制剂-1(TIMP-1)抗体、松弛素(serelaxin)、内皮素-1拮抗剂及其受体拮抗剂、赖氨酰氧化酶样蛋白2(LOXL2)抗体(GS-6624)、肝细胞保护剂肝细胞核因子1 α 、4 α 等^[54,65]。这些药物尚处于临床前和临床试验阶段,期待能有良好的疗效和安全性^[53,65]。

三、肝纤维化治疗药物临床应用

目前,抗肝纤维化药物开发仍面临很大的挑战,主要是由于肝纤维化的形成过程和机制复杂,影响因素众多,且个体之间存在较大差异,因此迄今尚无有效的化学药物和生物制剂用于临床治疗。目前,临床试验存在的主要问题有:慢性肝病肝纤维化一般病程较长,临床试验不宜将生存获益或临床失代偿事件发生减少作为临床终点;发现新的药物需时较长(8.5~14.0年),且需大量经济投入;现有抗纤维化药物试验仍需肝活检判断疗效,亟需理想的生物学标志物和影像学检测技术用于无创性评估,缩短试验间期^[66-67]。

1. 抗肝纤维化药物临床试验患者的选择:确定抗纤维化治疗候选者的入选标准是一个复杂的问题。NASH目前尚无有效的病因治疗药物,而正在进行中或计划进行的大多数临床试验系针对NASH,选择哪些患者参加临床试验,将主要由候选药物的作用机制决定。例如,在肝硬化形成之前,抗炎药在肝纤维化形成的中间阶段可能有效,而促进基质降解的药物在更晚期的纤维化中可能有效。患者分层也将基于肝纤维化进展速率和风险、肝纤维化分期和(或)纤维化含量,且需考虑患者的性别、年龄、病因、乙醇摄入量、代谢综合征等因素。所以选择显著肝纤维化、进展期肝纤维化或早期肝硬化(Ishak 3~5期)患者,可能易于观察到药物的疗效。

2. 关于基础治疗和合并用药:在治疗肝纤维化新药的临床研究中,需充分考虑病因治疗对于抑制甚至逆转肝纤维化进程的重要性,应以治疗原发病或去除致病因素为基础,并根据目前肝纤维化及其原发病规范的、公认的治疗原则制订合理的治疗方案。针对病因的治疗应科学、规范。同时,应充分考虑基础治疗中不同药物或给药方法可能给疾病带来的不同影响。因此,在相关新药研究中,对于目标人群、药物、剂量以及无法耐受或产生耐药后的后续治疗方案等均应

有明确、合理的限定,做到固定、统一治疗方案和治疗流程,以尽量消除对药物疗效分析评价可能的干扰和不利因素。研究结束后,应充分评估患者的基础治疗对疗效分析的影响。一般认为目前应用的抗炎保肝药物如甘草酸类、水飞蓟素类等具有一定的抗肝纤维化作用。新药临床研究中,对于是否能合并使用这类药物以及用药时长应有明确、统一的规定,并应充分考虑合并使用上述药物对新药疗效评价可能的混杂影响。同时应详细记录所有伴随用药的通用名、单次服用剂量和单位、服药频率和给药途径、开始和结束日期、给药原因等。

推荐意见 13 以治疗原发病或去除致病因素为基础,应选择显著肝纤维化、进展期肝纤维化或早期肝硬化(Ishak 3~5 期)患者观察药物疗效(B1)。

3. 对照组设置和对照药物选择:因目前尚无公认有效的肝纤维化治疗化学药物和生物制剂,无“阳性药物”对照,因此临床研究可设立安慰剂对照。

4. 疗程:肝纤维化的发生、发展是一个缓慢的过程,其逆转也同样需要较长时间,因此抗肝纤维化药物治疗的给药周期和观察疗程应不少于 12 个月或更长的时间^[66-67]。

推荐意见 14 抗肝纤维化疗程不少于 12 个月或更长的时间,最好设立安慰剂对照(B1)。

5. 主要指标、次要指标和相关要求:疗效确证性试验中,应以肝组织病理学改变为主要指标进行疗效研究和评价。次要指标可考虑以治疗原发病或去除致病因素为基础,采用肝纤维化血清学相关指标以及超声、CT、MRI、TE 等检查。进行肝组织病理学研究的病例数应符合统计学要求,临床研究总病例数还应符合相应法规要求。

6. 疗效评估:肝纤维化药物疗效评估最主要和重要的方法是肝活检观察组织病理学变化。主要疗效评估可采用肝纤维化组织病理学半定量评分方法,建议采用国际公认的 Ishak 肝纤维化评分系统。治疗后肝纤维化分期下降 1 期及以上为逆转,增加 1 期及以上为进展,纤维化无变化且炎症分级不增加为稳定。应同时评估肝脏病理学炎症分级、LSM 值以及相关血清生化指标等。近年出现的肝纤维化组织病理学非染色图像定量评估方法显示出很好的应用前景^[68]。

推荐意见 15 肝纤维化药物疗效评估以肝组织病理学为主要指标,采用 Ishak 评分系统,治疗后肝纤维化分期下降 1 期及以上为逆转,肝纤维化增加 1 期及以上为进展,肝纤维化无变化且炎症分级不增加为稳定。抗肝纤维化治疗药物有效率可定义为逆转与稳定的比例(B1)。

7. 不良反应观察:对接受了受试药物的所有受试者都要进行安全性评价。停药受试药物、发生不良事件、伴随用药以及实验室检查数据均应列出并加以总结。注意区别不良事件的严重程度和强度,研究者应对不良事件和研究药物以及合并用药之间可能存在的关联作出评估。

四、未满足的要求

1. 科学挑战:对肝纤维化发病机制的认识虽然取得了很大的进步,但仍存在如下一些基本问题有待阐明:①肝脏为什么会再生?②肝纤维化和再生之间有什么联系?随着肝纤维化的进展,肝再生能力减弱,控制这两种不同反应的机制和可能关联是什么?③明显肝纤维化和肝硬化时易发生肝细胞癌,此种关联的潜在机制是什么?④干细胞在正常肝、肝纤维化、肝再生和肝细胞癌中各起什么作用?⑤肝纤维化与免疫之间以及肝纤维化对肝损伤的保护意义是什么?

2. 临床挑战:肝纤维化的无创性诊断和有效干预尚不尽人意。肝脏炎症是肝纤维化进展的驱动力,抗炎和肝细胞保护对肝纤维化进程的作用及其地位如何?纤维化过程存在于机体各个组织器官,也是机体的抗损伤修复过程。因此,对于新药的肝脏靶向性以及治疗时机尚需积累更多证据和经验。肝纤维化过程有多种细胞和因子参与,单一药物疗效可能有限,可能需要联合用药以及尝试多靶点治疗。联合治疗首先需有证据证明方案中各组分都有一定的疗效。抗肝纤维化药物疗效、纤维化进展及其程度评估仍需肝活检病理学证据,目前尚缺乏相关无创性标志物和检测方法。上述问题均是当前需努力的方向,期待新的无创性诊断方法和有效治疗方法问世。

顾问:

庄辉 王福生 曾民德 胡锡琪 陈成伟

执笔:

陆伦根 尤红 谢渭芬 贾继东

编写讨论专家:

蔡晓波 陈东风 陈红松 陈世耀 陈永鹏 陈煜
陈智 成军 程明亮 丁惠国 窦晓光 段钟平
范建高 高月求 韩涛 韩英 侯金林 胡鹏
贾继东 李成忠 李杰 李军 李太生 刘成海
刘晓清 刘玉兰 鲁晓岚 陆伦根 陆伟 茅益民
南月敏 宁琴 牛俊奇 祁小龙 任红 尚佳
沈锡中 唐承薇 唐红 王贵强 王江滨 王磊
魏来 谢青 谢渭芬 谢雯 徐列明 徐小元
杨长青 杨东亮 杨文卓 尤红 张大志 张国
张继明 张琴 张文宏 张欣欣 张跃新 赵景民
周新民 祝俊峰 诸葛宇征

参考文献

[1] ICD-11 for mortality and morbidity statistics (Version : 04 / 2019) [DB/OL]. [2019-08-01]. <https://icd.who.int/browse11/l-m/en/#/http://id.who.int/icd/entity/1377614074>.
[2] 中华肝病学会肝纤维化学组. 肝纤维化诊断及疗效评估共识[J]. 中华肝病杂志, 2002, 10 (5):

- 327-328.
- [3] GUYATT G H, OXMAN A D, VIST G E, et al; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations [J]. *BMJ*, 2008, 336 (7650): 924-926.
- [4] TAPPER E B, LOK A S F. Use of liver imaging and biopsy in clinical practice [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377 (23): 2296-2297.
- [5] KNODELL R G, ISHAK K G, BLACK W C, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis [J]. *Hepatology*, 1981, 1 (5): 431-435.
- [6] DESMET V J, GERBER M, HOOFNAGLE J H, et al. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging [J]. *Hepatology*, 1994, 19 (6): 1513-1520.
- [7] ISHAK K, BAPTISTA A, BIANCHI L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis [J]. *J Hepatol*, 1995, 22 (6): 696-699.
- [8] GOODMAN Z D. Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases [J]. *J Hepatol*, 2007, 47 (4): 598-607.
- [9] 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.
- [10] 田爱平, 杨永峰. 慢性肝炎病理学分级分期评分系统比较 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2018, 34 (11): 2271-2277.
- [11] SUN Y, ZHOU J, WANG L, et al. New classification of liver biopsy assessment for fibrosis in chronic hepatitis B patients before and after treatment [J]. *Hepatology*, 2017, 65 (5): 1438-1450.
- [12] WANG Y, VINCENT R, YANG J, et al. Dual-photon microscopy-based quantitation of fibrosis-related parameters (q-FP) to model disease progression in steatohepatitis [J]. *Hepatology*, 2017, 65 (6): 1891-1903.
- [13] ROUSSELET M C, MICHALAK S, DUPRÉ F, et al. Sources of variability in histological scoring of chronic viral hepatitis [J]. *Hepatology*, 2005, 41 (2): 257-264.
- [14] FONTANA R J, LOK A S. Noninvasive monitoring of patients with chronic hepatitis C [J]. *Hepatology*, 2002, 36 (5 Suppl 1): S57-S64.
- [15] POYNARD T, MUNTEANU M, IMBERT-BISMUT F, et al. Prospective analysis of discordant results between biochemical markers and biopsy in patients with chronic hepatitis C [J]. *Clin Chem*, 2004, 50 (8): 1344-1355.
- [16] 中国门静脉高压诊断与监测研究组 (CHES); 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]. *中华肝脏病杂志*, 2018, 26 (11): 801-812.
- [17] BOSCH J, ABRALDES J G, BERZIGOTTI A, et al. The clinical use of HVPG measurements in chronic liver disease [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2009, 6 (10): 573-582.
- [18] QI X, BERZIGOTTI A, CARDENAS A, et al. Emerging non-invasive approaches for diagnosis and monitoring of portal hypertension [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2018, 3 (10): 708-719.
- [19] 张启迪, 陆伦根. 无创肝纤维化/肝硬化评估技术的现状 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2018, 26 (5): 325-327.
- [20] BELLAN M, CASTELLO L M, PIRISI M. Candidate biomarkers of liver fibrosis: a concise, pathophysiology-oriented review [J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2018, 6 (3): 317-325.
- [21] WAI C T, GREENSON J K, FONTANA R J, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C [J]. *Hepatology*, 2003, 38 (2): 518-526.
- [22] STERLING R K, LISSEN E, CLUMECK N, et al; APRICOT Clinical Investigators. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection [J]. *Hepatology*, 2006, 43 (6): 1317-1325.
- [23] IMBERT-BISMUT F, RATZIU V, PIERONI L, et al; MULTIVIRC Group. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study [J]. *Lancet*, 2001, 357 (9262): 1069-1075.
- [24] FORNS X, AMPURDANÈS S, LLOVET J M, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model [J]. *Hepatology*, 2002, 36 (4 Pt 1): 986-992.
- [25] CALÈS P, OBERTI F, MICHALAK S, et al. A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis [J]. *Hepatology*, 2005, 42 (6): 1373-1381.

- [26] ZENG M D, LU L G, MAO Y M, et al. Prediction of significant fibrosis in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B by a noninvasive model [J]. *Hepatology*, 2005, 42 (6): 1437-1445.
- [27] ZHOU K, GAO C F, ZHAO Y P, et al. Simpler score of routine laboratory tests predicts liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2010, 25 (9): 1569-1577.
- [28] HUI A Y, CHAN H L, WONG V W, et al. Identification of chronic hepatitis B patients without significant liver fibrosis by a simple noninvasive predictive model [J]. *Am J Gastroenterol*, 2005, 100 (3): 616-623.
- [29] ROSENBERG W M, VOELKER M, THIEL R, et al; European Liver Fibrosis Group. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study [J]. *Gastroenterology*, 2004, 127 (6): 1704-1713.
- [30] SUD A, HUI J M, FARRELL G C, et al. Improved prediction of fibrosis in chronic hepatitis C using measures of insulin resistance in a probability index [J]. *Hepatology*, 2004, 39 (5): 1239-1247.
- [31] DONG X Q, WU Z, ZHAO H, et al; China HepB-Related Fibrosis Assessment Research Group. Evaluation and comparison of thirty noninvasive models for diagnosing liver fibrosis in chinese hepatitis B patients [J]. *J Viral Hepat*, 2019, 26 (2): 297-307.
- [32] SINGH S, MUIR A J, DIETERICH D T, et al. American Gastroenterological Association Institute technical review on the role of elastography in chronic liver diseases [J]. *Gastroenterology*, 2017, 152 (6): 1544-1577.
- [33] LIN Y S. Ultrasound evaluation of liver fibrosis [J]. *J Med Ultrasound*, 2017, 25 (3): 127-129.
- [34] HOROWITZ J M, VENKATESH S K, EHMAN R L, et al. Evaluation of hepatic fibrosis: a review from the society of abdominal radiology disease focus panel [J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2017, 42 (8): 2037-2053.
- [35] LIM J K, FLAMM S L, SINGH S, et al; Clinical Guidelines Committee of the American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association Institute guideline on the role of elastography in the evaluation of liver fibrosis [J]. *Gastroenterology*, 2017, 152 (6): 1536-1543.
- [36] 中国肝炎防治基金会;中华医学会感染病学分会;中华医学会肝病学会分会和中国研究型医院学会肝病专业委员会. 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.
- [37] JIA J, HOU J, DING H, et al. Transient elastography compared to serum markers to predict liver fibrosis in a cohort of Chinese patients with chronic hepatitis B [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 30 (4): 756-762.
- [38] CHEN Y P, LIANG X E, DAI L, et al. Improving transient elastography performance for detecting hepatitis B cirrhosis [J]. *Dig Liver Dis*, 2012, 44 (1): 61-66.
- [39] CHEN Y P, LIANG X E, ZHANG Q, et al. Larger biopsies evaluation of transient elastography for detecting advanced fibrosis in patients with compensated chronic hepatitis B [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27 (7): 1219-1226.
- [40] LIANG X, XIE Q, TAN D, et al. Interpretation of liver stiffness measurement-based approach for the monitoring of hepatitis B patients with antiviral therapy: a 2-year prospective study [J]. *J Viral Hepat*, 2018, 25 (3): 296-305.
- [41] DONG X Q, WU Z, LI J, et al; China HepB-Related Fibrosis Assessment Research Group. Declining in liver stiffness cannot indicate fibrosis regression in patients with chronic hepatitis B: a 78-week prospective study [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 34 (4): 755-763.
- [42] AFDHAL N H, BACON B R, PATEL K, et al. Accuracy of fibroscan, compared with histology, in analysis of liver fibrosis in patients with hepatitis B or C: a United States multicenter study [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13 (4): 772-779. e1-e3.
- [43] SEO Y S, KIM M Y, KIM S U, et al; Korean Transient Elastography Study Group. Accuracy of transient elastography in assessing liver fibrosis in chronic viral hepatitis: a multicentre, retrospective study [J]. *Liver Int*, 2015, 35 (10): 2246-2255.
- [44] CASSINOTTO C, BOURSIER J, DE LÉDINGHEN V, et al. Liver stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: a comparison of supersonic shear imaging, FibroScan, and ARFI with liver biopsy [J]. *Hepatology*, 2016, 63 (6): 1817-1827.
- [45] SIDDIQUI M S, VUPPALANCHI R, VAN NATTA M L, et al; NASH Clinical Research Network. Vibration-controlled transient elastography to assess fibrosis and steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019, 17 (1): 156-163. e2.

- [46] THIELE M, DETLEFSEN S, SEVELSTED MØLLER L, et al. Transient and 2-dimensional shear-wave elastography provide comparable assessment of alcoholic liver fibrosis and cirrhosis[J]. *Gastroenterology*, 2016, 150 (1): 123-133.
- [47] WU S, YANG Z, ZHOU J, et al. Systematic review: diagnostic accuracy of non-invasive tests for staging liver fibrosis in autoimmune hepatitis [J]. *Hepatol Int*, 2019, 13 (1): 91-101.
- [48] SINGH S, VENKATESH S K, WANG Z, et al. Diagnostic performance of magnetic resonance elastography in staging liver fibrosis: a systematic review and meta-analysis of individual participant data [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13 (3): 440-451. e6.
- [49] IMAJO K, KESSOKU T, HONDA Y, et al. Magnetic resonance imaging more accurately classifies steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease than transient elastography [J]. *Gastroenterology*, 2016, 150 (3): 626-637. e7.
- [50] YOON Y J, FRIEDMAN S L, LEE Y A. Antifibrotic therapies: where are we now? [J]. *Semin Liver Dis*, 2016, 36 (1): 87-98.
- [51] MEHAL W Z, SCHUPPAN D. Antifibrotic therapies in the liver [J]. *Semin Liver Dis*, 2015, 35 (2): 184-198.
- [52] CAMPANA L, IREDALE J P. Regression of liver fibrosis[J]. *Semin Liver Dis*, 2017, 37 (1): 1-10.
- [53] MARCELLIN P, GANE E, BUTI M, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study [J]. *Lancet*, 2013, 381 (9865): 468-475.
- [54] RAMACHANDRAN P, HENDERSON N C. Antifibrotics in chronic liver disease: tractable targets and translational challenges [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2016, 1 (4): 328-340.
- [55] WEISKIRCHEN R. Hepatoprotective and anti-fibrotic agents: it's time to take the next step [J]. *Front Pharmacol*, 2016, 6: 303.
- [56] TACKE F, WEISKIRCHEN R. An update on the recent advances in antifibrotic therapy [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 12 (11): 1143-1152.
- [57] 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]. *中华肝病杂志*, 2014, 22 (2): 94-103.
- [58] WAH KHEONG C, NIK MUSTAPHA N R, MAHADEVA S. A randomized trial of silymarin for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2017, 15 (12): 1940-1949. e8.
- [59] GOEL A, KIM W R. Natural history of primary biliary cholangitis in the ursodeoxycholic acid era: role of scoring systems [J]. *Clin Liver Dis*, 2018, 22 (3): 563-578.
- [60] NEUSCHWANDER-TETRI B A, LOOMBA R, SANYAL A J, et al; NASH Clinical Research Network. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2015, 385 (9972): 956-965.
- [61] LIEBER C S, DECARLI L M, MAK K M, et al. Attenuation of alcohol-induced hepatic fibrosis by polyunsaturated lecithin [J]. *Hepatology*, 1990, 12 (6): 1390-1398.
- [62] 杨瑞华, 李芹, 陈玮. 扶正化瘀胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化疗效的 Meta 分析 [J]. *中华肝病杂志*, 2015, 23 (4): 295-296.
- [63] 苗亮, 杨婉娜, 董晓琴, 等. 安络化纤丸联合恩替卡韦治疗可显著提高慢性乙型肝炎病毒感染者肝纤维化的改善率 [J]. *中华肝病杂志*, 2019, 27 (7): 521-526.
- [64] 蔺武, 刘心娟, 魏南, 等. 复方鳖甲软肝片抗肝纤维化疗效的系统评价 [J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2007, 16 (1): 69-72.
- [65] YUE H Y, YIN C, HOU J L, et al. Hepatocyte nuclear factor 4alpha attenuates hepatic fibrosis in rats [J]. *Gut*, 2010, 59 (2): 236-246.
- [66] LEE Y A, WALLACE M C, FRIEDMAN S L. Pathobiology of liver fibrosis: a translational success story [J]. *Gut*, 2015, 64 (5): 830-841.
- [67] TOROK N J, DRANOFF J A, SCHUPPAN D, et al. Strategies and endpoints of antifibrotic drug trials: summary and recommendations from the AASLD Emerging Trends Conference, Chicago, June 2014 [J]. *Hepatology*, 2015, 62 (2): 627-634.
- [68] WANG Y, LIANG X, YANG J, et al. Improved performance of quantitative collagen parameters versus standard histology in longitudinal assessment of nonadvanced liver fibrosis for chronic hepatitis B [J]. *J Viral Hepat*, 2018, 25 (5): 598-607.

(2019-08-15 收稿)