

中国中西医结合学会
中华中医药学会 发布
中华医学会

肝硬化中西医结合诊疗指南

Guidelines for Diagnosis and treatment of Hepatic cirrhosis with Integrated Chinese
and Western Medicine

2023-05-31发布

2023-05-31实施

目 次

前 言	I
引 言	V
正文	1
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 肝硬化病理学机制	2
5 诊断	3
6 治疗	11
7 随访	32
附录A 编制方法	35
附录B 证据综合报告	39
附录C 引用的相关标准	56
附录D 缩略词对照表	57
参考文献	59

前 言

1 起草原则

本诊疗方案参照GB/T1.1-2020《标准化工作导则第1部分：标准化文件的结构和起草规则》《世界卫生组织指南制定手册》、GB/T7714-2015《文后参考文献著录规则》《中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则（2022版）》有关规则。

2 制定小组

本指南由中国中西医结合学会、中华中医药学会、中华医学会提出并归口。

指南负责人：吕文良（中国中医科学院广安门医院）、叶永安（北京中医药大学东直门医院）、邢练军（上海中医药大学附属龙华医院）

执笔人：胡建华（首都医科大学附属北京佑安医院）、贾建伟（天津市第二人民医院）、吕文良（中国中医科学院广安门医院）、李京涛（陕西中医药大学附属医院）、孙克伟（湖南中医药大学第一附属医院）、童光东（深圳市中医院）、王宪波（首都医科大学附属北京地坛医院）、邢卉春（首都医科大学附属北京地坛医院）、邢练军（上海中医药大学附属龙华医院）、叶永安（北京中医药大学东直门医院）

方法学专家：刘建平（北京中医药大学）

主审人：常占杰（陕西中医药大学附属医院）、胡义扬（上海中医药大学附属曙光医院）、蒋开平（佛山市中医院）、李秀惠（首都医科大学附属北京佑安医院）、吕志平（南方医科大学）、王融冰（首都医科大学附属北京地坛医院）、肖小河（解放军总医院第五医学中心）、徐春军（首都医科大学附属北京中医医院）、赵文霞（河南中医药大学第一附属医院）

讨论专家：柏兆方（解放军总医院第五医学中心）、包一珺（中国中医科学院广安门医院）、蔡虹（厦门市中医院）、蔡庆贤（深圳市第三人民医院）、常占杰（陕西中医药大学附属医院）、陈建杰（上海中医药大学附属曙光医院）、陈婧（成都中医药大学附属医院）、陈珺明（复旦大学附属闵行医院）、陈文慧（云南中医药大学）、陈兰羽（中国中医科学院广安门医院）、陈晓蓉（上海市公共卫生临床中心）、陈艳（中国中医科学院西苑医院）、陈紫暄（上海交通大学医学院附属仁济医院）、陈源文（上海交通大学医学院附属新华医院）、陈泽

雄（中山大学附属第一医院）、陈新（澳门大学）、陈秋叶（中国中医科学院广安门医院）、程良斌（湖北省中医院）、曹正民（中国中医科学院广安门医院）、代欣璨（中国中医科学院广安门医院）、邓欣（深圳市第三人民医院）、窦晓兵（浙江中医药大学）、杜发斌（江门市五邑中医院）、董又慈（中国中医科学院广安门医院）、范兴良（上海市中医医院）、范竹萍（上海交通大学医学院附属仁济医院）、冯琴（上海中医药大学附属曙光医院）、冯鲜妮（酒泉市人民医院）、冯佳琪（中国中医科学院广安门医院）、勾春燕（首都医科大学附属北京佑安医院）、宫嫚（解放军总医院第五医学中心）、管小江（广州圣泉医院）、郭朋（中国中医科学院西苑医院）、过建春（杭州市西溪医院）、洪美珠（福建医科大学孟超肝胆医院）、贺松其（南方医科大学）、胡建华（首都医科大学附属北京佑安医院）、胡旭东（武汉金银潭医院）、胡义扬（上海中医药大学附属曙光医院）、扈晓宇（成都中医药大学附属医院）、黄天生（上海中医药大学附属光华医院）、黄象安（北京中医药大学东方医院）、黄育华（湖北省中医院）、黄淑霞（中国中医科学院广安门医院）、纪冬（解放军总医院第五医学中心）、贾建伟（天津市第二人民医院）、江宇泳（首都医科大学附属北京地坛医院）、蒋开平（佛山市中医院）、蒋天婧（上海中医药大学附属曙光医院）、李京涛（陕西中医药大学附属医院）、李桂梅（内蒙古呼和浩特市第二医院）、李芹（福建医科大学孟超肝胆医院）、李晓东（湖北省中医院）、李秀惠（首都医科大学附属北京佑安医院）、李莹（上海中医药大学附属龙华医院）、李勇（山东中医药大学附属医院）、李彦波（中国中医科学院广安门医院）、梁惠卿（厦门市中医院）、林恢（福建医科大学孟超肝胆医院）、刘成（上海市普陀区中心医院）、刘成海（上海中医药大学附属曙光医院）、刘光伟（河南中医药大学第一附属医院）、刘建平（北京中医药大学）、刘三都（贵州省黔南州人民医院）、刘寿荣（杭州市西溪医院）、吕文良（中国中医科学院广安门医院）、吕志平（南方医科大学）、卢秉久（辽宁中医药大学附属医院）、陆云飞（上海市公共卫生临床中心）、马红（首都医科大学附属北京友谊医院）、马素平（河南中医药大学第一附属医院）、毛德文（广西中医药大学第一附属医院）、毛宇湘（河北省中医院）、慕永平（上海中医药大学附属曙光医院）、南月敏（河北医科大学第三医院）、聂红明（上海市中医医院）、潘金水（福建医科大学附属第一医院）、平键（上海中医药大学附属曙光医院）、彭红叶（中国中医科学院广安门医院）、裘云庆（浙江大学

医学院附属第一医院)、强睿(中国中医科学院广安门医院)、阮冰(浙江大学医学院附属第一医院)、余为民(复旦大学附属中山医院)、沈国辉(上海市奉贤区古华医院)、沈锡中(复旦大学附属中山医院)、施军平(杭州师范大学附属医院)、史昌河(青岛市第六人民医院)、史冬梅(上海交通大学附属瑞金医院)、宋海燕(上海中医药大学附属龙华医院)、苏立稳(天津市解放军464医院)、孙明瑜(上海中医药大学附属曙光医院)、孙学华(上海中医药大学附属曙光医院)、孙凤霞(首都医科大学附属北京中医医院)、孙克伟(湖南中医药大学第一附属医院)、谭善忠(南京市第二医院)、唐金模(厦门市中医院)、童光东(深圳市中医院)、万勇(南昌市第九医院)、汪静(西南医科大学附属医院中医医院)、汪晓军(首都医科大学附属北京佑安医院)、汪九重(中国中医科学院广安门医院)、王兵(上海市第六人民医院)、王晖(上海交通大学附属瑞金医院)、王见义(上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院)、王磊(上海中医药大学附属龙华医院)、王丽(成都市公共卫生临床医疗中心)、王丽(中国中医科学院广安门医院)、王淼(上海中医药大学附属龙华医院)、王睿林(解放军总医院第五医学中心)、王融冰(首都医科大学附属北京地坛医院)、王宪波(首都医科大学附属北京地坛医院)、王晓静(首都医科大学附属北京地坛医院)、王晓柠(上海中医药大学)、王晓素(上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院)、吴涛(上海中医药大学)、吴玮(青岛市第六人民医院)、吴亚云(贵州医科大学附属医院)、肖小河(解放军总医院第五医学中心)、肖定洪(上海嘉定区中医医院)、肖明中(湖北省中医院)、邢卉春(首都医科大学附属北京地坛医院)、邢练军(上海中医药大学附属龙华医院)、邢宇锋(深圳市中医院)、徐昌青(山东省千佛山医院)、徐春军(首都医科大学附属北京中医医院)、徐相江(沧州中西医结合医院)、徐玉敏(上海交通大学附属瑞金医院)、许伟华(山东大学第二医院)、薛博瑜(南京中医药大学)、薛冬英(上海中医药大学附属普陀医院)、薛敬东(陕西省中医医院)、严海艺(中国中医科学院西苑医院)、杨国旺(首都医科大学附属北京中医医院)、杨玲(武汉协和医院)、杨钦河(暨南大学附属第一医院)、杨长青(同济大学附属同济医院)、杨永平(解放军总医院第五医学中心)、杨志云(首都医科大学附属北京地坛医院)、杨润萌(中国中医科学院广安门医院)、姚子昂(中国中医科学院广安门医院)、叶永安(北京中医药大学东直门医院)、叶军(上海市普陀区中心医院)、尹燕耀

(深圳市罗湖区中医院)、尤亚(中国中医科学院西苑医院)、于盈盈(中国中医科学院广安门医院)、喻晓(上海中医药大学附属龙华医院)、袁成民(山东省公共卫生临床中心)、张国梁(安徽中医药大学第一附属医院)、张海燕(上海中医药大学附属龙华医院)、张华(上海中医药大学附属曙光医院)、张莉(上海中医药大学附属龙华医院)、张琴(上海交通大学医学院附属同仁医院)、张秋香(北京中医医院顺义医院)、张引强(中国中医科学院西苑医院)、张占卿(上海市公共卫生临床中心)、张丽丽(中国中医科学院广安门医院)、赵文霞(河南中医药大学第一附属医院)、赵钢(上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院)、赵晓威(中国中医科学院西苑医院)、赵墨(中国中医科学院广安门医院)、赵鑫(中国中医科学院广安门医院)、赵美怡(中国中医科学院广安门医院)、周大桥(深圳市中医院)、周惠娟(上海交通大学附属瑞金医院)、周玉平(宁波大学附属医院)、卓子文(中国中医科学院广安门医院)、祝峻峰(上海中医药大学附属岳阳医院)

(此排名不分先后, 按姓氏首字母排序)

引言

1 背景

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、血管扭曲变形，门静脉血回流受阻，门-体侧支循环形成为特征的病理阶段。西医多针对病因进行治疗，在一定程度上可控制病情，但较难完全阻断肝硬化的进程。

中医药治疗肝硬化临床疗效确切，具有改善临床症状、抗肝纤维化、逆转肝硬化、调节机体免疫等多靶点调节的疗效优势。目前临床应用的中医药制剂包括各种剂型中成药、复方煎剂、注射剂等，其中口服中成药的使用最为普遍，是本指南的重点内容。面对肝硬化的诊疗现状，中西医结合优势互补，为促进在肝硬化这一疾病的发展过程中合理、规范使用中药复方及中成药，特此组织全国肝病、传染病、脾胃病、循证医学等多学科专家，共同修订形成肝硬化中西医结合诊疗指南。

本指南的制定通过查阅文献、专家访谈、临床调研等方法，提出具有针对性的临床问题并按照PICO原则，以临床问题为导向，遵循循证医学原则，综合分析评价文献证据，明确中西医结合治疗肝硬化的切入点和优势；集中国内100余位临床医学、中医学、中西医结合医学、药学、循证医学等多学科专家，经过反复论证，参照GB/T1.1-2020《标准化工作导则第1部分：标准化文件的结构和起草规则》制定。本指南力求推荐实用性强、符合临床实际的诊疗方案，希望为临床医师提供参考。

2 临床问题的构建

根据临床诊疗的关键环节，筛选出以下的主要临床问题：

2.1 诊断

2.1.1 临床问题1：有哪些方法可以用于肝硬化的诊断？

2.1.2 临床问题2：肝硬化的诊断依据有哪些？

2.1.3 临床问题3：肝硬化的常见中医证候类型有哪些？

2.2 治疗

2.2.1 肝硬化的西医治疗

临床问题1：肝硬化如何进行病因治疗？

临床问题2：肝硬化腹水如何治疗？

临床问题3：肝硬化并发症如何治疗？

2.2.2 肝硬化的中医治疗

临床问题1：肝硬化中医辨证论治方案是什么？

临床问题2：肝硬化中成药治疗推荐什么方案？

2.3 随访

2.3.1 临床问题1：肝硬化如何进行疗效评价？

2.3.2 临床问题2：肝硬化的监测和随访方案是什么？

3 资金资助及利益冲突

本指南由国家中医药管理局中西医结合与少数民族医药司资助。

本指南项目组成员在项目正式启动前均签署了“利益冲突声明书”，且已存档。本指南制定过程中“无利益冲突”，因此不会成为本指南制定的偏倚来源，无需进一步处理，已在正式工作开始前在会议上公开了利益声明和评价结果，即所有参与本指南制定的成员均和药品生产企业没有任何经济利益往来。

本指南将在临床应用中进一步完善并及时进行更新。

肝硬化中西医结合诊疗指南

1 范围

本指南提供了对肝硬化（liver cirrhosis, LC）（ICD-11, DB93.1）中西医结合诊断和治疗的建议。本指南的适用对象包括各级医疗机构的消化科、感染性疾病科、肝病科、中医科、中西医结合科等相关科室医护人员；医学院校从事中医药教育的工作者和学生；中医药科研机构相关人员等。

2 规范性引用文件

下列文件对于本指南的应用是必不可少的。凡是注明日期的引用文件，仅所注日期的版本适用于本指南。凡是不注明日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改版本）适用于本指南。

国际疾病分类 第11次修订本

GB/T 1.1-2020 标准化工作导则第1部分：标准化文件的结构和起草规则

GB/T 15657-1995 中医病证分类与代码（2020修订版）

GB/T 16751.1-1997 中医临床诊疗术语·疾病部分（2020修订版）

GB/T 16751.2-1997 中医临床诊疗术语·证候部分（2020修订版）

GB/T 16751.3-1997 中医临床诊疗术语·治法部分（2020修订版）

GB/T 7714-2015 信息与文献-参考文献著录规则

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本指南

3.1

肝纤维化 hepatic fibrosis

是肝脏对慢性损伤的病理性修复反应，是各种慢性肝病发生发展的病理过程，是向肝硬化转化的关键步骤和影响慢性肝病预后的重要环节。

3.2

肝硬化 liver cirrhosis

是由各种病因长期损害肝脏所引起的,是各种慢性肝病进展至以肝脏慢性炎症、弥漫性纤维化、假小叶形成及肝内外血管增殖、血管扭曲变形、门静脉血回流受阻、门-体侧支循环形成等为特征的病理阶段。

4 肝硬化病理学机制

4.1 西医学机制

肝硬化是以弥漫性纤维化、假小叶形成、纤维瘢痕组织的聚集、血管扭曲变形,门静脉血回流受阻,门-体侧支循环形成为病理特征的多种慢性肝病共同的病理阶段。肝硬化可分为代偿期、失代偿期,其中代偿期肝硬化多无明显临床症状,失代偿期肝硬化则以门静脉高压和肝功能减退为特征,患者常因并发腹水(腹腔积液)、消化道出血、脓毒症、肝性脑病、肝肾综合征和癌变等导致死亡。

肝硬化可由多种慢性肝病进展而来,常见有慢性病毒性肝病(乙型、丙型、戊型肝炎病毒感染等),酒精性肝病,非酒精性脂肪性肝病,自身免疫性肝病(自身免疫性肝炎、原发性胆汁性胆管炎、原发性硬化性胆管炎等),此外还有不明原因的肝硬化。大多数肝硬化只有一个病因,也可有多个病因,如乙、丙肝重叠感染,乙肝或丙肝合并酒精肝,乙肝合并脂肪肝,乙肝合并自身免疫性肝病,乙肝合并其他非嗜肝病毒感染等。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进展,如肥胖、胰岛素抵抗等。

肝硬化的发生发展,都会经历慢性肝炎-肝纤维化-肝硬化的病理过程。肝脏因各种因素损伤后,可激活肝脏内的一系列炎症反应,诸如T细胞、库普弗细胞、巨噬细胞、自然杀伤细胞等炎症细胞分泌大量炎症细胞因子和趋化因子(如转化生长因子- β 、白介素- 1β 、干扰素- γ 、肿瘤坏死因子- α 等),进一步诱导淋巴细胞、单核细胞等免疫细胞在损伤处募集和浸润,造成肝细胞炎症与损伤,甚至凋亡、坏死,在炎症微环境的持续作用下,肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)活化成为肌成纤维细胞,肝窦内皮细胞(liver sinusoidal endothelial cells, LSECs)失去高度特化表型并发生失窗孔化。肌成纤维细胞可产生大量细胞外基质(extracellular matrix, ECM)沉积在细胞周围,并合成和释放血管生成因子;受

损的LSECs可进一步分泌促炎和促纤维化因子激活HSC，造成肝窦汇管区之间或汇管区与中央静脉之间ECM不断沉积，形成纤维间隔并伴有血管增生，导致肝纤维化的发生。肝纤维化的持续进展使纤维间隔不断延伸，包绕并分隔残存的肝小叶，形成假小叶，造成肝实质和血管结构扭曲而导致肝硬化。假小叶内的血液循环供应受阻，加重肝细胞坏死及ECM沉积，导致肝实质和血管结构不断破坏，门静脉血流阻力增加，造成门静脉高压，引起肝内、外血流动力学障碍及肝功能障碍，最终发展为失代偿期肝硬化。

4.2 中医学病因病机

中医学中无“肝硬化”病名记载，根据其临床表现，可将其归属于“黄疸”、“胁痛”、“积聚”、“鼓胀”、“肝积”等范畴，其致病因素包括酒食不节、虫毒侵蚀、感受外邪、情志不畅等。

疾病早期，各种病因导致肝失调达，脾虚不运，湿浊内停，郁而化火，酿生湿热。肝失疏泄，气机郁滞，血行不畅，伤及肝络，导致瘀血阻络；络损成积，瘀久化热伤阴，导致肝肾阴虚。疾病进一步发展，脾虚或肝失疏泄导致气滞水阻；湿从寒化导致水湿困脾；郁而化热致湿热蕴结；久则气血凝滞，而致血瘀水停证；疾病日久及肾，伤阳致阳虚水盛证，伤阴则致阴虚水停证。综上，气滞、水停、血瘀可发展为鼓胀重症。鼓胀后期，若药食不当，或复感外邪，病情可迅速恶化，出现出血、昏迷、虚脱等多种危重证候。以上诸证在临床中常相互兼夹，宜根据具体病情辨证施治。本病病位主要在肝、脾、肾，病性属虚实夹杂，病情缠绵难愈。

5 诊断

临床问题1：有哪些方法可以用于肝硬化的诊断？

推荐意见1：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”，推荐采用Laennec、Metavir评分系统评价肝硬化病理变化。（推荐强度：强推荐）

证据描述：近些年影像学检查及血清学检测等无创检测方法成为评估肝硬化的重要工具，但肝组织活检仍是诊断早期肝硬化的“金标准”，在评估肝硬化严重程度起着不可替代的作用。临床应用出现阴性结果当注意与无创检测手段结

合进行综合诊断。

肝组织活检属于有创操作，诊断价值受到采样误差、并发症等因素影响，参考2019年中华医学会肝病学会《肝硬化诊治指南》，肝组织活检病理学方法基本要求：标本长度应 $\geq 1.6\text{cm}$ ，宽度 $1.2\sim 1.8\text{mm}$ ，至少含有8~10个完整的汇管区。

肝组织活检目前多结合评分系统对肝组织损伤程度进行评价，便于临床研究进行数据分析，评估疾病治疗与进展。但任何一个评分系统中的数字概念，仅代表某一病理学模式的分类，并非绝对定量，如某一特征的评分为2，并不等同于2个1之和，或者4的一半，其仅为介于1和3之间的计数，故评分不能用于相互比较或者换算。参考2019年中华医学会肝病学会《肝硬化诊治指南》，Laennec评分依据纤维间隔的宽窄及硬化结节的大小，将肝硬化病理变化进一步分为Laennec 4A、4B、4C亚期（见表1）。参考2009年美国肝病学会《肝活检实践指南》，Metavir评分将病理描述结果分为4期，操作简单易行，临床验证可重复性好（见表2）。

联合图像分析技术对肝组织切片进行量化分析逐渐受到重视，近来研究发现肝组织活检的病理学指标，如胶原蛋白比例面积、纤维间隔厚度、结节大小、微血管密度及胆管、淋巴管密度和面积等，与门静脉压力有良好的相关性，这为诊断和评估肝硬化失代偿期门静脉高压症提供新的方法。

表1 Laennec评分

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	轻度肝硬化 (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1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

表2 Metavir评分

炎症活动度			纤维化分期	
界面炎	小叶内炎症坏死	组织学活动度	病变	分期
0 (无)	0 (无或轻度)	0 (无)	无纤维化	0
1 (轻度)	1 (中度)	1 (轻度)	汇管区纤维性扩大, 但无纤维间隔形成	1
2 (中度)	2 (重度)	2 (中度)	汇管区纤维性扩大, 少数纤维间隔形成	2
3 (重度)		3 (重度)	多数纤维间隔形成, 但无硬化结节	3
			肝硬化	4

推荐意见2: 腹部B超是肝硬化的常规检查手段。(推荐强度: 强推荐)

证据描述: 中华医学会超声医学分会2021年发布的《肝病超声诊断指南》建议, 二维超声主要依靠肝脏表面和边缘形态、肝包膜厚度、肝实质回声、门静脉主干内径、脾长径和厚度、脾静脉内径和门静脉血流速度等指标或参数评估肝硬化程度, 并对门静脉高压征象检测敏感。肝脏形态变化: 肝硬化早期肝脏可正常或轻度增大。典型的肝硬化由于纤维组织的增生使肝脏形态发生改变, 多为左右叶比例失调, 主要是右叶和左内叶萎缩, 而尾状叶及左外叶增大。肝表面呈凹凸不平或锯齿状改变, 边缘角变钝或不规则。肝实质回声变化: 肝实质弥漫性增粗、增强, 分布不均匀, 可见增粗增亮的线状结构, 典型肝硬化的肝实质可呈颗粒状、结节状改变, 表现为低回声或高回声结节, 为肝再生结节, 大小多在0.5~2.0cm, 形态规则, 呈圆形或椭圆形。一篇基于32项研究^[1], 3987名肝硬化患者的Meta分析显示, 在肝硬化检测中, 超声检查的总体敏感性(特异性)为89.6%(78.9%)。B超对脾大、门静脉高压、门静脉血栓形成、侧支循环建立及腹水有较高的灵敏度, 对肝实质和形态学也有较好的诊断价值, 同时B超在检测门静脉血流动力学方面有独特的优势, 且具有无创、操作简便、价格低廉的特点, 由于操作者的诊断能力有差异, 客观性较弱。

推荐意见3: 肝脏瞬时弹性成像(transient elastography, TE)、剪切波超声弹性成像(shear wave elastography, SWE)、声脉冲辐射力弹性成像(acoustic radiation force impulse, ARFI)可作为无创诊断早期肝硬化的简便方法, 但考虑到肝脏炎症及肝损伤等影响因素, 需结合肝酶学等指标综合评估。(推荐强度: 强推荐)

证据描述：TE技术包括FibroScan和FibroTouch，已成为无创评估肝硬化的重要工具。但TE测定值受丙氨酸氨基转移酶（alanine amino transferase, ALT）、胆红素水平、胆汁淤积、进食、酒精摄入、体质量指数（body mass index, BMI）、肝脂肪变性等多种因素影响。故在诊断肝硬化时，应注意将TE与其他血清学指标结合综合判断。一篇纳入57项研究的TE检测肝硬化的Meta分析^[2]，共涉及10504例患者，结果提示TE检测肝硬化的灵敏度为81%（95%CI: 79%, 83%），特异性为88%（95%CI: 87%, 89%），计算诊断优势比（diagnostic odds ratio, DOR）为39.07（95%CI: 29.81, 51.20），受试者工作特征曲线下面积（area under the receiver-operating characteristic, AUC）为0.931。参考2019年中华医学会肝病学分会《肝硬化诊治指南》，不同病因肝硬化TE诊断界值见下表3。

表3 不同病因肝硬化不同病情状态下的诊断界值

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

注：正常值上限（upper limit of normal, ULN）

SWE技术作为一种新兴技术，具有实时、无创、快速等优点，临床上亦常应用于评估肝脏硬度（liver stiffness measurement, LSM）。一项包含1560例患者的Meta分析显示^[3]，对于Metavir评分≥F2的患者，汇总敏感性、特异性和诊断比值比分别为0.85（95%CI: 0.82, 0.87）、0.79（95%CI: 0.76, 0.82）和30.81（95%CI: 16.55, 57.34）；对于≥F3的患者，汇总敏感性、特异性和诊断比值比分别为0.87（95%CI: 0.84, 0.91）、0.84（95%CI: 0.82, 0.87）、41.45（95%CI: 18.25, 94.45）；对于≥F4的患者，汇总敏感性、特异性和诊断比值比分别为0.88（95%CI: 0.83, 0.91）、0.91（95%CI: 0.89, 0.92）、67.18（95%CI: 30.02, 150.31）；3组AUC分别为0.9147、0.9223和0.9520。

ARFI也是一种无创评估肝硬化的弹性成像方法。一篇纳入8项ARFI研究的Meta分析显示，ARFI诊断肝硬化（F4）的AUC为0.93（95%CI: 0.89, 0.97），诊断阈值1.80m/s，敏感度和特异度分别为92%和86%，具有良好的诊断准确性。

此外，通过ARFI测量的脾脏硬度可以预测肝硬化患者的死亡，准确率接近76%；预测肝功能失代偿的准确率接近70%。

推荐意见 4：电子计算机断层扫描（computed tomography, CT）、磁共振成像（magnetic resonance imaging, MRI）、磁共振弹性成像（magnetic resonance elastography, MRE）检查技术可用于肝硬化的无创性检测评估。（推荐强度：强推荐）

证据描述：CT/MRI是临床中常用的影像学检查技术，包括平扫和增强扫描，二者可以客观呈现肝脏边缘、肝裂宽度、胆囊壁厚度、门静脉宽度、侧支循环及腹腔积液等情况，以评估有无肝硬化及其相关并发症。一项Meta分析^[4]显示，CT在诊断肝硬化患者食管静脉曲张（esophageal varices, EV）和预测其食管静脉曲张高出血风险（high-bleeding-risk EV, HREV）的AUC分别为0.86（95%CI: 0.83, 0.89）和0.85（95%CI: 0.81, 0.88），敏感性为0.81（95%CI: 0.76, 0.86）和0.81（95%CI: 0.75, 0.86），特异性为0.82（95%CI: 0.70, 0.89）和0.73（95%CI: 0.66, 0.80）；MRI在诊断肝硬化患者EV和预测其HREV的AUC分别为0.94（95%CI: 0.91, 0.96）和0.83（95%CI: 0.79, 0.86），敏感性为0.88（95%CI: 0.82, 0.92）和0.80（95%CI: 0.72, 0.86），特异性为0.87（95%CI: 0.81, 0.92）和0.72（95%CI: 0.62, 0.80）。另一项研究显示MRI联合多层螺旋CT对肝性脑病具有诊断价值。因此CT和MRI作为一种非侵入性诊断方法，可用于肝硬化及其并发症的检查评估，且具有较高的敏感性和特异性。在临床实际应用时，应结合患者病情、经济情况等做综合选择。

MRE是近年来基于MRI发展的一种新型诊断技术，通过检测体内组织在外力作用下产生的质点位移，形成磁共振相位图，进而得到弹性图像，从而实现“影像触诊”，辅助疾病诊断。MRE是评估肝硬化及其并发症如门静脉高压、食管静脉曲张等的重要检查方法。一项包含1470名乙肝肝纤维化患者的Meta分析显示，MRE诊断显著纤维化（F2）、晚期纤维化（F3）、肝硬化（F4）的AUC总值分别为0.981, 0.972和0.972，合并敏感性和特异性分别为92.8%（95%CI: 0.91, 0.94）和93.7%（95%CI: 0.91, 0.96）、89.6%（95%CI: 0.87, 0.92）和93.2%（95%CI: 0.91, 0.95）、89.5%（95%CI: 0.86, 0.92）和92.0%（95%CI: 0.90, 0.94）；另一项Meta分析^[5]显示MRE诊断非酒精性脂肪性肝病患者显著纤维化、晚期纤维

化、肝硬化的AUC分别为0.91、0.92、0.90，以上两项研究结果均表明MRE对不同分期肝纤维化及肝硬化具有较高的诊断价值。MRE可评估肝脏实质性病变，同时不受患者肥胖、腹水等干扰因素影响。由于暂时缺乏MRE诊断肝硬化的大样本临床研究，MRE诊断界值有待进一步确定。

推荐意见 5: 无条件行组织学、内镜或影像学检查者，将天冬氨酸转氨酶和血小板比率指数（aspartate amino transferase to platelet ratio index, APRI）评分及肝纤维化-4 指数（fibrosis 4 score, FIB-4）作为评估肝硬化的参考指标。（推荐强度：强推荐）

证据描述: 研究发现APRI和FIB-4可用于评估肝硬化，这两种指标仅涉及到血清学检测，具有简便、快速的特点，具有一定临床应用价值。一项Meta^[6]分析评价了APRI评估肝硬化的诊断准确性，11项研究共2083例肝硬化患者，SROC为0.75（SE = 0.0174），总结DOR为4.4（95%CI: 2.9, 6.8），敏感性和特异性分别为60.9%（95%CI: 55.0%, 66.6%）和74.8%（95%CI: 72.4%, 77.1%）；其中6项关于肝硬化诊断界值的研究显示，当诊断界值为2时，SROC为0.79，诊断肝硬化的敏感性和特异性分别为29%（95%CI: 23%, 35%）和89%（95%CI: 87%, 91%）。FIB-4评分的计算公式为： $FIB-4 = \text{年龄（年）} \times AST（U/L） / [PLT（10^9/L） \times ALT^{1/2}（U/L）]$ 。一项Meta分析^[7]评价了FIB-4诊断乙型肝炎患者肝硬化的准确性，15项研究共2914例肝硬化患者，结果显示诊断肝硬化的灵敏度和特异度分别为0.80（95%CI: 0.77, 0.83）、0.81（95%CI: 0.80, 0.83），AUC和Q*指数分别为0.88（95%CI: 0.85, 0.91）、0.82，推荐的诊断界值为2.20~3.60，灵敏度和特异度分别为0.56（95%CI: 0.51, 0.61）、0.87（95%CI: 0.85, 0.89），AUC和Q*指数分别为0.92（95%CI: 0.89, 0.94）、0.85。

推荐意见6: 胃镜是筛查和诊断肝硬化并发症食管胃静脉曲张及评估其出血风险的“金标准”。（推荐强度：强推荐）

证据描述: 2019年中华医学会肝病学分会《肝硬化诊疗指南》提出胃镜是筛查食管胃静脉曲张的首选方法。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。一篇包含10项研究共752名受试者的Meta分析^[8]显示：超细胃镜检查诊断食管胃静脉曲张的敏感度和特异度分别为0.98（95%CI: 0.93, 0.99）和0.96（95%CI: 0.91, 0.99）。一篇

包含17项研究共1328例受试者的Meta分析^[9]显示，胶囊内镜诊断食管静脉曲张的准确率为0.90（95%CI: 0.88, 0.93），敏感性和特异性分别为0.83（95%CI: 0.76, 0.89）和0.85（95%CI: 0.75, 0.91）。综上，胃镜诊断食管胃静脉曲张具有较高的准确率、特异度以及灵敏度，推荐胃镜作为筛查和诊断肝硬化食管胃静脉曲张的首选方法。

临床问题2：肝硬化的诊断依据有哪些？

推荐意见：肝硬化的诊断参考2019年中华医学会肝病学分会《肝硬化诊治指南》的诊断标准。（推荐强度：强推荐）

证据描述：2019年中华医学会肝病学分会《肝硬化诊治指南》指出：建议综合考虑病因、病史、临床表现、并发症、治疗过程、检验、影像学及组织学检查等因素评估是否存在肝硬化。符合以下4条中任意一条即可诊断代偿期肝硬化：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，除外非肝硬化性门脉高压；3.B超、CT、TE或磁共振等影像学检查提示肝硬化或门脉高压特征：如脾大、门静脉直径 $\geq 1.3\text{cm}$ ；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 $\text{PLT} < 100 \times 10^9/\text{L}$ ，且无其他原因可以解释；②血清 $\text{ALB} < 35\text{g/L}$ ，除外营养不良或肾脏疾病等其他原因；③ $\text{INR} > 1.3$ 或PT延长（停用溶栓或抗凝药7天以上）；④AST/PLT比率指数（APRI）：成人APRI评分 > 2 。但需要注意的是降酶药物会对APRI产生影响^[10]，降酶药物缓解了肝细胞炎症，使转氨酶下降而影响APRI评分。因此当使用APRI作为评估有无肝硬化的指标时，需充分考虑降酶药物对结果产生的影响。

失代偿期肝硬化的诊断依据满足以下2条即可：①具备肝硬化的诊断依据；②出现肝功能衰竭或门静脉高压相关表现或并发症：如腹水、脾功能亢进、食管胃静脉曲张破裂出血、肝性脑病、肝肾综合征等。但需要注意的是虽然肝硬化是腹水常见原因之一，但也应除外其他原因引起的腹腔积液，包括恶性肿瘤、心力衰竭、腹膜结核和胰腺疾病。血清腹水白蛋白梯度（serum-ascites albumin gradient, SAAG）常用来评估腹水的病因，当 $\text{SAAG} \geq 1.1\text{g/dL}$ 且 $< 25\text{g/L}$ 时，高度提示门静脉高压症，通常由肝脏疾病引起，准确率约为97%^[11]。

临床问题3：肝硬化的常见中医证候类型有哪些？

推荐意见：肝硬化代偿期主要中医辨证分型包括：湿热内蕴证、肝郁脾虚证、

瘀血阻络证、肝肾阴虚证；失代偿期主要中医辨证分型包括：水湿困脾证、湿热蕴结证、血瘀水停证、阳虚水盛证、阴虚水停证；其并发症可见黄疸、出血、神昏、脱证等。（专家共识）

证据描述：肝硬化的中医辨证分型参考2011年中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会《肝硬化中西医结合诊疗共识》、新世纪（第二版）普通高等教育“十二五”“十一五”“十五”国家级规划教材《中医内科学》及新世纪（第五版）全国中医药行业高等教育“十四五”规划教材《中医内科学》。

代偿期肝硬化证型：

（1）湿热内蕴证

症状：口干苦或口有异味，胁胀或灼痛，目肤黄染，色鲜明，纳呆，胃脘胀闷，倦怠乏力，小便黄赤，大便秘结或黏滞不畅。舌脉：舌质红，苔黄腻，脉弦数或弦滑数。

（2）肝郁脾虚证

症状：胁肋胀满疼痛，情志不畅或急躁易怒，喜太息，咽部或有异物感，乳房胀痛或有结块，神疲乏力，面色萎黄，脘腹痞闷，纳食量少，大便稀溏。舌脉：舌质淡有齿痕，苔白，脉弦。

（3）瘀血阻络证

症状：面色黧黑或晦暗，胁肋刺痛，痛处不移，胁下积块，腹壁可有青筋，头、项、胸腹见血痣赤缕。舌脉：舌质暗红、或有瘀斑，舌下静脉曲张，脉弦涩。

（4）肝肾阴虚证

症状：胁肋隐痛，劳累后加重，腰膝酸软，口干咽燥，双目干涩，五心烦热，头晕目眩，耳鸣或耳聋，失眠多梦，大便干结，小便短赤。舌脉：舌质红，苔少，脉弦细数。

失代偿期肝硬化证型：

（1）水湿困脾证

症状：腹大胀满，按之如囊裹水，甚则颜面微浮，下肢浮肿，脘腹痞胀，得热则舒，精神困倦，怯寒懒动，小便少，大便溏。舌脉：舌苔白腻，脉缓。

（2）湿热蕴结证

症状：腹大坚满，脘腹胀急，烦热口苦，渴不欲饮，小便赤涩，大便秘结或

溏垢。舌脉：舌边尖红，苔黄腻或兼灰黑，脉象弦数。

（3）血瘀水停证

症状：脘腹坚满，青筋显露，肋下癥结痛如针刺，面色晦暗黧黑，或见赤丝血缕，面、颈、胸、臂出现血痣或蟹爪纹，口干不欲饮水，或见大便色黑。舌脉：舌质紫暗或有紫斑，脉细涩。

（4）阳虚水盛证

症状：腹大胀满，形似蛙腹，朝宽暮急，面色苍黄，或呈㿗白，脘闷纳呆，神倦怯寒，形寒肢冷，小便短少不利。舌脉：舌体胖，质紫，苔淡白，脉沉细无力。

（5）阴虚水停证

症状：腹大胀满，或见青筋暴露，面色晦滞，唇紫，口干而燥，心烦失眠，时或鼻衄，牙龈出血，小便短少。舌脉：舌质红绛少津，苔少或光剥，脉弦细数。

并发症：

（1）黄疸

症状：身目黄染如金，倦怠乏力，烦躁不宁，纳食欠佳或不欲食，恶心厌油，肝区胀痛，腹部膨隆，双下肢水肿，尿少如浓茶，大便溏。舌脉：舌暗红，苔黄腻，脉弦滑。

（2）出血

症状：轻者可见牙龈出血、鼻衄或皮下瘀斑，重者病势突变，大量呕吐鲜血或大便下血。舌脉：舌红苔黄，脉弦数。

（3）神昏

症状：神昏谵语，昏不识人，发热，黄疸，烦躁不宁，口臭，便秘，溲赤尿少。舌脉：舌质红绛，苔黄燥，脉细数。

（4）脱证

症状：病情继续恶化，出现昏迷甚，汗出肤冷，肢厥，气促，撮空理线，两手抖动。舌脉：舌淡，脉细微弱。

6 治疗

6.1 肝硬化的西医治疗

临床问题 1：肝硬化如何进行病因治疗？

推荐意见：明确诊断肝硬化病因后，应尽快采取病因治疗。（证据等级：A级，推荐强度：强推荐）

证据描述：HBV、HCV 所致肝硬化，应尽早给予抗病毒治疗，肝硬化失代偿期有条件者应进行肝脏移植术，具体抗病毒治疗可分别参考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）》和中华医学会肝病学分会《丙型肝炎防治指南（2022 更新版）》。酒精性肝硬化的治疗原则是戒酒和营养支持，并积极防治并发症，具体治疗原则可参考中华医学会肝病学分会《酒精性肝病防治指南（2018 更新版）》。非酒精性脂肪性肝病所致肝硬化代偿期，应控制饮食，其失代偿期可使用血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂、 ω -3 多不饱和脂肪酸、他汀、二甲双胍、吡格列酮等药物治疗代谢和心血管危险因素，可参考中华医学会肝病学分会《非酒精性脂肪性肝病防治指南（2018 更新版）》。自身免疫性肝炎相关肝硬化具体的治疗方案可参考中华医学会肝病学分会《自身免疫性肝炎诊断和治疗指南（2021）》。IgG4 相关性胆管炎所致肝硬化治疗推荐使用糖皮质激素，治疗可参考中华医学会肝病学分会《原发性硬化性胆管炎诊断及治疗指南（2021）》。胆汁淤积性肝病治疗原则是去除病因和治疗胆汁淤积，治疗药物主要有熊去氧胆酸、S-腺苷蛋氨酸、考来烯胺、贝特类和奥贝胆酸等，可单用或联用。经上述药物治疗无效者可酌情选用激素或免疫抑制剂、紫外线照射、体外白蛋白透析及鼻胆管引流等方法，诊疗方案可参考中华医学会肝病学分会《胆汁淤积性肝病管理指南（2021）》。肝豆状核变性（Wilson 病）所致肝硬化治疗应使用螯合剂（D-青霉胺或曲恩汀）或口服锌制剂（如醋酸锌、葡萄糖酸锌）等。失代偿期肝硬化患者应尽快进行肝移植评估，治疗方案可参考美国肝病学会《美国肝病学会实践指导：肝豆状核变性的诊断和治疗（2022）》。血吸虫病肝硬化和华支睾吸虫病肝硬化存在活动性感染时治疗均首选吡喹酮。药物及化学物质所致肝硬化，应立即停用可疑或同类药物，治疗方案可参考中华医学会《药物性肝损伤基层诊疗指南（2019）》。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。

临床问题 2：肝硬化腹水如何治疗？

推荐意见 1：在针对病因治疗外，肝硬化腹水患者应合理限制盐摄入（4~6g/d），

并合理应用常规利尿药物。（证据等级：A 级，推荐强度：强推荐）

证据描述：2018 年中华医学会肝病学分会《肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南》建议，肝硬化腹水一线治疗包括：限制盐的摄入（4~6g/d），合理应用螺内酯、呋塞米、托拉塞米等利尿剂。对于肝硬化腹水复发及顽固性腹水患者，可选择袢利尿剂联合螺内酯治疗。

推荐意见 2：对于中、大量腹水、复发性腹水、伴低钠血症患者、终末期肝病合并腹水或顽固性腹水患者，当常规利尿药物治疗效果不佳时，推荐选择性血管加压素 V₂ 受体拮抗剂托伐普坦作为治疗药物。（证据等级：B 级，推荐强度：弱推荐）

证据描述：一项 Meta 分析^[12]共纳入 16 项随机对照研究（randomized controlled trial, RCT），合计 1271 例患者，对照组患者根据不同疾病种类给予常规治疗加或不加安慰剂，试验组患者在常规治疗的基础上加用托伐普坦，剂量为 7.5~60mg/d，疗程为 5~14d。托伐普坦治疗组与对照组相比，可以显著改善肝硬化腹水伴低钠血症患者的血钠浓度、24h 尿量、腹水及水肿、体质量及腹围[血钠浓度：MD=6.51, 95%CI (4.64, 8.39), $P<0.001$ ；24h 尿量：MD=1.36, 95%CI (1.01, 1.70), $P<0.001$ ；腹水及水肿治疗总有效率：RD=0.27, 95%CI (0.20, 0.35), $P<0.001$ ；体质量：MD=-1.11, 9.5%CI (-1.31, -0.91), $P<0.001$ ；腹围：MD=-2.13, 95%CI (-2.96, -1.31), $P<0.001$]；且几乎不影响血钾、心率、血压和肝肾功能，但应注意口渴等不良反应的发生。

推荐意见 3：腹腔穿刺放腹水是顽固性腹水的有效治疗方法，大量放腹水后可应用人血白蛋白。（证据等级：A 级，推荐强度：强推荐）

证据描述：腹腔穿刺放腹水可快速缓解肝硬化腹水患者腹胀症状，2018 年中华医学会肝病学分会《肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南》指出，肝硬化顽固性腹水患者早期大量放腹水可显著降低 30 天再住院率及 90 天病死率。大量放腹水后应用人血白蛋白治疗可减少循环功能障碍、低钠血症等并发症。一项 Meta 分析^[13]纳入文献 13 篇，分析结果显示，试验组腹腔穿刺放液后静脉输注人血白蛋白，对照组腹腔穿刺放液后静脉滴注人工胶体或者血管加压素，疗程随放腹水治疗同步，试验组穿刺后循环障碍发生率为 14.76%，低于对照组的 31.98%[RR=0.48, 95%CI (0.364, 0.63), $P<0.01$]；低钠血症发生率（8.12%）

低于对照组（15.28%）[RR=0.57, 95%CI（0.37, 0.87）, $P=0.009$]; 住院病死率（9.56%）低于对照组（12.55%）[RR=0.58, 95%CI（0.364, 0.93）, $P=0.02$]。说明人血白蛋白在预防肝硬化腹水患者经腹腔大量穿刺放液后循环功能障碍、低钠血症等方面有优势，且可以降低患者住院病死率。

推荐意见 4: 特利加压素可作为顽固性腹水的治疗药物。（证据等级 B，推荐强度：弱推荐）

证据描述: 一项分析特利加压素治疗肝硬化顽固性腹水的 Meta 分析纳入 13 项研究，共 1304 例肝硬化顽固性腹水患者，对照组患者予常规保肝利尿抽腹腔积液输白蛋白等治疗，试验组加予特利加压素，疗程为 2 周，结果显示^[14]，使用特利加压素能够提高肝硬化腹水的治疗有效率，并且可以降低体质量、腹围，提高白蛋白水平[治疗有效率：MD=3.74, 95%CI（2.36, 5.91）, $P<0.01$ ；体质量：MD=-3.32, 95%CI（4.28, 2.36）, $P<0.001$ ；腰围：MD=-4.76, 95%CI（-5.65, 3.88）, $P<0.001$ ；白蛋白：MD=1.28, 95%CI（0.58, 1.99）, $P<0.001$]。

推荐意见 5: 经颈静脉肝内门体静脉分流术（transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS）可作为顽固性腹水的治疗方式。（证据等级：B 级，推荐强度：弱推荐）

证据描述: 中国医师协会介入医师分会 2019 年发布的《中国门静脉高压经颈静脉肝内门体分流术临床实践指南》指出，对于肝硬化顽固性或复发性腹水患者，推荐覆膜支架 TIPS 治疗。一项比较 TIPS 和穿刺放腹水的 Meta 分析^[15]纳入 6 项 RCT，含 390 名无肝移植顽固性肝硬化腹水患者，与穿刺放腹水相比，TIPS 可提高顽固性腹水患者生存率，降低腹水、肝肾综合征复发及肝病相关死亡风险，但有并发肝性脑病的风险[生存率：HR=0.61, 95%CI（0.46, 0.82）, $P<0.001$ ；复发性腹水风险：OR=0.15, 95%CI（0.09, 0.24）, $P<0.001$ ；肝肾综合征风险：OR=0.32, 95%CI（0.12, 0.86）, $P=0.02$ ；肝病相关死亡风险：OR=0.62, 95%CI（0.39, 0.98）, $P=0.04$ ；肝性脑病风险：OR=2.95, 95%CI（1.87, 4.66）, $P=0.02$ ；严重肝性脑病风险：OR=2.18, 95%CI（1.27, 3.76）, $P=0.005$]。

临床问题 3：肝硬化并发症如何治疗？

1. 消化道出血

推荐意见 1: 肝硬化消化道出血的治疗原则为：禁食、去除诱因、止血、补

充血容量、降低门脉压力、防治并发症。（证据等级：A 级，推荐强度：强推荐）

证据描述：肝硬化消化道出血的治疗参考 2019 年中华医学会肝病学分会《肝硬化诊治指南》和 2016 年《肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治指南》。肝硬化急性食管胃静脉曲张大量出血者，早期治疗主要为纠正低血容量休克，必要时输注红细胞（血红蛋白浓度目标值 $\geq 70\text{g/L}$ ），防止胃肠道出血相关并发症（感染、电解质酸碱平衡紊乱、肝性脑病等）、有效控制出血、监护生命体征和尿量等，有条件者入住 ICU，少量出血、生命体征稳定的患者可在普通病房密切观察。

推荐意见 2：推荐生长抑素及其类似物、血管加压素及其类似物均作为急性食管胃静脉曲张出血的一线治疗药物（证据等级：B 级，推荐强度：强推荐）

证据描述：目前临床常用降门静脉脉压药物包括十四肽生长抑素及其类似物（如奥曲肽）、血管加压素及其类似物（如特利加压素）。一项 Meta 分析纳入 10 项 RCT，共 810 例肝硬化食管胃静脉曲张破裂出血患者，结果显示在应用传统药物进行基础治疗的同时联合奥曲肽可明显提高临床有效率[有效率合并比值比：OR=0.29，95%CI（0.20，0.42）， $P<0.01$]。

特利加压素是一种长效血管加压素制剂，通过收缩内脏血管平滑肌而减少门静脉血流、降低门静脉压，控制出血。一项 Meta 分析^[16]纳入 30 项 RCT，含 3344 名肝硬化食管胃静脉曲张破裂出血患者，与不使用血管活性药物相比，特利加压素显著改善了 48 小时内的出血控制（OR=2.94， $P=0.0008$ ），并降低了院内死亡率（OR=0.31， $P=0.008$ ）。

推荐意见 3：建议肝硬化急性静脉曲张破裂出血的患者短期使用抗菌药物。（证据等级 B，推荐强度：弱推荐）

证据描述：细菌感染在急性静脉曲张出血的肝硬化患者中比较常见，48 小时内发生率约 20%。包括早期再出血和未能控制出血在内的结局与细菌感染密切相关。一篇纳入 12 项研究涉及 1241 名患者的 Meta 分析显示，肝硬化和上消化道出血患者预防性使用抗菌药物可显著减少细菌感染，降低全因死亡率、细菌感染死亡率、再出血事件和住院时间[抗菌药物预防组死亡率：RR=0.79，95%CI（0.63，0.98）；细菌感染死亡率：RR=0.43，95%CI（0.19，0.97）；细菌感染：RR=0.35，95%CI（0.26，0.47）；再出血事件：RR=0.53，95%CI（0.38，0.74）；住院天数：MD=-1.91，95%CI（-3.80，-0.02）]。

推荐意见 4: 在药物治疗肝硬化食管胃静脉曲张破裂出血的基础上, 尽早行内镜下检查并治疗, 或根据情况考虑三腔二囊管压迫止血、TIPS 或经皮胃冠状静脉栓塞术 (percutaneous transhepatic variceal embolization, PTVE) 治疗。(证据等级: B 级, 推荐强度: 强推荐)

证据描述: 在药物治疗基础上, 有条件的情况下, 急性肝硬化食管胃静脉曲张破裂出血应尽快行内镜检查, 根据情况选择内镜下治疗方式。内镜下治疗肝硬化食管胃静脉曲张破裂出血的方式主要有内镜下静脉曲张结扎术 (endoscopic variceal ligation, EVL) 与内镜下注射硬化疗法 (endoscopic injection sclerotherapy, EIS)。一篇纳入 14 项研究, 涉及 1236 名活动性食管胃静脉曲张出血患者的 Meta 显示, EVL 在再出血率、并发症发生率和静脉曲张根除率方面优于 EIS [再出血率: RR=0.68, 95%CI (0.57, 0.81); 静脉曲张根除率: RR=1.06, 95%CI (1.01, 1.12); 并发症发生率: RR=0.28, 95%CI (0.13, 0.58)]。

三腔二囊管作为一种压迫止血的工具, 在药物治疗无效、无急诊内镜的情况下可起到直接压迫止血的作用。一项回顾性研究分析了连续 66 例控制不佳的食管胃静脉曲张出血患者, 三腔二囊管初始止血总成功率为 75.8%, 初始止血成功后再出血率为 22.0%, 食管胃静脉破裂发生率为 6.1%, 30 天内死亡率为 42.4%, 提示三腔二囊管作为控制不佳的食管胃静脉曲张出血的临时挽救性治疗可能是一种有益的选择, 但其并发症和再出血的发生率很高。

一篇纳入 6 项研究涉及 1806 名患者的 Meta 分析^[17]显示, 肝硬化急性食管胃静脉曲张破裂出血患者早期行 TIPS 对比 ET 可显著降低 5 天内出血率、早期 (5d 至 6 周) 再出血率、1 年病死率, 以及非严重并发症发生率 [TIPS 术后 5 天内出血率: OR=-2.00, 95%CI (-2.89, -1.12), $P<0.05$; 早期 (5d 至 6 周) 再出血率: OR=-1.47, 95%CI (-1.99, -0.94), $P<0.05$; 1 年病死率: OR=-0.69, 95%CI (-1.32, -0.07), $P=0.03$; 非严重并发症发生率: OR=-0.89, 95%CI (-1.62, -0.17), $P=0.02$]。

PTVE 是控制急性出血、延缓再出血及预防出血的一种介入治疗方法。一项回顾性研究分析了 96 名接受 PTVE 和 43 名接受 TIPS 的肝硬化食管胃静脉曲张出血患者, 两组的中位随访时间分别为 30.4 个月和 31.6 个月。对于终末期肝病模型评分 >18 分的患者, 其 1 年、3 年和 5 年患者生存率比较, TIPS 组的生存率

分别为 84.2%、39.9%和 16.0%，PTVE 组的生存率分别为 96.7%、72.0%和 36.0% ($P=0.037$)；TIPS 组有 13 例患者(30.2%)再出血，PTVE 组有 20 例患者(20.8%)再出血 ($P=0.229$)；16 例(16.7%) PTVE 患者和 25 例(58.1%) TIPS 患者发生脑病 ($P=0.000$)；PTVE 组患者的平均终末期肝病模型评分和 Child-Pugh 评分显著改善。然而，在 TIPS 患者中没有观察到这种变化。结果提示在 >18 分的终末期肝病模型评分的患者中，PTVE 组患者的生存率优于 TIPS 组，PTVE 和 TIPS 在预防静脉曲张再出血方面效果相当。此外，PTVE 组的肝性脑病发病率低于 TIPS 组。

推荐意见 5：非选择性 β 受体阻断剂可用于预防肝硬化食管胃静脉曲张首次出血及再出血。（证据等级：B 级，推荐强度：弱推荐）

证据描述：非选择性 β 受体阻断剂可以用于肝硬化食管胃静脉曲张首次出血的预防，一项比较非选择性 β 受体阻断剂、内镜下硬化治疗、内镜下束带结扎术对于预防肝硬化食管胃静脉曲张首次出血的 Meta 分析^[18]，其中非选择性 β 受体阻断剂组的随访期均在 8 个月以上，结果显示非选择性 β 受体阻断剂可以降低出血率及死亡率[出血率：HR=0.21，95%CI (0.04, 0.71)，n=173，1 项；死亡率：HR=0.49，95%CI (0.36, 0.67)，n=1200，10 项]。在预防肝硬化食管胃静脉曲张再出血方面，一项 Meta 分析^[19]研究选用非选择性 β 受体阻断剂卡维地洛联合内镜下静脉曲张结扎术作为试验组，平均随访期 12 个月，对照组单用内镜下静脉曲张结扎术，结果显示试验组在再出血发生率及降低全因死亡率方面有优势[再出血发生率：RR: 1.10，95%CI (0.75, 1.61)；全因死亡率 RR: 0.51，95%CI (0.33, 0.79)]。

推荐意见 6：肝静脉压力梯度（hepatic venous pressure gradient, HVPG）可用于评估食管胃静脉曲张程度以及出血的风险。（证据等级：B，推荐强度：弱推荐）

证据描述：HVPG 是目前国际上公认的肝硬化门静脉高压评估的“金标准”。2018 年中国门静脉高压诊断与监测研究组《中国肝静脉压力梯度临床应用专家共识》建议，HVPG 可反映肝硬化门静脉高压的进展程度，预测出血风险、指导治疗方案选择。HVPG ≥ 10 mmHg 提示肝硬化代偿期患者发生静脉曲张、失代偿事件和肝癌的风险升高；HVPG ≥ 12 mmHg 是发生静脉曲张出血的高危因素；

HVPG \geq 16mmHg 提示肝硬化门静脉高压患者的死亡风险升高；HVPG \geq 20mmHg 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。在早期经颈静脉肝内门体分流术前可考虑先行 HVPG 检测，对于 HVPG \geq 20mmHg 的急性静脉曲张出血患者，推荐行早期经颈静脉肝内门体分流术。对于静脉曲张再出血方面，基于 HVPG 指导的治疗方案可以降低再出血率和进一步失代偿事件的发生风险。但 HVPG 的测定需要经颈静脉穿刺，为有创检查，因此临床未推广应用。

2.门静脉血栓

推荐意见 1: 肝硬化门静脉血栓（portal vein thrombosis, PVT）的治疗方式包含抗凝药物治疗、TIPS 等。（证据等级：A 级，推荐强度：强推荐）

证据描述: 依据《肝硬化门静脉血栓管理专家共识（2020 年，上海）》，肝硬化患者 PVT 患病率为 5%~20%，年发病率为 3%~17%。抗凝治疗是肝硬化门静脉血栓的一线治疗方式。抗凝药物包括维生素 K 拮抗剂、低分子肝素和新型直接口服抗凝药物。新型直接口服抗凝药物包括直接 Xa 因子抑制剂（如利伐沙班、阿哌沙班）和直接 IIa 因子抑制剂（如达比加群），此类抗凝药物的安全性和有效性可能优于传统抗凝药物。一项纳入 10 篇队列研究，累计 745 例患者的 Meta 分析结果显示，采用抗凝治疗的肝硬化合并门静脉血栓患者门静脉总再通率明显高于未抗凝患者[OR=6.06, 95%CI (4.24, 8.67), $P<0.00001$]。安全性方面，抗凝患者的静脉曲张出血率低于未抗凝患者[OR=0.22, 95%CI (0.08, 0.60), $P=0.003$]，而两组患者的非静脉曲张出血率差异无统计学意义[OR=2.63, 95%CI (0.98, 7.03), $P=0.78$]。

一项关于 TIPS 治疗肝硬化 PVT 患者结局的 Meta 研究纳入了 12 项研究，460 名患者，结果显示接受 TIPS 治疗的肝硬化 PVT 患者 1 年门静脉再通率为 77.7%，TIPS 通畅率为 84.2%，肝性脑病发生率为 16.4%，一年总生存率为 87.4%，表明 TIPS 也适用于治疗肝硬化 PVT 患者。

推荐意见 2: 低分子量肝素及新型直接口服抗凝药物可作为肝硬化患者脾切除术、内镜下注射硬化疗法等治疗后减少门静脉血栓形成的早期抗凝药物。（证据等级：A 级，推荐强度：强推荐）

证据描述: 一篇 Meta 分析纳入了 6 项 RCT，其中共有 336 名接受低分子量

肝素治疗的脾切除术后患者（试验组）和 385 名未接受低分子量肝素治疗的脾切除术后患者（对照组），试验组门静脉血栓发生率显著低于对照组[RR=1.782, 95%CI (1.449, 2.192), $P=0.285$], 表明低分子量肝素能够降低脾切除术后门静脉血栓形成的发病率。

3. 自发性细菌性腹膜炎

推荐意见 1: 治疗自发性细菌性腹膜炎(spontaneous bacterial peritonitis, SBP) 应首先区别社区获得 SBP 与院内感染 SBP。对医院获得性 SBP 的经验性抗菌药物治疗, 应根据当地微生物学调查结果来确定, 实现对可能病原菌的经验性覆盖。对于社区获得性 SBP, 其经验治疗要覆盖革兰阴性肠杆菌和革兰阳性球菌, 并尽可能选择可以覆盖厌氧菌的抗菌药物。(证据等级: A 级, 推荐强度: 强推荐)

证据描述: 参照 2017 年中华医学会肝病学会发布《肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南》, 对医院获得性 SBP 的经验性抗菌药物治疗, 需要使用包含广谱抗革兰阴性菌与厌氧菌的多药联合治疗方案, 这些药物包括亚胺培南/西司他丁、美罗培南、比阿培南、哌拉西林/他唑巴坦、头孢他啶、头孢吡肟联合甲硝唑, 亦可需要替加环素或黏菌素类药物。对于社区获得轻、中度 SBP 患者, 首选三代头孢类抗菌药物单药经验性治疗, 推荐头孢西丁、莫西沙星、替卡西林/克拉维酸单药方案, 联合方案推荐头孢唑林、头孢呋辛、头孢曲松或头孢噻肟联合甲硝唑, 以及氟喹诺酮联合甲硝唑。1 项网状 Meta^[20]纳入 12 个 RCT, 共计 1278 名患者, 分别使用了 13 种抗生素, 其中大多数使用第三代头孢菌素, 结果显示大约 75 % 的试验者康复, 25% 的试验者在 3 个月内死亡。

推荐意见 2: 利福昔明可作为肝硬化 SBP 及顽固性腹水的预防用药。(证据等级: B 级, 推荐强度: 弱推荐)

证据描述: 参考 2017 年中华医学会肝病学会《肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南》, 利福昔明可预防 SBP。1 项 Meta 分析^[21]纳入 5 项 RCT 研究, 共计 678 例肝硬化腹水患者, 其中利福昔明组患者 346 例, 诺氟沙星组患者 332 例。随访时间 3~12 个月, 结果显示, 利福昔明组患者总体 SBP 发生率为 13.6%、死亡率为 23.5%, 均显著低于诺氟沙星组[SBP 发生率: OR=0.47, 95%CI (0.30, 0.72), $P=0.0005$; 死亡率: OR=0.54, 95%CI (0.34, 0.88), $P=0.010$]。

4. 肝性脑病

推荐意见 1: 早期识别并及时纠正诱发因素是治疗肝性脑病（hepatic encephalopathy, HE）的主要措施。（证据等级：B 级，推荐强度：强推荐）

证据描述: 参考《2022 年欧洲肝病学会肝性脑病管理临床实践指南》以及 2018 年中华医学会肝病学分会《肝硬化肝性脑病诊疗指南》，早期识别、及时治疗是改善 HE 预后的关键。HE 患者的主要干预措施是寻找和纠正诱发因素，包括但不限于常见的感染、消化道出血、过度利尿引起的容量不足性碱中毒及电解质紊乱等。高达 90% 的患者可以通过纠正一个或多个诱发因素从发作性显性 HE 中恢复。

推荐意见 2: 高血氨是 HE 发生的重要因素之一，因此降氨治疗是治疗 HE 的主要手段。（证据等级：A 级，推荐强度：强推荐）

证据描述: 参考《2022 年欧洲肝病学会肝性脑病管理临床实践指南》以及 2018 年中华医学会肝病学分会《肝硬化肝性脑病诊疗指南》，降低氨的生成和吸收是主要的治疗方法。降低血氨的药物主要有乳果糖、拉克替醇、L-鸟氨酸 L-门冬氨酸（L-ornithine L-aspartate, LOLA）、 α 晶型利福昔明等。乳果糖推荐剂量为 15~30ml, 2~3 次/d, 以达到每天 2~3 次排便。1 篇 Meta 分析^[22], 根据其中的 4 项 RCT 结果得出, 在显性 HE 进展率方面, 疗程为 2 周~1 个月, 单用乳果糖组为 9.5%~12.4%, 联合益生菌治疗组为 0~4.8%, 且二者差异具有统计学意义[RR=0.15, 95%CI (0.05, 0.51), P=0.002]; 根据其中 7 篇文献结果, 在血氨测定方面, 单用乳果糖组与联合益生菌治疗组, 治疗后血氨测定值均有所下降, 两组治疗后的血氨值经合并后差异有统计学意义[MD=-14.37, 95%CI (-17.35, 11.38), P<0.0001]。乳果糖无论单用还是与其他药物联合应用, 均有良好疗效。LOLA 通过促进肝脏鸟氨酸循环和谷氨酰胺合成减少血氨的水平, 10~40 g/d, 可明显降低患者空腹血氨和餐后血氨。1 篇 Meta 分析, 纳入 13 篇文献, 治疗组采用 LOLA 联合乳果糖治疗 (n=488), 对照组单用 LOLA 治疗 (n=468), 疗程 7~14 天, 结果显示, 治疗组有效率优于对照组[有效率: OR=2.17, 95%CI (4.33, 13.00), P<0.00001]。表明较单一用药, LOLA 联合乳果糖治疗 HE 疗效更佳。

推荐意见 3: 对于肝硬化肝性脑病出现脑功能紊乱的患者, 可结合临床实际, 采用阿片受体拮抗剂、苯二氮草类受体拮抗剂、丙泊酚改善症状。（证据等级：C 级，推荐强度：弱推荐）

证据描述: 参考 2018 年中华医学会肝病学分会《肝硬化肝性脑病诊疗指南》，肝硬化 HE 患者出现的脑功能紊乱，不同时期可表现为兴奋与抑制等。其中 HE 昏迷患者可用阿片受体拮抗剂纳洛酮、苯二氮草类受体拮抗剂氟马西尼缓解症状，HE 躁狂患者可用丙泊酚缓解症状。一项 Meta 分析^[23]评价 LOLA 联合纳洛酮（试验组）与单独应用 LOLA 或纳洛酮（对照组）治疗 HE 的临床疗效，疗程 48 小时~10 天。分析其中 4 项 RCT 结果显示，与对照组相比（n=125），试验组（n=126）神志转清醒时间缩短[SMD = -16.34, 95%CI (-23.53, -9.14), $P < 0.05$]。一项 Meta 分析^[24]其中的 3 项 RCT 结果显示，疗程 3~5 天，对照组（n=147）应用病因及对症治疗，试验组（n=159）在此基础上联用纳洛酮可以缩短肝性脑病患者神志转清醒时间[WMD = -15.6, 95%CI (-18.94, -12.27), $P < 0.00001$]。结果提示纳洛酮可缓解肝性脑病脑功能紊乱症状。一项 Meta 分析^[25]纳入 12 项 RCT，共 842 名患者，评估静脉输注氟马西尼与安慰剂（盐溶液等）或不干预，对肝硬化和肝性脑病（轻微或显著）患者的作用，疗程 10 分钟~3 天。结果显示，在全因死亡率方面，氟马西尼组（n=433）与安慰剂组（n=409）对肝性脑病全因死亡率无显著影响[RR=0.75, 95%CI(0.48, 1.16), $I^2=0\%$, $P=0.2$]。10 项 RCT 结果显示，与安慰剂组（n=401）相比，氟马西尼组（n=423）患者更有可能从 HE 中恢复过来[RR=0.75, 95%CI(0.71, 0.80), $I^2=0\%$, $P < 0.0001$]。以上研究结果综合提示纳洛酮、氟马西尼均可以改善 HE 神昏症状。另有研究比较了丙泊酚在 40 例有躁狂症的 HE 患者的临床疗效及不良反应，与地西洋比较，丙泊酚更安全、更有效控制 HE 的躁狂症状。与咪唑安定相比，丙泊酚组恢复时间更短，认知功能恢复更快。但前述研究在设计上均存在一定缺陷，仍需要进一步高质量、大规模的临床研究加以证实。

推荐意见4: 肝硬化合并肝性脑病患者，应合理饮食，保障碳水化合物的摄入，适当补充蛋白，有利于改善预后。（证据等级：B级，推荐强度：弱推荐）

证据描述: 2018年中华医学会肝病学分会《肝硬化肝性脑病诊疗指南》指出肝硬化肝性脑病患者应进行合理饮食及营养补充。《2020年国际肝性脑病和氮代谢协会共识》提出，HE患者应经常加餐，保证充足的热量摄入，对于肝硬化合并既往HE患者，应考虑补充支链氨基酸预防HE复发。一项Meta分析^[26]评估了输注白蛋白对治疗和预防HE的益处，12项研究纳入分析，共计2087名肝硬化受试

者（白蛋白组1043名，对照组1044名），在伴有显性HE的肝硬化患者中，输注白蛋白与较低的显性HE合并风险相关[OR=0.43，95%CI（0.27，0.68）， $I^2=0\%$ ， $P=0.0004$]。在没有显性HE的患者中，输注白蛋白与发生显性HE的合并风险较低相关[OR=0.53，95%CI（0.32，0.86）， $I^2=62\%$ ， $P=0.010$]。输注白蛋白与较低的住院患者死亡合并风险相关[OR=0.36，95%CI（0.21，0.60）， $I^2=0\%$ ， $P<0.0001$]。研究结果提示输注白蛋白可改善成人失代偿期肝硬化患者的预后，预防明显的HE。

5.肾功能损伤

推荐意见 1：重视肾功能损伤的预防，一旦确诊，应尽早开始治疗，防止进一步恶化。（证据等级：B级，推荐强度：强推荐）

证据描述：参考《2021年美国肝病学会实践指导：腹水和肝肾综合症的诊断、评估和管理》和2019年中华医学会肝病学分会《肝硬化诊治指南》，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，应尽快排查相关危险因素（如体液流失、细菌感染、血流动力学不稳定和潜在的肾毒性药物等），减少或停用利尿药物，停用可能有肾毒性的药物、血管扩张剂或非甾体抗炎药，适量使用晶体液、人血白蛋白或血制品扩充血容量，密切监测肾功能恶化和并发症。

推荐意见 2：肝肾综合征（hepatorenal syndrome, HRS）可应用血管加压素及其类似物、 α -肾上腺素能受体激动剂和生长抑素类似物等血管收缩药物联合白蛋白治疗。（证据等级：B级，推荐强度：弱推荐）

证据描述：参考2019年中华医学会肝病学分会《肝硬化诊治指南》，特利加压素（1mg/4~6h）联合人血白蛋白（20~40g/d），疗程7~14d，在有确切疗效的情况下，可在病情复发时重复应用。特利加压素联合白蛋白治疗3d，血肌酐下降 $<25\%$ ，特利加压素可逐步增加至2mg/4h。若有效，血肌酐下降至 $<133\mu\text{mol/L}$ ，且动脉压、尿量和血钠浓度增加，疗程7~14d；若无效，停用特利加压素，也可试用去甲肾上腺素（0.5~3.0mg/h）联合白蛋白（10~20g/L）。1篇Meta文章^[27]，综合4项RCT研究，疗程直到HRS逆转或最多15天，对于静脉注射特利加压素联合白蛋白组（ $n=202$ ）和安慰剂联合白蛋白或单独使用白蛋白组（ $n=204$ ），肝肾综合征分别逆转了36%和14%。使用特利加压素联合白蛋白时HRS逆转的

几率超过4倍[OR=4.72, 95%CI(1.72, 12.93), P=0.003], 结果表明特利加压素是逆转HRS的有效药物。

6.2 肝硬化的中医治疗

临床问题1: 肝硬化中医辨证论治方案是什么?

代偿期肝硬化:

推荐意见1: 湿热内蕴证; ①治法: 清热祛湿; ②方剂: 茵陈蒿汤加减(茵陈蒿、栀子、大黄)。(证据等级: C级, 推荐强度: 弱推荐)

证据描述: 纳入1项RCT进行Meta分析, 共纳入125名乙肝肝硬化患者, 对照组给予恩替卡韦治疗, 试验组予茵陈蒿汤联合恩替卡韦治疗, 疗程12周。结果显示, 在降低患者AST、ALT、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、层粘连蛋白(laminin, LN)、III型前胶原蛋白(procollagen type III, PC-III)、透明质酸(hyaluronic acid, HA)、IV型胶原蛋白(collagen IV, IV-C)、肝脏硬度值, 升高ALB方面, 试验组优于对照组 [AST: MD=-27.79, 95%CI(-29.79, -25.79), P<0.00001; ALT: MD=-22.37, 95%CI(-24.71, -20.03), P<0.00001; TBIL: MD=-10.56, 95%CI(-11.41, -9.71), P<0.00001; PC-III: MD=-89.34, 95%CI(-94.88, -83.80), P<0.00001; LN: MD=-72.26, 95%CI(-77.27, -67.25), P<0.00001; HA: MD=-134.63, 95%CI(-141.25, -128.01), P<0.00001; IV-C: MD=-28.29, 95%CI(-31.50, -25.08), P<0.00001; 肝脏硬度值: MD=-1.96, 95%CI(-2.19, -1.73), P<0.00001; ALB: MD=7.18, 95%CI(5.52, 8.84), P<0.00001]。

推荐意见2: 肝郁脾虚证; ①治法: 疏肝健脾; ②方剂: 逍遥散加减(当归、柴胡、白芍、白术、茯苓、薄荷、生姜、甘草)。(证据等级: C级, 推荐强度: 弱推荐)

证据描述: 纳入1项RCT进行Meta分析, 共纳入72例乙肝肝硬化患者, 对照组给予恩替卡韦治疗, 试验组予逍遥散联合恩替卡韦治疗, 疗程为6个月。结果显示, 在降低患者HA、LN、PC-III、IV-C方面, 试验组优于对照组[HA: MD=-18.11, 95%CI(-30.23, -5.99), P=0.003; LN: MD=-24.56, 95%CI(-33.64, -15.48), P<0.00001; PC-III: MD=-13.81, 95%CI(-20.88, -6.74), P=0.0001; IV-C: MD=-14.71, 95%CI(-22.93, -6.49), P=0.0005]。

推荐意见3: 瘀血阻络证; ①治法: 活血通络; ②方剂: 膈下逐瘀汤加减(五

灵脂、当归、川芎、桃仁、丹皮、赤芍、乌药、延胡索、甘草、香附、红花、枳壳）（证据等级：B级，推荐强度：弱推荐）或大黄廑虫丸加减（土鳖虫、虻虫、干漆、杏仁、地黄、甘草）（证据等级：B级，推荐强度：弱推荐）或鳖甲煎丸加减（证据等级：B级，推荐强度：弱推荐）

证据描述：1篇Meta分析纳入12项RCT研究，共1085例乙肝肝硬化患者，对照组给予西医常规治疗，试验组予膈下逐瘀汤联合西药常规治疗。结果显示，在提高临床总有效率，降低患者Child-Pugh评分、ALT及HA水平方面，试验组优于对照组 [临床总有效率：OR=3.25，95%CI (2.08, 5.42)， $P<0.01$ ；Child-Pugh评分：OR=-1.34，95%CI (-1.61, -18.52)， $P<0.01$ ；ALT：OR=-27.90，95%CI (-37.28, -18.52)， $P<0.01$ ；HA：OR=-4672，95%CI (-62.89, -30.55)， $P<0.01$]。

1篇Meta分析纳入7项RCT研究^[28]，共635例乙肝肝硬化患者，对照组给予抗病毒药物治疗，试验组予大黄廑虫丸联合抗病毒药物治疗。结果显示，在降低患者ALT、HA、PC-III、IV-C、LN水平方面，试验组优于对照组 [ALT：MD=-20.44，95%CI (-23.72, -17.1)， $P<0.00001$ ；HA：MD=-30.32，95%CI (-40.57, -20.07)， $P<0.00001$ ；PC-III：MD=-0.39，95%CI (-0.81, 0.03)， $P<0.00001$ ；IV-C：MD=-24.81，95%CI (-29.99, -19.63)， $P<0.00001$ ；LN：MD=-34.35，95%CI (-44.28, -24.43)， $P=0.006$]。

1篇Meta分析纳入13项RCT研究^[29]，共纳入1068例乙肝肝硬化患者，对照组给予恩替卡韦治疗，试验组予鳖甲煎丸联合恩替卡韦治疗。结果显示，在降低患者ALT、AST、LN、HA、PC-III、IV-C水平，升高ALB水平方面，试验组优于对照组；两组的不良反应发生率相当，差异无统计学意义 [ALT：MD=-13.65，95%CI (-23.65, -3.64)， $P=0.00001$ ；AST：MD=-11.75，95%CI (-13.62, -9.88)， $P=0.000001$ ；LN：MD=-36.11，95%CI (-48.16, -24.06)， $P<0.00001$ ；HA：MD=-70.59，95%CI (-86.08, -55.10)， $P<0.00001$ ；PC-III：MD=-54.85，95%CI (-68.83, -40.87)， $P<0.00001$ ；IV-C：MD=-42.89，95%CI (-68.14, -17.63)， $P=0.0009$ ；ALB：MD=3.14，95%CI (2.45, 3.82)， $P<0.00001$ ；不良反应发生率：RR=1.32，95%CI (0.24, 7.23)， $P=0.75$]。

推荐意见4：肝肾阴虚证；①治法：滋养肝肾；②方剂：一贯煎加减（北沙参、麦冬、当归、生地黄、枸杞子、川楝子）。（证据等级：C级，推荐强度：

弱推荐)

证据描述: 纳入2项RCT进行Meta分析, 共纳入116名乙肝肝硬化患者, 对照组给予抗病毒药物治疗, 试验组予一贯煎加减联合抗病毒药物治疗, 疗程48周, 结果显示, 在降低PC-III、IV-C、HA、LN水平方面, 试验组优于对照组 [PC-III: MD=-44.33, 95%CI (-56.69, -31.98), $P<0.00001$; IV-C: MD=-82.14, 95%CI (-93.83, -70.45), $P<0.00001$; HA: MD=-67.99, 95%CI (-89.64, -46.34), $P<0.00001$; LN: MD=-62.75, 95%CI (-73.82, -51.69), $P<0.00001$]。纳入2项RCT进行Meta分析, 共纳入153例乙肝肝硬化患者, 对照组使用抗病毒药物治疗, 试验组使用一贯煎加减联合抗病毒药物治疗, 结果显示, 在降低患者肝脏弹性值方面, 试验组优于对照组 [肝脏弹性值: MD=-2.12, 95%CI (-3.31, -0.93), $P=0.0005$]。

失代偿期肝硬化:

推荐意见1: 水湿困脾证; ①治法: 温中健脾, 行气利水; ②方剂: 实脾饮加减 (干姜、附子、白术、茯苓、炙甘草、厚朴、大腹皮、草果仁、木香、木瓜)。(证据等级: B级, 推荐强度: 弱推荐)

证据描述: 一篇Meta分析纳入了12项RCT研究, 共纳入1007例肝硬化腹水患者, 对照组给予单纯西药常规治疗, 试验组予实脾饮联合西药常规治疗, 结果显示: 试验组能显著提高临床总有效率, 在降低体质量和腹围、ALT、AST, 升高白蛋白、24小时尿量方面, 试验组优于对照组 [临床总有效率: RR=1.27, 95%CI (1.16, 1.38), $P=0.00$; 体质量: WMD=-4.969, 95%CI (-6.429, -3.509), $P=0.00$; 腹围: WMD=-9.560, 95%CI (-14.17, -4.95), $P=0.00$; ALT: WMD=-11.513, 95%CI (-14.58, -8.77), $P=0.00$; AST: WMD=-14.119, 95%CI (-16.348, -11.809), $P=0.00$; ALB: WMD=6.263, 95%CI (4.57, 7.96), $P=0.00$; 24小时尿量: WMD=397.842, 95%CI (382.184, 413.449), $P=0.00$]。

推荐意见2: 湿热蕴结证; ①治法: 清热利湿, 攻下逐水; ②方剂: 中满分消丸加减 (白术、人参、炙甘草、猪苓、姜黄、茯苓、干姜、砂仁、泽泻、陈皮、知母、黄芩、黄连、半夏、枳实、厚朴)。(证据等级: C级, 推荐强度: 弱推荐)

证据描述: 纳入2项RCT进行Meta分析, 共纳入172例肝硬化失代偿期腹水患

者。对照组单纯使用西医常规治疗，试验组给予中满分消丸联合西医常规治疗，疗程15天至30天。结果显示，在提高临床总有效率，降低TBIL、AST、ALT、腹围方面，试验组优于对照组[TBIL: MD=-2.99, 95%CI(-3.73, -2.26), $P<0.00001$; AST: MD=-5.88, 95%CI(-8.40, -3.36), $P<0.00001$; ALT: MD=-8.10, 95%CI(-10.08, -6.13), $P<0.00001$; 腹围: MD=-5.09, 95%CI(-6.56, -3.63), $P<0.00001$]。

推荐意见3: 血瘀水停证；①治法：活血化瘀，行气利水；②方剂：调营饮加减（莪术、川芎、当归、延胡索、赤芍、瞿麦、大黄、槟榔、陈皮、大腹皮、葶苈子、赤茯苓、桑白皮、细辛、肉桂、炙甘草、白芷、生姜、大枣）。（证据等级：C级，推荐强度：弱推荐）

证据描述: 纳入1项RCT进行Meta分析，共纳入60例血瘀水停证肝硬化腹水患者，对照组给予西医常规治疗，试验组予调营饮联合西医常规治疗，疗程8周。结果显示：在降低TBIL、AST、ALT、腹围、体质量，提高ALB和24小时尿量方面，试验组优于对照组[TBIL: MD=-12.58, 95%CI(-14.29, -10.87), $P<0.00001$; AST: MD=-14.42, 95%CI(-17.06, -11.78), $P<0.00001$; ALT: MD=-15.02, 95%CI(-17.24, -12.80), $P<0.00001$; 腹围: MD=-14.11, 95%CI(-17.06, -11.16), $P<0.00001$; 体质量: MD=-6.02, 95%CI(-10.13, -1.91), $P=0.004$; ALB: MD=5.89, 95%CI(4.77, 7.06), $P<0.00001$; 24小时尿量: MD=499.36, 95%CI(474.06, 524.66), $P<0.00001$]。

推荐意见4: 阳虚水盛证；①治法：温补脾肾，化气利水；②方剂：附子理中丸合五苓散加减（人参、白术、炙甘草、附子、干姜、猪苓、泽泻、茯苓、桂枝），或肾气丸合五苓散加减（熟地黄、山茱萸、丹皮、山药、茯苓、泽泻、肉桂、附子、牛膝、车前子、猪苓、桂枝、白术）。偏于脾阳虚者用附子理中丸合五苓散，偏于肾阳虚者用肾气丸合五苓散。（证据等级：C级，推荐强度：弱推荐）

证据描述: 纳入1项RCT进行Meta分析，共纳入106例肝硬化腹水患者，对照组给予西医常规治疗，试验组在此基础上给予肾气丸联合五苓散治疗，疗程4周。结果显示：试验组能显著改善纳差、浮肿、乏力、腹胀等主要症状，提高临床总有效率，在降低PC-III、HA、LN水平方面显著优于对照组[PC-III: MD=-44.91,

95%CI (-57.47, -32.35), $P < 0.00001$; HA: MD=-71.82, 95%CI (-83.08, -60.56), $P < 0.00001$; LN: MD=-69.93, 95%CI (-87.74, -52.12), $P < 0.00001$]

未检索到报道附子理中丸合五苓散治疗肝硬化患者的文章。参照2011年中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会《肝硬化中西医结合诊疗共识》推荐阳虚水盛证患者可采用附子理中丸合五苓散, 或济生肾气丸合五苓散治疗。

推荐意见5: 阴虚水停证: ①治法: 滋肾柔肝, 养阴利水; ②方剂: 一贯煎合五苓散加减(北沙参、麦冬、当归、生地黄、枸杞子、川楝子、白术、猪苓、泽泻、茯苓、桂枝), 或六味地黄丸合五苓散加减(熟地黄、山茱萸、丹皮、山药、茯苓、泽泻、白术、猪苓、桂枝)。(证据等级: C级, 推荐强度: 弱推荐)

证据描述: 纳入1项RCT进行Meta分析, 共纳入100例乙肝肝硬化腹水患者, 对照组给予西医常规治疗, 试验组在此基础上加用一贯煎合五苓散, 疗程2个月。结果显示: 在提高临床总有效率、ALB, 降低AST、ALT、TBIL水平方面, 试验组优于对照组[ALB: MD=6.30, 95%CI(4.58, 8.02), $P < 0.00001$; AST: MD=-14.80, 95%CI(-16.76, -12.84), $P < 0.00001$; ALT: MD=-21.70, 95%CI(-24.09, -19.31), $P < 0.00001$; TBIL: MD=-15.90, 95%CI(-17.93, -13.87), $P < 0.00001$]

纳入1项RCT进行Meta分析, 共纳入90例乙肝肝硬化腹水患者, 对照组给予单纯保肝、抗病毒药物, 试验组在此基础上加用五苓散联合六味地黄丸, 疗程1个月。结果显示: 在降低TBIL、AST、ALT水平, 提高ALB水平方面, 试验组优于对照组, 且两组不良反应总发生率差异无统计学意义[TBIL: MD=-8.04, 95%CI(-12.57, -3.51), $P = 0.0005$; AST: MD=-17.62, 95%CI(-20.69, -14.55), $P < 0.00001$; ALT: MD=-27.10, 95%CI(-30.64, -23.56), $P < 0.00001$; ALB: MD=6.18, 95%CI(4.24, 8.12), $P < 0.00001$]

并发症

推荐意见1: 黄疸: ①治法: 清热解毒, 利湿退黄; ②方剂: 甘露消毒丹加减(滑石、茵陈、黄芩、石菖蒲、川贝母、木通、藿香、射干、连翘、薄荷、白蔻仁)。(推荐强度: 弱推荐)

未检索到报道中药汤剂辨证论治肝硬化并发黄疸患者文章。参考新世纪(第五版)全国中医药行业高等教育“十四五”规划教材《中医内科学》。

推荐意见2: 出血: ①治法: 泻火解毒, 凉血止血; ②方剂: 犀角地黄汤加

减（水牛角、生地黄、芍药、丹皮）。（推荐强度：弱推荐）

未检索到报道中药汤剂辨证论治肝硬化并发出血患者的文章。参考新世纪（第五版）全国中医药行业高等教育“十四五”规划教材《中医内科学》。

推荐意见3：神昏（肝性脑病）：①治法：清热解毒，醒脑开窍；②药物：安宫牛黄丸（牛黄、水牛角浓缩粉、麝香、珍珠、朱砂、雄黄、黄连、黄芩、栀子、郁金、冰片）。（证据等级：B级，推荐强度：弱推荐）

证据描述：一篇Meta分析纳入了9项RCT研究，共640例肝性脑病患者，对照组给予西医常规治疗，试验组使用安宫牛黄丸联合西医常规治疗。结果显示：在提高临床总有效率，降低ALT、血氨及TBIL水平方面，试验组优于对照组[总有效率：OR=4.87，95%CI（2.90，8.17）， $P<0.00001$ ；ALT：WMD=-17.76，95%CI（-22.87，-12.65）， $P<0.00001$ ；血氨：WMD=-9.44，95%CI（-12.86，6.03）， $P<0.00001$ ；TBIL：WMD=-36.67，95%CI（-41.68，-31.65）， $P<0.00001$]。

推荐意见4：脱证：①治法：回阳救逆，益气固脱；②方剂：生脉散、参附龙牡汤加减（人参、麦冬、五味子、附子、龙骨、牡蛎）。（推荐强度：弱推荐）

未检索到报道中药汤剂辨证论治肝硬化并发脱证患者的文章。参考新世纪（第五版）全国中医药行业高等教育“十四五”规划教材《中医内科学》。

临床问题2：肝硬化中成药治疗推荐什么方案？

推荐意见1：在病因治疗的基础上，可以联合扶正化瘀胶囊（片）治疗。（证据等级：B级，推荐强度：弱推荐）

证据描述：扶正化瘀胶囊（片）：药物组成：丹参、发酵虫草菌粉、绞股蓝、桃仁、松花粉、五味子（制）。功效：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。症状：胁下痞块，肋肋疼痛，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。用法用量：口服，胶囊一次1.5g（5粒）、片剂一次1.6g（4片），一日3次，宜饭后服，湿热盛者慎用。

1篇纳入15项RCT评价扶正化瘀胶囊联合恩替卡韦治疗乙肝肝硬化的Meta分析，共1491例患者。结果显示：当疗程为24周时，在降低PC-III、LN、HA、IV-C及ALT水平方面，扶正化瘀胶囊联合恩替卡韦组均优于单用恩替卡韦组 [PC-III：SMD=-2.44，95%CI（-3.94，-0.95）， $P=0.001$ ；LN：SMD=-1.86，95%CI（-3.42，

-0.30), $P=0.002$; HA: SMD=-2.13, 95%CI (-3.62, -0.63), $P=0.005$; IV-C: SMD=-1.63, 95%CI (-3.26, -0.00), $P=0.05$; ALT: SMD=-2.51, 95%CI (-4.26, -0.76), $P=0.005$]。当疗程为48周时, 在降低PC-III、LN、IV-C及ALT、AST水平方面, 扶正化瘀胶囊联合恩替卡韦组均优于单用恩替卡韦组 [PC-III: SMD=-1.22, 95%CI (-1.69, -0.76), $P<0.0001$; LN: SMD=-1.07, 95%CI (-1.35, -0.78), $P<0.00001$; HA: SMD=-1.60, 95%CI (-2.27, -0.94), $P<0.00001$; IV-C: SMD=-1.69, 95%CI (-2.32, -1.05), $P<0.00001$; ALT: SMD=-1.39, 95%CI (-2.12, -0.66), $P=0.0002$; AST: SMD=-0.94, 95%CI (-1.12, -0.76), $P=0.00001$], 且未发现明显不良反应。

一项回顾性研究, 纳入842例服用恩替卡韦、替诺福韦治疗的乙肝肝硬化患者, 其中累计服用扶正化瘀胶囊超过6个月的患者共270人。采用1:1倾向性匹配分析的方法, 分为扶正化瘀组 ($n=259$) 和对照组 ($n=259$)。结果显示: 扶正化瘀组治疗乙肝肝硬化患者的5年内肝癌发生率显著低于对照组 (23.2%vs.10%, $P<0.001$), 降低了56.9%的肝癌发生风险。

一项随机、对照、双盲、多中心、前瞻性临床研究, 评价扶正化瘀胶囊预防肝硬化患者食管静脉曲张破裂出血的疗效, 共纳入181例患者。结果显示: 经中位时间为50月的随访, 食管静脉轻度曲张患者中, 扶正化瘀胶囊组累积出血率显著低于安慰剂组 (3.4%vs.23.7%, $P=0.028$); 食管静脉中/重度曲张患者中, 扶正化瘀胶囊联用普萘洛尔组累积出血率显著低于单用普萘洛尔组 (15.2%vs.43.6%, $P=0.013$); 预防再出血患者中, 扶正化瘀胶囊联用普萘洛尔组累积不再出血率显著高于单用普萘洛尔组 (24.2%vs.44.4%, $P=0.035$)。提示扶正化瘀胶囊能降低肝硬化食管静脉轻度曲张患者累积出血率; 无论是否有食管静脉曲张破裂出血史, 扶正化瘀胶囊联用普萘洛尔均可降低食管静脉中/重度曲张患者累积出血率。

推荐意见2: 在病因治疗的基础上, 可以联合复方鳖甲软肝片治疗。(证据等级: B级, 推荐强度: 弱推荐)

证据描述: 复方鳖甲软肝片: 药物组成: 鳖甲(制)、莪术、赤芍、当归、三七、党参、黄芪、紫河车、冬虫夏草、板蓝根、连翘。功效: 软坚散结, 化瘀解毒, 益气养血。适应证: 慢性乙型肝炎肝纤维化, 以及早期肝硬化属瘀血阻络, 气阴亏虚兼热毒未尽者。症状: 胁肋隐痛或肋下痞块, 面色晦暗, 脘腹胀满, 纳差便溏,

神疲乏力，口干且苦，赤缕红丝等。用法用量：口服，一次2g（4片），一日3次。

1篇纳入12项RCT评价复方鳖甲软肝片联合恩替卡韦治疗乙肝肝硬化的Meta分析，共纳入1018例患者，疗程均 ≥ 6 月。结果显示：复方鳖甲软肝片联合恩替卡韦较单用恩替卡韦可以提高总有效率、ALB水平；降低ALT、TBIL、PC-III、LN、IV-C、HA水平 [总有效率：MD=3.97，95%CI（2.41，6.53）， $P < 0.00001$ ；ALB：MD=-2.65，95%CI（0.06，5.24）， $P = 0.04$ ；ALT：MD=-11.47，95%CI（-20.79，-2.15）， $P = 0.02$ ；TBIL：MD=-9.06，95%CI（-10.39，-7.73）， $P < 0.00001$ ；PC-III：MD=-36.52，95%CI（-64.93，-8.11）， $P = 0.01$ ；LN：MD=-53.24，95%CI（-71.05，-35.44）， $P < 0.00001$ ；IV-C：MD=-30.70，95%CI（-54.08，-7.33）， $P = 0.01$ ；HA：MD=-54.61，95%CI（-88.57，-20.64）， $P = 0.002$]，且未发现明显不良反应。

另有一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照的临床研究^[30]，评价复方鳖甲软肝片联合恩替卡韦治疗乙肝肝纤维化（肝硬化）患者的疗效，共纳入1000例患者。在治疗72周后评价疗效，之后进行开放标签治疗并继续随访。结果显示：复方鳖甲软肝片联合恩替卡韦组与单用恩替卡韦组治疗72周后肝纤维化消退率为55.9% vs.46.2%、肝硬化逆转率为53.9% vs.42.4%、HBeAg血清转化率13.87% vs.8.18%，5年后肝纤维化消退率76.7% vs.61.3%，均具有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。复方鳖甲软肝片联合恩替卡韦组在7年原发性肝细胞癌（hepatic cell carcinoma，HCC）累积发生率[HR=0.489，95%CI（0.288，0.832）， $P < 0.05$]、肝脏疾病相关死亡发生率[HR=0.101，95%CI（0.013，0.797）， $P < 0.05$]均低于单用恩替卡韦组。结果表明，复方鳖甲软肝片联合恩替卡韦较单药治疗乙肝肝纤维化可以有效提高肝硬化逆转率，HBeAg血清转化率，降低肝癌发生率。

推荐意见3：在病因治疗的基础上，可以联合安络化纤丸治疗。（证据等级：B级，推荐强度：弱推荐）

证据描述：安络化纤丸：药物组成：地黄、三七、水蛭、僵蚕、地龙、白术、郁金、人工牛黄、瓦楞子、牡丹皮、大黄、生麦芽、鸡内金、水牛角浓缩粉，辅料为倍他环糊精。功效：健脾养肝，凉血活血，软坚散结。适应证：用于慢性乙型肝炎、乙肝后早、中期肝硬化属肝脾两虚、瘀热互结证候者。症状：胁肋疼痛、脘腹胀满、神疲乏力、口干咽燥、纳食减少、便溏不爽、小便黄等。用法用量：口服，一次6g（1袋），一日2次。

1篇文献对安络化纤丸联合恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化进行了Meta分析，试验组在恩替卡韦治疗的基础上联合安络化纤丸治疗，对照组单用恩替卡韦抗病毒治疗。其中6项RCT研究报道了门静脉内径，共计523例乙型肝炎肝硬化代偿期患者，疗程至少12个月，Meta分析结果显示试验组门静脉内径明显小于对照组[MD=-0.07，95%CI (-0.14, -0.01)， $P<0.05$]；其中3项RCT研究报道了脾脏厚度，共计207例乙型肝炎肝硬化代偿期患者，疗程6~12个月，Meta分析结果显示试验组脾脏厚度明显小于对照组[MD=-3.28，95%CI (-4.10, -2.46)， $P<0.00001$]；其中3项RCT研究报道了门静脉内径改善率和脾静脉内径改善率，共计832例乙型肝炎肝硬化代偿期患者，疗程12个月，Meta分析结果显示试验组门、脾静脉内径改善率明显小于对照组[门静脉内径改善率：RR=1.55，95%CI (1.37, 1.75)， $P<0.00001$ ；脾静脉内径改善率：RR=1.77，95%CI (1.52, 2.06)， $P<0.00001$]。

另1篇文献对恩替卡韦联合安络化纤丸治疗乙肝肝硬化进行了Meta分析，试验组采用恩替卡韦联合使用安络化纤丸治疗，对照组单用恩替卡韦抗病毒治疗，疗程12个月，结果显示试验组的肝纤维化指标（HA、LN、PC-III、IV-C）显著下降[HA：MD=-99.24，95%CI (-141.47, -57.02)， $P<0.00001$ ；LN：MD=-48.94，95%CI (-63.20, -34.67)， $P<0.00001$ ；PC-III：MD=-72.99，95%CI (-112.15, -33.83)， $P=0.0003$ ；IV-C：MD=-53.04，95%CI (-78.58, -27.50)， $P<0.0001$ ，n=370，6项]。试验组肝功能指标（ALT、ALB、TBIL）改善优于对照组[ALT：MD=-11.53，95%CI (-16.37, -6.70)， $P<0.00001$ ，n=324，5项；ALB：MD=1.98，95%CI (0.79, 3.16)， $P=0.001$ ，n=194，3项；TBIL：MD=-9.63，95%CI (-19.23, -0.03)， $P=0.05$ ，n=109，2项]。

推荐意见4：在病因治疗的基础上，可以联合肝爽颗粒治疗。（证据等级：C级，推荐强度：弱推荐）

证据描述：肝爽颗粒：药物组成：党参、柴胡（醋制）、白芍、当归、茯苓、白术（炒）、枳壳（炒）、蒲公英、虎杖、夏枯草、丹参、桃仁、鳖甲（烫）。功效：疏肝健脾，清热散瘀，保肝护肝，软坚散结。适应证：用于急、慢性肝炎，肝硬化，肝功能损害，证属肝郁脾虚夹湿热血瘀证。症状：乏力、纳差、面色萎黄、厌油腻、口干口苦、胁肋胀痛、肝区疼痛、腹胀，舌淡或暗，苔白，脉沉弦或沉细等症体征。用法用量：口服，成人一次3g（1袋），一日3次，建议饭后半小时服

用。

纳入6项RCT研究进行了肝功能指标（ALT、AST、GGT、ALB、TBIL）分析，试验组应用恩替卡韦联合使用肝爽颗粒治疗，对照组单用恩替卡韦抗病毒治疗，疗程3~6个月，结果显示试验组肝功能指标改善优于对照组[ALT: MD=-11.29, 95%CI (-12.60, -9.97), $P<0.00001$, n=515, 6项; AST: MD=-27.80, 95%CI (-29.68, -25.91), $P<0.00001$, n=415, 5项; GGT: MD=-34.97, 95%CI (-38.05, -31.89), $P<0.00001$, n=110, 2项; ALB: MD=3.07, 95%CI (2.03, 4.12), $P<0.00001$, n=222, 2项; TBIL: MD=-8.49, 95%CI (-9.57, -7.41), $P<0.00001$, n=515, 6项]。其中3项RCT研究进行了肝纤维化指标（HA、IV-C、PC-III、LN）分析，共计347例乙型肝炎肝硬化代偿期患者，结果显示试验组肝纤维化指标明显优于对照组[HA: MD=-28.36, 95%CI (-32.90, -23.82), $P<0.00001$; IV-C: MD=-5.63, 95%CI (-9.05, -2.21), $P=0.001$; PC-III: MD=-20.12, 95%CI (-23.69, -16.54), $P<0.00001$; LN: MD=-20.12, 95%CI (-23.69, -16.54), $P<0.00001$]。其中3项RCT研究进行了总有效率分析，共计280例乙型肝炎肝硬化代偿期患者，结果显示试验组总有效率高于对照组[RR=6.03, 95%CI (2.68, 13.57), $P<0.00001$]。

7 随访

临床问题1：肝硬化如何进行疗效评价？

推荐意见 1: 肝硬化患者进行疗效评价时，依据肝组织病理学为主要评价指标。

（推荐强度：强推荐）

证据描述: 肝组织病理学观察是评价肝硬化分期的最重要依据，因此治疗前后的肝活组织的病理学检查是判定疗效的最佳方法。参考中华医学会《肝纤维化诊断及治疗共识（2019年）》若采用Ishak评分系统，治疗后肝硬化分期下降1期及以上为逆转，肝硬化增加1期及以上为进展，肝硬化无变化且炎症分级不增加为稳定。抗肝硬化治疗药物有效率可定义为逆转和稳定的比例。也可采用Metavir评分系统，经治后肝组织病理评分下降 ≥ 1 分，为肝纤维化逆转；评分上升 ≥ 1 分，为肝纤维化进展。如治疗前后Metavir评分同为F4，则可参照Laennec评分系统评估，按照A、B、C字母排列，逆序为逆转，顺序为进展。如治疗后F值未发生变化，可参照国内的P-I-R评分标准评估疗效，进展（progressive, P）：大部分纤维间隔（ $>50\%$ ）宽厚、

胶原排列疏松、含较多的炎症细胞；逆转（regressive, R）：表现为大部分纤维间隔（>50%）纤细（伴或不伴间隔断裂）、胶原排列紧密、炎症细胞较少；不确定（indeterminate, I）：纤维间隔显示处于进展和逆转的中间状态。此外，近来有用肝硬化组织病理学非染色图像定量评估的方法，显示有很好的应用前景^[31]。

推荐意见 2：肝硬化患者进行疗效评价时，如不采用有创的肝组织病理学检查，可根据腹部影像学指征、肝脏血清学相关指标、主要症状等进行疗效评价。（推荐强度：强推荐）

证据描述：参考2011年中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会《肝硬化中西医结合诊疗共识》，疗效确证性试验中，应以肝组织病理学改变作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，采用肝硬化血清学相关指标及超声、CT、MRI、TE等检查。

《积聚（肝硬化代偿期）中医诊疗方案（2022）》中建议血清学相关指标、影像学指标评价标准如下：

显效：①肝脾肿大稳定不变，无叩痛及压痛；②肝功能（ALT、胆红素、A/G）恢复正常；③LSM下降 ≥ 2.0 kPa；

好转：①肝脾肿大稳定不变，无明显叩痛及压痛；②肝功能（ALT、胆红素、A/G）下降幅度 $> 50\%$ 而未完全正常；

无效：未达到好转标准或恶化者。

主要症状参考国家食品药品监督管理局《中药新药临床研究指导原则》对主要症状分级的评分：0级：无自觉症状，记0分；I级：症状轻微，不影响日常生活，记1分；II级：症状中等，部分影响日常生活，记2分；III级：症状重，影响日常生活，不能坚持正常工作，记3分。采用尼莫地平法计算，疗效指数=[(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分] $\times 100\%$ 。

主要症状疗效可分为：

①临床痊愈：主要症状、体征消失或基本消失，疗效指数 $\geq 90\%$ ；

②显效：主要症状、体征明显改善，疗效指数 $< 90\%$ 但 $\geq 70\%$ ；

③有效：主要症状、体征明显好转，疗效指数 $< 70\%$ 但 $\geq 30\%$ ；

④无效：主要症状、体征无明显改善，甚或加重，疗效指数 $< 30\%$ 。

临床问题2：肝硬化的监测和随访方案是什么？

推荐意见1: 肝硬化患者治疗期间及停药后，应制定合理的长期随访及管理策略，根据病情程度和治疗方案的不同，每3~6个月进行检测评估。（推荐强度：强推荐）

证据描述: 在肝硬化患者进行病因治疗和抗纤维化治疗期间及停药后，需在全面了解患者病情基础上，制定合理的长期随访及管理策略，其对治疗方案调整、病情评估及预后判断具有重要价值。有效的长期随访管理与良好的医患沟通、患者教育，皆有助于提高患者依从性，改善患者预后。以乙肝肝硬化为例，随访中应重点关注病毒复制情况、耐药风险、抗病毒治疗安全性、肝脏功能的受损及代偿能力、并发症、HCC风险、疾病进展和死亡风险等^[32]。治疗期间及停药后，应每3~6个月进行肝功能检查、肝纤维化四项、甲胎蛋白、瞬时弹性成像肝脏硬度值以及腹部影像学等检查，以便早期发现肝硬化并发症及HCC。

推荐意见2: 肝硬化门静脉高压症患者应结合临床实际情况，定期进行实验室检查、影像学检查、内镜检查及病因学监测。（推荐强度：强推荐）

证据描述: 参考《肝硬化门静脉高压症多学科诊治（基于肝静脉压力梯度）专家共识（2021）》，肝硬化患者应重视内镜检查及常规监测。对于初次筛查无静脉曲张的患者，每2~3年复查内镜；对于初次筛查存在轻度静脉曲张的代偿期患者，每1~2年复查内镜；对于治疗后静脉曲张基本消失的失代偿期患者，每6~12个月复查内镜。对于初步治疗效果理想，尤其是有食管胃静脉曲张破裂出血的患者，也应重点随诊。对于所有肝硬化门静脉高压症患者，常规监测手段主要包括：实验室检查（血常规、肝功能、凝血功能、肿瘤标志物等）、B超、CT或MR等相关影像学检查、定期内镜筛查。对于特殊病因所致的肝硬化患者还应进行病因学监测。

附录A 编制方法

本指南按中国中西医结合学会提供的“中西医结合临床实践指南编制方法”编制。

1 证据检索和评价

1.1 检索的数据库

1.1.1 中文文献

检索中国期刊全文数据库（CNKI）、万方数据资源（WanFang）、重庆维普（VIP）数字期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库（CBM）。

1.1.2 英文文献

检索PubMed、EmBase、Cochrane图书馆、Web of Science。

1.2 检索类型

已有的指南、系统评价或Meta分析、随机对照临床试验（RCT）。

1.3 检索策略

用主题词或关键词结合自由词检索，中文检索词包括“中西医结合”“中医药”“肝硬化”“随机对照临床试验”“诊断”“治疗”“胁痛”“鼓胀”“积聚”“黄疸”“血证”“脱证”“神昏”“肝硬化并发症”“肝硬化腹水”“消化道出血”“门静脉血栓”“肝性脑病”“自发性细菌性腹膜炎”“肝肾综合征”等；英文检索：以Integrated traditional Chinese and western medicine、Traditional Chinese medicine、Liver cirrhosis、Randomized controlled clinical trial、Diagnosis、Treatment、Ascites、Gastrointestinal bleeding、Portal vein thrombosis、Infection、Hepatic encephalopathy、Hepatorenal syndrome等为英文检索策略。检索年限，中英文文献从2000年1月到2022年10月。

1.4 证据筛选

1.4.1 文献纳入标准

（1）文献类型：目的为比较西药、西药与中医药联合应用治疗肝硬化的临床随机对照研究；现代医学关于肝硬化诊断、治疗的规范性文献或指南。

（2）研究对象：肝硬化患者，年龄在18岁以上，性别、病例来源不限，有明确的诊断标准。

(3) 疗效指标：研究报告可提供明确的疗效指标。

1.4.2 文献排除标准

(1) 重复报告；(2) 使用中成药等治疗进行临床研究，但同时合并使用其他西药或中药而影响治疗效果判断；(3) 针对疾病病种混杂，或干预措施复杂，难以评价疗效者；(4) 对照组采取的措施不符合现代诊疗规范者；(5) 文章篇幅太小，信息缺失严重者，重要原始数据不完整，重要的疗效评价指标不清晰者；(6) 综述以及动物实验及理论性研究等；(7) 文献不具备全文，并使用除英语和汉语以外的第三种语言；(8) 统计方法错误且无法修正。

2 采用的指南制订证据等级和推荐强度标准

2.1 证据等级标准

采用GRADE方法对纳入中成药的有效性和安全性的证据体进行汇总和质量评价。根据GRADE方法，将证据质量分为高、中、低、极低四个等级。在证据分级过程中，考虑五个降级因素——偏倚风险、不精确性、不一致性、不直接性以及发表偏倚，以及三个升级因素——效应量大、剂量反应关系、可能的混杂因素。

表1 GRADE 证据等级分级表

证据等级	描述
高级证据 (A)	非常确信真实的效应值接近效用估计值
中级证据 (B)	对效应估计值有中等程度信心：真实值有可能接近估计值，但仍存在二者大不相同的可能性
低级证据 (C)	对效应估计值的确信程度有限：真实值与估计值可能有很大差别
极低级证据 (D)	对效应估计值几乎没有信心：真实值与估计值可能有很大差别

表2 GRADE 影响证据等级的因素

因素	解释	标准
可能降低随机对照试验证据质量的因素及其解释		降级标准
偏倚风险	未正确随机分组；未进行分配方案的隐藏；未实施盲法；研究对象失访过多，未进行意向性分析；选择性报告结果；发现有疗效后研究提前终止。	五个因素中任意一个因素，可根据其存在问题的严重程度，将证据质量降1级（严重）或2级（非常严重）。证据质量最多可被降级为极低，但注意不应该重复降级。譬如，如果发现不一致
不一致性	如不同研究间存在大相径庭的结果，又没有合理的解释。差异可能源于人群、干预措施或结局指标的不同。	

因素	解释	标准
间接性	一是比较两种干预措施的疗效时,没有“头对头”直接比较的随机对照试验,通过每种干预与安慰剂比较的多个随机对照试验的间接比较;二是研究中的人群、干预措施、对照措施、预期结局与实际应用时的PICO特征存在重要差异。	性是由于存在偏倚风险(如缺乏盲法或分配隐藏)所导致时,则在不一致性这一因素上不再因此而降低。
不精确性	研究纳入的患者和观察到的事件相对较少而导致可信区间较宽。	
发表偏倚	如果很多研究(通常是小的、阴性结果的研究)未能公开发表,未纳入这些研究时,证据质量也会减弱。极端的情况是当公开的证据仅局限于少数实验,而这些试验全部是企业赞助的,此时发表偏倚存在的可能性很大。	
可能提高观察性研究证据质量的因素及其解释		升级标准
效应值很大	当方法学严谨的观察性研究显示疗效显著或非常显著且结果高度一致时,可提高其证据等级。	三个因素中任意一个因素,可根据其大小或强度,将证据质量升1级(如相对危险度大于2)或者2级(如相对危险度大于5),证据质量最高可升级到高质量证据(A级)。
有剂量-效应关系	当干预的剂量和产生的效应大小之间有明显关联时,即存在剂量-效应关系时,可提高其证据等级。	
负偏倚	当影响观察性研究的偏倚不是夸大,而可能是低估效果时,可提高其证据等级。	

2.2 推荐强度

参照目前国际通用的评价证据体的GRADE方法,将推荐意见分为“强(1)”、“弱(2)”两级。当明确显示干预措施利大于弊或弊大于利时,指南制订工作组将其列为强推荐。当利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当时,则视为弱推荐。除证据等级与利弊权衡外,其它一些因素也会影响推荐意见的强弱,影响推荐强度的因素见表3。

表3 GRADE 影响推荐强度的因素

因素	解释	强推荐例子	弱推荐例子
证据质量	证据等级（证据等级越高，越适合制定强推荐，反之亦然）	多个高质量RCT试验证明吸入类固醇药物治疗哮喘的疗效确切	只有个别案例验证了胸膜剥脱术在气胸治疗中的实用性
利弊平衡	利弊之间的差别越大，越适合制定强推荐，反之亦然	阿司匹林用于降低心肌梗死病死率，且毒性低、使用方便、成本低廉	华法林治疗心房纤颤低危患者同时轻度降低中风几率，但增加出血风险，带来巨大不便
价值观/意愿	医护人员及患者之间的价值观及意愿差异越小，或不确定性越小，越适合制定强推荐，反之亦然	淋巴瘤年轻患者更重视化疗延寿的作用而非其毒副作用	淋巴瘤老年患者可能更重视化疗的毒副作用而非其延寿作用
资源利用	一项干预措施的花费越低，消耗成本越小，越适合制定强推荐，反之亦然	预防短暂缺血性脑卒中患者中风复发，阿司匹林成本低	预防短暂缺血性脑卒中患者中风复发，氯吡格雷或潘生丁联合阿司匹林成本高

2.3 指南的咨询和评议过程

对国内外肝病领域、传染病领域的数十位知名专家进行访谈和临床调查后，构建并形成临床问题，查阅大量文献，进行证据检索和等级评价，起草了《肝硬化中西医结合诊疗指南》，并进行了3次专家论证会议（线上腾讯会议形式），面向全国中医、中西医、西医、方法学等领域的100余位专家进行了指南的咨询，专家们针对每个临床问题和推荐意见，提出了各自的见解和看法，展开讨论。对于有争议的地方，起草组继续查阅相关文献。指南起草组对专家意见进行详细记录与讨论，确定处理意见，依据专家建议对指南进行修订，最终形成了《肝硬化中西医结合诊疗指南》定稿。

附录B 证据综合报告

临床问题	P(研究对象)	I(干预措施)	C(对照措施)	O(结局指标)
肝硬化腹水患者应用托伐普坦是否有益?	肝硬化腹水患者	托伐普坦	传统利尿药	血钠浓度; 24h尿量; 腹水及水肿总有效率; 体质量; 腹围
研究类型及数量	16个RCT			
效应值及可信区间	血钠浓度[MD=6.51,95%CI(4.64,8.39)] 24h尿量[MD=1.36,95%CI(1.01,1.70)] 腹水及水肿总有效率[RD=0.27,95%CI(0.20,0.35)] 体质量[MD=-1.11,95%CI(-1.31,-0.91)] 腹围[MD=-2.13,95%CI(-2.96,-1.31)]			
证据等级	B级			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	1、偏倚风险 2、未进行分配方案的随机隐藏			
结论	托伐普坦可用于改善肝硬化腹水患者低钠血症、24h尿量、腹水及水肿总有效率、体质量、腹围			

临床问题	P(研究对象)	I(干预措施)	C(对照措施)	O(结局指标)
肝硬化腹水患者大量放腹水后应用人血白蛋白是否有益?	肝硬化腹水患者	输注人血白蛋白	常规治疗	循环障碍发生率; 低钠血症发生率; 住院病死率
研究类型及数量	13个RCT			
效应值及可信区间	循环障碍发生率[RR=0.48,95%CI(0.364,0.63)] 低钠血症发生率[RR=0.57,95%CI(0.37,0.87)] 住院病死率[RR=0.58,95%CI(0.364,0.93)]			
证据等级	B级			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	1、偏倚风险 2、未进行分配方案的随机隐藏 3、不精确性			
结论	人血白蛋白可降低肝硬化腹水患者大量放腹水后循环障碍发生率、低钠血症发生率、住院病死率			

临床问题	P(研究对象)	I(干预措施)	C(对照措施)	O(结局指标)
肝硬化腹水患者应用特利加压素是否有益?	肝硬化腹水患者	特利加压素	常规保肝利尿抽腹腔积液输白蛋白等治疗	治疗有效率; 体质量; 腰围; 白蛋白水平

研究类型及数量	6个/10个/11个/11个RCT
效应值及可信区间	治疗有效率[MD=3.74, 95%CI(2.36, 5.91)] 体质量[MD=-3.32,95%CI(4.28,2.36)] 腰围[MD=-4.76,95%CI(-5.65,3.88)] 白蛋白水平[MD=1.28,95%CI(0.58,1.99)]
证据等级	B级
是否升级或降级	降级
升级或降级因素	间接性：各项对照干预措施存在差异
结论	特利加压素可以提高肝硬化腹水患者的治疗有效率及白蛋白水平，降低肝硬化腹水患者的体质量和腰围

临床问题	P(研究对象)	I(干预措施)	C(对照措施)	O(结局指标)
经颈静脉肝内门体静脉分流术(TIPS)对肝硬化顽固性腹水患者的益处和风险？	肝硬化顽固性腹水患者	经颈静脉肝内门体静脉分流术	穿刺放腹水	生存率；腹水复发风险；肝肾综合征复发风险；肝性脑病风险；严重肝性脑病风险；肝病相关死亡风险
研究类型及数量	5个/6个/6个/6个/6个/6个RCT			
效应值及可信区间	生存率[HR=0.61,95%CI(0.46,0.82)] 腹水复发风险[OR=0.15,95%CI(0.09,0.24)] 肝肾综合征复发风险[OR=0.32,95%CI(0.12,0.86)] 肝性脑病风险[OR=2.95,95%CI(1.87,4.66)] 严重肝性脑病风险[OR=2.18,95%CI(1.27,3.76)] 肝病相关死亡风险[OR=0.62,95%CI(0.39,0.98)]			
证据等级	B级			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	1、偏倚风险：未进行分配方案的随机隐藏 2、不精确性			
结论	经颈静脉肝内门体静脉分流术可以提高顽固性腹水患者生存率，降低顽固性腹水患者腹水复发风险、肝肾综合征复发风险、肝病相关死亡风险；提高顽固性腹水患者肝性脑病风险以及严重肝性脑病风险			

临床问题	P(研究对象)	I(干预措施)	C(对照措施)	O(结局指标)
奥曲肽对肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血维持治疗的临床有效率？	肝硬化食管胃静脉曲张破裂出血患者	奥曲肽	垂体后叶素	临床有效率
研究类型及数量	10个RCT			
效应值及可信区间	OR=0.29,95%CI(0.20,0.42)			
证据等级	B级			

是否升级或降级	降级
升级或降级因素	1、偏倚风险：未进行分配方案的随机隐藏 2、不一致性
结论	奥曲肽可以提高肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血维持治疗的临床有效率。

临床问题	P(研究对象)	I(干预措施)	C(对照措施)	O(结局指标)
特利加压素对肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血患者是否有益?	肝硬化食管胃静脉曲张破裂出血患者	特利加压素	不使用血管活性药物	48h内出血控制；住院死亡率
研究类型及数量	30个/30个RCT			
效应值及可信区间	48h内出血控制[OR=2.94, 95% CI(1.57,5.51)] 住院死亡率[OR=0.31, 95% CI(0.13,0.73)]			
证据等级	B级			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	1、偏倚风险：未进行分配方案的随机隐藏 2、不一致性			
结论	特利加压素可以改善肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血治疗的48小时内的出血控制、住院死亡率。			

临床问题	P(研究对象)	I(干预措施)	C(对照措施)	O(结局指标)
抗菌药物是否对肝硬化上消化道出血患者有益?	肝硬化上消化道出血患者	抗菌药物	常规治疗	死亡率；细菌感染死亡率；再出血事件；住院天数；细菌感染
研究类型及数量	12个/12个/12个/12个/12个RCT			
效应值及可信区间	死亡率[RR=0.79,95%CI(0.63,0.98)] 细菌感染死亡率[RR=0.43,95%CI(0.19,0.97)] 再出血事件[RR=0.35,95%CI(0.26,0.47)] 住院天数[MD=-1.91,95%CI(-3.80,-0.02)] 细菌感染[RR=0.43,95%CI(0.19,0.97)]			
证据等级	B级			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	1、偏倚风险：未进行分配方案的随机隐藏 2、间接性			
结论	抗菌药物可以降低肝硬化上消化道出血患者的死亡率、细菌感染死亡率、再出血事件、住院天数、细菌感染。			

临床问题	P(研究对象)	I(干预措施)	C(对照措施)	O(结局指标)
内镜下静脉曲张结扎术(EVL)是否对肝硬化食管胃静脉曲张破裂出血患	肝硬化食管胃静脉曲张破裂出血患者	内镜下静脉曲张结扎术	内镜下注射硬化疗法	再出血率；静脉曲张根除率；并发症发

者有益?				生率
研究类型及数量	14个/14个/14个RCT			
效应值及可信区间	再出血率[RR=0.68,95%CI(0.57,0.81)] 静脉曲张根除率[RR=1.06,95%CI(1.01,1.12)] 并发症发生率[RR=0.28,95%CI(0.13,0.58)]			
证据等级	B级			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	1、偏倚风险：未进行分配方案的随机隐藏 2、不一致性			
结论	内镜下静脉曲张结扎术(EVL)可以降低治疗肝硬化食管胃静脉曲张破裂出血的再出血率，降低静脉曲张根除率、并发症发生率。			

临床问题	P(研究对象)	I(干预措施)	C(对照措施)	O(结局指标)
经颈静脉肝内门体静脉分流术(TIPS)是否对肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血患者有益?	肝硬化食管胃静脉曲张破裂出血患者	TIPS	内镜下治疗	5天内出血率； 早期(5d至6周)再出血率；非严重并发症发生率；1年病死率
研究类型及数量	6个/6个/6个/6个RCT			
效应值及可信区间	5天内出血率[OR=-2.00,95%CI(-2.89,-1.12)] 早期(5d至6周)再出血率[OR=-1.47,95%CI(-1.99,-0.94)] 非严重并发症发生率[OR=-0.89,95%CI(-1.62,-0.17)] 1年病死率[OR=-0.69,95%CI(-1.32,-0.07)]			
证据等级	B级			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	1、偏倚风险：未说明盲法 2、不一致性			
结论	TIPS可以降低肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血患者的5天内出血率、早期(5d至6周)再出血率、非严重并发症发生率、1年病死率。			

临床问题	P(研究对象)	I(干预措施)	C(对照措施)	O(结局指标)
非选择性β受体阻断剂是否对肝硬化食管胃静脉曲张患者有益?	肝硬化食管胃静脉曲张患者	NSBB	内镜下治疗	首次出血率； 死亡率
研究类型及数量	1个/10个RCT			
效应值及可信区间	首次出血率[HR=0.21,95%CI(0.04,0.71)] 死亡率[HR=0.49,95%CI(0.36,0.67)]			
证据等级	B级			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	1、偏倚风险：未说明盲法 2、不精确性：患者数量少(n=173)			
结论	非选择性β受体阻断剂可以降低肝硬化食管胃静脉曲张患者首次出			

	血率、死亡率。
--	---------

临床问题	P(研究对象)	I(干预措施)	C(对照措施)	O(结局指标)
非选择性β受体阻断剂卡维地洛是否可以用于降低肝硬化食管胃静脉曲张患者再出血发生率和全因死亡率？	肝硬化食管胃静脉曲张患者	卡维地洛+内镜下治疗	内镜下治疗	再出血发生率；全因死亡率
研究类型及数量	3个RCT			
效应值及可信区间	再出血发生率[RR=1.10,95%CI(0.75, 1.61)] 全因死亡率[RR=0.51,95%CI(0.33,0.79)]			
证据等级	B级			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	1、偏倚风险：未说明盲法 2、不一致性			
结论	非选择性β受体阻断剂联合内镜下治疗可以降低肝硬化食管胃静脉曲张患者再出血发生率和全因死亡率。			

临床问题	P(研究对象)	I(干预措施)	C(对照措施)	O(结局指标)
抗凝治疗肝硬化合并门静脉血栓患者是否可提高门静脉总再通率？	肝硬化合并门静脉血栓患者	抗凝治疗	无抗凝患者	门静脉再通率
研究类型及数量	10个队列研究			
效应值及可信区间	OR=6.06,95%CI(4.24,8.67)			
证据等级	B级			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	间接性：抗凝治疗药物干预选择不一致			
结论	抗凝治疗可以提高肝硬化合并门静脉血栓患者门静脉总再通率。			

临床问题	P(研究对象)	I(干预措施)	C(对照措施)	O(结局指标)
低分子量肝素是否可以降低脾切除术后门静脉血栓发生率？	肝硬化脾切除术后患者	低分子量肝素	无抗凝治疗	门静脉血栓发生率
研究类型及数量	6个RCT			
效应值及可信区间	RR=1.782,95%CI(1.449,2.192)			
证据等级	B级			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	偏倚风险：未进行分配方案的随机隐藏，未说明盲法			
结论	低分子量肝素可以降低脾切除术后门静脉血栓发生率。			

临床问题	P(研究对象)	I(干预措施)	C(对照措施)	O(结局指标)
利福昔明是否可预防自发性细菌性腹膜炎	自发性细菌性腹膜炎患	利福昔明	诺氟沙星	发生率；死亡率

发生?	者			
研究类型及数量	5个RCT			
效应值及可信区间	发生率[OR=0.47,95%CI(0.30~0.72),P=0.0005], 死亡率[OR=0.54,95%CI(0.34~0.88),P=0.010]			
证据等级	B级			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	1、纳入研究较少 2、均未实施盲法、随机化隐藏未描述。			
结论	在预防SBP的发生率和死亡率上，利福昔明组优于诺氟沙星组，利福昔明可预防SBP的发生。			

临床问题	P(研究对象)	I(干预措施)	C(对照措施)	O(结局指标)
乳果糖能否用于肝性脑病的降氨治疗?	肝性脑病患者	乳果糖联合益生菌	单用乳果糖	显性HE进展率；血氨测定
研究类型及数量	4个RCT/7个RCT			
效应值及可信区间	显性HE进展率[RR=0.15, 95%CI(0.05-0.51), P=0.002], 血氨测定[MD=-14.37, 95%CI(-17.35-11.38), P<0.0001]			
证据等级	B级			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	1、纳入研究较少 2、均未实施盲法、随机化隐藏未描述。			
结论	在显性HE进展率、血氨测定方面，乳果糖联合益生菌组优于单用乳果糖组，乳果糖无论是单用还是与它药联合应用，均有良好疗效。乳果糖可用于肝性脑病的降氨治疗。			

临床问题	P(研究对象)	I(干预措施)	C(对照措施)	O(结局指标)
L-鸟氨酸L-门冬氨酸能否用于肝性脑病的降氨治疗?	肝性脑病患者	L-鸟氨酸L-门冬氨酸联合乳果糖	单用L-鸟氨酸L-门冬氨酸	有效率
研究类型及数量	13个RCT			
效应值及可信区间	OR=2.17, 95%CI(4.33, 13.00), P<0.00001			
证据等级	C级			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	1、纳入研究较少 2、均未实施盲法、随机化隐藏未描述。			
结论	表明较单一用药，LOLA联合乳果糖治疗肝性脑病疗效更佳，LOLA可用于肝性脑病的降氨治疗。			

临床问题	P(研究对象)	I(干预措施)	C(对照措施)	O(结局指标)
纳洛酮是否可以缩短肝性脑病患者神志转清醒时间?	肝性脑病患者	纳洛酮及门冬氨酸鸟氨酸等常规治疗	纳洛酮或门冬氨酸鸟氨酸等常规治疗	神志转清醒时间
研究类型及数量	4个/3个RCT			

效应值及可信区间	SMD=-16.34,95% CI (-23.53~-9.14), $P<0.05$ WMD=-15.6,95% CI(-18.94~-12.27), $P<0.00001$
证据等级	C级
是否升级或降级	降级
升级或降级因素	1、未描述随机方法、分配隐藏及盲法情况 2、样本量较少
结论	与纳洛酮或门冬氨酸鸟氨酸等常规治疗相比, 纳洛酮联合门冬氨酸鸟氨酸等常规治疗可以缩短肝性脑病患者神志转清醒时间。

临床问题	P(研究对象)	I(干预措施)	C(对照措施)	O(结局指标)
氟马西尼是否可以降低肝硬化和肝性脑病(轻微或显著)患者的全因死亡率、改善患者病情?	肝硬化和肝性脑病(轻微或显著)患者	氟马西尼	安慰剂如盐溶液	全因死亡率; 肝性脑病缓解率
研究类型及数量	12个/10个RCT			
效应值及可信区间	全因死亡率RR=0.75,95% CI(0.48,1.16), $P=0.2$ 肝性脑病缓解率RR=0.75,95% CI(0.71,0.80), $P<0.00001$			
证据等级	C级			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	1、部分RCT中未描述分配序列的产生 2、1项RCT简化了结局评估			
结论	与安慰剂相比, 氟马西尼可以降低肝硬化和肝性脑病(轻微或显著)患者的全因死亡率、改善患者病情。			

临床问题	P(研究对象)	I(干预措施)	C(对照措施)	O(结局指标)
静脉白蛋白是否能治疗显性肝性脑病?	肝硬化合并显性肝性脑病患者	标准药物联合白蛋白	标准药物	显性肝性脑病缓解率
研究类型及数量	3个RCT和1个队列研究			
效应值及可信区间	OR=0.43,95%CI(0.27, 0.68), $P=0.0004$			
证据等级	B级			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	部分研究非RCT			
结论	在伴有显性肝性脑病的肝硬化患者中, 输注白蛋白与较低的显性肝性脑病合并风险相关。			

临床问题	P(研究对象)	I(干预措施)	C(对照措施)	O(结局指标)
静脉白蛋白是否能预防显性肝性脑病?	肝硬化患者	标准药物联合白蛋白	标准药物	发生显性肝性脑病的风险
研究类型及数量	5个RCT和3个队列研究			
效应值及可信区间	OR=0.53, 95%CI(0.32, 0.68), $P=0.010$			

证据等级	B级
是否升级或降级	降级
升级或降级因素	部分研究非RCT
结论	在没有显性肝性脑病的患者中，输注白蛋白与发生显性肝性脑病的合并风险较低相关。

临床问题	P(研究对象)	I(干预措施)	C(对照措施)	O(结局指标)
静脉白蛋白是否可以降低显性肝性脑病患者的住院死亡率？	肝硬化显性肝性脑病患者	标准药物联合白蛋白	标准药物	住院死亡率
研究类型及数量	4个RCT和1个队列研究			
效应值及可信区间	OR=0.36, 95%CI(0.21, 0.60), $P<0.0001$			
证据等级	B级			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	部分研究非RCT			
结论	输注白蛋白与较低的住院患者死亡合并风险相关。			

临床问题	P(研究对象)	I(干预措施)	C(对照措施)	O(结局指标)
肝肾综合征是否可应用特利加压素联合人血白蛋白治疗？	肝肾综合征患者	特利加压素联合白蛋白	安慰剂联合白蛋白或单独使用白蛋白	逆转率
研究类型及数量	4个RCT			
效应值及可信区间	OR=4.72; 95% CI(1.72-12.93) , $P=0.003$]			
证据等级	B级			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	1、纳入研究较少 2、均未实施盲法、随机化隐藏未描述 3、特异度较高			
结论	特利压素是有效逆转HRS的药物。			

临床问题	P(研究对象)	I(干预措施)	C(对照措施)	O(结局指标)
肝硬化代偿期湿热内蕴证的中医辨证论治方案？	慢性乙型病毒性肝炎肝硬化患者	茵陈蒿汤联合恩替卡韦	恩替卡韦	AST; ALT; TBIL; ALB; PC-III; LN; HA; 肝脏硬度值
研究类型及数量	1个RCT			
效应值及可信区间	AST [MD=-27.79, 95%CI(-29.79, -25.79), $P<0.00001$] ALT [MD=-22.37, 95%CI(-24.71, -20.03), $P<0.00001$] TBIL [MD=-10.56, 95%CI(-11.41, -9.71), $P<0.00001$] ALB [MD=7.18, 95%CI(5.52, 8.84), $P<0.00001$] PCIII [MD=-89.34, 95%CI(-94.88, -83.80), $P<0.00001$]			

	LN[MD=-72.26,95%CI(-77.27, -67.25), $P<0.00001$] HA[MD=-134.63,95%CI(-141.25, -128.01), $P<0.00001$] 肝脏硬度值[MD=-1.96,95%CI(-2.19, -1.73), $P<0.00001$]
证据等级	C级
是否升级或降级	降级
升级或降级因素	1、随机序列产生、随机化隐藏及盲法文中未描述, 选择性报告和其他偏倚存在与否尚不清楚 2、样本量小
结论	慢性乙型病毒性肝炎肝硬化患者, 与单用恩替卡韦相比, 联合使用茵陈蒿汤能改善其肝功能、肝纤维化指标及肝脏硬度。

临床问题	P(研究对象)	I(干预措施)	C(对照措施)	O(结局指标)
肝硬化代偿期肝郁脾虚证的中医辨证论治方案?	乙型肝炎肝硬化代偿期	逍遥散联合恩替卡韦	恩替卡韦	HA ; LN ; PC-III; IV-C
研究类型及数量	1个RCT			
效应值及可信区间	HA[MD=-18.11,95%CI(-30.23, -5.99), $P=0.003$] LN[MD=-24.56,95%CI(-33.64, -15.48), $P<0.00001$] PC-III[MD=-13.81,95%CI(-20.88, -6.74), $P=0.0001$] IV-C[MD=-14.71,95%CI(-22.93, -6.49), $P=0.0005$]			
证据等级	C级			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	1、纳入1项随机对照试验, 随机序列产生、随机化隐藏及盲法文中未描述, 选择性报告和其他偏倚存在与否尚不清楚 2、样本量小			
结论	与单用恩替卡韦相比, 逍遥散联合恩替卡韦能显著改善乙型肝炎肝硬化患者的肝纤维化指标。			

临床问题	P(研究对象)	I(干预措施)	C(对照措施)	O(结局指标)
肝硬化代偿期瘀血阻络证的中医辨证论治方案?	乙型肝炎肝硬化患者	膈下逐瘀汤联合西药常规治疗	西药常规治疗	总有效率 ; Child-Pugh 评分 ; ALT ; HA
研究类型及数量	5个/5个/9个/10个RCT			
效应值及可信区间	总有效率[OR=3.25,95%CI(2.08,5.42)] Child-Pugh评分[OR=-1.34,95%CI(-1.61,-18.52)] ALT[OR=-27.90,95%CI(-37.28,-18.52)] HA[OR=-46.72,95%CI(-62.89,-30.55)]			
证据等级	B级			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	1、未描述所有研究的随机序列产生、随机化隐藏及盲法 2、选择性报告和其他偏倚存在与否尚不清楚			
结论	与西药常规治疗, 膈下逐瘀汤联合西药常规治疗能改善乙型肝炎肝硬化患者Child-Pugh评分和肝功能, 提高临床总有效率。			

临床问题	P(研究对象)	I(干预措施)	C(对照措施)	O(结局指标)
肝硬化代偿期瘀血阻络证的中医辨证论治方案?	乙肝肝硬化患者	大黄廑虫丸联合抗病毒药物治疗	抗病毒治疗	ALT ; HA ; IV-C; LN
研究类型及数量	7个/5个/4个/4个RCT			
效应值及可信区间	ALT[MD=-20.44,95%CI(-23.72,-17.1), P<0.00001] HA[MD=-30.32,95%CI(-40.57,-20.07), P<0.00001] IV-C[MD=-24.81,95%CI(-29.99,-19.63), P<0.00001] LN[MD=-34.35,95%CI(-44.28,-24.43), P=0.006]			
证据等级	B级			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	1、随机对照试验,不清楚随机序列产生方法,是否采用了分配隐藏及盲法尚不清楚,未提及了退出和失访,选择性报告存在与否尚不清楚。未提及偏倚风险 2、I ² 大于50%,异质性较大 3、样本量小(321例)			
结论	与单用抗病毒治疗相比,大黄廑虫丸联合抗病毒药物治疗能显著改善乙肝肝硬化患者的肝功能和肝纤维化指标。			

临床问题	P(研究对象)	I(干预措施)	C(对照措施)	O(结局指标)
肝硬化代偿期瘀血阻络证的中医辨证论治方案?	乙肝肝硬化患者	鳖甲煎丸联合恩替卡韦	恩替卡韦	ALT ; AST ; ALB; LN; HA; PC-III; IV-C; 不良反应发生率
研究类型及数量	12个/6个/6个/11个/11个/11个/7个/5个RCT			
效应值及可信区间	ALT[MD=-13.65,95%CI(-23.65,-3.64), P=0.00001] AST[MD=-11.75,95%CI(-13.62,-9.88), P=0.000001] ALB[MD=3.14,95%CI(2.45,3.82), P<0.00001] LN[MD=-36.11,95%CI(-48.16,-24.06), P<0.00001] HA[MD=-70.59,95%CI(-86.08,-55.10), P<0.00001] PC-III[MD=-54.85,95%CI(-68.83,-40.87), P<0.00001] IV-C[MD=-42.89,95%CI(-68.14,-17.63), P=0.0009] 不良反应发生率[RR=1.32,95%CI(0.24,7.23), P=0.75]			
证据等级	B级			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	1、随机对照试验,不清楚随机序列产生方法,是否采用了分配隐藏及盲法尚不清楚,未提及了退出和失访,选择性报告存在与否尚不清楚 2、I ² 大于50%,异质性较大			
结论	与单用恩替卡韦相比,鳖甲煎丸联合恩替卡韦可显著改善乙型肝炎肝硬化患者的肝功能和肝纤维化指标,且两组的不良反应发生率相当。			

临床问题	P(研究对象)	I(干预措施)	C(对照措施)	O(结局指标)
------	---------	---------	---------	---------

肝硬化代偿期肝肾阴虚证的中医辨证论治方案?	乙型肝炎肝硬化患者	一贯煎联合抗病毒治疗	抗病毒治疗	PCIII; IV-C; HA; LN; 肝脏弹性值
研究类型及数量	2个RCT			
效应值及可信区间	PCIII[MD=-44.33,95%CI(-56.69, -31.98), $P<0.00001$] IV-C[MD=-82.14,95%CI(-93.83, -70.45), $P<0.00001$] HA[MD=-67.99,95%CI(-89.64, -46.34), $P<0.00001$] LN[MD=-62.75,95%CI(-73.82, -51.69), $P<0.00001$] 肝脏弹性值[MD=-2.12,95%CI(-3.31, -0.93), $P=0.0005$]			
证据等级	C级			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	1、纳入2项随机对照试验,随机序列产生、随机化隐藏及盲法文中未描述,选择性报告和其他偏倚存在与否尚不清楚 2、样本量小			
结论	与单用抗病毒治疗组相比,一贯煎联合抗病毒治疗能显著改善乙型肝炎肝硬化患者的肝纤维化指标和肝脏弹性值。			

临床问题	P(研究对象)	I(干预措施)	C(对照措施)	O(结局指标)
肝硬化失代偿期水湿困脾证的中医辨证论治方案?	肝硬化腹水患者	实脾饮联合西医常规治疗	西医常规治疗	体质量; ALT; AST; 腹围; ALB; 24h尿量; 临床有效率
研究类型及数量	4个/5个/5个/4个/6个/4个/9个RCT			
效应值及可信区间	体质量[WMD=-4.969,95%CI(-6.429,-3.509), $P<0.05$] ALT[WMD=-11.513,95%CI(-14.58,-8.77), $P=0.00$] AST[WMD=-14.119,95%CI(-16.348,-11.809), $P=0.00$] 腹围[WMD=-9.560,95%CI(-14.17,-4.95), $P=0.00$] ALB[WMD=6.263,95%CI(4.57,7.96), $P=0.00(P<0.05)$] 24h尿量[WMD=397.842,95%CI(382.184,413.449), $P=0.00$] 临床有效率[RR=1.27,95%CI(1.16,1.38), $P=0.00$]			
证据等级	B级			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	1、随机机序列产生、随机化隐藏及盲法文中未描述 2、选择性报告和其他偏倚存在与否尚不清楚			
结论	肝硬化腹水患者,与单用西医常规治疗相比,联合使用实脾饮能降低其体质量及腹围,改善肝功能,提升白蛋白水平及临床有效率。			

临床问题	P(研究对象)	I(干预措施)	C(对照措施)	O(结局指标)
肝硬化失代偿期湿热蕴结证的中医辨证论治方案?	肝硬化失代偿期腹水患者	中满分消丸联合西医常规治疗	西医常规治疗	TBIL; AST; ALT; 腹围
研究类型及数量	2个RCT			
效应值及可信区间	TBIL[MD=-2.99,95%CI(-3.73, -2.26), $P<0.00001$]			

	AST[MD=-5.88,95%CI(-8.40, -3.36), <i>P</i> <0.00001] ALT[MD=-8.10,95%CI(-10.08, -6.13), <i>P</i> <0.00001] 腹围[MD=-5.09,95%CI(-6.56, -3.63), <i>P</i> <0.00001]
证据等级	C级
是否升级或降级	降级
升级或降级因素	1、纳入2项随机对照试验，随机序列产生、随机化隐藏及盲法文中未描述，选择性报告和其他偏倚存在与否尚不清楚。 2、样本量为172例，样本量小
结论	肝硬化失代偿期腹水患者，与单用西医常规治疗相比，联合使用中满分消丸能降低其腹围，改善肝功能。

临床问题	P(研究对象)	I(干预措施)	C(对照措施)	O(结局指标)
肝硬化失代偿期血瘀水停证的中医辨证论治方案？	血瘀水停证肝硬化腹水患者	调营饮联合西医常规治疗	西医常规治疗	TBIL; ALT; AST; ALB; 腹围; 24h尿量
研究类型及数量	1个RCT			
效应值及可信区间	TBIL [MD=-12.58,95%CI(-14.29, -10.87), <i>P</i> <0.00001] ALT[MD=-15.02,95%CI(-17.24, -12.80), <i>P</i> <0.00001] AST[MD=-14.42,95%CI(-17.06, -11.78), <i>P</i> <0.00001] ALB[MD=5.89,95%CI(4.72, 7.06), <i>P</i> <0.00001] 腹围[MD=-14.11,95%CI(-17.06, -11.16), <i>P</i> <0.00001] 24h尿量[MD=499.36,95%CI(474.06,524.66), <i>P</i> <0.00001]			
证据等级	C级			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	1、纳入1项随机对照试验，随机序列产生、随机化隐藏及盲法文中未描述，选择性报告和其他偏倚存在与否尚不清楚。 2、样本量为60例，样本量小			
结论	血瘀水停证肝硬化腹水患者，与单用西医常规治疗相比，联合使用调营饮能降低其腹围，改善肝功能，增加24h尿量，提高白蛋白水平。			

临床问题	P(研究对象)	I(干预措施)	C(对照措施)	O(结局指标)
肝硬化失代偿期阳虚水盛证的中医辨证论治方案？	肝硬化腹水患者	肾气丸合五苓散联合西医常规治疗	西医常规治疗	PCIII; HA; LN
研究类型及数量	1个RCT			
效应值及可信区间	PCIII[MD=-44.91,95%CI(-57.47, -32.35), <i>P</i> <0.00001] HA[MD=-71.82,95%CI(-83.08, -60.56), <i>P</i> <0.00001] LN[MD=-69.93,95%CI(-87.74, -52.12), <i>P</i> <0.00001]			
证据等级	C级			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	1、不清楚随机序列产生方法，是否采用了分配隐藏及盲法尚不清楚 2、未提及了退出和失访，选择性报告存在与否尚不清楚			

	3、未提及偏倚风险 4、样本量小
结论	肝硬化腹水患者，与单用西医常规治疗相比，联合肾气丸合五苓散试验组能改善其肝纤维化指标。

临床问题	P(研究对象)	I(干预措施)	C(对照措施)	O(结局指标)
肝硬化失代偿期阴虚水停证的中医辨证论治方案？	乙肝肝硬化腹水患者	保肝抗病毒药物联合五苓散联合六味地黄丸	保肝抗病毒药物	AST; ALT; TBIL; ALB
研究类型及数量	1个RCT			
效应值及可信区间	AST[MD=-17.62,95%CI(-20.69, -14.55),P<0.00001] ALT[MD=-27.10,95%CI(-30.64, -23.56),P<0.00001] TBIL[MD=-8.04,95%CI(-12.57, -3.51),P=0.0005] ALB[MD=6.18,95%CI(4.24, 8.12),P<0.00001]			
证据等级	C级			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	1、不清楚随机序列产生方法，是否采用了分配隐藏及盲法尚不清楚，未提及了退出和失访 2、选择性报告存在与否尚不清楚 3、未提及偏倚风险，样本量小			
结论	乙肝肝硬化腹水患者，与对照组相比，联合五苓散合六味地黄丸试验组能改善其肝功能，提高白蛋白水平。			

临床问题	P(研究对象)	I(干预措施)	C(对照措施)	O(结局指标)
肝硬化失代偿期并发症肝性脑病的中医辨证论治方案？	肝性脑病患者	安宫牛黄丸联合西医常规治疗	西医常规治疗	总有效率；血氨；ALT；TBIL
研究类型及数量	8个/7个/6个/6个RCT			
效应值及可信区间	总有效率[OR=4.87,95%CI(2.90,8.17),P<0.00001] 血氨[WMD=-9.44,95%CI(-12.86,6.03),P<0.00001] ALT[WMD=-17.76,95%CI(-22.87,-12.65),P<0.00001] TBIL [WMD=-36.67,95%CI(-41.68,-31.65),P<0.00001]			
证据等级	B级			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	1、随机对照试验，不清楚随机序列产生方法，是否采用了分配隐藏及盲法尚不清楚。 2、未提及了退出和失访，选择性报告存在与否尚不清楚。 3、未提及偏倚风险。			
结论	肝性脑病患者，与单用西医常规治疗相比，联合安宫牛黄丸试验组能提高治疗有效率，降低血氨，改善肝功能。			

临床问题	P(研究对象)	I(干预措施)	C(对照措施)	O(结局指标)
扶正化瘀胶囊联合恩替	乙肝肝硬化患	扶正化瘀胶囊	恩替卡韦	ALT；AST；

卡韦治疗乙肝肝硬化患者是否增加获益?	者	联合恩替卡韦		PC-III; LN; HA; IV-C
研究类型及数量	疗程24周: 7个/8个/8个/8个/8个RCT 疗程48周: 9个/6个/9个/9个/9个/9个RCT			
效应值及可信区间	疗程24周: ALT[SMD=-2.51, 95%CI(-4.26, -0.76), P=0.005] PC-III[SMD=-2.44, 95%CI(-3.94, -0.95), P=0.001] LN[SMD=-1.86, 95%CI(-3.42, -0.30), P=0.002] HA[SMD=-2.13, 95%CI(3.62, -0.63), P=0.005] IV-C[SMD=-1.63, 95%CI(-3.26, -0.00), P=0.05] 疗程48周: ALT[SMD=-1.39, 95%CI(-2.12, -0.66), P=0.0002] AST[SMD=-0.94, 5%CI(-1.12, -0.76), P=0.00001] PC-III[SMD=-1.22, 95%CI(-1.69, -0.76), P<0.0001] LN[SMD=-1.07, 95%CI(-1.35, -0.78), P<0.00001] HA[SMD=-1.60, 95%CI(-2.27, -0.94), P<0.00001] IV-C[SMD=-1.69, 95%CI(-2.32, -1.05), P<0.00001]			
证据等级	B级			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	1、部分研究未报道随机方法 2、均未实施盲法、随机化隐藏未描述 3、P较高, 异质性较大			
结论	与单纯恩替卡韦治疗比, 扶正化瘀胶囊联合恩替卡韦能够显著改善乙肝肝硬化患者血清肝功能和肝纤维化指标。			

临床问题	P(研究对象)	I(干预措施)	C(对照措施)	O(结局指标)
扶正化瘀胶囊联合抗病毒治疗乙肝肝硬化患者是否降低肝癌发生率?	乙肝肝硬化患者	扶正化瘀胶囊联合抗病毒治疗	抗病毒治疗	肝癌发生率
研究类型及数量	1个回顾性研究			
效应值及可信区间	RR=0.43,95%CI(0.28,0.66),P<0.05			
证据等级	B级			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	纳入研究较少, 非随机对照研究。			
结论	与单纯抗病毒治疗比, 扶正化瘀胶囊联合抗病毒治疗能显著降低乙肝肝硬化患者肝癌发生率。			

临床问题	P(研究对象)	I(干预措施)	C(对照措施)	O(结局指标)
扶正化瘀胶囊治疗乙肝肝硬化并轻度食管静脉曲张患者是否能降低出血率?	乙肝肝硬化并轻度食管静脉曲张患者	扶正化瘀胶囊	安慰剂	出血率
研究类型及数量	1个RCT			

效应值及可信区间	3.4%vs.23.7%($X^2=4.829$, $P=0.028$)
证据等级	B级
是否升级或降级	降级
升级或降级因素	1、纳入研究较少 2、未详细对实施盲法、随机化隐藏未描述
结论	扶正化瘀胶囊能降低肝硬化食管静脉轻度曲张患者累积出血率。

临床问题	P(研究对象)	I(干预措施)	C(对照措施)	O(结局指标)
扶正化瘀胶囊联合普萘洛尔治疗乙肝肝硬化并中/重度食管静脉曲张患者是否降低出血率?	乙肝肝硬化并中/重度食管静脉曲张患者	扶正化瘀胶囊联合普萘洛尔	普萘洛尔	累积出血率; 不再出血率
研究类型及数量	1个RCT			
效应值及可信区间	出血率[15.2%vs.43.6%($X^2=6.166$, $P=0.013$)] 不再出血率[24.2%vs.44.4%($X^2=6.166$, $P=0.035$)]			
证据等级	B级			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	1、纳入研究较少 2、未详细对实施盲法、随机化隐藏未描述			
结论	无论是否有食管静脉曲张破裂出血史, 与单用普萘洛尔比, 扶正化瘀胶囊联合普萘洛尔可降低食管静脉中/重度曲张患者累积出血率。			

临床问题	P(研究对象)	I(干预措施)	C(对照措施)	O(结局指标)
复方鳖甲软肝片联合恩替卡韦治疗乙肝肝纤维化(肝硬化)患者是否可增加获益?	乙肝肝纤维化(肝硬化)患者	复方鳖甲软肝片联合恩替卡韦	恩替卡韦	总有效率; ALB; ALT; TBIL ; PC-III; LN; IV-C; HA; 肝硬化逆转率; HBeAg血清转化率; 原发性肝癌发生率; 肝脏相关性死亡发生率
研究类型及数量	6个/8个/8个/7个/10个/10个/10个/10个/1个/1个/1个/1个RCT			
效应值及可信区间	总有效率[MD=3.97, 95%CI(2.41, 6.53), $P<0.00001$] ALB[MD=-2.65, 95%CI(0.06, 5.24), $P=0.04$] ALT[MD=-11.47, 95%CI(-20.79, -2.15), $P=0.02$] TBIL[MD=-9.06, 95%CI(-10.39, -7.73), $P<0.00001$]			

	<p>PC-III[MD=-36.52, 95%CI(-64.93, -8.11), P=0.01] LN[MD=-53.24, 95%CI(-71.05, -35.44), P<0.00001]</p> <p>IV-C[MD=-30.70, 95%CI(-54.08, -7.33), P=0.01] HA[MD=-54.61, 95%CI(-88.57, -20.64), P=0.002]</p> <p>肝硬化逆转率[RR=1.27,95%CI(1.03,1.57),P<0.05]</p> <p>HBeAg血清转化率[RR=1.70,95%CI(1.03,2.79),P<0.05]</p> <p>原发性肝癌发生率[HR=0.489, 95%CI(0.288, 0.832), P<0.05]</p> <p>肝脏疾病相关死亡发生率[HR=0.101, 95%CI(0.013, 0.797), P<0.05]</p>
证据等级	B级
是否升级或降级	降级
升级或降级因素	<p>1、部分研究未报道随机方法</p> <p>2、部分研究对实施盲法、随机化隐藏未描述</p>
结论	与单纯恩替卡韦治疗比,复方鳖甲软肝片联合恩替卡韦治疗乙肝肝纤维化(肝硬化)可以有效改善血清肝功能及肝纤维指标,提高肝硬化逆转率、HBeAg血清转化率及治疗总有效率,降低肝癌发生率及肝脏疾病相关死亡发生率。

临床问题	P(研究对象)	I(干预措施)	C(对照措施)	O(结局指标)
安络化纤丸联合恩替卡韦对比单纯恩替卡韦是否疗效更好?	乙肝肝硬化	安络化纤丸联合恩替卡韦	恩替卡韦	门静脉内径;脾厚度;门静脉内径改善率;脾静脉内径改善率;ALT; ALB; TBIL; HA; LN; PC-III; IV-C
研究类型及数量	6个/3个/3个/3个/5个/3个/2个/6个/6个/6个/6个RCT			
效应值及可信区间	<p>门静脉内径[MD =-0.07, 95% CI (-0.14, -0.01) ,P<0.05]</p> <p>脾厚度[MD =-3.28, 95% CI (-4.10, -2.46) ,P<0.00001]</p> <p>门静脉内径改善率[RR =1.55, 95% CI (1.37, 1.75),P<0.00001]</p> <p>脾静脉内径改善率[RR =1.77, 95% CI (1.52, 2.06),P <0.00001]</p> <p>ALT[MD =-11.53, 95% CI (-16.37, -6.70),P<0.00001]</p> <p>ALB[MD =1.98, 95% CI (0.79, 3.16) ,P=0.001]</p> <p>TBIL[MD =-9.63, 95% CI (-19.23, -0.03),P =0.05]</p> <p>HA[MD =-99.24, 95% CI (-141.47, -57.02),P<0.00001]</p> <p>LN[MD =-48.94, 95% CI (-63.20, -34.67),P<0.00001]</p> <p>PC-III[MD =-72.99, 95% CI (-112.15, -33.83),P=0.0003]</p> <p>IV-C[MD =-53.04, 95% CI (-78.58, -27.50),P<0.0001]</p>			
证据等级	B级			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	<p>1、随机对照试验,不清楚随机序列产生方法,是否采用了分配隐藏及盲法尚不清楚,未提及了退出和失访,选择性报告存在与否尚不清楚。</p> <p>2、各研究之间有异质性。</p>			
结论	与单纯恩替卡韦相比,恩替卡韦联合安络化纤丸能更好的改善影像学			

	指标、肝功能、肝纤维化指标。
--	----------------

临床问题	P(研究对象)	I(干预措施)	C(对照措施)	O(结局指标)
肝爽颗粒联合恩替卡韦对比单纯恩替卡韦是否疗效更好?	慢性乙型肝炎肝硬化代偿期	恩替卡韦联合肝爽颗粒	恩替卡韦	ALT; AST; GGT; ALB; TBIL; HA; CIV; PCIII; LN; 有效率
研究类型及数量	6个/5个/2个/2个/6个/3个/3个/3个/3个/3个RCT			
效应值及可信区间	ALT[MD=-11.29,95%CI(-2.60,-9.97), $P<0.00001$] AST[MD=-27.80,95%CI(-29.68,-25.91), $P<0.00001$] GGT[MD=-34.97,95%CI(-38.05,-31.89), $P<0.00001$] ALB[MD=3.07,95%CI(2.03,4.12), $P<0.00001$] TBIL[MD=-8.49,95%CI(-9.57,-7.41), $P<0.00001$] HA[MD=-28.36,95%CI(-32.90,-23.82), $P<0.00001$] CIV[MD=-5.63,95%CI(-9.05,-2.21), $P=0.001$] PCIII[MD=-20.12,95%CI(-23.69,-16.54), $P<0.00001$] LN[MD=-21.42,95%CI(-24.98,-17.86), $P<0.00001$] 有效率[MD=6.03,95%CI(2.68,13.57), $P<0.00001$]			
证据等级	C级			
是否升级或降级	降级			
升级或降级因素	1、随机化隐藏及盲法文中未描述，不清楚是否存在其他偏倚来源 2、各研究之间有异质性			
结论	与单纯恩替卡韦相比，在恩替卡韦基础上联合肝爽颗粒能更好保护慢性乙型肝炎肝硬化代偿期患者肝功能，改善肝纤维化指标，提高治疗有效率。			

附录C 引用的相关标准

肝硬化的诊断标准

参考2019年中华医学会肝病学分会《肝硬化诊治指南》。符合以下4条中任意一条即可诊断代偿期肝硬化：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，除外非肝硬化性门脉高压；3.B超、CT、TE或磁共振等影像学检查提示肝硬化或门脉高压特征：如脾大、门静脉直径 $\geq 1.3\text{cm}$ ；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 $\text{PLT} < 100 \times 10^9/\text{L}$ ，且无其他原因可以解释；②血清 $\text{ALB} < 35\text{g/L}$ ，除外营养不良或肾脏疾病等其他原因；③ $\text{INR} > 1.3$ 或PT延长（停用溶栓或抗凝药7天以上）；④AST/PLT比率指数（APRI）：成人APRI评分 > 2 。但需要注意的是降酶药物会对APRI产生影响^[33]，降酶药物缓解了肝细胞炎症，使转氨酶下降而影响APRI评分。因此当使用APRI作为评估有无肝硬化的指标时，需充分考虑降酶药物对结果产生的影响。

失代偿期肝硬化的诊断依据满足以下2条即可：①具备肝硬化的诊断依据；②出现肝功能衰竭或门静脉高压相关表现或并发症：如腹水、脾功能亢进、食管胃静脉曲张破裂出血、肝性脑病、肝肾综合征等。但需要注意的是虽然肝硬化是腹水常见原因之一，但也应除外其他原因引起的腹腔积液，包括恶性肿瘤、心力衰竭、腹膜结核和胰腺疾病。

附录D 缩略词对照表

缩略词	英文全称	中文全称
ALB	albumin	白蛋白
ALT	alanine amino transferase	丙氨酸氨基转移酶
APRI	aspartate amino transferase to platelet ratio index	天冬氨酸转氨酶和血小板比率指数
ARFI	acoustic radiation force impulse	声脉冲辐射力弹性成像
AST	aspartate amino transferase	天冬氨酸氨基转移酶
AUC	area under the receiver-operating characteristic	受试者工作特征曲线下面积
BMI	body mass index	体质量指数
CHB	chronic hepatitis viral B	慢性乙型病毒性肝炎
CT	computed tomography	电子计算机断层扫描
DOR	diagnostic odds ratio	诊断优势比
ECM	extracellular matrix	细胞外基质
EIS	endoscopic injection sclerotherapy	内镜下注射硬化疗法
EV	esophageal varices	食管静脉曲张
EVL	endoscopic variceal ligation	内镜下静脉曲张结扎术
FIB-4	fibrosis 4 score	肝纤维化4因子指数
GA	glycated albumin	糖化白蛋白
GGT	γ -glutamyl transpeptidase	谷氨酰转肽酶
HA	hyaluronic acid	透明质酸
HbA1c	glycosylated hemoglobin	糖化血红蛋白
HCC	hepatocellular carcinoma	肝细胞癌
HCV	hepatitis C virus	丙型肝炎病毒
HE	hepatic encephalopathy	肝性脑病
HF	hepatic fibrosis	肝纤维化
HREV	high-bleeding-risk EV	食管静脉曲张高出血风险

缩略词	英文全称	中文全称
HRS	hepatorenal syndrome	肝肾综合征
HSC	hepatic stellate cell	肝星状细胞
IV-C	collagen IV	IV型胶原蛋白
LC	liver cirrhosis	肝硬化
LOLA	L-ornithine L-aspartate	L-鸟氨酸L-门冬氨酸
LN	laminin	层粘连蛋白
LSEC	liver sinusoidal endothelial cell	肝窦内皮细胞
LSM	liver stiffness measurement	肝脏硬度
MRE	magnetic resonance elastography	磁共振弹性成像
MRI	magnetic resonance imaging	磁共振成像
PC-III	procollagen type III	III 型前胶原蛋白
PTA	prothrombin activity	凝血酶原活动度
PTVE	percutaneous transhepatic variceal embolization	经皮胃冠状静脉栓塞术
PVT	portal vein thrombosis	肝硬化门静脉血栓
RCT	randomized controlled trial	随机对照实验
SAAG	serum-ascites albumin gradient	血清腹水白蛋白梯度
SROC	summary receiver operating characteristic	总受试者工作特征
SWE	shear wave elastography	剪切波超声弹性成像
SBP	spontaneous bacterial peritonitis	自发性细菌性腹膜炎
TBIL	total bilirubin	总胆红素
TE	transient elastography	肝脏瞬时弹性成像
TIPS	transjugular intrahepatic portosystemic shunt	经颈静脉肝内门体静脉分流术
ULN	upper limit of normal	正常值上限

参考文献

- [1] Rana R, Wang S, Li J, et al. Diagnostic accuracy of non-invasive methods detecting clinically significant portal hypertension in liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Minerva Med*,2020,111(3):266-280.
- [2] Geng X X, Huang R G, Lin J M, et al. Transient elastography in clinical detection of liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis[J]. *Saudi J Gastroenterol*,2016,22(4):294-303.
- [3]Fu J, Wu B, Wu H, et al. Accuracy of real-time shear wave elastography in staging hepatic fibrosis: a meta-analysis[J]. *BMC Med Imaging*,2020,20(1):16.
- [4] Li Y, Li L, Weng H L, et al. Computed tomography vs liver stiffness measurement and magnetic resonance imaging in evaluating esophageal varices in cirrhotic patients: A systematic review and meta-analysis[J]. *World J Gastroenterol*,2020,26(18):2247-2267.
- [5] Selvaraj E A, Mozes F E, Jayaswal A, et al. Diagnostic accuracy of elastography and magnetic resonance imaging in patients with NAFLD: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Hepatol*,2021,75(4):770-785.
- [6] Xu X Y, Kong H, Song R X, et al. The effectiveness of noninvasive biomarkers to predict hepatitis B-related significant fibrosis and cirrhosis: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy[J]. *PLoS One*,2014,9(6):e100182.
- [7] 吴玉怀, 刘建伟, 刘建平, 等. FIB-4指数诊断乙型肝炎患者肝纤维化的Meta分析[J]. *医学综述*,2016,22(18):3670-3676.
- [8] Wickremaratne T, Turner S, O'Beirne J. Systematic review with meta-analysis: ultra-thin gastroscopy compared to conventional gastroscopy for the diagnosis of oesophageal varices in people with cirrhosis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2019,49(12):1464-1473.
- [9] Mccarty T R, Afinogenova Y, Njei B. Use of Wireless Capsule Endoscopy for the Diagnosis and Grading of Esophageal Varices in Patients With Portal Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2017,51(2):174-182.

- [10] 谢思, 李明慧, 张璐, 等. 保肝药物对APRI诊断慢性乙型肝炎肝纤维化能力的影响[J]. 中华实验和临床病毒学杂志,2019(02):193-197.
- [11] Karnsakul W, Wasuwanich P, Ingviya T, et al. Clinical usage of serum albumin to ascitic fluid albumin gradient and ascitic fluid total protein in pediatric ascites[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol,2021,45(3):101549.
- [12] 李春杏, 刘桦. 托伐普坦治疗肝硬化腹水伴低钠血症疗效与安全性的Meta分析[J]. 中国药房,2018,29(06):833-838.
- [13]冯明丽, 王晓春, 杨长青. 大量放腹水后输注人体白蛋白疗效的Meta分析[J]. 肝脏,2015,20(05):381-386.
- [14] 张鑫赫, 田昊宇, 李异玲. 特利加压素治疗肝硬化顽固性腹腔积液临床疗效的Meta分析[J]. 临床内科杂志,2022,39(10):692-695.
- [15] Bai M, Qi X S, Yang Z P, et al. TIPS improves liver transplantation-free survival in cirrhotic patients with refractory ascites: an updated meta-analysis[J]. World J Gastroenterol,2014,20(10):2704-2714.
- [16]Zhou X, Tripathi D, Song T, et al. Terlipressin for the treatment of acute variceal bleeding: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Medicine (Baltimore),2018,97(48):e13437.
- [17] 刘剑, 谢勇, 魏翠, 等. 早期经颈静脉肝内门体分流术治疗肝硬化急性静脉曲张破裂出血患者的meta分析[J]. 介入放射学杂志,2022,31(01):19-26.
- [18] Roccarina D, Best L M, Freeman S C, et al. Primary prevention of variceal bleeding in people with oesophageal varices due to liver cirrhosis: a network meta-analysis[J]. Cochrane Database Syst Rev,2021,4(4):D13121.
- [19] Dwinata M, Putera D D, Adda'I M F, et al. Carvedilol vs endoscopic variceal ligation for primary and secondary prevention of variceal bleeding: Systematic review and meta-analysis[J]. World J Hepatol,2019,11(5):464-476.
- [20] Iogna P L, Wilson P, Freeman S C, et al. Antibiotic treatment for spontaneous bacterial peritonitis in people with decompensated liver cirrhosis: a network meta-analysis[J]. Cochrane Database Syst Rev,2019,9(9):D13120.
- [21] 王先令, 苏剑东, 林琳, 等. 利福昔明和诺氟沙星预防自发性细菌性腹膜炎

- 的疗效对比：一项Meta分析[J]. 胃肠病学和肝病学杂志,2021,30(12):1403-1408.
- [22] 张哲, 魏延, 韩伟, 等. 乳果糖联合益生菌治疗轻微型肝性脑病的Meta分析[J]. 胃肠病学和肝病学杂志,2021,30(01):95-101.
- [23] 郭芳, 谭诗云, 吴鹏波, 等. 门冬氨酸鸟氨酸联合纳洛酮治疗肝性脑病临床疗效的Meta分析[J]. 医学综述,2016,22(06):1165-1171.
- [24] 秦万龙, 张静, 李伦, 等. 纳洛酮对肝性脑病疗效的系统评价[J]. 兰州大学学报(医学版),2009,35(03):55-59.
- [25] Goh E T, Andersen M L, Morgan M Y, et al. Flumazenil versus placebo or no intervention for people with cirrhosis and hepatic encephalopathy[J]. Cochrane Database Syst Rev,2017,7(7):D2798.
- [26] Teh K B, Loo J H, Tam Y C, et al. Efficacy and safety of albumin infusion for overt hepatic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis[J]. Dig Liver Dis,2021,53(7):817-823.
- [27] Nanda A, Reddy R, Safraz H, et al. Pharmacological Therapies for Hepatorenal Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. J Clin Gastroenterol,2018,52(4):360-367.
- [28] 刘旭东, 赵壮志, 吕萍, 等. 大黄蛰虫丸联合抗病毒药物治疗乙肝肝硬化疗效的Meta分析[J]. 时珍国医国药,2018,29(07):1594-1597.
- [29] 李瑶, 刘力, 谭福雄, 等. 鳖甲煎丸联合恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化疗效Meta分析[J]. 陕西中医,2020,41(09):1329-1334.
- [30] Ji D, Chen Y, Bi J, et al. Entecavir plus Biejia-Ruangan compound reduces the risk of hepatocellular carcinoma in Chinese patients with chronic hepatitis B[J]. J Hepatol,2022,77(6):1515-1524.
- [31] 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.
- [32] 科技部十二五重大专项联合课题组专家, 茅益民, 尤红, 等. 乙型肝炎病毒相关肝硬化的临床诊断、评估和抗病毒治疗的综合管理[J]. 肝脏,2014,19(01):42-52.

[33] 谢思, 李明慧, 张璐, 等. 保肝药物对APRI诊断慢性乙型肝炎肝纤维化能力的影响[J]. 中华实验和临床病毒学杂志,2019(02):193-197.