

· 诊疗指南 ·

肝纤维化诊断及疗效评估共识

中华肝脏病学会肝纤维化学组

[关键词] 肝纤维化; 诊断; 疗效; 评估

[中图分类号] R575, R9

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-2809(2007)04-0265-02

肝纤维化是各种慢性进展中由于肝内纤维生成与降解失衡,致使过多的胶原在肝内沉积,常伴于炎症并可发展为肝硬化。长期以来主要依赖肝活检病理检查来诊断肝纤维化并确定其程度。近年来,国内外致力于研究无创性肝纤维化检查及其评估系统。我国许多单位已经作了大量工作,已发现了临床、生化、影像和综合评判也具有重要的参考价值。2002年5月14日至15日中华医学会肝脏病学分会、传染病与寄生虫病学分会、中西医结合学会肝脏病学分会在上海召开了肝纤维化组织学诊断及评估专题研讨会,邀请了10余位国内著名学者做有关专题报告,与会专家们通过热烈讨论,就肝纤维化的组织病理诊断、非创伤性诊断及疗效评估取得基本共识。

1 肝纤维化的诊断

1.1 组织病理学诊断

1.1.1 肝活检组织病理学检查的基本要求:病理组织学检查是明确诊断。衡量炎症活动度、纤维化程度,以及判定药物疗效的重要依据。为避免因肝穿组织太小给正确诊断带来困难,力求用粗针穿刺(最好用16g),标本长度须在1cm以上(1.5cm-2.5cm)。至少在镜下包括6个以上汇管区。肝穿标本作连续切片,常规作苏木精-伊红、网状纤维和(或)Masson三色染色,以准确判断肝内炎症、结构改变及纤维化程度,并根据需要增加免疫组织学染色或病毒抗原或核酸的原位检查。病理医生应力求对病变定性准确,划分程度恰当,并密切与临床相结合,保证病理诊断的准确性。

1.1.2 慢性肝炎组织学分级(Grade,G)、分期(Stage,S):依据2000年西安全国肝病会议通过的标准,将肝炎病变依炎症活动度及纤维化程度分别分为1-4级和1-4期,前者又将汇管及汇管区周围炎症(界面炎)与小叶内炎症分为两项,分别按程度定级,当两项的程度不一致时,总的炎症活动度以高者为准(表

1)。

表 1 慢性肝炎分级、分期标准

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

病理诊断以病因为基础,按G、S确定慢性肝炎的轻、中、重度,诊断内附分级分期。如中度慢性乙型肝炎G3S2。

1.2 非创伤性诊断

1.2.1 临床评估:临床评判系统包括:相关病因、年龄、性别、病程、发病过程、治疗情况及现症临床表现等观察参数。病原是决定病理改变特征及其病变的基本因素,应积极探查原发性或继发性、单因素或多因素以及病变不同阶段的相关病因。肝纤维化的临床表现为慢性肝炎、门静脉高压症及伴同于原发病的其他临床综合症。应尽量采用量级化观察,将症状和体征的轻重程度,数量多寡进行综合计分评估。

1.2.2 生化学评估:血清生化学评估应动态联合检测有意义的指标,其中包括肝纤维化血清标志物,相关肝功能及必要的免疫功能检查。(1)血清标志物:应为有助于预测或监测肝脏内炎症和纤维化、肝脏纤维生成或降解反应的相关参数。目前认为反映细胞外间质(ECM)成分的透明质酸(HA)、Ⅲ型前胶原肽或其代谢片段(包括PⅢP、PⅢNP、PⅢCP)、Ⅳ型胶原或

其代谢片段(包括 PIV-NP、PIV-NC1、PIV)及层粘蛋白(LN);反映 ECM 改变相关酶的基质蛋白酶抑制因子-1(TIMP-1)和反映纤维化形成的相关细胞因子转化生长因子 β_1 (TGF β_1)进行联合检测较有意义。检测中应特别注意检测标本的新鲜度并避免反复冻存,同时应选用质量可靠的检测试剂,力争在同一家医院或实验室做到定人、定机、定试剂并有良好的质量控制,以便实际应用中动态观察和比较各项指标的变化。(2)相关肝功能及免疫功能:除 Child-Pugh 分级外,白蛋白、凝血酶原时间、天门冬氨酸转氨酶、丙氨酸转氨酶、 γ -谷氨酰转肽酶、载脂蛋白 A1、 α_2 -巨球蛋白、 γ -球蛋白、IgG 及甲胎蛋白等可用于辅助观察。(3)影像学评估:超声、CT 和(或)MRI 的合理选用及相互对照验证,有助于动态观察。量化或半量化标准观察肝脏的弹性、肝脏体积、肝脏表面的边缘、肝包膜厚度、肝实质、肝内血管和胆管、脾脏和脾静脉以及胆囊等指标的改变,对肝纤维化的诊断和评估病变的活动度可提供有价值的参考资料。

现有的资料表明,门静脉主干,门静脉每分钟血流量参数、脾厚度、脾静脉宽度及肝右叶最大斜径等参数的改变与肝纤维化的程度有较好的相关性。

2 肝纤维化的治疗原则

2.1 肝纤维化治疗的基本原则:(1)了解病因、病理生理基础和纤维化进展的自然史;(2)明确纤维化的分期及疾病的活动程度;(3)满足安全、有效并对肝脏有特异性靶向要求;(4)合理安排科学序贯性和治疗的时间性。

2.2 肝纤维化治疗策略:(1)去除病因;(2)细胞保护/抗氧化;(3) 抗炎症/免疫调节;(4) 抑制肝星状细胞(HSCs)活化;(5)调节 ECM 合成和降解;(6)促进 HSCs 凋亡;(7)刺激肝细胞再生。

3 疗效评估

3.1 疗效评估的基本原则:(1)分别按肝组织病理学和临床综合评定系统评估其疗效,不以“总有效率”作为判断疗效标准;(2)疗效考核包括治疗终止时效果及停药 3m 或更长时间随访的持续效果;(3) 有效者应在停药后病情无反复或再次用药仍有效。

3.2 组织病理学疗效评估:组织学疗效评估采用半定量计分系统(SSS)。SSS 是针对研究目的而设的数学模型。它代表的是病变的相对严重程度,是病理学

家依据大量科学数据、随访资料,经反复验证,确定各类病变在疾病进展中的意义,然后依据病变程度和严重性予以的量化。(表 2、3)。

表 2 炎症活动度半定量计分系统

计分	汇管区炎症(P)	小叶内炎症(L)	碎屑坏死(PN)	桥接坏死(BN)
0	无	无	无	无
1	部分汇管区少量炎细胞浸润	变性及少数点状坏死	限局 PN 主为 P-P	偶见
3	多数汇管区较多炎细胞浸润	多数灶状坏死	多数汇管区 PN 达周长 50%	少数出现 C-P
4	汇管区扩大炎细胞集聚/淋巴滤泡成	灶状坏死相融合	PN 广泛 > 周长 50% 深达小叶中带	多数 BN 小叶结构失常(包括多小叶坏死)

计分: P+L+2×(PN+BN)

表 3 纤维化半定量计分系统

计分	小叶(L) 静脉周/窦周	汇管区(P)	纤维间隔*	
			数量(N)	宽度(W)
0	无	无	无	—
1	限局、少数	扩大无隔	≤6/10mm	细
2	弥漫、多数	扩大有隔	>6/10mm	疏松、宽
3	—	肝硬化	肝硬化	致密、宽
4	—	—	—	≥2/3 活检面积

计分: L+P+2×(N×W)

3.2.1 疗效判断标准:有效:肝组织活检肝纤维化 SSS 评分较治疗前下降 ≥2 分。

无效:凡未达到有效标准者为无效。

3.3 非创伤性指标的疗效评估:可按临床、生化、影像三大部分参数改变考核治疗的显效、有效和无效。

3.3.1 血清肝纤维化标志物:有效者在疗程结束后应满足前述 6 项指标中至少应包括 2 项或以上测定值较治前下降 ≥40%,且停药后维持稳定。

3.3.2 相关肝功能及免疫指标:有效者在疗程结束后应有明显改善,各项指标趋于正常,且停药后维持稳定。

3.3.3 临床症状和体征:有效者在疗程结束及其后随访中,临床症状和体征明显减轻并稳定。

3.3.4 影像学:有效者在疗程结束后,上述 5 项影像学指标中至少门静脉主干内径及脾厚度有明显缩小。

(收稿日期:2007-07-02

修回日期:2007-08-01)