

中国中西医结合学会
中华中医药学会发布
中华医学会

肝纤维化中西医结合诊疗指南

Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Hepatic Fibrosis with Integrated
Traditional Chinese and Western Medicine

2023-05-31 发布

2023-05-31 实施

目次

前言.....	4
引言.....	9
1.范围.....	11
2.规范性引用文件.....	11
3.术语和定义.....	12
4.诊断.....	12
5.治疗.....	25
6.诊疗流程图.....	38
附录 A GRADE 系统推荐强度等级和证据质量及其定义.....	39
附录 B 编制方法.....	39
附录 C 公式.....	40
附录 D 证据综合报告.....	40
附录 E 缩略语对照表.....	43
参考文献.....	44

前 言

本指南按照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》给出的规则起草。

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。

本指南是在2006年版《肝纤维化中西医结合防治指南》基础上，参考中华医学会发布的多部相关指南，结合本专业近年来的研究进展，制订的肝纤维化中西医结合诊疗指南。

本指南起草单位：中国中西医结合学会肝病专业委员会

指南负责人：刘平（上海中医药大学）、徐列明（上海中医药大学附属曙光医院）、胡义扬（上海中医药大学附属曙光医院）

执笔人：刘平（上海中医药大学）、徐列明（上海中医药大学附属曙光医院）、胡义扬（上海中医药大学附属曙光医院）、刘成海（上海中医药大学附属曙光医院）、平键（上海中医药大学附属曙光医院）、沈锡中（复旦大学附属中山医院）、吴亚云（贵州医科大学附属医院）、张华（上海中医药大学附属曙光医院）

主审人（以姓氏笔画为序）：王吉耀（复旦大学附属中山医院）、尤红（首都医科大学附属北京友谊医院）、刘建平（北京中医药大学）、李秀惠（首都医科大学附属北京佑安医院）、杨永平（解放军总医院肝病医学部）、南月敏（河北医科大学第三医院）、徐小元（北京大学第一医院）、贾继东（首都医科大学附属北京

友谊医院)

讨论专家(按姓氏笔画为序): 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), 王成宝(山东医学高等专科学校), 王华宁(云南省中医医院), 王宇(首都医科大学附属北京友谊医院), 王兵(上海交通大学医学院附属第六人民医院), 王彦刚(河北省中医院), 王宪波(首都医科大学附属北京地坛医院), 王振常(广西中医药大学附属国际壮医医院), 王晓忠(新疆医科大学附属中医医院), 王晓柠(上海中医药大学), 王晖(上海交通大学医学院附属瑞金医院), 毛小荣(兰州大学第一医院), 毛德文(广西中医药大学第一附属医院), 勾春燕(首都医科大学附属北京佑安医院), 邓欣(广东省深圳市第三人民医院), 叶永安(北京中医药大学东直门医院), 田霞(辽宁省沈阳市第六人民医院), 冉云(北京中医药大学深圳医院(龙岗)), 包剑锋(杭州市西溪医院), 冯琴(上海中医药大学附属曙光医院), 龙富立(广西中医药大学第一附属医院), 邢卉春(首都医科大学附属北京地坛医院), 过建春(杭州市西溪医院), 成扬(上海中医药大学附属曙光医院), 吕文良(中国中医科学院广安门医院), 吕志平(南方医科大学), 朱云(中国人民解放军总医院第五医学中心), 朱坚胜(浙江省台州医院), 朱英(大连医科大学附属第一医院), 朱清静(武汉市金银潭医院), 任爽(中国医科大学附属第一医院), 刘三都(黔南布依族苗族自治州人民医院), 刘平(上海中医药大学),

刘成（上海中医药大学附属普陀医院），刘成海（上海中医药大学附属曙光医院），闫雪华（甘肃省兰州市第二人民医院），江锋（北京中医药大学东直门医院），阮冰（浙江大学医学院附属第一医院），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），孙建光（山东中医药大学附属医院），李玉芳（宁夏医科大学总医院），李红山（宁波市第二医院），李秀惠（首都医科大学附属北京佑安医院），李粉萍（陕西省中医医院），杨志云（首都医科大学附属北京地坛医院），杨春（重庆医科大学附属第一医院），杨湛（广州医科大学附属市八医院），杨德平（江西省中西医结合医院），肖定洪（上海市嘉定区中医医院），吴亚云（贵州医科大学附属医院），汪静（西南医科大学附属中医医院），沈锡中（复旦大学附属中山医院），宋海燕（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），张荣臻（广西中医药大学第一附属医院），陆伟（中国人民武装警察部队特色医学中心），陆振华（黑龙江省中医药科学院），陈小冰（山西省中西医结合医院），陈友鹏（中山大学附属第七医院），陈少东（厦门大学），陈文慧（云南中医药大学），陈明（天津市南开医院），陈佳美（上海中医药大学附属曙光医院），陈欣（天津市第一医院），陈泽雄（广东省中山大学第一附属医院），陈亮（南通市中医院），邵凤珍（天津中医药大学第一附属医院），范慧敏（广州医科大学附属市八医院），林智平（江西省中西医结合医院），周大桥

（深圳市中医院（广州中医药大学第四临床医学院）），周玉平（宁波大学附属第一医院），郑临（浙江大学医学院附属第一医院），宗亚力（南昌市第九医院），赵文霞（河南中医药大学第一附属医院），赵洁（天津市第二人民医院），郝建梅（西安市中医医院），荀运浩（浙江省杭州市西溪医院），胡义扬（上海中医药大学附属曙光医院），胡鑫才（江西中医药大学），钟军华（海南医学院第一附属医院），施军平（杭州师范大学附属医院），施维群（浙江中医药大学附属二院），宫嫚（中国人民解放军总医院第五医学中心），贺松其（南方医科大学中医药学院），秦波（重庆医科大学附属第一医院），贾建伟（天津市第二人民医院），倪伟（杭州师范大学附属医院），徐小微（浙江大学医学院附属第一医院），徐列明（上海中医药大学附属曙光医院），高建鹏（昆明市第三人民医院），高翔（湖北省中医院），唐翠兰（浙江中医药大学附属第二医院），陶森（天津中医药大学第一附属医院），黄育华（湖北省中医院），龚玲（杭州师范大学附属医院），董玲（复旦大学附属中山医院），蒋伟（湖南省浏阳市中医医院），程丹颖（首都医科大学附属北京地坛医院），谢敏（广州医科大学附属市八医院），裘云庆（浙江大学医学院附属第一医院），路青华（青海省第四人民医院），慕永平（上海中医药大学附属曙光医院），蔡虹（厦门市中医院），谭善忠（南京市第二医院），潘小平（浙江中医药大学），潘晨（福建

医科大学孟超肝胆病医院)，薛冬英（上海中医药大学附属普陀医院）。

引言

1 背景

肝纤维化在国际疾病分类（ICD-11：DB93.0）中作为一种疾病名称，是存在于大多数慢性肝脏疾病过程中的病理变化，主要表现为肝组织内细胞外基质（extracellular matrix, ECM）的过度增生与沉积。

慢性肝脏疾病（以下简称慢性肝病）指包括各型肝炎病毒、乙醇、药物与毒物、寄生虫、代谢和遗传、胆汁淤积、免疫异常等病因所致的病程超过半年的各种肝病。因长期病因刺激、异常代谢及免疫炎症反应，可导致肝实质细胞的损伤，启动肝纤维化发生，如进一步发展，可形成肝硬化，严重影响患者健康与生命。肝纤维化可见于大多数慢性肝病，积极治疗肝纤维化，使之逆转或延缓进展，对提高患者生活质量，改善疾病预后，有着十分重要的意义。研究表明，西医学的病因治疗有助于抑制甚至逆转肝纤维化，乙肝病毒经治被抑制后、丙肝病毒经治被清除后，部分病例的肝纤维化得到逆转。但是，针对病因的治疗并不能完全阻止或逆转肝纤维化，纤维化的病理机制一旦启动往往呈主动进展过程。因此，针对纤维组织增生与降解的抗肝纤维化治疗十分必要，亦是慢性肝病的重要治疗措施。对于缺乏针对病因治疗的慢性肝病，抗肝纤维化治疗作用则更为重要。肝硬化是肝纤维化发展的结局，阻止或逆转肝纤维化是肝硬化基础治疗手段之一。

由于肝纤维化的病理机制复杂，是肝损伤后的机体整体参与的修复反应，因此针对单一靶标研发的药物尚未应用于临床，致使目前尚无抗肝纤维化疗效明确的化学药物或生物药物可供临床应用。近数十

年的中西医结合研究和应用实践已经表明，中医药防治慢性肝病肝纤维化具有疗效优势。虽然中药复方治疗肝纤维化的作用机制尚未完全阐明，但临床应用证据充实。我国已批准的多个抗肝纤维化中药制剂，在临床广泛应用 20 多年，已积累大量临床资料，未有药物相关的严重不良反应的报道。制定肝纤维化中西医结合诊疗方案标准有利于提高肝纤维化临床诊疗水平，具有良好的社会和经济效益。

2.临床问题的构建

临床问题 1：肝纤维化有哪些临床表现？

临床问题 2：肝纤维化的诊断方法有哪些？

临床问题 3：肝纤维化的诊断要点为何？

临床问题 4：肝纤维化的诊断标准是什么？

临床问题 5：肝纤维化的中医基本病机是什么？

临床问题 6：治疗肝纤维化的目标和策略是什么？

临床问题 7：肝纤维化的治疗原则是什么？

临床问题 8：治疗肝纤维化的中成药有哪些？

临床问题 9：如何辨证治疗肝纤维化？

临床问题 10：如何对肝纤维化治疗进行疗效评估？

3. 资金资助及利益冲突

资金资助：本项目由中国中西医结合学会立项。

利益冲突：所有参与人均声明无利益冲突。

本指南将在临床应用中进一步完善并及时进行更新。

肝纤维化中西医结合诊疗指南

1.范围

本指南规定了各种慢性肝病导致的肝纤维化的中西医结合诊断和治疗方案。

本指南适用于各种病因导致的肝纤维化的中西医结合诊疗。

2.规范性引用文件

下列文件中的内容对于本指南的形成是必不可少的。凡是注日期的引用文件,仅注日期的版本适用于本文指南;不注日期的引用文件,其最新版本(包括所有的修改单)适用于本指南。

肝硬化诊治指南(2019年版)

慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)

丙型肝炎防治指南(2019年版)

非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018更新版)

酒精性肝病防治指南(2018更新版)

原发性胆汁性胆管炎的诊断和治疗指南(2021)

自身免疫性肝炎诊断和治疗指南(2021)

肝豆状核变性诊疗指南(2022年版)

瞬时弹性成像技术诊断肝纤维化专家共识(2018年更新版)

肝纤维化诊断和治疗共识(2019年)

中国中西医结合学会团体标准管理办法(试行)

Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) 系统 (2004)

3.术语和定义

下列术语与定义适用于本指南。

3.1

肝纤维化 **hepatic fibrosis**

是存在于大多数慢性肝脏疾病过程中的病理变化，主要表现为肝组织内细胞外基质（**extracellular matrix, ECM**）的过度增生与沉积，从而导致肝脏组织结构异常改变，并影响肝脏正常生理功能，其本质是慢性肝病过程中的一种可逆的肝组织损伤过度修复反应，肝纤维化的持续存在，伴随正常肝实质细胞的坏死和凋亡，而 **ECM** 不断累积，肝实质逐步被 **ECM** 形成的瘢痕组织取代，最终形成肝硬化，甚至门静脉高压或肝癌的发生，导致肝功能衰竭。

4.诊断

对慢性肝病肝纤维化程度的评估是判断病情、决定治疗、随访疗效、评估预后的关键环节。肝纤维化的早期诊断尤为重要，有益于控制疾病的发展或促进逆转。

4.1 临床问题 1：肝纤维化有哪些临床表现？

肝纤维化患者的临床表现与原发慢性肝病有关，常见临床表现：疲倦乏力、食欲不振、腹胀、大便异常、肝区不适或沉胀、隐痛、睡眠障碍，舌质暗红或暗淡、舌下静脉瘀紫或增粗、舌有瘀斑，脉弦细

等。慢性肝炎和肝硬化患者可有面色晦暗、蜘蛛痣、肝掌、脾脏肿大、腹水、下肢指凹性水肿等等体征。部分患者可无明显症状与体征，或可表现为伴同于原发慢性肝病的其他全身或肝外临床表现。

4.2 临床问题 2：肝纤维化的诊断方法有哪些？

4.2.1 肝组织病理学检查

肝组织病理学检查是明确诊断、评估肝组织炎症纤维化程度、以及药物疗效的重要依据。肝活组织检查的基本要求包括：用粗针穿刺（最好用 16G），标本长度 1.5cm 以上或镜下包括 10 个以上汇管区，如果标本长度小于 1cm，则可能影响病理学准确评估。肝活组织检查标本应做连续切片，常规苏木精-伊红、Masson 三色染色和（或）网状纤维染色。肝脏炎症坏死分级和纤维化程度分期，推荐采用国际上常用的 Metavir¹评分系统（见表 1、表 2）。也可参照 Knodell²、Ishak³等评分系统判识肝脏纤维化程度。

一部分肝硬化可以逆转的观点已被临床和组织病理学观察所证实。为了更准确地评估治疗过程中肝硬化病理的动态变化，肝硬化病理分期的进一步细化十分必要⁴。Laennec 评分系统根据纤维间隔的宽窄及结节大小，将肝硬化进一步细分为 4a（轻度：细小纤维间隔，最多有 1 个宽大纤维间隔）、4b（中度：至少有 2 个宽大纤维间隔）及 4c（重度：至少有 1 个显著宽大纤维间隔或多个小结节），该评分系统与肝硬化的临床分期及肝静脉压力梯度具有良好相关性，可以预测肝硬化相关终点事件的发生⁵。建议临床参考应用。

表 1 Metavir 评分系统——肝组织炎症活动度评分

界面炎	小叶内炎症坏死	组织学活动度 (histologic activity, A) *
0(无)	0 (无或轻度)	0 (无)
0	1 (中度)	1 (轻度)
0	2 (重度)	2 (中度)
1(轻度)	0,1	1
1	2	2
2(中度)	0,1	2
2	2	3 (重度)
3(重度)	0,1,2	3

注：*组织学活动度 A 根据界面炎和小叶内炎症坏死程度综合确定

表 2 Metavir 评分系统——肝组织纤维化分期评分

病变	纤维化分期 (Fibrosis, F)
无纤维化	0
汇管区纤维性扩大, 但无纤维间隔形成	1
汇管区纤维性扩大, 少数纤维间隔形成	2
多数纤维间隔形成, 但无硬化结节	3
肝硬化	4

4.2.2 瞬时弹性成像 (Transient Elastography, TE)

TE 是近年发展起来的肝纤维化无创诊断技术。TE 的原理是通过超声波测量剪切波在肝组织中的传播速度来推算其硬度。剪切波是低频声波, 在组织中的传播速度为 1~10m/s, 组织硬度越高, 传播速度越快, 传播速度可衡量组织的硬度。超声波为高频声波, 在组织中的传播速度为 1500m/s 以上, 超声波可以捕捉剪切波的传播过程, 计算剪切波的传播速度, 剪切波速度可转化计算成肝脏硬度值 (liver stiffness measurement, LSM), 以 kPa 为单位, 从而判断肝纤维化程度, 具有无创、无痛、快速、安全、易学、操作简便、重复性好、客观定量的特点。

TE 在判断病情、决定治疗、随访疗效、评估预后等方面有重要作用。2015 年欧洲肝病学会与拉丁美洲肝病学会“无创伤检查评估肝脏疾病严重程度及预后临床指南”指出：TE 可作为低风险患者判定是否出现严重肝纤维化或肝硬化的首选方法，患者应定期行血清学标志物或 TE 检测用于肝纤维化进展的预后评估。脂肪性肝病患者可以借鉴。但是，TE 所测的 LSM 值会受多种因素影响，如肝脏炎症损伤丙氨酸氨基转移酶（alanine aminotransferase, ALT）升高、肝内外胆汁淤积总胆红素（total bilirubin, TBIl）升高、肝脏水肿或淤血、肝淀粉样变性、脂肪变性、进食以及占位性病变引起的肝包膜张力增高等⁶，对检测结果均会有影响。中重度脂肪肝可能导致 LSM 值虚高⁷。另外 TE 对于纤维化分期评价的准确性尚显不足，各期 LSM 临界值也有一定重叠。临床医生须熟悉 TE 检测的优缺点，最大限度地发挥其优势，避免其不足。

4.2.3 磁共振弹性成像（magnetic resonance elastography, MRE）

MRE 用来诊断肝纤维化的界值为 2.93 kPa, 预测的敏感度为 98%、特异性为 99%。MRE 可完整评估肝脏实质的病变，且不受肥胖、腹水的影响。MRE 对纤维化分期（F2~F4）的 AUROC 接近 1，显著优于 TE 和声频辐射加压脉冲影像技术。缺点：其他原因如炎症、脂肪变、血管充血、胆汁淤积、门静脉高压等亦可导致肝脏硬度增加，从而使 MRE 评估纤维化受到干扰。此外，检查费用昂贵、设备要求高等限制性因素使 MRE 的普及程度不及 TE⁸。

4.2.4 影像学检查

腹部超声（ultrasonography, US）检查：操作简便、直观、无创性和价廉，US 检查已成为肝脏检查最常用的重要方法。常用的 B 超是根据肝脏大小、边缘钝度、肝实质的粗糙程度、表面结节、肝动脉周围淋巴结大小、门静脉血流速度、脾脏大小等评估肝纤维化的程度，但超声检查诊断肝纤维化的特异性和敏感度差异较大，也容易受到仪器设备、解剖部位及操作者的技术和经验等因素的影响。

4.2.5 血清无创伤诊断模型

目前常用的有：FIB-4 指数，APRI 评分和 FibroTest 模型。

评估血清无创伤诊断模型时需注意：①对轻度或重度进展性肝纤维化有其一定的预测价值；对于 F2/F3 的判别较差，大约 45%-65% 的受试者处于模型设置的两个界值之间的不确定值范围，难于判别中度肝纤维化分期；②存在假阳性和假阴性：标本错误，观察者差异；患者的年龄、炎症活动、溶血、胆汁淤积、脂肪肝、药物影响、BMI 改变、饮食因素、肾功能衰竭及实验室检测的偏差等；③病因差异对标记组合的影响。

4.2.6 血清学标志物：

常用的肝纤维化血清学标志物主要有：透明质酸（Hyaluronic acid, HA）、III型前胶原（procollagen type III, PC III）及III型前胶原肽（Type III procollagen peptide, PIIP）、IV型胶原（type IV collagen, IV-C）、层粘连蛋白（laminin, LN），国内临床应用广泛。这些标志物均为 ECM 或其代谢产物，主要由肝星状细胞（hepaticstellatecell, HSC）产生，代表不同的 ECM 代谢方面，如 PIIP 与 PC III 倾向于反映胶原

代谢的情况、HA 反映肝纤维化活动及肝损伤、CIV反映基底膜的形成与破坏增加、而 LN 则反映基底膜转化，与门脉高压有一定关系⁹。血清学标志物的检测结果只能提示 ECM 代谢的异常，不能表示已沉积的肝纤维化程度，特异性受到肝细胞坏死及炎症影响。有些内科疾病，也可以出现纤维指标的升高，容易混淆判断。因此血清纤维化 4 项指标不是诊断肝纤维化程度的特异性指标¹⁰。这些标志物在肝炎不同的发展时期有不同的变化，其动态观察的临床意义远远大于单次的检测结果。

4.2.7 其他

基于超声技术的实时剪切波弹性成像又称二维剪切波弹性成像（2D-shear wave elastography, 2D-SWE）。操作者依照肝实质硬度图的颜色及定量数据（以 kPa 为单位），可直观、快速判断患者肝脏是否发生肝纤维化（ \geq F2 期），并有望用于辅助临床评估抗病毒及抗纤维化治疗的疗效¹¹。

声辐射力脉冲成像技术（Acoustic radiation force impulse, ARFI）。成像技术不同于其他弹性技术，它不需要通过外部加压就能够评价深部组织弹性信息，其测量值为 VTQ（Virtual touch quantification，以 m/s 为单位），弥补了常规超声成像方法的不足，且与肝活检的组织病理结果有较好的相关性。它还应用于评价脾脏、胰腺等组织弹性¹²。

4.3 临床问题 3：肝纤维化的诊断要点为何？

4.3.1 病原学分类

有慢性乙型病毒性肝炎、慢性丙型病毒性肝炎，寄生虫感染、酒精性肝病、非酒精性脂肪性肝病、肝豆状核变性、药物性或中毒性肝病、胆汁淤积与自身免疫性肝病等病史。病原学诊断参考中华医学会肝病学会与感染病学分会制定的相关标准。

4.3.2 临床表现

临床症状无特异性，也可无症状或体征。除原发疾病临床表现外可有疲倦乏力、食欲不振、肝区不适或胀或痛、大便异常、舌质暗红或暗淡、舌下静脉曲张、脉弦细等。肝硬化患者还可有面色晦暗、蜘蛛痣、肝掌、脾脏肿大、舌有瘀斑等体征。

4.3.3 临床检查

肝组织病理学检查：光镜下可观察到纤维组织不同程度的增生（F1~F4），不同原因的肝纤维化其肝纤维化的组织病理特点可不一致。对于明确 F4 的患者，应结合临床，进一步影像学、胃镜、血常规、生化、LSM 等检查，以评估有无门静脉高压及其程度。。

TE 检查：参考我国《瞬时弹性成像技术（TE）临床应用专家共识（2018 版）》的建议，对于 HBV 感染者，通常在 TBIl 正常、ALT<5×ULN 的情况下，LSM 达 9.4 kPa 可以考虑为显著肝纤维化，排除肝硬化的临界值为 10.6 kPa；对于 HCV 感染者，LSM<10.0 kPa 可排除肝硬化，LSM < 7.3kPa 排除进展期纤维化；对于非酒精性脂肪性肝病（nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD），LSM ≥11.0 kPa 则考虑为进展性肝纤维化，LSM < 8.0 kPa 排除进展期纤维化；对于

酒精性肝病， $LSM \geq 20.0$ kPa 考虑肝硬化， $LSM < 12.5$ kPa 排除肝硬化， $LSM < 9.5$ kPa 排除进展期纤维化。

影像学检查：腹部 B 超检查发现肝包膜粗糙，回声增密、增粗、增强且分布不均匀或呈网络状，血管走向不清等，或见门脉内径增宽、脾脏增厚等。应用超声实时剪切波弹性成像、声辐射力脉冲成像技术或 MRE，可参照相应的技术标准。

无创伤诊断模型 APRI、FIB-4、FibroTest 等可异常升高，具体标准请参照相关文献。

4.3.4 临床问题 4：肝纤维化的诊断标准是什么？

临床上慢性肝病史患者如经肝组织病理检查确定纤维化程度在 F2 以上，即可确诊为肝纤维化；未行肝活组织检查的患者，可用无创伤诊断方法如血清无创伤诊断模型、TE、MRE 检测 LSM，超声实时剪切波弹性成像或 ARFI 达到肝脏纤维化硬度值，可确诊为肝纤维化；如不具备以上检查条件，肝脏 B 超检查见肝包膜粗糙、回声增密增粗不均匀或呈网络状，血管显示欠清晰、门脉内径增宽、脾脏增厚等；肝功能生化检查正常或长期不稳定；血清纤维化标志物值异常升高，高度怀疑肝纤维化。

推荐意见 1：肝活体组织病理学检查是肝纤维化诊断不可替代的“金标准”，但有抽样误差与读片误差等局限性，可结合肝纤维化病理定量分析减少读片主观误差。（证据级别：A，强推荐）

证据概要：肝活检虽然存在有创性，但目前影像引导下的肝活检安全快捷，且病理定量分析可克服专家的读片误差，宜鼓励开展。国内外多个肝纤维化诊断和治疗共识均认为，肝活体组织病理学检查是

肝纤维化诊断的“金标准”。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肝活检。

推荐意见 2：在资源有限的情况下，推荐使用 AST/PLT 比率指数（APRI）作为无创肝纤维化评估的首选检测；在有设备且经济条件允许的情况下，则推荐 TE 作为无创肝纤维化评估的首选检测。TE 比 APRI 和 FIB-4 两种血清学指标更准确。（证据级别：A，弱推荐）

证据概要：TE 技术对不同病因引起的肝纤维化诊断与分期均有较高的准确性，被认为是评估肝纤维化的一种经济有效的监控策略。在一项 CHC 的临床研究中，91 例患者接受了肝组织活检及 TE 检查，结果显示 LSM 值与 Metavir 肝纤维化分期关系密切；另一临床研究结果显示，FibroScan 对 CHC 进展期肝纤维化有较好的诊断效能，其综合诊断效能要优于 APRI 及 FIB-4 指数¹³。此外，一项针对慢性乙型肝炎病毒（Chronic hepatitis B virus, CHB）患者的研究表明，当 Metavir 分期 \geq F3 时，TE 对患者肝纤维化程度的评价效能与慢性丙型肝炎病毒（Chronic hepatitis C virus, CHC）患者相当；也有结果显示，TE 可准确诊断 CHB 患者的肝纤维化程度。同时，TE 也是大多数 NAFLD 患者无创诊断肝纤维化的可靠手段；国外学者有研究表明，LSM 与原发性胆汁淤积性肝硬化和原发性胆汁淤积性胆管炎患者的肝纤维化程度存在明显相关性，相较于其他血清学指标，TE 对肝纤维化和肝硬化的诊断价值更好。

推荐意见 3：慢性乙型、丙型肝炎病情评估是患者管理和治疗决定所必须的步骤，在疾病治疗前无创肝纤维化分期是重要环节。在疾病治

疗期和随访期中，无创肝纤维化和肝硬化动态评估能够判断疾病进展情况，并间接评估治疗应答。达到抗病毒治疗标准的患者、正在接受治疗的患者和停药随访患者，应该在治疗和随访期间接受疾病的监测，监测的频率为每半年一次。（证据级别：A，强推荐）

证据概要：近年来，通过检测 LSM 值来评估肝纤维化程度的 TE 技术得到广泛关注与认可。TE 具有无创、简便、快速、可重复性好等优点，可用于肝纤维化进展的动态监测。首个 TE 与 Metavir 肝纤维化分期相关性的 CHC 临床试验曾提示 LSM 值与 Metavir 肝纤维化分期密切相关。随后在 CHB 的临床试验中也发现，LSM 值对于诊断该病价值较高，尤其在判断患者是否存在显著肝纤维化时，可作为其独立预测因子¹⁴。目前 TE 已被各指南推荐为 CHB 肝纤维化临床评估的重要手段，作为新一代无创性评估肝纤维化程度的影像学检查技术，已在慢性病毒性肝炎肝纤维化的诊断中推广使用。

推荐意见 4：非酒精性脂肪性肝病患者评估肝脏有无炎症、进展性纤维化，是决定治疗、判断预后的关键。应常规行肝纤维化检测，尤其是合并代谢综合征、2 型糖尿病等具有肝纤维化高危因素的患者；无创评估手段包括血清学标志物或 TE 可作为低风险患者判定是否出现严重肝纤维化或肝硬化的首选方法；非酒精性脂肪性肝病患者宜定期进行血清学标志物或 TE 检测用于肝纤维化进展的预后评估，但须考虑中重度脂肪肝对 LSM 值虚高的影响。（证据级别：A，强推荐）

证据概要：一项纳入 13 个研究（7 个回顾性研究，5 个前瞻性研究，1 个 RCT 研究）包括 4428 例活检证实的 NAFLD 患者（其中 2875

例报告患有 NASH) 的 Meta 分析结果显示, 与无纤维化 (0 期) 相比, 未校正风险随纤维化分期增加而增加 (0 期 vs 4 期): 全因死亡率 RR 为 3.42 (95% CI: 2.63-4.46); 肝脏相关死亡率 RR 为 11.13 (95%CI: 4.15-29.84); 肝移植 RR 为 5.42 (95%CI: 1.05-27.89); 肝脏相关事件 RR 为 12.78 (95% CI: 6.85-23.85)。Meta 分析显示, 活检证实的肝纤维化是 NAFLD (有或无 NASH) 患者死亡率和肝脏相关发病率的关键预后指标, 随着肝纤维化分期的增加, 肝脏相关事件 (包括肝衰竭、肝癌、肝移植、) 的 RR 增加 5-12 倍¹⁵。

一项纳入 7 个研究 (包括 698 例患者) 的 Meta 分析结果显示, 当纤维化分期 ≥ 3 时, TE 灵敏度为 93.7% (95%CI: 92-95.5)、特异性为 91.1%(95%CI: 89-93.2)、阳性预测值 (PPV) 为 82.4%(95%CI: 79.9-84.9) 和阴性预测值 (NPV) 为 95.9% (95%CI: 94.4-97.4), 当纤维化分期 ≥ 4 时, 其灵敏度达到 96.2% (95% CI: 94.5-97.8), 特异性为 92.2% (95% CI: 89.9-94.6), PPV 为 5.5% (95%置信区间: 51.2-59.8), 净现值为 98.5% (95%置信区间: 第 97.4-99.5), 随着病理性纤维化的增加, TE 诊断 NAFLD 患者纤维化的敏感性、特异性和 NPV 提高。TE 可被视为 NAFLD 患者替代肝活检的独特选择, 在排除肝硬化方面具有重要作用¹⁶。

一项纳入 11 个研究 (包括 1753 例患者) 的 Meta 分析结果显示, 对于显著纤维化、晚期纤维化和肝硬化的检测, TE 的汇总 AUC 分别为 0.85 (95%CI: 0.82-0.88)、0.92 (95%CI: 0.89-0.94) 和 0.94 (95%CI: 0.93-0.97), TE 可对 NAFLD 肝纤维化进行精确的无创性分期¹⁷。

推荐意见 5：对于基线 LSM 较高或有共存疾病的患者，每半年复查 TE 可能有助于识别和治疗更具有侵袭性的疾病状态。如果 LSM 值随时间增加，可能提示肝纤维化或肝硬化患者预后差。（证据级别：A，弱推荐）

证据概要：一项纳入 711 例慢性肝病患者的前瞻性临床研究显示，与食管静脉曲张分期 2/3、肝硬化 Child-Pugh B/C 级、既往腹水史、HCC 和食管静脉曲张破裂出血相关的 LSM 值分别为 27.5、37.5、49.1、53.7 和 62.7 kPa。LSM>21kPa 时，可预测门静脉高压并发症发生风险增高。肝静脉压力梯度和 LSM 之间存在合理的相关性。基线 LSML \geq 14kPa 且每年均有增加的患者，3 年肝脏相关病死率高达 21.4%¹⁸。

一项纳入 192 例恩替卡韦治疗 CHB 前瞻性研究显示，LSM 值有助于预测获得完全病毒学应答的 CHB 患者将来发生肝脏相关事件的风险。与 LSM 值小于 8kPa 相比，8~13 kPa 和大于 13 kPa 患者发生肝脏相关事件风险显著增加（ $P<0.001$, $P<0.001$ ）¹⁹。

一项纳入 696 例 HCV 患者的单中心队列研究显示，随访 3 年患者平均 DTE（平均每年增长的肝脏弹性数值，DTE=随访时 TE-基线 TE/年）为 0.06 kPa/年；发生肝硬化患者 DTE 为 0.89kPa/年；无肝硬化患者 DTE 为 0.02 kPa/年。随访 5 年患者中位 DTE 为 0.07 kPa/年；发生肝硬化患者为 0.37 kPa/年；未发生肝硬化患者为 0.05 kPa/年。Cox 回归分析显示：基线 TE \geq 7 kPa 和高 DTE 与肝硬化、肝细胞癌发生有关。LSM \geq 14 kPa 但 3 年内无增加，或 LSM 值 7~14 kPa 且增

加 $\geq 1\text{kPa}$ /年的患者，其肝脏相关病死率高达 6.6%~10.4%。基线 LSM $\geq 14\text{kPa}$ 且每年增加的患者，3 年肝脏相关病死率高达 21.4%²⁰。

4.4 中医辨证诊断

4.4.1 临床问题 5：肝纤维化的中医基本病机是什么？

推荐意见 6：肝纤维化的中医基本证候病机为虚损生积、正虚血瘀，“血瘀为积之体(标)、虚损为积之根(本)”。正虚主要表现为气阴两虚；血瘀则主要表现为瘀血阻络。其基本证型为气阴虚损、瘀血阻络。但在肝纤维化病变的不同阶段、依患者感受病邪不同或体质差异，可表现为不同的证候类型。（证据级别：B，强推荐）

证据概要：一项纳入 900 例肝炎后肝硬化患者的观察性研究，通过流调采集患者临床资料，运用因子分析、C 均值聚类和模糊综合建立证候判别式。结果显示，使用共有表征信息得到该病基本病机为气虚血瘀，得到 5 个公因子累计方差贡献率为 76.72%，代表的证候类别为肝肾阴虚证（223 例）、湿热内蕴证（339 例）、瘀热内蕴证（180 例）、肝郁脾虚证（74 例）和脾肾气虚证（84 例）²¹。

一项纳入 103 例肝炎后肝硬化患者的观察性研究，将 29 例健康人群和 29 例慢乙肝患者设为两对照组。症状分析提示，“虚”、“瘀”贯穿在肝硬化 Child-Pugh 分级不同阶段中。使用质谱仪分析肝硬化进展过程中血清蛋白质表达差异，建立血清蛋白质诊断模型，结果提示，在代偿期和失代偿期不同阶段，血瘀存在于整个肝硬化发展过程；虚证则由脾气虚弱为主向肝肾阴虚为主转换²²。

一项纳入 1984-2014 年共 142 篇肝纤维化证治规律研究的文献回顾性分析显示，肝纤维化病位证候要素以肝、脾、经络、肾为主，累积频率为 64.39%，病性证候要素以气虚、阴虚、血虚、瘀血为主，

累积频率为 52.89%，使用方剂以活血化瘀剂、补益剂为主，累积频率达 45.4%，使用中药功效频率以补虚药、活血化瘀药最高，累积频率达 57.33%。在 742 例患者中，中医药干预总有效率为 90.04%²³。

4.4.2 中医证型

在上述基本证候基础上，针对患者个体特异性表现，按以下证型进行辨证。

(1) 肝胆湿热证

典型特征：口干苦或口臭，胁胀或痛，纳呆，胃脘胀闷，倦怠乏力，巩膜皮肤黄染，大便黏滞臭秽或干结。

舌、脉象：舌质红、苔黄腻、脉弦数或弦滑数。

(2) 肝郁脾虚证

典型特征：胁肋胀满疼痛，胸闷、善太息，精神抑郁或性情急躁，纳食减少，面色萎黄，大便不实或溏泻。

舌、脉象：舌质淡有齿痕，苔白，脉沉弦。

(3) 肝肾阴虚证

典型特征：胁肋隐痛，遇劳加重，腰膝酸软，口燥咽干，两目干涩，或心中烦热，失眠多梦。

舌、脉象：舌质红，苔少或薄而少津，脉弦细数。

5. 治疗

5.1 临床问题 6：治疗肝纤维化的目标和策略是什么？

推荐意见 7：推荐病因治疗和抗肝纤维化治疗并重的原则，在治疗原发病的同时需及时治疗肝纤维化。肝纤维化治疗策略上应针对肝纤维

化形成和发展的各环节多点抑制，包括治疗原发病或去除致病因素、消除肝脏炎症、抑制胶原纤维形成、促进活化 HSC 的凋亡或转回静止期状态、或直接促进纤维组织的降解等。（证据级别：A，强推荐）

证据概要：一项纳入 1000 名中国慢乙肝患者临床多中心、随机双盲、安慰剂对照试验，对照组接受恩替卡韦+安慰剂治疗，试验组接受恩替卡韦+复方鳖甲软肝片治疗 72 周。在 72 周疗效比较的基础上延伸的开放标签试验，每 6 月随访一次，为事件发生时间分析定义了改良意向性分析（MITT）、意向性分析（ITT）和符合方案分析人群。结果显示，在 MITT 人群中，ETV+鳖甲软肝片治疗组的 HCC 的 7 年累积发病率为 4.7%，明显低于 ETV+安慰剂组的 9.3% ($P=0.008$)；肝病相关死亡发生率为 0.2%，低于 ETV+安慰剂组的 2.2% ($P=0.30$)。值得注意的是，在第 72 周末实现肝纤维化逆转目标的群体中，ETV+鳖甲软肝片治疗组的 HCC 发生率较 ETV+安慰剂组低 ($P=0.018$)。两组之间的其他两个次要终点或安全性事件没有差异。将治疗方案作为变量纳入多变量 Cox 比例回归分析提示，ETV+鳖甲软肝片治疗是 HCC 发生的保护因素。ITT 和 PP 分析显示一致的结果²⁴。

一项纳入 251 例慢乙肝患者接受扶正化瘀方辅助治疗的临床试验，结果显示，184 例配对肝活检患者中有 94 例出现纤维化消退（51.09%，95%CI：43.9-58.0）。在 132 例代偿期肝硬化患者（Ishak 评分 ≥ 5 ）中，74 例患者组织学改善（56.06%，95%CI：47.5--64.2），达到 54%的改善目标（比恩替卡韦单药治疗高 15%）。发生不良反应 10 例，多数为轻度不良反应，均缓解²⁵。

一项纳入美国 8 个肝脏中心 118 名 HCV 患者接受 FZHY 治疗的 2 期临床试验，对照组接受安慰剂治疗。结果显示，FZHY 具有良好

的耐受性和安全性。基线 Ishak 评分 F3 和 F4 期患者对 FZHY 的反应率优于 F0-F2 期患者 ($P=0.03$)。纤维化程度的减轻并与炎症的严重程度相关。纤维化分区分析显示,在纤维化分期消退的患者中,所有区带的纤维化均显著改善²⁶。

5.2 临床问题 7: 肝纤维化的治疗原则是什么?

推荐意见 8: 推荐病因治疗和抗肝纤维化治疗并重的原则,在治疗原发病的同时需及时治疗肝纤维化。明确病因的慢性肝病患者,确定存在有纤维化时,除病因治疗外,应进行抗纤维化治疗。(证据级别: A, 强推荐)

证据概要: 中西医结合的“双抗”治疗有效性高;适应性广,可用于绝大多数慢性乙肝患者;安全性强,联合治疗的非肝癌发生率以及非肝脏相关死亡率、不良反应发生率均不高于抗病毒单药治疗²⁴⁻²⁶。慢性肝炎需采用有效病因治疗,具体方案与药物可参照中华医学会发布的相关指南。

5.3 治疗手段

5.3.1 病因治疗

慢性肝炎需采用有效病因治疗,具体方案与药物可参照中华医学会发布的相关指南,如“慢性乙型肝炎防治指南”、“丙型肝炎防治指南”、“原发性胆汁性肝硬化诊疗共识”、“酒精性肝病诊疗指南”、“非酒精性脂肪性肝病诊疗指南”、“自身免疫性肝炎诊断和治疗共识”等。

5.3.2 临床问题 8: 治疗肝纤维化的中成药有哪些?

推荐意见 9: 扶正化瘀胶囊(片): 由丹参、虫草菌粉、桃仁、松花粉、绞股蓝、五味子(制)等组成。功能: 益精养肝,活血祛瘀。适

应证：乙型肝炎肝纤维化属“肝肾不足，瘀血阻络”证者，症见胁下痞块，胁肋疼痛，面色晦暗，或见赤缕红斑，腰膝酸软，疲倦乏力，头晕目涩，舌质暗红或有瘀斑，苔薄或微黄，脉弦细。用法：口服，胶囊每次 1.5g、片每次 1.6g，一日 3 次，宜饭后服，早期湿热盛者慎用。（证据级别：A，强推荐）

证据概要：一项纳入 7 个扶正化瘀胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化有效性和安全性随机对照试验，涉及 590 例慢性乙型肝炎肝纤维化患者的系统评价分析结果显示，按疗程和干预措施进行亚组分析：①在降低肝纤维化指标透明质酸方面，疗程为 3 个月时，与和络舒肝胶囊比较差异有统计学意义[WMD= -61.75, 95%CI(-105.20, -18.30)]; 疗程为 6 个月时，与安慰剂比较差异有统计学意义[WMD= -187.72, 95%CI (-244.23, -31.21)]，与和络舒肝胶囊比较差异也有统计学意义 [WMD= -120.03, 95%CI (-158.41, -81.65)]。②在降低IV型前胶原方面，疗程为 6 个月时与肝泰乐等比较差异有统计学意义 [WMD=-72.32, 95%CI (-84.30, -60.34)] ③在改善肝脏病理纤维化分期 S 有效率方面，与肝泰乐等比较差异有统计学意义 [RR= 2.33, 95%CI (1.37, 3.96)]，与和络舒肝胶囊比较差异也有统计学意义 [RR=1.30, 95%CI (1.03, 1.65)]。所有纳入研究的口服扶正化瘀胶囊的病例，除 1 例略感中上腹部不适外，余尚未见其他不良反应的报道²⁷。

一项纳入 13 项扶正化瘀胶囊联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎肝纤维化随机对照试验，涉及 1400 例患者的 Meta 分析结果显示，与

单用阿德福韦酯相比，扶正化瘀胶囊联合阿德福韦酯不仅可以降低慢性乙型肝炎肝纤维化患者血清肝纤维化指标：HA[MD=-99.66，CI=-129.94~-69.37， $P<0.00001$]、LN[MD=-40.99，CI=-58.56~-23.41， $P<0.00001$]、PCIII[MD=-76.40，CI=-108.15~-44.66， $P<0.00001$]、IV-C[MD=-55.24，CI=-79.19~-31.29， $P<0.00001$]；还能明显改善肝功能指标：ALT[MD=-21.05，CI=-22.58~-19.52， $P<0.00001$]、AST[MD=-16.74，CI=-25.14~-8.33， $P<0.00001$]、TBIL[MD=-10.38，CI=-14.17~-6.59， $P<0.00001$]、ALB[MD=4.35，CI=-3.48~5.23， $P<0.00001$]，改善B超影像学结果，且无明显不良反应²⁸。

推荐意见 10：复方鳖甲软肝片：由鳖甲（制）、莪术、赤芍、当归、三七、党参、黄芪、紫河车、冬虫夏草、板蓝根、连翘等组成。功能：软坚散结，化瘀解毒，益气养血。症见：胁肋隐痛或胁下痞块，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。适应证：慢性肝炎肝纤维化及早期肝硬化属瘀血阻络，气阴亏虚，热毒未尽证候者均可使用。用法：口服，1次4片，1日3次。（证据级别：A，强推荐）

证据概要：一项前瞻性研究纳入1000例乙型肝炎肝纤维化患者，705例患者进行了二次肝穿，开展符合方案集分析分析，结果显示，治疗72周后，复方鳖甲软肝片联合恩替卡韦组患者肝纤维化逆转率达55.9%，显著高于恩替卡韦单用组（55.9% [200/358] vs 45.8% [159/347]； $P=0.0076$ ）；肝硬化逆转率达53.9%，显著高于恩替卡韦

单用组（53.9% [110/204] vs 42.4% [78/184]; $P=0.0233$ ）；且复方鳖甲软肝片具有良好安全性，未见明显不良反应²⁹。

推荐意见 11：安络化纤丸：由地黄、三七、水蛭、僵蚕、地龙、白术、郁金、牛黄、瓦楞子、牡丹皮、大黄、生麦芽、鸡内金、水牛角浓缩粉等组成，功能健脾养肝、凉血活血、软坚散结。用于慢性乙型肝炎、乙型肝炎后早、中期肝硬化，表现为肝脾两虚、瘀热互结证候者，症见：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：口服，一次 6g，一日 2 次。（证据级别：A，强推荐）

证据概要：一项纳入 7 项研究的荟萃分析，涉及 590 例患者，评估了安络化纤丸联合核苷（酸）类抗病毒药物治疗慢性乙型肝炎肝纤维化疗效及安全性，结果显示，与单用抗病毒药物组相比，在改善肝纤维化方面，联合用药可以显著降低肝纤维化血清学标志物 HA、LN、IV-C 水平；在改善肝功能方面，联合用药能降低 ALT、AST 水平；且报告结果均未见明显不良反应。但是对降低 III 型前胶原肽 P-III-P 水平、减轻患者脾脏肿大程度和门脉高压、提高血清 Alb 含量、降低 TBIL 含量的影响差异没有统计学意义³⁰。

推荐意见 12：肝爽颗粒：由党参、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）组成。功能疏肝健脾，清热散瘀，软坚散结。用于急、慢性肝炎，肝硬化，肝功能损害。表现为肝郁脾虚夹湿热血瘀证候者，

症见：乏力，纳差，腹胀，厌油腻、口苦口干，胁肋胀满、肝区疼痛等。用法：口服，一次 3g，一日 3 次。（证据级别：B，强推荐）

证据概要：一项纳入 11 个肝爽颗粒治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的随机对照试验、涉及 912 例患者的 Meta 分析，对照组单用核苷酸药物，观察组联合肝爽颗粒治疗，结果显示，与对照组相比，观察组可降低血清 HA [MD=161.15, 95%CI(-92.71,-29.58), $P<0.00001$]、PCIII[MD=-37.83, 95%CI(-54.26,-21.40) , $P<0.00001$]、LN [MD=-42.04, 95%CI(-57.19,-26.90) , $P<0.00001$]、CIV[MD=-50.13, 95%CI(-63.33,-36.93) , $P<0.00001$]的水平，降低 ALT[MD=-8.16, 95%CI(-9.22,-7.11), $P<0.00001$]、AST[MD=-4.68, 95%CI(-5.24,-4.12) , $P<0.00001$]、TBil[MD=-6.29, 95%CI(-7.70,-4.88) , $P<0.00001$]的水平，提高血清 Alb 水平[MD=4.86, 95%CI(4.57,5.15) , $P<0.00001$]，降低肝脏硬度值[MD=-4.58, 95%CI(-5.36,-3.81) , $P<0.00001$]，提高 HBV-DNA 转阴率[RR=1.34, 95%CI(1.04,1.73), $P=0.02$]。仅 1 项研究报告了不良事件，观察组发生 1 例发生腹泻，1 例发生恶心呕吐，不良反应均较轻微，不影响治疗过程³¹。

一项纳入 38 个肝爽颗粒治疗肝损伤的随机对照试验、涉及 3005 例患者的 Meta 分析的结果显示，肝爽颗粒+西医常规可有效降低肝损伤患者的 ALT[MD = -24.12, 95%CI(-32.17,-16.07), $P<0.00001$]、AST[MD=-23.24, 95%CI (-29.70,-16.78) , $P<0.00001$]、TBiL[MD=-12.42, 95%CI (-14.62,-10.22) , $P<0.00001$]、GGT[MD=-21.32, 95%CI

(-33.61,-9.03) , $P = 0.0007$]的水平, 提高 ALB 的水平[MD=4.94, 95%CI (4.44,5.45) , $P < 0.00001$]³²。

推荐意见 13: 强肝胶囊 (丸) : 由茵陈、板蓝根、当归、白芍、丹参、郁金、黄芪、党参、泽泻、黄精、地黄、山药、山楂、六神曲、秦艽、甘草等组成。功能: 清热利湿, 补脾养血, 益气解郁。适应证: 慢性肝炎、早期肝硬化、脂肪肝、中毒性肝炎等证属气血不足, 湿热蕴结者。妇女经期暂停服用, 胃十二指肠溃疡或高酸性慢性胃炎患者减量服用。用法: 口服, 1 次 5 粒 (胶囊) , 1 日 3 次。(证据级别: B, 弱推荐)

证据概要: 一项纳入 6 项研究的荟萃分析, 涉及 443 例患者, 评估了强肝胶囊对慢性肝炎血清肝纤维化四项指标的影响, 结果显示, 与对照组相比, 强肝胶囊能显著降低慢性肝炎血清肝纤维化四项指标即 PC III、IV-C、HA、LN 水平 ($P < 0.05$)。虽然有 2 项研究报道了不良反应, 包括恶心、呃气、返酸、轻度胃部不适, 但是未发现与药物相关的肝、肾功能方面的变化, 提示强肝胶囊治疗慢性肝炎肝纤维化有效性与安全性³³。

推荐意见 14: 大黄廑虫丸: 出自《金匱要略》。功能活血破瘀、通经消痞。原为治疗五劳虚极, 瘀血内结而设。用于瘀血内停, 腹部肿块, 肌肤甲错, 目眶黯黑, 潮热羸瘦, 经闭不行。孕妇禁用, 过敏者停药。临床观察发现有一定的改善肝纤维化作用³⁴。(证据级别: B, 强推荐)

证据概要：一项纳入 7 个大黄廑虫丸治疗乙肝肝纤维化随机对照试验，其中试验组 321 例，对照组 314 例，涉及 635 名患者的 Meta 分析，结果显示，与对照组相比，大黄廑虫丸联合抗病毒药物在一定程度上可显著降低慢性乙型肝炎、乙型肝炎肝纤维化、乙肝肝硬化患者的肝功能指标及肝纤维化指标，包括降低 ALT 水平[MD=-20.44, 95%CI (-23.72,-17.15) , $P<0.00001$]，降低 HA[MD=-30.32, 95%CI (-40.57,-20.07) , $P<0.00001$]、PCIII[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) , $P=0.006$]水平³⁵。

推荐意见 15：鳖甲煎丸：出自《金匱要略》。功能消癥化积，原用于治疗疟母（疟疾所致的脾脏肿大），症见疟疾日久不愈，胁下痞硬肿块，近代也用于肝脾肿大属血瘀气滞者。对于慢性乙型肝炎肝纤维化、早期肝硬化、肝硬化门静脉高压等均有治疗效果³⁶。（证据级别：B，强推荐）

证据概要：一项纳入 13 个鳖甲煎丸治疗乙型肝炎肝硬化随机对照试验、涉及 1068 名患者的 Meta 分析结果显示，鳖甲煎丸联合治疗组的血清肝功能即 ALT、AST、ALB 的改善显著优于单用恩替卡韦组，可显著降低乙型肝炎肝硬化患者的 ALT[MD=-13.65, 95%CI(-23.65, -3.64) , $P=0.00001$]、AST[MD=-11.75, 95%CI(-13.62, -9.88) , $P=0.00001$]、提升 ALB 水平[MD=3.14, 95%CI(2.45, 3.82) , $P<0.00001$]。鳖甲煎丸联合治疗组的血清肝纤维化包括 (LN、HA、PC III和IV-C 水平显著低于单用恩替卡韦组，表现为显著降低 LN[MD=-36.11, 95%

CI(-48.16, -24.06), $P<0.00001$]、HA[MD=-70.59, 95%CI(-86.08, -55.10), $P<0.00001$]、PCIII[MD=-54.85, 95%CI(-68.83, -40.87), $P<0.00001$]、IV-C[MD=-42.89, 95%CI(-68.14, -17.63), $P=0.0009$]水平。5个研究报告了治疗期间的不良反应例数, Meta分析显示观察组与对照组的不良反应发生率比较无统计学意义[RR=1.32, 95%CI(0.24, 7.23), $P=0.75$], 鳖甲煎丸联合治疗组不增加药物的不良反应³⁷。

5.3.3 临床问题 9: 如何辨证治疗肝纤维化?

(1) 基本治法: 益气养阴、活血化瘀, 针对正虚血瘀基本证型施治。益气药可选用黄芪、白术、炙甘草等; 养阴药可选用生地、沙参、麦冬、白芍等; 活血化瘀药可选用丹参、桃仁、当归、赤芍、川芎等。

(2) 辨证用药: 在基本治法基础上, 针对下述常见证候并结合原发病辨证施治。

1) 肝胆湿热证

治法: 清热祛湿

代表方药: 茵陈蒿汤加味。茵陈 18g、栀子 9g、制大黄 6g、黄芩 10g、泽泻 10g、车前子 15g 等。

2) 肝郁脾虚证

治法: 疏肝健脾

代表方药: 逍遥散加减。柴胡 9g、芍药 9g、当归 9g、白术 9g、茯苓 9g、薄荷 6g、甘草 4.5g 等。

3) 肝肾阴虚证

治法：滋养肝肾。

代表方药：一贯煎与六味地黄丸加减。生地黄 18g、当归 9g、沙参 9g、麦门冬 9g、枸杞子 12g、山药 12g、山茱萸 12g、丹皮 9g、泽泻 9g、茯苓 9g 等。

5.4 临床问题 10：如何对肝纤维化治疗进行疗效评估？

推荐意见 16：肝纤维化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，但需要注意标本及读片者的误差。（证据级别：A，强推荐）

证据概要：肝组织病理学观察是肝纤维化分期的最重要依据，因此肝纤维化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，但由于肝活检的创伤性，临床难以普遍采用，重复检查更难实施；建议在条件允许的情况下积极开展。

经治后，Metavir 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。如治疗前后同为 F4，则可参照 Laennec 评分系统评估，按照 abc 字母排列，逆序为逆转，顺序为进展。如治疗后 F 值 (< 4) 未发生变化，参照 P-I-R 评分标准评估疗效。肝纤维化明显进展：厚而宽大、疏松、淡染的纤维间隔伴有炎症；肝纤维化消退为主：纤细致密、断裂的纤维间隔；不确定性：纤维间隔显示处于进展和消退的平衡状态³⁸。

推荐意见 17：TE 和血清学标志物模型均可用于监测、动态评估治疗期间肝纤维化的改善情况。（证据级别：A，弱推荐）肝纤维化一般

需长期治疗。如果 LSM 下降到正常值范围后，一年期间至少连续两次以上检查均正常且其血清酶学指标及影像学指标稳定，相关证候消失，可考虑停止肝纤维化治疗，并作长期随访。但尚无证据证明停用抗肝纤维化治疗后的长期疗效。（证据级别：A，弱推荐）

证据概要：如采用 TE 技术，可参考治疗前后 LSM 的下降值动态评估肝纤维化的治疗效果。但是无创检查毕竟不是“金标准”，故有必要结合肝纤维化血清学标志物、肝脏血清生化指标及相关酶学指标、中医证候等的变化进行综合评价。

一项纳入 102 例接受过 2 次（含以上，时间间隔至少 6 个月）FibroScan 检查的慢性肝病患者的临床研究，评价 FibroScan 评判抗肝纤维化疗效。根据 LSM 分为无明显肝纤维化组（ $LSM < 5Kpa$ ）10 例，肝纤维化组（ $5Kpa < LSM < 15Kpa$ ）64 例，肝硬化组（ $LSM > 15Kpa$ ），结果显示无明显肝纤维化组、肝纤维化组 LSM 下降或上升的幅度 $> 2Kpa$ 时，前后 LSM 均数比较有统计学差异；肝硬化组 LSM 下降或上升的幅度 $> 4Kpa$ 时，前后 LSM 均数比较有显著差异。在总体患者和 LSM 升高的患者中，肝功能各项指标和凝血指标均无统计学差异。而在 LSM 下降的患者中，ALT、AST 和谷氨酰转肽酶（*gamma glutamyl transpeptidase, GGT*）活性下降，且和第 1 次检查相比差异有统计学意义。肝纤维化程度有变化患者 LSM 差值与 ALT、AST、GGT 差值呈低度正相关，与凝血酶原时间（*prothrombin time, PT*）、国际标准化比值（*International Normalized Ratio, INR*）差值呈显著正相关。FibroScan 可作为慢性肝病综合疗效以及抗肝纤维化的评判指标。并

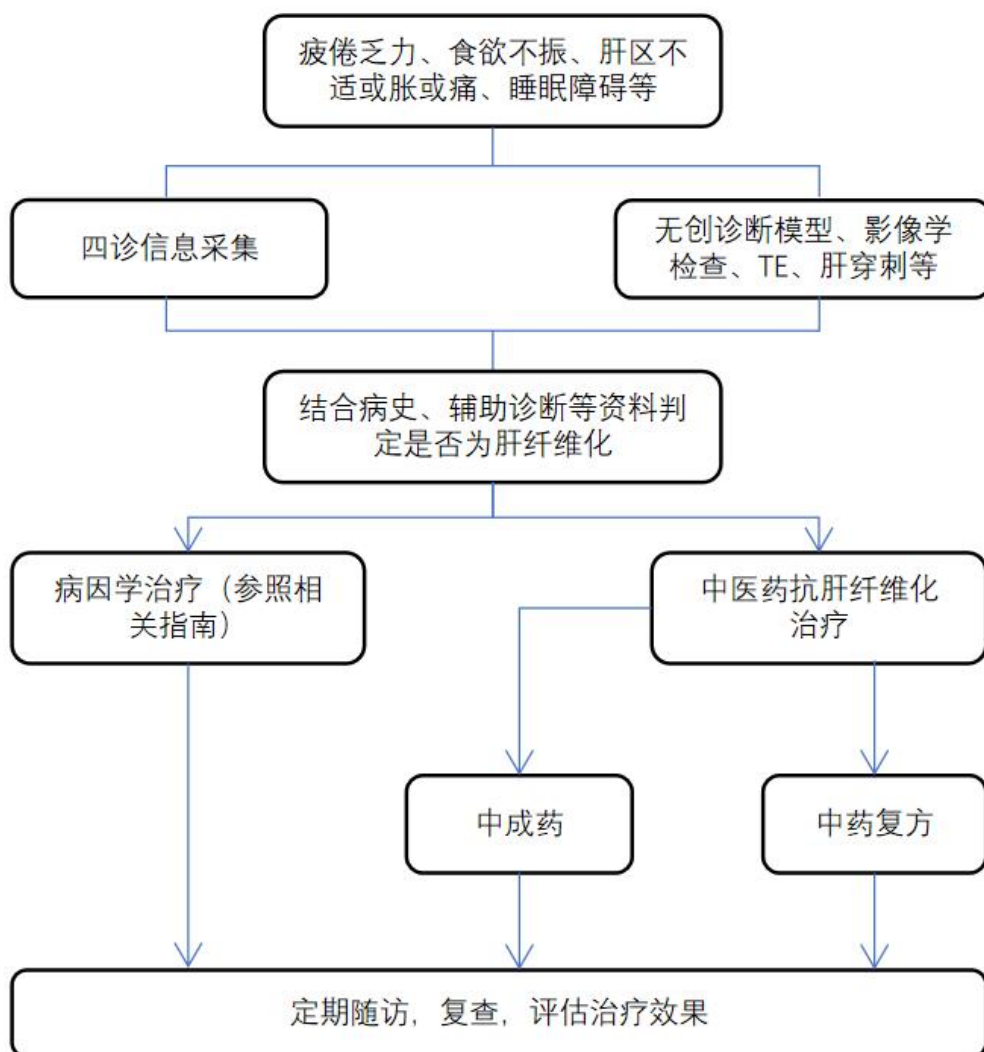
且作为评判抗肝纤维化的指标时，未受到 ALT、AST、GGT 和 PT、INR 的影响³⁹。

推荐意见 18：慢性肝炎肝纤维化、肝硬化患者，特别是肝细胞癌

（Hepatocellular Carcinoma, HCC）高危人群（>40 岁，男性、嗜酒、肝功能不全或已有甲胎蛋白（ α fetoprotein, AFP）增高），治疗期间和停药后，宜每 3 个月左右检测 AFP 和腹部 B 超（必要时作 CT 或 MRI 上腹部增强扫描或肝脏超声造影），以便早期发现 HCC。（证据级别：A，强推荐）

证据概要：一项纳入 18816 例慢乙肝患者的随机对照研究，筛查组（9373 例）每 6 个月进行 1 次 AFP 联合腹部超声检查，随访 5 年，研究结束时 60% 患者完成筛查方案，筛查组 87 例 HCC 患者 1、2 和 5 年生存率依次为 65.9%、52.6% 和 46.4%，对照组（67 例 HCC）分别为 31.2%、7.2% 和无生存；肝癌相关死亡率分别为 83.2/10 万和 131.5/10 万；表明每年 2 次筛查可降低死亡风险 37%⁴⁰。

6.诊疗流程图



附录 A GRADE 系统推荐强度等级和证据质量及其定义

GRADE 系统推荐强度等级

推荐强度	具体描述
强推荐（1级）	明确显示干预措施利大于弊或者弊大于利
弱推荐（2级）	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当

GRADE 系统证据质量及其定义

证据级别	定义
高质量（A）	非常确信估计的效应值接近真实的效应值，进一步研究也不可能改变该估计效应值的可信度
中等质量（B）	对估计的效应值确信程度中等，估计值有可能接近真实值，但仍存在二者不相同的可能性，进一步研究有可能改变该估计效应值的可信度
低质量（C）	对估计的效应值的的确信程度有限，估计值与真实值可能大不相同。进一步研究极有可能改变该估计效应值的可信度
极低质量（D）	对估计的效应值几乎没有信心，估计值与真实值很可能完全不同。对效应值的任何估计都很不确定

附录 B 编制方法

本诊疗方案参照《中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则》（2022版）、《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、中医临床实践指南报告清单、团体标准管理规定、中国中西医结合学会、中华医学会、中华中医药学会既往指南撰写体例格式、基于证据体的中医药临床证据分级标准（中医）等有关规则进行起草。

首先确立指南工作组，参与专家包括方法学、临床流行病学、药理学以及熟悉肝纤维化临床专家，通过访谈或问卷广泛征集相关专家的意见，梳理了在肝纤维化中西医结合临床方面存在的临床问题，针对临床问题设计检索词进行检索，检索数据库包括：PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science、知网、万方、中国生物医药数据库等，对检索的文献通过文章题目和摘要进行筛选、查重，重点文献全文下载并进行文

献质量评价，对针对临床问题的文献进行综合，形成推荐意见，广泛征求多学科专家意见，最后形成本指南。

附录 C 公式

(1) APRI 评分：天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST) 和血小板 (platelet, PLT) 比率指数 (aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index, APRI) 可用于肝硬化的评估。成人 APRI 评分 > 2 分，预示患者已经发生肝硬化。APRI 计算公式为 $[(AST/ULN) \times 100 / PLT (109/L)]$ 。

(2) FIB-4 指数：基于 ALT、AST、PLT 和患者年龄的 FIB-4 指数可用于 CHB 患者肝纤维化的诊断和分期。FIB-4 = (年龄 × AST) ÷ (PLT × ALT 的平方根)。

(3) FibroTest 模型：是由法国学者建立，基于 $\alpha 2$ 巨球蛋白、结合珠蛋白、 γ -谷氨酰转肽酶、总胆红素 (TBiL) 和载脂蛋白 A 指标，并结合年龄和性别进行运算。

附录 D 证据综合报告

推荐意见	扶正化瘀胶囊（片）抗纤维化
证据来源	<p>一项纳入 7 个扶正化瘀胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化有效性和安全性随机对照试验，涉及 590 例慢性乙型肝炎肝纤维化患者的系统评价分析结果显示，按疗程和干预措施进行亚组分析：① 在降低肝纤维化指标透明质酸方面，疗程为 3 个月时，与和络舒肝胶囊比较差异有统计学意义 [WMD= -61.75, 95%CI (-105.20, -18.30)]；疗程为 6 个月时，与安慰剂比较差异有统计学意义 [WMD= -187.72, 95%CI (-244.23, -31.21)]，与和络舒肝胶囊比较差异也有统计学意义 [WMD= -120.03, 95%CI (-158.41, -81.65)]。② 在降低 IV 型前胶原方面，疗程为 6 个月时与肝泰乐等比较差异有统计学意义 [WMD= -72.32, 95%CI (-84.30, -60.34)] ③ 在改善肝脏病理纤维化分期 S 有效率方面，与肝泰乐等比较差异有统计学意义 [RR= 2.33, 95%CI (1.37, 3.96)]，与和络舒肝胶囊比较差异也有统计学意义 [RR=1.30, 95%CI (1.03, 1.65)]。所有纳入研究的口服扶正化瘀胶囊的病例，除 1 例略感中上腹部不适外，余尚未见其他不良反应的报道²⁷。一项纳入 13 项扶正化瘀胶囊联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎肝纤维化随机对照试验，涉及 1400 例患者的 Meta 分析结果显示，与单用阿德福韦酯相比，扶正化瘀胶囊联合阿德福韦酯不仅可以降低慢性乙型肝炎肝纤维化患者血清肝纤维化指标：HA [MD= -99.66, CI= -129.94~-69.37, P<0.000 01]、LN [MD= -40.99, CI= -58.56~-23.41, P<0.000 01]、PCIII [MD= -76.40, CI= -108.15~ -44.66, P<0.000 01]、IV-C [MD= -55.24, CI= -79.19~-31.29, P<0.000 01]；还能明显改善肝功能指标：ALT [MD= -21.05, CI= -22.58~ -19.52,</p>

	P<0.00001]、AST [MD= -16.74, CI= -25.14~ -8.33, P<0.0001]、TBIL [MD= -10.38, CI= -14.17~ -6.59, P<0.00001]、ALB [MD= 4.35, CI= -3.48~5.23, P<0.000 01], 改善 B 超影像学结果, 且无明显不良反应 ²⁸ 。
--	--

推荐意见	复方鳖甲软肝片抗纤维化
证据来源	一项前瞻性研究纳入 1000 例乙型肝炎肝纤维化患者, 705 例患者进行了二次肝穿, 开展符合方案集分析 (per-protocol analysis, PP 集) 分析, 结果显示, 治疗 72 周后, 复方鳖甲软肝片联合恩替卡韦组患者肝纤维化逆转率达 55.9%, 显著高于恩替卡韦单用组 (55.9% [200/358] vs 45.8% [159/347]; P=0.0076); 肝硬化逆转率达 53.9%, 显著高于恩替卡韦单用组 (53.9% [110/204] vs 42.4% [78/184]; P=0.0233); 且复方鳖甲软肝片具有良好安全性, 未见明显不良反应 ²⁹ 。

推荐意见	安络化纤丸抗纤维化
证据来源	一项纳入 7 项研究的荟萃分析, 涉及 590 例患者, 评估了安络化纤丸联合核苷(酸)类抗病毒药物治疗慢性乙型肝炎肝纤维化疗效及安全性, 结果显示, 与单用抗病毒药物组相比, 在改善肝纤维化方面, 联合用药可以显著降低肝纤维化血清学标志物透 HA, 层粘 LN, IV-C 水平; 在改善肝功能方面, 联合用药能降低 ALT, AST 水平; 且报告结果均未见明显不良反应。但是对降低 P-III-P 水平、减轻患者脾脏肿大程度和门脉高压、提高血清白蛋白 Alb 含量、降低 TBIL 含量的影响差异没有统计学意义 ³⁰ 。

推荐意见	肝爽颗粒抗纤维化
证据来源	一项纳入 11 个肝爽颗粒治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的随机对照试验、涉及 912 例患者的 Meta 分析, 对照组单用核苷酸药物, 观察组联合肝爽颗粒治疗, 结果显示, 与对照组相比, 观察组可降低血清 HA [MD=161.15, 95%CI(-92.71,-29.58), P<0.00001]、PCIII [MD=-37.83, 95%CI(-54.26,-21.40), P<0.00001]、LN [MD=-42.04, 95%CI(-57.19,-26.90), P<0.00001]、CIV [MD=-50.13, 95%CI(-63.33,-36.93), P<0.00001]的水平, 降低 ALT [MD=-8.16, 95%CI(-9.22,-7.11), P<0.00001]、AST [MD=-4.68, 95%CI(-5.24,-4.12), P<0.00001]、TBil [MD=-6.29,

	95%CI(-7.70,-4.88) , P<0.00001]的水平, 提高血清 ALB 水平 [MD=4.86, 95%CI(4.57,5.15) , P<0.00001], 降低肝脏硬度值 [MD=-4.58, 95%CI(-5.36,-3.81) , P<0.00001], 提高 HBV-DNA 转阴率 [RR=1.34, 95%CI(1.04,1.73), P=0.02]。仅 1 项研究报告了不良事件, 观察组发生 1 例发生腹泻, 1 例发生恶心呕吐, 不良反应均较轻微, 不影响治疗过程 32。
--	---

推荐意见	强肝胶囊抗纤维化
证据来源	一项纳入 6 项研究的荟萃分析, 涉及 443 例患者, 评估了强肝胶囊对慢性肝炎血清肝纤维化四项指标的影响, 结果显示, 与对照组相比, 强肝胶囊能显著降低慢性肝炎血清肝纤维化四项指标即 PC III 、 IV-C 、 HA、 LN 水平 (P < 0.05)。虽然有 2 项研究报道了不良反应, 包括恶心、呃气、返酸、轻度胃部不适, 但是未发现与药物相关的肝、肾功能方面的变化, 提示强肝胶囊治疗慢性肝炎肝纤维化有效性与安全性 ³⁴ 。

推荐意见	大黄廑虫丸抗纤维化
证据来源	一项纳入 7 个大黄廑虫丸治疗乙肝肝纤维化随机对照试验, 其中试验组 321 例, 对照组 314 例, 涉及 635 名患者的 Meta 分析, 结果显示, 与对照组相比, 大黄廑虫丸联合抗病毒药物在一定程度上可显著降低慢性乙型肝炎、乙型肝炎肝纤维化、乙肝肝硬化患者的肝功能指标及肝纤维化指标, 包括降低 ALT 水平 [MD=-20.44,95%CI(-23.72,-17.15) , P<0.00001], 降低 HA [MD=-30.32,95%CI (-40.57,-20.07) , P<0.00001]、PCIII [MD=-0.39,95%CI (-0.81,0.03) , P<0.00001]、IV 型胶原蛋白 (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] 水平。

推荐意见	鳖甲煎丸抗纤维化
证据来源	一项纳入 13 个鳖甲煎丸治疗乙型肝炎肝硬化随机对照试验、涉及 1068 名患者的 Meta 分析结果显示, 鳖甲煎丸联合治疗组的血清肝功能即 ALT、AST、ALB 的改善显著优于单用恩替卡韦组, 可显著降低乙型肝炎肝硬化患者的 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]、提升 ALB 水平 [MD=3.14, 95%CI(2.45, 3.82), P<0.00001]。鳖甲煎丸联合治疗组的血清肝纤维化包括层粘连蛋白(LN)、透明质酸(HA)、III型前胶原(PCIII)和IV型胶原(IV-C)水平显著低于单用恩替卡韦组, 表现为显著降低 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]、PCIII [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] 水平。5 个研究报告了治疗期间的不良反应例数, Meta 分析显示观察组与对照组的不良反应发生率比较无统计学意义

	[RR=1.32, 95%CI(0.24, 7.23), P=0.75], 鳖甲煎丸联合治疗组不增加药物的不良反应 ³⁶ 。
--	---

附录 E 缩略语对照表

缩写	全称	中文
GGT	gamma glutamyl transpeptidase	谷氨酰转肽酶
ALP	alkaline phosphatase	碱性磷酸酶
CHE	cholinesterase	胆碱酯酶
Glb	globulin	球蛋白
AST	aspartate aminotransferase	谷氨酸氨基转移酶
ALT	alanine aminotransferase	丙氨酸氨基转移酶
Alb	albumin	白蛋白
TBiL	total bilirubin	总胆红素
DBiL	direct bilirubin	直接胆红素
PLT	Blood platelet	血小板
HSC	Hepatic stellate cell	肝星状细胞
TE	Transient Elastography	瞬时弹性成像
ECM	extracellular matrix	细胞外基质
LSM	liverstiffness measurement	肝脏硬度值
ECM	extracellular matrix	细胞外基质
HA	Hyaluronic acid	透明质酸
LN	laminin	层粘连蛋白
IV-C	type IV collagen	IV型胶原
PC III	procollagen type III	III型前胶原
NAFLD	nonalcoholic fatty liver disease	非酒精性脂肪性肝病
CHB	Chronic hepatitis B virus	慢性乙型肝炎病毒
CHC	Chronic hepatitis C virus	慢性丙型肝炎病毒
AFP	α fetoprotein	甲胎蛋白
HCC	Hepatocellular Carcinoma	肝细胞癌

参考文献

- ¹ 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.
- ² Knodell RG, Ishak KG, Black WC, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis[J]. *Hepatology*. 1981; 1(5): 431-435.
- ³ Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis[J]. *J Hepatol*. 1995; 22(6): 696-699.
- ⁴ 孙亚朦, 尤红. 乙型肝炎肝硬化的分期及治疗进展[J]. *临床肝胆病杂志*. 2016; 32(06): 1036-1039.
- ⁵ Kim SU, Oh HJ, Wanless IR, et al. The Laennec staging system for histological sub-classification of cirrhosis is useful for stratification of prognosis in patients with liver cirrhosis[J]. *J Hepatol*. 2012; 57(3): 556-563.
- ⁶ 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(03):182-191.
- ⁷ Shen F, Mi YQ, Xu L, et al. Moderate to severe hepatic steatosis leads to overestimation of liver stiffness measurement in chronic hepatitis B patients without significant fibrosis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019.10.1111/apt.15298.
- ⁸ Huwart L, Sempoux C, Vicaute E, et al. Magnetic resonance elastography for the noninvasive staging of liver fibrosis. *Gastroenterology*. 2008; 135(1): 32-40.
- ⁹ 郑敏, 蔡卫民, 翁红雷, 等. ROC 曲线评价血清纤维化指标对诊断肝纤维化的价值[J]. *中华传染病杂志*. 2002; 20(4): 225-228.
- ¹⁰ 林利静, 徐列明. 肝纤维化四项血清标志物是否存在可信诊断价值[J]. *肝脏*. 2012; 17(6): 433-435.
- ¹¹ 张植兰, 朱才义. 实时剪切波弹性成像技术在肝脏中的应用现状[J]. *中华医学超声杂志: 电子版*. 2014; 11(2): 108-110.
- ¹² Barr RG, Ferraioli G, Palmeri ML, et al. Elastography Assessment of Liver Fibrosis: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement[J]. *Radiology*. 2015; 276(3): 845-861.
- ¹³ 仇丽霞, 梁珊, 范作鹏, 等. FibroScan 对慢性丙型肝炎进展期肝纤维化的诊断价值及其影响因素[J]. *临床肝胆病杂志*. 2019; 35(09):1950-1953.

¹⁴ Verveer C, Zondervan PE, ten Kate FJ, et al. Evaluation of transient elastography for fibrosis assessment compared with large biopsies in chronic hepatitis B and C[J]. *Liver Int.* 2012; 32(4): 622-8.

¹⁵ Taylor RS, Taylor RJ, Bayliss S, et al. Association Between Fibrosis Stage and Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Gastroenterology.* 2020;158(6):1611-1625.

¹⁶ Hashemi SA, Alavian SM, Gholami-Fesharaki M. Assessment of transient elastography (FibroScan) for diagnosis of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis[J]. *Caspian J Intern Med.* 2016;7(4):242-252.

¹⁷ Jiang W, Huang S, Teng H, et al. Diagnostic accuracy of point shear wave elastography and transient elastography for staging hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis[J]. *BMJ Open.* 2018; 8(8): e021787.

¹⁸ Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study[J]. *Gut.* 2006; 55: 403–8.

¹⁹ Lee HW, Yoo EJ, Kim BK, et al. Prediction of development of liver-related events by transient elastography in hepatitis B patients with complete virological response on antiviral therapy[J]. *Am Gastroenterol.* 2014; 109(8): 1241-1249.

²⁰ Patel K, Gordon SC, Jacobson I, et al. Evaluation of a panel of non-invasive serum markers to differentiate mild from moderate-to-advanced liver fibrosis in chronic hepatitis C patients[J]. *J Hepatol.* 2004; 41:935–942.

²¹ 张琴, 刘平, 章浩伟, 等. 900 例肝炎后肝硬化中医证候判别模式的研究[J]. *中国中西医结合杂志.* 2006; 26(08): 694-697.

²² 周迪, 徐品初, 刘新华, 等. 乙肝后肝硬化证候特点的蛋白质组学研究[J]. *中国中医基础医学杂志.* 2013; 19(09): 1038-1041.

²³ 罗小闯. 近 30 年肝纤维化中医证候及方药规律分析[J]. *中医学报.* 2015; 30(06): 891-894.

²⁴ 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.

²⁵ Zhao ZM, Zhu CW, Huang JQ, et al. Efficacy and safety of Fuzheng Huayu tablet on persistent advanced liver fibrosis following 2 years entecavir treatment: A single arm clinical objective performance criteria trial[J]. *J Ethnopharmacol.* 2022; 298: 115599.

²⁶ Hassanein T, Tai D, Liu C, et al. Efficacy and Safety of a Botanical Formula Fuzheng Huayu for Hepatic Fibrosis in Patients with CHC: Results of a Phase 2 Clinical Trial[J]. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2022; 2022: 4494099.

²⁷ 李丽, 何清, 杨大国, 等. 扶正化瘀胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化有效性和安全性的系统评价. *中国循证医学杂志.* 2008; 8(10): 892-897.

²⁸ 王欢, 何惠芳, 刘丽萍, 等. 扶正化瘀胶囊联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的系统评价[J]. *中草药.* 2017; 48(18): 3876-3884.

²⁹ Guanghai Rong, Yongping Chen, Zujiang Yu, et al. Synergistic Effect of Biejia-Ruangan on Fibrosis Regression in Patients With Chronic Hepatitis B Treated With Entecavir: A

Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial[J]. *The Journal of Infectious Diseases*. 2022; 225(6): 1091–1099. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa266>

³⁰ 王晨晓, 罗伟生, 郭潇, 等. 安络化纤丸联合核苷(酸)类药物治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的系统评价[J]. *中国实验方剂学杂志*. 2015; 21(07): 203-209.

³¹ 淡丽娟, 王天媛, 郝彦伟, 等. 肝爽颗粒联合核苷(酸)类药物治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的 Meta 分析[J]. *中药药理与临床*. 2020; 36(5): 167-172.

³² 成冯镜茗, 吕健, 谢雁鸣. 肝爽颗粒治疗肝损伤有效性和安全性的系统评价与 Meta 分析[J]. *中国中药杂志*. 2022; 47(21): 5944-5966.

³³ 黎桂玉, 李树民, 陈永欣, 等. 强肝胶囊对慢性肝炎血清肝纤维化指标作用的 Meta 分析[J]. *辽宁中医杂志*. 2016; 43(05): 900-904.

³⁴ 徐乾, 朱平, 张斌, 等. 大黄蛰虫丸抗肝纤维化临床疗效观察[J]. *时珍国医国药*. 2011; 17(5): 808-809.

³⁵ 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.

³⁶ 陈瑞玉, 贺松其, 程旸, 等. 鳖甲煎丸治疗慢性乙型肝炎肝纤维化疗效观察[J]. *新中医*. 2011; 43(03): 34-35.

³⁷ 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.

³⁸ 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.

³⁹ 林利静, 陈高峰, 顾宏图, 等. FibroScan 评判中医药抗肝纤维化疗效的价值[J]. *中华肝脏病杂志*. 2014; 22(02): 113-117.

⁴⁰ Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2004;130(7):417-422. doi:10.1007/s00432-004-0552-0