

失代偿肝硬化再代偿研究进展

Research progress on recompensation of decompensated liver cirrhosis

张 培¹, 杨 薇², 杨兴祥^{3△}

ZHANG Pei, YANG Wei, YANG Xing-xiang

1. 电子科技大学医学院, 四川 成都 610054; 2. 成都医学院, 四川 成都 610500; 3. 四川省医学科学院·四川省人民医院
(电子科技大学附属医院), 四川 成都 610072

【摘要】 肝硬化已成为全球发病和致死的主要原因,特别是失代偿肝硬化预后极差。随着乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒感染患者抗病毒治疗的广泛开展,显著提高肝炎相关失代偿肝硬化患者的生活质量和生存时间,全球对失代偿肝硬化再代偿的研究颇为关注。本文就肝硬化失代偿后再代偿定义、失代偿肝硬化病因治疗及再代偿影响因素、主要评估指标研究进展进行综述,旨在帮助临床医生为失代偿肝硬化患者再代偿临床研究和诊疗提供参考。

【关键词】 肝硬化;失代偿肝硬化;酒精性肝硬化;肝炎肝硬化;肝硬化再代偿

【中图分类号】 R575.2

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-6170(2025)03-0193-05

肝硬化是由多种病因引起的以弥漫性肝细胞坏死、肝细胞异常再生、血管新生、纤维组织大量增生和假小叶形成为组织学特征的进行性慢性肝病^[1]。乙型肝炎病毒(HBV)感染仍是我国现阶段最主要的肝硬化病因,随着 HBV 抗病毒药物及疫苗等治疗措施,我国病毒性肝硬化占比逐年下降。其他肝硬化病因依次为酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)、丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染、自身免疫型肝病、代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)、其他原因及不明原因肝病^[2]。根据病程进展及临床并发症将肝硬化分为代偿期、失代偿期及晚期失代偿期,失代偿期患者较代偿期患者五年生存率明显下降。控制病因及相关并发症治疗为疾病进展提供了新的方向——再代偿。研究发现部分肝硬化失代偿期患者在抑制和去除病因的基础上,不使用利尿剂即可腹水消退、肝性脑病

不再发作、至少 1 年无食管胃底静脉曲张破裂出血且肝功能稳定,则称为肝硬化失代偿再代偿^[3, 4]。本文将从失代偿肝硬化再代偿定义的理解、评价指标及我国不同常见病因肝硬化再代偿现状进行综述。

1 肝硬化病程进展分期

肝硬化的临床分期与临床预后紧密相关,我国肝硬化诊治指南根据有无胃底食管静脉曲张或腹水等表现将肝硬化疾病进行分期(见表 1)^[1]。肝硬化患者合并肾功能衰竭、脓毒血症可增加一年病死率至 67%^[5, 6],且首次发生失代偿事件与反复多次发生失代偿事件临床预后也不同^[7]。根据失代偿事件类型将病程分为三个阶段:①静脉曲张出血;②除静脉曲张出血的其他失代偿事件(主要是腹水);③任何第二次失代偿事件(多为静脉曲张出血和腹水),五年死亡率分别为 20%、30%、88%^[8]。

表 1 肝硬化分期

项目	代偿期			失代偿期		晚期失代偿期
分期	1 期	2 期	3 期	4 期	5 期	6 期
临床症状	无静脉曲张及并发症;根据 HVPG < 或 ≥ 10 mmHg 分为 1a、1b 期	静脉曲张	EGVB	EGVB 及任何一项失代偿表现	出现两种失代偿表现	反复发作的感染、肝外脏器功能衰竭、慢加急性肝衰竭、顽固性腹水、持续性肝性脑病或黄疸
五年病死率	1.5%	10%	20%	30%	88%	60% ~ 80% (一年病死率)

HVPG:肝静脉压力梯度,EGVB:食管胃静脉曲张破裂出血

2 不同国家和地区对再代偿的定义

“肝硬化失代偿后再代偿”目前暂无明确定义且争议较大,不同国家/地区学者对其定义不同(见表 2)。Kim 等^[9]将诊断为 HBV 相关肝硬化失代偿

患者在 3 月内接受抗病毒治疗后,肝功能好转、CTP 评分下降至 5 分定义为再代偿。中国相关研究显示,及时抗病毒治疗的 HBV 相关肝硬化失代偿患者,五年再代偿率呈下降趋势,CTP 评分 5 分并不意味着失代偿事件不会再次发生,无代偿事件发生于评估稳定再代偿更具有说服力;该研究发现第二次失代偿事件发生在第一年和第二年的概率分别

【基金项目】 四川省科技厅重点研发项目(编号:2020YFS0408)

△通讯作者

为 30% 和 70% ,建议对乙肝相关肝硬化患者以抗病毒治疗 2 年作为评估稳定再代偿时间节点^[10]。Baveno VII 共识定义再代偿要点为:①控制病因并发症;②停用利尿剂、乳果糖、利福昔明等药物,腹水、肝性脑病消失;③1 年内无静脉曲张出血事件;④血清白蛋白(ALB)、总胆红素(TBIL)和国际标准化比率(INR)评估肝功能持续改善^[3],然而未明确提出肝功能稳定改善的临界值。中国学者就肝功

能稳定改善临界值展开研究,研究纳入恩替卡韦治疗慢乙肝相关失代偿性肝硬化人群,结果表明终末期肝病模型(The Model for End-Stage Liver Disease, MELD)评分<10 分和/或 Child-Pugh A 级(ALB>35 g/L& INR <1. 50 & TBIL<34 μmol/L)可作为肝功能稳定改善的标准,且治疗中的 MELD 评分较基线值更具参考价值^[11]。

表 2 不同国家及地区对肝硬化再代偿的定义^[1, 3, 9, 12]

国家/地区	年份	研究人员	主要定义	
中国	2023	中华医学会消化病学分会	抑制和去除病因的基础上,治疗后腹水消退(不使用利尿剂)、肝性脑病不发作(不使用乳果糖或利福昔明)、至少 12 个月无 EGVB 再发生、肝功能指标持续稳定 ^[1]	急性失代偿事件(acute decompensation, AD);显性腹水、非梗阻性黄疸、食管胃底静脉曲张破裂出血、自发性细菌性腹膜炎、显性肝性脑病 AD 是代偿期肝硬化向失代偿期发展的标志,或稳定失代偿期肝硬化向慢加急性肝衰竭发展的转折 ^[1]
欧洲	2021	Baveno VII 共识	控制 ALD、HBV、HCV 肝硬化患者病因;停用利尿剂、肝性脑病预防用药后,腹水和肝性脑病并发症消失,并且 12 个月内没有静脉曲张出血。ALB、TBIL、INR 评估肝功能持续好转 ^[3]	①适合人群 ALD、HBV、HCV,对非 ALD、非病毒肝炎肝硬化患者仍难以定义;②未明确定义肝功能改善临界数值;③至少应该有部分小叶结构和功能改变的机制基础
加拿大	2017	Aravinthan	未针对并发症预防性治疗且不再出现腹水、肝性胸水及周围组织水肿、肝性脑病、消化道出血等,合并 MELD 降低至 15 分、且持续至少 6 个月 ^[12]	①酒精性肝病更易再代偿 ②观察时间较短、长期随访是否会反复出现失代偿事件尚不确定
韩国	2022	Kim 等	CTP 分级 B、C 级的乙肝患者,首次失代偿事件后开始抗病毒治疗,治疗后肝功能好转到 CTP 评分 5 分 ^[9]	①1 ~ 5 年再代偿发生率波动在 50.4% ~ 71.4% ②独立再代偿预测因子:胆红素≤85.5 μmol/L;无严重并发症;甲胎蛋白≥50 μg/L;丙氨酸转氨酶≥200 U/L;国际标准化比值≤1.5;首次失代偿治疗开始≤6 个月

3 不同病因肝炎再代偿研究进展

3.1 乙型病毒性肝炎 结合目前 HBV 抗病毒治疗方案,无法诱导病毒完全清除,大多数长期抗病毒治疗可实现病毒抑制^[13],约 80% 核苷/核苷酸类似物治疗方案患者在治疗一年内 HBV-DNA 降至无法检测水平,患者肝功能改善、MELD 评分、Child-Pugh 评分显著下降^[14],部分患者可达移除肝移植候选者名单标准。中国相关研究也证实,恩替卡韦抗病毒治疗可显著改善 HBV 肝硬化失代偿期患者的临床预后,患者 Child-pugh 分级、MELD 评分明显改善,大部分患者可以实现再代偿目标,即在抗病毒治疗期间肝功能好转且至少 12 个月内未出现失代偿事件^[15]。该研究还发现基线病情较重患者实现再代偿概率并不比其他患者低,进一步证实了治疗中指标变化较基线值更具预测再代偿的价值^[16]。实现再代偿患者临床预后可显著改善,再代偿患者的死亡率显著低于未再代偿患者^[9]。

把握抗病毒治疗时机,及时逆转疾病进展。中

国研究发现,乙型病毒性肝炎相关肝硬化的失代偿患者中,及时抗病毒治疗人群中约有 40% 在 6 年抗病毒治疗期间维持稳定再代偿,显著高于延迟抗病毒或不抗病毒治疗人群;随着治疗年限的增加,再代偿的发生率呈下降趋势(82.8%、59.8%、51.7%、47.5%、41.2% 和 39.0%)^[10]。及早的病因治疗可显著降低二次失代偿事件的发生,改善预后,研究发现第二次失代偿事件约 70% 发生在抗病毒治疗的前两年,治疗期间前 2 年没有发生失代偿事件的患者中约 71.2% 实现了持续再代偿,抗病毒治疗两年无失代偿事件出现可预测稳定再代偿^[10];初治乙肝相关肝硬化患者中,以腹水为首次失代偿并发症的患者较静脉曲张出血患者五年代偿率更高、二次失代偿率更低^[17]。

3.2 ALD 根据 Baveno VII 共识再代偿的定义,消除病因是实现再代偿的先决条件。ALD 相关肝硬化失代偿的关键因素是门静脉高压症及长期大量饮酒,药物降低门脉高压症仍具局限性,研究表明戒酒可以显著改善 ALD 肝硬化患者预后^[18],逆转疾病进

展。失代偿事件发生时, MELD 评分 <20 、血清白蛋白 ≥ 32 g/L 患者中 ALD 相关肝硬化再代偿发生概率为 70%, 低 MELD 评分和高血清白蛋白是实现再代偿的独立相关因素^[12]。既往研究发现, ALD 肝硬化失代偿患者, 在去除病因后可出现腹水、肝性脑病的消退, 实现再代偿, 其中女性、较低的身高、低 MELD 评分、较高血小板计数是实现再代偿的独立相关因素^[19]。ALD 相关病因患者, 在病因治疗戒酒后较非 ALD 患者更易于实现再代偿, 实现再代偿人群基线特征表现为较低的年龄、女性、低 BMI 指数、低 MELD 评分、无糖尿病、无腹水、无肝性脑病事件发生^[20]。一项以 HVPg 为特征的 ALD 肝硬化失代偿患者的研究也证实了这一观点, 戒酒可达 18.1% 再代偿, 较低的基线 HVPg、Child-Pugh 评分、BMI, 较高的白蛋白、平均动脉压也与再代偿概率具有相关性, 实现再代偿可显著降低肝脏相关死亡率约 90%, 全因死亡率降低约 78%, 此外 80% 再代偿患者再次出现失代偿也与再次饮酒相关^[21]。

3.3 丙型肝炎 直接抗病毒治疗 (direct-acting antivirals, DAAs) 对于 HCV 感染安全有效, 意大利相关研究表明 DAAs 对于 Child-PughB 级肝硬化患者可实现高病毒清除率、高再代偿率以及肝功能好转^[22]。清除 HCV 可延缓丙肝相关肝硬化疾病进展, 降低失代偿发生率, 改善患者预后。有效的病因治疗有助于肝硬化失代偿患者肝功能改善, 临床治疗中约 80%~90% 肝硬化失代偿患者在 DAAs 治疗后可获得持续病毒学应答 (sustained virological response, SVR)^[23], 实现 SVR12 可显著降低移植率及死亡风险, 改善失代偿患者预后^[24], 基线 MELD 评分大于 15 分的患者短期随访内实现了评分下降。英国学者研究证实, 有效的病因治疗后约 51.3% 患者实现再代偿^[25]。剔除肝移植候选名单也能反映患者肝功逆转。HCV 相关肝硬化失代偿患者在移除移植候选者名单时肝功能可回归 Child-Pugh A 级、MELD 评分 <15 、INR、白蛋白和胆红素显著改善, 且无肝性脑病事件发生^[26]。西班牙一项多中心研究中约 23.8% 的 HCV 相关肝硬化失代偿患者 DAAs 治疗 50 周后临床持续好转 (腹水、肝性脑病消退、MELD 评分 <15) 而移除移植候选者名单, 在中位随访期 88 周后仅 3% 患者出现再次失代偿^[27]。

3.4 MAFLD MAFLD 在我国肝硬化患者病因中占比 1.49%^[1], 在全球范围内患病率逐年上升, 既往有研究发现 MAFLD 相关肝硬化失代偿患者经病因控制实现临床改善, 然而由于疾病多因素及复杂的病例生理机制, MAFLD 病因所致肝硬化失代偿的再代偿目前无明确定义。MAFLD 再代偿的发生主要与

胶原蛋白讲解、肝细胞再生、血管重建以及全身炎症改善相关, 通过生活方式干预、药物等联合治疗促进病因消退是未来发展的方向。无创成像技术, 如瞬态弹性成像和磁共振弹性成像; 传统评价指标, 如: MELD 评分、Child-Pugh 分级、增强肝纤维化 (ELF) 评分、FibroTest (FibroSure) 和 FIB-4 指数等在评价 MAFLD 相关肝硬化再代偿也具有巨大的发展空间^[28]。目前 MAFLD 相关肝硬化失代偿后再代偿相关研究较少, 对于相关再代偿也缺乏明确定义以及评估标准, 随着患病率的逐年上升, 仍需大量研究数据论证。

4 特殊人群失代偿相关进展研究

4.1 妊娠期妇女 在孕产妇中, 病毒性或自身免疫性相关肝硬化在发展中国家更为常见, 而酒精性肝硬化并不常见^[29]。妊娠相关的总血容量增加可能会加重门静脉高压, 增加妊娠中后期静脉曲张出血风险, 妊娠期肝硬化失代偿患者失代偿事件多为腹水、静脉曲张出血; 且多在妊娠早期终止妊娠^[30]。相关研究证实对肝硬化失代偿期晚期妊娠妇女实施经颈静脉肝内门体分流术 (TIPS) 治疗可缓解静脉曲张出血, 且对胎儿风险较小, 有助于实行安全分娩^[31]。早期诊断可帮助改善孕产妇预后、降低死亡率及并发症风险。HVPg 在肝硬化失代偿预测效果显著, 但属于有创检查临床应用受限。在预测肝硬化患者妊娠期失代偿方面, 肝脏硬度测量优于所有已建立的评分系统 [MELD、ALB、Fib4 和血清前白蛋白-总胆红素评分 (PALBI)]^[32]。针对妊娠期肝硬化患者门脉高压及其相关并发症实行有效的病因管理, 减少静脉曲张出血风险及肝硬化失代偿事件的发生, 以获得最佳的围产期结局。

4.2 进一步失代偿患者 肝硬化进一步失代偿是较首次肝硬化失代偿预后更差、死亡率更高的阶段, Baveno VII 共识将进一步失代偿定义为第二次 (或复发性) 门脉高压驱使的失代偿事件 (新发腹水或腹水恶化; 静脉曲张出血或再出血; 肝性脑病) 和/或黄疸, 或自发性腹膜炎和/或肝肾综合征^[33]。相关研究证实 TIPS 降低了进一步失代偿的发生率及死亡率, 较标准护理措施而言, TIPS 显著降低了急性静脉曲张出血、腹水等失代偿事件发生率, 提高患者的生存率^[34]。然而其对于肝硬化失代偿再代偿的临床疗效仍需进一步评估证实。

5 失代偿与再代偿临床评价指标

较单一血清学指标而言, 综合评分模型临床应用价值更大。目前临床常用 MELD 评分、Child-Pugh 分级等指标评估肝功能, 但评分的数值范围与失代偿事件的关系并不明确。MELD 评分是评估再代偿

的一项重要指标,既往研究认为基线 MELD 评分 >20 分可作为短期死亡的预测指标^[35],但评分小于 18 分的患者可能会被低估疾病的严重程度,15%~20%患者无法通过 MELD 评分预测生存率。相关随访研究证实基线水平 MELD 评分 >15 分不代表患者再代偿率低于 MELD <15 分患者,但在随访中治疗 48 周后 MELD 评分 >15 分在 120 周随访中均未实现再代偿^[11]。Child-Pugh 评分较 MELD 评分和 LIRER 评分更容易受到腹水、肝性脑病等临床主观评估的影响。基线胆红素、AFP、ALT、INR、抗病毒治疗开始时机、失代偿并发症种类是肝硬化再代偿的相关因素^[7, 9, 37],对于 HBV 人群基线水平高 AST、高血清钠浓度是再代偿发生的独立相关因素,抗病毒治疗 48 周的 PLT、ALB 与再代偿具有相关性^[11]。综合评估各项指标评分,有助于及时有效的评估病情,实施有效的病因对症治疗,改善患者预后。

6 展望

综合评估不同病因肝炎肝硬化疗效以及失代偿性肝炎肝硬化再代偿现状的研究较少。再代偿的定义、评估指标、影响因素以及预后仍存在争议,寻找更敏感指标预测失代偿肝硬化再代偿,早期识别难以实现肝硬化再代偿的高危人群并探索有效的治疗策略仍是国内外肝病领域的热点。总之,临床上如何评估失代偿性肝炎肝硬化并实现其代偿仍然面临诸多困难和挑战。

【参考文献】

- [1] 中华医学会消化病学分会. 中国肝硬化临床诊治共识意见[J]. 中华消化杂志, 2023, 43(4): 227-247.
- [2] 戴二黑, 郭心如, 王继涛, 等. 肝硬化的病因及防治现状调查[J]. 中华医学杂志, 2023, 103(12): 913-919.
- [3] de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, et al. Baveno VII enewwing consensus in portal hypertension[J]. Hepatol, 2022, 76(4): 959-974.
- [4] Jalan R, D'Amico G, Trebicka J, et al. New clinical and pathophysiological perspectives defining the trajectory of cirrhosis[J]. Hepatol, 2021, 75 (suppl 1) S14-S26.
- [5] Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, et al. Infections in Patients With Cirrhosis Increase Mortality Four-Fold and Should Be Used in Determining Prognosis[J]. Gastroenterology, 2010, 139(4): 1246-1256.
- [6] Fede G, D'Amico G, Arvaniti V, et al. Renal failure and cirrhosis: A systematic review of mortality and prognosis[J]. Hepatol, 2012, 56(4): 810-818.
- [7] 何志颖, 王冰琼, 尤红. 肝硬化失代偿的逆转: 再代偿[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(12): 915-918.
- [8] D'Amico G, Pasta L, Morabito A, et al. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25 year inception cohort study of 494 patients[J]. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2014, 39(10): 1180-1193.
- [9] Kim TH, Um SH, Lee YS, et al. Determinants of re-compensation in patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis starting antiviral therapy[J]. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2022, 55(1): 83-96.
- [10] He Z, Zhou J, Tian Y, et al. Two-year free of complications during antiviral therapy predicts stable re-compensation in immediate-treatment HBV-related decompensated cirrhosis[J]. Scandinavian Journal of Gastroenterology, 2023, 58(4): 403-411.
- [11] Wang Q, Zhao H, Deng Y, et al. Validation of Baveno VII criteria for recompensation in entecavir-treated patients with hepatitis B-related decompensated cirrhosis[J]. Hepatol, 2022, 77(6): 1564-1572.
- [12] Aravintan AD, Barbas AS, Doyle AC, et al. Characteristics of liver transplant candidates delisted following recompensation and predictors of such delisting in alcohol-related liver disease: a case-control study[J]. Transplant International, 2017, 30(11): 1140-1149.
- [13] European Association for the Study of the Liver. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection[J]. Hepatol, 2017, 67(2): 370-398.
- [14] Shim JH, Lee HC, Kim KM, et al. Efficacy of entecavir in treatment-naïve patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis[J]. Hepatol, 2010, 52(2): 176-182.
- [15] 张婷, 邓优, 康海燕, 等. 恩替卡韦抗病毒治疗的乙型肝炎失代偿期肝硬化患者并发症的再代偿[J]. 中华肝脏病杂志, 2023, 31(7): 692-697.
- [16] Caraceni P, Tufoni M, Zaccherini G, et al. On-treatment serum albumin level can guide long-term treatment in patients with cirrhosis and uncomplicated ascites[J]. Hepatol, 2021, 74(2): 340-349.
- [17] He Z, Wang B, Wu X, et al. Recompensation in treatment-naïve HBV-related decompensated cirrhosis: a 5-year multi-center observational study comparing patients with ascites and bleeding[J]. Hepatology International, 2023, 17(6): 1368-1377.
- [18] Pearson MM, Kim NJ, Berry K, et al. Associations Between Alcohol Use and Liver-Related Outcomes in a Large National Cohort of Patients With Cirrhosis[J]. Hepatology Communications, 2021, 5(12): 2080-2095.
- [19] Pose E, Torrents A, Reverter E, et al. A notable proportion of liver transplant candidates with alcohol-related cirrhosis can be delisted because of clinical improvement[J]. Journal of Hepatology, 2021, 75(2): 275-283.
- [20] Giard JM, Dodge JL, Terrault NA. Superior Wait-List Outcomes in Patients with Alcohol - Associated Liver Disease Compared With Other Indications for Liver Transplantation[J]. Liver Transplantation, 2019, 25(9): 1310-1320.
- [21] Hofer BS, Simbrunner B, Hartl L, et al. Hepatic recompensation according to Baveno VII criteria is linked to a significant survival benefit in decompensated alcohol - related cirrhosis[J]. Liver International, 2023, 43(10): 2220-2231.
- [22] Gentile I, Scotto R, Coppola C, et al. Treatment with direct-acting antivirals improves the clinical outcome in patients with HCV-related decompensated cirrhosis: results from an Italian real-life cohort (Liver Network Activity—LINA cohort)[J]. Hepatology International, 2019, 13(1): 66-74.
- [23] European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series[J]. Journal of Hepatology, 2020, 73(5): 1170-1218.