

肝硬化的治疗进展

张静雯, 时永全, 韩 英

(第四军医大学西京消化病医院 肿瘤生物学国家重点实验室, 西安 710032)

摘要: 肝硬化是由各种因素导致慢性肝损害的一类晚期肝纤维化疾病。简述了肝硬化的病因及相关并发症的治疗进展, 指出肝移植作为治疗肝硬化唯一有效的治疗手段, 但却受到供肝及费用等问题限制, 而干细胞具有治疗肝硬化的巨大潜力, 成为研究热点, 但其作用机制尚未明确, 仍有很多问题尚未解决。

关键词: 肝硬化; 治疗; 综述

中图分类号: R575.2 文献标志码: A 文章编号: 1001-5256(2015)03-0465-04

Progress in treatment of liver cirrhosis

ZHANG Jingwen, SHI Yongquan, HAN Ying. (State Key Laboratory of Cancer Biology, Xijing Hospital of Digestive Disease, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China)

Abstract: Liver cirrhosis is a late-stage hepatic fibrosis, which results from various risk factors such as viruses, alcohol, fat, drugs and immunity, and genetic metabolism, leading to chronic liver damage. This paper reviews the etiological treatment and therapy for complications. It is pointed out that liver transplantation, which is currently the only effective approach to the treatment of liver cirrhosis, is limited by liver donor shortage and high cost. Stem cell therapy becomes a hot spot of research due to its huge potential for the treatment of liver cirrhosis. However, its mechanism remains unclear with many pending problems.

Key words: liver cirrhosis; therapy; review

肝硬化在病理组织学上的表现为广泛的肝细胞坏死、残存肝细胞结节性再生、结缔组织增生与纤维隔形成, 导致肝小叶结构破坏和假小叶形成, 肝脏逐渐变形、变硬而发展为肝硬化。Child-Pugh 分级标准是一种临床上常用的, 以对肝硬化患者的肝脏储备功能进行量化评估的分级标准。一般情况下, 肝硬化代偿期属于 Child-Pugh A 级, 由于肝脏代偿功能较强可无明显症状, 也可有轻度乏力、腹胀、肝脾轻度肿大、轻度黄疸、肝掌、蜘蛛痣的表现; 而肝硬化失代偿期则属于 Child-Pugh B、C 级, 以不同程度的肝损害和(或)门静脉高压为主要表现, 并伴有多系统受累, 晚期常出现上消化道出血、肝性脑病(HE)、继发感染、脾功能亢进、腹水、癌变等并发症, 严重影响人类健康^[1]。

1 病因治疗

形成肝硬化的原因很多, 在我国以病毒性肝炎为主, 而 HBV 感染是肝硬化的重要原因。本病目前并没有特效的治疗手段, 因此肝硬化患者在早期肝脏疾病阶段进行及时、有效的治疗, 对改善疾病临床结局具有重要意义。对所有病毒表面抗原呈阳性的肝硬化患者均应进行抗病毒治疗评估, 并接受抗病毒药物治疗, 目的是通过持续抑制病毒, 延缓肝脏疾病的进展, 特别是降低肝癌的发生率^[2]。目前的抗病毒药物包括干扰素

(IFN) α 及核苷和核苷酸类药物(如恩替卡韦和替诺福韦酯)两类。持续病毒学应答(SVR)是反映治疗长期疗效的最好指标, 通常被认为是病毒学治愈的指标。但是, 目前的药物很难取得良好的治疗效果。经聚乙二醇干扰素(PEG-IFN) α 治疗获得 SVR 的患者比例只有 30%~40%, 特别是基因 D 型患者应答率低, 再加上治疗成本的问题具有很大的局限性。近期一篇研究报道, 在 96 例 HBV 相关肝硬化患者中采用替诺福韦酯治疗 5 年后, 有 71 例(74%)患者的肝硬化发生逆转^[3]。但是此类药物治疗的部分应答患者的并发症风险仍然很高, HBsAg 清除和 HBsAg 血清学转化率很低。因此, 新型的抗病毒药物的研发, 以及优化治疗方案使这些患者获益最大是我们亟待解决的问题。

针对我国 HCV 相关肝硬化比例较高、对标准的抗病毒治疗方案应答率高的特点, 可采用国际指南推荐的 PEG-IFN α 联合利巴韦林治疗。有研究显示, 标准的抗病毒治疗使 SVR 率增高, 并且降低了再感染 HCV 的复发率^[4]。但是一旦疾病进展至肝硬化失代偿期, PEG-IFN α 和利巴韦林属禁忌。而对于合并脾功能亢进、门静脉高压, 且难以耐受 IFN 不良反应的患者, 可采用生长因子或者小分子化合物对抗副作用^[5]。尽管新一代的 HCV 特异性靶向治疗药物已经上市, 并且 SVR 率直线升高, 但其耐药问题还是应该引起足够的重视。

除上述的病毒性肝炎患者的抗病毒治疗之外, 还有自身免疫性肝病的免疫抑制治疗, 胆汁淤积性肝硬化的胆管减压治疗, 血色病的静脉切放血术治疗等也应尽早规范地进行。近年来, 其他辅助治疗也可增加 SVR 率, 包括: 非酒精性脂肪性肝炎患者减肥^[6]、酒精性脂肪性肝炎患者戒酒、伴有维生素 D 缺

doi: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.03.037

收稿日期: 2014-07-08; 修回日期: 2014-08-19。

作者简介: 张静雯(1988-), 女, 主要从事终末期肝病的基础及临床研究。

通信作者: 韩英, 电子信箱: hanying@fmmu.edu.cn。

乏者补充维生素 D^[7]、伴有糖尿病患者服用他汀类药物调脂^[8]等。因此,病因治疗可以在一定程度上有效地延缓肝硬化的进展,减少感染等相关并发症,最终提高患者生活质量。

2 门静脉高压及食管胃静脉曲张(esophageal gastric varices, EGV) 出血的治疗

门静脉高压是大多数肝硬化患者出现并发症和高病死率最根本的原因。肝静脉压力梯度(hepatic venous pressure gradient, HVPG)检测是评价肝硬化患者病情、预测愈后和制订治疗方案的重要参考指标。有研究表明, HVPG < 10 mm Hg 的患者在随访4年中有90%不会发展至失代偿期,而 HVPG > 10 mm Hg 的患者肝细胞癌的发病率可达前者的6倍^[9]。

食管静脉曲张是门静脉高压引起的重要并发症,也是最常见的并发症。临床普遍建议,对所有肝硬化患者进行静脉曲张筛查。有研究报道^[10],静脉曲张的发病风险率每年增长7%,每年首次出血率达12%。大量的出血可引起出血性休克、HE等,因此,预防静脉曲张破裂出血十分重要。临床上主要措施是反复内镜下套扎术。之前有学者报道应用非选择性β受体阻滞剂作为一级预防,可减少门静脉高压性胃病出血和内镜套扎术时溃疡出血的医源性死亡风险^[11]。但因其可导致难治性哮喘、呼吸衰竭、房室传导阻滞和严重的低血压而限制了其临床应用。急性静脉曲张破裂出血需要静脉注射血管活性药物(如加压素、生长抑制素、奥曲肽等)来降低门静脉压力,12 h内行内镜下套扎治疗,并应用广谱抗生素治疗5 d。目前认为急诊套扎治疗是最有效的方法,在控制出血方面具有显著优越性。但需要更多的研究进一步比较套扎和药物联合与单用的疗效,以便选择出最佳的治疗方法。

总之,门静脉压力的监测对评估患者疾病状态至关重要,但由于HVPG检测的有创性,且存在取样误差及不同观察者间的偏倚,从而限制了其在临床中的应用,因此EGV的诊断仍依赖于胃镜检查。在将来的研究中,应致力于采用不同作用机制的药物联合血清标志物和影像学等无创诊疗,同时努力将有前景的新型药物投入临床使用。

3 腹水的治疗

肝硬化腹水的一线治疗关键是限盐饮食和口服利尿剂。研究显示,如果教育患者将钠盐摄入量限制为80~120 mmol/d(4.6~6.9 g/d)和口服利尿剂联合治疗会比序贯疗法更加有效^[12]。欧洲指南也倡导,序贯疗法用于首次发生腹水的情况,而联合治疗更适于反复发作腹水的患者^[13]。抗利尿激素V2受体拮抗剂的诞生给肝硬化腹水的患者带来了福音,Abhyankar等^[14]研究证实,选择性的口服抗利尿激素V2受体拮抗剂如托伐普坦的作用是抑制水的重吸收,增加不含电解质的自由水排出,为肝硬化患者和其他高容量性或等容量性低钠血症患者带来了全新治疗选择。同时,国内外多项临床试验为抗利尿激素V2受体拮抗剂的有效性和安全性提供了有力证据,采用沙他伐坦可有效缓解肝硬化患者腹水症状,并且有效地减少了腹腔穿刺术后腹水的复发^[15]。

近期文献报道,降低HVPG可预防腹水的发生,在83例大静脉曲张患者中进行平均53个月的随访发现,采用β受体阻

滞剂如普萘洛尔可以降低HVPG达10%以上,进而预防腹水的发生^[16]。然而,Mandorfer等^[17]研究发现,在肝硬化腹水合并自发性细菌性腹膜炎(spontaneous bacterial peritonitis, SBP)的情况下,β受体阻滞剂会增加患者的血流动力学损害,延长患者的住院时间,增加肝肾综合征(hepatorenal syndrome, HRS)和急性肾损伤的发生率,此时,应考虑停用或不启用β受体阻滞剂。一项前瞻性研究显示,普萘洛尔会缩短顽固性腹水患者的生存率,而在顽固性腹水时服用普萘洛尔将增加导致腹腔穿刺术诱发循环功能障碍的发生率^[18]。因此,如何有效地使用β受体阻滞剂治疗肝硬化引起的腹水尚存在争议。

还有研究者提出,在治疗反复发作或者难治性腹水的患者时,将α肾上腺素能激动剂如甲氧安福林和标准常规治疗联用,优于单独使用常规疗法,并且可提高全身系统的血液动力^[19]。前列腺素抑制剂如非甾体消炎药物可降低肝硬化患者尿钠排泄,诱发氮质血症,甚至可导致肾衰竭,在这种情况下,应避免使用这些药物^[13]。因此,每例患者应密切监测血压和肾功能,对那些顽固性腹水、出现低血压恶化或氮质血症加重的患者,必须仔细权衡各类药物的风险和效益比,达到优化治疗。

4 HRS 的治疗

HRS又称功能性肾衰竭,其特征为自发性少尿或无尿、氮质血症、稀释性低钠血症和低尿钠,但肾却没有重要病理改变,是重症肝病的严重并发症,其发生率占失代偿期肝硬化的50%~70%,一旦发生,治疗困难,存活率很低(<5%)。当肝硬化患者进展为肾功能障碍(I型HRS)时,应当停用所有的利尿剂,必要时考虑行肝移植术,但术后并发症发生率较高。近期与I型HRS有关的药物治疗已取得较理想的效果,除应用白蛋白来增加肾脏灌流量外,还可应用血管收缩药物如特利加压素。一项包括8篇研究共320例患者的荟萃分析,证实特利加压素有高达50%的疗效,逆转HRS比值为7.5^[20]。相比之下,II型HRS起病和进展均较缓慢,但治疗前景依然不乐观,中位生存期约6个月。Sarin等^[21]研究表明,特利加压素联合白蛋白可降低I型HRS的病死率,但对II型HRS无影响。由此可见,未来的研究仍需大规模的随机对照试验,提高药物疗效以利于临床规范治疗。同时,尽力研发治疗II型HRS的有效药物,探究维持免疫功能、减少终末器官衰竭的相关机制。

5 感染的治疗

肝硬化患者免疫力低下,常并发呼吸道、胃肠道、泌尿道等感染而出现相应的症状。感染可导致肝硬化患者的病死率增加4倍且预后极差。据报道,30%的感染患者仅有1个月生存期,还有30%的患者可有1年生存期^[22]。有腹水的患者常并发SBP,是肝硬化的一种严重并发症,发病率颇高。其病原菌一般来源于肠道的革兰氏阴性菌。疑是腹水感染的患者应保证相对广谱的抗生素治疗,直至药敏试验结果出来。一旦诊断SBP应立即首选第三代头孢菌素药物,一项荟萃分析表明,非选择性β受体阻滞剂可降低患者SBP伴有腹水的发生率,这有可能是通过增加肠道蠕动,从而减少细菌易位^[23]。在一项排除了SBP的110例感染者的随机对照试验中,白蛋白表现出对肾和循环系统功能的有益作用,但对生存率没有影响^[24]。

肝硬化腹水患者应谨慎使用质子泵抑制剂,因为可增加并发 SBP 风险的 4.3 倍^[25]。近年来,在高危人群中广泛使用喹诺酮类药物预防 SBP,以及频繁的住院,接触广谱抗生素导致了菌株的变化,出现越来越多的耐药菌,导致病死率升高。为尽量减少细菌耐药性,慎重的做法是限制预防性应用抗生素,尽量缩短抗生素治疗感染的疗程,一旦获知药敏试验结果,即应用窄谱抗生素^[26-27]。可见,肠道微生态失调、细菌易位增加和肝硬化相关的免疫失调与感染密切相关,建立早期诊断的标志物将有助于减少感染的发生率和病死率。

6 HE 的治疗

HE 是肝硬化失代偿阶段最严重的并发症,其 1 年病死率高达 64%。因此要及时、有效的进行治疗。除了要针对病因治疗、祛除诱因外,还要强调营养支持。《中国肝性脑病诊治共识意见(2013 年,重庆)》^[28]推荐 HE 1 级和 2 级患者非蛋白质能量摄入量为 $104.6 \sim 146.4 \text{ kJ} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,蛋白质起始摄入量为 $0.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,之后逐渐增加至 $1.0 \sim 1.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。推荐 HE 3 级和 4 级患者非蛋白质能量摄入量为 $104.6 \sim 146.4 \text{ kJ} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,蛋白质摄入量为 $0.5 \sim 1.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。另外,降低血氨是 HE 治疗的关键。目前主要治疗措施包括:(1)口服不吸收的双糖:乳果糖是美国 FDA 批准用于治疗 HE 的一线药物,可有效改善肝硬化患者的 HE 或轻微型肝性脑病,提高患者的生活质量及改善 HE 患者的生存率。当无法口服时,可采用灌肠给药。另外,乳果糖也是预防复发性 HE 的首选药物,一项随机对照试验表明,不服用乳果糖的患者有 47% 可复发 HE,而服用乳果糖者则降低至 20%^[29]。(2)补充门冬氨酸-鸟氨酸:促进尿素和谷氨酰胺合成,可降低患者的血氨水平,也作为一线治疗药物^[30]。(3)应用抗生素:若将利福昔明与乳果糖联合应用,可有效地使 HE 的复发风险率由 46% 降至 21%^[31]。(4)采用门体静脉分流术:尽管部分 HE 患者有存留的肝功能,但此方法并不适用于所有患者,必要时采用人工肝^[32]。由于 HE 的发病机制相当复杂,单一药物降低血氨的作用有限且伴不良反应,因此应不断探究对不同类型的患者进行不同的诊断评估,以此提高患者生存率。

7 原位肝移植的治疗

对于失代偿期肝硬化,内科常规的保肝和对症治疗不能延长患者生存期,原位肝移植是唯一有效的治疗手段,但受供肝缺乏、费用高昂等因素的限制,须严格评估肝硬化患者的适应证和禁忌证。现常用的评分标准是美国的 MELD 和英国 UKELD 评分细则。

8 人工肝和干细胞的治疗

当患者发展至失代偿肝硬化,甚至肝衰竭的时候,能引起肝脏蛋白质合成功能障碍,血液中白蛋白的含量下降;同时肝脏代谢功能也发生障碍,继而引起胆红素水平上升,内毒素等物质聚集,从而引起肝性昏迷,威胁患者的健康乃至生命。应用人工肝技术可以暂时解决肝脏合成和解毒代谢功能障碍,一定程度上提高患者的生存质量。人工肝又称为人工肝支持系统(artificial liver support system, ALSS)按照其组成和性质分为非生物型和生物型,前者主要包括血浆置换、血液透析、血液滤过、血液灌

流、血浆灌流、血浆滤过透析、白蛋白透析、血浆胆红素吸附、连续性血液净化治疗等方法,发挥肝脏解毒功能,但是并不能补充白蛋白、凝血因子,也不能完全替代肝脏的合成和生物转化功能。虽然人工肝能够有效改善临床症状,但能否降低病死率尚存在争议。而生物型人工肝在临床方面的应用取得了一定的进展,但目前仍处于临床试验阶段,且受到细胞来源和生物反应器的制约。未来人工肝支持系统发展可能提供不同新吸附剂的组合,如枸橼酸抗凝剂和不可逆转的损坏白蛋白的替代物^[33]。

干细胞是一类具有自我复制更新、增殖和多向分化潜能的细胞,它为终末期肝病的治疗带来了新的前景。目前试验和临床研究中应用最多的是骨髓间充质干细胞(bone mesenchymal stromal cells, BMSC)。BMSC 移植的临床前研究明确了一系列相关干细胞介导的治疗作用,包括干细胞转分化和融合,干细胞增殖旁分泌的刺激,抑制活化的肝星状细胞,增强纤维蛋白溶解基质金属蛋白酶活性和再生的新生血管再生肝脏的机制。研究报道, BMSC 作为一项有前景的治疗方法,输入 Child-Pugh B 和 C 级的肝硬化患者体内后,不仅改善肝功能和临床症状,同时提高了安全性和有效性^[34]。干细胞对整个医学研究领域发展具有重要意义,尽管干细胞生物学已开始在各种系统疾病的临床试验中得到应用,并取得了可喜的初步研究成果。然而,作为一种新的治疗手段,确切的作用机制尚未完全阐明,仍然有许多问题悬而未决。如:(1)如何标准化采集、纯化、鉴定、扩增 BMSC;(2) BMSC 直接移植和体外诱导分化后移植治疗肝硬化的优劣及其各自的适应证和禁忌证;(3)失代偿肝硬化时,机体内环境(如高胆红素血症、内毒素血症、免疫状态)对 BMSC 体内分化有何影响;(4) BMSC 具有向肿瘤细胞分化的潜能,移植到体内,是否会导致肝癌的发生?目前尚无确切结论。

9 总结与展望

对于肝硬化患者应提倡早发现早预防早治疗,防止疾病进展,避免临床失代偿性并发症的出现。尤其对于很多肝硬化患者来说,传统药物治疗是肝硬化治疗的基石,新制剂的出现及新方法、新理念提出为肝硬化患者的治疗带来更多的选择。21 世纪面临的新挑战是在其应用受限的情况下,如何快速有效的治疗肝硬化。干细胞治疗肝硬化的巨大潜力使其成为众多研究的热点,其蕴含的广阔的临床应用前景也将鼓励学者不断探索,但未来仍需不断地进行多中心、大样本、随机对照的临床试验研究,才能为肝硬化的治疗选择提供更多的依据。

参考文献:

- [1] HYTIROGLOU P, SNOVER DC, ALVES V, et al. Beyond "cirrhosis": a proposal from the International Liver Pathology Study Group [J]. *Am J Clin Pathol*, 2012, 137(1): 5-9.
- [2] MANOLAKOPOULOS S, TRIANTOS C, THEODOROPOULOS J, et al. Antiviral therapy reduces portal pressure in patients with cirrhosis due to HBeAg-negative chronic hepatitis B and significant portal hypertension [J]. *J Hepatol*, 2009, 51(3): 468-474.
- [3] MARCELLIN P, GANE E, BUTI M, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study [J]. *Lancet*, 2013, 381(9865): 468-475.
- [4] MORGAN TR, GHANY MG, KIM HY, et al. Outcome of sustained

- virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C [J]. *Hepatology*, 2010, 52(3): 833–844.
- [5] ZHANG Y, WEI X, JIA ZS. Grading antiviral therapy in HCV – infected cirrhotic patients [J]. *J Clin Hepatol*, 2013, 29(2): 93–96. (in Chinese)
张颖, 魏欣, 贾战生. 丙型肝炎各级肝硬化患者的抗病毒治疗策略 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2013, 29(2): 93–96.
- [6] CHARLTON MR, POCKROS PJ, HARRISON SA. Impact of obesity on treatment of chronic hepatitis C [J]. *Hepatology*, 2006, 43(6): 1177–1186.
- [7] CHOLONGITAS E, THEOCHARIDOU E, GOULIS J, et al. Review article: the extra – skeletal effects of vitamin D in chronic hepatitis C infection [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012, 35(6): 634–646.
- [8] RAO GA, PANDYA PK. Statin therapy improves sustained virologic response among diabetic patients with chronic hepatitis C [J]. *Gastroenterology*, 2011, 140(1): 144–152.
- [9] RIPOLL C, GROSZMANN RJ, GARCIA – TSAO G, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts development of hepatocellular carcinoma independently of severity of cirrhosis [J]. *J Hepatol*, 2009, 50(5): 923–928.
- [10] GARCIA – TSAO G, BOSCH J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(9): 823–832.
- [11] BURROUGHS AK, TSOCHATZIS EA, TRIANTOS C. Primary prevention of variceal haemorrhage: a pharmacological approach [J]. *J Hepatol*, 2010, 52(6): 946–948.
- [12] ANGELI P, FASOLATO S, MAZZA E, et al. Combined versus sequential diuretic treatment of ascites in non – azotaemic patients with cirrhosis: results of an open randomised clinical trial [J]. *Gut*, 2010, 59(1): 98–104.
- [13] EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis [J]. *J Hepatol*, 2010, 53(3): 397–417.
- [14] ABHYANKAR A, ROBSON SC, TAPPER EB, et al. Letter in response to the recently published review: hyponatremia in cirrhosis and end – stage liver disease – treatment with the vasopressin v2 – receptor antagonist tolvaptan [J]. *Dig Dis Sci*, 2013, 58(3): 889–890.
- [15] WONG F, WATSON H, GERBES A, et al. Satavaptan for the management of ascites in cirrhosis: efficacy and safety across the spectrum of ascites severity [J]. *Gut*, 2012, 61(1): 108–116.
- [16] HERNANDEZ – GEA V, ARACIL C, COLOMO A, et al. Development of ascites in compensated cirrhosis with severe portal hypertension treated with beta – blockers [J]. *Am J Gastroenterol*, 2012, 107(3): 418–427.
- [17] MANDORFER M, BOTA S, SCHWABL P, et al. Nonselective beta blockers increase risk for hepatorenal syndrome and death in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis [J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(7): 1680–1690.
- [18] SENZOLO M, NADAL E, CHOLONGITAS E, et al. Is hydrophobia necessary for the hepatologist prescribing nonselective beta – blockers in cirrhosis? [J]. *Hepatology*, 2011, 53(6): 2149–2150.
- [19] SINGH V, DHUNGANA SP, SINGH B, et al. Midodrine in patients with cirrhosis and refractory or recurrent ascites: a randomized pilot study [J]. *J Hepatol*, 2012, 56(2): 348–354.
- [20] DOBRE M, DEMIRJIAN S, SEHGAL AR, et al. Terlipressin in hepatorenal syndrome: a systematic review and meta – analysis [J]. *Int Urol Nephrol*, 2011, 43(1): 175–184.
- [21] SARIN SK, SHARMA P. Terlipressin: an asset for hepatologists! [J]. *Hepatology*, 2011, 54(2): 724–748.
- [22] 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.
- [23] SENZOLO M, CHOLONGITAS E, BURRA P, et al. beta – Blockers protect against spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a meta – analysis [J]. *Liver Int*, 2009, 29(8): 1189–1193.
- [24] GUEVARA M, TERRA C, NAZAR A, et al. Albumin for bacterial infections other than spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. A randomized, controlled study [J]. *J Hepatol*, 2012, 57(4): 759–765.
- [25] BAJAJ JS, ANANTHAKRISHNAN AN, HAFEEZULLAH M, et al. Clostridium difficile is associated with poor outcomes in patients with cirrhosis: a national and tertiary center perspective [J]. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105(1): 106–113.
- [26] ARIZA X, CASTELLOTE J, LORA – TAMAYO J, et al. Risk factors for resistance to ceftriaxone and its impact on mortality in community, healthcare and nosocomial spontaneous bacterial peritonitis [J]. *J Hepatol*, 2012, 56(4): 825–832.
- [27] FERNANDEZ J, ACEVEDO J, CASTRO M, et al. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: a prospective study [J]. *Hepatology*, 2012, 55(5): 1551–1561.
- [28] Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Chinese consensus on the diagnosis and treatment of hepatic encephalopathy (2013, Chongqing) [J]. *Chin J Dig*, 2013, 33(9): 581–592. (in Chinese)
中华医学会消化病学分会, 中华医学会肝病学会分会. 中国肝性脑病诊治共识意见 (2013, 重庆) [J]. *中华消化杂志*, 2013, 33(9): 581–592.
- [29] SHARMA BC, SHARMA P, AGRAWAL A, et al. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy: an open – label randomized controlled trial of lactulose versus placebo [J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(3): 885–891.
- [30] BAI M, YANG Z, QI X, et al. l – ornithine – l – aspartate for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a meta – analysis of randomized controlled trials [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 28(5): 783–792.
- [31] BASS NM, MULLEN KD, SANYAL A, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(12): 1071–1081.
- [32] LU LG, LI ZH. Recent research on liver fibrosis and cirrhosis [J]. *J Clin Hepatol*, 2013, 29(5): 321–323. (in Chinese)
陆培根, 李郑红. 肝纤维化及肝硬化研究近况 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2013, 29(5): 321–323.
- [33] FAYBIK P, KRENN CG. Extracorporeal liver support [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2013, 19(2): 149–153.
- [34] VAINSHTEIN JM, KABARRITI R, MEHTA KJ, et al. Bone marrow – derived stromal cell therapy in cirrhosis: clinical evidence, cellular mechanisms, and implications for the treatment of hepatocellular carcinoma [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 89(4): 786–803.

引证本文: ZHANG JW, SHI YQ, HAN Y. Progress in treatment of liver cirrhosis [J]. *J Clin Hepatol*, 2015, 31(3): 465–468. (in Chinese)

张静雯, 时永全, 韩英. 肝硬化的治疗进展 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2015, 31(3): 465–468.

(本文编辑: 王亚南)