

版权声明

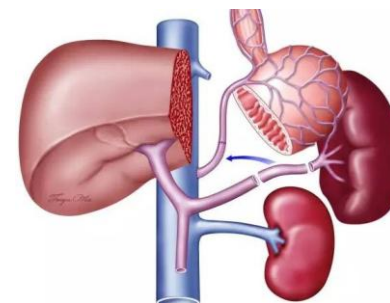
本网受著作权人委托，在此严正声明：披露演讲内容目的在于传递交流学术思想，并不代表本网赞同其观点和对其真实性负责。未经本网授权，禁止任何媒体、网站或个人在未经本网书面授权的情况下违法转载、摘编、翻录或其它形式使用本网公开披露的演讲内容。违反上述声明者，本网将追究其相关法律责任。刊播后如有作品内容、版权和其它问题请联系010-68479567。

肝硬化诊治研究难点与精准

黄加权

华中科技大学同济医学院附属同济医院感染科

30 Jun , 2016



肝硬化概念革新

	过去	现在
病因分类	Not emphasis on etiology 不强调病因（ 共性特征、 机制与预后 ）	Emphasis on etiology 病因不同， 病理特征及机制亦有差异
病情变化	Single disease entity 单一终末期疾病	Distinct clinical prognostic stages 多个临床亚期的后期肝病， 并非全是终末期
	Static –stage 静止不变	Dynamic-stage 进展或消退变化（ 组织学、 血流动力学、 生化学 ）
治疗结局	Irreversible 不可逆	Regression 可逆性

- 过去200年来认为：肝硬化是多种慢性肝病的
共性终末期病变；
- 近年诊断/治疗进展：改变了肝治疗进展，改变
了肝硬化自然史及其概念内涵。

Beyond “Cirrhosis”

A Proposal From the International Liver Pathology Study Group

Prodromos Hytioglou, MD,¹ Dale C. Snover, MD,² Venancio Alves, MD,³ Charles Balabaud, MD,⁴ Prithi S. Bhathal, MD,⁵ Paulette Bioulac-Sage, MD,⁶ James M. Crawford, MD,⁷ Amar P. Dhillon, MD,⁸ Linda Ferrell, MD,⁹ Maria Guido, MD,¹⁰ Yasumi Nakanuma, MD,¹¹ Valerie Paradis, MD,¹² Alberto Quaglia, MD,¹³ Neil D. Theise, MD,¹⁴ Swan N. Thung, MD,¹⁵ Wilson M.S. Tsui, MD,¹⁶ and Dirk J. van Leeuwen, MD¹⁷

Key Words: Cirrhosis; Classification; Disease; Liver; Nomenclature; Regression; Stage

DOI: 10.1308/AJCP212CHTAP81MP

肝硬化概念革新

	过去	现在
病因分类	Not emphasis on etiology 不强调病因（ 共性特征、 机制与预后 ）	Emphasis on etiology 病因不同，病理特征及机制亦有差异
病情变化	Single disease entity 单一终末期疾病	Distinct clinical prognostic stages 多个临床亚期的后期肝病，并非全是终末期
	Static –stage 静止不变	Dynamic-stage 进展或消退变化（ 组织学、血流动力学、生化学 ）
治疗结局	Irreversible 不可逆	Regression 可逆性

- 过去200年来认为：肝硬化是多种慢性肝病的
共性终末期病变；
- 近年诊断/治疗进展：改变了肝硬化治疗进展，
改变了肝硬化自然史及其概念内涵。

Beyond “Cirrhosis”

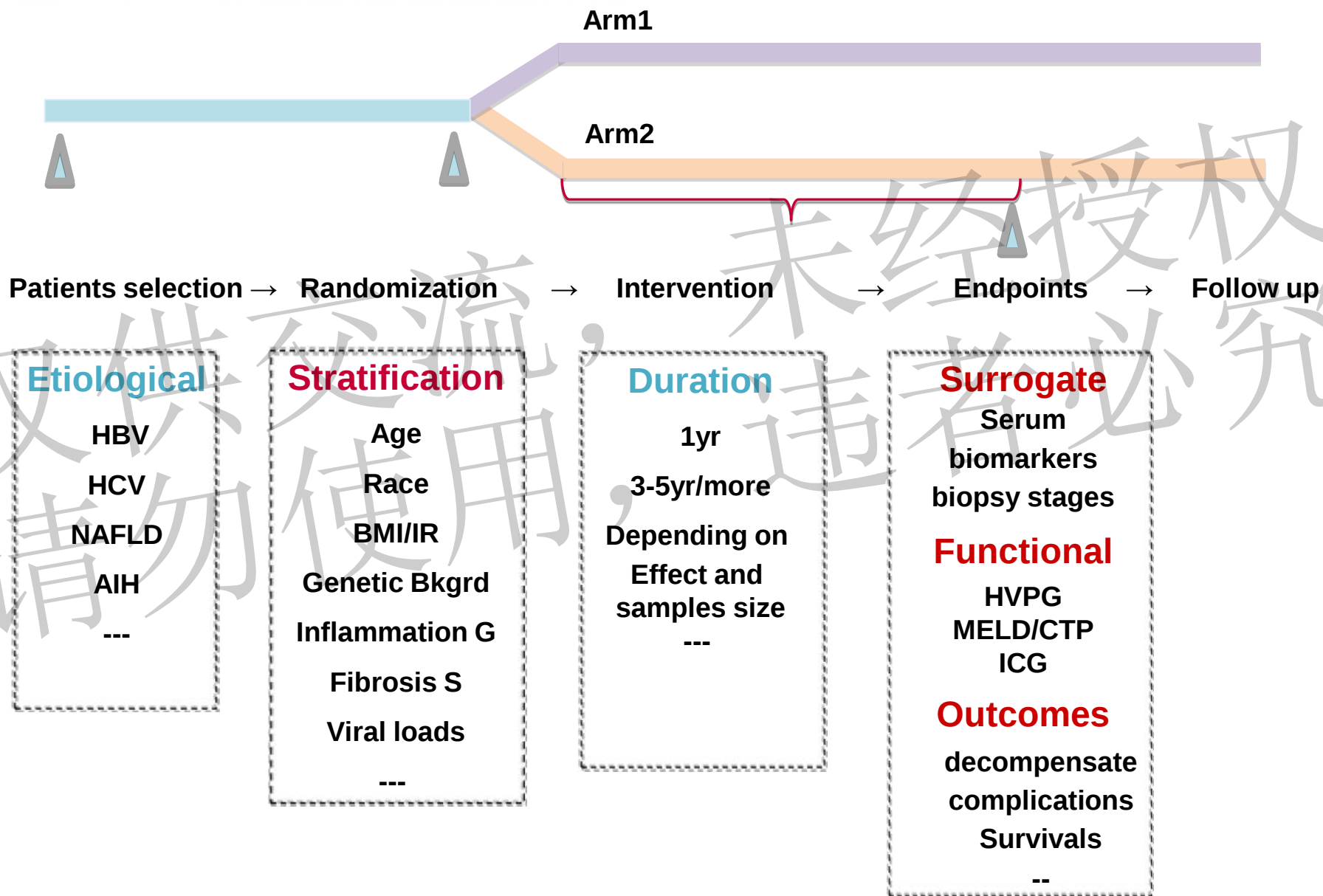
A Proposal From the International Liver Pathology Study Group

Prodromos Hytioglou, MD,¹ Dale C. Snover, MD,² Venancio Alves, MD,³ Charles Balabaud, MD,⁴ Prithi S. Bhathal, MD,⁵ Paulette Bioulac-Sage, MD,⁶ James M. Crawford, MD,⁷ Amar P. Dhillon, MD,⁸ Linda Ferrell, MD,⁹ Maria Guido, MD,¹⁰ Yasumi Nakanuma, MD,¹¹ Valerie Paradis, MD,¹² Alberto Quaglia, MD,¹³ Neil D. Theise, MD,¹⁴ Swan N. Thung, MD,¹⁵ Wilson M.S. Tsui, MD,¹⁶ and Dirk J. van Leeuwen, MD¹⁷

Key Words: Cirrhosis; Classification; Disease; Liver; Nomenclature; Regression; Stage

DOI: 10.1308/AJCP212CHTAP8TMP

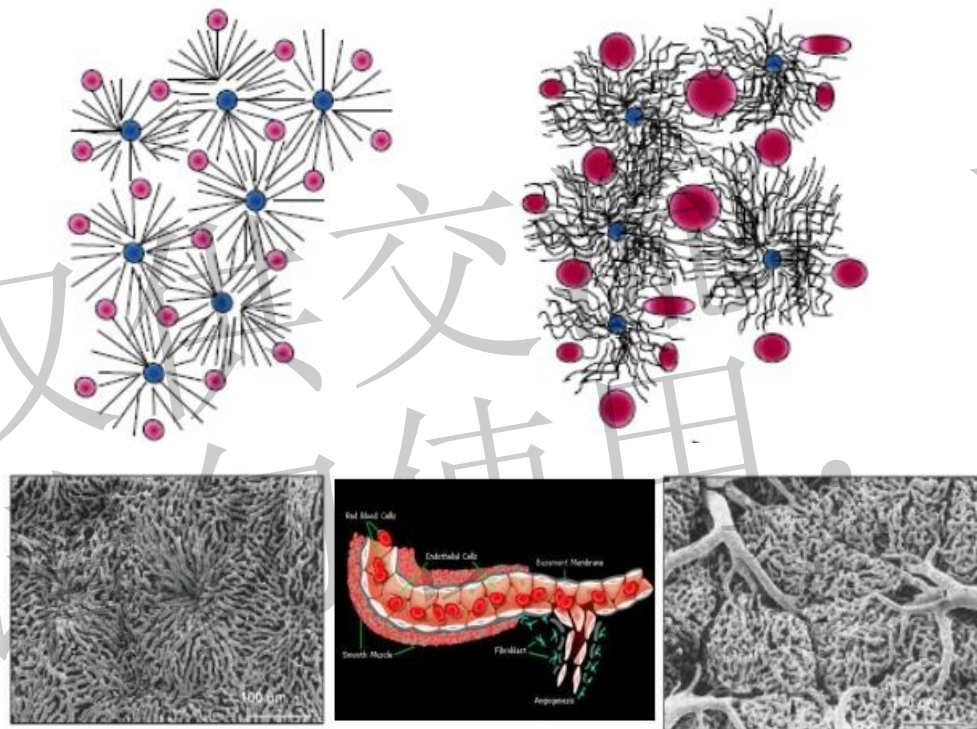
难点1 疾病分层与进展评估



难点2 难治性肝纤维化—血管新生

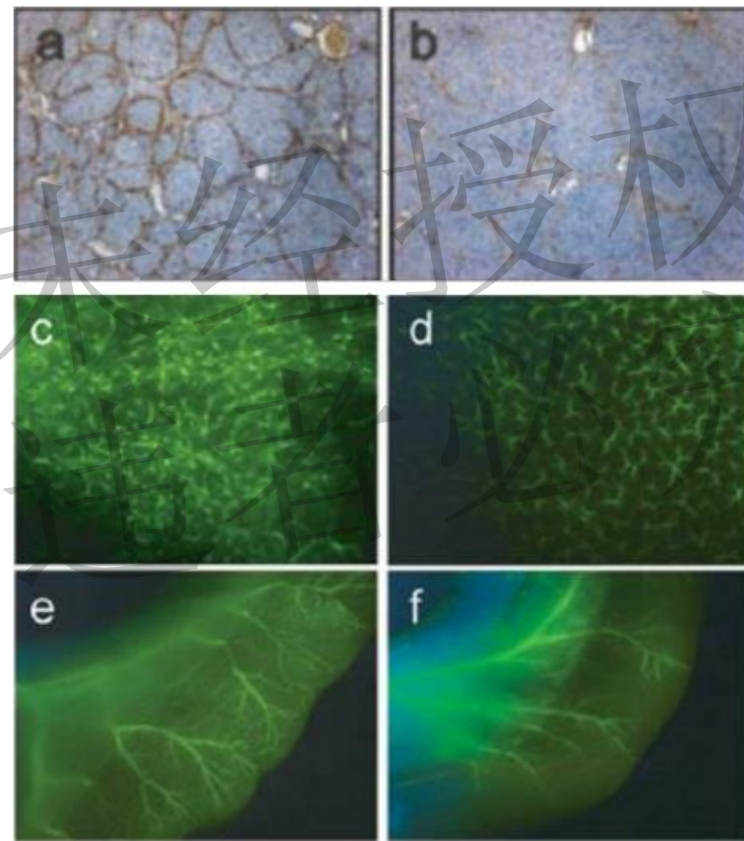
正常肝脏

肝硬化



Model

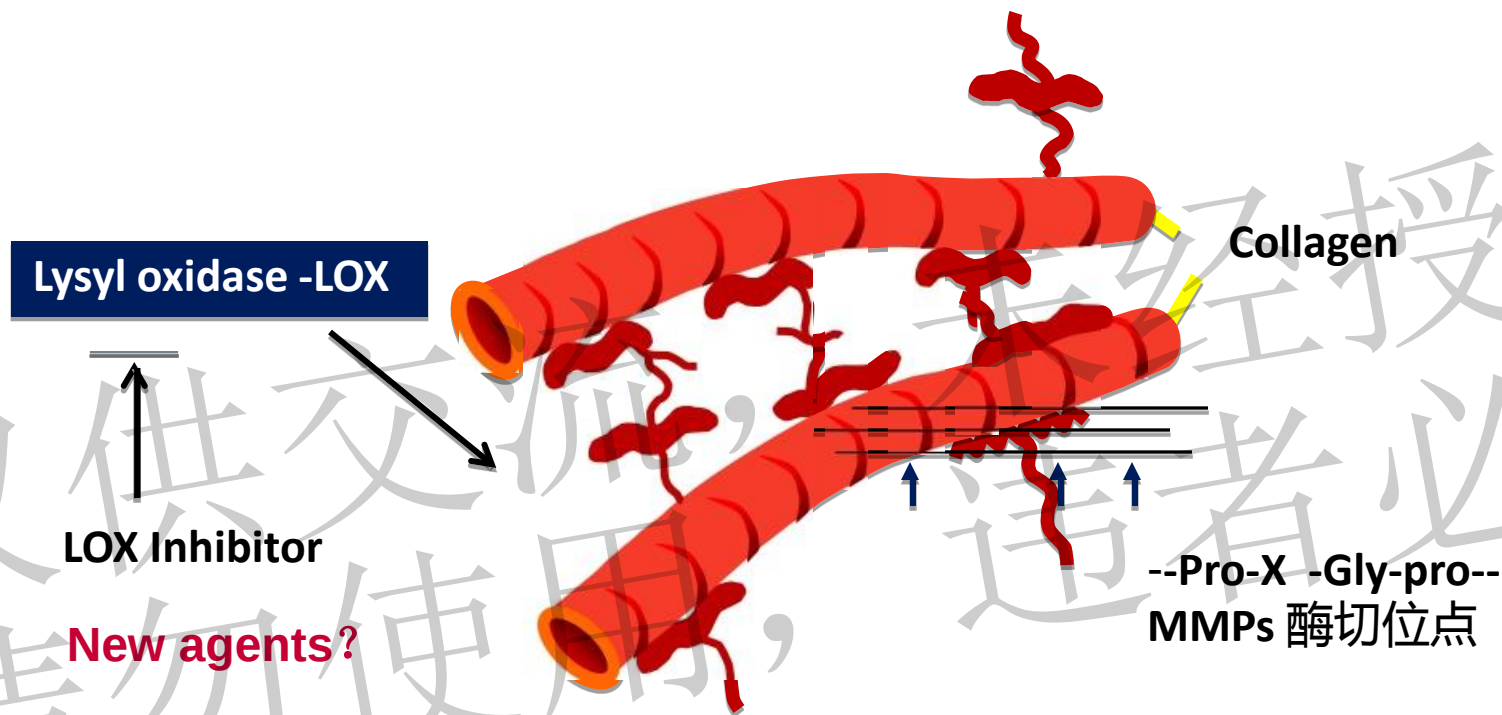
Sunitinib



血管新生贯穿肝硬化发生发展之始终

抑制血管新生能减轻肝硬化？

难点2 难治性肝纤维化—胶原交联



LOX(赖氨酸氧化酶) 促进赖氨酸残基、decorin等在胶原分子间交联，形成难降解性胶原。

LOX抑制剂可促进肝纤维化降解。

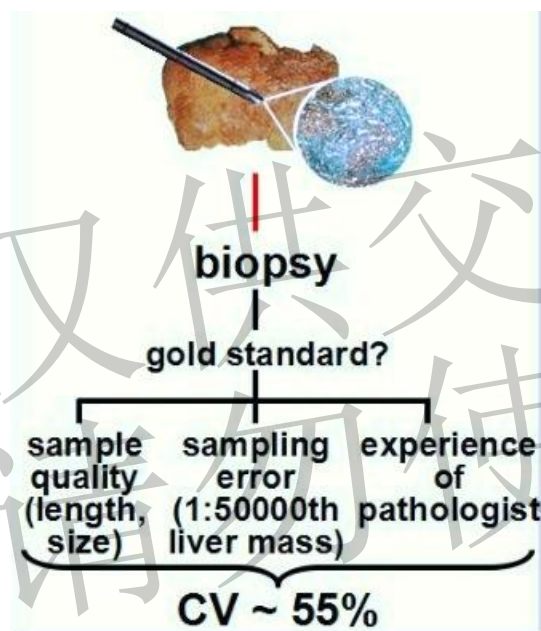
MMPs(基质金属蛋白酶) 根据胶原氨基酸序列的酶切位点降解胶原，过度交联可使酶切位点封闭，产生MMP抵抗。

难点3 终点评价--指标与方法

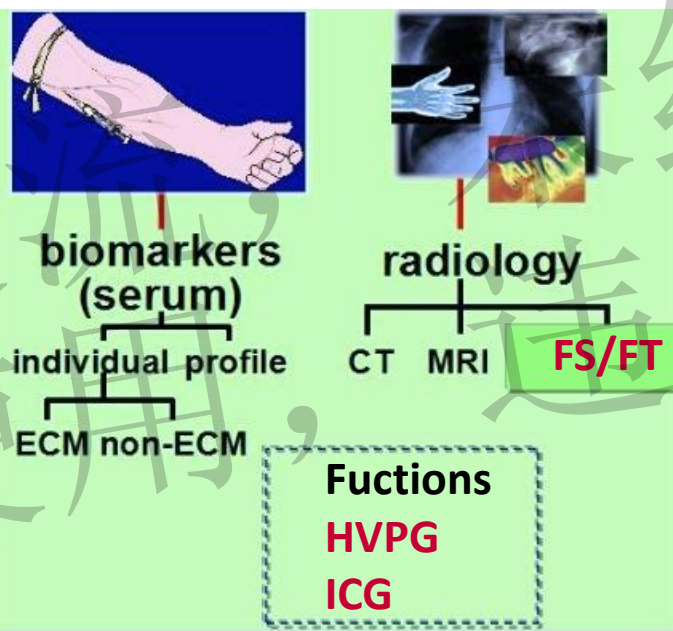
Surrogates /Soft Endpoints

Invasive

Non-invasive



有创性
样本误差



敏感性?
特异性?

Hard Endpoints Outcomes

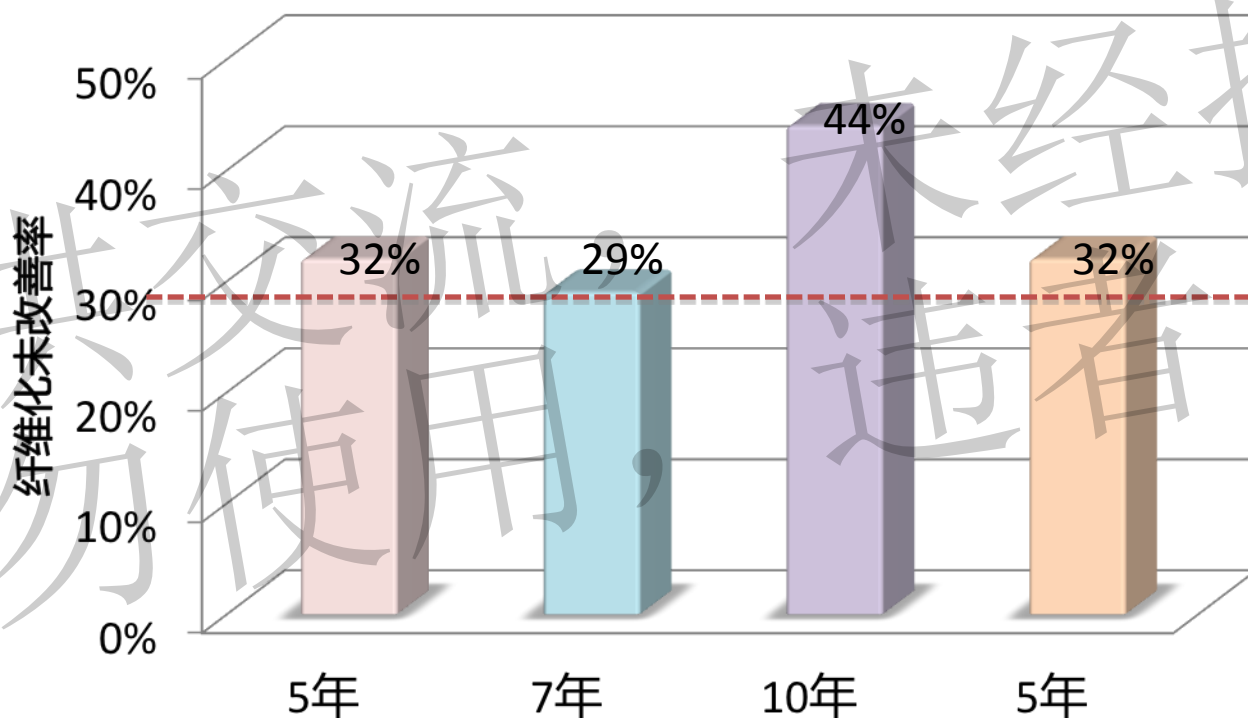
Decompensated
Complications
HCC
Gov/Bov
Ascites
HE



疗程
样本量/合并用药

难点4 抗肝纤维化均是部分有效，联用以提高疗效？

- 即使延长NAs抗病毒，仍有约1/3 患者肝纤维化未能改善



替比夫定¹
基线Ishak评分≥3

恩替卡韦^{2, 3}
基线Ishak评分≥3

拉米夫定³
基线Ishak评分≥4

替诺福韦⁴
基线Ishak评分≥4

1. 2011AASLD 壁报； 2. Hepatology 2010,52(3)； 3. 许蓓 等. 中华传染病杂志2010,28: 656； 4 Lancet 2013,381:468



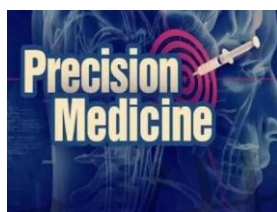
未经授权
违者必究
仅供交流，
请勿商用。

精准医疗

2015年1月

奥巴马提出

“精准医疗计划”
癌症“登月计划”



2011年

美国医学界首次提出
“精准医学”概念



2015年3月

我国首次召开精准医学
战略专家会议



中国版“精准医疗计划”
酝酿形成中

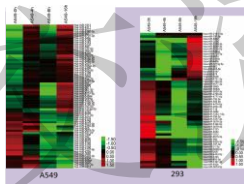
精准医疗

概念

根据患者的临床信息和人群队列信息，应用现代遗传技术、分子影像技术、生物信息技术，结合患者的生活环境和方式，实现精准的疾病分类和诊断，制订个体化的疾病预防和治疗方案。



基因组数据



蛋白组数据

其他组学数据：
转录组
代谢组



家族遗传史
基因图谱



既往病史
电子病历数据



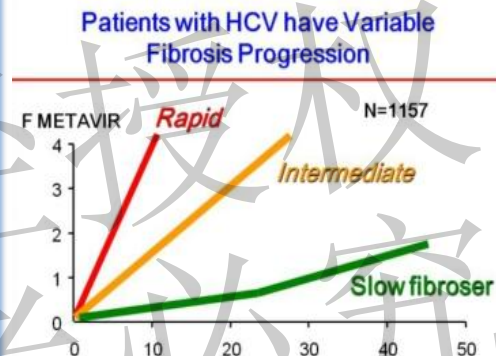
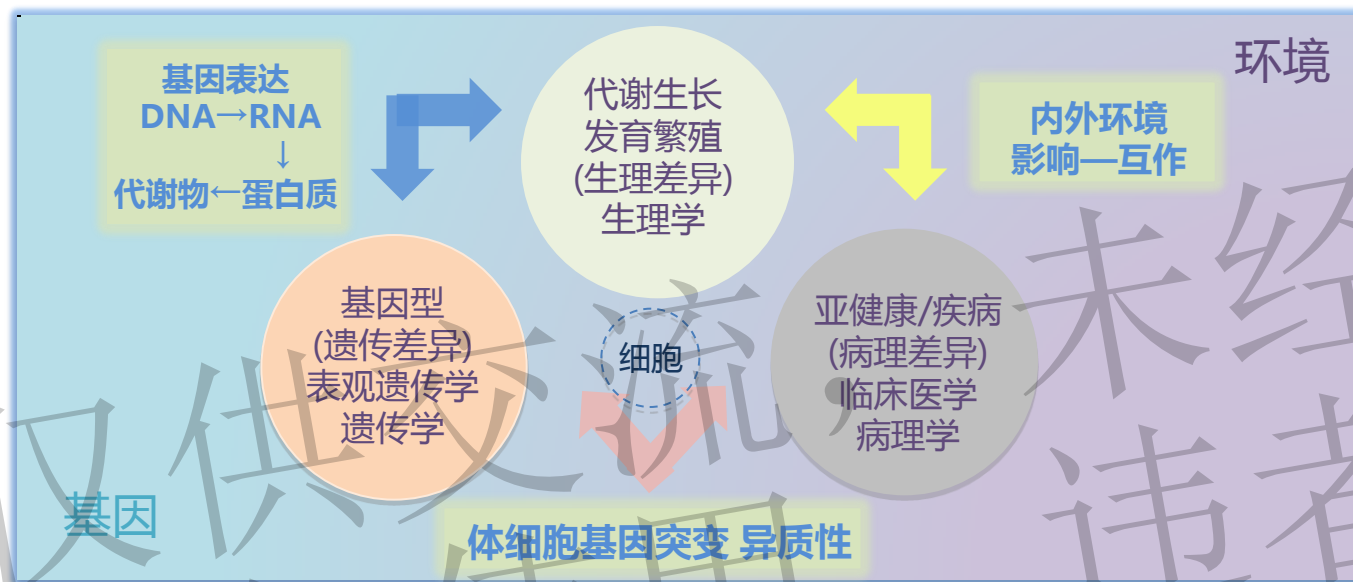
生活环境
行为习惯
--

BIG
DATA

医学模式转变

Experience → Standard → Stratification → Personalized

临床研究的精准分层取决于疾病的异质性



- 疾病是基因与环境之间相互影响的复杂综合表现，存在异质性；
- 多因素多环节病理的肝硬化更具异质性多样性；
- 疾病治疗需要“精准医学”；
- 肝硬化临床研究同样更需要“精准医学”。

精准医学的肝硬化分层因素

1. Etiological Factors

HBV/HCV genotypes

Viral Loads

Wild / mutations

2. Fibrotic Stages & Inflammatory Grades

Early vs. Advance fibrosis

Quiescent vs. Active

3. Host Progression Risks

Genetic/ metabolic backgrounds — **Not fully understood!!**

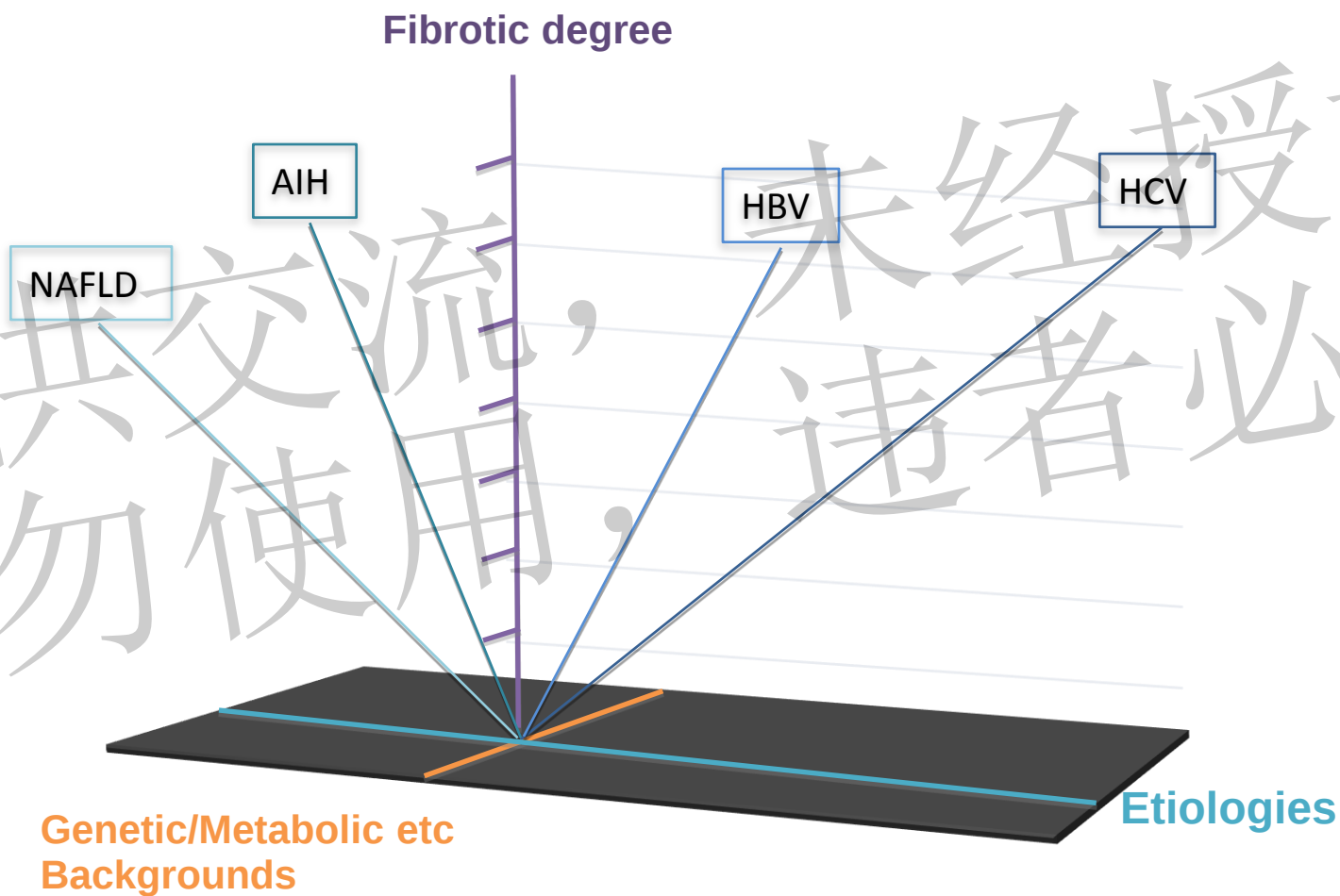
HCV--IL28B, HBV--TNF- 1,NAFLD-- PNPLA3

Environmental factor: alcohol , coffee, immune etc

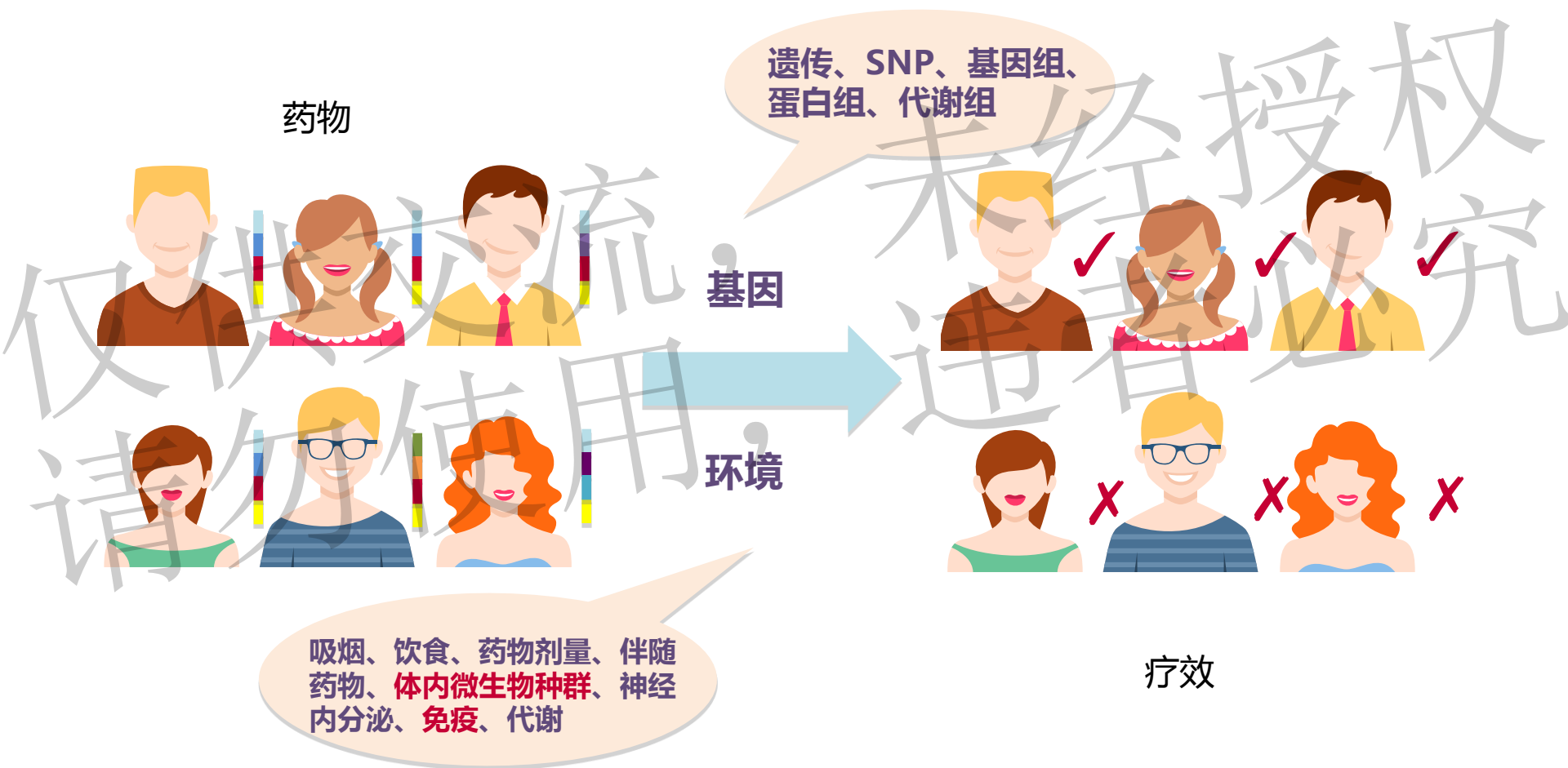
Age, genders etc

Lifestyles

精准医学的肝硬化分层因素



个体化治疗的科学依据—药物安全性和有效性的差异



百人一药（化疗）、千人一烧（放疗）、万人一刀（手术）

1. 病因分类 -- 认识特点 病因祛除

推荐意见 8: 抗炎保肝药物的药理作用存在差异,各有特点,值得进一步研究。应结合各种病因肝脏炎症的特点和不同药物的功能特性进行适当选择

指南与共识

肝脏炎症及其防治专家共识

中华医学会感染病学分会、肝脏炎症及其防治专家共识专家委员会

关键词: 肝疾病; 炎症

Keywords: liver diseases; inflammation

文章编号: 1005-2194(2014)02-0352-11 中国分类号: R575.1 文献标志码: A

病因不同,肝纤维化机制不同

药物靶标可能也不一样

不同治疗方法与药物?

肝纤维化/肝硬化

抑制/清除
HBV

清除
HCV

驱虫

免疫抑制

抗炎

HBV

HCV

Sj

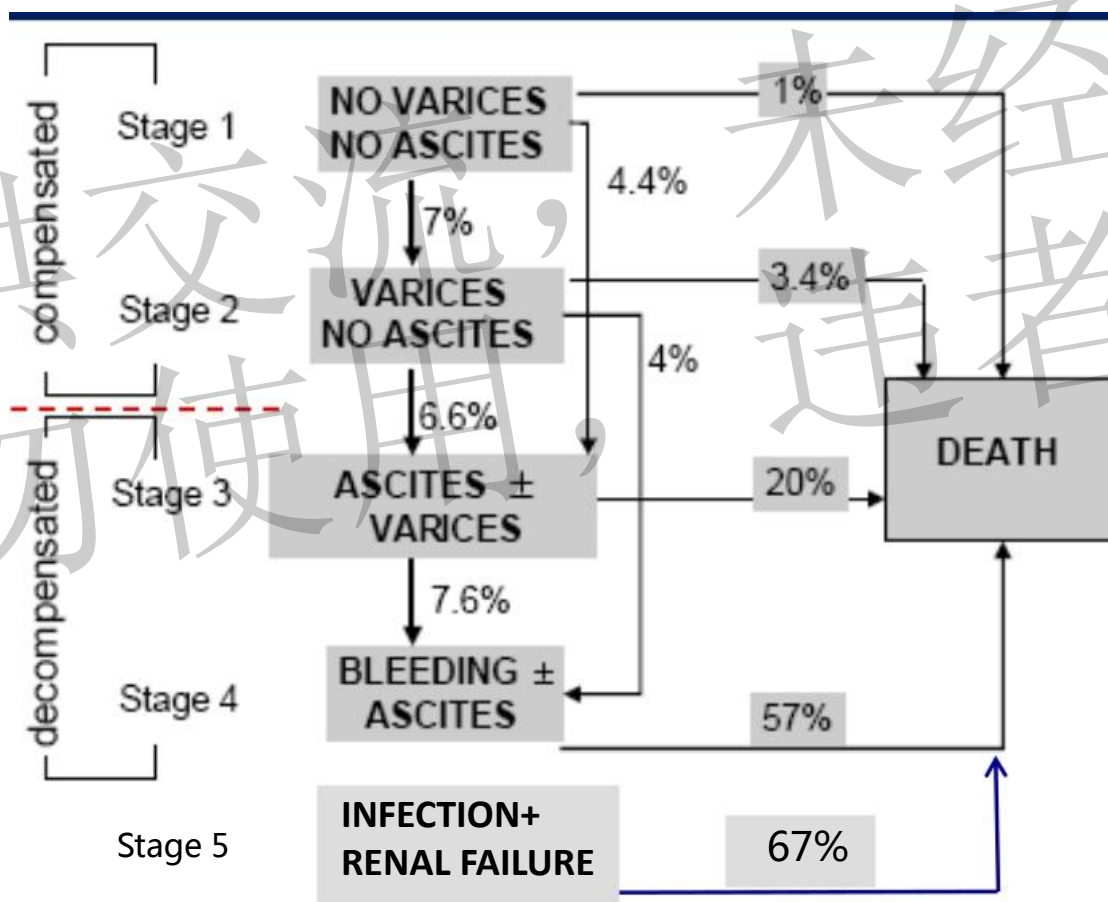
AIH

NAFLD

Etiologies

2. 程度分期 -- 临床分期 按需治疗

- 临床分期: 根据有无静脉曲张、腹水、出血及感染等，将肝硬化分为5个亚期，且不同亚期预后差异明显



2. 程度分期 –评价指标 分期治疗

- 病理改变、门静脉压力（HVPG）--决定肝硬化病情程度分期的主要因素

Histological	F1-F3		F4 (Cirrhosis)	
Clinical	Non-cirrhotic	Compensated	Compensated	Decompensated
Symptoms	None	None (no varices)	None (varices present)	Ascites, VH, Encephalopathy
Sub-stage	-	Stage 1	Stage 2	Stages 3 and 4
Hemodynamic (HVPG, mmHg)	>6	>10	>12	
Biological	Fibrogenesis and Angiogenesis	Scar and X-linking	Thick (acellular) scar and nodules	Insoluble scar

Now There Are Many (Stages) Where Before There Was One: In Search of a Pathophysiological Classification of Cirrhosis

Guadalupe García-Tsao,¹ Scott Friedman,² John Iredale,³ and Massimo Pinzani⁴

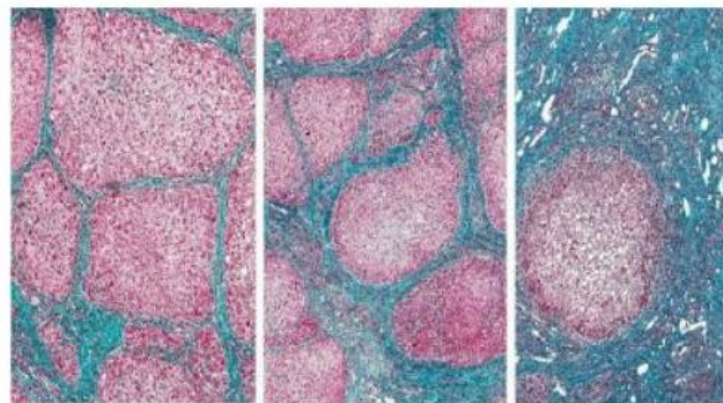
2. 程度分期 – 病理分期 预后判断

- 根据纤维间隔等分为4-5个亚期，亚期与病情程度、治疗逆转等明显相关

Appearance	ISHAK	METAVIR	Appearance
	0	F0	
	1	F1	
	2	F2	
	3		
	4	F3	
	5		
	6	F4	

Figure 2 Ishak and METAVIR scoring system for fibrosis.

对于确定肝硬化的病理，根据纤维间隔厚度与结节数量，再分为3个亚期



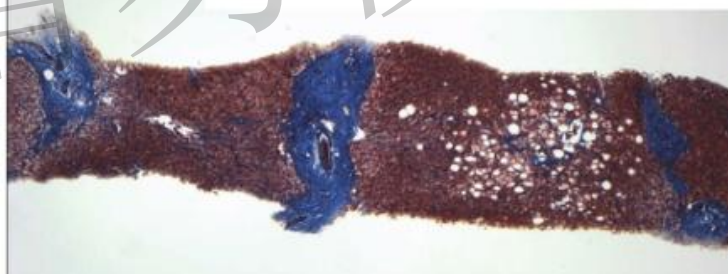
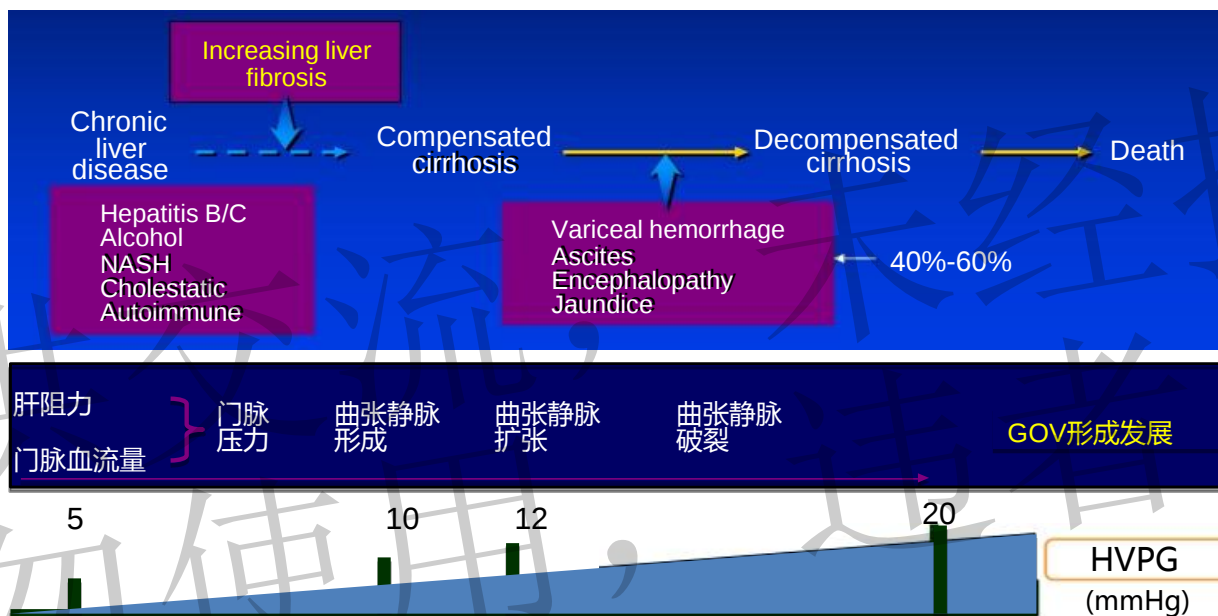
F6/4S-A

F6/4S-B

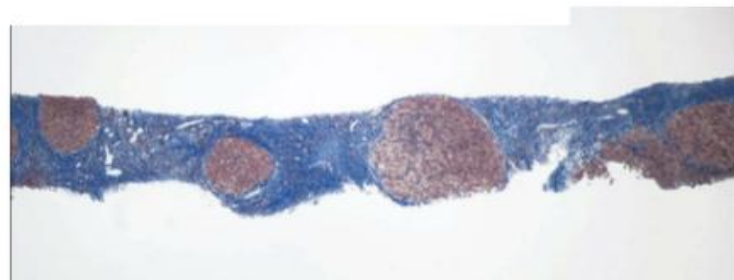
F6/4S-C

2. 程度分期 --门脉压力 指标预测

□ 病理改变决定肝硬化门脉压力，门脉压力影响临床表现与预后



- HVP 6mmHg, 非 CSPH
- 纤维面积约10%
- 纤维间隔菲薄(<1mm); 多个大结节(>1mm)



- HVP 28mmHg, CSPH
- 纤维面积约46%
- 纤维间隔宽大(>1mm), 多个小结节(<1mm)

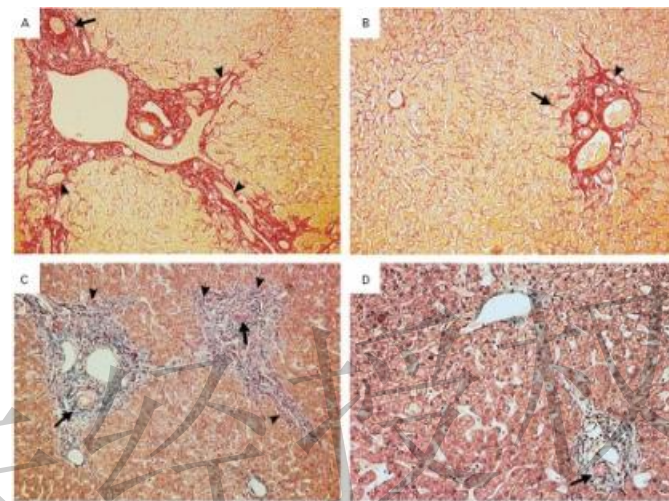
3. 治疗逆转

□ 肝硬化失代偿期 $\longrightarrow$ 代偿期

临床表现评价

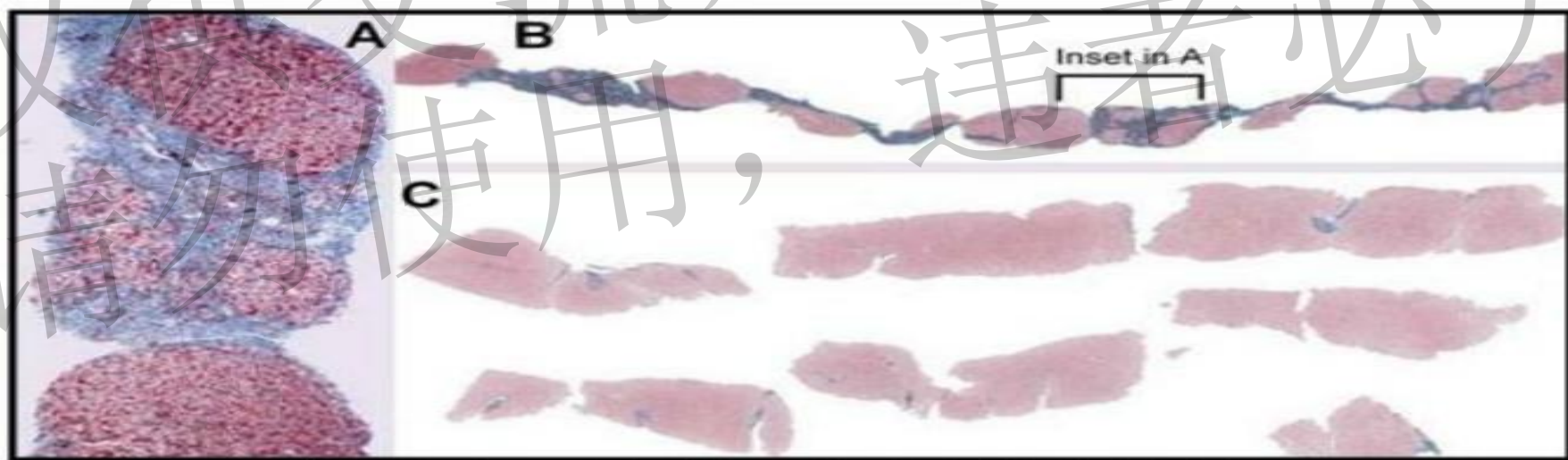
□ 肝硬化 $\longrightarrow$ 非肝硬化

组织病理学评价



The New England Journal of Medicine

REGRESSION OF LIVER FIBROSIS AFTER BILIARY DRAINAGE IN PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS AND STENOSIS OF THE COMMON BILE DUCT



Wanless IR et al, Arch Pathol Lab Med 2000;124:1599

不仅肝纤维化可逆，肝硬化也是可逆的

乙肝肝硬化治疗的不同建议

何时开始治疗肝硬化？

TREAT NOW

TREAT NOW OR
MONITOR?

MONITOR
& TREAT UNTIL
INDICATED

Risk of Cirrhosis, Liver Failure and HCC

Cirrhosis	HBV DNA	ALT	HBeAg
	+/- (2000/20)	H/N	+/-
Compensate	Y/?	Y/Y	Y/Y
Decompensate	Y/?	Y/Y	Y/Y

PRACTICE GUIDELINE

AASLD Guidelines for Treatment of Chronic Hepatitis B

Norah A. Terrault,¹ Natalie H. Bzowej,² Kyong-Mi Chang,³ Jessica P. Hwang,⁴ Maureen M. Jonas,⁵ and M. Hassan Murad⁶

Management of Adults With Cirrhosis and Low-Level Viremia

Recommendations

7A. The AASLD suggests that adults with compensated cirrhosis and low levels of viremia (<2,000 IU/mL) be treated with antiviral therapy to reduce the risk of decompensation, regardless of ALT level.

Quality/Certainly of Evidence: Very Low
Strength of Recommendation: Conditional

7B. The AASLD recommends that HBsAg-positive adults with decompensated cirrhosis be treated with antiviral therapy indefinitely regardless of HBV DNA level, HBeAg status, or ALT level to decrease risk of worsening liver-related complications.

Quality/Certainly of Evidence: Moderate
Strength of Recommendation: Strong

GUIDELINES FOR THE PREVENTION, CARE AND TREATMENT OF PERSONS WITH CHRONIC HEPATITIS B INFECTION

MARCH 2015



CHAPTER 5: WHO TO TREAT AND WHO NOT TO TREAT IN PERSONS WITH CHRONIC HEPATITIS B

Who to treat

- **As a priority**, all adults, adolescents and children with CHB and clinical evidence of compensated or decompensated cirrhosis (or cirrhosis based on APRI score >2 in adults) should be treated, regardless of ALT levels, HBeAg status or HBV DNA levels. (*Strong recommendation, moderate quality of evidence*)
- Treatment is recommended for adults with CHB who do not have clinical evidence of cirrhosis (or based on APRI score ≤ 2 in adults), but are aged more than 30 years (in particular), **and** have persistently abnormal ALT levels **and** evidence of high-level HBV replication (HBV DNA $>20\,000$ IU/mL), regardless of HBeAg status. (*Strong recommendation, moderate quality of evidence*)
 - › *Where HBV DNA testing is not available:* Treatment may be considered based on persistently abnormal ALT levels alone, regardless of HBeAg status. (*Conditional recommendation, low quality of evidence*)

临床治疗—同病异治，异病同治与精准

□ 中医药治疗肝纤维化肝硬化积累深厚

✓ 抗肝纤维化中药产品

扶正化瘀片/胶囊胶囊

(慢乙肝肝纤维化逆转率52%)

复方鳖甲软肝片

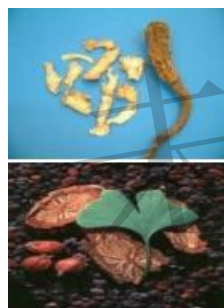
✓ 肝纤维化中西医结合诊疗指南

基本病机——正虚血瘀

常见证候——肝肾阴虚

湿热内蕴

肝郁脾虚



经验方



产品

· 诊疗指南 ·

肝纤维化中西医结合诊疗指南

中国中西医结合学会肝病专业委员会
2006年8月24日通过

【关键词】 肝纤维化；中草药；指南

Guidelines for the diagnosis and treatment of liver fibrosis in integrative medicine practice Liver Disease Committee, Chinese Association of Integrative Medicine.

【Key words】 Liver fibrosis; Drugs, Chinese herbal; Guideline

肝纤维化在国际疾病分类 (ICD-10) 中可作为一种病名 (K74.001)。但主要是一种组织病理学概念。肝纤维化指肝组织内胶原外基质 (ECM) 成分过度增生与异常沉积，导致肝脏

经验证，代表性研究包括强肝软坚汤、升参、桃仁及其提取物、葫芦素 B、齐墩果酸、甘草甜素、汉防己甲素等。(3) 新药临床试验与作用机制研究时期 (20 世纪 90 年代以后)，即在中药新药研究原则与循证医学原理的指导下，采用多中心、随机对照、肝活组织检查病理学等方法评价中药抗肝纤维化临床疗效，并采用现代生命科学方法研究有效中药的作用机制与配伍原理。2001 年 9 月，在上海召开全国首次中西医结合防治肝纤维化专题会议，交流总结了我国中西医结合肝纤维化的研究成

肝硬化门静脉高压--多学科协作 提高临床疗效

NSBB (propranolol, carvedilol)

·减少心输出量与门脉血流量

中医药, Statins

·抗肝纤维化 & 降低门脉压力

内镜治疗 (EVL, EIS, Glue等)

外科手术 (断流分流等)

TIPS

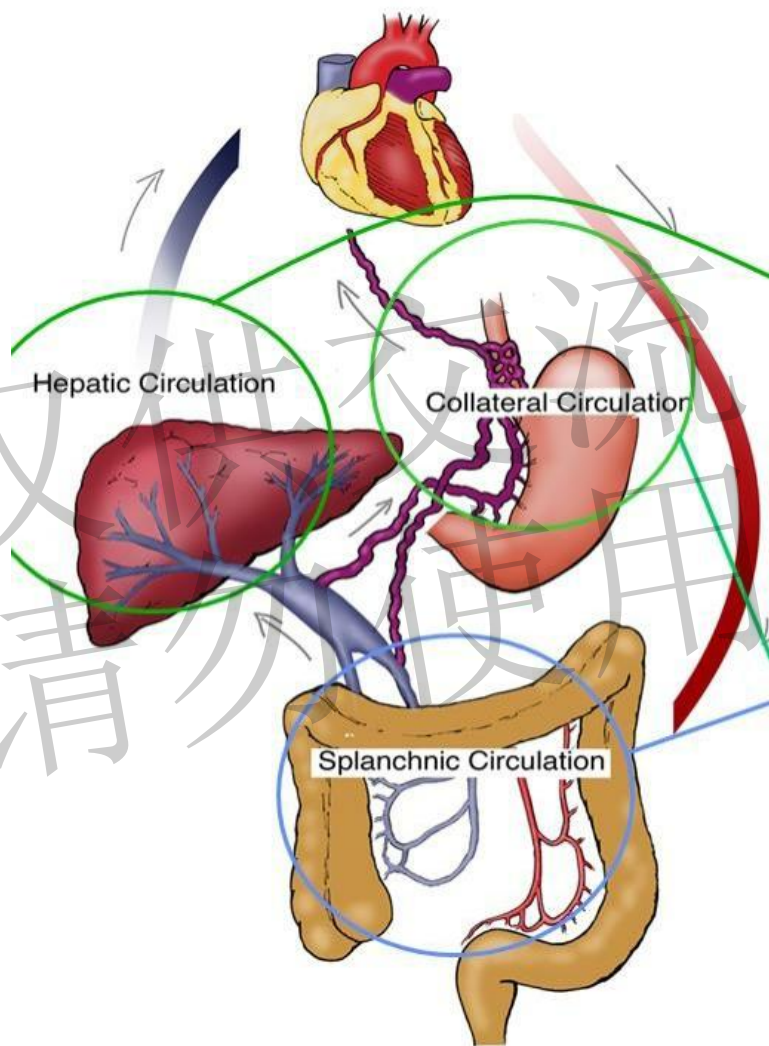
·侧枝循环改建

特利/生长抑素等血管活性药

·收缩内脏血管, 减少门脉血流量

抗生素

·减轻炎症、血管扩张、器官损害等



小结

病因分类，促进特点认识与对因治疗；

病情分期，指导预后判断与按需治疗；

多学科干预，促进肝硬化有效逆转。

精准、简便的疾病分层与评价方法——难

针对复杂病理环节的优化联合方案——难上加难

针对肝纤维化关键靶标的新药研发突破——难上加难

未经授权
违者必究



有一种精神叫中国女排 有一种坚持叫中国女排
有一种情怀叫中国女排

中国女排出征前，特意请普陀山的师父们加持过的。本来想邀请中国男足也来普陀山，结果师父说：请不要为难菩萨。



精准排球

感谢聆听

仅供交流，未经授权使用，违者必究