

长期主动随访管理模式对肝硬化并发症预防效果的影响

麦维利¹, 陈琦琪¹, 张婷², 王京京², 程澄², 曹颖², 闫杰¹ (1.北京大学医学部北京地坛医院教学医院 肝病中心, 北京 100015; 2.首都医科大学附属北京地坛医院 肝病一科, 北京 100015)

摘要: **目的** 在现行肝硬化并发症二级预防规范下, 探讨长期主动随访管理模式对肝硬化并发症预防效果的影响。 **方法** 选取2013年7月至2016年10月于首都医科大学附属北京地坛医院接受治疗的乙型肝炎肝硬化患者为研究对象, 采用随机数字表法将患者分为试验组和对照组。在现行肝硬化并发症二级预防规范基础上, 试验组实施长期主动随访管理模式干预, 由专人进行门诊随访(随访医师为肝病内科主治医师/副主任医师3~5人); 对照组依据患者意愿选择肝病中心资深医师(均为副主任医师以上职称)进行门诊随访。编制病例报告表(case report form, CRF), 培训调查员(为肝病专业临床研究生), 应用医院信息系统(hospital information system, HIS)对上述2组患者的就诊信息进行跟踪记录, 随访时间为2年。评价两种门诊随访操作规范的远期效果。 **结果** 共纳入乙型肝炎肝硬化患者163例, 其中试验组83例, 对照组80例。两组患者在为期2年的随访过程中, 肝硬化并发症再发生率($\chi^2 = 11.823$, $P = 0.002$)、再住院率($\chi^2 = 19.862$, $P < 0.001$)、2年内的人均住院时间($z = 2.049$, $P = 0.040$)、人均年医疗费用(仅统计肝病治疗费用)($z = 3.121$, $P = 0.001$)等差异有统计学意义。 **结论** 应用长期主动随访管理模式干预, 有利于提高肝硬化并发症的管控, 降低肝硬化并发症的再发生率和再住院率, 改善患者生存质量, 减少医疗费用支出。

关键词: 肝硬化; 并发症; 长期主动随访; 二级预防

Effects of long-term active follow-up management on the prevention of complications of liver cirrhosis

MAI Wei-Li¹, CHEN Qi-qi¹, ZHANG Ting², WANG Jing-jing², CHENG cheng², CAO Ying², YAN Jie¹ (1.Department of Liver Diseases Center, Beijing Ditan Hospital, Peking University Teaching Hospital, Beijing University, Beijing 100015, China; 2.Department of Liver Diseases, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effects of long-term active follow-up management on the prevention of complications of liver cirrhosis based on the secondary prevention of liver cirrhosis. **Methods** Patients with hepatitis B and liver cirrhosis in Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University from June 2013 to October 2017 were selected and randomly divided into two groups according to the random number table method. On the basis of the secondary prevention of liver cirrhosis, long-term active follow-up management intervention was performed in treatment group, and the outpatient follow-up was conducted by special person (the following-up physicians were the attending physician / deputy chief physician in Liver Diseases Department, 3~5 persons). In control group, senior physicians, all of whom were deputy chief physician above and from the Department of Liver Diseases were selected according to the patients' wishes to conduct outpatient follow-up. Case report forms (CRF) were prepared and the investigators were trained (clinical graduate students of liver diseases). Hospital information system (HIS) was used to track and record the information of patients in two groups, and the patients were followed up for two years. The long-term effects were compared and furtherly analyzed between the two groups. **Results** A total of 163 patients with hepatitis B and liver cirrhosis were enrolled, including 83 in the treatment group and 80 in the control group. After

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2019.01.014

基金项目: 北京市科委首都临床特色应用研究(Z131107002213020); 北京市医院管理局临床医学发展专项“扬帆计划”(XMLX201849)

通讯作者: 闫杰 Email: jieyan@ccmu.edu.cn

two years following up, the recurrence rate of complications of liver cirrhosis ($\chi^2 = 11.823$, $P = 0.002$), the rate of rehospitalization ($\chi^2 = 19.862$, $P < 0.001$), the average time of hospital stay in two years ($z = 2.049$, $P = 0.040$), the per capita annual medical costs ($z = 3.121$, $P = 0.001$) of patients in treatment group were lower than those in control group. **Conclusions** Long-term active follow-up management intervention can improve the management of complications of liver cirrhosis, reduce the recurrence rate of complications and the rate of rehospitalization, improve the quality of life of patients and reduce the medical costs.

Key words: Liver cirrhosis; Complications; Long-term active follow-up; Secondary prevention

肝硬化是临床常见的慢性进行性肝病,是由一种或多种病因长期或反复作用形成的弥漫性肝功能障碍,是各种慢性肝病的终末阶段。肝硬化病程长、并发症多,严重影响患者的生活质量。目前,在肝硬化及其并发症治疗方面已取得长足进展,积累了众多符合循证医学原则的临床证据^[1],但尚未形成系统的肝硬化并发症二级预防规范,更未建立如同心血管疾病二级预防规范的可供全科医生应用的操作规程。目前已有将长期主动随访健康管理模式应用于冠心病二级预防的报道,但将该模式应用于肝硬化并发症的二级预防较少见^[2]。为了规范化预防和控制肝硬化的并发症,本研究在现行的肝硬化并发症二级预防规范下,通过对首都医科大学附属北京地坛医院2013年7月至2016年10月期间符合入排标准的160例患者进行前瞻性随机对照研究,探讨长期主动随访管理模式干预对肝硬化并发症远期效果的影响,建立基于严重程度分期的可在基层医疗机构(社区卫生服务站和乡村卫生室)推广长期主动随访管理模式下的肝硬化并发症二级预防规范,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2013年7月至2016年10月于首都医科大学附属北京地坛医院接受治疗的乙型肝炎肝硬化患者为研究对象,采用随机数字表法将患者分为试验组和对照组。入组标准:①腹部超声或其他影像学检查证实肝硬化;②首次出现腹水或食管胃底静脉曲张破裂出血;③病因诊断为HBV感染,且HBV DNA $\geq 10^3$ IU/ml。排除标准:①肝硬化外的门脉高压症,如布加综合征、肝小静脉闭塞症;②影像学检查提示肝脏恶性肿瘤和(或)AFP ≥ 100 ng/ml;③合并其他慢性疾病,如心脑血管疾病、糖尿病及慢性肾功能不全等;④具有除HBV感染外的可能导致肝硬化的病因,如HCV感染、长期大量饮酒、自身免疫性肝病等;⑤患者依从性差,无法完成随访要求。根据上述标准,本研究实际入组乙型肝炎肝硬化患者163例,其中试验组83例,对照组80例。

1.2 方法 试验组:在目前肝硬化并发症二级预防规范基础下^[3],建立长期主动随访管理模式干预方案,对患者采取定期电话随访、发放患者随诊病历、患者自我管理手册等措施,指导患者的日常生活和用药。具体干预手段包括:①针对腹水的二级预防措施:限钠,发放盐勺,限制食盐的摄入,每人每天不超过6 g(2 g盐勺每餐1勺),不吃含盐的成品或半成品食物(如咸菜、豆腐乳、酱菜等);每日测体重并监测腹水情况,按时填写患者日记;遵医嘱定期复查腹部超声;如服用利尿剂,应监测电解质。②针对食管胃底静脉曲张破裂出血的二级预防措施:给予 β 受体阻滞剂卡维地洛10~20 mg,每日2次,预防再出血。③针对肝性脑病的二级预防措施:遵医嘱规律服用乳果糖,保持每日大便1~2次,按时填写患者日记。对照组:依据患者意愿选择本院肝病中心资深医师(均为副主任医师及以上职称)按目前肝硬化并发症二级预防规范进行门诊随访。临床随访计划:试验组按照目前肝硬化诊疗规范,由专人进行门诊随访(随访医师为肝病内科主治医师/副主任医师3~5人);对照组依据患者意愿选择肝病中心资深医师(均为副主任医师及以上职称)按照目前肝硬化诊疗规范进行门诊随访。编制病例报告表(case report form, CRF),培训调查员(为肝病专业临床研究生),应用医院信息系统(hospital information system, HIS)对上述2组患者的就诊信息进行跟踪记录。随访时间为2年。

1.3 二级预防效果评价指标 主要评价指标为2年病死率,次要评价指标包括肝硬化并发症的再发生率、再住院率、2年内人均住院日及2年内人均医疗费用(仅统计肝病治疗费用)。

1.4 统计学处理 采用SPSS 19.0软件进行数据处理,正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两样本均数比较采用 t 检验,非正态分布的计量资料以中位数和四分位数表示,采用非参数Kolmogorov-Smirnov z 检验。计数资料以百分比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确检验。将上述单因素统计分

析中 $P > 0.1$ 的基线参数纳入多因素统计分析中, 构建预测模型, 预测 2 年内肝硬化患者再住院的发生风险。多因素统计分析应用 Logistic 回归, 采用前进法将基线参数逐一引入回归方程, 筛选可作为随访 2 年患者再次因肝硬化并发症住院的独立预测因子。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的人口学数据和基线情况 对照组中男性 76 例, 女性 4 例, 平均 (51.3 ± 11.6) 岁; 试验组中男性 80 例, 女性 3 例, 平均 (52.0 ± 10.7) 岁。两组患者的人口学数据及反映肝硬化严重程度的各项基线参数中, 除基线 ALT 水平外, 其余各项差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05); 试验组患者基线 ALT 水平显著高于对照组 ($t = 3.954$, $P < 0.001$), 见表 1。

2.2 两组患者的二级预防效果评价 两组患者在为

期 2 年的随访中, 病死率差异无统计学意义 ($\chi^2 = 2.51$, $P = 0.150$)。研究组患者肝硬化并发症再发生率、再住院率、2 年内人均住院日、人均年医疗费均显著低于对照组, 差异有统计学意义 (P 均 < 0.05), 见表 2。

2.3 应用基线参数预测 2 年内肝硬化患者再住院的独立预测因子 多因素分析中, 纳入最优 Logistic 回归模型的变量包括年龄、基线血清白蛋白水平和二级预防策略 (P 均 < 0.05), 见表 3。

3 讨论

肝硬化是各种慢性肝病的终末阶段, 酒精、慢性 HCV 感染和非酒精性脂肪性肝病是西方国家肝硬化的最常见原因, 而慢性乙型肝炎则是亚太地区肝硬化的主要原因^[4-9]。肝移植是疗效确切的唯一根治策略, 但因器官供体短缺和治疗费用昂贵, 难以普及。除少部分患者因继发肝细胞癌死亡外,

表 1 163 例乙型肝炎肝硬化患者的人口学数据和基线情况

组别	性别 (男/女, 例)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	Child 分级 [例 (%)]		TBil [M (p25, p75), $\mu\text{mol/L}$]
			B 级	C 级	
试验组 ($n = 83$)	80/3	51.3 ± 11.6	32 (38.55)	51 (61.46)	36 (34, 38)
对照组 ($n = 80$)	76/4	52.0 ± 10.7	35 (43.75)	45 (56.25)	24 (23, 27)
统计量值	$\chi^2 = 0.190$	$t = 0.400$	$\chi^2 = 0.454$		$z = 1.699$
P 值	0.960	0.689	0.500		0.089
组别	ALT ($\bar{x} \pm s$, U/L)	血清白蛋白 ($\bar{x} \pm s$, g/L)	腹水 [例 (%)]	肝性脑病 [例 (%)]	静脉曲张破裂出血 [例 (%)]
试验组 ($n = 83$)	329.7 ± 298.5	30.9 ± 5.9	62 (74.69)	13 (15.66)	12 (14.45)
对照组 ($n = 80$)	183.2 ± 146.4	31.7 ± 6.3	65 (81.25)	10 (12.50)	18 (22.50)
统计量值	$t = 3.955$	$t = 0.837$	$\chi^2 = 1.049$	$\chi^2 = 0.398$	$\chi^2 = 2.575$
P 值	< 0.001	0.404	0.313	0.562	0.185

表 2 163 例乙型肝炎肝硬化患者二级预防效果评价

组别	病死率 [例 (%)]	并发症再发生率 [例 (%)]	再住院率 [例 (%)]	平均住院时间 [M (p25, p75), d]	年人均医疗费用 [M (p25, p75), 万元]
试验组 ($n = 83$)	9 (10.84)	25 (30.12)	15 (18.07)	7 (6, 9)	2 (1.7, 2.5)
对照组 ($n = 80$)	15 (18.75)	43 (53.75)	38 (47.5)	9 (8, 11.2)	4 (3.7, 5.2)
统计量值	$\chi^2 = 2.510$	$\chi^2 = 11.823$	$\chi^2 = 19.862$	$z = 2.049$	$z = 3.121$
P 值	0.150	0.002	< 0.001	0.040	0.001

注: 年人均医疗费用仅统计肝病治疗费用

表 3 应用基线参数预测 2 年内肝硬化患者再次住院的最优 Logistic 回归模型

项目	β	SE	P 值	RR	95% CI
年龄	0.003	0.001	0.020	1.003	1.001~1.006
血清白蛋白	-1.601	0.279	< 0.001	0.202	0.117~0.349
二级预防策略 (0 = 对照, 1 = 干预)	-7.562	1.253	< 0.001	0.513	0.256~0.758

90%肝硬化患者均死于肝硬化并发症^[10]。最近的新分期方法可更精确地评估肝硬化患者的病死率,1期(无食管静脉曲张)、2期(出现食管胃底静脉曲张)、3期(出现腹水)和4期(食管胃底静脉曲张破裂出血)肝硬化患者的年病死率分别为1%、3.4%、20%和57%,一旦进展为5期(出现自发性腹膜炎),其年病死率高达67%^[11,12]。如能在肝硬化早期进行有效干预,阻止或延缓严重并发症的出现,将有利于改善患者预后。再者,肝硬化患者一旦出现腹水或食管胃底静脉曲张破裂出血,这些并发症将反复出现,是此类患者住院治疗的主要原因^[13]。由此可见,从医疗成本收益最大化的角度出发,亦应寻找更好的肝硬化并发症预防策略。

近10年来,在肝硬化及其并发症的治疗方面已取得长足进展,积累了众多符合循证医学原则的临床证据。在病因治疗方面,针对HBV的核苷(酸)类似物能缓解肝纤维化、改善预后并抑制肝癌的发展^[14,15];作为HCV感染的标准抗病毒治疗方案,索非布韦联合达卡他韦及利巴韦林也可减少静脉曲张的发生率,降低肝功能失代偿的发生率,提高患者的生存率^[16,17]。在非特异性治疗方面,内镜治疗联合非选择性 β 受体阻滞剂^[18-22]、他汀类药物^[23-25]、抗生素^[26]及抗凝剂^[27,28]在预防或延缓肝硬化并发症方面的循证医学证据亦在不断积累。诸多基于人群干预试验的大样本流行病学研究表明,生活方式的改变如限酒,戒烟,增加咖啡、黑巧克力、维生素C的用量及夜间加餐等有利于延缓肝硬化患者的病情恶化^[29-37]。除了药物和生活方式的改变外,张丽等^[38]研究表明,针对性健康教育的实施也可降低患者肝硬化并发症的发生,避免再次入院,节约了医疗资源,提高了患者的生活质量。白玉琴等^[39]研究表明,延续性健康管理可减少肝硬化并发症的发生率。翁海光等^[40]研究表明,健康信念模式干预可阻止或延缓肝硬化患者的疾病进展。然而,目前肝硬化并发症的健康管理缺乏医护人员专人和患者的共同干预,即类似心血管疾病中的长期主动随访健康管理模式。借鉴这一思路,创建一种类似心血管疾病二级预防的肝硬化并发症门诊随访操作规范,即长期主动随访管理模式下的肝硬化二级预防规范,并在基层医疗机构(社区卫生服务站和乡村卫生室)进行推广,将有助于肝硬化并发症的有效控制。

本研究中试验组与对照组患者肝硬化二级预防效果存在显著差异的主要原因是两组患者在实施现行肝硬化并发症二级预防的基础上,试验组患

者采用长期主动随访管理模式干预。2018年EASL临床实践指南^[41]中关于失代偿期肝硬化患者的管理明确指出,并发症的预防和控制是目前改善肝硬化患者生活质量和延长生命的主要措施。而本研究中长期主动随访管理模式强调的是对3种肝硬化常见并发症(腹水、食管胃底静脉曲张破裂出血和肝性脑病)有针对性的联合随访管理,即对患者实施医护个体性和跟踪性随访管理。本研究中两组患者在为期2年的随访过程中,病死率差异无统计学意义,而研究组患者肝硬化并发症再发生率、再住院率、2年内人均住院日及人均年医疗费用等均显著低于对照组。应用基线参数预测2年内肝硬化患者再住院的独立预测因子,二级预防策略被纳入最优Logistic回归模型,表明本研究的试验性干预措施是能够降低乙型肝炎肝硬化患者再入院率的独立因子。

综上,在肝硬化并发症二级预防规范下,医护人员对患者应用长期主动随访管理干预模式,具有操作性强、易于普及的优点,有助于肝硬化并发症的管控,降低肝硬化并发症的再发生率和再住院率,改善患者的生存质量,减少医疗费用支出。由于本研究样本数较少,同时试验组患者基线ALT水平高于对照组,患者就医随访和生活警惕行为为依从性存在差异,但结论的推广仍需谨慎,本研究设计不足,应设计完善前瞻性随机对照研究方法,优化扩大样本量,才能取得理想的干预结果。

参考文献

- [1] Trautwein C, Friedman SL, Schuppan D, et al. Hepatic fibrosis: Concept to treatment[J]. *J Hepatol*, 2015, 62(1 Suppl): S15-S24.
- [2] Vartiainen E, Laatikainen T, Peltonen M, et al. Thirty-five-year trends in cardiovascular risk factors in Finland[J]. *Int J Epidemiol*, 2010, 39(2): 504-518.
- [3] 朱鹏. 美国肝病学会成人肝硬化腹水指南2012年更新版简介[J]. *临床肝胆病杂志*, 2013, 29(9): 645-646.
- [4] Naveau S, Perlemuter G, Balian A. Epidemiology and natural history of cirrhosis[J]. *Rev Prat*, 2005, 55(14): 1527-1532.
- [5] Innes HA, Hutchinson SJ, Barclay S, et al. Quantifying the fraction of cirrhosis attributable to alcohol among chronic hepatitis C virus patients: implications for treatment cost-effectiveness[J]. *Hepatology*, 2013, 57(2): 451-460.
- [6] Di Bisceglie AM. Natural history of hepatitis C: its impact on clinical management[J]. *Hepatology*, 2000, 31(4): 1014-1018.
- [7] Pan CQ, Zhang JX. Natural History and Clinical Consequences of Hepatitis B Virus Infection[J]. *Int J Med Sci*, 2005, 2(1): 36-40.
- [8] Guo-Cai, Jin-Mei, Yi-Da, et al. Efficacy of combined therapy in patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(22): 3481-3486.
- [9] Liaw YF, Leung N, Kao JH, et al. Asian-Pacific consensus statement

- on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update[J]. *Hepatology*, 2008, 2(3): 263-283.
- [10] D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies[J]. *J Hepatol*, 2006, 44(1): 217-231.
- [11] 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.
- [12] Fede G, D'Amico G, Arvaniti V, et al. Renal failure and cirrhosis: a systematic review of mortality and prognosis[J]. *J Hepatol*, 2012, 56(4): 810-818.
- [13] Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Prolonging Survival in Patients With Cirrhosis: Old Drugs With New Indications[J]. *Gastroenterology*, 2010, 139(6): 1813-1815.e1.
- [14] Ofliver TKAF. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B[J]. *Gastroenterol Clin Biol*, 2009: 539-554.
- [15] 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.
- [16] Falade-Nwulia O, Suarez-Cuervo C, Nelson DR, et al. Oral direct-acting agent therapy for hepatitis C virus infection: a systematic review[J]. *Ann Intern Med*, 2017, 166(9): 637-648.
- [17] Edlin BR. Access to treatment for hepatitis C virus infection: time to put patients first[J]. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16(9): e196-e201.
- [18] Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(21): 2254-2261.
- [19] Tsochatzis EA, Triantos CK, Burroughs AK. Gastrointestinal bleeding: carvedilol-the best beta-blocker for primary prophylaxis?[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2009, 6(12): 692-694.
- [20] Tripathi D, Ferguson JW, Kochar N, et al. Randomized controlled trial of carvedilol versus variceal band ligation for the prevention of the first variceal bleed[J]. *Hepatology*, 2009, 50(3): 825-833.
- [21] Thalheimer U. How to prevent varices from bleeding: shades of grey--the case for nonselective beta blockers[J]. *Gastroenterology*, 2007, 133(6): 2029-2036.
- [22] 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.
- [23] Graupera M, Zafra C, García H. Simvastatin treatment improves liver sinusoidal endothelial dysfunction in CCl₄ cirrhotic rats[J]. *J Hepatol*, 2007, 46(6): 1040-1046.
- [24] Zafra C, Abalde JG, Turnes J, et al. Simvastatin enhances hepatic nitric oxide production and decreases the hepatic vascular tone in patients with cirrhosis[J]. *Gastroenterology*, 2004, 126(3): 749-755.
- [25] Abalde JG, Albillos A, Bañares R, et al. Simvastatin lowers portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension: a randomized controlled trial[J]. *Gastroenterology*, 2009, 136(5): 1651-1658.
- [26] Fernández J, Navasa M, Planas R, et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis[J]. *Gastroenterology*, 2007, 133(3): 818-824.
- [27] Tsochatzis EA, Senzolo M, Germani G, et al. Systematic review: portal vein thrombosis in cirrhosis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010, 31(3): 366-374.
- [28] Calvaruso V, Maimone S, Gatt A, et al. Coagulation and fibrosis in chronic liver disease[J]. *Gut*, 2008, 57(12): 1722-1727.
- [29] Borowsky SA, Strome S, Lott E. Continued heavy drinking and survival in alcoholic cirrhotics[J]. *Gastroenterology*, 1981, 80(6): 1405-1409.
- [30] Tsochatzis E, Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, et al. Smoking is associated with steatosis and severe fibrosis in chronic hepatitis C but not B[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2009, 44(6): 752-759.
- [31] Zein CO, Unalp A, Colvin R, et al. Smoking and severity of hepatic fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *J Hepatol*, 2011, 54(4): 753-759.
- [32] Chen ZM, Liu BQ, Boreham J, et al. Smoking and liver cancer in China: case-control comparison of 36,000 liver cancer deaths vs. 17,000 cirrhosis deaths[J]. *Int J Cancer*, 2003, 107(1): 106-112.
- [33] Molloy JW, Calcagno CJ, Williams CD, et al. Association of coffee and caffeine consumption with fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and degree of hepatic fibrosis[J]. *Hepatology*, 2012, 55(2): 429-436.
- [34] Modi AA, Feld JJ, Park Y, et al. Increased caffeine consumption is associated with reduced hepatic fibrosis[J]. *Hepatology*, 2010, 51(1): 201-209.
- [35] Gottardi AD, Berzigotti A, Seijo S, et al. 1 Dark chocolate attenuates post-prandial increase in HVPG patients G in with cirrhosis and portal hypertension[J]. *J Hepatol*, 2010, 52(10): S9.
- [36] Hernández-Guerra M, García-Pagán JC, Turnes J, et al. Ascorbic acid improves the intrahepatic, endothelial dysfunction of patients with cirrhosis and portal hypertension[J]. *Hepatology*, 2010, 43(3): 485-491.
- [37] Plank LD, Gane EJ, Peng S, et al. Nocturnal nutritional supplementation improves total body protein status of patients with liver cirrhosis: a randomized 12-month trial[J]. *Hepatology*, 2008, 48(2): 557-566.
- [38] 张丽, 黄艳玲. 针对性健康教育对肝硬化患者康复期自我管理的影响[J]. *中国现代药物应用*, 2011, 5(14): 120-121.
- [39] 白玉琴, 覃悦, 岳新霞. 基于生存分析法的延续性健康管理对肝硬化患者远期效果的影响[J]. *中南医学科学杂志*, 2016, 44(6): 715-718.
- [40] 翁海光, 吴建男. 健康信念模式在肝硬化住院患者健康教育中的应用研究[J]. *中国健康教育*, 2017, 33(6): 562-565.
- [41] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2018, 69(2): 406-460.

收稿日期: 2018-07-12

麦维利, 陈琦琪, 张婷, 等. 长期主动随访管理模式对肝硬化并发症预防效果的影响[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2019, 11(1): 72-76.