

# 肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南

中华医学会肝病学分会

【关键词】 肝硬化； 腹水； 诊断； 治疗； 指南

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2018.01.062

文献标识码: B

文章编号:1009-5519(2018)01-0156-15

## Guidelines on the management of ascites and complications in cirrhosis

Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association

【Keywords】 Liver cirrhosis; Ascites; Diagnosis; Therapy; Guideline

### 一、概述

腹水(ascites)是失代偿期肝硬化患者常见且严重的并发症之一,也是肝硬化自然病程进展的重要标志,一旦出现腹水,1年病死率约15%,5年病死率为44%~85%<sup>[1-2]</sup>。因此,腹水的防治一直是临床工作中常见的难点和研究的热点问题。2001年4月,世界胃肠病学组织(WGO)制订了《临床指南:成人肝硬化腹水的治疗(2001)》。2004年美国肝病学会(AASLD)制订了《成人肝硬化腹水处理指南》,并于2009年和2012年进行了更新。2006年英国肝病学会也制订了《腹水管理指南》,2010年欧洲肝病学会(EASL)发表了《肝硬化腹水、自发性细菌性腹膜炎和肝肾综合征处理临床实践指南》。1996、2013年国际腹水俱乐部(ICA)制定了《腹水管理共识》<sup>[3-6]</sup>。国内也先后制订过一些肝硬化腹水、自发性细菌性腹膜炎(SBP)的专家共识等。为帮助临床医生在肝硬化腹水及其相关并发症的诊疗和预防工作中做出合理决策,中华医学会肝病学分会组织肝病、消化、感染、药学和统计等领域的专家编写了本指南。本指南不是强制性标准,不可能包括或解决肝硬化腹水诊治中的所有临床问题。因此,临床医生在面对某一患者时,可以本指南为参考,充分了解病情,并根据患者具体情况制订全面、合理的个体化诊疗方案。

本指南中提及的证据和推荐意见基本按照GRADE系统进行分级,见表1。

任何病理状态下导致腹腔内液体量增加超过200 mL时,称为腹水。腹水是多种疾病的表现,根据引起腹水的原因可分为肝源性、癌性、心源性、血管源性(静脉阻塞或狭窄)、肾源性、营养不良性和结核性等<sup>[7]</sup>。本指南主要介绍肝源性腹水中由肝硬化引起的腹水。

表1 推荐意见的证据等级和推荐强度等级

证据质量	
高(A)	进一步研究不可能改变对该疗效评估结果的可信度
中(B)	进一步研究有可能影响该疗效评估结果的可信度,且可能改变该评估结果
低或非常低(C)	进一步研究很有可能影响该疗效评估结果的可信度,且很可能改变该评估结果
推荐强度等级	
强(1)	明确显示干预措施利大于弊或者弊大于利
弱(2)	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当

### 二、肝硬化腹水

#### (一)发病机制

肝硬化时腹水的形成常是几个因素联合作用的结果,门静脉高压是腹水形成的主要原因及始动因素。肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)失衡及低蛋白血症也在腹水的形成中发挥了作用。

1. 门静脉高压:门静脉高压是肝硬化发展到一定程度的必然结果。肝硬化导致肝内血管变形、阻塞,门静脉血回流受阻,门静脉系统血管内压增高,毛细血管静水压增高,水分漏入腹腔。当门静脉压力小于12 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)时,很少形成腹水。研究表明断流术后腹水发生率远高于门体静脉分流术。

2. RAAS活性增强:门静脉高压引起脾脏和全身循环改变致使RAAS活性增强,导致钠水潴留,是腹水形成与不易消退的主要原因。

3. 其他血管活性物质分泌增多或活性增强:肝硬化时,其他血管活性物质如心房肽、前列腺素、血管活性肽等分泌增多及活性增强,使脾脏小动脉广泛扩张,促使静脉流入量增加,同时引起小肠毛细血管压力增

大和淋巴流量增加,可产生钠潴留效应。

4. 低白蛋白血症:肝硬化时,白蛋白合成功能明显降低,引起血浆胶体渗透压降低,促使液体从血浆中漏入腹腔,形成腹水。

5. 淋巴回流受阻:肝硬化时,肝内血管阻塞,肝淋巴液生成增多,当回流的淋巴液超过胸导管的引流能力时,可引起腹水。如有乳糜管梗阻及破裂,形成乳糜性腹水。

## (二)诊断、评估、分级与分型

1. 腹水的诊断:(1)症状和体征。肝硬化患者近期出现乏力、食欲减退等或原有症状加重,或新近出现腹胀、双下肢水肿、少尿等表现。查体见腹壁静脉曲张及腹部膨隆等。移动性浊音阳性提示患者腹腔内液体大于 1 000 mL<sup>[8]</sup>,若阴性则不能排除腹水。(2)影像学检查。最常用的是腹部超声,简单、无创、价廉。超声可以确定有无腹水及腹水量,初步判断来源、位置(肠间隙、下腹部等)及作为穿刺定位。其次包括腹部 CT 和 MR 检查。

2. 腹水的评估:诊断腹水后要对腹水的性质和量以及是否合并 SBP 进行评估,包括病史、体格检查、实验室检查、腹部影像学检查及诊断性腹腔穿刺。

(1)腹腔穿刺:腹腔穿刺抽取适量腹水是操作简单、安全的措施。通过腹水理化性质、微生物学和细胞学等分析,可明确腹水性质,早期发现潜在的感染。腹腔穿刺术的禁忌证较少,应由培训后的医生进行操作。腹腔穿刺术的并发症有腹壁血肿,穿刺点液体漏出、肠穿孔等。

(2)腹水实验室检查和分析:腹水实验室检查内容,见表 2。

表 2 腹水实验室检查内容

常规检查	选择性检查	偶查
细胞计数及分类	培养(细菌、厌氧菌)	结核菌涂片和培养
白蛋白	糖	脱落细胞学
总蛋白	乳酸脱氢酶	胆红素
	淀粉酶	三酰甘油
	革兰染色	

腹水外观可无色透明、浑浊、脓性、血性、乳糜样等。腹水实验室常规检查包括细胞计数、分类、白蛋白、总蛋白定量等。腹水细胞计数及分类是腹水检测的首要指标,无并发症的肝硬化腹水细胞总数小于  $500 \times 10^6 L^{-1}$ 。如腹水的中性粒细胞(PMN)计数大于  $250 \times 10^6 L^{-1}$ ,即使患者无任何症状,也应考虑 SBP。此时 PMN 比例大于腹水白细胞总数 50%,并发结核性腹膜炎或肿瘤则以淋巴细胞增高为主。腹水细菌培养阳性率较低,一般为 20%~40%。为了提高阳性率,应以血培养瓶在床旁取

得腹水立即注入 10~20 mL。不可先沉淀腹水,以沉淀物培养,这会增加 PMN 吞噬细菌的机会,反而不易得到阳性结果。

如已明确是肝硬化腹水,且考虑为单纯性的,只需对首次样本进行常规检查。若患者有发热、腹部疼痛、不明原因的肝性脑病等,临床怀疑腹腔感染时可使用血培养瓶在床旁行腹水细菌培养和厌氧菌培养,应在使用抗菌药物治疗之前留取标本,立刻送检,严格无菌操作,以免污染。

(3)腹水的常见病因:肝硬化是引起腹水的最主要原因,其他肝外疾病约占 15%,其中最常见的是恶性肿瘤、结核性腹膜炎、慢性心力衰竭或肾病综合征等。部分腹水患者有 2 个或以上的病因。肝硬化引起的腹水常通过腹水实验室检查判断漏出液或渗出液,以及血清-腹水白蛋白梯度(SAAG)判断是门静脉高压性或非门静脉高压性腹水。

SAAG 即血清白蛋白与同日内测得的腹水白蛋白之间的差值(SAAG=血清白蛋白-腹水白蛋白)。腹水中的清蛋白含量可体现腹水的渗透压,其与血清白蛋白含量之差可间接反映血清与腹水的渗透压差,可间接判断腹水是否因为门静脉压力增高而引起<sup>[9]</sup>。

SAAG 与门静脉压力呈正相关,SAAG 越高,门静脉压就越高<sup>[10]</sup>。SAAG $\geq 11$  g/L 的腹水为门静脉高压性,常见于各种原因导致的门静脉高压性腹水<sup>[11]</sup>。SAAG $< 11$  g/L 的腹水多为非门静脉高压性,病因包括腹腔恶性肿瘤、结核性腹膜炎、胰源性腹水等。在美国引起腹水的主要原因是肝硬化(约 85%)、腹腔恶性肿瘤(约 7%)、心力衰竭(约 3%)和其他少见原因如结核性腹膜炎、肾病等<sup>[12]</sup>。以腹水为主要表现就诊时可利用 SAAG 结合腹水总蛋白判断常见的主要原因,见表 3<sup>[13]</sup>。

表 3 腹水的原因与 SAAG、腹水总蛋白的相关性

原因	SAAG(g/L)	腹水总蛋白(g/L)
肝硬化	$\geq 11$	$< 25$
心力衰竭	$\geq 11$	$\geq 25$
腹腔恶性肿瘤	$< 11$	$\geq 25$
炎性腹水	$< 11$	$\geq 25$

3. 腹水的分级与分型:临床上根据腹水的量可分为 1 级(少量)、2 级(中量)和 3 级(大量)。1 级(少量)腹水:只有通过超声检查才能发现的腹水,患者一般无腹胀的表现,查体移动性浊音阴性;超声检查显示腹水位于各个间隙,深度小于 3 cm。2 级(中量)腹水:患者常有中度腹胀和对称性腹部隆起,查体移动性浊音阴/阳性;超声检查显示腹水淹没肠管,但尚未跨过中腹,深度 3~10 cm。3 级(大量)腹水:患者腹胀明显,查体移动性浊

音阳性,可有腹部膨隆甚至脐疝形成;超声检查显示腹水占据全腹腔,中腹部被腹水填满,深度大于 10 cm。

根据腹水量、对利尿药物治疗应答反应、肾功能及伴随全身疾病的情况,临床上大致可将腹水分为普通型肝硬化腹水和顽固(难治)型肝硬化腹水。2012 年 AASLD 推荐的顽固型腹水诊断标准<sup>[4]</sup>:(1)限盐(4~6 g/d)及强化利尿药物(螺内酯 400 mg/d、呋塞米 160 mg/d)治疗至少 1 周或治疗性放腹水(每次大于 5 000 mL),腹水无治疗应答反应(4 d 内体质量平均下降小于 0.8 kg/d,尿钠排泄少于 50 mEq/d;或已经控制的腹水 4 周内复发,腹水增加至少 1 级)。(2)出现难控制的利尿药物相关并发症或不良反应,如急、慢性肾损伤,难控制的电解质紊乱,男性乳房肿大、胀痛等。临床上仅以对利尿药物的治疗反应作为顽固型腹水的定义一直存在争论。

2014 年国内学者报告了肝硬化顽固型腹水的参考诊断标准<sup>[4]</sup>:(1)较大剂量利尿药物(螺内酯 160 mg/d、呋塞米 80 mg/d)治疗至少 1 周或间断治疗性放腹水(每次 4 000~5 000 mL)联合白蛋白[20~40 g/(次·d)]治疗 2 周腹水无治疗应答反应;(2)出现难控制的利尿药物相关并发症或不良反应。

### (三)腹水的治疗

一般情况下,临床上根据腹水的量及伴随疾病确定患者是否需要住院治疗。1 级腹水:多数患者无症状,伴肝硬化其他并发症少,对利尿药物治疗敏感,可门诊治疗,并应督促患者定期门诊随访。2 级腹水:大多数患者有症状,常伴肝硬化其他并发症,需要住院治疗。3 级腹水:必须住院治疗(图 1)。

1. 肝硬化腹水治疗的原则:(1)治疗目标为腹水消失或基本控制,改善临床症状,提高生活质量,延长生

存时间。(2)一线治疗,包括:①病因治疗;②合理限盐(4~6 g/d)及应用利尿药物[螺内酯和(或)呋塞米];③避免应用肾毒性药物。(3)二线治疗,包括:①合理应用缩血管活性药物和其他利尿药物,如特利加压素、盐酸米多君及托伐普坦等;②大量放腹水及补充人血白蛋白;③经颈静脉肝内门体静脉分流术(TIPS);④停用非甾体抗炎药(NSAIDs)及扩血管活性药物,如血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素受体拮抗剂(ARB)等。(4)三线治疗,包括:①肝移植;②腹水超滤浓缩回输或肾脏替代治疗;③腹腔 $\alpha$ -引流泵或腹腔静脉 Denver 分流。

2. 利尿剂和其他相关药物:利尿药物是治疗肝硬化腹水的主要方法,常用的利尿药物种类有醛固酮拮抗剂、袢利尿剂及血管加压素 2 型(V2)受体拮抗剂等。

(1)醛固酮拮抗剂:螺内酯是临床最广泛应用的醛固酮拮抗剂,其次为依普利酮(eplerenon)等。肝硬化腹水患者钠、水潴留的主要原因是肾脏近、远曲肾小管钠重吸收增加。螺内酯为醛固酮的竞争性抑制剂,作用于远曲小管和集合管,阻断 Na-K 和 Na-H 交换,导致水钠排泄增多。推荐螺内酯起始剂量为 40~80 mg/d,以 3~5 d 阶梯式递增剂量,常规用量上限为 100 mg/d。最大剂量不超过 400 mg/d。不良反应:高钾血症、男性乳房发育胀痛、女性月经失调、行走不协调等。依普利酮临床主要用于治疗高血压,缺少治疗肝硬化腹水的临床疗效及安全性报道。

(2)袢利尿剂:呋塞米(furosemide)是最常用的袢利尿剂,其他有托拉塞米(torsemide)等。呋塞米存在明显的剂量效应关系,随着剂量加大,利尿效果明显增强,且药物剂量范围较大。主要通过抑制肾小管髓袢升支

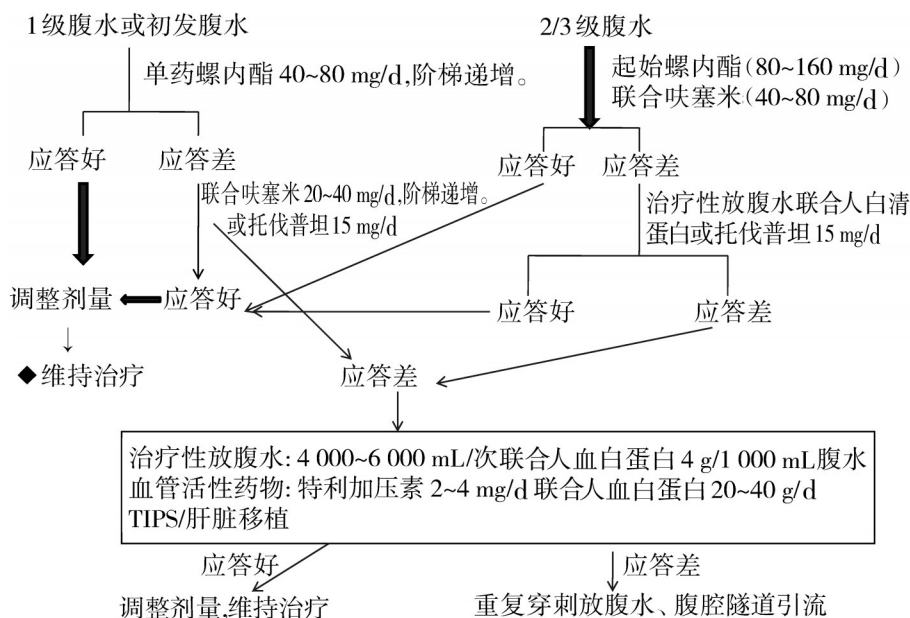


图1 肝硬化腹水治疗流程

粗段与  $\text{Na}^+$ 、 $\text{Cl}^-$  配对转运有关的  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ ATP 酶, 从而抑制  $\text{NaCl}$  的主动重吸收, 导致水钠排泄增多。肝硬化患者口服呋塞米的生物利用度较好, 静脉效果优于口服。对于肝硬化腹水复发及顽固型腹水患者, 袢利尿剂联合螺内酯的疗效与安全性优于单用螺内酯。呋塞米推荐起始剂量为 20~40 mg/d, 3~5 d 可递增至 20~40 mg, 呋塞米常规用量上限为 80 mg/d, 每天最大剂量可达 160 mg<sup>[15]</sup>。不良反应: 体位性低血压、低钾、低钠、心律失常等。

(3) 高度选择性血管加压素 V2 受体拮抗剂: 血管加压素 V2 受体主要介导血管加压素激活集合管水通道蛋白(aquaporin-2), 导致水重吸收增加。V2 受体拮抗剂可以竞争性结合位于肾脏集合管主细胞上的 V2 受体, 减少集合管对水的重吸收, 从而改善肝硬化腹水、稀释性低钠血症及周围组织水肿, 且该药几乎不影响心脏、肾脏功能。V2 拮抗剂可能成为治疗肝硬化腹水特别是伴低钠血症者的新方法。

这类药物包括托伐普坦(tolvaptan)、利伐普坦(lixivaptan)等。托伐普坦对肝硬化腹水和(或)伴低钠血症患者、终末期肝病合并腹水或顽固型腹水均有较好的疗效及安全性<sup>[14,16]</sup>。短期(30 d内)应用托伐普坦治疗肝硬化腹水和(或)伴低钠血症患者安全、有效, 且血钠纠正患者其生存率显著提高<sup>[17]</sup>。开始一般 15 mg/d, 根据服药后 8、24 h 血钠浓度与尿量调整剂量, 最大剂量为 60 mg/d, 最低剂量为 3.75 mg/d, 一般连续应用不超过 30 d。禁忌证为低血容量低钠血症。不良反应: 口渴、高钠血症、肾功能衰竭等, 需密切监测血钠及肝、肾功能<sup>[18]</sup>。

(4) 其他类利尿药物: ①噻嗪类利尿药。氢氯噻嗪是最常用的噻嗪类利尿药, 通过抑制近曲小管、肾小管髓袢升支对  $\text{Na}^+$ 、 $\text{Cl}^-$  的重吸收, 促进  $\text{Na}^+$ 、 $\text{Cl}^-$ 、 $\text{K}^+$  的排泄。常用量口服每次 25~50 mg, 每天 1~2 次。噻嗪类利尿剂可引起糖代谢紊乱与胰岛素抵抗, 可增加糖尿病的发生, 因此, 肝硬化腹水患者不建议长期应用。不良反应与呋塞米相似。②盐酸阿米洛利(amiloride)和氨苯喋啶。系保钾利尿药, 与噻嗪类或袢利尿剂合用具有协同作用。如果螺内酯不能耐受, 可用阿米洛利替代治疗, 10~40 mg/d。由于该药价格较贵且疗效较螺内酯差, 临床应用很少。

(5) 收缩血管活性药物: ①特利加压素。内脏血管扩张是肝硬化腹水, 特别是顽固型腹水或大量放腹水后发生循环功能障碍的关键因素<sup>[19]</sup>。在大量腹腔放液后给予特利加压素(6~12 mg/d)联合人血白蛋白[1 g/(kg·d)]可以有效预防大量放腹水后循环功能障碍及肝肾综合征(HRS)<sup>[20]</sup>。特利加压素联合人血白蛋白与单用人血白蛋白比较, 1 型 HRS 及全身炎症反应综合征患者的肾功

能有明显改善, 可用于肝硬化患者顽固型腹水和 HRS 的治疗<sup>[21]</sup>。特利加压素禁忌证为孕妇及未控制的高血压; 相对禁忌证包括缺血性心血管疾病等。不良反应为腹部绞痛、大便次数增多、头痛和动脉压增高等。特利加压素不良反应与剂量及静脉滴注速度有关。

用法: 每次 1~2 mg, 每 12 小时 1 次静脉缓慢推注(至少 15 min)或持续静脉滴注, 有治疗应答反应则持续应用 5~7 d; 若无反应, 每次 1~2 mg, 每 6 小时 1 次静脉缓慢推注或持续静脉滴注, 有反应则持续应用 5~7 d。停药后病情反复, 可再重复同样剂量。若无反应, 可增加剂量, 最大剂量为 12 mg/d。

②盐酸米多君(midodrine)。为  $\alpha_1$  受体激动剂, 常用于治疗低血压, 可增加肝硬化顽固型腹水患者 24 h 尿量和钠排泄, 对非氮质血症肝硬化腹水患者具有较好疗效<sup>[22]</sup>。用法: 12.5 mg, 每天 3 次, 口服。国内缺乏应用盐酸米多君的经验及数据。

血管活性药物治疗应答反应指标<sup>[23]</sup>: ①完全应答: 72 h 内血肌酐(SCr)降低至基线值 0.3 mg/dL(26.5  $\mu\text{mol/L}$ )以下或较用药前下降 50% 以上。②部分应答: 72 h 内急性肾损伤(AKI)分期下降及 SCr 降低至大于或等于基线值 0.3 mg/dL 或较用药前下降大于 25%。③无应答: AKI 无恢复。

3. 利尿药物及剂量选择: 肝硬化腹水患者呋塞米、螺内酯的应用剂量及疗程均缺乏随机对照研究<sup>[24]</sup>。因此, 临床如何选择利尿药物及剂量仍以经验性为主。

(1) 1 级腹水或初发腹水: 单独给予螺内酯, 推荐起始剂量为 40~80 mg/d, 每天 1~2 次, 口服, 若疗效不佳时, 3~5 d 递增 40 mg 或联合呋塞米。螺内酯常规用量上限为 100 mg/d, 最大剂量为 400 mg/d。呋塞米推荐起始剂量为 20~40 mg/d, 3~5 d 可递增至 20~40 mg; 呋塞米常规用量上限为 80 mg/d, 最大剂量为 160 mg/d。

(2) 2/3 级腹水或复发性腹水: 螺内酯联合呋塞米疗效明显高于螺内酯序贯或剂量递增, 且高钾血症发生率显著降低<sup>[25]</sup>。因此, 推荐螺内酯与呋塞米起始联合使用, 初始剂量: 螺内酯 80 mg/d, 呋塞米 40 mg/d, 3~5 d 可递增至螺内酯与呋塞米的剂量, 至达最大剂量。

(3) 何时应用 V2 拮抗剂: 对于 1 级腹水患者不推荐应用托伐普坦, 对于 2/3 级腹水、复发性腹水患者, 当常规利尿药物(呋塞米 40 mg/d、螺内酯 80 mg/d)治疗应答差者, 可应用托伐普坦<sup>[26]</sup>。

利尿药物相关并发症大多出现在治疗 1 周内, 因此建议在用药 3 d 内监测 SCr、血钠、 $\text{K}^+$  浓度。监测随机尿钠/钾, 可评估利尿药物的治疗应答反应<sup>[27]</sup>, 如果尿钠/钾大于 1 或尿钠排泄大于 50 mEq/d, 提示利尿药物治疗有应答反应。

4. 利尿药物的配伍禁忌:肝硬化腹水患者的慎用药物包括:NSAIDs,如布洛芬、阿司匹林等,可致肾脏前列腺素合成从而减少肾血流灌注,增加出现急性肾衰竭、低钠血症等风险,多个指南均建议这些药物慎用于肝硬化腹水患者<sup>[34,28]</sup>;ACEI和ARB类药物可引起血压降低,肾功能损伤<sup>[29]</sup>;氨基糖苷类抗菌药物单用或与氨基西林、美洛西林、头孢菌素类等抗菌药物联用均可增加肾毒性;造影剂有可能加重肾功能异常患者肾脏损伤的风险<sup>[30]</sup>。

5. 利尿药物治疗应答反应评估和停药时机:(1)利尿药物治疗应答反应的评估<sup>[14,31]</sup>:利尿药物治疗应答反应(显效、有效及无效)包括24 h尿量、下肢水肿及腹围3个主要指标综合评估:①24 h尿量。显效:较治疗前增加大于1 000 mL;有效:较治疗前增加500~1 000 mL;无效:较治疗前增加小于500 mL。②下肢水肿。选择双足中水肿程度较重一侧,检查部位选择胫骨嵴或足背。显效:完全看不到压痕为无水腫。有效:可见压痕为轻度水肿;无效:明显压痕为重度水肿。③腹围。平卧以脐的位置水平绕腹一周测定腹围。显效:治疗后腹围减少2 cm以上;有效:腹围减少0~2 cm;无效:无减少或增加。(2)腹水治疗无应答反应:①4 d内体质量平均下降小于0.8 kg/d,尿钠排泄少于50 mEq/d;或已经控制的腹水4周内复发,腹水增加至少1级;②出现难控制的利尿药物相关并发症或不良反应。(3)利尿药物何时停药:理论上讲,肝硬化腹水患者利尿药物需要长期维持治疗,以避免腹水反复发生,特别是Child B/C级肝硬化患者。HRS时停用利尿药物仍存在争议,迄今,没有证据支持1型HRS应用呋塞米是安全的,但它可维持足够的尿量<sup>[32]</sup>。

6. 营养支持治疗与限盐:(1)合理限盐补钠和限盐一直是肝硬化腹水治疗中争论的问题。限盐是指饮食中钠摄入80~120 mmol/d(4~6 g/d)<sup>[34]</sup>。若更大程度限制钠的摄入,虽然有利于消退腹水,且10%~20%初发型腹水患者的钠水潴留明显改善,减少腹水复发风险,但长期限钠会导致患者食欲减退及低钠血症,加重营养不良。另一方面,严格限钠,血浆低钠时RAAS活性增强,尿钠排泄减少,形成难以纠正的恶性循环。研究表明短期大剂量利尿药物及适当补充盐治疗肝硬化腹水安全、有效<sup>[33]</sup>。因此,多数学者认为肝硬化腹水患者不必严格限制钠的摄入。

肝硬化患者每天摄入热量应在2 000 cal以上<sup>[34-35]</sup>,以补充碳水化合物为主,肝硬化低蛋白血症时应补充优质蛋白质及维生素,蛋白质1.0~1.2 g/(kg·d),明显肝性脑病时蛋白应限制在0.5 g/(kg·d)内,补给的营养成分可参考相关指南<sup>[36]</sup>。肝硬化患者夜间加餐3个月,

多数患者血清白蛋白水平和氮平衡可恢复正常。

(2)低钠血症及处理:绝大多数肝硬化腹水患者不必要限水,但如果血钠小于125 mmol/L时应该适当限水。临床发现,60%左右肝硬化腹水患者存在不同程度的等容量或高容量低钠血症。由于多数肝硬化低钠血症发生缓慢,常常被肝硬化其他症状所掩盖,高渗盐水可快速纠正低钠血症,但本身会导致更多的水钠潴留,故一般不推荐使用高渗盐水溶液纠正低钠血症。肝硬化腹水患者如有重度的低钠血症(血钠小于110 mmol/L)或出现低钠性脑病,可适当静脉补充3%~5%NaCl溶液50~100 mL。托伐普坦能够纠正低钠血症。在使用托伐普坦过程中,应严密监测患者尿量、体征和电解质,24 h血钠上升不超过12 mmol/L,以免加重循环负荷或导致神经系统脱髓鞘损害。

(3)人血白蛋白及新鲜血浆:人血白蛋白具有十分重要的生理功能<sup>[37]</sup>。在肝硬化腹水,特别是顽固型腹水、HRS患者的治疗中,补充人血白蛋白对于改善肝硬化患者预后及提高利尿药物、抗菌药物的治疗效果都十分重要<sup>[38]</sup>。国外指南建议<sup>[34]</sup>,每放1 000 mL腹水,补充6~8 g清蛋白,可以防治大量放腹水后循环功能障碍,提高生存率。临床试验发现,在腹腔穿刺放腹水即将结束或刚结束时,补充人血白蛋白每1 000毫升8 g或减半剂量为每1 000毫升4 g,大量放腹水后循环功能障碍的发生率相似<sup>[39]</sup>。对于肝硬化腹水伴SBP患者,首日应用人血白蛋白1.5 g/kg,第2~5天人血白蛋白1 g/kg,与未使用人血白蛋白患者比较,肝硬化SBP患者肾衰竭发生率、在院期间病死率和3个月病死率明显降低(分别为4.7%、3.1%、7.0%和25.6%、38.2%、47.0%)<sup>[40]</sup>。

人血白蛋白的疗效及安全性均优于右旋糖酐、聚明胶肽等其他扩容剂<sup>[41]</sup>。我国肝硬化住院患者多数病情较重,对于一次性放腹水不超过5 L或伴SBP患者,补充人血白蛋白剂量缺乏临床循证医学的依据,专家意见仍不统一,值得进一步研究。

7. 腹腔穿刺放液:腹腔穿刺放腹水仍然是顽固型腹水的有效治疗方法,也是快速、有效缓解患者腹胀的方法<sup>[42]</sup>。大量腹腔穿刺放液后的常见并发症是低血容量、肾损伤及大量放腹水后循环功能障碍。研究证实,连续大量放腹水(4~6 L/d)同时补充人血白蛋白(1 000 mL腹水8 g)较单用利尿剂更有效,并发症更少。对于伴大量或张力性腹水患者,大量放腹水联合人血白蛋白治疗,可明显缓解患者的临床症状。肝硬化顽固型腹水患者早期大量放腹水可显著降低30 d再住院率及90 d病死率<sup>[43]</sup>。目前可见有关放置腹腔引流管放腹水的报道,大多数为癌症相关腹水。比较腹腔放置引流管与反复腹腔穿刺大量放腹水(间隔10 d,每次5 000 mL)的效果

及安全性,放腹水次数大于9次或生存时间小于90 d的患者,放置引流管的优势仅为节省费用<sup>[44]</sup>。因此,即使为癌症相关腹水,患者预期生存超过90 d,也不推荐放置腹腔引流管放腹水<sup>[45]</sup>。

8. TIPS: TIPS是治疗顽固性腹水的有效方法之一<sup>[46]</sup>,可作为需要频繁进行腹穿放腹水或频繁住院患者( $\geq 3$ 次/月)或肝移植的过渡治疗。TIPS同样可以缓解60%~70%难治型肝性胸腔积液患者的症状<sup>[47]</sup>。研究显示,TIPS不仅降低门静脉压力,缓解腹水,而且能改善尿钠排泄和肾脏功能。但TIPS后肝性脑病发生率为25%~50%,60岁以上者风险更高。TIPS会增加心脏前负荷,既往有心脏病的患者容易诱发心力衰竭。因此,肝性脑病,心肺疾病、肝功能衰竭(胆红素 $5.8\text{ mg/dL}$ 以上)、脓毒血症被认为是TIPS的绝对禁忌证,2012年AASLD治疗指南中,还将70岁以上高龄、Child-Pugh评分12分以上作为TIPS的禁忌证。

9. 腹水超滤浓缩回输及肾脏替代治疗:(1)无细胞腹水浓缩回输(CART)。CART也是临床治疗顽固性腹水的方法之一。CART可提高药物治疗无反应的失代偿期肝硬化顽固性腹水患者的生活质量,改善部分患者的症状,对肾功能无明显影响,也可作为一种有效的姑息性治疗方法。大部分患者可出现发热<sup>[48]</sup>。(2)腹腔 $\alpha$ -引流泵。一种自动化腹水引流泵系统,通过腹腔隧道PleurX引流导管将腹水回输至膀胱,可通过正常排尿来消除腹水。对恶性腹水具有一定的效果,对肝硬化顽固性腹水患者的应用经验较少<sup>[49]</sup>。(3)腹腔静脉Denver分流:1970年腹腔静脉Denver分流是常见的外科治疗腹水方法<sup>[49]</sup>。然而,与内科治疗比较,腹腔静脉Denver分流并发症多、生存期无延长,临床不推荐使用。(4)肾脏替代治疗:有报道通过床旁血液透析或持续静脉血液滤过治疗肝硬化顽固性腹水及HRS,但肾脏替代治疗与其他治疗方法(如血管收缩药物)之间并无对照研究。

10. 肝移植:对于Child-Pugh C级肝硬化合并顽固性腹水患者应优先考虑肝移植。肝移植前尽可能控制急、慢性肾损伤及感染,在等待肝移植的患者中,对血管活性药物治疗有反应者,有可能延缓进行肝移植的时间<sup>[20]</sup>。

11. 病因治疗与随访:引起肝硬化腹水的病因包括病毒感染、酒精、胆汁淤积、免疫、遗传代谢、药物及寄生虫感染等,应重视对原发疾病的治疗。对可进行病因治疗的肝硬化要积极进行病因治疗,病因治疗可减轻肝纤维化,降低门静脉压力,阻止或逆转肝纤维化、肝硬化的进展<sup>[50-51]</sup>。

对于失代偿期肝硬化患者可通过病因治疗达到病

情稳定或逆转成为再代偿期甚至是无肝硬化的状况;乙型肝炎、丙型肝炎相关肝硬化失代偿期患者给予及时抗病毒、抗炎、保肝等治疗,多数患者肝功能可明显改善,减少腹水等并发症的发生,甚至达到肝硬化再代偿。对于尚未出现腹水的代偿期肝硬化患者,治疗原发疾病同样会明显改善肝功能,逆转肝纤维化和肝硬化,是预防肝硬化失代偿及腹水发生的关键。研究显示,一些中药具有抗肝纤维化和肝硬化的作用,如安络化纤丸能够逆转CCL<sub>4</sub>诱导的大鼠肝纤维化,其机制可能是通过影响TGF $\beta$ 1产生,抑制肝星状细胞激活而发挥抗肝纤维化的作用;安络化纤丸、扶正化瘀胶囊和鳖甲软肝片等对肝硬化具有较好的辅助治疗效果<sup>[52-54]</sup>。

病情稳定的肝硬化合并腹水患者每3个月复查生化、血常规、凝血功能、甲胎蛋白及腹部超声等。每12个月复查胃镜以了解有无食管静脉曲张及程度。对失代偿期肝硬化患者需制定长期甚至是终身的临床管理方案。

12. 预后:腹水出现较为迅速,常有明显诱因,预后较好。如与门静脉高压有关,则对治疗反应较好。腹水发生的原因如为肝衰竭所致,临床表现黄疸及肝性脑病,预后差。出现肾功能衰竭,少尿或氮质血症,3个月病死率为50%~70%。失代偿期肝硬化是肝癌发生的极高危人群。

推荐意见1:对新出现的腹水和2、3级以上腹水患者行腹腔穿刺腹水常规检查,包括腹水细胞计数和分类、腹水总蛋白、白蛋白等。与腹腔穿刺同日检测血清白蛋白,计算SAAG, $\geq 11\text{ g/L}$ 的腹水为门静脉高压性(B,1)。

推荐意见2:疑似腹腔感染时可使用血培养瓶在床旁行腹水细菌培养和厌氧菌培养,尽可能在使用抗菌药物前留取标本,严格无菌操作,在床旁取得腹水立即注入血培养瓶10~20 mL,并即刻送检(A,1)。

推荐意见3:顽固性腹水的诊断:(1)利尿药物(螺内酯 $160\text{ mg/d}$ 、呋塞米 $80\text{ mg/d}$ )治疗至少1周或治疗性间断放腹水(每次 $4\ 000\sim 5\ 000\text{ mL}$ )联合人血白蛋白 $[20\sim 40\text{ g}/(\text{次}\cdot\text{d})]$ 治疗2周,腹水治疗无应答反应;(2)出现难以控制的利尿药物相关并发症或不良反应;(3)排除恶性腹水及窦前性门静脉高压症引起的腹水(B,1)。

推荐意见4:螺内酯起始剂量为 $40\sim 80\text{ mg/d}$ ,3~5 d递增 $40\text{ mg/d}$ ,常规用量上限为 $100\text{ mg/d}$ ,最大剂量为 $400\text{ mg/d}$ ;呋塞米起始剂量为 $20\sim 40\text{ mg/d}$ ,3~5 d递增 $40\text{ mg/d}$ ,常规用量上限为 $80\text{ mg/d}$ ,最大剂量为 $160\text{ mg/d}$ (B,1)。

推荐意见5:托伐普坦是治疗肝硬化腹水,特别是伴低钠血症的有效排水药物,起始剂量为 $15\text{ mg/d}$ ,根据

血钠水平调整剂量,避免血钠升高过快。最低剂量为 3.75 mg/d,最大剂量为 60 mg/d(A,1)。

推荐意见 6:特利加素可用于肝硬化顽固型腹水的治疗,每次 1~2 mg,每 12 小时 1 次静脉缓慢推注(至少 15 min)或持续静脉滴注,有应答者持续应用 5~7 d;无应答者,可 1~2 mg,每 6 小时 1 次静脉缓慢推注或持续静脉滴注。停药后病情反复,可再重复应用(B,1)。

推荐意见 7:肝硬化腹水患者避免应用 NSAIDs 及氨基糖甙类抗菌药物(C,1)。

推荐意见 8:顽固型腹水患者需要进行限盐教育,4~6 g/d(B,1);血钠低于 125 mmol/L,需限制水摄入量,否则不需严格限水(C,2)。

推荐意见 9:人血白蛋白(20~40 g/d)可改善肝硬化腹水患者的预后,特别是顽固型腹水及 SBP 患者(A,1)。

推荐意见 10:大量放腹水[4 000~5 000 mL/(次·d)]联合人血白蛋白(1 000 mL 腹水 4 g)是治疗顽固型腹水有效的方法(B,1)。

推荐意见 11:对利尿药物治疗效果不佳的肝硬化顽固型腹水,有条件且无禁忌证时可早期行 TIPS 治疗(B,1)。

推荐意见 12:通常情况不推荐腹腔放置引流管放腹水(B,1)。肝硬化顽固型腹水患者应列入优先肝移植等待名单(B,2)。

推荐意见 13:对可进行病因治疗的肝硬化要积极进行病因治疗,通过病因治疗达到病情稳定或逆转失代偿期肝硬化为再代偿期甚至无肝硬化的状况(A,1)。

推荐意见 14:在必要时可辅以中药治疗,如安络化纤丸、扶正化瘀胶囊和鳖甲软肝片等,对改善肝硬化、肝纤维化有一定疗效(B,2)。

### 三、SBP

SBP 是在肝硬化基础上发生的腹腔感染,是指无明确腹腔内病变来源(如肠穿孔、肠脓肿)的情况下发生的腹膜炎,是病原微生物侵入腹腔,造成明显损害引起的感染性疾病,是肝硬化等终末期肝病患者常见并发症(40%~70%)。肝硬化腹水患者住院即行腹腔穿刺检测,SBP 发生率约为 27%,有 SBP 病史的肝硬化患者 12 个月内 SBP 复发率高达 40%~70%。SBP 可迅速发展为肝、肾功能衰竭,致使病情进一步恶化,是肝硬化等终末期肝病患者死亡的主要原因。近年来随着早期诊断和安全、有效抗菌药物的临床应用,使 SBP 感染相关的病死率由 20 世纪 70 年代 90% 降低至目前的 20%~60%,但未经及时治疗 SBP 或院内感染 SBP(nosocomial SBP)患者病死率的 50%~60%<sup>[55-56]</sup>。

#### (一)临床表现

肝硬化 SBP 患者多数起病隐匿,临床表现多种多

样,容易漏诊。约 1/3 患者具有典型腹膜炎的症状与体征,表现为发热、腹痛或腹泻,腹部压痛和(或)反跳痛。大部分患者无典型的腹膜炎症状与体征,可表现为顽固性腹水、休克、肝性脑病等。SBP 高危人群包括曾发生 SBP、老年人(>65 岁)、伴糖尿病、伴肝癌或其他肿瘤、使用免疫抑制剂、严重肝功能受损的患者(Child-Pugh B/C 级、肝衰竭)及食管胃底静脉曲张出血后者。对可疑细菌感染经抗菌治疗无效的发热或原因不明的肝功能衰竭、脓毒血症不典型的症状、长时间低血压(收缩压小于 80 mm Hg,且>2 h)并且对扩容、复苏无反应的腹水患者,要警惕 SBP。

#### (二)SBP 诊断与鉴别诊断

SBP 临床表现缺乏特异性,积极、主动寻找 SBP 的证据非常重要。目前早期诊断基于以下几个方面:

1. 有以下症状或体征之一:(1)急性腹膜炎,如腹痛、腹部压痛或反跳痛,腹肌张力增大,呕吐、腹泻或肠梗阻;(2)全身炎症反应综合征的表现,发热或体温不升、寒战、心动过速、呼吸急促;(3)无明显诱因肝功能恶化;(4)肝性脑病;(5)休克;(6)顽固性腹水或对利尿剂突发无反应或肾功能衰竭;(7)急性胃肠道出血。

2. 有以下实验检查异常之一:(1)腹水 PMN 计数大于或等于  $0.25 \times 10^9 L^{-1}$ ;(2)腹水细菌培养阳性。(3)PCT >0.5 ng/mL,排除其他部位感染。国内文献报道,体温、腹部压痛、外周血 PMN 百分比、总胆红素、腹水 PMN 计数 5 个指标联合检测对早期筛查无症状 SBP 具有一定的应用价值<sup>[57]</sup>。

SBP 患者出现以下任何 2 条临床表现或实验室检查异常认为是重症感染:(1)高热、寒战,体温高于 39.5 °C;(2)感染性休克;(3)急性呼吸窘迫综合征;(4)不明原因 AKI 3 期;(5)外周血白细胞大于  $10 \times 10^9$  个/ $\mu L$ ;(6)PCT >2 ng/mL。

#### (三)SBP 临床特殊类型

1. 腹水培养阴性的 PMN 增多性腹水(CNNA),其诊断标准为:(1)腹水细菌培养阴性;(2)腹水 PMN 计数大于或等于  $0.25 \times 10^9 L^{-1}$ ;(3)排除继发性腹膜炎;(4)30 d 内未使用抗菌药物治疗。CNNA 与培养阳性的 SBP 比较,在临床症状、体征、腹水分析、病死率及对抗菌药物治疗的反应性均无明显差异,因此认为,CNNA 和 SBP 是同一个疾病。

2. PMN 不增高单株细菌性腹水(MNB)或称细菌性腹水(BA),其诊断标准为:(1)腹水细菌培养阳性;(2)腹水 PMN 计数小于  $0.25 \times 10^9 L^{-1}$ ;(3)无明显腹腔内感染灶。过去认为 BA 大多无症状,无须治疗,不会发展为 SBP 或 CNNA。但一些研究发现,相当量的 BA 患者是有症状的,且其临床表现、实验室指标、腹水检查指标及

住院病死率等均与 SBP 及 CNNA 相似。现认为有症状的 BA 是 SBP 的一种变型,其长期预后与腹水细菌培养阳性患者相似,因此,需要采取与 SBP 同样的治疗方法;而无症状的 BA 患者与无菌性腹水相似,故认为仅是短暂的细菌定植<sup>[58]</sup>。

#### (四)SBP 的抗感染治疗

SBP 早期临床诊断、早期病原学诊断及早期经验性的抗感染治疗仍是临床医师面临的巨大挑战<sup>[59]</sup>。区别社区获得 SBP 与院内感染 SBP 对于经验性选择抗菌药物非常重要<sup>[60]</sup>。肝硬化腹水患者住院 48 h 以后,出现 SBP 的症状与体征或符合 SBP 实验室诊断条件,可认为是院内获得 SBP。

1. 经验性抗感染治疗:单一广谱抗菌药物也可使腹水细菌培养阴性率达 86%,只能检测到耐药菌株。由于肝硬化 SBP 患者病死率高,早期经验性正确使用抗菌药物,对于降低其病死率很重要<sup>[21]</sup>。

对于社区获得性 SBP,其经验治疗要覆盖革兰阴性肠杆菌和革兰阳性球菌,并尽可能选择可以覆盖厌氧菌的抗菌药物。初始治疗获得满意临床疗效时不需要改变治疗方案,即使之后报告显示存在未被覆盖的病原体。

对于轻中度社区获得性 SBP 推荐头孢西丁、莫西沙星、替卡西林/克拉维酸单药方案,联合方案推荐头孢唑林、头孢呋辛、头孢曲松或头孢噻肟联合甲硝唑及氟喹诺酮联合甲硝唑;对于重度社区获得性 SBP,单药方案推荐亚胺培南/西司他丁、美罗培南、比阿培南、哌拉西林/他唑巴坦,联合方案推荐头孢他啶、头孢吡肟联合甲硝唑,氟喹诺酮联合甲硝唑<sup>[61]</sup>。

针对医院获得性 SBP 的经验性抗菌药物治疗,应根据当地微生物学调查结果来确定,为了实现可能对病原菌的经验性覆盖,需要使用包含广谱抗革兰阴性菌与厌氧菌的多药联合治疗方案,这些药物包括亚胺培南/西司他丁、美罗培南、比阿培南、哌拉西林/他唑巴坦,头孢他啶、头孢吡肟联合甲硝唑,亦可能需要使用替加环素或黏菌素类药物<sup>[62]</sup>。

治疗严重社区获得性感染和医院获得性感染的药物不推荐用于治疗轻中度社区感染。

可疑 SBP 可选用头孢噻肟或类似第三代头孢菌素类抗菌药物,可以覆盖 95% 的细菌。但是,长期经验性应用第三代头孢菌素类抗菌药物为基础的治疗方案,增加了细菌耐药的风险及较差的临床预后<sup>[63]</sup>。研究发现,肝硬化院内 SBP 患者随机接受美罗培南联合达托霉素比头孢他啶更有效<sup>[64]</sup>。因此,院内获得性 SBP 经验抗感染治疗首选碳青霉烯类为基础的联合治疗,可显著降低病死率。

2. 第三代头孢菌素类抗菌药物联合人血白蛋白:研

究发现,SBP 患者使用头孢噻肟后 6 h 内加用人血白蛋白 1.5 g/kg、第 3 天 1.0 g/kg 和单用头孢噻肟进行比较,病死率明显下降,可有效控制肝硬化并发症<sup>[65]</sup>。抗菌药物联合人血白蛋白延迟肝硬化 SBP 患者 AKI 的发生,对预后没有影响<sup>[66]</sup>。

3. 特利加压素、人血白蛋白联合第三代头孢菌素类抗菌药物:肝硬化 SBP 是 AKI 及 HRS 的重要诱因。特利加压素联合人血白蛋白、第三代头孢菌素类抗菌药物可显著提高住院生存率<sup>[67]</sup>。

4. 耐药细菌的目标治疗:由于氟喹诺酮类抗菌药物的广泛使用、患者频繁住院及广谱抗菌药物的使用,导致腹水感染菌株发生变化,革兰阳性菌和产超广谱  $\beta$  内酰胺酶 (ESBL) 大肠埃希菌等多重耐药菌株的增加,严重影响了抗感染治疗的效果和患者的预后<sup>[59,68]</sup>。国内针对革兰阴性杆菌耐药率较低的抗菌药物为哌拉西林/他唑巴坦、头孢派酮/舒巴坦、亚胺培南、美罗培南、比阿培南、阿米卡星、盐酸米诺环素和磺胺类药物;对葡萄球菌敏感的药物为万古霉素、达托霉素、替考拉宁、利奈唑胺和利福平;对肠球菌耐药率较低的为万古霉素、替考拉宁、利奈唑胺和达托霉素。万古霉素耐药肠球菌 (VRE),主要是屎肠球菌,宜选择达托霉素、利奈唑胺、米诺环素或大剂量氨苄西林;针对常见真菌如白念珠菌耐药率较低的为伏立康唑、氟康唑和两性霉素 B 等。多重耐药 (MDR) 及泛耐药 (XDR) 致病菌感染的危险因素包括:院内感染,长期氟喹诺酮类药物预防用药、近期曾感染耐药细菌或使用  $\beta$ -内酰胺类抗菌药物。这些耐药细菌的感染与较高的病死率相关。为了尽量减少细菌耐药性,谨慎的做法是限制预防性应用抗菌药物。一旦获得感染证据,应缩短抗菌药物用药时间,根据体外药敏试验结果,选择窄谱抗菌药物。对于高度疑似耐药菌感染的 SBP 患者,可选择哌拉西林/他唑巴坦或头孢派酮/舒巴坦或碳青霉烯类抗菌药物联合达托霉素、万古霉素或利奈唑胺经验性治疗策略。对于抗菌药物治疗无应答反应的肝硬化腹水患者应该监测真菌性腹膜炎<sup>[69-70]</sup>。

5. 肠道非吸收抗菌药物:利福昔明 (rifaximin) 是利福霉素的衍生物,可广谱、强效抑制肠道内细菌生长,具有杀菌/抑菌、免疫调节和抗炎活性,其与肠微生物环境的相互作用了解甚少。利福昔明- $\alpha$  晶型已被美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准治疗肝性脑病,同时可减少内毒素血症和改善肝硬化患者的血流动力学。对肝硬化 SBP 及顽固性腹水的防治具有一定效果<sup>[71]</sup>。

推荐意见 15:肝硬化腹水患者腹部症状、体征(如发热、腹部疼痛或压痛等)或感染相关实验室检查异常可作为早期经验性抗感染治疗指征(B,1)。



推荐意见 16: 无近期应用 $\beta$ -内酰胺类抗菌药物的社区获得轻、中度 SBP 患者, 首选第三代头孢菌素类抗菌药物单药经验性治疗(A, 1)。未使用过氟喹诺酮类药物患者, 可单用氟喹诺酮类药物(B, 2)。

推荐意见 17: 在医院环境和(或)近期应用 $\beta$ -内酰胺类抗菌药物的 SBP 患者, 应根据药敏试验结果或选择以碳青霉烯类为基础的经验性抗感染治疗(A, 1)。

推荐意见 18: 腹水 PMN 计数低于 250 个/ $\text{mm}^3$ , 伴感染的症状或腹部疼痛、触痛也应接受经验性抗感染治疗(B, 1)。

推荐意见 19: 肝硬化腹水患者使用抗感染药物需谨慎, 密切观察药物不良反应(C, 1)。利福昔明可预防 SBP 反复发生(B, 2)。

#### 四、HRS

##### (一)定义

HRS 是严重肝病患者病程后期出现的功能性肾衰竭, 肾脏无明显器质性病变, 是以肾功能损伤、血流动力学改变和内源性血管活性物质明显异常为特征的一种综合征。HRS 是 AKI 的一种特殊形式, 由极度血管舒张引起, 且对扩容治疗无反应。肝硬化腹水患者合并急性肾功能衰竭, 即出现肾小球滤过率(GFR)急性显著下降,  $\text{SCr} > 1.5 \text{ mg/dL}$  ( $133 \mu\text{mol/L}$ ) 可诊断为 AKI, 排除其他引起 AKI 的病因, 结合肾脏无明显器质性病变等可做出 HRS 的诊断。

根据患者病情进展及预后, HRS 分为两型<sup>[72]</sup>: (1) 1 型 HRS: 快速进展性肾功能损害, 2 周内  $\text{SCr}$  成倍上升, 超过基础水平 2 倍或大于  $226 \mu\text{mol/L}$  ( $2.5 \text{ mg/dL}$ ), 或  $\text{eGFR}$  下降 50% 以上小于  $20 \text{ mL/min}$ 。(2) 2 型 HRS: 缓慢进展性肾功能损害, 中度肾功能衰竭,  $\text{SCr}$  水平  $133 \sim 226 \mu\text{mol/L}$  ( $1.5 \sim 2.5 \text{ mg/dL}$ ), 常伴有顽固性腹水, 肾功能下降过程缓慢; 多为自发的过程, 有时也有诱因, 预后相对 1 型较好, 但中位生存期较无氮质血症的肝硬化腹水短。

##### (二)发病机制

肝硬化 HRS 的发病机制目前尚未完全清楚。一般认为主要是由于严重的肝功能障碍导致的血流动力学改变进而影响到肾功能。

严重的肝功能障碍使得血管活性介质灭活减少, 如半胱氨酰白三烯、血栓素 A<sub>2</sub> 等, 在门静脉高压时经门体分流进入体循环, 使内脏血管舒张导致有效动脉血容量减少和平均动脉压下降。有效血容量减少, 通过神经体液系统反射性地引起肾内血管收缩和水钠潴留。交感神经系统和 RAAS 激活导致肾血管收缩和肾血管自动调节功能改变, 致使肾血流对平均动脉压变化更加敏感。此外, 内毒素血症也是严重肝病患者发生

HRS 的重要因素。严重肝病时由于肝细胞解毒功能降低, 由肠道吸收的内毒素可通过肝脏或侧支循环大量进入体循环。内毒素可引起肾内血管的强烈收缩, 肾血流减少, GFR 降低, 导致少尿和氮质血症<sup>[73]</sup>。

近年来, 临床上发现并不是所有肝功能严重异常的患者均会发展成 HRS。因此, 有学者提出“二次打击”学说, 认为窦性门静脉高压和肝功能失代偿作为“第一次打击”, 引起全身外周血管扩张, 有效循环血容量减少, 在此基础上, 任何加重血流动力学异常的诱因(如上消化道出血、过度利尿、SBP、大量抽取腹水等), 即“第二次打击”, 可促进 HRS 的形成<sup>[74]</sup>。

##### (三)诊断

HRS 的诊断标准: (1) 肝硬化合并腹水; (2) 无休克; (3)  $\text{SCr}$  升高大于基线水平 50% 以上,  $> 1.5 \text{ mg/dL}$  ( $133 \mu\text{mol/L}$ ); (4) 至少停用 2 d 利尿剂(如使用利尿剂)并且使用人血白蛋白  $1 \text{ g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ , 直到最大  $100 \text{ g/d}$  扩容后肾功能无持续性改善( $\text{SCr} < 133 \mu\text{mol/L}$ ); (5) 近期无肾毒性药物使用史(NSAIDs、氨基甙类抗菌药物、造影剂等); (6) 无肾实质疾病。

尿量在肝硬化合并腹水的 HRS 的诊断意义存在争议, 原因是肝硬化腹水患者常合并尿少及严重钠潴留却维持相对正常的 GFR, 有些患者可能由于使用利尿剂而造成尿量增加。

2015 年 ICA 提出动态监测  $\text{SCr}$  更能准确反映 HRS 患者 AKI 的过程, 即 48 h 内  $\text{SCr}$  急性升高并超过基线水平的 50%, 并最终大于或等于  $1.5 \text{ mg/dL}$  ( $133 \mu\text{mol/L}$ )<sup>[23]</sup>。并对 AKI 进行分期, 1 期:  $\text{SCr}$  升高大于或等于  $0.3 \text{ mg/dL}$  ( $26.5 \mu\text{mol/L}$ ), 或  $\text{SCr}$  升高至  $1.5 \sim 2.0$  倍基线值; 2 期:  $\text{SCr}$  升高大于或等于  $2.5 \text{ mg/dL}$  ( $226 \mu\text{mol/L}$ ) 或  $\text{SCr}$  升高大于  $2.0 \sim 3.0$  倍基线值; 3 期:  $\text{SCr}$  升高至大于  $3.0$  倍基线值或  $\text{SCr}$  升高大于或等于  $4.0 \text{ mg/dL}$  ( $353.6 \mu\text{mol/L}$ ) 并且急性升高大于或等于  $0.3 \text{ mg/dL}$  ( $26.5 \mu\text{mol/L}$ ) 或开始连续性血液滤过。

与 HRS 相比, 其他因素导致的 AKI 往往更容易缓解, 且损伤持续时间较短, 短期(30 d)病死率较 HRS 低。而 HRS 患者的非移植生存率更低、预后更差。因此, 即使是  $\text{SCr}$  的轻微升高, 都要及早发现并给予尽可能的早期干预, 以防止 HRS 发生。

如患者存在上消化道出血、电解质紊乱、腹水感染控制不佳、大量放腹水、大量利尿及严重呕吐、腹泻等情况, 且肾功能快速减退, 要考虑 HRS: (1) 了解患者近期用药情况, 将利尿剂减量或停用, 停用具有潜在肾毒性药物、血管扩张药或 NSAIDs。(2) 对可疑低血容量患者进行扩容治疗(根据临床判断可采用晶体液、人血白蛋白或血制品)。(3) 如确诊或高度怀疑合并细菌感染,

应进行细菌鉴定并给予早期抗感染治疗。(4)经上述措施无效,且SCr继续升高大于基线水平50%,>1.5 mg/dL (133  $\mu$ mol/L)可诊断为HRS。

#### (四)治疗

HRS预后差,一旦确诊,应尽早开始治疗,防止肾功能衰竭进一步恶化。

1. 一般治疗:卧床休息,给予高热量、易消化饮食,密切监测血压、尿量、保持液体平衡。监测肝、肾功能及临床评估伴随的肝硬化并发症状况。避免过量摄入液体,防止液体超负荷和稀释性低钠血症的发生。

2. 药物治疗:根据HRS发生的病理生理特征,药物治疗的机制是通过收缩明显扩张的内脏血管床和升高动脉压,改善循环功能,应用血管收缩药物。此类药物主要通过收缩已显著扩张的内脏血管床,改善高动力循环,增加外周动脉压力,从而增加肾血流量和GFR。目前主要有血管加压素及其类似物(特利加压素)、 $\alpha$ -肾上腺素能受体激动剂(米多君和去甲肾上腺素)和生长抑素类似物(奥曲肽)等。

(1)特利加压素联合人血白蛋白:meta分析显示,特利加压素能改善1型HRS患者的肾功能,疗效为40%~50%<sup>[75]</sup>,但针对2型HRS的研究较少,少数非随机对照研究显示特利加压素治疗2型HRS患者亦可改善肾功能。国外研究表明,特利加压素联合人血白蛋白(第1天1 g/kg,随后20~40 g/d)效果明显优于单用特利加压素或人血白蛋白<sup>[20,60]</sup>,国内研究也有类似结果,但人血白蛋白的用量为10~20 g/d<sup>[76]</sup>。特利加压素的起始剂量为4~6 h 1 mg,如经过3 d治疗,SCr较基线水平未下降至少25%,则特利加压素可逐渐加量,最大剂量可增加至4~6 h 2 mg,维持治疗直至SCr下降小于133  $\mu$ mol/L(治疗应答定义为:SCr缓慢而进行性下降至小于133  $\mu$ mol/L,并且动脉压、尿量和血钠浓度增加)。中位应答时间是14 d,患者基线SCr越低,治疗所需时间越短,应答率越高。应答者停药后一般复发较少见,若复发,可再使用特利加压素。

预测因素:1型HRS患者基线血清胆红素小于10 mg/dL 和治疗3 d后平均动脉压上升大于或等于5 mm Hg是2个独立的缩血管药物治疗应答预测因素<sup>[77]</sup>。

(2)生长抑素类似物、米多君联合人血白蛋白:生长抑素类似物联合米多君及人血白蛋白治疗1型HRS可作为特利加压素的替代方法<sup>[78]</sup>。米多君口服起始剂量每8小时2.5~7.5 mg,生长抑素类似物为每8小时100  $\mu$ g皮下注射,如肾功能无改善,剂量分别增加至每8小时12.5 mg和200  $\mu$ g。

(3)去甲肾上腺素联合人血白蛋白:去甲肾上腺素

联合人血白蛋白(去甲肾上腺素0.5~3 mg/h,人血白蛋白10~20 g/d,疗程7~14 d)对1型或2型HRS与特利加压素有类似的结果,但该meta分析纳入的仅为几项非随机对照研究<sup>[79]</sup>。国内的小样本非随机试验也显示去甲肾上腺素同样有效<sup>[80]</sup>。

(4)利尿剂与托伐普坦:临床研究证实,普通利尿剂并不能增加HRS患者的尿量,且有可能加重肾功能损害。原因是HRS患者外周动脉扩张,有效循环血量降低,压力感受器反射使心率加快,血管收缩加强,血液在内脏快速通过,形成高动力循环。此时,常规利尿剂治疗可激活神经-内分泌反射,刺激抗利尿激素的不适当释放,引起循环内游离水分大量潴留,导致渗透压进一步降低。托伐普坦可选择性结合非肽类血管加压素受体,抑制抗利尿激素作用而不刺激交感神经或醛固酮系统,排水不排钠。可明显增加患者的尿量且可纠正低钠血症,而不影响肾脏功能,不增加肝性脑病、食管静脉曲张破裂出血及HRS发生率<sup>[81]</sup>。

(5)扩血管药物:外周血管扩张是肝硬化HRS的主要发病机制,目前对肝硬化HRS已不再推荐使用扩血管药物。

3. TIPS:TIPS可改善1型HRS患者的肾功能<sup>[82]</sup>。但肝硬化腹水患者如果出现1型HRS一般病情较重,多数有TIPS治疗的禁忌证。理论上讲,TIPS能有效控制腹水,减轻门静脉压力,因此,对2型HRS患者应该有较好的疗效<sup>[83]</sup>。

4. 肾脏替代治疗:研究表明肾脏替代治疗如血液透析、连续静脉血液滤过并不能改善预后,对部分1型HRS患者可能改善肾功能<sup>[84]</sup>。因此,肾脏替代治疗仅用于HRS并发严重高钾血症、代谢性酸中毒、容量超负荷时需要肾脏替代治疗时的抢救治疗。分子吸附再循环系统只对部分1型HRS患者治疗有效,40%患者的肾功能可得到明显改善<sup>[85]</sup>。

5. 肝移植:肝移植是1、2型HRS的首选治疗方法。移植术后1型HRS患者生存率为65%,与无HRS的肝硬化患者比较,生存率较低,主要是由于肾功能衰竭所致<sup>[86]</sup>。移植后应用特利加压素和(或)肾脏替代疗法可提高生存率。1型HRS患者短期内病死率高,应该优先列入肝移植计划。

#### (五)HRS的预防

在肝硬化腹水患者中,细菌感染、过度使用利尿剂、大量放腹水、上消化道出血、胆汁淤积性黄疸等二次打击都可以诱发HRS。

1. 预防感染:肝硬化腹水患者尤其是静脉曲张出血者易发生细菌感染,预防性使用抗菌药物可以提高生存率。约30%肝硬化腹水伴SBP可以进展为HRS,而

预防性使用抗菌药物联合人血白蛋白可将 HRS 发生率降为 10%。2009 年 AASLD 指南、2010 年 EASL 指南均推荐 SBP 输注人血白蛋白联合抗菌药物,减少 HRS 的发生,提高生存率<sup>[3,5,60]</sup>。

2. 慎用大剂量利尿剂和大量放腹水:一般肝硬化腹水治疗为限钠饮食和合理应用利尿剂。研究显示,对血钠降低的肝硬化腹水患者在慎用利尿剂的同时,不限钠饮食,而对血钠基本正常者可先适当限钠饮食,避免因低钠血症引起的肾功能损害。

3. 慎用非选择性  $\beta$  受体阻滞剂:非选择性  $\beta$  受体阻滞剂降低门静脉压力,可减少肝硬化患者静脉曲张破裂出血的风险。然而,肝硬化腹水患者合并 SBP、动脉收缩压小于 90 mm Hg、血清钠小于 130 mmol/L 或肾功能障碍时,非选择性  $\beta$  受体阻滞剂的使用可增加血流动力学紊乱。因此,对于正在使用非选择性  $\beta$  受体阻滞剂预防食管静脉曲张破裂出血的患者出现 HRS 时, $\beta$  受体阻滞剂应暂时停用,待循环功能和肾功能改善后恢复正常应用<sup>[87]</sup>。

推荐意见 20:肝硬化腹水患者存在上消化道出血、电解质紊乱、腹水感染、大量放腹水、大量利尿及严重呕吐、腹泻等情况,且肾功能快速减退,需考虑 HRS(C,2)。

推荐意见 21:HRS 的诊断(1)肝硬化合并腹水;(2)无休克;(3)SCr 升高大于基线 50% 或小于 1.5 mg/dL (133  $\mu$ mol/L);(4)停用利尿剂并扩容后,肾功能无改善 (SCr<133  $\mu$ mol/L);(5)近期无肾毒性药物使用史;(6)无肾实质性疾病(A,1)。

推荐意见 22:1 型 HRS 患者肾功能损害进展快速,2 周内 SCr 上升大于基础水平 2 倍或大于 226  $\mu$ mol/L (2.5 mg/dL)或 GFR 估计值下降 50% 以上小于 20 mL/min;2 型 HRS 患者肾功能损害进展缓慢,SCr 水平 133 ~ 226  $\mu$ mol/L (1.5 ~ 2.5 mg/dL),常伴有顽固型腹水(A,1)。

推荐意见 23:1 型或 2 型 HRS 可应用特利加压素(4 ~ 6 h 1 mg)联合人血白蛋白(20 ~ 40 g/d),治疗 3 d SCr 未降低至少 25%,可逐步增加至最大剂量每 4 小时 2 mg。有效,疗程 7 ~ 14 d。无效停用特利加压素。有效后复发可重复应用(A,1)。

推荐意见 24:肝硬化顽固型腹水并低钠血症 HRS 可使用托伐普坦。建议 HRS 患者暂停使用非选择性  $\beta$  受体阻滞剂,不推荐使用血管扩张剂(C,2)。

推荐意见 25:血管收缩药物治疗无效且满足肾脏替代治疗标准的 1 型 HRS,可选择肾脏替代治疗或人工肝支持系统等。不推荐 2 型 HRS 行肾脏替代治疗(B,1)。

推荐意见 26:对血管收缩药物治疗无应答且伴大量腹水的 2 型 HRS 可行 TIPS 治疗。不推荐 1 型 HRS 行 TIPS 治疗。1 型或 2 型 HRS 均应优先纳入肝移植计划(B,1)。

## 五、待解决的问题

(一)提高检测腹水病原微生物的灵敏度和特异性的早期诊断及快速诊断方法的研究。

(二)利尿剂、血管活性药物与人血白蛋白应用剂量、疗程及安全性评估,腹腔穿刺每次放腹水最大量的临床研究。

(三)经验性抗菌药物的应用剂量、疗程和安全性评估。

(四)肝硬化腹水患者新型利尿药物、干细胞治疗等新治疗方案研究。

(五)肠道微生态与肝硬化并发症防治的研究。

执笔:徐小元、丁惠国、李文刚、贾继东、魏来、段钟平、令狐恩强、庄辉

专家组成员名单(按姓氏汉语拼音为序):安纪红(内蒙古自治区医院感染科)、蔡大川(重庆医科大学附属第二医院消化科)、陈国凤(解放军 302 医院肝纤维化诊疗中心)、陈红松(北京大学人民医院肝病研究所)、陈新月(首都医科大学附属北京佑安医院肝病综合科)、丁惠国(首都医科大学附属北京佑安医院肝病消化中心)、董蕾(西安交大附属二院消化科)、窦晓光(中国医科大学附属盛京医院感染科)、段钟平(首都医科大学附属北京佑安医院人工肝中心)、范建高(上海交通大学医学院附属新华医院消化科)、范学工(湘雅医院感染科)、甘建和(苏州大学附属第一医院感染科)、高磊(北京大学第一医院抗感染科)、高人焘(安徽省立医院感染科)、郭武华(福建医科大学孟超肝胆医院消化科)、韩涛(天津市第三中心医院肝内科)、韩英(第四军医大学西京医院消化科)、郝建宇(北京朝阳医院消化科)、侯金林(南方医科大学南方医院感染科)、黄缘(北京清华长庚医院肝胆胰外科)、贾继东(首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心)、姜慧卿(河北医科大学第二医院消化科)、江建宁(广西医科大学第一附属医院感染科)、江应安(湖北省人民医院感染科)、孔媛媛(首都医科大学附属北京友谊医院医学统计室)、李慧博(北京大学第三医院药剂科)、李杰(北京大学医学部病原生物学系)、李树臣(哈尔滨医科大学附属第二医院感染科)、李文刚(解放军 302 医院肝脏肿瘤诊疗与研究中心)、李武(昆明医科大学第一附属医院感染科)、李玉芳(宁夏医科大学总医院感染科)、蔺淑梅(西安交通大学医学院第一附属医院感染科)、令狐恩强(解放军 301 医院消化科)、刘德良(湖南湘雅二院消化科)、刘吉勇(山东省立医院消化科)、刘景丰(福建医科大学孟超肝胆医院肝胆外科)、刘晓清(北京协和医院感染科)、刘玉兰(北京大学人民医院消化科)、陆伦根(上海交通大学附属第一人民医院消化科)、路青华(青海省第四人民医院肝病科)、罗新华(贵州省人民医院感染科)、马红(首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心)、茅益民(上海交通大学医学院附属仁济医院消化科)、梅浙川(重庆医科大学附属第二医院消化科)、南月敏(河北医科大学第三医院中西医结合肝病科)、聂玉强(广州市第一人民医院消化科)、牛俊奇(吉林大学第一医院感染科)、任红(重庆医科大学附属第二医院感染科)、沙卫红(广东省人民医院消化科)、尚佳(河南省人

民医院感染科)、孙自勤(济南军区总医院消化科)、唐红(四川大学华西医院感染病中心)、韦红(海南省人民医院消化科)、魏来(北京大学人民医院肝病研究所)、吴静(首都医科大学世纪坛医院消化科)、谢雯(首都医科大学附属北京地坛医院肝病中心)、辛绍杰(解放军 302 医院肝衰竭诊疗与研究中心)、邢卉春(首都医科大学附属北京地坛医院肝病中心)、许建明(安徽医科大学第一附属医院消化科)、徐小元(北京大学第一医院感染科)、徐有青(首都医科大学天坛医院消化科)、闫杰(首都医科大学附属北京地坛医院肝病中心)、阎明(山东大学齐鲁医院消化科)、杨东亮(华中科技大学同济医学院附属协和医院感染科)、杨积明(天津市传染病医院感染科)、杨少奇(宁夏医科大学总医院消化科)、杨玉秀(河南省人民医院消化科)、尤红(首都医科大学附属

北京友谊医院肝病中心)、于岩岩(北京大学第一医院感染科)、翟所迪(北京大学第三医院药剂科)、张斌(吉林大学中日联谊医院内镜中心)、张春清(山东省立医院消化科)、张大志(重庆医科大学附属第二医院感染科)、张国梁(天津市第一中心医院消化科)、张岭漪(兰州大学第二医院肝病科)、张文宏(复旦大学附属华山医院感染科)、张欣欣(上海交通大学附属瑞金医院感染科)、赵景民(解放军 302 医院病理科)、赵守松(蚌埠医学院附属医院感染科)、庄辉(北京大学医学部病原生物学系)、左滩泽(石河子大学医学院第一附属医院传染科)

**秘书:** 张霞霞(首都医科大学天坛医院消化科)、韩莹(首都医科大学附属北京佑安医院肝病消化中心)、罗皓(北京大学第一医院感染科)

### 中英文缩略词表

AASLD(American Association for the Study of Liver Disease)	美国肝病学会
ACEI(angiotensin converting enzyme inhibitors)	血管紧张素转换酶抑制剂
AKI(acute kidney injury)	急性肾损伤
ARB(angiotensin receptor blocker)	血管紧张素受体拮抗剂
ascites	腹水
BA(bacterascite)	细菌性腹水
CART(cell free and concentrated ascites reinfusion therapy)	无细胞腹水浓缩回输
Child-Pugh	肝功能分级
CNNA(culture negative neutrocyticascites)	腹水培养阴性的中性粒细胞增多性腹水
CT(computed tomography)	X 线计算机断层摄影
EASL(European Association for the Study of the Liver)	欧洲肝病学会
ESBL(extended-spectrum beta-lactamase)	超广谱 $\beta$ 内酰胺酶
FDA(Food and Drug Administration)	(美国)食品及药物管理局
GFR(glomerular filtration rate)	肾小球滤过率
GRADE(grading of recommendations assessment development and evaluation)	推荐分级的评估、制定与评价
HRS(hepatorenal syndrome)	肝肾综合征
ICA(International-Club of Ascites)	国际腹水俱乐部
LDH(lactic acid dehydrogenase)	乳酸脱氢酶
MDR(multi-drug resistance)	多重耐药
MNB(monomicrobial nonneutrocytic bacterascites)	中性粒细胞不增高单株细菌性腹水
MR(magnetic resonance)	磁共振
NSAIDs(nonsteroidal anti-inflammatory drugs)	非甾体类消炎药物
nosocomial SBP	院内感染自发性细菌性腹膜炎
PCT(procalcitonin)	降钙素原
peritoneal malignancy	腹腔恶性肿瘤
PICD(post-paracentesis circulatory dysfunction)	大量放腹水后循环障碍
PMN(polymorph nuclear)	中性粒细胞
RAAS(renin-angiotensin-aldosterone system)	肾素-血管紧张素-醛固酮系统
RRT(renal replacement therapy)	连续性血液滤过
SAAG(serum-ascites albumin gradient)	血清-腹水白蛋白梯度
SBP(spontaneous bacterial peritonitis)	自发性细菌性腹膜炎
SCr(serum creatinine)	血肌酐
TGF $\beta$ (transforming growth factor beta)	转化生长因子 $\beta$
TIPS(transjugular intrahepatic portosystemic shunt)	经颈静脉肝内门体分流术
VRE(vancomycin resistant enterococci)	万古霉素耐药肠球菌
WGO(World Gastroenterology Organization)	世界胃肠病学组织
XDR(extensively drug-resistant)	泛耐药

## 参考文献

- [1] PLANAS R, MONTOLIU S, BALLESTÉ B, et al. Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006, 4(11): 1385-1394.
- [2] KRAG A, BENDTSEN F, HENRIKSEN JH, et al. Low cardiac output predicts development of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis and ascites[J]. *Gut*, 2010, 59(1): 105-110.
- [3] EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. 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.
- [4] RUNYON BA, AASLD. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012[J]. *Hepatology*, 2013, 57(4): 1651-1653.
- [5] RUNYON BA, AASLD Practice Guidelines Committee. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update[J]. *Hepatology*, 2009, 49(6): 2087-2107.
- [6] MOORE KP, AITHAL GP. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis[J]. *Gut*, 2006, 55 Suppl 6: vi1-12.
- [7] HUANG LL, XIA HH, ZHU SL. Ascitic fluid analysis in the differential diagnosis of ascites: focus on cirrhotic Ascites[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2014, 2(1): 58-64.
- [8] WARDEH R, LEE JG, GU M. Endoscopic ultrasound-guided paracentesis of ascitic fluid: a morphologic study with ultrasonographic correlation[J]. *Cancer Cytopathol*, 2011, 119(1): 27-36.
- [9] RODRÍGUEZ VARGAS BO, MONGE SALGADO E, MONTES TEVES P, et al. Diagnostic of ascites due to portal hypertension: accuracy of the serum-ascites albumin gradient and protein analyses in ascitic fluid[J]. *Rev Gastroenterol Peru*, 2014, 34(1): 23-28.
- [10] DEMIREL U, KARINCAOĞLU M, HARPUTLUOĞLU M, et al. Two findings of portal hypertension: evaluation of correlation between serum-ascites albumin gradient and esophageal varices in non-alcoholic cirrhosis[J]. *Turk J Gastroenterol*, 2003, 14(4): 219-222.
- [11] DITTRICH S, YORDI LM, DE MATTOS AA. The value of serum-ascites albumin gradient for the determination of portal hypertension in the diagnosis of ascites[J]. *Hepatogastroenterology*, 2001, 48(37): 166-168.
- [12] HOU W, SANYAL AJ. Ascites: diagnosis and management[J]. *Med Clin North Am*, 2009, 93(4): 801-17, vii. DOI: 10.1016/j.mcna.2009.03.007.
- [13] PATEL YA, MUIR AJ. Evaluation of new-onset ascites[J]. *JAMA*, 2016, 316(3): 340-341.
- [14] ZHANG X, WANG SZ, ZHENG et al. Clinical efficacy of tolvaptan for treatment of refractory ascites in liver cirrhosis patients[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(32): 11400-11405.
- [15] SPAHR L, VILLENEUVE JP, TRAN HK, et al. Furosemide-induced natriuresis as a test to identify cirrhotic patients with refractory ascites[J]. *Hepatology*, 2001, 33(1): 28-31.
- [16] AKIYAMA S, IKEDA K, SEZAKI H, et al. Therapeutic effects of short- and intermediate-term tolvaptan administration for refractory ascites in patients with advanced liver cirrhosis[J]. *Hepatol Res*, 2015, 45(11): 1062-1070.
- [17] JIA JD, XIE W, DING HG, et al. Utility and safety of tolvaptan in cirrhotic patients with hyponatremia: A prospective cohort study[J]. *Ann Hepatol*, 2017, 16(1): 123-132.
- [18] WATKINS PB, LEWIS JH, KAPLOWITZ N, et al. Clinical Pattern of Tolvaptan-Associated Liver Injury in Subjects with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: analysis of Clinical Trials Database[J]. *Drug Saf*, 2015, 38(11): 1103-1113.
- [19] SALERNO F, GUEVARA M, BERNARDI M, et al. Refractory ascites: pathogenesis, definition and therapy of a severe complication in patients with cirrhosis[J]. *Liver Int*, 2010, 30(7): 937-947.
- [20] BOYER TD, SANYAL AJ, WONG F, et al. Terlipressin plus albumin is more effective than albumin alone in improving renal function in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome type I[J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(7): 1579-1589.
- [21] WONG F, PAPPAS SC, BOYER TD, et al. Terlipressin improves renal function and reverses hepatorenal syndrome in patients with systemic inflammatory response syndrome[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2017, 15(2): 266-272.
- [22] ALI A, FARID S, AMIN M, et al. Clinical study on the therapeutic role of midodrine in non azotemic cirrhotic patients with tense ascites: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial[J]. *Hepatogastroenterology*, 2014, 61(135): 1915-1924.
- [23] ANGELI P, GINÈS P, WONG F, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites[J]. *J Hepatol*, 2015, 62(4): 968-974.
- [24] BERNARDI M. Optimum use of diuretics in managing ascites in patients with cirrhosis[J]. *Gut*, 2010, 59(1): 10-11.
- [25] 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.
- [26] FUKUI H, SAITO H, UENO Y, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for liver cirrhosis 2015[J]. *J Gastroenterol*, 2016, 51(7): 629-650.
- [27] UOJIMA H, KINBARA T, HIDAKA H, et al. Close correlation between urinary sodium excretion and response to tolvaptan in liver cirrhosis patients with ascites[J]. *Hepatol Res*, 2017, 47(3): E14-21.
- [28] LENZ K, BUDER R, KAPUN L, et al. Treatment and management of ascites and hepatorenal syndrome: an update[J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2015, 8(2): 83-100.
- [29] HANSSON L, LINDHOLM LH, NISKANEN L, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial[J]. *Lancet*, 1999, 353(9153): 611-616.
- [30] GUEVARA M, FERNÁNDEZ-ESPARRACH G, ALESSANDRIA C, et al. Effects of contrast media on renal function in patients with cirrhosis: a prospective study[J]. *Hepatology*, 2004, 40(3): 646-651.
- [31] SAKAIDA I, KAWAZOE S, KAJIMURA K, et al. Tolvaptan for improvement of hepatic edema: a phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Hepatol Res*, 2014, 44(1): 73-82.
- [32] LE S, SPELMAN T, CHONG CP, et al. Could adherence to quality of care indicators for hospitalized patients with cirrhosis-related ascites im-

- prove clinical outcomes?[J]. *Am J Gastroenterol*, 2016, 111(1):87-92.
- [33] YAKAR T, DEMIR M, DOGAN O, et al. High dose oral furosemide with salt ingestion in the treatment of refractory ascites of liver cirrhosis[J]. *Clin Invest Med*, 2016, 39(6):27502.
- [34] TANDON P, RAMAN M, MOURTZAKIS M, et al. A practical approach to nutritional screening and assessment in cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2017, 65(3):1044-1057.
- [35] 范春蕾, 吴燕京, 丁惠国, 等. 慢性重型病毒性肝炎的能量代谢及糖、蛋白质、脂肪氧化[J]. *中国临床营养杂志*, 2006, 14(2):110-114.
- [36] 曹海霞, 范建高. 肝硬化患者营养评估及营养支持治疗[J]. *实用肝脏病杂志*, 2014, (5):459-462.
- [37] VINCENT JL, DE BACKER D, WIEDERMANN CJ. Fluid management in sepsis: the potential beneficial effects of albumin[J]. *J Crit Care*, 2016, 35:161-167.
- [38] ARTIGAS A, WERNERMAN J, ARROYO V, et al. Role of albumin in diseases associated with severe systemic inflammation: pathophysiologic and clinical evidence in sepsis and in decompensated cirrhosis[J]. *J Crit Care*, 2016, 33:62-70.
- [39] ALESSANDRIA C, ELIA C, MEZZABOTTA L, et al. Prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhosis: standard vs half albumin doses. A prospective, randomized, unblinded pilot study[J]. *Dig Liver Dis*, 2011, 43(11):881-886.
- [40] ABD ELAAL MM, ZAGHLOUL SG, BAKR HG, et al. Evaluation of different therapeutic approaches for spontaneous bacterial peritonitis[J]. *Arab J Gastroenterol*, 2012, 13(2):65-70.
- [41] BERNARDI M, CARACENI P, NAVICKIS RJ, et al. Albumin infusion in patients undergoing large-volume paracentesis: a meta-analysis of randomized trials[J]. *Hepatology*, 2012, 55(4):1172-1181.
- [42] GAETANO JN, MICIC D, ARONSOHN A, et al. The benefit of paracentesis on hospitalized adults with cirrhosis and ascites[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 31(5):1025-1030.
- [43] GABA RC, PARVINIAN A, CASADABAN LC, et al. Survival benefit of TIPS versus serial paracentesis in patients with refractory ascites: a single institution case-control propensity score analysis[J]. *Clin Radiol*, 2015, 70(5):e51-57.
- [44] BOHN KA, RAY CE JR. Repeat large-volume paracentesis versus tunneled peritoneal catheter placement for malignant ascites: a cost-minimization study[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2015, 205(5):1126-1134.
- [45] LUNGREN MP, KIM CY, STEWART JK, et al. Tunneled peritoneal drainage catheter placement for refractory ascites: single-center experience in 188 patients[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2013, 24(9):1303-138.
- [46] BUREAU C, THABUT D, OBERTI F, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts with covered stents increase transplant-free survival of patients with cirrhosis and recurrent ascites[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(1):157-163.
- [47] PORCEL JM. Management of refractory hepatic hydrothorax[J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2014, 20(4):352-357.
- [48] KOZAKI K, IINUMA M, TAKAGI T, et al. Cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy for decompensated liver cirrhosis[J]. *Ther Apher Dial*, 2016, 20(4):376-82.
- [49] TAPPING CR, LING L, RAZACK A. PleurX drain use in the management of malignant ascites: safety, complications, long-term patency and factors predictive of success[J]. *Br J Radiol*, 2012, 85(1013):623-628.
- [50] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 更新版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2015, 23(12):888-905.
- [51] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎防治指南(2015 更新版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2015, 23(12):906-923.
- [52] 卢玮, 高玉华, 王珍子, 等. 安络化纤丸对肝纤维化大鼠转化生长因子  $\beta_1$  及相应信号通路的影响[J]. *中华肝脏病杂志*, 2017, 25(4):257-262.
- [53] 肖定洪, 顾杰, 蔡虹, 等. 扶正化瘀胶囊预防肝硬化患者食管静脉曲张破裂出血的随机对照多中心临床研究[J]. *中华肝脏病杂志*, 2014, 22(8):594-599.
- [54] 董佳佳, 陈永平, 王晓东, 等. 复方鳖甲软肝片联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎伴脾功能亢进患者的临床疗效[J]. *中华肝脏病杂志*, 2016, 34(8):501-503.
- [55] 董培玲, 丁惠国. 肝硬化继发感染: 挑战与对策[J]. *北京医学*, 2011, 33(9):763-766.
- [56] FERNÁNDEZ J, GUSTOT T. Management of bacterial infections in cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2012, 56 Suppl 1:S1-12.
- [57] ZHU LC, XU L, HE WH, et al. A quick screening model for symptomatic bacterascites in cirrhosis[J]. *Saudi J Gastroenterol*, 2016, 22(4):282-287.
- [58] NA SH, KIM EJ, NAM EY, et al. Comparison of clinical characteristics and outcomes of spontaneous bacterial peritonitis and culture negative neutrocytic ascites[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2017, 52(2):199-203.
- [59] FRIEDRICH K, NÜSSE S, REHLEN T, et al. Microbiology and resistance in first episodes of spontaneous bacterial peritonitis: implications for management and prognosis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 31(6):1191-1195.
- [60] PERICLEOUS M, SARNOWSKI A, MOORE A, et al. The clinical management of abdominal ascites, spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome: a review of current guidelines and recommendations[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 28(3):e10-8.
- [61] SOLOMKIN JS, MAZUSKI JE, BRADLEY JS, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America[J]. *Clin Infect Dis*, 2010, 50(2):133-164.
- [62] MAZUSKI JE, TESSIER JM, MAY AK, et al. The surgical infection society revised guidelines on the management of intra-abdominal infection[J]. *Surg Infect (Larchmt)*, 2017, 18(1):1-76.
- [63] OLIVEIRA AM, BRANCO JC, BAROSA R, et al. Clinical and microbiological characteristics associated with mortality in spontaneous bacterial peritonitis: a multicenter cohort study[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 28(10):1216-1222.
- [64] PIANO S, FASOLATO S, SALINAS F, et al. The empirical antibiotic treatment of nosocomial spontaneous bacterial peritonitis: results of a randomized, controlled clinical trial[J]. *Hepatology*, 2016, 63(4):1299-1309.
- [65] SORT P, NAVASA M, ARROYO V, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis[J]. *N Engl J Med*, 1999, 341(6):403-40.
- [66] THÉVENOT T, BUREAU C, OBERTI F, et al. Effect of albumin in cirrhotic patients with infection other than spontaneous bacterial peritonitis. A randomized trial[J]. *J Hepatol*, 2015, 62(4):822-830.
- [67] ZHANG Z, CHEN K. Vasoactive agents for the treatment of sepsis[J]. *Ann Transl Med*, 2016, 4(17):333.
- [68] FIORE M. Letter: the emergence of multi-drug resistant spontaneous

- bacterial peritonitis: a new challenge for the hepatologist? [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 43(8):944-945.
- [69] LAHMER T, BRANDL A, RASCH S, et al. Fungal peritonitis: underestimated disease in critically ill patients with liver cirrhosis and spontaneous peritonitis[J]. *PLoS One*, 2016, 11(7):e0158389.
- [70] 国家卫生计生委合理用药专家委员会, 全国细菌耐药监测网[J]. 2015 年全国细菌耐药监测报告. *中国执业药师*, 2016, 13(3):3-8.
- [71] PONZIANI FR, GERARDI V, PECERE S, et al. Effect of rifaximin on gut microbiota composition in advanced liver disease and its complications[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(43):12322-12333.
- [72] GINÈS A, ESCORSELL A, GINÈS P, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites[J]. *Gastroenterology*, 1993, 105(1):229-236.
- [73] LAVAYSSIÈRE L, KALLAB S, CARDEAU-DESANGLES I, et al. Impact of molecular adsorbent recirculating system on renal recovery in type-1 hepatorenal syndrome patients with chronic liver failure[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 28(6):1019-1024.
- [74] WONG F, BLENDIS L. New challenge of hepatorenal syndrome: prevention and treatment[J]. *Hepatology*, 2001, 34(6):1242-1251.
- [75] GLUUD LL, CHRISTENSEN K, CHRISTENSEN E, et al. Systematic review of randomized trials on vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome[J]. *Hepatology*, 2010, 51(2):576-584.
- [76] 丁晓红, 顾建英. 特利加压素治疗 II 型肝肾综合征的临床疗效观察[J]. *临床肝胆病杂志*, 2015, 31(5):745-748.
- [77] 徐小元, 郑颖颖. 肝肾综合征——缩血管还是扩血管? [J]. *临床肝胆病杂志*, 2011, 27(8):801-803.
- [78] CAVALLIN M, KAMATH PS, MERLI M, et al. Terlipressin plus albumin versus midodrine and octreotide plus albumin in the treatment of hepatorenal syndrome: a randomized trial[J]. *Hepatology*. 2015 Aug; 62(2):567-74.
- [79] SINGH V, GHOSH S, SINGH B, et al. Noradrenaline vs. terlipressin in the treatment of hepatorenal syndrome: a randomized study[J]. *J Hepatol*, 2012, 56(6):1293-1298.
- [80] 张园园, 马娟娟, 白岚. 去甲肾上腺素与特利加压素治疗肝肾综合征的疗效比较[J]. *实用医学杂志*, 2015, 31(5):807-810.
- [81] SCHRIER RW, GROSS P, GHEORGHIAD E M, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(20):2099-2112.
- [82] SMITH M, DURHAM J. Evolving Indications for TIPS[J]. *Tech Vasc Interv Radiol*, 2016, 19(1):36-41.
- [83] BAI M, QI XS, YANG ZP, et al. TIPS improves liver transplantation-free survival in cirrhotic patients with refractory ascites: an updated meta-analysis[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(10):2704-2714.
- [84] SOURIANARAYANANE A, RAINA R, GARG G, et al. Management and outcome in hepatorenal syndrome: need for renal replacement therapy in non-transplanted patients[J]. *Int Urol Nephrol*, 2014, 46(4):793-800.
- [85] WONG F, RAINA N, RICHARDSON R. Molecular adsorbent recirculating system is ineffective in the management of type 1 hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis with ascites who have failed vasoconstrictor treatment[J]. *Gut*, 2010, 59(3):381-386.
- [86] BOYER TD, SANYAL AJ, GARCIA-TSAO G, et al. Impact of liver transplantation on the survival of patients treated for hepatorenal syndrome type 1[J]. *Liver Transpl*, 2011, 17(11):1328-1332.
- [87] BOSSEN L, KRAG A, VILSTRUP H, et al. Nonselective  $\beta$ -blockers do not affect mortality in cirrhosis patients with ascites: Post Hoc analysis of three randomized controlled trials with 1198 patients[J]. *Hepatology*, 2016, 63(6):1968-1976.

(收稿日期:2017-08-28)

