

EASL 临床实践指南；肝硬化腹水、自发性细菌性腹膜炎、肝肾综合征的处理

欧洲肝脏研究学会

丁香园 深秋 译

腹水是肝硬化最常见的并发症，在其病程中，约 60%的代偿期肝硬化患者在 10 年内发生腹水[1]。腹水仅在门脉高压形成时才会出现[2]，主要与无法排泄适量的钠进入尿液有关，从而导致正钠平衡。大量证据表明，肝硬化患者肾钠潴留继发于内脏动脉血管舒张，随动脉和心肺容量受体激活导致有效动脉血容量下降，以及血管收缩神经和钠潴留系统（交感神经系统和肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统）稳态激活。肾钠潴留引起细胞外液体量增加以及腹水和水肿的形成[3-5]。肝硬化患者腹水的发生与不良预后以及生活质量的受损有关[6,7]。因此，腹水的患者一般应考虑转诊行肝移植。由于成功的治疗可以改善转归和症状，处理肝硬化患者的腹水就有明确的理由。

在 2008—2009 年期间，欧洲肝脏研究学会（EASL）理事会选择的一个专家小组举行了若干次会议，讨论并撰写了这些指南。指南根据从 PubMed 检索到的已发表研究文献而撰写。指南中提及的证据和推荐意见按照 GRADE 系统（推荐分级的评估，制定与评价）进行分级。

表 1；证据质量和建议（改编自 GRADE 系统）

注释	
<hr/>	
证据质量	
高（A）	进一步研究不可能改变我们在疗效评估中的信心
中（B）	进一步研究可能对我们在疗效评估中的信心有重要影响，并且可改变评估
低或非常低（C）	进一步研究非常可能对我们在疗效评估中的信心有重要影响，并且可能改变评估，任何疗效评估都是不确定的
分级建议	
强（1）	影响推荐强度的因素包括：证据质量、推测的患者重要转归，和费用
弱（2）	意愿和价值观具有可变性，或更多的不确定性，更可能的弱的推荐。 推荐强度不确定，高费用或资源消耗

证据强度分为 3 种水平：A，高；B，中；C，低质量证据，同时推荐意见分为 2 种：强与弱（见表 1）。在没有明确证据的情况下，这些推荐意见则基于文献中和写作委员会中专家们的共识意见

无并发症的腹水

腹水患者的评估

大约 75% 的西欧或美国腹水患者有肝硬化这一基础病因。至于其余的患者，腹水可由恶性肿瘤，心脏衰竭，结核，胰腺疾病，或其他各种病因所至。

腹水诊断

腹水患者的初步评估应包括病史，体格检查，腹部超声，肝功能，肾功能，血、尿电解质以及腹水分析。

国际腹水俱乐部建议；无并发症的腹水，其治疗选择应与基于量化标准（见表 2）的腹水分级相联系，当前指南的作者同意这一建议。

表 2；腹水分级和治疗建议

腹水分级	定义	治疗
1 级腹水	少量腹水，仅通过超声检测到	无需治疗
2 级腹水	中量腹水，明显的中度对称性腹部膨隆	限制钠的摄入和利尿剂
3 级腹水	大量或严重腹水，显著的腹部膨隆	腹腔穿刺大量放液，随后限制钠的摄入和利尿剂(除非患者为顽固性腹水)

所有腹水患者在治疗之前，必需行诊断性腹腔穿刺术，并获取适量的腹水进行分析，以排除肝硬化之外的腹水其它病因，同时排除肝硬化自发性细菌性腹膜炎(SBP)。当临床肝硬化诊断不清时，通过血清 - 腹水白蛋白梯度 (SAAG) 可以很容易地将门脉高压性腹水与其它原因所致的腹水区别开来。如果 SAAG $\geq 1.1\text{g/dl}$ (或 11g/L)，腹水可归因于门静脉高压，这有大约 97% 的准确性[8,9]。由于腹水总蛋白浓度低于 15g/L 的患者有增长的 SBP 风险，应测定腹水总蛋白浓度以评估 SBP 风险[10]。

应获取中性粒细胞计数以排除 SBP [10]。所有患者应在床旁将腹水接种至血培养瓶中 (10ml)。当诊断不清或临床疑是胰腺疾病，恶性肿瘤或结核病时，应行其它试验如淀粉酶，细胞学，聚合酶链反应和分枝杆菌培养[8-11]。

推荐意见

所有新发 2 级或 3 级腹水，以及所有腹水恶化或有任何肝硬化并发症的住院患者，应行诊断性腹腔穿刺术 (Level A1)

应行中性粒细胞计数和腹水培养（在床旁接种至血培养瓶中），以排除细菌性腹膜炎 (Level A1)

测定腹水总蛋白浓度是重要的，这是由于腹水蛋白浓度低于 15g/L 的患者发生 SBP 的风险增加 (Level A1)，并且可从预防性抗生素治疗中受益 (Level A1)

当临床肝硬化诊断不清，或者肝硬化患者疑是非肝硬化性腹水时，测定血清 - 腹水白蛋白梯度有帮助 (Level A2)

腹水患者的预后

肝硬化腹水形成表明预后不良。1 年的死亡率大约为 40%，两年为 50%[7]。预后不良最可靠的预测指标包括：低钠血症，低动脉压，血肌酐高和低尿钠[7,12]。这些参数并未包括在 CTP 评分中，仅血肌酐包含在终末期肝病模型（MELD）评分当中。此外，由于在肝硬化中，用于估计肾小球滤过率的血肌酐有其局限性[13]，在腹水患者这些评分可能低估了死亡风险[14]。因为在部分国家分配肝移植是基于 MELD 评分，在移植名单上腹水患者可能并未得到足够的重视，因此，需要改进的方法以评估腹水患者预后。

推荐意见

由于肝硬化患者 2 级或 3 级腹水的形成与生存率下降有关，肝移植应视为一种潜在的治疗方案 (Level B1)

无并发症腹水的处理

肝硬化腹水患者其它肝病并发症风险高，包括顽固性腹水，SBP，低钠血症或肝肾综合征(HRS)。缺乏这些腹水相关并发症，则该腹水为无并发症腹水[11]。

1 级或少量腹水

目前尚无 1 级腹水自然史方面的资料，也不清楚 1 级或少量腹水患者发展为 2 或 3 级腹水有多快。

2 级或中量腹水

中量腹水患者可在门诊治疗，而不需要住院，除非他们有其它肝硬化并发症。大部分患者肾钠排泄并无严重受损，但钠排泄相对低于钠的摄入。治疗目标是，拮抗肾钠潴留，以达到负钠平衡。这可通过减少钠摄入和服用利尿剂增加肾钠排泄来进行。虽然采取直立体位激

活钠潴留系统和轻微损害肾灌注[15]，但不建议被迫卧床休息，因为还没有临床试验评估，是否如此做能改善腹水药物治疗的临床疗效。

限钠

大约 10-20%的肝硬化腹水患者通过减少饮食钠盐摄入可达到负钠平衡，特别是那些新发腹水的患者[16,17]。目前尚无比较限钠摄入与非限钠摄入的临床对照试验，并且比较不同限钠摄入方案的临床试验结果仍有争议[17,18]。尽管如此，目前的观点认为，饮食钠盐摄入应适量受限（约 80-120mmol/天）。更严格的饮食钠盐含量减少并不必要，而且由于其可能削弱营养状况甚至有潜在的危害。没有资料支持在既往无腹水的患者中预防性限钠。仅在稀释性低钠血症患者应限制液体的摄入。

推荐意见

适量限制钠盐摄入是腹水治疗的重要组成部分（钠摄入 80-120 mmol/d，相当于钠 4.6-6.9 g/d）(Level B1)，这大体相当于避免预先准备的饭菜添加钠盐饮食。

没有足够的证据推荐卧床休息作为腹水治疗的一部分。没有资料支持在有正常血清钠浓度的腹水患者限制液体(Llevel B1)

利尿剂

证据显示，肝硬化腹水患者肾钠潴留主要是由于近端和远端肾小管钠重吸收增加，而不是钠负荷滤出减少[19,20]。近端肾小管钠重吸收增加的介质尚未完全阐明，而沿远端肾小管钠重吸收增加主要与醛固酮增加有关[21]。在腹水治疗中醛固酮拮抗剂较袢利尿剂更为有效，是首选的利尿剂[22]。醛固酮通过增加主细胞管腔膜对钠的渗透性和基底外侧膜 Na⁺/K⁺ ATP 酶泵的活性来刺激肾钠重吸收。因为涉及细胞质受体和核受体的相互影响，醛固酮的效应较为缓慢，醛固酮拮抗剂的剂量应每 7 天增加。在集合管起利尿作用的阿米洛利疗效较醛固酮拮抗剂差，仅用于那些醛固酮拮抗剂治疗有严重副作用的患者[23]。

腹水治疗中一个长期存在的争论是，是否醛固酮拮抗剂应单独治疗还是与袢利尿剂（如速尿）联合使用。两项研究评估了那种为最好的治疗方法：或者每 7 天逐步增加醛固酮拮抗剂剂量(100 mg/天到 400 mg/天，每次增加 100 mg/天)，仅在对大剂量醛固酮拮抗剂无应答的患者加用速尿(40 mg/天到 160 mg/天，每次增加 40 mg/天)，或者治疗起始即联合醛固酮拮抗剂和速尿治疗(无应答患者每 7 天增加 100 mg/天 和 40 mg/天 直至 400 mg/天和 160 mg/天) [24,25]，这些研究显示不一致的研究结果，这可能与研究中患者人群差异有关，特别是，包括在这 2 项研究中首发的腹水患者的百分比[26]。从这些研究中可推断出：联合醛固酮拮抗剂和速尿的治疗方案，用于复发的腹水患者而不是首发的腹水患者最为适当，后者

从治疗开始就仅用醛固酮拮抗剂（螺内酯 100mg/天），每 7 天逐步增加直至 400mg/天。所有患者的利尿剂剂量均应加以调整，达到无周围水肿的患者体重下降不超过 0.5 kg/天，有周围水肿的患者不超过 1 kg/天，以防止利尿剂诱导的肾功能衰竭和/或低钠血症[27]。腹水动员后，应减少利尿剂用量，维持患者轻微或无腹水状态，以避免利尿剂诱导的并发症。酒精性肝硬化患者戒酒是控制腹水的关键。

利尿剂治疗的并发症

使用利尿剂可与部分并发症如肾功能衰竭，肝性脑病，电解质紊乱，男性乳房发育和肌肉痉挛有关[20-29]。利尿剂诱导的肾功能衰竭最为常见，这是由于血管内容量损耗所致，通常是过度利尿治疗导致的结果[27]。传统上考虑利尿治疗是肝性脑病诱发因素之一，然而作用机制尚不清楚。如患者单独使用袢利尿剂治疗可发生低钾血症。醛固酮拮抗剂或其它保钾利尿剂治疗可出现高钾血症，特别是在有肾损害的患者。低钠血症是利尿剂治疗另一种常见的并发症，低钠血症处于何种水平应停用利尿剂尚有争议，然而，大多数专家同意；患者血清钠降低至小于 120-125 mmol/L 时应暂时停止利尿剂。随醛固酮拮抗剂的使用，常见男性乳房发育，但通常不需要停药。最后，利尿剂可引起肌肉痉挛[28,29]，如痉挛严重，应减少或停用利尿剂，输注白蛋白可缓解症状[29]。

在利尿剂治疗第 1 周期间，很大一部分患者出现利尿剂诱导的并发症[24]。因此，在此期间应经常监测血肌酐，钠，钾浓度。不需要常规检测尿钠，除非是无应答者，则其尿钠可对利尿剂治疗有应答的钠提供评估。

推荐意见

首发的 2 级（中量）腹水患者应接受一种醛固酮拮抗剂治疗，例如单独安体舒通，起始 100mg/天，如无应答，每 7 天（每次 100mg）逐步增加直至最大剂量 400mg/天（Level A1）。醛固酮拮抗剂无应答的患者，定义为每周体重下降小于 2 kg，或出现高钾血症的患者。则应加用速尿，从 40mg/天逐步增加直至最大剂量 160mg/天（每次 40mg）（Level A1）。应经常行临床及生化检测，特别是在治疗的第 1 个月期间（Level A1）

复发的腹水患者应予以醛固酮拮抗剂 + 速尿联合治疗，如上所述，根据应答情况，相继增加药物剂量（Level A1）

利尿剂治疗期间，推荐无水肿患者体重下降最大为 0.5 kg /天，水肿患者为 1 kg /天（Level A1）

长期治疗的目标是；以最低剂量的利尿剂维持患者无腹水状态。因此，一旦腹水已基本解决，应尽可能减少利尿剂用量及随后终止其使用（Level A1）

有肾损害，低钠血症或血清钾浓度紊乱的腹水患者，开始利尿剂治疗应慎重，并应密切进行临床及生化监测。至于肾损害和低钠血症，其严重程度到达何种水平不应开始利尿剂治疗，目前尚无良好的证据。开始利尿剂治疗前，应纠正血清钾水平。明显肝性脑病的患者一般禁用利尿剂治疗 (Level B1)

如有严重的低钠血症 (血清钠 < 120 mmol/L)，进行性肾功能衰竭，肝性脑病恶化或丧失机能的肌肉痉挛，应停止所有利尿剂 (Level B1)

如有严重的低钾血症 (< 3mmol/L) ，应停用速尿。如出现严重的高钾血症 (> 6 mmol/L) 应停用醛固酮拮抗剂 (Level B1)

3 级或大量腹水

3 级腹水患者首选腹腔穿刺大量放液 (LVP) 治疗。在 3 级腹水患者当中比较 LVP 与利尿剂治疗的主要研究发现总结如下[30-36]：(1) LVP 联合白蛋白输注较利尿剂更为有效，且显著缩短住院时间；(2) LVP + 白蛋白较利尿剂更为安全，在大多数研究中，与那些利尿剂治疗患者比较，LVP 治疗患者低钠血症，肾损害，肝性脑病发生率低；(3) 就再入院或生存率而言，两种治疗方法之间并无差异；(4) LVP 操作过程安全，局部并发症如出血，肠穿孔风险极低[37]。

大量放腹水与循环功能障碍有关，其特征为有效血容量减少，称为腹腔穿刺术后循环功能障碍(PPCD) [31,36,38]。许多不同的证据表明，肝硬化患者这种循环功能障碍和/或激活以维持循环稳态的机制有不利影响。首先，循环功能障碍与腹水迅速重新积聚有关[35]。其次，约 20%的这些患者发生肝肾综合征 (HRS) 和/或水潴留导致稀释性低钠血症[31]。再次，LVP 后发生循环功能障碍的患者门脉压力增加，这可能是由于肝血管床的缩血管系统作用导致肝内阻力增加[39]。最后，循环功能障碍的发生与生存率缩短有关[36]。

预防循环功能障碍最有效的方法是应用白蛋白。白蛋白较其它血浆扩容剂 (右旋糖酐-70，聚明胶肽) 能更有效的预防 PPCD[36]。当腹腔穿刺放腹水 < 5L 时，右旋糖酐 70 (8g/每升腹水) 或聚明胶肽 (150ml/ 每升腹水) 疗效与白蛋白相似。但是，当腹腔穿刺放腹水 > 5L 时，白蛋白较其它血浆扩容剂更为有效[36]。尽管白蛋白疗效更好，但是白蛋白治疗的患者与那些其它血浆扩容剂治疗的患者比较，随机试验并未显示生存率差异[36,40,41]，还需要更大的资料以证实白蛋白在生存率方面的益处。LVP 治疗的患者，虽然给予白蛋白的速度和时机目前尚无相关研究，但缓慢给予白蛋白似乎是可取的，以避免由于潜在的肝硬化性心肌病存在可能导致的超负荷，同时在 LVP 结束后给予白蛋白也似乎是可取的，此时已知放去的腹水数量，并且增长的心输出量开始回到基线水平[42]。

就替代的血浆扩容剂而言，应当注意的是，由于朊病毒传染潜在风险，在许多国家不再使用聚明胶肽。腹腔穿刺少量放液后，尽管一些事实证据表明，使用生理盐水与发生 PPCD 风险增加无关[40]，但在需腹腔穿刺放液 < 5L 的患者中，尚无比较生理盐水与白蛋白的随机对照研究。LVP 治疗的肝硬化 3 级腹水患者，使用羟乙基淀粉作为血浆扩容剂的资料很少，有部分研究关注到羟乙基淀粉诱导的肾功能衰竭[43]和肝淀粉存积[44]可能性上。

此外，一项近期卫生经济分析建议，由于腹腔穿刺术后给以白蛋白在头 30 天内肝脏相关并发症发生率较低，故与较为便宜的替代血浆扩容剂比较，LVP 后给以白蛋白有更好的成本效益比[41]。

尽管 LVP 是肝硬化大量腹水患者的首选治疗，重要的是应认识到，LVP 并没有解决肾钠水潴留这一根本原因。因此，LVP 治疗的患者在放腹水后需要利尿剂治疗，以防止腹水重新积聚[45]。

LVP 应在严格的无菌条件下使用一次性无菌材料实施。一般认为，除包裹性腹水之外，LVP 没有禁忌症，虽然研究已经排除了部分亚组患者。LVP 出血并发症并不多见。在一项研究中，其中也包括了 INR > 1.5 和血小板 < $50 \times 10^9/L$ 的患者，142 例次腹腔穿刺术中仅 2 例有轻微的皮肤出血[46]。在其它研究中，有凝血障碍的患者 LVP 后出血并发症发生率亦低，并不支持出血风险和凝血障碍严重程度之间有相关性[37]。因此，没有资料支持在 LVP 之前使用新鲜冰冻血浆或汇集血小板。然而，在许多中心，如有严重的凝血障碍（凝血酶原活动度 < 40%）和/或血小板减少（< $40 \times 10^9/L$ ）则给予这些制剂。尽管如此，严重凝血障碍的患者仍应谨慎行事，有弥散性血管内凝血存在则应避免行 LVP。

推荐意见

腹腔穿刺大量放液（LVP）是大量腹水（3 级腹水）患者的一线治疗(Level A1)。LVP 应在单一时间段内完成(Level A1)

LVP 应联合白蛋白输注一起治疗（每放 1 升腹水输注白蛋白 8g），以预防 LVP 后循环功能障碍 (Level A1)

LVP > 5L 的患者，不推荐使用除白蛋白之外的其它血浆扩容剂，这是因为它们不能有效的预防腹腔穿刺术后循环功能障碍(Level A1)。LVP < 5L 的患者，腹腔穿刺术后循环功能障碍发生风险较低，然而，一般认为，由于关注到替代血浆扩容剂的使用问题，这些患者仍应予以白蛋白治疗(Level B1)

LVP 后，患者应接受最低剂量的利尿剂治疗，以预防腹水重新积聚(Level A1)

腹水患者的药物禁忌症

肝硬化腹水患者使用非甾体类抗炎药 (NSAIDs), 如消炎痛, 布洛芬, 阿司匹林和舒林酸, 有发生急性肾功能衰竭, 低钠血症和利尿剂抵抗的高度风险 [47]。肾小球滤过率受损是由于肾脏前列腺素合成的抑制进而导致肾灌注下降所致。因此, 肝硬化腹水患者不应使用 NSAIDs。这样当需要镇痛时, 这些患者就受到重要的治疗限制。初步资料显示, 短期使用 COX-2 选择性抑制剂并不损害肾功能和利尿剂应答。不过, 还需进一步研究以证实这些药物的安全性[48]。

肝硬化腹水患者, 即使是低剂量的血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 亦应避免使用, 这是因为该类药物可诱导动脉低血压[49]和肾功能衰竭[50]。同样, α_1 -肾上腺素受体阻滞剂如哌唑嗪也应十分谨慎的使用, 因为尽管门静脉压力有下降, 但可进一步加重肾钠水滞留, 导致腹水增加和/或水肿[51]。在心血管药物当中, 潘生丁亦应谨慎使用, 这是由于其可诱导肾功能损害[52]。在治疗细菌性感染时, 应避免单独氨基糖苷类或与氨基青霉素, 头孢菌素或美洛西林联合使用, 因为其肾毒性发生率高[53,54]。

在所有住院患者中, 使用造影剂诱导的肾毒性是肾功能衰竭的常见原因之一。然而, 研究显示, 肝硬化腹水而肾功能大致正常并不是发生造影剂诱导的肾功能衰竭的危险因素 [55]。但是, 既往有肾功能衰竭的患者, 则使用造影剂导致肾功能进一步损害的可能性不能排除。

推荐意见

因为有发生进一步的钠潴留, 低钠血症和肾功能衰竭的高度风险, 腹水患者应禁用非甾体类抗炎药 (NSAIDs) (Level A1)

因为增长的肾损害风险, 腹水患者一般不应使用可降低动脉压或肾血流的药物, 如 ACEI、血管紧张素 2 受体拮抗剂或 α_1 肾上腺素受体阻滞剂 (level A1)

使用氨基糖苷类抗生素增加肾功能衰竭风险。因此, 仅保留用于其它抗生素治疗无效的细菌性感染患者 (level A1)

无肾功能衰竭的腹水患者, 造影剂的使用并不增加肾损害的风险 (level B1)。有肾功能衰竭的患者则还没有充足的资料。尽管如此, 造影剂仍应谨慎使用, 并推荐常规使用预防肾损害的措施 (level C1)

顽固性腹水

顽固性腹水患者的评估

按照国际腹水俱乐部的标准,顽固性腹水定义为“腹水不能被动员或治疗后(如LVP后)早期复发而无法通过药物治疗有效的预防”[11,56]。顽固性腹水的诊断标准见表3。

表3;肝硬化顽固性腹水的诊断标准

肝硬化顽固性腹水的定义和诊断标准

利尿剂抵抗性腹水; 由于对限钠和利尿剂治疗无应答,腹水不能被动员或治疗后早期复发而不能被预防

利尿剂难治性腹水; 由于发生利尿剂诱导的并发症而妨碍有效的利尿剂剂量使用,腹水不能被动员或治疗后早期复发而不能被预防

必要条件

- 1 疗程; 患者必需强化利尿剂治疗(安体舒通 400 mg/天和速尿 160 mg/天)至少1周,并且是 < 90mmol/天的限制钠盐饮食
- 2 无应答; 平均体重减少 < 0.8 kg超过 4天,并且尿钠排出 < 钠的摄入
- 3 早期腹水复发; 首次动员 4周内再现 2或 3级腹水
- 4 利尿剂诱导的并发症; 利尿剂诱导的肝性脑病是指在缺乏任何其它诱发因素的情况下发生脑病。利尿剂诱导的肾损害是指对治疗应答的腹水患者血肌酐升高大于 100%至 > 2 mg/dL。利尿剂诱导的低钠血症定义为血清钠下降 > 10 mEq/L至血清钠 < 125 mEq/L。利尿剂诱导的低或高钾血症定义为,尽管采取了适当的措施,血钾 < 3 mEq/L或者 > 6 mEq/L

一旦腹水为药物难治,患者的中位生存期约为 6 个月[7,56-9]。因此,顽固性腹水患者应考虑肝移植。终末期肝病模型(MELD)评分系统可预测肝硬化患者的生存率[60,61]。然而,肝硬化腹水患者的其它因素也与不良预后有关,包括低动脉压、低血钠、低尿钠以及高Child-Pugh评分[7,57-61]。顽固性腹水患者尽管MELD评分相对较低(如<18)也可能预后不良,就肝移植优先问题而言这可能是重要的[14]。基于这些原因,建议在MELD评分中附加参数如血清钠[14,61-5]。

推荐意见

仅在无相关并发症如出血或感染的稳定患者,评估腹水对利尿剂治疗和限盐的应答 (level B1)

顽固性腹水患者预后较差,因此,应考虑肝移植 (level B1)

顽固性腹水的治疗

顽固性腹水的治疗包括 LVP 联合白蛋白输注，持续利尿剂治疗（如果有效的诱导尿钠增多---见后面---），经颈静脉肝内门体分流术（TIPS），和肝移植。正在研究中的其它治疗方法也简要的讨论。

LVP

大量证据显示，重复 LVP 是治疗顽固性腹水的一种安全有效的方法[8,11,56,66]。输注白蛋白可预防 LVP 相关的循环功能障碍（见指南前述内容）。

顽固性腹水患者的利尿剂治疗

在绝大多数（>90%）顽固性腹水患者，自定义患者腹水为利尿剂难治之后，利尿剂并不能有效的预防或延缓 LVP 后的腹水复发[56]。有利尿剂诱导的并发症（肝性脑病、肾损害或电解质紊乱）的患者应长期停用利尿剂。剩下的患者，仅在利尿剂治疗下尿钠排泄大于 30mmol/天时，可继续使用利尿剂[11]。

TIPS

非对照研究

如同侧侧门腔分流术，TIPS 通过在高压力的门静脉区域和低压力的肝静脉区域之间置入支架以降低门脉系统压力[67]。由于可降低门静脉压，TIPS 证实可有效的控制腹水复发。在短期内，TIPS 可使心输出量、右心房压及肺动脉压增高，导致继发的全身血管阻力及有效动脉血容量降低[68-79]。随时间延长，TIPS 术后增加的心输出量趋于恢复到术前水平[72,74,75]。在肾功能上有益的结果包括尿钠排泄和肾小球滤过率增加[72,76-8]。此外，TIPS 可能对氮平衡与体重有益[79-81]。TIPS 也改善生活质量，但在随机研究中，其改善程度与重复 LVP 联合白蛋白治疗的患者类似[82]。TIPS 已成功的用于复发胸腔积液患者，但其结果与肝功能及年龄密切相关[83-6]。

TIPS 术后主要并发症是肝性脑病，出现在 30-50%患者当中[67,87]。其它并发症包括分流处血栓形成和狭窄。未覆膜支架并发狭窄可发生在多达 80%的患者当中[67,88]。

对照研究

到目前为止，已发表的 5 篇 TIPS 在腹水控制、肝性脑病发生率与生存率方面疗效的随机对照试验显示见表 4 [79,89-92]。在控制腹水上 TIPS 优于 LVP，但 TIPS 的肝性脑病发生率较高，研究显示在生存率方面结果并不一致。

大多数试验排除了具以下指征的非常晚期疾病患者；血清胆红素 > 5mg/dl [79,91]，INR > 2[91]，间歇性肝性脑病 > 2 级或持续肝性脑病[90]，细菌感染[89,91,92]，肾功能衰竭[79,89-92]，心功能衰竭和呼吸衰竭[79,91,92]。由于在疗效及安全性方面的资料不足，TIPS

不推荐用于非常晚期肝脏疾病或合并有严重肝外疾病的患者。

表 4；5 篇比较 TIPS 与 LVP 治疗肝硬化顽固性或复发性腹水的多中心随机对照试验的特征和结果

参考	出版 时间	顽固性/ 复发性 腹水	例数		腹水改善%		肝性脑病%		生存率%	
			TIPS	LVP	TIPS	LVP	TIPS	LVP	TIPS	LVP
Lebrec 等[89]	1996	100/0	13	12	38	0	15	6	29	60
Rössle 等[79]	2000	55/45	29	31	84	43	23	13	58	32
Ginès 等[90]	2002	100/0	35	35	51	17	60	34	26	30
Sanya 等[91]	2003	100/0	52	57	58	16	38	21	35	33
Salerno 等[92]	2004	68/32	33	33	79	42	61	39	59	29

荟萃分析

五项荟萃分析，不固定的包括上述 5 篇随机对照临床试验中的患者，结果几乎相似(见表 5) [93-97]。全部荟萃分析认为，与 LVP 治疗患者比较，TIPS 治疗患者 3--12 个月后的腹水复发率低，肝性脑病发生率较高。三项荟萃分析显示，TIPS 组与 LVP 治疗组比较生存率无差异[93,94,96]。一项荟萃分析发现，在排除一篇离群试验之后，TIPS 治疗患者死亡率有下降趋势[95]。另一项荟萃分析发现，TIPS 治疗组无肝移植的生存率增高[97]。

腹腔分流术

由于常见外科干预、分流障碍及感染相关的并发症，目前，这一方法很少用于顽固性腹水患者的治疗[11]。

其它治疗

在顽固性腹水的发病机制中，由于循环功能障碍和随钠水潴留神经-体液系统的激活起着重要的作用，在研究可改善循环及肾功能的药物方面兴趣日趋增加，特别是血管收缩药物和选择性抗利尿激素 V2 受体拮抗剂如 vaptans。血管收缩药物如 1 肾上腺素受体激动剂米多君或特利加压素，可改善有或无顽固性腹水患者的循环及肾功能[98-100]。然而，仍未见大样本的随机对照研究报道，特利加压素需要静脉内使用，也有不便之处。

在两项 vaptan 使用的 期研究中、萨特普坦 (satavaptan) 联合固定剂量的利尿剂，有与体重减轻有关的血清钠水平改善，建议该药物在腹水和/或水肿中有疗效[101,102]。在另一项 期研究中，萨特普坦的使用与 LVP 后腹水复发减少有关[103]。然而，令人遗憾的是，

在控制腹水上，短期随机安慰剂对照试验未能证实萨特普坦联合利尿剂有显著的有益疗效，并且治疗相关有增长的发病率与死亡率，其原因尚不清楚[104]。

表 5; 基于 TIPS 比较 LVP 治疗顽固性腹水的多中心随机对照试验的 5 项荟萃分析主要结果；

参考	出版 时间	包括 试验 数量	包括 患者 例数	试验 明显 异质	腹水 复发	肝性 脑病	生存率
Albillos 等[93]	2005	5	330	是	TIPS 低；RR 0.56	TIPS 高；RR 1.72	两组无差异 RR 0.93
Deltenre 等[94]	2005	5	330	否	TIPS 低 DifE _{4M} :0.41,p<0.001 DifE _{12M} :0.35,p<0.001	TIPS 高 DifE:0.17,p<0.001	两组无差异 DifE _{1y} :0.03 DifE _{2y} :0.07
D'Amico 等[95]	2005	5	330	是	TIPS 低 OR 0.14 (0.7-0.27)	TIPS 高 OR 2.26 (1.35-3.76)	两组无差异 TIPS 组生存 率趋向更佳 OR. 0.74 (0.40-1.37)
Saab 等[96]	2006	5	330	?	TIPS 组 3 个月后低 OR 0.07 (0.03- 0.18, p<0.01). , 12 个月 OR 0.14 (0.06-0.28), p<0.01	TIPS 高 OR 2.24 (1.39-3.6) p<0.01	30 天 OR 1.0 (0.10-0.06, p=1) 24 个月 OR 1.29(0.65-2. 56,p=0.5)
Salerno 等[97]	2007	4	305	否	TIPS 低；42 vs 89% (p<0.0001)	TIPS 高 (1.13 vs 0.63 , p=0.006)	TIPS 组无肝移 植生存率更好 (p=0.035)

注；DifE_{4M}和 DifE_{12M}指 4 和 12 个月疗效差异。DifE_{1y}和 DifE_{2y}指 1 和 2 年疗效差异。OR:比值比。RR:相对风险。

推荐意见

LVP + 白蛋白（每放 1L 腹水输 8g 白蛋白）是顽固性腹水的一线治疗方法（level A1）。在利尿剂治疗下，尿钠排泄未超过 30mmol/天的顽固性腹水患者，应终止利尿剂治疗。

TIPS 可有效的治疗顽固性腹水，但肝性脑病风险高，并且与 LVP 比较，研究并未令人信服的显示改善生存率（level A1）。需频繁 LVP 或那些腹腔穿刺术无效（如有包裹性腹水）

的患者，可考虑 TIPS (level B1)

TIPS 后腹水的消退较慢，多数患者需要持续应用利尿剂和限盐 (level B1)

TIPS 不推荐用于严重肝功能衰竭 (血清胆红素>5mg/dl , INR>2 或 Child-Pugh 评分>11 , 当前肝性脑病 2 级或长期肝性脑病) , 伴随活动性感染 , 进行性肾功能衰竭或严重心肺疾病的患者 (level B1)

在部分经筛选的患者 , TIPS 可能对复发的症状性肝性胸水有帮助 (level B2)

自发性细菌性腹膜炎 (SBP)

在肝硬化腹水患者中 , SBP 是一种非常常见的细菌感染[10,105-7]。首次报道时 , 其死亡率超过 90% , 但随早期诊断及治疗 , 死亡率已经降低至大约 20%左右[6,108]。

自发性细菌性腹膜炎的诊断

诊断性腹腔穿刺术 : 在什么人和什么时候进行

SBP 的诊断是基于诊断性腹腔穿刺术[10]。所有肝硬化腹水患者均有 SBP 风险 , 门诊患者 SBP 占 1.3-3.5% [109,110] , 住院患者为~10% [109]。近半数 SBP 发作是在入院时 , 剩下的在住院期间发生[10]。

SBP 患者可有随后表现之一[10,109,111] : (1) 局部症状和/或腹膜炎表现 : 腹痛 , 腹部压痛 , 呕吐 , 腹泻 , 肠梗阻 ; (2) 全身炎症表现 : 高热或低热 , 寒战 , 白细胞计数异常 , 心动过速和/或呼吸急促 ; (3) 肝功能恶化 ; (4) 肝性脑病 ; (5) 休克 ; (6) 肾功能衰竭 ; 和(7) 消化道出血。然而 , 需要重点指出的是 , SBP 可以无临床症状 , 特别是在门诊患者[109,110]。

腹水细胞学分析

腹腔感染产生炎症反应可导致腹水中性粒细胞数量增加。尽管采用了敏感的方法 , 多达 60% 的临床表现提示 SBP 和腹水中性粒细胞计数增加的患者 , 腹水培养仍为阴性[10,106-8]。获取腹水中性粒细胞计数方法如下 : 腹水经离心 , 涂片予以吉姆萨染色 , 光学显微镜下总体及分类细胞计数。此过程可在 4h 内完成[10,107,108,112]。根据既往的经验 , 推荐手工计数 , 这是由于腹水中性粒细胞处于相对低水平时 , 科尔特计数器确定中性粒细胞计数并不精确 [10]。然而 , 近期一项研究发现两种技术有良好的一致性 , 甚至在计数低时 , 从而建议自动计数可替代手工计数[113]。诊断 SBP 敏感性最高的界限值是中性粒细胞计数达到 $250/\text{mm}^3$ ($250 \times 10^6/\text{L}$) , 而特异性最高的界限值是中性粒细胞计数达到 $500/\text{mm}^3$ ($500 \times 10^6/\text{L}$) [10,66,107]。由于获得腹水细胞计数可有一些延迟 , 有提议使用试纸(RSs)以快速诊断 SBP(在引文 114 中被复习)。这些设计用以检测尿液的试纸 , 通过比色反应检测酯酶活性以确定白

细胞[114]。然而，一项大的多中心前瞻性研究显示，Multistix 8 SG 试纸用于诊断 SBP 的准确性低[109]。1 篇包括 19 项研究的评论比较了试纸 (Multistix8 SG[®], Nephur[®], Combur[®], UriScan[®] 或 Aution[®]) 与细胞细菌学方法，显示试纸检测的敏感性低，假阴性风险高，特别是在中性粒细胞计数低的 SBP 患者[114]。因此，不推荐试纸用于 SBP 的快速诊断。

腹水培养

当培养阳性时 (~40%的病例)，最常见的病原菌包括革兰氏阴性菌 (GNB)，通常为大肠杆菌，和革兰氏阳性球菌 (主要为链球菌和肠球菌) [10,105-8]。近期一项研究显示，30% 分离的革兰氏阴性菌对喹诺酮耐药，且 30%对甲氧苄啶 磺胺甲恶唑耐药[106]。70%喹诺酮耐药的 GNB 也对甲氧苄啶 磺胺甲恶唑耐药[106]。诺氟沙星治疗患者与既往未治疗患者比较，由喹诺酮耐药的 GNB 引起的 SBP 发生率更高[106]。不论是否已行诺氟沙星预防性治疗，在 SBP 患者，对头孢类药物耐药的 GNB 发生率均低[106]。诺氟沙星预防性治疗的患者，可发生革兰氏阳性球菌引起的 SBP[10,106-8]。最后，在社区感染 (革兰氏阴性菌占优势) 与院内感染 (革兰氏阳性菌占优势) 之间，细菌感染的流行病学亦不相同[106]。

患者腹水中性粒细胞计数 $250/\text{mm}^3$ ($250 \times 10^6/\text{L}$) 且培养阴性为培养阴性的 SBP[10,115]。其临床表现类似于培养阳性的 SBP [10,116]，两者治疗方法相似。

部分患者为“细菌性腹水”，其腹水培养阳性，但有正常的腹水中性粒细胞计数 [$< 250/\text{mm}^3$ ($250 \times 10^6/\text{L}$)] [10]。在一些患者，其细菌性腹水是源于腹腔外感染而导致腹水细菌定植。这些患者通常有感染的一般症状与体征。另一些患者，细菌性腹水是由于自发性的腹水细菌定植，可无临床症状，或者有腹痛或发热。在部分患者，特别是那些无症状者，细菌性腹水为暂时性、自发性、可逆性腹水细菌定植，另一部分患者，主要是有症状的患者，细菌性腹水可能是发生 SBP 的第一步[10]。

自发性细菌性脓胸

已有的胸水感染，称之为自发性细菌性脓胸，临床并不常见，尽管其确切的发病率尚不清楚[112]。其诊断基于胸腔穿刺术后获取的胸水分析。迄今为止最大的观察研究报道，当胸水分析显示培养阳性且中性粒细胞计数 $> 250/\text{mm}^3$ ($250 \times 10^6/\text{L}$) 或者培养阴性而中性粒细胞数计数 $> 500/\text{mm}^3$ ($500 \times 10^6/\text{L}$)，并且无肺部感染，可诊断为自发性细菌性脓胸[117]。75% 的患者胸水在血培养瓶中培养为阳性[117]。50%的自发性细菌性脓胸患者合并有 SBP[117]。

继发性细菌性腹膜炎

由于腹腔内器官穿孔或炎症，少数肝硬化患者可发生腹膜炎，而被称为继发性细菌性腹膜炎。其与 SBP 的鉴别十分重要，有局部腹部症状或体征，腹水培养发现多种细菌，腹水中

性粒细胞计数非常高和/或腹水蛋白浓度高，或者那些治疗不充分应答的患者，应疑诊继发性细菌性腹膜炎[112]。疑是继发性细菌性腹膜炎的患者应行恰当的放射学检查，如 CT 扫描[112]。也建议使用其它的检查，如腹水葡萄糖或乳酸脱氢酶测定，以助于继发性细菌性腹膜炎的诊断[112]。然而，在这种情况下，有关这些检查的特异性及敏感性的资料非常有限。

推荐意见

所有肝硬化腹水患者入院时均应行诊断性腹腔穿刺术以排除 SBP。有消化道出血，休克，发热或其它全身炎症征象，消化道症状，以及肝功能和/或肾功能恶化，和肝性脑病的患者，也应行诊断性腹腔穿刺术（level A1）

SBP 的诊断是根据显微镜下腹水中性粒细胞计数 $> 250/\text{mm}^3$ ($250 \times 10^6/\text{L}$) (Level A1)。目前还没有充足的资料，推荐使用自动细胞计数或试纸用于 SBP 的快速诊断。

腹水培养常常为阴性，甚至在血培养瓶中培养亦如此，它并不是 SBP 诊断所必需的，但在指导抗生素治疗中重要（level A1）。在开始抗生素治疗之前，所有疑诊 SBP 的患者均应行血培养（level A1）

部分患者可出现腹水中性粒细胞计数 $< 250/\text{mm}^3$ ($250 \times 10^6/\text{L}$)，但腹水培养阳性，这种情况称之为细菌性腹水。如患者有全身炎症或感染征象，应予以抗生素治疗（level A1），否则，当培养结果回报为阳性时，患者应行第二次腹腔穿刺术，重复的腹水中性粒细胞计数 $> 250/\text{mm}^3$ ($250 \times 10^6/\text{L}$) 的患者，应按照 SBP 一样治疗，其它患者（如中性粒细胞计数 $< 250/\text{mm}^3$ ）应随访（level B1）

自发性细菌性脓胸可使肝性胸水复杂化。有胸腔积液和疑是感染的患者，应行诊断性胸腔穿刺术，并将胸水接种于血培养瓶中培养（level A1）。其诊断是根据胸水培养阳性且中性粒细胞计数升高 $> 250/\text{mm}^3$ ($250 \times 10^6/\text{L}$) 或者培养阴性而中性粒细胞计数 $> 500/\text{mm}^3$ ($500 \times 10^6/\text{L}$)，并排外肺炎（level B1）

疑是继发性细菌性腹膜炎的患者应行适当的放射学检查，如 CT 扫描（level A1）。不推荐使用其它的检查，如腹水葡萄糖或乳酸脱氢酶检测，用于继发性细菌性腹膜炎的诊断（level B1）

自发性细菌性腹膜炎的治疗

经验性抗生素治疗

诊断 SBP 后必须立即开始经验性抗生素治疗，无需腹水培养结果[10,107]。不应将有潜在肾毒性的抗生素（如氨基糖苷类）作为经验性治疗药物[10]。头孢噻肟，一种三代头孢菌

素，广泛用于 SBP 患者，这是由于其覆盖大多数致病菌，以及治疗期间腹水中药物浓度高 [118-22]。77%-98%的患者可消除感染。4g/天和 8g/天的疗效相似 [119]。5 天疗程和 10 天疗程疗效相同[123]（见表 6）。

表 6；抗生素治疗肝硬化自发性细菌性腹膜炎患者

作者(年)	治疗	患者例数	感染消除(%)	住院死亡率(%)
Felisart, 1985 (118)	妥布霉素(1.75 mg/kg/8 h IV) -氨基青霉素(2 g/4 h IV)	36	56	61
	vs 头孢噻肟(2g/4 h IV)	37	85*	73
Rimola,1995 (119)	头孢噻肟(2g/6 h IV)	71	77	69
	vs 头孢噻肟(2g/12 h IV)	72	79	79
Navasa,1996 (120)	氧氟沙星(400 mg/12 h PO)	64	84	81
	vs 头孢噻肟(2g/6 h IV)	59	85	81
Sort,1999 (121)	头孢噻肟(2g/6 h IV)	63	94	71
	vs 头孢噻肟(2g/6 h IV) +白蛋白	63	98	90**
Ricart,2000 (122)	阿莫西林/克拉维酸(1/0.2 g/8 h IV) 随后 0.5/0.125 g/8 h PO	24	87	87
	vs 头孢噻肟(1g/6 h IV)	24	83	79
Terg,2000 (124)	环丙沙星(200 mg/12 h IV 7 天)	40	76	77
	vs 环丙沙星(200 mg/12 h IV 2 天) 随后 500 mg/12 h PO 5 天	40	78	77

*P<0.02 与妥布霉素-氨基青霉素比较，**P=0.01 与单独头孢噻肟比较

作为选择，阿莫西林/克拉维酸先静脉再口服，与头孢噻肟比较，在消除 SBP 与死亡率上有相似的转归[122]，且花费更低。然而，仅有一项小样本的对照研究，其结果尚需较大的资料进一步证实。环丙沙星 7 天静脉给药或 2 天静脉随后 5 天口服，与头孢噻肟比较，在消除 SBP 及住院生存率上有相似的转归，但花费明显增高[124]。然而，环丙沙星转换治疗（先静脉用抗生素，然后降阶口服）较静脉头孢他啶有更好的成本效益比[125]。在无肾功能衰竭、肝性脑病、消化道出血、肠梗阻或休克的无并发症 SBP，口服氧氟沙星与静脉头孢噻肟有相似的转归[120]。头孢噻肟或阿莫西林/克拉维酸对诺氟沙星预防治疗期间发生 SBP 的患者有效[10]。

如抗生素治疗 2 天后,腹水中性粒细胞计数下降小于治疗前水平的 25%,则治疗失败的可能性较高[10,112]。应高度怀疑引起感染的细菌耐药,表明应根据体外药敏试验或依据经验或存在“继发性腹膜炎”而需调整抗生素治疗。

推荐意见

诊断 SBP 后应立即开始经验性抗生素治疗 (level A1)

由于 SBP 最常见的致病菌是革兰氏阴性需氧菌,如大肠杆菌,一线抗生素治疗是三代头孢菌素(Level A1)。备选药物包括阿莫西林/克拉维酸和喹诺酮类药物,如环丙沙星或氧氟沙星。然而,喹诺酮类药物不应用于已使用该类药物预防 SBP 的患者,以及喹诺酮类药物耐药高的地区和院内感染的 SBP (level B1)

大约 90%的患者抗生素治疗可消除 SBP。通过确定腹水中性粒细胞计数下降 $< 250/\text{mm}^3$ ($250 \times 10^6/\text{L}$),并且如诊断时培养为阳性,尚需腹水培养无菌,以证实 SBP 消除(level A1)。开始治疗 48 小时后,再次腹腔穿刺术有助于阐明抗生素治疗的疗效。

如临床症状与体征恶化,和/或腹水中性粒细胞计数较诊断时无明显减少或反而增加,应疑是抗生素治疗失败。抗生素治疗失败通常是由于细菌耐药或继发性细菌性腹膜炎。一旦继发性细菌性腹膜炎被排除,应根据体外分离的细菌药敏实验调整抗生素,或改为备选的经验性广谱抗生素 (level A1)

自发性细菌性脓胸治疗与 SBP 类似。

无感染性休克的 SBP 患者白蛋白输注

无感染性休克的 SBP 可加剧有严重肝功能不全、肝性脑病和 1 型肝肾综合征(HRS)患者的循环功能恶化[121,126,127],即使感染消除,住院死亡率仍约有 20% [121,126]。

一项有关头孢噻肟治疗的 SBP 患者的随机对照研究显示,与单独头孢噻肟治疗比较,加用白蛋白(诊断时输注 1.5g/Kg,第 3 天输注 1g/Kg)可显著降低 1 型 HRS 的发病率(自 30%降至 10%),死亡率从 29%降至 10%。基线血清胆红素 $68\mu\text{mol/L}$ (4mg/dl)或肌酐 $88\mu\text{mol/L}$ (1mg/dl)的患者白蛋白治疗更为有效,基线血清胆红素 $< 68\mu\text{mol/L}$ 和肌酐 $< 88\mu\text{mol/L}$ 的患者静脉白蛋白是否有效还不清楚,这是因为两组患者 1 型 HRS 的发生率非常低(未用白蛋白组 7%,白蛋白组 0%) [121]。SBP 患者的非随机研究也显示:诊断 SBP 时有中度肝功能衰竭而无肾功能不全的患者,其肾功能衰竭发病率和死亡率非常低[128-30]。

尚不清楚晶体液或人工胶体是否能够替代白蛋白以预防 SBP 患者的 HRS。白蛋白可改善 SBP 患者的循环功能,而等效剂量的羟乙基淀粉却没有类似的有益效果[131]。显然,还需要进一步研究,以评估白蛋白以及其它扩容剂在 SBP 治疗中的疗效。在有进一步资料完

成之前，输注白蛋白显示在 SBP 治疗中是一种有价值的辅助方法。

推荐意见

大约 30%单独抗生素治疗的 SBP 患者发生 HRS，其生存率差。使用白蛋白（诊断时 1.5g/Kg，第 3 天 1g/Kg）可减少 HRS 发病率，并改善生存率(Level A1)。尚不清楚静脉白蛋白在基线血清胆红素 < 68umol/L 和肌酐 < 88umol/L 的亚组患者是否有效(Level B2)。在有更多的资料可兹利用之前，推荐所有发生 SBP 的患者，均应使用广谱抗生素和静脉白蛋白治疗 (level A2)。

自发性细菌性腹膜炎的预防

由于大多数 SBP 发作被认为是肠道革兰氏阴性菌易位所致，理想的预防性药物应该是安全、经济，并能有效减少肠道这些致病菌数量而又能维持保护性的厌氧菌群（选择性肠道除污）[108]。考虑到费用高以及不可避免发生细菌耐药的风险，使用预防性抗生素必须严格限制在有高危 SBP 的患者，3 类高危人群被发现：(1)急性消化道出血的患者；(2)腹水总蛋白浓度低并且既往无 SBP 病史的患者(一级预防)和 (3)既往有 SBP 病史的患者(二级预防)。

急性消化道出血的患者

细菌感染，包括 SBP，是肝硬化急性消化道出血患者的一个主要问题，发生于 25%-65% 的消化道出血患者[132-141]。晚期肝硬化和/或大出血的患者细菌感染的发病率特别高 [138,139]。另外，静脉曲张破裂出血的患者出现细菌感染与止血失败 [142,143]，再出血 [136,138]和住院死亡率[139,143-5]增加有关。预防性抗生素可防止消化道出血患者发生感染 [10,107,108]，并减少再出血率 [144]。一项包括 5 篇有关消化道出血患者研究 [132,134,135,137,140]的荟萃分析显示，预防性抗生素显著减少严重感染 (SBP 和/或败血症) 的发病率与死亡率。

诺氟沙星是一种不易被胃肠道吸收的喹诺酮类药物，对革兰氏阴性菌有抗菌活性，而对革兰氏阳性菌和厌氧菌无作用，使用诺氟沙星（400 mg/12 h 口服 7 天）行选择性肠道除污是预防消化道出血患者细菌感染最常用的方法 [10,107,134]。近年来，肝硬化细菌感染的流行病学已有改变，SBP 和由喹诺酮类耐药菌引起的其它感染发病率增加(见上)[106,146,147]。另外，消化道出血患者许多感染为革兰氏阳性菌所致，可能与这些患者实施侵入性操作有关 [106]。

近期一项研究，比较口服诺氟沙星与静脉头孢曲松预防有消化道出血和晚期肝硬化(至少具有下列 2 点；腹水，严重营养不良，脑病，或胆红素 > 3 mg/dL) 患者的细菌感染，显

示头孢曲松较诺氟沙星更为有效的预防感染[148]。

推荐意见

有消化道出血和严重肝脏疾病的患者（见内文），预防性抗生素首选头孢曲松，而肝脏疾病较轻的患者，可使用口服诺氟沙星或可供替代的口服喹诺酮类药物，以预防 SBP 发生（level A1）。

腹水总蛋白含量低且既往无 SBP 病史的患者

腹水蛋白浓度低(< 10g/L)和/或高血清胆红素水平的肝硬化患者发生首次 SBP 风险高[10,149-52]。一些研究评估了诺氟沙星在既往无 SBP 病史的患者中的预防作用（表 7）[153-157]。一项初步随机对照开放性试验，在 109 例肝硬化腹水总蛋白水平 15 g/l 或血清胆红素 > 2.5 mg/dl 的患者，比较连续性诺氟沙星一级预防性治疗与仅住院期间诺氟沙星预防性治疗[154]，显示连续治疗组 SBP 发病率下降但有更多的肠道耐诺氟沙星菌群。在另一项研究，107 例腹水总蛋白水平 < 15g/L 的患者被随机双盲分为接受诺氟沙星（400mg/天，6 个月）或安慰剂[155]，应注意的是，入选标准不包括严重肝功能衰竭，主要终点是发生 GNB 感染，结果显示诺氟沙星显著减少发生 GNB 感染的概率，但在发生 SBP 可能性或生存率上并无显著影响，然而，在这项研究中，样本大小并不是精心策划以用于检测生存率方面的差异。在第三项研究中，68 例肝硬化腹水蛋白低（<15g/L）合并有晚期肝功能衰竭[Child-Pugh 评分 9 有血清胆红素水平 3mg/dl 或肾功能损害（血清肌酐水平 1.2mg/dl，血尿素氮水平 25mg/dl，或血清钠水平 130mEq/L）]的患者被包含进一项随机双盲安慰剂对照试验，并随机接受诺氟沙星（400 mg/天，12 个月）或安慰剂[156]，实验的主要终点是 3 个月和 1 年的生存率，显示诺氟沙星显著改善 3 个月的生存率(94% vs 62%; p = 0.03)，但 1 年生存率无显著差异 (60% vs 48%; p = 0.05)，使用诺氟沙星显著降低 SBP (7% vs 61%)和 HRS(28% vs 41%)1 年发生率。在第四项研究中，100 例腹水总蛋白水平 < 15g/L 的患者被包含进一项随机双盲安慰剂对照试验，随机接受环丙沙星（500 mg/天，12 个月）或安慰剂[157]，入选的患者有中度肝功能衰竭（安慰剂与环丙沙星组 Child-Pugh 评分分别为 8.3 ± 1.3 与 8.5 ± 1.5 ），主要终点是发生 SBP，结果显示，虽然环丙沙星组有 2 例（4%）发生 SBP 而安慰剂组有 7 例（14%），但并无显著差异，此外，无 SBP 的概率也无显著差异(p = 0.076)，接受环丙沙星的患者仍然维持无细菌感染的概率更高(80% vs 55%; p = 0.05)，接受环丙沙星的患者 1 年生存率也更高(86% vs 66%; p < 0.04)，尽管如此，样本大小并不是精心策划以用于检测生存率方面的差异，不能排除 II 型误差，而且也未确定抗生素一级预防的期限。

表 7 预防性抗生素治疗肝硬化患者自发性腹膜炎 (SBP)*

作者 (年)	预防类型	治疗	患者 例数	GNB † 感染数量	P 值	SBP 发病 率 n (%)	P 值
Ginès 1990 (158)	仅收入既往	诺氟沙星	40	1	-	5 (12)	0.02
	有 SBP 患者	vs 安慰剂	40	10		14 (35)	
Soriano 1991 (153)	收入既往无和	诺氟沙星	32	0	<0.001	0 (0)	<0.02
	有 SBP 患者§	vs 未治疗	31	9		7 (22.5)	
Singh, 1995 (161)	收入既往无和	甲氧苄啶 磺	30	9	-	1 (3)	P=0.03
	有 SBP 患者§	胺甲恶唑 vs 未治疗	30	0		8 (27)**	
Rolachon 1995 (160)	收入既往无和	环丙沙星	28	1	-	1 (4)	<0.05
	有 SBP 患者	vs 安慰剂	32	0		7 (22)	
Novella 1997 (154)	仅收入既往	持续诺氟沙星	56	11	-	1 (1.8)	<0.01
	无 SBP 患者§	vs 仅住院使用	53	13		9 (16.9)	
Grangé 1998 (155)	仅收入既往	诺氟沙星	53	0	<0.04	0 (0)	无效
	无 SBP 患者	vs 安慰剂	54	6		5 (9)	
Fernández 2007 (156)	仅收入既往	诺氟沙星	35	13	-	2 (6)	0.02
	无 SBP 患者	vs 安慰剂	33	6		10 (30)	
Terg 2008 (157)	仅收入既往	环丙沙星	50	-	-	2 (4)	0.076
	无 SBP 患者	vs 安慰剂	50			7 (14)	

*研究显示按时间顺序排列, †GNB 为革兰氏阴性菌, 随机双盲安慰剂对照试验, § 随机非盲试验, **包括 1 例肺炎克雷伯菌所致自发性菌血症

推荐意见

一项随机双盲安慰剂对照实验显示, 在严重肝脏疾病 (见内文) 并腹水蛋白 < 15 g/L, 且既往无 SBP 病史的患者, 诺氟沙星 (400mg/天) 降低 SBP 风险和改善生存率。因此, 这些患者应考虑长期诺氟沙星预防性治疗(Level A1)

中度肝脏疾病并腹水蛋白浓度 < 15 g/L, 且既往无 SBP 病史的患者, 喹诺酮类药物在预防 SBP 或改善生存率上的疗效尚未明确。在这一领域还需进一步研究。

既往有 SBP 的患者

SBP 发作后生存的患者，1 年累积复发率约为 70% [108]，SBP 发作后 1 年生存率为 30-50%，2 年生存率降至 25-30%。因此，SBP 发作后康复的患者应考虑肝移植。仅有的一项随机双盲安慰剂对照试验显示，既往有 SBP 发作的患者使用诺氟沙星(400mg/天，口服)治疗[158]。SBP 复发率由 68% 降至 20%，由 GNB 导致的 SBP 发生率由 60%降至 3%，生存率并不是本研究的终点。在一个开放随机研究中，分别使用诺氟沙星 400mg/天和芦氟沙星 400mg/周预防 SBP 复发，显示 1 年 SBP 复发率分别为 26% 与 36%($p = 0.16$) [159]，诺氟沙星治疗肠杆菌导致的 SBP 更为有效(0% vs 22%, $p = 0.01$)。三项其它的研究评估了环丙沙星、甲氧苄啶/磺胺甲恶唑、诺氟沙星的疗效，但是他们的研究包括既往有或无 SBP 发作史的患者[153,160,161]，所有的研究显示预防抗生素治疗减少 SBP 发病率。

是否所有既往有 SBP 的患者，应该不间断的使用抗生素预防直至肝移植或死亡，或者在肝脏疾病有改善的患者治疗能被终止，尚不能确定。

推荐意见

SBP 发作后康复的患者再发 SBP 的风险高，在这些患者，预防性抗生素治疗降低 SBP 复发风险。诺氟沙星 (400 mg/天 口服) 是治疗首选 (Level A1)。可供替代的抗生素包括环丙沙星 (750 mg/周 口服) 或复方磺胺甲基异恶唑 (800mg 磺胺甲恶唑和 160mg 甲氧苄啶，每日一次，口服)，但证据并无诺氟沙星充足 (Level A2)

SBP 后康复的患者长期生存率差，应考虑肝移植 (Level A1)

长期抗生素预防的问题：

如前所述，长期抗生素预防（一级或二级）可导致 GNB 对喹诺酮类药物甚至甲氧苄啶/磺胺甲恶唑耐药[106]。此外，接受长期抗生素预防 SBP 的患者出现革兰氏阳性菌感染的可能性增加[156,162]。这强调有必要限制预防性抗生素治疗，而仅用于有 SBP 最高风险的患者。通常建议发生喹诺酮类耐药菌感染的患者应终止喹诺酮类药物预防，然而，尚无资料支持这一观点。

低钠血症：

失代偿期肝硬化患者中常见低钠血症，这与继发于非渗透性抗利尿激素分泌增加导致的无溶质水排泄受损有关，相对于钠潴留而言，导致不成比例的水潴留[163-166]。肝硬化当血钠浓度下降低于 130 mmol/L 时即可定义为低钠血症[163]。但是，在一般的患者人群，按照近期有关低钠血症的指南，血钠浓度下降小于 135 mmol/L 也应视为低钠血症[167]。

肝硬化患者可发生 2 种类型的低钠血症：低血容量性和高血容量性，高血容量性低钠血症最为常见，以血清钠水平低且有细胞外液体量增加，腹水和水肿为特征。可自发性发生或为过量的低渗液体（如 5%葡萄糖）的结果，或者继发于肝硬化并发症，特别是细菌感染。相反，低血容量性低钠血症较为少见，以血清钠水平低而无腹水和水肿为特征，最常见于过度利尿剂治疗之后。

在肝硬化中，血清钠浓度是预后的一个重要指标，出现低钠血症与生存率受损有关 [64,65,168-74]。而且，低钠血症与增长的发病率特别是神经系统并发症有关，并降低肝移植术后生存率 [175-177]，虽然有关生存率方面的研究其结果显示并不一致。

低钠血症的治疗：

一般认为，血清钠低于 130 mmol/l 时应治疗。虽然血清钠水平多少时应开始治疗还没有良好的证据

低血容量性低钠血症的治疗，包括钠摄入和确定致病因素（通常为利尿剂过度使用），在本指南中未作进一步考虑。

治疗高血容量性低钠血症的关键是诱导负水平衡，目标是使机体过多的水量正常化，以改善血钠浓度。标准的治疗是限制液体摄入，但很少有效。临床经验显示，尽管在改善血钠浓度上很少有效，限制液体摄入有助于预防血钠水平进一步下降。缺乏疗效可能是由于实际上每日总的液体摄入量不可能被限制到小于 1 升/天。虽然在严重的高血容量性低钠血症通常使用高渗氯化钠治疗，但仅部分起效，疗效常短暂，并且增加腹水量和水肿。使用白蛋白显示改善血钠浓度，但还需要更多的资料证实 [178,179]。

从病理生理学而言，低钠血症治疗包括改善这些患者明显受损的无溶质水排泄。早期尝试使用如地美环素或 μ -阿片受体激动剂等药物，但由于其副作用而失败 [180-183]。近年来，随 vaptans 药物的发现，高容量性低钠血症的药物治疗向前迈出了一大步，vaptans 口服治疗有效，可选择性拮抗集合管主细胞上的 V2-精氨酸加压素受体 [184-186]。这些药物可有效的改善与高抗利尿激素相关的血清钠浓度、如抗利尿激素分泌异常综合征 (SIADH)，心功能衰竭或肝硬化 [101,184,187-191]。这些研究的结果一致证实，短期（在大部分研究中为 1 周至 1 个月）使用 vaptans，45% - 82% 的患者尿量增加，无溶质水排泄增多，并改善低血钠水平，未观察到肾功能、尿钠、循环功能与肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统活性有显著改变，最常见的副作用是口渴。肝硬化患者使用 vaptans 治疗潜在理论上的问题包括高钠血症、脱水、肾功能损害，和由于血清钠浓度过快增长导致的渗透性脱髓鞘综合征，然而，在已报道

的研究中,高钠血症,脱水和肾功能损害的发病率很低,无渗透性脱髓鞘综合征的病例被报道,尽管如此,这些并发症应考虑到,并应在医院内开始治疗,临床密切监测及评估血清钠水平,以避免血清钠增长超过 8-10 mmol/L/天。因为脱水和高钠血症风险,有精神状态改变(即脑病)而不能摄入适量液体的患者不应给予 vaptans。Vaptans 在肝内由 CYP3A 酶代谢,因此,CYP3A 的强抑制剂如酮康唑、柚子汁、尤其是克拉霉素,增加血 vaptans 浓度,可能与血清钠浓度大幅增加有关,相反,诱导 CYP3A 系统的药物,如利福平、巴比妥类和苯妥英钠,可能会降低 vaptans 的疗效。

在美国,托伐普坦(Tolvaptan)近期被批准用于治疗与肝硬化腹水、心功能衰竭、SIADH 相关的重度高血容量性低钠血症(< 125 mmol/L)。在欧洲,该药物目前仅许可用于 SIADH 的治疗。在美国,考尼伐坦(Conivaptan)也被批准短期(5 天)静脉治疗用于不同情况下的高血容量性低钠血症。托伐普坦治疗起始剂量为 15 mg/天,如需要,根据血清钠浓度变化,可逐步滴定至 30 - 60 mg/天。在随机研究中,与安慰剂治疗的患者比较,接受托伐普坦治疗的患者消化道出血的发病率略有增加,其它副作用发生率无差异。尽管如此,应指出的是,托伐普坦只服用 1 个月,并且该药只有有限的长期安全性资料,显然,托伐普坦治疗肝硬化患者还需要长期安慰剂对照研究。在肝硬化低钠血症患者考尼伐坦的疗效与安全性尚无前瞻性评估。如前所述,一项三期随机双盲安慰剂对照研究,比较萨特普坦(satavaptan)联合利尿剂长期治疗的疗效,目的是预防肝硬化患者 LVP 后腹水复发,结果显示与那些接受安慰剂治疗的患者比较,萨特普坦治疗的患者并发症发生率增加,并且生存率降低[104]。

推荐意见

重要的是区分高血容量性低钠血症和低血容量性低钠血症。低血容量性低钠血症的特征是血清钠浓度低,无腹水和水肿,并随显著的细胞外液体丢失,通常在长期负钠平衡之后发生。治疗包括生理盐水的摄入和病因治疗(通常是终止利尿剂)(Level A1)。

仅在少数高血容量性低钠血症患者,限制液体在 1000ml/天可有效的增加血清钠浓度,但却可有效地防止血清钠水平进一步下降(Level A1)。没有资料支持使用生理盐水或高渗盐水治疗高血容量性低钠血症(Level A1)。使用白蛋白可能有效,但当前支持其使用的资料非常有限(Level B2)。

重度高血容量性低钠血症患者可考虑使用 Vaptans 治疗(< 125 mmol/l)。托伐普坦(Tolvaptan)在部分国家被许可用于口服治疗。考尼伐坦(Conivaptan)仅在部分国家被许可用于短期静脉治疗。托伐普坦应在医院内开始治疗,药物剂量逐步滴定,以达到血清钠缓慢升高,应密切监测血清钠,特别是在治疗第 1 天以及增加药物剂量期间,避免血钠浓

度快速增长(> 8-10 mmol/天), 以防止渗透性脱髓鞘综合征发生。Vaptans 治疗时不应限制液体或摄入盐水, 以避免血清钠浓度过快增长。血清钠水平稳定并且不再需要增加药物剂量之后, 患者可以出院。应避免与 CYP3A 强力抑制或诱导的药物同时使用。Vaptans 的疗程尚不清楚。安全性仅仅是建立在短期治疗的基础上 (1 个月) (Level B1)。

肝肾综合征

肝肾综合征的定义与诊断

肝肾综合征(HRS)的定义为晚期肝脏疾病患者发生肾功能衰竭, 且无明确的肾功能衰竭病因[56]。因此, 其诊断实质上是排除肾功能衰竭其它病因。在 1994 年国际腹水俱乐部制定了 HRS 诊断的主要标准, 并将其分为 1 型和 2 型 HRS [56]。在 2007 年重新修订了这些标准[192], 新的诊断标准如表 8 所示。自从 1996 年发表第 1 个 HRS 定义和标准以来[56], 出现了各种新的观点, 即血管舒张主要发生在内脏动脉床, HRS 患者心输出量可偏低或正常(高少见), 但不能满足患者所需。发生 1 型 HRS 的最重要诱因是细菌感染, 药物治疗可改善肾功能[192]。

表 8 肝硬化肝肾综合征诊断标准

肝硬化腹水
血肌酐 > 1.5mg/dl (133 μmol/L).
无休克
无低血容量, 定义为至少停用 2 天利尿剂 (假如使用利尿剂) 并且白蛋白 1g/kg/天直到最大 100g/天扩容后, 肾功能无持续性改善 (血肌酐 < 133μmoles/L)
目前或近期无肾毒性药物使用史
无肾实质疾病, 定义为蛋白尿 < 500mg/天, 无镜下血尿 (每高倍镜电视野 < 50 个红细胞) 和肾脏超声正常

有两种类型的 HRS, 1 型 HRS 是一种快速进行性急性肾功能衰竭, 常在时间上与诱发因素相关而发生肝功能恶化以及其它器官功能恶化。1 型 HRS 常发生在重度酒精性肝炎或脓毒性损害如 SBP 后的终末期肝硬化患者, 虽然部分患者无任何明确的诱发事件下亦可发生。通常, 1 型 HRS 只有当血肌酐从基线增长超过 100% 最终大于 2.5 mg/dl (221 μmol/L) 时诊断。2 型 HRS 发生在顽固性腹水患者当中, 并有稳定但适度的功能性肾衰竭, 常伴有明显的钠潴留。2 型 HRS 患者最终可自发性或在诱发事件如 SBP 后发展为 1 型 HRS [56]。肾脏学界近期

将急性肾功能衰竭重新称为急性肾损伤(AKI) [193]。然而，在肝硬化患者中 AKI 分类的适用性和用途尚需前瞻性研究全面评估。

推荐意见

在肝硬化中，重要的是尽可能早的诊断 HRS 或明确其它已知的肾功能衰竭病因。诊断 HRS 之前，在肝硬化中应排除肾功能衰竭的病因，包括低血容量，休克，肾实质疾病和同时使用肾损害药物。如有明显的蛋白尿或镜下血尿，或如果肾脏超声证实肾脏大小异常，则应疑是肾实质疾病，在这些患者肾活组织检查是重要的，并有助于计划进一步治疗，包括肝肾联合移植的潜在需要 (Level B1)

证实有显著的血肌酐升高，并排除其它已知的肾功能衰竭病因，可诊断 HRS。从治疗目的而言，只有当血肌酐升高大于 133 μ mol/l (1.5mg/dl)时，通常才诊断 HRS。随着时间的推移，重复检测血肌酐，特别是在住院患者，有助于早期诊断 HRS (Level B1)

HRS 分为两型：1 型 HRS 其特征为快速进行性肾功能损害 (2 周内血肌酐较基线增长 100%至大于 2.5mg/dl)，2 型 HRS 其特征为稳定或非进行性肾功能损害 (Level A1)

肝肾综合症的病理生理学

HRS 的发病机制包括 4 个方面。这些是 (1) 内脏血管的舒张导致有效动脉血容量减少和平均动脉压下降；(2) 交感神经系统和肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活导致肾血管收缩和肾脏血管自动调节曲线的改变[194]；致使肾血流对平均动脉压变化更加敏感 (3) 由于肝硬化心肌病的发生而出现的心功能受损，导致继发于血管舒张的心输出量代偿性增加相对受损，(4) 可影响肾血流或肾小球微循环血流动力学的一些血管活性介质合成增加，如半胱氨酰白三烯，血栓素 A₂，F₂-异构前列腺素，内皮素 -1，然而，这些因素在 HRS 发病机制中的作用仍未明确。对 HRS 发病机制的进一步讨论超出了本指南的范畴，能够在其它地方找到 [165,195,196]。

肝肾综合症的危险因素和预后

细菌感染，特别是 SBP，是 HRS 最重要的危险因素[121,127,197,198]。大约30%的 SBP 患者发生 HRS [121]。SBP 患者白蛋白输注联合抗生素治疗降低发生 HRS 的风险及改善生存率 [121]。HRS 的预后仍较差，所有 HRS 患者平均中位生存时间大约仅为 3个月 [195,199]。终末期肝病模型 (MELD) 评分高以及 1 型 HRS 的预后非常差。未经治疗的 1 型 HRS 患者中位生存率约为 1个月 [200]。

肝肾综合征的治疗

一般措施

除非另有说明，本指南有关治疗方面的意见均为 1 型 HRS 治疗。一旦确诊，即应尽早开始治疗，以防止肾功能衰竭恶化。一般的支持措施包括密切监测生命体征，常规肝肾功能检测，经常进行临床评估和治疗伴随的肝硬化并发症。应避免过量摄入液体，以防止液体超负荷和稀释性低钠血症发生 恶化。因为有严重的高钾血症风险，禁用保钾利尿剂。

推荐意见

监测：1 型 HRS 患者应密切监测，包括尿量，液体平衡和动脉压，以及常规的生命体征。理想上，监测中心静脉压有助于液体平衡的管理和防止容量超负荷。患者一般在重症监护室或半重症监护室监测更佳（Level A1）。

败血症筛选：应通过血、尿和腹水尽早明确细菌感染，并予以抗生素治疗。如无感染征象的患者既往已应用抗生素，应继续预防性抗生素治疗。未经证实有感染的 1 型 HRS 患者，应用抗生素作为经验性治疗尚无相关资料（Level C1）。

应用 受体阻滞剂：使用了 受体阻滞剂预防静脉曲张出血的 1 型 HRS 患者，是否最好停用或继续使用这些 受体阻滞剂尚无相关资料（Level C1）。

应用腹腔穿刺术：1 型 HRS 患者应用腹腔穿刺术的相关资料很少。尽管如此，如患者有张力性腹水，腹腔穿刺大量放液联合白蛋白使用有助于缓解患者不适（Level B1）。

应用利尿剂：初步评估和诊断 HRS 的患者，应停用所有利尿剂。进行性 1 型 HRS 患者，目前尚无资料支持使用速尿。尽管如此，速尿有助于维持尿量，治疗中心静脉压过高（假如有）。因为有高危致死性高钾血症的风险，禁用安体舒通（Level A1）。

特殊疗法

药物治疗

目前可利用的最有效的方法是应用血管收缩药物。在这些已使用的血管收缩药物当中，研究最为广泛的是血管加压素类似物，特别是特利加压素 [195,201-9]。血管加压素类似物治疗 HRS 的机理是，通过收缩明显扩张的内脏血管床和升高动脉压，以改善显著受损的循环功能 [210,211]。大量随机和非随机研究显示，特利加压素改善 1 型 HRS 患者的肾功能，大约 40%- 50% 的患者治疗有效（回顾文献 195 和 210）。因为缺乏剂量相关的调查研究，特利加压素的使用并没有标准的剂量表。特利加压素起始剂量一般为 1mg/4-6h，如果经过 3 天治疗，血肌酐较基线水平未下降至少 25%，则特利加压素最大剂量可增加至 2mg/4-6h，维

持治疗直至血肌酐下降小于 1.5mg/dl (133 μ mol /L), 通常在 1-1.2mg/dl (88-106 μ mol /L) 左右。治疗应答的特征通常为血肌酐缓慢而进行性下降 [至小于 1.5 mg/dl(133 μ mol/L)], 并且动脉压, 尿量和血钠浓度增加。中位应答时间是 14天, 并通常取决于治疗前血肌酐水平, 患者基线血肌酐越低, 治疗所需时间越短 [212]。治疗前血肌酐 < 10 mg/dl, 和治疗 3 天平均动脉压上升 > 5mmhg, 则治疗应答率高 [212]。停药后复发并不常见, 特利加压素再治疗通常也有效。最常见的副作用是, 心血管系统或缺血性并发症, 据报道平均占治疗患者的 12%[195,210]。需重点强调的是, 大多数研究排除了已知有严重心血管或缺血性疾病的患者。在大多数研究中, 应用特利加压素时联合白蛋白 (第 1 天 1g/kg, 随后 40g/天) 以改善循环功能方面的治疗效果[213]。

部分研究显示, 特利加压素治疗改善生存率, 但其它研究并未发现。近期一项系统综述, 包括了使用特利加压素和其它血管收缩药物的随机研究, 结果显示, 特利加压素治疗改善短期生存率[214]。大多数使用特利加压素的临床试验排除了进行性败血症患者, HRS 合并败血症时特利加压素的治疗效果尚不清楚。最后, 特利加压素治疗 2 型 HRS 患者亦可改善肾功能[209,215]。尽管如此, 在这些患者使用特利加压素的资料仍然有限。

除血管加压素类似物之外, 已用于治疗 1 型 HRS 的血管收缩药物, 包括去甲肾上腺素和米多君-奥曲肽, 两者均联合使用白蛋白。米多君口服起始剂量 2.5mg-7.5 mg/8h (译者注; 英文原文为 2.5mg-75mg/8h ?) 和奥曲肽 100 μ g/8h 皮下注射, 如肾功能无改善, 剂量分别增加至 12.5mg/8h 和 200 μ g/8h。虽然这种方法显示可改善肾功能, 但报道使用这一方法的患者例数非常少 [216,217]。去甲肾上腺素 (0.5-3 mg/h) 应静脉持续使用, 增加剂量以达到动脉压升高, 也改善 1 型 HRS 患者肾功能 [218]。令人遗憾的是, 去甲肾上腺素治疗的患者例数也少, 而且, 无对照组为接受非血管收缩药物的随机对照研究来评估其疗效。

预防 HRS 方面的研究较少。一项随机双盲试验显示, 在重度酒精性肝炎患者, 己酮可可碱 (400 mg tid) 短期治疗 (4 周) 可预防 HRS 发生 [219]。在最近的一项研究, 己酮可可碱长期治疗改善生存率, 降低肝硬化部分并发症的发生率, 这包括肾功能衰竭, 然而, 本研究的主要终点并不在此 [220]。还需要更多的研究以评估己酮可可碱在预防肝硬化患者 HRS 中的价值。最后, 如前所述, 一项随机双盲试验显示, 诺氟沙星 (400mg/天) 可降低晚期肝硬化 HRS 的发病率 [156]。

经颈静脉肝内门体分流术

文献报道经颈静脉肝内门体分流术 (TIPS) 改善 1 型 HRS 患者的肾功能 [77,221]。然而, 在这种情况下, 应用 TIPS 非常受限, 这是因为许多患者有 TIPS 使用禁忌症。还需要更多的

研究以评估 TIPS在 1型 HRS患者中的价值。在 2型 HRS患者，TIPS也显示改善肾功能和控制腹水 [90]。然而，在后者，TIPS并未明确的与常规药物治疗比较。

肾脏替代治疗

血液透析和连续静静脉血液滤过均用于治疗 1型 HRS患者 [222,223]。然而，已发表的资料很少，并且在大多数研究中，并未区分 1型 HRS和其它原因所致的肾功能衰竭患者，此外，在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。需要即时肾脏替代治疗的情况，如严重高钾血症、代谢性酸中毒、容量超负荷，在 1型 HRS患者中并不常见，特别在早期阶段。有零星报道和小样本随机试验建议，所谓人工肝支持系统，分子吸附再循环系统 (MARS)或普罗米修斯系统 (Prometheus)对 1型 HRS患者可能有效 [224,225]。然而，在有更多资料可兹利用之前，这些方法仍应视为研究。

肝移植

肝移植是 1型和 2型 HRS的首选治疗，术后 1型 HRS生存率约为 65%[226]，与无 HRS的肝硬化患者比较，较低的生存率是由于肾功能衰竭是肝移植术后不良预后的主要预测指标。此外，1型 HRS患者在列入肝移植等候名单期间死亡率亦高，理想的是优先行肝移植。

与单独肝移植比较，HRS患者肝肾联合移植似乎并无优势，而那些行长期肾脏支持治疗（> 12周）的患者可能例外[227,228]。

虽无前瞻性研究，肝移植术前 HRS的治疗（即血管收缩药物）可改善肝移植术后的结果[229]。因为康复后的 1型 HRS患者预后仍差，故治疗后血肌酐水平下降和 MEID 评分相对减少，并不会改变实施肝移植的决策。

推荐意见

1型 HRS 的治疗

1.1型 HRS 的药物治疗

特利加压素(1 mg/4-6h，静脉弹丸注射)联合白蛋白应考虑用作 1型 HRS 的一线治疗药物。治疗目的是，充分改善肾功能，降低血肌酐至小于 133 μ mol/l (1.5mg/dl)（完全应答），如治疗 3天后，血肌酐未降低至少 25%，则特利加压素剂量应逐步增加直至最大剂量 2mg/4h。部分应答的患者（血肌酐未降低 < 133 μ mol/L）或那些血肌酐未降低的患者，应在 14天内终止治疗。

特利加压素治疗的禁忌症包括缺血性心血管疾病。特利加压素治疗的患者应密切监测心律失常的发生，或内脏或肢端缺血的征象、以及液体超负荷，从而调整治疗或停药。停止特利加压素治疗后复发的 1型 HRS 相对少见。应重复特利加压素治疗，且通常有效 (Level

A1)。

特利加压素潜在的替代药物，包括去甲肾上腺素或米多君-奥曲肽，两者均联合使用白蛋白，但在 1 型 HRS 患者中使用这些药物的资料非常有限(Level B1)。

1. 型 HRS 的非药物治疗

虽然 TIPS 支架置入可改善部分患者的肾功能，但目前仍无足够的资料支持使用 TIPS 用作 1 型 HRS 患者的治疗。

血管收缩药物治疗无应答并且满足肾脏支持治疗标准的患者，肾脏替代治疗可能有用。有关人工肝支持系统方面的资料非常有限，在推荐其用于临床实践之前，尚需要进一步研究(Level B1)。

2 型 HRS 的治疗

特利加压素 + 白蛋白对 60-70% 的 2 型 HRS 患者有效，但这一治疗对临床转归方面的影响尚无足够的资料(Level B1)。

肝移植

肝移植是 1 型和 2 型 HRS 最好的治疗方法，肝移植之前应治疗 HRS，因为这可以改善肝移植术后的转归(Level A1)。

血管收缩药物治疗应答的 HRS 患者，应行单独肝移植治疗。血管收缩药物治疗无应答并需要肾脏支持治疗的 HRS 患者，一般行单独肝移植治疗，这是因为大多数患者在肝移植术后肾功能可恢复。需长期肾脏支持治疗 (> 12 周) 的亚组患者，应考虑行肝肾联合移植 (Level B2)。

HRS 的预防

有 SBP 的患者应使用静脉白蛋白治疗，因为这显示可降低 HRS 发病率，并改善生存率 (Level A1)。

部分资料建议，己酮可可碱治疗可降低重度酒精性肝炎和晚期肝硬化患者 HRS 的发病率。并且诺氟沙星也可降低晚期肝硬化患者 HRS 的发病率，但尚需要进一步的研究(Level B2)。

致谢；作者感谢 Berckel NV 在手稿准备过程中的出色的工作

写作委员会； Ginès P (主席) ,

Angeli P ,

Lenz K ,

MØller S ,

Moore K ,

Moreau R

Journal of Hepatology 杂志代表； Merkel C

EASL 理事会代表； Ring-Larsen H , Bernardi M

参考文献（共 230 条）；略

译者注；

2010年 4月，维也纳国际肝病会议前期，EASL宣布了作为临床实践指南系列部分的第4份文件的预发行版本，标题为“肝硬化腹水，自发性细菌性腹膜炎，肝肾综合征的处理”。在预发行版本之后，最终的腹水指南版本将发表在近期的 Journal of Hepatology 杂志上。本文是对该预发行版本的全文翻译。