

2009年美国肝病研究学会成人肝硬化腹水处理指南（全文）

丁香园深秋译自: American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) Practice Guidelines; Management of Adult Patients with Ascites Due to Cirrhosis: An Update Hepatology, 2009, 49 (6); 2087—2107

前言

本指南由美国肝病研究学会（AASLD）批准并代表了学会的观点，这些建议提供了一个有数据依据的方法。这些建议基于以下几点（1）对全世界近期发表的此主题文献进行正式的回顾和分析（Medline检索）；（2）美国大学评估卫生操作和设计实践指南的医师手册¹；（3）政策指南，包括AASLD对于发展和运用实践指南的政策以及美国胃肠病协会关于指南的政策声明²；和（4）作者20余年治疗肝硬化腹水患者的经验。

这些建议的目的是给医师提供诊断，治疗和预防方面的首选方法。与标准的治疗原则相比，这些建议应根据每例患者具体情况灵活运用，具体的这些建议来自于相关发表资料。为了对这些建议的支持依据进行评级，美国肝病研究学会实践指南委员会给每项建议都提供了证据的评级（反映了利益与风险）和水平（评价其强度或可信度）（表1，选自美国心脏病学会和美国心脏学会实践指南³）⁴。

这些指南用于指导有临床症状的成人腹水患者的治疗。虽然一般治疗方法可适用于儿童，但儿科的各项基本指标都比成人要小很多并且在成人与儿童之间可能有不能预料的差异。对于影像学检测出腹水而没有临床表现的患者也不适用，因为目前为止还没有相关资料发表。

在Medline上检索1966到2007年之间的文献，搜索主题包括腹水，肝肾综合症，饮食治疗，药物治疗，放射治疗，外科手术和治疗。检索仅包括英文出版文献及人类资料。同时也手工检索相关作者档案以及近期摘要。共检索到2115篇文献（其中153篇是2002年为撰写前一篇有关腹水指南进行同样检索后发表的文献）

序言

根据2006年人口统计报告，2004年统计数据显示在美国，肝硬化是导致死亡的第十二大病因⁵。腹水是肝硬化三大并发症中最常见的一种；另外两种并发症是肝性脑病和静脉曲张破裂出血⁶。约有50%的代偿期肝硬化（未出现以上并发症）患者10年内会发生腹水⁶。腹水是导致患者住院最常见的肝硬化并发症⁷，腹水和肝肾综合症的病理生理在其它地方已经被回顾⁸，在慢性肝脏疾病自然病程中，肝硬化进展到液体潴留是一个重要标志：大约15%的腹水患者在1年中死亡并且44%在5年中死亡⁹。多数出现腹水的患者建议进行肝移植。

评估与诊断

病史

美国多数腹水患者（大约85%）有肝硬化（表2）¹⁰，有大约15%的腹水患者，是由于非肝源性原因引起的体液潴留，对腹水患者的成功治疗取决于准确的腹水病因的诊断；例如利尿剂治疗对腹膜恶性肿瘤没有效果。腹水患者应该询问引起肝脏疾病的危险因素，对于那些没有明显肝硬化病因的患者应询问平均体重。非酒精性脂肪性肝炎被认为是多数患者的病因¹¹。既往肿瘤病史，心衰病史，肾脏疾病和结核病史也很重要，噬血细胞综合征可被误认为是肝硬化腹水¹²，在淋巴瘤或者白血病的时候，这些患者有发热，黄疸和肝脾肿大¹²。

体格检查

出现全腹胀则应叩诊两侧肋部，如果肋部浊音较正常有所增加（如在患者仰卧位时腹部后侧面叩诊音扣出气液平面高于正常情况），则应进行移动性浊音的检查。出现移动性浊音检查腹水的敏感性是83%，特异性为56%¹³，检查出移动性浊音时大约已有1500ml的腹水¹³，如果没有移动性浊音，则患者有腹水的可能性小于10%¹³，液波震颤和凹坑体征诊断价值低于移动性浊音¹³，酒精中毒性心肌病引起的腹水症状与酒精性肝硬化症状相似，前者会出现颈静脉扩张而后者不会出现，检查脑钠肽或前脑钠肽（pro-brain natriuretic peptide）的血浓度有助于鉴别心源性与肝源性腹水¹⁴，中位前脑钠肽浓度前者为6100pg/mL，后者仅为166pg/mL¹⁴。

巨大囊肿或假性囊肿是可被误认为腹水的极少见原因，腹腔穿刺抽取的液体有其特异性，影像学可提供正确的诊断¹⁵。

对于肥胖病人进行腹水的体格检查有一定的困难。如存在腹水，应行腹部超声以确诊。在患者就医前腹水通常存在时间不长，相反，肥胖则有几个月或数年的缓慢腹部增大。

通过病史及体格检查疑诊的新发腹水常可以通过腹腔穿刺术和/或腹部超声确诊。腹水的病因要基于病史，体格检查和腹水分析的结果来诊断，一般来说，很少需要进行其他的检查。但是，通常进行肝脏超声以筛查肝细胞癌，门静脉血栓和肝静脉血栓形成。

腹腔穿刺术

腹腔穿刺术以及腹水分析可能是诊断腹水病因最快最有效的方法^{16, 17}，可以很容易的鉴别门静脉高压引起的腹水和其他原因引起的腹水¹⁰，此外，鉴于入院时常有较高的腹水感染发生率，进行入院检查可能会检测出意外的感染¹⁸。

当用套针进行腹腔穿刺时，虽然既往发表的系列文献报道穿刺并发症有相对较高的发病率和死亡率，但近期关于穿刺并发症的研究证实无穿刺相关的死亡或感染¹⁹，尽管71%的患者有凝血酶原时间异常，但只有1%的患者报道出现并发症（腹壁血肿）¹⁹，虽然有更严重的并发症（腹腔积血或者穿刺针刺入肠道）发生²⁰，这却是极其罕见（<1/1000），所以并不能就此停止腹腔穿刺术。一项涉及4729例腹腔穿刺的研究，作者报道9例出血并发症中8例发生在有肾功能衰竭的患者，或许血小板性质异常预示着容易发生出血²¹。

虽然有些医师在给有凝血功能障碍的肝硬化患者进行腹腔穿刺前常规给予新鲜冷冻血浆和/或血小板。但该做法并没有资料支持^{19, 20}。在肝硬化患者常规检查凝血功能并不能反映出血风险，因为促凝与抗凝不足之间的平衡这些患者经常有正常的总体凝血功能²³。在近期的一项有关腹腔穿刺输血的意见调查中，参加肝脏疾病凝血功能障碍协商的大约100位肝脏病学家中的50%表明他们或者在腹腔穿刺之前从不使用血浆或者仅仅在国际标准化比值（INR）>2.5时使用²⁴。预防性输血的风险与成本超过了其益处。对于凝血功能障碍，只有当临床出现明显的纤溶或弥散性血管内凝血时才不能进行腹腔穿刺术，优球蛋白血块溶解时间（euglobulin clot lysis time）缩短（<120分钟）可证实有纤溶²⁵，然而，该检验并不常规使用。6-氨基己酸通常被用于治疗纤溶，治疗后溶解时间恢复正常后可行腹腔穿刺²⁶，需腹腔穿刺的患者出血发生不到1/1000，没有资料支持超过凝血参数界限值就不能进行腹腔穿刺¹⁹，在一项涉及1100例大量腹水的腹腔穿刺术，无出血并发症发生，尽管（1）无预防性输血，（2）血小板计数低于19,000个/mm³（19 x10⁶/L）（54% < 50,000），且（3）凝血酶原时间国际标准化比值（INR）高达8.7（75% >1.5和26.5% >2.0）²²。

在过去，常常将腹部正中耻骨与肚脐中间定为穿刺点，现在，由于腹腔穿刺引流大量液体以及腹中部脂肪厚度增加，左下腹成为腹腔穿刺部位（表1），在左下腹部中线至髂前上棘连线上2指宽（3cm）与距髂前上棘2指宽，已经显示较中部脂肪少及腹水较多是治疗性腹腔穿刺好的首选部位²⁷，在盲肠有扩张（由于果糖）或阑尾切除术后瘢痕时右下腹是次选的穿刺部位，应避免腹壁下动脉，这些血管走行在耻骨与髂前上

棘之间的中线然后在腹直肌中向上行走，腹壁可见的侧支循环亦应该避开，腹腔镜检查发现侧支循环可出现在中线并且在腹腔穿刺时有导致血管破裂的风险²⁸。

如果由于肥胖，腹水较难定位，可以适用腹部超声进行腹水定位并识别脾脏与其他器官以避开它们，腹腔穿刺的禁忌证较少，但应该在接受培训后才能进行该操作

推荐意见

1.住院或门诊有临床新出现明显腹水患者需要进行腹腔穿刺术获取腹水 (Class I, Level C)

2.因为出血非常少见，所以不推荐在腹腔穿刺术之前常规预防性应用新鲜冰冻血浆或血小板(Class III, Level C)

腹水分析

在绝大多数标本中有些检查在大量检验项目中应优先检查（表3），如果怀疑是单纯的肝硬化腹水，只需对首次样本进行筛选检查（如细胞计数和细胞分类，白蛋白和总蛋白），如果这些检查的结果出人意料的发现异常，可以对另一个腹水样本进行进一步的检测，此外，许多实验室将部分腹水保存几天，这些腹水在妥善处理后可以进行检测，但是，因为大多数样本都是来自单纯肝硬化腹水，所以大部分病人不需要进行进一步检测。

如果怀疑有腹水感染（发热，腹部疼痛，不明原因的肝性脑病，酸中毒，氮质血症，低血压或体温过低），应该用血培养瓶在病床旁进行腹水细菌培养。使用尿液试纸检测腹水液中的中性粒细胞只需要90秒到2分钟^{29, 30}，然而，最大的尿液试纸研究（2123例腹腔穿刺）证实敏感性仅有45%³¹，相对于尿液试纸尚需要发展腹水特异性试纸。在一个研究中自动细胞计数显示是精确的，如能够得到进一步确认，自动细胞计数快速得到的结果将可以取代人工细胞计数³¹。根据临床评估在首次标本另检测如总蛋白，乳酸脱氢酶（LDH）和葡萄糖以协助鉴别自发性细菌性腹膜炎和继发性细菌性腹膜炎³³，腹水癌胚抗原>5ng/ml,或碱性磷酸酶>240U/L可确诊为消化道穿孔形成腹水³⁴。

前瞻性研究证实血清腹水白蛋白梯度（SAAG）在腹水分类上优于基于渗出液/漏出液概念的总蛋白以及修改后的胸水渗出液/漏出液标准^{11, 35}，计算SAAG包括测量在同一天获取的血清与腹水白蛋白浓度并用血清白蛋白浓度减去腹水白蛋白浓度，如SAAG ≥1.1g/dL(11g/L)，患者有门静脉高压，其准确性达97%¹¹，患有门静脉高压同时有引起腹水的其他病因SAAG同样 ≥1.1g/dL。

在门诊接受系列治疗性腹腔穿刺的患者可能只需检测细胞计数和细胞分类^{36, 37}（作者在2年的临床穿刺中已穿刺近400例，其中仅检测出8例自发性细菌性腹膜炎[未发表的观察结果]），在进行系列大量腹水穿刺的无症状患者不必行细菌培养。

价格最高的检测是细胞学涂片以及分枝杆菌的培养；仅在考虑到有较高的可能性时才做以上的检测。仅在腹膜癌时腹水细胞学检查结果阳性³⁸。如果送检三个样本并均快速处理此时细胞学检查腹膜癌的敏感性为96.7%；第一个样本82.8%呈阳性，2个样本中至少有1个阳性达93.3%³⁸。这个研究中，50ml新鲜腹水在室温下送往实验室立即进行测定。使用DNA流式细胞仪或磁珠富集法（magnetic enrichment）可以进一步改善细胞学敏感性^{39, 40}。患有腹膜癌的患者通常都会有乳腺癌，结肠癌，胃癌或者胰腺原发性肿瘤，分枝杆菌涂片的敏感性几乎是0%，分枝杆菌的腹水培养的敏感性大约50%⁴¹，仅在患者有高危结核性腹膜炎感染时（如近期来自于疫区的移民或者有获得性免疫缺陷综合征者）⁴²在首次腹水样本检测时需进行分枝杆菌培养，腹腔镜下活检及结核分枝杆菌培养是最快速准确诊断结核性腹膜炎的方法。

多篇前瞻性资料显示当中性粒细胞（PMN）计数≥250个/mm³ (0.25 x 10⁹/L) 的腹水通过老式方法培养仅有大约50%病例有细菌生长，如用注射器或试管装取腹水至实验

室；而抗生素治疗前用血培养瓶进行床边腹水培养则有80%病例有细菌生长^{43, 44}。

鉴别诊断

尽管大多数腹水都是因为肝硬化引起的，还有15%是由于肝外疾病引起的，包括癌症，心脏衰竭，结核或肾病综合症（表3）¹⁰。大约5%的腹水患者有2个或者2个以上的致病因素，例如“混合性腹水”¹⁰，通常，这类患者有肝硬化再加上另一个可引起腹水的病因；如腹膜癌或者腹膜结核。许多患者腹水不可思议的甚至发现有2个或3个至病因素（如心脏衰竭，糖尿病性肾脏病变，以及非酒精性脂肪性肝炎导致的肝硬化），在这种情况下，可能单个的病因不会严重到形成过多腹水，但所有这些患病因素综合作用则会导致钠水潴留。

必需提到的是癌抗原125 (CA125)，所有的患者包括任何原因引起的男性胸腹水有升高的CA125，当胸腹水被控制后CA125又有显著的下降^{45, 46}，当间皮细胞在腹水的压力下该实验数值升高，非常没有特异性；当该检验结果异常，女性患者亦不需要转诊妇科手术即使卵巢在十余年前被切除者；在腹腔镜下肝硬化是经常发现的腹水形成的原因（因为其为最常见的病因）而不是卵巢癌，而且患者可以术后死亡，腹水患者并不需要检测CA125。

推荐意见

3.初步的腹水实验室检查应包括腹水细胞计数和分类、腹水总蛋白和血清腹水白蛋白梯度（血清腹水白蛋白梯度=血清白蛋白(g/L) - 腹水白蛋白(g/L)）(Class I, Level B)

4.如果怀疑腹水感染，则于抗生素使用前应在床旁用血培养瓶进行腹水培养 (Class I, LevelB)。

5.为排外可能存在的疾病，可进行其他检查（表3）(Class IIa, Level C)

6.由于检测血清CA125无助于腹水的鉴别诊断，故不推荐用于任何类型的腹水患者 (Class III, Level B)

腹水的治疗

对腹水患者进行适当的治疗依赖于腹水潴留的病因，SAAG是诊断以及选择治疗方法的辅助手段，SAAG较低(< 1.1g/dL)的腹水患者通常不会是门静脉高压，也可以除外肾病综合症，对限制钠盐摄入和利尿治疗无应答¹⁷。相反，SAAG较高(≥1.1g/dL)的腹水患者一般都有门静脉高压，对限钠和利尿治疗有应答¹⁷。

本指南其余的建议仅适用于肝硬化引起的腹水患者。非门脉高压引起的腹水患者治疗转归取决于对基础疾病的成功治疗。

酒精性肝损伤是导致高SAAG腹水的肝脏疾病中最可逆的病因之一¹⁷，治疗此种腹水的最重要的一点就是说服患者停止饮酒来控制根本疾病，在戒酒几个月后，对酒精性肝病可逆转部分有明显的改善作用。近期的一项研究表明，由酗酒引起的Child-Pugh C肝硬化的患者停止饮酒后大约有75%的3年存活率，而所有未戒酒的患者3年之内均死亡⁴⁷，戒酒一段时间后肝硬化常常可以通过药物治疗得到治愈或者好转。抗病毒治疗后失代偿乙肝后肝硬化亦可有显著的应答⁴⁸，除酒精，乙型肝炎和自身免疫性肝炎之外的肝脏疾病很少可逆，到出现腹水时，这些患者最好转送行肝移植评估而不是长时间药物治疗。

治疗肝硬化腹水的关键是（1）教育饮食限钠（(2000mg/天[88mmol/天]）和（2）口服利尿剂^{16, 17}，非常严格的限钠可以增加腹水动员的速度，但由于其无味以及可能进一步加重通常就存在该类患者的营养失调而不被推荐。门脉高压性腹水的液体丢失和体重改变与钠平衡直接相关，是限钠而不是限水导致体重的下降，液体随钠被动丢失⁴⁹，当体重下降的速度小于要求时测定尿钠排泄是有帮助的^{16, 17}，因为一天中缺乏一致的尿钠排泄以及缺乏总尿量数值，其可以从300ml到3000ml不等；随机尿钠为0mmol/L或>100 mmol/L时有价值但位于两者之间则无帮助，24小时尿钠排泄较随机

尿更有价值，然而，全天尿量的收集是麻烦的，提供患者容器口头或书面用法说明，以及如何转送实验室以保证能够完整收集标本。通过测量尿肌酐可评估完整收集的24小时尿量，男性肝硬化患者尿肌酐排泄 $>15\text{mg/kg/d}$ ，女性肝硬化患者尿肌酐排泄 $>10\text{mg/kg/d}$ ，尿肌酐少表明尿量收集不完整。无腹泻的非发热肝硬化患者总的非尿钠排泄 $<10\text{mmol/d}$ ⁵⁰。治疗的目标之一是增加尿钠的排泄以便其超过 78mmol/d (88mmol 摄入/天- 10mmol 非尿钠排泄/天)，仅10%-15%的自发性钠排泄 $>78\text{mmol/d}$ 的患者只需单独饮食限钠（如无利尿剂），然而，如果允许的话，多数患者宁愿服用利尿剂并且有更多点的钠的摄入而不是不用药且更严格的钠的限制。

一个随机“点”的尿钠浓度大于尿钾浓度是与24h尿钠排泄 $>78\text{mmol/d}$ 相一致的，其准确性大约为90%⁵¹，尿钠/尿钾的比值可以取代繁琐的24h尿收集。

治疗绝大多数肝硬化腹水限水是不必要的，在肝硬化腹水患者常见慢些低钠血症，其很少发病除非在手术室肝移植过程中快速的纠正它⁵²。一项涉及997例肝硬化腹水的研究证实仅1.2%的患者血钠 $\leq 120\text{mmol/L}$ ，仅5.7%的患者血钠 $\leq 125\text{mmol/L}$ ⁵³。尝试使用高渗盐水快速的纠正低钠血症较低钠血症本身导致更多的并发症⁵⁴，初步研究建议排水利尿药物（aquaretic drugs）可纠正低钠血症，在肝硬化患者静脉注射排水利尿药物血管加压素V1a / V2双重受体拮抗剂考尼伐坦（conivaptan）被研究并批准用于治疗“住院的正常容量性低钠血症（euvolemic hyponatremia）和高容量性低钠血症（hypervolemic hyponatremia）”⁵⁵。在使用这种药物治疗肝硬化时生产商告知应谨慎；口服药物托伐普坦（tolvaptan）可增加治疗前 $<130\text{mmol/L}$ 血钠患者的水平⁵⁶，然而，是否这些药物能有效而没有副作用的用于更需要纠正的低钠血症（血钠 $\leq 120\text{mmol/L}$ ）的一组肝硬化患者尚不清楚。成本效益亦需调查；遗憾地是许多理论上允许治疗腹水的药物，如血管紧张素转换酶抑制剂，显示加重低血压而无临床使用价值，肝硬化腹水重度的低钠血症应限水，然而，没有资料支持开始限水的明确的界点，血钠 $<120\text{-}125\text{mmol/L}$ 是合理的界限，肝硬化低钠血症除非血钠 $<110\text{mmol/L}$ 或血钠快速的下降通常是无症状的。

尽管传统上推荐卧床休息（基于来自心衰的推断），但这是不现实的并且无对照资料支持这一做法，肝硬化腹水患者直立姿势会加剧血浆肾素的升高，理论上讲可增加钠储留，但在提倡卧床休息之前尚需将这种理论概念转化为临床有价值的结果。

通常利尿剂治疗为上午一次口服安体舒通与速尿，起始剂量为安体舒通 100mg 和速尿 40mg ^{16, 17}，以前推荐安体舒通单独治疗，但高钾血症和该药的半衰期长使的仅在很少量的腹水情况下作为单药使用⁵⁷，单独使用速尿在一项随机对照资料中显示较安体舒通疗效差⁵⁸，在肝硬化患者中口服速尿生物利用度较好，静脉速尿伴有肾小球滤过率的急性下降亦支持口服途径治疗^{59, 60}。一项随机资料声称证实应该单独使用安体舒通，仅在难治的患者加用速尿⁶¹，在单独安体舒通组利尿较缓慢并且较少需要剂量调整，这样对门诊患者有益⁶¹。然而，另一项随机资料表明初始联合治疗缩短中度腹水的动员时间⁶²，最终多数患者需要联合治疗，起始联合治疗的最大的研究曾经实施（包括3860例肝硬化腹水患者）⁶³，起始联合治疗在快速钠排泄和维持血钾正常上是首选的治疗方法，替代的方法是安体舒通单独治疗，特别是在门诊。

如体重下降和尿钠排泄不充分，两种口服利尿剂每3-5天同步增加

（ $100\text{mg}:40\text{mg}$ ）。一般而言，这种比例能够维持血钾正常，通常最大剂量安体舒通 400mg/d ，速尿 160mg/d ^{16, 17}，低血钾患者可暂时性停用速尿，这在酒精性肝炎是非常常见。器质性肾脏疾病患者（如糖尿病肾病或免疫球蛋白A肾病或行肝移植患者）因为高钾血症允许较常用量少的安体舒通，单一上午服用最大耐受量。男性乳房发育症患者阿米洛利（ $10\text{-}40\text{mg/d}$ ）能够替代安体舒通，然而，在一项随机对照资料显示阿米洛利非常昂贵并且疗效次于安体舒通活性代谢物⁶⁴，氨苯喋啶，美托拉宗和氢氯噻嗪亦用于腹水的治疗⁶⁵⁻⁶⁷，当在安体舒通与速尿联合使用的基础上加用氢氯噻嗪亦可快

速导致低钠血症⁶⁷，新一代选择性醛固酮拮抗剂依普利酮(eplerenone)已经在心衰中使用⁶⁸，但还没有在肝硬化腹水中使用的报道。

在新型袢利尿剂的费用合乎情理之前必需先证实其优于现在的药物。虽然肝硬化腹水患者静脉注射80mg速尿能够引起肾灌注的急性下降及随后的氮质血症，在一项研究中一样的剂量亦显示区分利尿剂抵抗(8h内尿钠<50mmol)和利尿剂敏感患者

(>50mmol)⁶⁹。另一项研究证实了上述观察⁷⁰。静脉速尿“实验”可以快速的检查出利尿剂抵抗的患者以便它们更快捷的接受二线治疗⁶⁹。然而，静脉速尿可引起氮质血症(见下)，其重复使用应该减到最少直到其安全性及有效性被随机资料证实。

一项最大的，多中心，随机对照资料在腹水患者中饮食限钠并且联合使用安体舒通和速尿，显示超过90%的患者有效的减少腹水至可接受的水平⁶³。

一项非双盲随机对照资料在新发腹水患者证实每周25g白蛋白输注持续1年随后每2周输注较单独利尿剂有助于改善生存率⁷¹。然而，在提倡这一极其昂贵的治疗之前在美国需进一步分析成本效益比。

最初可尝试门诊治疗，然而，一些肝硬化腹水患者也有胃肠道出血，肝性脑病，细菌感染，和/或肝癌，并且许多需要住院明确诊断及治疗其肝脏疾病与处理其腹水潴留，经常需要集中教育以使患者理解饮食和利尿剂是非常有效并值得努力的。

重度水肿患者减轻体重没有限制，一旦水肿解决，每天最大不超过0.5kg可能是合理的⁷²。未控制或复发的肝性脑病，尽管限水血钠仍<120mmol/L或血肌酐>2.0mg/

dL(180umol/L)应该终止利尿剂，评估现状，并考虑二线治疗方案。

在过去，腹水患者常常因为诊断和治疗的不确定以及医源性问题延长了住院时间，尽管腹部无临床可查的腹水是合理的最终目标，但这并不是出院的先决条件，以腹水为主要问题的稳定的患者在查明他们对治疗药物的应答后可以获准离开到门诊部，然而，为了患者早期出院，他们应该及时的至门诊就诊，理想地是在出院1周内。

张力性腹水的治疗

首次大量腹水液的抽放即可改善张力性腹水，一项前瞻性研究证实利尿剂抵抗的张力性腹水患者在单次放腹水5L是安全的，在腹腔穿刺术后可不必输注胶体⁷³。随静脉白蛋白(8g/L腹水)使用大量放腹水是安全的⁷⁴，然而，大量放腹水无关于改善腹水形成的根本原因，如钠潴留。大量放腹水可以预见的减少腹水较利尿剂(数天至数周)更为迅速(数分钟)⁷⁵，单次大量放腹水随后饮食及利尿剂治疗是张力性腹水患者恰当的治疗^{73, 75}。在利尿剂敏感的患者，通过利尿剂可减少腹水故连续腹腔穿刺放腹水似乎并不恰当。

为了防止再发腹水，钠盐摄入量应该减少并且使用利尿剂增加尿钠排泄。每个病人都应选择最佳的利尿剂剂量，每3~5天逐步增加利尿剂的剂量直到尿钠排泄和体重减少达到预期标准，这需要一定的时间。而静脉速尿“试验”则可以缩短这个时间；然而，该试验应该遵循随机试验的原则⁶⁹。尽管有对照资料已经证实对于肝硬化张力性腹水腹腔穿刺大量放液较利尿剂治疗是较快的治疗方法，但并不应该将其作为所有腹水患者的一线治疗方法⁷⁵。

在门诊中，应检测体重、体位性症状以及血电解质，尿素，肌酐。如果体重减少量不够，则应检测随机尿钠/钾或者24小时尿钠。对于体重未减少而且尿钠/钾比值>1或者24小时尿钠>78mmol/d的患者是由于每天饮食钠超过88mmol/d应建议更严格的限钠饮食。这些患者不应轻易判断为对利尿剂耐药，不应该选择二线的治疗方法除非确认他们确实按要求进行了饮食控制。

对于体重不降低而每天尿钠排泄<78mmol/d的患者应该增加利尿剂的剂量。随访的频率应该根据治疗效果和病情是否稳定而决定，一些病人需要每2~4周检查一次直到治疗有效果并且没有出现恶化。此后，每几个月复诊一次比较合适。对严重的门诊患者的治疗，尤其是限制饮食的辅导教育可能会避免以后入院治疗。

作为肝硬化的一种并发症，腹水的发生常意味着预后较差⁹。这些患者应该考虑进行肝移植。

推荐意见

7.如果腹水患者的肝损害与酒精因素有关，应戒酒 (Class I, Level B)

8.肝硬化腹水患者的一线治疗包括限制钠的摄入(88 mmol/d 或2000 mg/d)和利尿 (口服螺内酯和/或呋塞米) (Class IIa, Level A)

9.除非血钠低于120-125 mmol/L，限水并不是必须的 (Class III, Level C)

10.对张力性腹水患者，可先进行治疗性腹腔穿刺术，随后限制钠的摄入和口服利尿药物(Class IIa, Level C)

11.对利尿剂敏感的患者应首先采用限制钠的摄入和口服利尿药物治疗，而不是系列穿刺放腹水治疗 (Class IIa, Level C)

12.有腹水的肝硬化患者应考虑行肝移植治疗 (Class I, Level B)

顽固性腹水

顽固性腹水定义为腹水潴留 (1) 对饮食限钠和大剂量的利尿剂 (安体舒通400mg/d, 速尿160mg/d) 治疗不敏感或 (2) 在治疗性腹腔穿刺术后迅速再发⁷⁶。前列腺素抑制剂如非甾体抗炎药可以减少肝硬化患者的尿钠排泄，同时可诱发氮质血症⁷⁷，这些药物可以使对利尿剂敏感的患者转变成顽固性腹水，所以在这种情况下应避免使用。利尿剂治疗失败可以表现为以下几点 (1) 尽管使用利尿剂，体重减轻很少同时每天尿钠排泄<78mmol/d或者 (2) 使用利尿剂后临床上出现明显的并发症，如脑病，血肌酐>2.0mg/dl，血钠<120mmol/L，或者血钾>6.0mmol/L。随机资料显示标准的药物治疗对不足10%的肝硬化腹水患者无效^{58, 63}。顽固性腹水的常规治疗包括 (1) 反复腹腔穿刺放液，(2) 肝脏移植，(3) 经颈静脉肝内门体支架分流 (TIPS) (4) 腹腔分流，(5) 实验的药物治疗。

反复腹腔穿刺放液对控制腹水很有效果。早在古希腊时就已经知道这点，直到近期才有对照资料发表证实这个方法的安全性⁷⁵，即使是在没有尿钠排泄的患者。大约每2周进行腹腔穿刺放液以控制腹水^{16, 17}，腹腔穿刺的频率可以了解患者对饮食限制的顺从性，这些患者腹水钠浓度几乎与血钠相等：都是130mmol/L。穿刺放液6L可以减少780mmol的钠 (130mmol/L×6L=780mmol)。每抽取10L腹水则会去掉1300mmol钠。患者每天摄入88mmol钠，尿外排钠大约10mmol/d，无尿钠排泄即保留了78mmol/d钠。因此，对于没有尿钠排泄的患者一次6L的腹穿放液相当于去掉了10天的钠潴留 (780mmol或78mmol/d)。而一次10L的腹穿放液大约去掉了17天的钠潴留 (1300mmol或78mmol/d=16.7天)。而有尿钠排泄的患者需要较少的腹腔穿刺，频繁的而不是每2周进行一次腹腔穿刺放液10L的患者可以很明确的说明其没有遵守饮食限制治疗。

近几年，新的腹腔穿刺设备 (如多孔的，大口径穿刺针) 现在已投入使用，可以提高腹腔穿刺的速度和降低其手术难度。虽然可以预料治疗性腹腔穿刺而不是诊断性腹腔穿刺将有较高的并发症，但还没有被前瞻性研究证实^{19, 22}。

关于治疗性穿刺，有争议的一个问题就是胶体的替代。一项研究中，105例张力性腹水患者随机分成两组，在进行腹腔穿刺术后补充白蛋白 (10g/L) 和不补充白蛋白⁷⁸，并不一定需要对利尿剂治疗无效的患者才能进行此研究，事实上约有31.4%的患者并没有接受过利尿剂治疗⁷⁸，腹腔穿刺后未补充白蛋白组与补充白蛋白组相比，在血电解质，血清肾素水平以及血清肌酐方面都有着统计学差异。但临床上的发病率或死亡率并没有增加⁷⁸。尽管另一个研究证实在所有的腹腔穿刺术后血浆肾素水平增加的这部分患者存活率降低，但还没有一个足够大的研究证实与腹腔穿刺后补充白蛋白比较未补充血浆代用品的患者生存率下降⁷⁹。此外，大量穿刺放液后引起的血管紧张系统兴奋可能与血容量降低没有关系⁸⁰，同时，输注白蛋白明显增加了白蛋白的分解作用，而

白蛋白的价格非常昂贵^{74, 81-83}，在大约40年前进行的一项研究中，估计58%输注白蛋白会增加分解，血清中白蛋白增加15%则会导致39%增加的分解率⁸¹，另外体外研究显示在细胞培养基中如果白蛋白浓度增加，则会减少白蛋白的合成⁸³。

系统复习79篇在多种疾病使用白蛋白的随机资料，包括10篇腹水患者资料，除SBP外并没有最终陈述它的使用（见下表）⁸⁴，美国胸科学会共识意见包括7000例生理盐水比较白蛋白液的评价(SAFE)资料，证实在危重病监护室28天死亡率两者并无差异⁸⁵。由于白蛋白花费极高，进一步研究应包括成本分析。尽管如此，在治疗性腹腔穿刺后白蛋白仍然被使用，在等待更多研究出现期间，尽管不是强制性的但在腹腔穿刺放液超过5L后给以白蛋白仍是合理的⁷⁸。

研究显示每放1L腹水液输注5-10g白蛋白⁷⁸⁻⁸⁰，没有比较不同剂量的研究。如输注白蛋白，每放1L腹水液输注6-8g白蛋白是合适的，在欧洲使用的是浓度20%的静脉白蛋白，在美国为浓度为5%和25%静脉白蛋白，两者均为等渗液，输注浓度5%的白蛋白增加5倍的钠负荷。

非白蛋白血浆代用品如右旋糖酐70，羟乙基淀粉甚至生理盐水未证实有生存益处^{79, 86}。羟乙基淀粉能够充满枯否氏细胞并引起门静脉高压甚至在没有潜在肝脏疾病的患者⁸⁷，在一项随机资料中特利加压素显示与白蛋白同样有效的抑制血浆肾素水平增加，该药目前在美国尚没有被使用⁸⁸。

腹腔穿刺术后血浆代用品的部分争议是研究的设计，在利尿剂抵抗性腹水中许多研究特别是在将生存率作为明确的治疗终点的研究。长期的治疗性腹腔穿刺仅作为10%的确实利尿剂治疗失败患者的挽救手段，在穿刺大量放液后输注白蛋白对一些患者可能受益，需要在腹腔穿刺前确定有高危穿刺术后循环功能紊乱的这部分患者的危险因素。腹腔穿刺也丢失蛋白质，加重营养不良并容易诱发感染⁸⁹。

肝移植应考虑作为腹水患者的治疗手段，一旦患者常规药物治疗无效，21%将在6个月内死亡⁹⁰，顽固性腹水患者应及时转诊。

TIPS是侧侧门腔静脉分流，通常在局麻下由介入放射学家操作⁹¹⁻⁹⁶，在有些中心，特别是欧洲，肝脏病学家进行该项操作。一些中心使用全身麻醉。一项随机资料比较TIPS与腹腔穿刺大量放液证实TIPS组死亡率较高，对于这一相对较新的技术而言以我们的经验来讲这个研究例数非常少并且时间较早⁹³。四个大规模多中心随机对照资料比较TIPS与连续性腹腔穿刺大量放液已完成并发表^{91, 92, 94, 95}（表4），所有的报道均显示TIPS组能更好的控制腹水，一个报道通过单因素分析TIPS组无生存益处但通过多因素分析TIPS组有统计学显著的生存益处⁹¹，另一个报道预防肝肾综合征但TIPS组成本较高，总体上有相似的肝性脑病发生率但TIPS组程度较重⁹²，一项研究显示TIPS组无生存益处，倾向(P=0.058)有更多的中度或重度肝性脑病但生活质量无影响⁹⁴，最近期发表的文献报道TIPS组有生存益处并且两组住院率相似，但TIPS组有更多的重度肝性脑病⁹⁵。关于这些资料已经有多个荟萃分析发表⁹⁶⁻¹⁰¹，均报道TIPS组能更好的控制腹水及有更多的肝性脑病，令人遗憾的是，复发张力性腹水而不是顽固性腹水是部分患者依从性差的常见表现，最近期的荟萃分析使用单个患者的资料，报道TIPS组显著(P=0.035)改善肝移植无病生存率，累计发展到肝性脑病首次发作概率相似¹⁰¹。

仅有一个资料需要心脏射血分数特定的界限值(>50%)作为病例符合的收集标准⁹⁴，由于其高动力循环状态，肝硬化患者心脏射血分数通常大于70%-75%¹⁰²，心脏射血分数>60%可能更适合作为TIPS研究的收集标准，因为心脏射血分数在50%-60%之间和舒张功能不全的患者可能有更高的TIPS术后心衰风险和生存率下降^{103, 104}。

器质性肾脏疾病特别是透析患者，如同功能性肾功能不全对TIPS治疗无反应¹⁰⁵。

与此同时，聚四氟乙烯覆膜支架被发展，一项随机资料在1年中聚四氟乙烯覆膜支架超过两倍未覆膜支架开放时间，回顾性多中心研究显示与未覆膜支架比较覆膜支架分流与超过2年生存率有关^{106, 10}；同时，一个评分系统，终末期肝病模型(MELD)被提出

并证实能预测TIPS术后3个月的死亡率¹⁰⁸，上述所有资料是在覆膜支架使用与这一评分系统普及之前提出的，而且，有些研究者及资料在TIPS术后停用了利尿剂，这进一步限制了其效果。TIPS通常转变利尿剂抵抗的患者成为利尿剂敏感，TIPS术后给以利尿剂并调整其剂量是恰当的。

随着TIPS经验的延伸，患者筛选改进水平的提高（如心脏射血分数和MELD），支架本身技术的改进，将来资料的结果可能好于过去的资料，更多的随机资料应该被计划；与此同时，TIPS应该作为二线治疗，关于这一主题实践指南有更详细的论述¹⁰⁹。腹腔分流术如LeVeen或Denver治疗腹水在十九世纪七十年代盛行，对照资料显示减少住院时间，住院次数以及利尿剂的剂量^{63, 110}，然而，对照资料显示与药物治疗比较腹腔分流术通道开放时间短，过度的并发症及无生存益处，使该方法几近中止^{70, 110}，一项随机对照资料报道与腹腔分流术比较未覆膜支架有更好的长期疗效¹¹¹，目前尚无覆膜支架与腹腔分流术比较的资料，腹腔分流术后分流相关的纤维粘连甚至“茧”的形成增加随后肝移植的困难。腹腔分流术或许作为下列利尿剂抵抗患者的挽救治疗手段；未列入肝移植或TIPS候补，由于多处外科手术瘢痕或内科医师不愿意和无实施腹腔穿刺术能力未列入系列治疗性腹腔穿刺术候补的患者。认识到右上腹部外科手术增加随后肝移植的困难，在肝移植前腹腔分流术也可考虑作为未列入TIPS候补患者的治疗手段，近期外科医生在少数选择该项治疗的患者行腹腔分流操作插入的经验可能是优化结果的一种因素。

介入放射学家报道在无外科医师参与下实施腹腔分流术的可能性¹¹²，放射学家也放置穿刺术的皮下塑料通道部分¹¹³，放射学家与外科医师共同开发了一种将腹水引流至膀胱的设备¹¹⁴，这些新技术尚无随机资料报道，在这些革新被我们接受之前我们期待这些研究的结果出现。

顽固性腹水患者有一些经验性治疗。除在新发腹水患者定期白蛋白输注的非盲随机对照资料（前面已述）之外，一项回顾性研究证实在未列入TIPS候补的顽固性腹水患者每周输注50g白蛋白有助于体重的减轻^{71, 115}，新发或顽固性腹水应考虑定期白蛋白输注直到有更多的研究证实其疗效与成本效益比。一项试验性的随机资料在肝硬化腹水且血浆去甲肾上腺素水平 $>300\text{pg/mL}$ 患者口服可乐定 0.075mg b.i.d. 与安慰剂比较，证实腹水动员速度加快，并发症少¹¹⁶，另一项试验性随机资料在肝硬化顽固性腹水且血浆去甲肾上腺素水平 $>300\text{pg/mL}$ 患者比较腹腔穿刺+白蛋白与可乐定+安体舒通证实后者住院时间少¹¹⁷，一个初步研究在两个顽固性腹水患者皮下注射奥曲肽证实改善肾功能及血流动力学以及有肾素及醛固酮减少¹¹⁸，显然，在临床推广使用这些经验治疗之前尚需要更多的资料证实。

推荐意见

13 对顽固性腹水的患者可行系列性治疗性腹腔穿刺术(Class I, Level C)

14 一次抽腹水如果 $<4\text{-}5\text{ L}$ ，在腹腔穿刺术后可不必输白蛋白 (Class I, Level C)

15 如果大量放腹水，应考虑每抽取 1 L 腹水输白蛋白 $6\text{-}8\text{ g}$ (Class IIa, Level C)

16 有顽固性腹水的患者要尽快转诊进行肝移植治疗(Class IIa, Level C)

17 与已发表的那些随机资料中的入选标准相符合的患者，可考虑行经颈静脉肝内门体分流术治疗(Class I, Level A)

18 不能行穿刺、肝移植或经颈静脉肝内门体分流术的患者，可考虑由经验丰富的外科医生行腹腔分流术(Class IIb, Level A)

肝肾综合征

诊断

2007年更新了肝硬化时肝肾综合征的主要诊断标准，包括（1）肝硬化腹水；（2）血肌酐 $>1.5\text{mg/dL}$ ；（3）至少停用2天利尿剂并且白蛋白扩容¹¹⁹（白蛋白推荐剂量为 1g/

kg/d直到最大100g/d)后血肌酐无改善(下降到1.5mg/dL或更低);(4)无休克;
(5)现在或近期无肾毒性药物使用史;和(6)无器质性肾脏疾病如蛋白尿>500mg/d,血尿(每高倍镜电视野>50个红细胞),和/或异常的肾脏超声改变¹¹⁹.许多既往的研究没有包括测量心脏充盈压以排除血管内血容量不足的可能性,一个非常近期的研究使用白蛋白使中心静脉压>3cm水柱¹²⁰.肝肾综合征分为两个亚型;1型为快速进行性肾功能下降,定义为2周内最初的血肌酐倍增到2.5mg/dL以上或最初的24h肌酐清除率下降50%到<20mL/min;2型没有快速的进展过程,是未死于肝硬化其它并发症的常见死亡原因¹¹⁹.

治疗

在肝移植前血液透析常用于控制氮质血症及维持电解质平衡,肝移植后许多患者仍需要时间持续不一的血液透析,透析期间的低血压是常见的问题,然而,没有行肝移植者生存率低;一个较早的系列报道25例患者无一生存¹²¹,一项非常近期的研究报道在重症监护室通过血液透析或连续静静脉血液透析30例肝肾综合征患者中的8例生存30天¹²²,连续静静脉血液透析/血液透析低血压发生较少但需要血液透析护士持续的监护¹²³;在一项筛选的3860例肝硬化腹水患者包括部分肝肾综合征患者的研究,腹腔分流术并不改善肝肾综合征的生存率;然而,研究仅有33例肝肾综合征患者并且不排除2型肝肾综合征误差⁶³,此外,该研究是在肝肾综合征分型被定义之前实施的.许多药物治疗,主要是血管收缩剂,包括一些在美国未使用的药物被研究,通常是有或无历史对照的病例数量不足的系列报道.近期在1型肝肾综合征治疗已经取得越来越多的成功,多巴胺是过去临床常用的传统药物.来自于欧洲和美国的报道药物联合白蛋白输注或单独治疗的是奥曲肽和米多君^{124, 125},在最初的研究,5例患者接受每日10-20g白蛋白静脉输注20天,加奥曲肽目标剂量200 ug皮下每日三次,和米多君逐步调整剂量直到最大剂量12.5mg口服每日三次,达到平均血压增高15mmHg¹²⁴,结果优于多巴胺和白蛋白治疗的8例患者¹²⁴,该方案可在重症监护室外甚至在家里使用¹²⁴;来自美国的一项回顾性研究,60例患者使用奥曲肽/米多君/白蛋白的治疗组和21例并行的非随机白蛋白治疗对照组,结果报道治疗组死亡率下降(43%v比71%, $P < 0.05$)¹²⁵;一项非对照的初步研究显示药物联合随后TIPS可改善肾功能及钠排泄¹²⁶;两项研究包括一项为随机交叉设计证实奥曲肽单独治疗肝肾综合征无益处,需联合米多君治疗^{127, 128},另一个初步研究,使用去甲肾上腺素联合白蛋白,治疗报道83%(10/12)的1型肝肾综合征成功逆转,治疗需患者在重症监护室¹²⁹;一项非对照资料使用特利加压素(在美国没被使用)也报道成功治疗1型肝肾综合征¹³⁰;A U.S多中心随机对照资料在112例1型肝肾综合征比较特利加压素与安慰剂,在其首要终点(生存14天且两次血肌酐<1.5mg/dL)接近统计学显著差异($P = 0.059$),令人遗憾的是无生存益处¹³¹;欧洲的多中心随机对照资料特利加压素联合白蛋白与白蛋白单独治疗46例1型或2型肝肾综合征证实可改善肾功能但3个月无生存益处¹³²;一项荟萃分析显示特利加压素在逆转肝肾综合征上有52%的疗效¹³³;在美国是否特利加压素可以被使用仍有待观察.在一项7例患者的非对照研究中单独TIPS也有效的治疗1型肝肾综合征¹³⁴.

两个现在已发表的包括2型肝肾综合征患者的研究,一项非对照研究包括特利加压素治疗11例患者随后9例行TIPS,显示与治疗前比较肾功能显著改善¹³⁵;另一项初步的非对照研究18例等待肝移植患者行TIPS,报道“总体腹水减轻”有8例,“不完全应答...不需要腹腔穿刺术”有10例¹³⁶.

对于这些新的治疗热情是高的¹³⁷,但在我们把这些观点用于临床治疗规范之前需要的是更好设计的随机对照资料.直到进一步的资料可获得之前,白蛋白,奥曲肽和米多君应考虑用于治疗1型肝肾综合征.

我们知道肝移植可有效的治疗肝肾综合征已超过30年,或许永远不会有随机资料研究¹³⁸.

推荐意见

19可应用白蛋白和血管活性药物如奥曲肽和米多君联合治疗**I**型肝肾综合征(Class IIa, Level B)

20有肝硬化, 腹水, 和**I**型肝肾综合征的患者应尽快转诊行肝移植治疗(Class I, Level B)

自发性细菌性腹膜炎

诊断

通过诊断性腹腔穿刺, 发现住院的肝硬化腹水患者腹水感染十分常见(系列报道约12%)¹⁸, 自发性细菌性腹膜炎(SBP)的诊断; 腹水细菌培养阳性并且腹水中中性粒细胞(PMN)计数升高 ≥ 250 个/ mm^3 ($0.25 \times 10^9/\text{L}$), 没有明显的腹腔内外科可治疗的感染来源¹³⁹。确诊腹水感染需行腹腔穿刺术及腹水分析, 无腹腔穿刺术而单纯“临床诊断”腹水感染是不够的, 经验性治疗无腹水检测标本的疑诊感染不允许使用窄谱抗生素, 除非培养的微生物对窄谱抗生素敏感, 甚至一次有效的广谱抗生素亦可导致86%的病例培养无细菌生长, 仅仅有耐药株被检测³³, 试纸测试腹水及自动细胞计数的方法有助于感染的早期检测²⁹⁻³²

经验性治疗

腹水中性粒细胞计数 ≥ 250 个/ mm^3 ($0.25 \times 10^9/\text{L}$)的患者应接受经验性抗感染治疗^{17, 139}, 腹腔内巨噬细胞能杀灭侵入的细菌, 腹水中性粒细胞计数升高可能显示一线防御的缺陷。多数这些腹水标本的细菌培养将可以生长细菌, 如果(1)腹水在血培养瓶中培养, (2)既往无抗生素治疗史, 并且(3)无其他腹水中性粒细胞计数升高可解释的病因; 如血性腹水, 腹膜癌症, 胰腺炎或腹膜结核^{17, 43, 140}, 患者满足上述标准但培养阴性诊断为培养阴性的中性粒细胞性腹水(culture negative neutrocytic ascites, CNNA)¹⁴⁰。首选的中性粒细胞计数的诊断界限是500个/ mm^3 ($0.5 \times 10^9/\text{L}$)¹⁴⁰, 然而, 随后的研究将诊断界限修改为250个/ mm^3 ($0.25 \times 10^9/\text{L}$)¹⁴¹, 培养阴性的中性粒细胞性腹水患者与SBP有相似的症状, 体征与死亡率, 应接受经验性治疗¹⁴⁰, 一项前瞻性研究显示, 在首次抗生素治疗前快速先后两次腹腔穿刺(间隔大约8小时), 证实仅8%的腹水培养阳性且PMN计数升高的患者自发转变为培养阴性¹⁴², 绝大多数培养阳性的中性粒细胞性腹水证实有升高的细菌计数与升高的PMN计数¹⁴²; 在首次抗生素治疗前当快速先后腹腔穿刺获取系列标本, 绝大多数培养阴性的中性粒细胞性腹水仍持续为这种状态, 34.5%的患者变为培养阳性¹⁴³。

腹水PMN计数较培养更快速有效的明确需经验性治疗的患者^{17, 139}, 直至腹水培养生长细菌才开始的延迟治疗可能导致患者死于严重的感染。在一些患者, 感染被检测在中性粒细胞的反应之前的细菌性腹水阶段, < 250 个/ mm^3 ($0.25 \times 10^9/\text{L}$); 称之为中性粒细胞不增高单株细菌性腹水(monomicrobial nonneutrocytic bacterascites, MNB)¹⁴³: 在一项研究中62%的患者无抗生素使用并且无中性粒细胞的反应即可消除这种细菌定居¹⁴³, 腹腔穿刺证实的细菌性腹水没有消除细菌定居并且进展到SBP的患者有感染的症状与体征^{142, 143}, 因此, 肝硬化腹水有令人信服的症状与体征(发热, 腹痛, 或不明原因的肝性脑病)不论腹水PMN计数多少均应接受经验性治疗直至细菌培养结果出来。

酒精性肝炎患者有一定的特殊性, 这些患者可以有发热, 白细胞增多与腹痛而被误为SBP, 另外, 他们也可发展为SBP, 由于外周白细胞增加这些患者并不会进展为假阳性升高的PMN计数¹⁴⁴, 升高的PMN计数推测代表了SBP, 假如腹水, 血液和尿液证实无细菌生长, 经验性治疗(对于推测的腹水感染)有发热和/或外周白细胞增加的酒精性肝炎患者可以在48h后停止。

怀疑腹水感染的患者应保证相对广谱的抗生素治疗直至细菌敏感性结果出现。在一组对照资料中, 第三代头孢菌素头孢噻肟钠显示优于氨苄青霉素加妥布霉素¹⁴⁵, 头孢噻

钠或类似的第三代头孢菌素是治疗疑诊SBP的首选药物，它覆盖95%的菌群包括三类最常见的菌株；大肠杆菌，肺炎克雷伯氏菌与肺炎球菌¹⁴⁵。近年来喹诺酮类药物广泛使用于高危人群（见下）预防SBP导致了菌群的变化出现越来越多的革兰氏阳性菌与喹诺酮耐药菌¹⁴⁶，头孢噻肟钠2g静脉使用q8h显示极好的腹水液水平（在一次给药后20倍的杀伤力）¹⁴⁷。在细菌敏感性结果出来后通常使用窄谱抗生素治疗，一项包括100例患者的随机对照资料证实5天与10天治疗典型的SBP患者是同样有效的¹⁴⁸，一项非对照研究5天头孢曲松1g静脉使用每日两次可有效的治疗培养阴性的中性粒细胞性腹水¹⁴⁹，头孢曲松是高度蛋白亲和，这潜在的限制了其渗透至低蛋白腹水液的能力。**口服治疗**；一项随机对照资料报道在无呕吐，休克，2级或2级以上的肝性脑病或血肌酐 $>3\text{ mg/dL}$ 的SBP患者，口服氧氟沙星(400mg bid平均8天)与胃肠外头孢噻肟钠给药是同样有效的¹⁵⁰，仅有61%的患者满足上述标准，所有治疗患者均为住院病人¹⁵⁰。一项随机资料显示在既往未接受喹诺酮类药物预防的患者中静脉环丙沙星后给以口服该药较静脉头孢他啶有更好的成本效益比¹⁵¹。接受喹诺酮类药物预防的患者可能感染喹诺酮类药物耐药株，这种情况下应改变用药。

在头孢噻肟钠基础上静脉白蛋白输注；一项对照资料随机分配患者为单独头孢噻肟钠组与头孢噻肟钠加6h内应用白蛋白1.5g/kg并在第3天给予白蛋白1.0g/kg组¹⁵²，报道死亡率从29%降到10%¹⁵²。改善晚期肝硬化并发症常常被报道；然而，很少显著地改善生存率，最近的一项研究显示当血肌酐 $>1\text{ mg/dL}$ ，血尿素氮 $>30\text{ mg/dL}$ 或总胆红素 $>4\text{mg/dL}$ 应给以白蛋白，未满足上述条件的患者不必予以白蛋白¹⁵³，在SBP治疗中白蛋白显示优于羟乙基淀粉¹⁵⁴。

与继发性细菌性腹膜炎鉴别

继发性细菌性腹膜炎；是腹腔内外科可治疗感染来源的腹水感染，能被误为SBP。继发性细菌性腹膜炎被分为两种亚型；内脏游离穿孔（如十二指肠球部溃疡）与无穿孔的包裹性脓肿（如肾周脓肿）。症状与体征无助于区别需外科手术干预的继发性细菌性腹膜炎（上述两亚型）和仅需抗生素治疗的SBP³³，相反，首次腹水液分析与对治疗的应答有助于鉴别³³；内脏游离穿孔的PMN计数 $\geq 250\text{ 个/mm}^3$ （常成千上万），革兰氏染色及培养显示多种微生物（常包括真菌和肠球菌），并且具有以下标准至少两条；总蛋白 $>1\text{g/dl}$ ，乳酸脱氢酶大于血清水平正常上限，糖 $<50\text{mg/dl}$ ³³；在肝硬化腹水且PMN计数 $\geq 250\text{ 个/mm}^3$ 的患者中检测腹水草兰氏染色，培养，总蛋白，LDH和糖是有价值的，一项前瞻性研究显示这些标准检查穿孔的敏感性为100%但特异性仅为45%³³，腹水癌胚抗原 $>5\text{ng/ml}$ 或腹水碱性磷酸酶 $>240\text{U/L}$ 亦有助于鉴别消化道穿孔，其敏感性为92%，特异性为88%；但这些标准在非穿孔的继发性细菌性腹膜炎中无预测价值³⁴，满足上述消化道穿孔标准任一条者应急诊摄立位片，消化道水溶性造影对比和/或CT筛选^{33, 34}。

总蛋白，LDH和糖在检测非穿孔的继发性细菌性腹膜炎中仅有50%的敏感性；治疗48h后随访PMN计数有助于这些患者的鉴别³³。在SBP中恰当的抗生素治疗后48hPMN计数基本上是低于治疗前PMN计数，相反在非穿孔的继发性细菌性腹膜炎中尽管治疗后PMN计数仍升高²¹。

证实有游离穿孔或非穿孔的继发性细菌性腹膜炎应在第三代头孢菌素基础上加用覆盖厌氧菌的药物并接受外科手术³³，通过抗生素与外科手术的继发性细菌性腹膜炎其死亡率与抗生素治疗的SBP相似³³。

腹腔穿刺术随访

多数感染性腹水不需要随访腹水液分析¹⁵⁵，绝大多数SBP有典型的起始疾病（如晚期肝硬化），具有典型的症状及腹水液分析（总蛋白 $\leq 1\text{g/dl}$ ，乳酸脱氢酶小于血清水平正常上限，糖 $\geq 50\text{mg/dl}$ ），单株微生物和对治疗的显著临床应答^{17, 155}。重复腹腔穿刺能证实培养无菌以及SBP患者PMN计数的显著下降，然而，如起始疾病，症状，腹水液分

析，微生物或治疗应答是典型的重复腹腔穿刺并不必要，相反，恰当的时候重复腹腔穿刺有助于提高疑诊继发性细菌性腹膜炎的诊断以及尝试进一步评估外科干预³³。

推荐意见

21有腹水的住院患者应行腹腔穿刺术检查，有腹水感染的症状、体征和实验室检查异常（如：腹痛或肌紧张、发热、肝性脑病、肾功能衰竭、酸中毒或外周血白细胞增多）的患者应重复进行腹腔穿刺检查（不论住院与否）（Class I, Level B）

22.腹水中性粒细胞计数 ≥ 250 个/ mm^3 ($0.25 \times 10^9/\text{L}$) 的患者应接受经验性抗感染治疗，如第三代头孢菌素，首选头孢噻肟钠2 g / 8 h (Class I, Level A)

23对于既往无喹诺酮类药物使用史，无呕吐，休克，2级或2级以上的肝性脑病或血肌酐 >3 mg/dL的住院患者，可考虑口服氧氟沙星(400mg bid)以替代静脉头孢噻肟钠 (Class IIa, Level B)

24腹水中性粒细胞计数 < 250 个/ mm^3 ($0.25 \times 10^9/\text{L}$)，有感染的症状或体征（如体温 > 37.8 °C或腹痛或肌紧张）的患者在等待培养结果的同时亦要接受经验性抗感染治疗，如静脉头孢噻肟钠2 g / 8 h (Class I, Level B)

25如果肝硬化患者的腹水中性粒细胞计数 ≥ 250 个/ mm^3 ($0.25 \times 10^9/\text{L}$) 且高度怀疑继发性腹膜炎时，还要行腹水总蛋白、乳酸脱氢酶、糖和革兰氏染色，癌胚抗原，碱性磷酸酶以鉴别SBP和继发性腹膜炎 (Class IIa, Level B)

26.对腹水中性粒细胞计数 ≥ 250 个/ mm^3 ($0.25 \times 10^9/\text{L}$) 并临床怀疑SBP的患者，有血肌酐 >1 mg/dL，血尿素氮 >30 mg/dL或总胆红素 $>4\text{mg/dL}$ 可在检查后6h内应用白蛋白1.5 g / k g，并在第3天给予白蛋白1.0 g / k g (Class IIa, Level B)

SBP的预防

鉴别进展至SBP的高危因素（包括腹水蛋白浓度 $< 1\text{g/dl}$ ，静脉曲张破裂出血，和既往有SBP发作史）来自于各预防性抗生素治疗的随机对照资料¹⁵⁶⁻¹⁶²，口服诺氟沙星400mg /d被报道成功预防（1）腹水蛋白浓度低与（2）既往有SBP发作史患者的SBP发生¹⁵⁷⁻¹⁵⁸，口服诺氟沙星400mg bid 7天有助于预防静脉曲张破裂出血患者SBP发生¹⁵⁹，抗生素在活动性出血期间可静脉给药；氧氟沙星(400mg / d)有助于预防治疗¹⁶⁰；一项随机资料显示头孢曲松静脉给药1g /d 7天优于口服诺氟沙星¹⁶¹；亦有文献报道肝硬化腹水患者每周口服5次两倍剂量的甲氧苄氨嘧啶/磺胺甲恶唑或一次750mg环丙沙星能有效的预防肝硬化腹水SBP发生^{162, 163}，然而，间歇剂量给药可快速的导致菌群的耐药¹⁶⁴，每日剂量给药可能优于间歇剂量给药。在单独的资料中显示在人类使用选择性肠道除污药物诺氟沙星或甲氧苄氨嘧啶/磺胺甲恶唑并没有延长生存率，不过，这些研究并不是设计以用于检测患者生存益处的，来自于5篇肝硬化并胃肠道出血患者资料的荟萃分析显示治疗组有9.1%的生存益处¹⁶⁵。

一组来自于法国的资料报道减少静脉曲张破裂出血患者的住院死亡率从20年前的43%到近期的10%；死亡率减少的大部分是由于使用抗生素治疗预防感染¹⁶⁶

选择性肠道除污药物产生耐药后可引起自发感染，幸运地是引起感染的喹诺酮类耐药菌通常对头孢噻肟钠敏感¹⁶⁷，来自于一个中心的报道显示多年在高危患者常规使用选择性肠道除污药物导致感染菌株的改变，革兰氏阳性菌成为优势菌，而在过去革兰氏阴性菌为优势菌¹⁴⁶，这是强调限制选择性肠道除污药物在高危患者使用重要性的原因。选择性肠道除污药物诺氟沙星或甲氧苄氨嘧啶/磺胺甲恶唑在既往有SBP发作史或腹水蛋白浓度低得患者中显示有成本效益比^{168, 169}。

一项资料显示腹水蛋白浓度低（ $\leq 1\text{g/dL}$ ）或胆红素 $> 2.5\text{mg/dL}$ 的患者随机接受持续的诺氟沙星或仅住院期间使用诺氟沙星，证实接受持续的诺氟沙星较仅住院期间使用诺氟沙星预防者减少SBP发生¹⁷⁰，然而，接受持续的诺氟沙星患者当其发生感染时有高危菌株耐药风险¹⁷⁰。一项更近期的随机资料显示在腹水蛋白 < 1.5 g/dL并且至少具有以下一项；血肌酐 $> 1.2\text{mg/dL}$ 血尿素氮 > 25 mg/dL，血钠 < 130 mEq/L或Child-Pugh > 9 分和

血清胆红素 >3 mg/dL的患者每天诺氟沙星与安慰剂比较，证实诺氟沙星组能够预防SBP，肝肾综合症并且有生存益处¹⁷¹，基于已知可利用的资料，在满足上述标准的患者中有理由持续给以诺氟沙星（或甲氧苄氨嘧啶/磺胺甲恶唑）^{162, 170, 171}。

在一项肝移植感染的报道中，移植后真菌感染的一个危险因素是“延迟使用环丙沙星治疗”¹⁷²，目前尚无在等待肝移植患者中比较选择性肠道除污药物与安慰剂预防SBP的随机资料，尚无资料支持在既往无SBP发作史患者中长期使用选择性肠道除污药物。

基于一项对照资料，不批准胃肠外抗生素预防硬化治疗相关性感染¹⁷³，是活动性出血而不是硬化治疗是感染的危险因素¹⁷⁴，静脉曲张套扎治疗已大部替代硬化治疗，抗生素对套扎治疗无明显益处。

推荐意见

27肝硬化胃肠道出血的患者应予以7天的静脉头孢曲松或7天的每日2次诺氟沙星以预防细菌感染(Class I, Level A)

28一次S B P发作后生存下来的患者应接受每天诺氟沙星(或甲氧苄氨嘧啶/磺胺甲恶唑)长期预防性治疗，因为这是经大量数据支持显示的对非住院患者的长期预防方法(Class I, Level A)

29对有肝硬化和腹水但没有胃肠道出血的患者，如腹水蛋白 <1.5 g/dL并且至少具有以下一项：血肌酐 >1.2 mg/dL血尿素氮 >25 mg/dL，血钠 <130 mEq/L或Child-Pugh >9 分和血清胆红素 >3 mg/dL，长期应用诺氟沙星(或甲氧苄氨嘧啶/磺胺甲恶唑)是合理的(Class I, Level B)

30间歇剂量抗生素预防细菌感染差于每日剂量抗生素（由于发展至细菌耐药），因此首选每日剂量抗生素使用 (Class IIb, Level C)

致谢：

本指南由AASLD完成并认可，代表了学会的观点，本指南是AASLD实践指南委员会合作产生的。AASLD实践指南委员会成员包括：（均为人名，略）。

参考文献（共174条；略）