

# 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

### 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, 患者1年病死率约为15%, 5年病死率约为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) 制定了《临床指南: 成人肝硬化腹水的治疗 (2001)》。2004年美国肝病学会 (AASLD) 制定了《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定了《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年、2013年国际腹水俱乐部 (ICA) 制定了《腹水管理共识》<sup>[3-6]</sup>。我国也先后制定过多个肝硬化腹水、自发性细菌性腹膜炎 (spontaneous bacterial peritonitis, 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的决策, 中华医学会肝病学分会组织肝病、消化、感染、药学和统计学等领域的专家编写了本指南。本指南非强制性标准, 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 (表1)。

表1 推荐意见的证据等级和推荐强度等级

证据等级	等级说明
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
中 (B)	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当

任何病理状态下导致腹腔内液体量增加超过200 ml时均称为腹水。腹水可为多种疾病的临床表现, 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腹水等<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。

### 二、肝硬化腹水

#### (一) 发病机制

肝硬化时腹水的形成常为多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) 失衡以及低蛋白血症也在腹水的形成中发挥作用。

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, 门脉系统血管内压增高, 毛细血管静脉端静水压增高, 水分漏入腹腔。当门静脉压力 < 12 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 时, 很少形成腹水。研究表明断流术后腹水发生率显著高于门体静脉分流术。

2. RAAS活性增强: 门脉高压引起脾脏和全身循环改变致使RAAS活性增强, 导致水钠潴留, 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, 导致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, 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减低, 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则形成乳糜性腹水。

#### (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  $> 1\,000\text{ ml}^{[8]}$ ,若阴性亦不能排除腹水。

(2) 影像学检查:最常用的为腹部超声,该方法简单、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)以及穿刺定位。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,包括患者的病史、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操作简单、安全。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,应由培训后的医师进行操作。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。

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  $< 500 \times 10^6/\text{L}$ 。如腹水的中性粒细胞(PMN)计数  $> 250 \times 10^6/\text{L}$ ,即使患者无任何症状,也应考虑SBP。此时PMN比例  $>$  腹水白细胞总数为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%。为提高阳性率,应以血培养瓶在床旁取得腹水后立即注入10~20 ml。不可先沉淀腹水,以沉淀物培养,此操作增加PMN吞噬细菌的机会,反而不易得到阳性结果。

如已明确为肝硬化腹水,且考虑为单纯性病变,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,其他肝外疾病引起的腹水约占15%,其中最常见的是恶性肿瘤、结核性腹膜炎、慢性肾功能衰竭或肾病综合征等。部分腹水患者有两个或以上的病因。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,血清-腹水白蛋白梯度(serum-ascites albumin gradient, SAAG)判断门脉高压性或非门脉高压性腹水。

SAAG即血清白蛋白与同日内测得的腹水白蛋白之间的差值( $\text{SAAG} = \text{血清白蛋白} - \text{腹水白蛋白}$ )。腹水中的白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,从而间接判断腹水是否因门静脉压力增高而引起<sup>[9]</sup>。

SAAG与门脉压力呈正相关,SAAG越高,门脉压就越高<sup>[10]</sup>。SAAG  $\geq 11\text{ g/L}$ 的腹水为门脉高压性,常见于各种原因导致的门脉高压性腹水<sup>[11]</sup>。SAAG  $< 11\text{ g/L}$ 的腹水多为非门脉高压性,病因包括腹腔恶性肿瘤(peritoneal malignancy)、结核性腹膜炎和胰源性腹水等。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%)、心功能衰竭(约3%)和其他少见原因如结核性腹膜炎和肾病等<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(表3)<sup>[13]</sup>。

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),3级(大量)。1级或少量腹水: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;超声下腹水位于各个间隙,深度 $< 3\text{ cm}$ 。2级或中量腹水: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;超声下腹水淹没肠管,但尚未跨过中腹,深度3~10 cm。3级或大量腹水: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;超声下腹水占据全腹

表2 腹水实验室检查内容

检查	检查内容
常规	细胞计数及分类、白蛋白、总蛋白
选择性检查	培养(细菌、厌氧菌)、糖、LDH、淀粉酶、革兰染色
偶查	结核分枝杆菌涂片和培养、脱落细胞学、胆红素、甘油三酯

表3 腹水的原因与SAAG、腹水总蛋白的相关性

腹水病因	SAAG (g/L)	腹水总蛋白浓度 (g/L)
肝硬化	$\geq 11$	$< 25$
心功能衰竭	$\geq 11$	$\geq 25$
腹腔恶性肿瘤	$< 11$	$\geq 25$
炎性腹水	$< 11$	$\geq 25$



腔,中腹部被腹水填满,深度>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>5 000 ml),腹水无治疗应答反应(4 d内体重平均下降<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:如急性肾功能损伤、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议。

2014年国内学者报道了肝硬化顽固型腹水的参考诊断标准<sup>[14]</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(4 000~5 000 ml/次)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。

#### 1. 肝硬化腹水治疗的原则

(1)治疗目标: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(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)、血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor blocker, ARB)等。

(4)三线治疗:包括①肝移植;②腹水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:醛固酮拮抗剂、袢利尿剂及血管加压素V2受体拮抗剂等。

(1)醛固酮拮抗剂:螺内酯为临床应用最广泛的醛固酮拮抗剂,其次为依普利酮(eplerenon)。肝硬化腹水患者钠、水潴留的主要原因是肾脏近曲、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)为最常用的袢利尿剂,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粗段与Na<sup>+</sup>、Cl<sup>-</sup>配对转运有关的Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>ATP酶,从而抑制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20~40 mg/d,3~5 d可递增20~40 mg,呋塞米常规用量上限为80 mg/d,每日最大剂量可达160 mg<sup>[15]</sup>。不良反应:体位性低血压、低钾、低钠和心律失常等。

(3)高度选择性血管加压素2型受体(V2)拮抗剂:血管加压素V2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和肾脏功能。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)和利伐普坦(lixivaptan)等。托伐普坦对肝硬化腹水和(或)伴低钠血症患者、终末期肝病患者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>。开始剂量一般为15 mg/d,根据服药后8 h、24 h的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,需密切监测患者血钠及肝肾功能<sup>[18]</sup>。

(4) 其他类利尿药物:①噻嗪类利尿药:氢氯噻嗪为最常用的噻嗪类利尿药,通过抑制近曲小管、肾小管髓袢升支对钠、氯离子的重吸收,促进钠、氯、钾离子的排泄。常用量口服每次25~50 mg/次、1~2次/d。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,故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(post-paracentesis circulatory dysfunction, PICD)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<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>)可有效预防大量放腹水后循环功能障碍及肝肾综合征(hepatorenal syndrome, 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输注速度有关。

用法:1~2 mg/次。每12 h静脉缓慢推注(至少15 min)或持续静脉输注,有治疗应答反应则持续应用5~7 d;若无反应,1~2 mg/次。每6 h静脉缓慢推注或持续静脉输注,若患者有反应则持续应用5~7 d。停药后病情反复,可再重复同样剂量。若无不良反应,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有较好疗效<sup>[22]</sup>。用法:12.5 mg、3次/d、口服。国内缺乏应用盐酸米多君经验及数据。

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  $\mu$ mol/L)以下或较用药前下降50%以上。②部分应答:72 h内急性肾功能损伤(acute kidney injury, AKI)分期下降及SCr降低至 $\geq$ 基线值0.3 mg/dl或较用药前下降>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40~80 mg/d,1~2次/d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400 mg/d。呋塞米推荐起始剂量20~40 mg/d,3~5 d可递增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显著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可递增螺内酯与呋塞米的剂量,至达最大剂量。

(3) 应用V2受体拮抗剂的时机:对于1级腹水患者不推荐托伐普坦,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、钾离子浓度。监测随机尿Na/K,可评估利尿药物的治疗应答反应<sup>[27]</sup>,如果尿Na/K>1或尿钠排泄>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,增加出现急性肾功能衰竭、低钠血症等风险,多个指南均建议这些药物慎用用于肝硬化腹水患者<sup>[3-4, 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苄西林、美洛西林、头孢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功能损伤的风险<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 $> 1\ 000\text{ ml}$ ; 有效: 较治疗前增加 $500\sim 1\ 000\text{ ml}$ ; 无效: 较治疗前增加 $< 500\text{ ml}$ 。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肿。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 $2\text{ cm}$ 以上; 有效: 腹围减少 $0\sim 2\text{ cm}$ ; 无效: 无减少或增加。

(2) 腹水治疗无应答反应: ①4 d内体重平均下降 $< 0.8\text{ kg/d}$ , 尿钠排泄少于 $50\text{ mEq/d}$ ; 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, 迄今尚无证据支持1型HRS应用呋塞米安全, 但其可维持足够的尿量<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 $80\sim 120\text{ mmol/d}$  ( $4\sim 6\text{ g/d}$ )<sup>[3-4]</sup>。若更大程度限制钠的摄入, 虽然有利于消退腹水, 且 $10\%\sim 20\%$ 初发型腹水患者的水钠潴留明显改善, 腹水复发风险减少, 但长期限钠会导致患者食欲下降及低钠血症, 营养不良加重。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不必严格限制钠的摄入。

肝硬化患者每天摄入热量应 $> 2\ 000\text{ cal}$ <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 $1\sim 1.2\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ , 明显肝性脑病时蛋白应限制在 $0.5\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 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, 但若血钠 $< 125\text{ mmol/L}$ 时应该适

当的限水。临床发现, 约60%的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 $< 110\text{ mmol/L}$ )或出现低钠性脑病, 可适当静脉补充 $3\%\sim 5\%$ 的NaCl溶液 $50\sim 100\text{ ml}$ 。托伐普坦能够纠正低钠血症。在使用托伐普坦过程中, 应严密监测患者的尿量、体征和电解质, 24 h血钠上升 $\leq 12\text{ mmol/L}$ , 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>。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均十分重要<sup>[38]</sup>。国外指南建议<sup>[3-4]</sup>, 每放 $1\ 000\text{ ml}$ 腹水需补充 $6\sim 8\text{ g}$ 白蛋白, 可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 $8\text{ g/1}\ 000\text{ ml}$ 或减半剂量 $4\text{ g/1}\ 000\text{ ml}$ , 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 $1.5\text{ g/kg}$ , 第2~5天人血白蛋白 $1\text{ g/kg}$ , 与未使用人血白蛋白患者比较, 肝硬化SBP患者肾功能衰竭发生率、在院期间病死率和3个月病死率显著降低(分别为 $4.7\%$ 、 $3.1\%$ 和 $7\%$  vs.  $25.6\%$ 、 $38.2\%$ 和 $47\%$ )<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 $5\text{ L}$ 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, 需进一步研究。

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为低血容量、肾功能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( $4\sim 6\text{ L/d}$ )同时补充人血白蛋白( $8\text{ g/1}\ 000\text{ ml}$ 腹水)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, 5 000 ml/次)的效果及安全性,放腹水次数>9次或存活时间<90 d的患者,放置引流管的劣势仅为节省费用<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为治疗顽固性腹水的有效方法之一<sup>[46]</sup>,可以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治疗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功能衰竭。因此,肝性脑病,心肺疾病、肝功能衰竭(胆红素达5.8 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: 无细胞腹水浓缩回输(cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy, CART)也是临床治疗顽固型腹水的方法之一。CART可提高药物治疗无反应的失代偿期肝硬化顽固型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Pleur X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,对肝硬化顽固型腹水患者的应用经验较少<sup>[45]</sup>。

(3) 腹腔-静脉分流: 腹腔静脉分流(Denver)是20世纪70年代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型腹水及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 C级肝硬化合并顽固型腹水患者应优先考虑肝移植。肝移植前尽可能控制慢性肾功能损伤及感染,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、酒精、胆汁淤积、免疫、遗传代谢、药物及寄生虫等,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有较好的辅助疗效<sup>[52-54]</sup>。

病情稳定的肝硬化合并腹水患者每3个月复查生化指标、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功能衰竭所致,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。与腹穿同日检测血清白蛋白,计算SAAG, $\geq 11$  g/L的腹水为门脉高压性(B, 1)。

**推荐意见2:** 疑似腹腔感染时可使用血培养瓶于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:** 顽固型腹水的诊断: ①利尿药物(螺内酯160 mg/d、呋塞米80 mg/d)治疗至少1周或治疗性间断放腹水(4 000~5 000 ml/次)联合人血白蛋白( $20\sim 40\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ )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40~80 mg/d, 3~5 d递增40 mg/d, 常规用量上限为100 mg/d, 最大剂量400 mg/d; 呋塞米起始剂量为20~40 mg/d, 3~5 d递增40 mg/d, 常规用量上限为80 mg/d, 最大剂量为160 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 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:** 特利加压素可用于肝硬化顽固型腹水的治疗, 1~2 mg, 每12 h静脉缓慢推注(至少15 min)或持续静脉输注, 有应答者持续应用5~7 d; 无应答者, 可1~2 mg, 每6 h静脉缓慢推注或持续静脉输注。停药后若病情反复, 可再重复应用(B, 1)。

**推荐意见7:** 肝硬化腹水患者避免应用非甾体抗炎药及氨基糖苷类抗菌药物(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( $20\sim 40\text{ g/d}$ )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( $4\ 000\sim 5\ 000\text{ ml}\cdot\text{次}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ )联合人血白蛋白( $4\text{ g/1\ 000 ml}$ 腹水)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、自发性细菌性腹膜炎(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个月内的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年代的90%降低至目前的20%~60%, 但未经及时治疗SBP患者或院内感染SBP(nosocomial SBP)病死率接近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的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、肝功能衰竭), 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<80 mmHg, 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: 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 $\geq 0.25 \times 10^9/L$ ; ②腹水细菌培养阳性。③PCT $> 0.5 \text{ ng/ml}$ , 排除其他部位感染。国内有研究报道, 体温、腹部压痛、外周血中性粒细胞百分比、总胆红素、腹水PMN计数5个指标联合对早期筛查无症状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异常认为是重症感染: ①高热、寒颤, 体温 $> 39.5^\circ\text{C}$ ; ②感染性休克; ③急性呼吸窘迫综合征; ④不明原因急性肾功能损伤3期; ⑤外周血白细胞 $> 10 \times 10^9/\mu\text{l}$ ; ⑥PCT $> 2 \text{ ng/ml}$ 。

### (三) SBP临床特殊类型

1. 腹水培养阴性的中性粒细胞增多性腹水 (culture negative neutrocytic ascites, CNNA), 其诊断标准为: ①腹水细菌培养阴性; ②腹水PMN计数 $\geq 0.25 \times 10^9/L$ ; ③排除继发性腹膜炎; ④30 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差异均无统计学意义, 故认为CNNA和SBP为同一个疾病。

2. 中性粒细胞不增高单株细菌性腹水 (monomicrobial nonneutrocytic bacterascites, MNB) 或称细菌性腹水 (bacterascite, BA)。其诊断标准为: ①腹水细菌培养阳性; ②腹水PMN计数 $< 0.25 \times 10^9/L$ ; ③无明显腹腔内感染灶。过去研究认为细菌性腹水大多无症状, 无需治疗, 不会发展为SBP或CNNA。但一些研究发现, 相当量的细菌性腹水患者是有症状的, 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。现认为有症状的细菌性腹水是SBP的一种变型, 其长期预后与腹水细菌培养阳性患者相似, 故需要采取与SBP同样的治疗方法; 而无症状的细菌性腹水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患者高病死率, 早期经验性

正确使用抗菌药物, 对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以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, 为实现对可能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, 亦可需要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三代头孢类抗菌药物, 可以覆盖95%的细菌。但是, 长期经验性应用三代头孢类抗菌药物为基础的治疗方案, 增加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. 三代头孢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, 病死率显著下降, 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患者急性肾功能损伤的发生, 对预后无影响<sup>[66]</sup>。

3. 特利加压素、人血白蛋白联合三代头孢类抗菌药物: 肝硬化SBP是急性肾功能损伤及HRS的重要诱因。特利加压素联合人血白蛋白、三代头孢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、患者频繁住院以及广谱抗菌药



物的使用,导致腹水感染菌株发生变化,革兰阳性菌和产ESBL大肠埃希菌等多重耐药菌株的增加,严重影响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为哌拉西林/他唑巴坦,头孢哌酮舒巴坦、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,根据体外药敏实验,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、或头孢哌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 $\beta$ -内酰胺抗菌药物的社区获得轻、中度SBP患者,首选三代头孢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 $250/\text{mm}^3$ ,

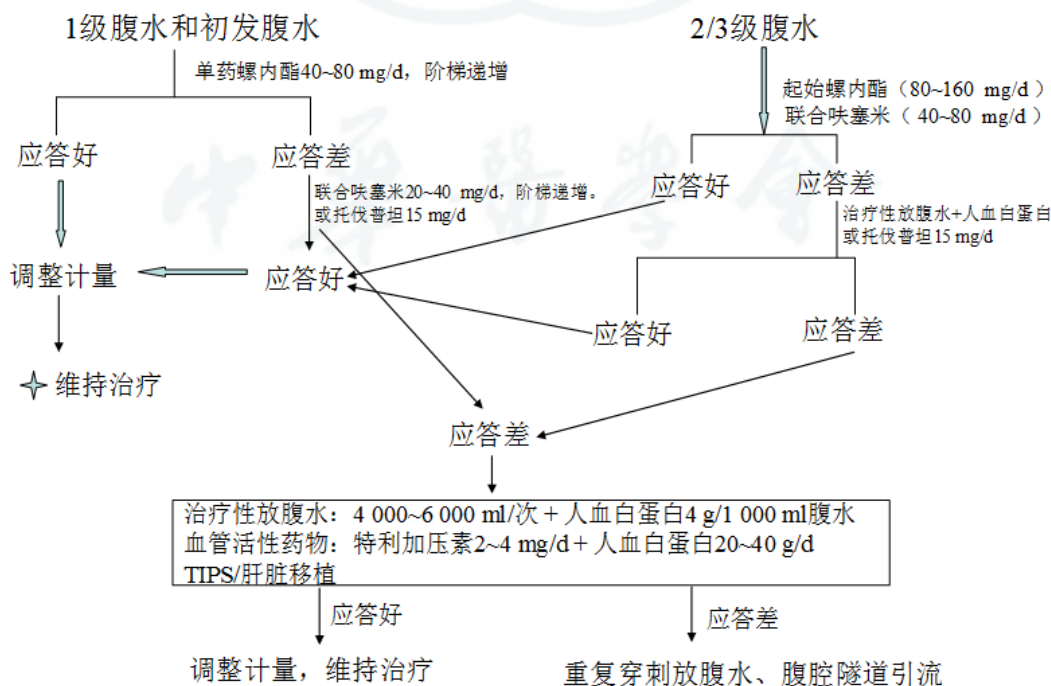


图1 肝硬化腹水实用治疗流程

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慎重,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、肝肾综合征(HRS)

##### (一) 定义

HRS是严重肝病患者病程后期出现的功能性肾功能衰竭,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GFR急性显著下降,SCr > 1.5 mg/dl (133  $\mu$ mol/L)可诊断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型HRS:快速进展性肾功能损害,2周内SCr成倍上升,超过基础水平2倍或 > 226  $\mu$ mol/L (2.5 mg/dl),或eGFR下降50%以上 < 20 ml/min。2型HRS:缓慢进展性肾功能损害,中度肾功能衰竭,SCr水平133~226  $\mu$ mol/L (1.5~2.5 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,临床上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;③SCr升高大于基线水平50%以上, > 1.5 mg/dl (133  $\mu$ 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 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,直到最大100 g/d扩容后肾功能无持续性改善(SCr < 133  $\mu$ mol/L);⑤近期无肾毒性药物使用史(NSAIDs、氨基苷类抗菌药物、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SCr更能准确反映HRS患者AKI的过程,即48 h内SCr急性升高并超过基线水平的50%,并最终 $\geq$  1.5 mg/dl (133  $\mu$ mol/L)<sup>[23]</sup>。并对AKI进行分期,1期:SCr升高 $\geq$  0.3 mg/dl (26.5  $\mu$ mol/L),或SCr升高至1.5~2.0倍基线值;2期:或SCr升高 $\geq$  2.5 mg/dl (226  $\mu$ mol/L),或SCr升高 > 2.0~3.0倍基线值;3期:SCr升高至 > 3.0倍基线值,或SCr升高 $\geq$  4.0 mg/dl (353.6  $\mu$ mol/L)并且急性升高 $\geq$  0.3 mg/dl (26.5  $\mu$ mol/L),或开始连续性血液滤过(RRT)。

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SCr的轻微升高,均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,需考虑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>基线水平50%, $>1.5\text{ mg/dl}$ ( $133\text{ }\mu\text{mol/L}$ )可诊断HRS。

#### (四) 治疗

HRS预后差,一旦确诊,应尽早开始治疗,防止患者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,药物治疗的机理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,疗效约为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天为 $1\text{ g/kg}$ ,随后为 $20\sim40\text{ g/d}$ )效果显著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 $10\sim20\text{ g/d}$ <sup>[76]</sup>。特利加压素的起始剂量为 $1\text{ mg/4}\sim6\text{ h}$ ,如经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 $2\text{ mg/4}\sim6\text{ h}$ ,维持治疗直至SCr下降 $<133\text{ }\mu\text{mol/L}$ , (治疗应答定义为:SCr缓慢而进行性下降至 $<133\text{ }\mu\text{mol/L}$ ,并且动脉压,尿量和血钠浓度增加)。中位应答时间为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 $<10\text{ mg/dl}$ 和治疗3 d后平均动脉压上升 $\geq 5\text{ mmHg}$ 为两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 $2.5\text{ mg}\sim7.5\text{ mg/8 h}$ ,生长抑素类似物 $100\text{ }\mu\text{g/8 h}$ 皮下注射,如肾功能无改善,剂量分别增加至 $12.5\text{ mg/8 h}$ 和 $200\text{ }\mu\text{g/8 h}$ 。

(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 $0.5\sim3\text{ mg/h}$ ,人血白蛋白 $10\sim20\text{ g/d}$ ,疗程为 $7\sim14\text{ d}$ )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,引起循环内游离水份大量潴留,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的发生率<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, TIPS能有效控制腹水,减轻门静脉压力,因此对2型HRS患者应该有较好疗效<sup>[83]</sup>。

4. 肾脏替代治疗:研究表明<sup>[84]</sup>,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。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仅对部分1型HRS患者治疗有效,约40%患者的肾功能可得到显著改善<sup>[85]</sup>。

5. 肝移植:肝移植是1型和2型HRS的首选治疗方法。移植术后1型HRS生存率约为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导致<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均可以诱发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%为肝硬化腹水伴SBP患者可以进展为HRS, 而预防性使用抗菌药物联合人血白蛋白可将HRS的发生率降为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 $< 90$  mmHg、血清钠 $< 130$  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; ③SCr升高 $>$ 基线50%, 或 $> 1.5$  mg/dl ( $133 \mu\text{mol/L}$ ); ④停用利尿剂并扩容后, 肾功能仍无改善 ( $\text{SCr} < 133 \mu\text{mol/L}$ ); 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: 肾功能损害进展快速, 2周内SCr上升 $>$ 基础水平2倍或 $> 226 \mu\text{mol/L}$  ( $2.5 \text{ mg/dl}$ ), 或eGFR下降50%以上 $< 20 \text{ ml/min}$ ; 2型HRS: 肾功能损害进展缓慢, SCr水平 $133 \sim 226 \mu\text{mol/L}$  ( $1.5 \sim 2.5 \text{ mg/dl}$ ), 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 ( $1 \text{ mg/4} \sim 6 \text{ h}$ ) 联合人血白蛋白 ( $20 \sim 40 \text{ g/d}$ ), 治疗3 d后SCr未降低至少25%, 可逐步增加至最大

剂量 $2 \text{ mg/4 h}$ 。有效, 疗程 $7 \sim 14 \text{ d}$ 。无效停用特利加压素。有效复发可重复应用 (A, 1)。

**推荐意见24:** 肝硬化顽固型腹水并低钠血症的HRS可使用托伐普坦。HRS患者建议暂停使用非选择性 $\beta$ 受体阻滞剂。不推荐HRS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

1. 提高检测腹水病原微生物的敏感性和特异性的早期诊断及快速诊断方法的研究。

2. 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大量的临床研究。

3. 经验性抗菌药物的应用剂量、疗程和安全性评估。

4. 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。

5. 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

**通信作者:** 徐小元、段钟平

**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 (解放军第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)、高人煮 (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(解放军第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

附表 本文中英文缩略词表

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
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
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
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
PM (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

第一附属医院感染科)、令狐恩强(解放军第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(解放军第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(解放军第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)、左潍泽(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)

## 参 考 文 献

- [1] Planas R, Montoliu S, Balleste 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. 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. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update vi[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-vi12.
- [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] Rodriguez 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, Karıncaoglu M, Harputluoglu 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] Ditttrich 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):801-817, vii.
- [13] Patel YA, Muir AJ. Evaluation of new-onset ascites[J]. JAMA, 2016, 316(3):340-341.
- [14] Zhang X, Wang SZ, Zheng JF, 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 1[J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(7): 1579-1589. e1572.
- [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. e261.
- [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, Gines 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*, 2016, 47(3): E14-E21.
- [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, Fernandez-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 improve 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*, 2016, 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, 17(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-e57.
- [44] Bohn KA, Ray CE. 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): 1303-1308.
- [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, Linuma M, Takagi T, et al. Cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy for decompensated liver cirrhosis[J]. *Ther Apher Dial*, 2016, 20(4): 376-382.
- [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] 中华医学会肝病学分会, 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] 中华医学会肝病学分会, 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*

- 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] Fernandez J, Gustot T. Management of bacterial infections in cirrhosis[J]. J Hepatol,2012,56(Suppl 1):S1-S12.
- [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, Nussle 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-e18.
- [61] Joseph SS, John EM, John SB, 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(15):133-164.
- [62] John EM, Jeffrey MT, Addison KM, et al. The surgical infection society revised guidelines on management of intra-abdominal infection[J]. Surg Infect,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):403-409.
- [66] Thevenot 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. 2015年全国细菌耐药监测报告[J]. 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] Gines A, Escorsell A, Gines P, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites[J]. Gastroenterology,1993,105(1):229-236.
- [73] Lavayssiere 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(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, 817.
- [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,2015,62(2):567-574.
- [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(5):807-810.
- [81] Schrier RW, Gross P, Gheorghiadu 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] Sourianarayanan 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: 2017-09-15)

(本文编辑: 孙荣华)