

肝硬化肝肾综合征的临床进展

李晨 李文刚 徐小元

[关键词] 肝肾综合征; 肝硬化; 急性肾损伤; 诊断; 治疗

传统定义下的肝肾综合征(HRS)是以血肌酐(SCr)增高、肾小球滤过率显著降低、肾实质无明显损害为主要表现的功能性肾脏疾病,是肝硬化等终末期肝病患者的常见并发症之一,根据发病速度可分为Ⅰ型(急进型)和Ⅱ型(缓慢型),血管收缩剂联合人血白蛋白治疗可产生一定疗效,肝移植是其最有效的治疗方式。随着对本病的深入研究,近些年关于HRS的定义、发病机制、诊断标准及治疗等方面的内容均有了一定程度的更新。我们对肝硬化HRS临床进展的研究现状作简要综述,从而提高医师对本病的认识,以期开展临床相关诊治提供帮助。

一、定义

传统定义认为,由于肝硬化患者存在门静脉高压、扩张血管因子增多等情况,进而出现内脏血管扩张、血管阻力下降,引起有效循环血量减少、动脉血压降低、血管活性系统激活,从而导致严重肾血管收缩,最终发生HRS^[1]。根据出现症状的急缓程度,HRS可分为Ⅰ型和Ⅱ型两类。Ⅰ型HRS在数天至数周内发生肾功能恶化,而Ⅱ型HRS则在数月内逐渐出现肾功能恶化。随着研究进展,发现既往对HRS的定义和分型存在一定的缺陷。首先,研究发现HRS患者并非完全没有肾脏实质性病变,终末期肝病合并HRS患者可存在肾小管损伤及肾小管功能障碍^[2]。其次,除内脏血管扩张外,还发现心脏功能障碍、肾上腺功能不全、炎症反应及细菌感染等因素与HRS的发生发展密切相关。第三,以往分型仅考虑SCr水平,未考虑病因及病理学,不能准确反映临床情况。SCr受到胆红素水平、肝肌酸合成减少、肌肉萎缩、营养不良等因素的影响,会导致SCr不能准确反映肝硬化患者肾功能损害的严重

程度。第四,旧的临床诊断及分型标准对于SCr水平整体要求较高,容易推迟治疗时机、影响患者预后。近年来腹水俱乐部(ICA)接受了肾病改善全球预后组织(KDIGO)关于急性肾损伤(AKI)的定义^[3],在Ⅰ型HRS的诊断标准中引入了AKI理念。目前,Ⅰ型HRS被认为是发生在AKI基础上的肾功能急剧恶化,称为AKI-HRS。与AKI-HRS对应的是由肾前性、急性肾小管坏死(ATN)、胆汁酸性、肾后性等其他病因所致的AKI。既往的Ⅱ型HRS发病相对缓慢,肾功能不全程度轻,但对治疗的反应性差,因此可能存在肾实质的损害,大致对应目前提出的NAKI-HRS。NAKI-HRS实际上包括了在肝硬化腹水基础上出现的急性肾脏病(AKD)和慢性肾脏病(CKD),二者都有相应的诊断标准。临床上AKI-HRS发病率较高,是目前HRS研究的热点方向,而NAKI-HRS严格意义上属于肾脏病的范畴,故本文主要讨论AKI-HRS。

二、诊断标准及流行病学

1. 诊断标准

既往Ⅰ型HRS诊断标准为SCr在2周内上升至 $226\text{ }\mu\text{mol/L}$ (2.5 mg/dl)的快速进行性肾功能衰竭,Ⅱ型HRS诊断标准为SCr从 $133\text{ }\mu\text{mol/L}$ (1.5 mg/dl)缓慢上升至 $226\text{ }\mu\text{mol/L}$ (2.5 mg/dl)的中度肾功能衰竭。上述诊断标准存在一些问题:(1)未充分考虑患者基线SCr水平及SCr动态变化情况,不易鉴别AKI与CKD;(2)诊断标准中要求 $\text{SCr} > 1.5\text{ mg/dl}$ ($133\text{ }\mu\text{mol/L}$),此时很多患者肾小球滤过率已经明显降低,容易延误治疗时机。在引入AKI的定义后,ICA于2015年形成了新的AKI-HRS诊断标准(表1)^[3]。我国也在2017年《肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南》中提出了HRS诊断标准(表2)^[4]。与ICA诊断标准相比,我国诊断标准对患者SCr水平的要求略有不同。

2. 流行病学

AKI是肝硬化患者常见的并发症,国外研究报道27%~53%的肝硬化患者入院后会出现AKI,肾前性、ATN、HRS是导致AKI最常见的原因,其中HRS

DOI:10.3969/j.issn.1001-9057.2019.12.003

作者单位:100039 北京,解放军总医院第五医学中心肝衰竭诊疗与研究中心(李晨),肿瘤放射治疗中心肝脏肿瘤科(李文刚);北京大学第一医院感染疾病科(徐小元)

通讯作者:李文刚, E-mail: doctor302@163.com; 徐小元, E-mail: xiaoyuanxu6@163.com

表 1 ICA 关于 AKI 的定义、分期及 AKI-HRS 诊断标准

AKI 定义
SCr 48 h 内上升 ≥ 0.3 mg/dl (26.5 μ mol/L), 或 7 d 内 SCr 较基线水平上升 50%
AKI 分期
1 期: SCr 升高 ≥ 0.3 mg/dl (≥ 26.5 μ mol/L) 或 SCr $\geq 1.5 \sim 2$ 倍基线值 (1A 期: SCr < 1.5 mg/dl, 1B 期: SCr ≥ 1.5 mg/dl)
2 期: SCr > 2 ~ 3 倍基线值
3 期: SCr > 3 倍基线值或 SCr ≥ 4.0 mg/dl (353.6 μ mol/L) 伴急性升高 ≥ 0.3 mg/dl (≥ 26.5 μ mol/L) 或开始肾脏替代治疗
AKI-HRS 诊断标准
存在肝硬化合并腹水
符合 ICA 关于 AKI 的诊断
连续 2 d 停用利尿剂并且使用白蛋白 (每日 1 g/kg) 扩容治疗无效
无休克
近期末使用肾毒性药物 (非甾体类抗炎药、氨基糖苷类抗生素、碘造影剂等)
无肾实质疾病证据: 无蛋白尿 (尿蛋白 ≤ 500 mg/d), 无显微镜下血尿 (< 每高倍视野下 50 个红细胞), 肾脏超声检查无异常

表 2 我国 2017 年《肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南》关于 HRS 诊断标准

肝硬化合并腹水
无休克
SCr 升高大于基线水平 50% 以上或 > 1.5 mg/dl (133 μ mol/L)
至少停用 2 天利尿剂 (如使用利尿剂) 并且使用人血白蛋白 1 g · kg ⁻¹ · d ⁻¹ , 直至最大 100 g/d 扩容后肾功能无持续性改善 (SCr < 133 μ mol/L)
近期无肾毒性药物使用史 (非甾体类抗炎药、氨基甙类抗菌药物、造影剂等)
无肾实质疾病

约占总体 AKI 的 11% ~ 20%。随着 AKI 分期上升, 患者 90 天无移植存活率逐渐下降, 1A 期 AKI 为 84%, 1B 期 AKI 为 58%, 2 期 AKI 为 48%, 3 期 AKI 为 43%, 而无 AKI 患者为 89%。ICU 肝硬化患者的 AKI 发生率、AKI-HRS 所占比例、院内死亡率则更高, 国内研究报道 73% 的该类患者出现 AKI, 38.1% 为 AKI-HRS, 无 AKI、AKI1 期、AKI2 期、AKI3 期患者的院内死亡率分别为 33.0%、82.1%、95.5% 和 85.5%^[5]。Ⅱ型 HRS 整体发生率较低, 每年约 3.5% ~ 7.0% 的肝硬化患者会发生该病, 预后与是否接受移植治疗有关。

三、发病机制

关于 HRS 的发病机制目前尚未完全阐明。内脏血管扩张导致肾脏血管收缩仍是其主要学说。心脏功能障碍、肾上腺功能不全、炎症反应及细菌感染、肾小管功能受损等因素也是发生 HRS 的重要机制。

1. 内脏血管扩张

肝硬化患者出现门静脉高压, 增加细菌从肠道菌群移位, 产生更多的舒张血管物质, 导致内脏血管扩张、降低血管阻力, 引起有效动脉血容量不足, 进而降

低平均动脉压力。上述因素可激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统、交感神经系统、精氨酸加压素系统, 导致肾脏血管强烈收缩, 从而维持平均动脉压。机体还通过分泌去甲肾上腺素、采用高动力循环的方式进行代偿, 增加心输出量、维持平均动脉压。但随着肝硬化程度进展, 心输出量的增加将不能充分代偿内脏血管舒张带来的效应, 最终出现 HRS^[1]。

2. 心脏功能障碍

50% 的肝硬化患者存在肝硬化性心肌病, 主要表现为心脏舒张功能障碍、针对生理应激收缩功能应答障碍和电生理异常, 导致心输出量相对减少, 加重有效动脉容量不足, 进一步激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统, 导致 HRS^[6]。

3. 肾上腺功能不全

25% 的失代偿期肝硬化患者存在肾上腺功能不全, 通过下调 β -肾上腺素能受体及调节儿茶酚胺对心肌收缩和血管反应性的方式, 对心脏功能产生负性作用, 从而加剧心脏功能障碍、减少心输出量^[7]。

4. 炎症反应及细菌感染

肝硬化患者体内存在全身性炎症的表现, 常合并细菌感染, 可进展至慢加急性肝衰竭 (ACLF) 状态。细菌移位、受损肝细胞来源的病原体相关分子模式和损伤相关分子模式, 通过与模式识别受体结合产生炎症反应, 激活免疫细胞、释放炎症介质和舒张血管因子, 导致内脏血管舒张、血管阻力降低、有效动脉容量不足, 促使 HRS 发生。相对于无 AKI 及低血容量所致 AKI 的患者, AKI-HRS 患者全身炎症反应综合征 (SIRS) 发生率、WBC 计数及 C 反应蛋白 (CRP) 水平均明显增高, 患者体内白细胞介素 (IL)-6、IL-8、肿瘤坏死因子 (TNF)- α 、血管细胞粘附分子-1 等促炎因子的表达也明显增高^[8]。此外, 自发性细菌性腹膜炎 (SBP) 也被认为是发生 AKI-HRS 的重要诱因之一。

5. 肾小管功能受损

通过动物模型发现, 肝硬化导致高氨血症时, 可通过上调精氨酸酶-2、下调精氨酸琥珀酸合成酶-1 的途径, 抑制肾脏精氨酸代谢, 导致体内精氨酸水平下降、内皮一氧化氮合酶活性降低, 从而损害肾脏微循环, 导致肾小管细胞死亡、肾小管间质性炎症及纤维化, 进而发生 HRS。敲除精氨酸酶-2 基因的动物, 肾脏微循环可部分恢复, 从而减轻肾小管损伤^[9]。此外, 肝硬化导致胆汁淤积时, 也可通过炎症反应损伤肾小管的功能。

四、生物学标记物

更新的诊断标准仍存在问题, 主要在于不能有效鉴别各种类别的 AKI, 尤其是 ATN 与 HRS。排除其他

原因所致 AKI 是诊断 AKI-HRS 的关键,目前仍缺乏特异性标记物。传统的 SCr、尿素氮因影响因素较多,均不能准确鉴别。近年来发现,尿生物学标记物、血胱抑素 C、微小 RNA (MicroRNA) 等新型生物学指标可能对鉴别诊断有一定作用。

1. 尿生物学标记物

在现有的各种尿生物学标记物中,对中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白 (NGAL) 的研究较多,其在各型 AKI 中的表达均明显增高,在 SCr、尿素氮升高之前即可表达,有助于早期发现 AKI^[10]。由于尿路感染、脓毒症等感染中 NGAL 表达也增加,因此其特异性欠佳。NGAL 在 ATN 中升高最多,有助于区分 HRS 和 ATN,从而避免 ATN 患者应用血管收缩剂导致潜在的不良反应。此外,IL-18、肾损伤分子-1、肝脏脂肪酸结合蛋白、胰岛素样生长激素 1、金属蛋白酶组织抑制因子 2、toll 样受体 4、 π 谷胱甘肽 s 转移酶、 α 谷胱甘肽 s 转移酶等尿生物学标记物也在研究论证中。

2. 血胱抑素 C

血胱抑素 C 能自由通过肾小球,且不被肾小管上皮细胞分泌及重吸收,是反映肾功能的主要生物标记物。较高水平的血胱抑素 C 是失代偿期肝硬化患者发展至 AKI 的独立预测因子。血胱抑素 C 在 AKI 早期即可表达,同时也是影响患者存活的因素之一^[11]。血胱抑素 C 与尿 NGAL、尿肌酐联合使用时可有助于早期诊断 HRS,敏感性达 93.33%,特异性达 76.67%,诊断性 ROC 曲线下面积达 0.944^[12]。

3. MicroRNA

MicroRNA 是短小的非编码 RNA,可调节转录后步骤,抑制基因表达并参与几乎所有细胞的功能,在肝病中也发挥重要作用^[13]。研究发现, MicroRNA-21 在 AKI-HRS 和 ATN 中均高表达,ATN 高于 AKI-HRS; MicroRNA-146a 和 MicroRNA-210 在 AKI-HRS 和 ATN 中均低表达,AKI-HRS 高于 ATN。提示这 3 种 MicroRNA 有助于对不同 AKI 进行鉴别^[14]。

五、治疗

1. 一般治疗

一旦发现 AKI,应监测患者液体平衡、动脉血压及生命体征,必要时可转至高等级病房进行治疗。患者应接受血、尿、腹水等部位的病原体培养,发现感染时,应立即使用抗生素治疗。停用非甾体类抗炎药、利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂等潜在的肾毒性药物,并纠正低血容量的因素。由于 β 受体阻滞剂会对循环和肾脏 β 受体产生不良反应,需停用该类药物。

2. 血管收缩药物联合人血白蛋白

达到 HRS-AKI 1B 期 ($\text{SCr} \geq 1.5 \text{ mg/dl}$) 的患者建议应用血管收缩剂联合人血白蛋白治疗,起到收缩内脏血管、增加肾脏血流的作用。人血白蛋白有提高渗透压、抗氧化、抗炎、增加心肌收缩的功能,能增加血管收缩剂疗效,推荐使用 20% 浓度的人血白蛋白 20 ~ 40 g/d^[15]。

(1) 特利加压素联合人血白蛋白:初始剂量为每 4 ~ 6 h 0.5 ~ 1.0 mg,若 2 d 治疗无应答,可逐渐调整至最大剂量 12 mg/d。AKI-HRS 患者对特利加压素的总体应答率为 64% ~ 76%,完全应答率为 46% ~ 56%^[15]。胆红素 > 10 mg/dl、高基础肌酐水平、治疗后平均动脉压 (MAP) 有无增加是对特利加压素治疗有无应答的预测因素。特利加压素存在腹泻腹痛、心肌缺血、肢端缺血、低钠血症、心律失常等药物不良反应,尚未在美国和加拿大批准使用。实践证实,持续静脉输注该药比短时间静脉推注使用能减少不良反应^[16]。特利加压素治疗 II 型 HRS 缺乏大规模临床研究,疗效仍存在争议。

(2) 去甲肾上腺素联合人血白蛋白:剂量为 0.5 ~ 3.0 mg/h,需要经中心静脉输入。针对 I 型 HRS 的研究显示,去甲肾上腺素(起始剂量 0.5 mg/h,最大剂量 3.0 mg/h) 逆转率为 53%,与特利加压素(起始剂量 2 mg/d,最大剂量 8 mg/d) 57% 的逆转率相当,两者均能有效降低 SCr、增加尿量。基线 Child-Turcotte-Pugh 评分、尿素氮、白蛋白、凝血酶原时间是对药物应答 (SCr 降至 1.5 mg/dl 以下) 的独立预测因子^[17]。去甲肾上腺素较特利加压素的价格更为低廉,但由于需要经颈内静脉、锁骨下静脉、股静脉等深静脉输入及重症监护支持,因此去甲肾上腺素的卫生经济学并不优于特利加压素^[18]。此外,去甲肾上腺素亦可用于 II 型 HRS 的治疗,但疗效存在争议。

(3) 米多君、奥曲肽联合人血白蛋白:米多君口服起始剂量为 2.5 ~ 7.5 mg/8 h,奥曲肽 100 μg /8 h 皮下注射,如肾功能无改善,剂量分别增加至 12.5 mg/8 h、200 μg /8 h。对于 HRS 患者肾功能的逆转率,米多君及奥曲肽低于特利加压素、去甲肾上腺素。而对于 HRS 患者的复发和生存,各种药物未见明显差异^[19]。

3. 经颈静脉肝内门体分流术 (TIPS)

TIPS 术能够降低门静脉压力,可使局部血管阻力重新分布并增加肾脏血流量。一项 HRS 患者接受 TIPS 术的分析研究显示, I 型 HRS 短期及 1 年生存率分别为 72% 和 47%, II 型 HRS 短期及 1 年生存率分别为 86% 和 64%, TIPS 术不导致致死性并发症,死因主要为肝衰竭 (34.7%) 及败血症 (9.11%)。I 型 HRS 肾功能好转率为 93%, II 型 HRS 肾功能好转率为 83%。TIPS 术后患者尿素氮、血清钠、钠排泄量、尿量均得到明显改善。但 TIPS 术后会增加肝性脑病的

发生率,一定程度上限制了其应用^[20]。

4. 肾替代治疗及人工肝治疗

肾替代治疗对 HRS 患者预后的影响仍存在争议。一般用于出现严重电解质紊乱、酸碱失衡、容量超负荷、氮质血症的 HRS 患者。对于血管收缩剂治疗无效的患者,也可考虑肾替代治疗。对于可能容易发生逆转或等待肝移植的 HRS 患者,可以从肾替代治疗中受益。相对于血液透析,连续性肾替代治疗可能提供更高的心血管稳定性、具有更好的耐受性^[21]。以分子吸附剂再循环系统及普罗米修斯系统为代表的人工肝治疗,可以处理细菌产物和促炎细胞因子,对 I 型 HRS 可能有一定疗效,但仍需进一步验证。

5. 移植

肝移植是治疗 HRS 最有效的方法,1 年、3 年、5 年的生存率分别为 60.7%、57.1%、57.1%,低于无 HRS 患者(83.7%、79.4%、76.2%)^[22]。肝移植术前患者 HRS 持续时间和肾功能水平是影响 HRS 患者移植后生存的重要因素。部分患者可能由于存在持续性 AKI-HRS,且对药物治疗无应答,引起肾脏缺血时间过长出现肾小管损伤,导致肝移植后肾功能未能完全恢复。虽然肝肾联合移植的适应证仍存在争议,但具有显著 CKD、持续 AKI-HRS 且对药物治疗无反应、长期接受肾替代治疗的患者,应考虑该项治疗^[15]。

6. 中医中药

一项包含 14 项随机对照试验(RCT)研究的分析显示,配合使用丹参、大黄、黄芪、红花、川芎、白术、白芷、芫花、牡蛎壳、肉桂、巴戟天、女贞子、枸杞子、当归、白芍、枳壳等中药单药、联合或多种混合制剂治疗的 HRS 患者,较普通治疗患者能够显著降低 SCr、尿素氮、胆红素、血氨水平和腹围,并且增加尿量,提示中医药在 HRS 的治疗中发挥了一定的作用^[23]。

7. 其他药物

目前还有其他一些药物应用于 HRS 患者的治疗。重组人松弛素-2 是一种血管保护性肽类物质,能够降低肾血管阻力、增加肾脏血流。己酮可可碱能够减少促炎细胞因子,和米多君、奥曲肽联用安全,但其有效性仍需进一步验证。利福昔明通过减少 IL-6、TNF- α 等促炎细胞因子,减少 SBP 和 AKI-HRS 的发生。

六、预防

合并 SBP 时,应用白蛋白治疗,可以减少患者的 HRS 发生率和短期死亡率^[24]。对于任何部位的细菌感染,均应该早期发现、早期治疗。大量排放腹水时,需要补充白蛋白,避免循环障碍,从而预防 HRS。失代偿期肝硬化患者肝肾功能较差时,使用诺氟沙星

(400 mg/d)可减少来自肠道及全身其他部位的细菌移位,保护血管循环功能,预防 HRS 发生^[25]。在肝硬化基础上易出现 ACLF, HRS 对特利加压素的应答程度与 ACLF 分期相关,因此需要预防患者进展至 ACLF,从而预防 HRS 的发生^[26]。

七、总结及展望

目前 ICA 及我国均与 KDIGO 接轨,更新了 HRS 的定义、诊断、分级、治疗应答等标准,更利于临床应用。除内脏血管扩张理论,心脏及肾上腺功能不全、炎症反应及细菌感染、肾小管功能受损均为 HRS 的发病机制。一些新型生物学标记物已经被用于 AKI-HRS 患者的诊断及预后研究。HRS 患者死亡率较高,且可能接受中心静脉输注去甲肾上腺素,因此患者有入住高等级病房的需求。血管收缩药物联合人血白蛋白是一线治疗方案,肝移植仍是最有效的治疗方法。此外, HRS 的预防对改善患者预后具有重要意义。关于 HRS,今后仍需要解决的问题包括:(1)由于缺乏特异性标记物及病理支持,AKI 患者的疾病类型不易鉴别,特别是 AKI-HRS 与 ATN 较难鉴别;(2)由于经济等原因,临床很难做到大剂量补充人血白蛋白,因此较难真正达到 HRS 的诊断标准,也导致一些肾前性 AKI 患者被误认为 AKI-HRS,接受不必要的治疗;(3)同样,在治疗 HRS 过程中,人血白蛋白也较难完全用到足量,对患者缩血管药物的疗效可能会产生一定程度的影响。

参 考 文 献

- [1] Ginès P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis[J]. N Engl J Med, 2009, 361(13): 1279-1290.
- [2] Amin AA, Alabsawy EI, Jalan R, et al. Epidemiology, Pathophysiology, and Management of Hepatorenal Syndrome[J]. Semin Nephrol, 2019, 39(1): 17-30.
- [3] 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]. Gut, 2015, 64(4): 531-537.
- [4] 中华医学会肝病学分会. 肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(10): 1847-1863.
- [5] Xiong J, Pu L, Xiong H, et al. Evaluation of the criteria of hepatorenal syndrome type of acute kidney injury in patients with cirrhosis admitted to ICU[J]. Scand J Gastroenterol, 2018, 53(12): 1590-1596.
- [6] 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.
- [7] Acevedo J, Fernández J, Prado V, et al. Relative adrenal insufficiency in decompensated cirrhosis: relationship to short-term risk of severe sepsis, hepatorenal syndrome, and death[J]. Hepatology, 2013, 58(5): 1757-1765.
- [8] Solé C, Solé E, Huelin P, et al. Characterization of inflammatory response in hepatorenal syndrome: Relationship with kidney outcome and survival[J]. Liver Int, 2019, 39(7): 1246-1255.
- [9] Varga ZV, Erdelyi K, Paloczi J, et al. Disruption of Renal Arginine Metabolism Promotes Kidney Injury in Hepatorenal Syndrome in Mice[J]. Hepatology, 2018, 68(4): 1519-1533.
- [10] Fagundes C, Pépin MN, Guevara M, et al. Urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin as biomarker in the differential diagnosis of impairment of kidney function in cirrhosis[J]. J Hepatol, 2012, 57(2): 267-273.

肝硬化腹水及顽固性腹水的临床进展

彭真 宁会彬 李宽 尚佳

【关键词】 肝硬化； 腹水； 低钠血症； 肝肾综合征； 预后

肝硬化患者腹水的发生率为每年 7% ~ 10%^[1]。肝硬化确诊后 10 年内,约 70% 的患者出现腹水。腹水降低了肝硬化患者的生活质量,最常见症状包括腹胀、活动减少(因双下肢水肿)及各种疝出现,因此腹水是判断肝硬化预后的重要因素。伴有低钠血症、肾功能损害、感染和营养不良的患者预后更差。腹水的传统治疗方案为利尿剂(螺内酯单用或联用呋塞米)使用、白蛋白制剂输注及腹腔穿刺引流。近年来应用较多的二线药物为血管加压素 V₂ 受体拮抗剂托伐普坦,其他治疗方式包括针对顽固性腹水患者的经颈静脉肝内门体分流术(TIPS)及肝脏移植,以期延长患者生存时间。

一、腹水的发病机制研究进展

肝硬化发生腹水的患者通常伴有严重的门静脉高压,导致内脏血管扩张,部分原因是由于细菌和细菌产物从肠道移位增加^[2],其中许多具有直接血管扩张特

性。内脏血管剪切应力增加导致局部产生血管扩张剂,如一氧化氮,内脏血管舒张药物经门静脉分流进入全身循环将引起全身血管舒张,有效动脉血容量下降,导致交感神经系统和肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活。肾脏对这些系统的血管收缩作用非常敏感,从而导致肾脏血管收缩。随着肾脏血流量自动调节的改变,肾脏低灌注随之发生,导致肝肾综合征-慢性肾脏病(HRS-CKD)的发展^[3]。

近年来有报道发现,腹水患者门静脉压力的下降与预后有关。一项纳入了 1 113 例肝硬化患者的 Meta 分析发现,在 452 例腹水患者中,172 例无静脉曲张出血史(包括初级预防研究),280 例有静脉曲张出血史(包括次级预防研究)。除了在 Villanueva 等^[4]的研究中,35 例(7.7%)患者肝静脉压力梯度(HVPG)下降幅度超过 10% 或下降至 12 mmHg 以下[所有患者均使用非选择性 β 受体阻滞剂(NSBBs)进行初级预防],417 例(92.3%)患者 HVPG 下降至 <12 mmHg,或较基线水平下降超过 20%。总体而言,有应答者(41.6%)的临床事件发生率(静脉曲张出血、难治性腹水、自发

DOI:10.3969/j.issn.1001-9057.2019.12.004

作者单位:450003 河南郑州,河南省人民医院感染科

通讯作者:尚佳,E-mail:shangjia666@126.com

- [11] Kim TH, Lee HA, Seo YS, et al. Assessment and prediction of acute kidney injury in patients with decompensated cirrhosis with serum cystatin C and urine N-acetyl-β-D-glucosaminidase[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2019, 34(1):234-240.
- [12] Goma SH, Shamseya MM, Madkour MA. Clinical utility of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and serum cystatin C in a cohort of liver cirrhosis patients with renal dysfunction: a challenge in the diagnosis of hepatorenal syndrome[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2019, 31(6):692-702.
- [13] 李晨, 万漠彬, 王慧芬. microRNA 在 HBV 相关肝病中的研究进展[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2010, 19(8):774-776.
- [14] Watany MM, Hagag RY, Okda HI. Circulating miR-21, miR-210 and miR-146a as potential biomarkers to differentiate acute tubular necrosis from hepatorenal syndrome in patients with liver cirrhosis: a pilot study[J]. Clin Chem Lab Med, 2018, 56(5):739-747.
- [15] Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis[J]. J Hepatol, 2018, 69(2):406-460.
- [16] Cavallin M, Piano S, Romano A, et al. Terlipressin given by continuous intravenous infusion versus intravenous boluses in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized controlled study[J]. Hepatology, 2016, 63(3):983-992.
- [17] Saif RU, Dar HA, Sofi SM, et al. Noradrenaline versus terlipressin in the management of type 1 hepatorenal syndrome: A randomized controlled study[J]. Indian J Gastroenterol, 2018, 37(5):424-429.
- [18] Mattos ÁZ, Mattos AA, Ribeiro RA. Terlipressin versus noradrenaline in the treatment of hepatorenal syndrome: systematic review with meta-analysis and full economic evaluation[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2016, 28(3):345-351.
- [19] Nanda A, Reddy R, Safraz H, et al. Pharmacological Therapies for Hepatorenal Syndrome A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. J Clin Gastroenterol, 2018, 52(4):360-367.
- [20] Song T, Rössle M, He F, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for hepatorenal syndrome: A systematic review and meta-analysis[J]. Dig Liver Dis, 2018, 50(4):323-330.
- [21] Wong LP, Blackley MP, Andreoni KA, et al. Survival of liver transplant candidates with acute renal failure receiving renal replacement therapy[J]. Kidney Int, 2005, 68(1):362-370.
- [22] Okamura Y, Hata K, Inamoto O, et al. Influence of hepatorenal syndrome on outcome of living donor liver transplantation: A single-center experience in 357 patients[J]. Hepatol Res, 2017, 47(5):425-434.
- [23] Song T, Guo X, Shao L, et al. A systematic review and meta-analysis of treatment for hepatorenal syndrome with traditional Chinese medicine[J]. Transl Gastroenterol Hepatol, 2018, 3:57.
- [24] 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.
- [25] Fernández J, Navasa M, Planas R, et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis[J]. Gastroenterology, 2007, 133(3):818-824.
- [26] Piano S, Schmidt HH, Ariza X, et al. Association between grade of acute on chronic liver failure and response to terlipressin and albumin in patients with hepatorenal syndrome[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2018, 16(11):1792-1800. e3.

(收稿日期:2019-09-13)

(本文编辑:张一冰)