

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] Gomaa 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, Safray 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)

性细菌性腹膜炎、肝肾综合征或脑病)明显低于无应答患者,有应答患者的死亡/移植率较低,与无腹水患者相比,腹水患者 HVPG 的平均下降幅度更低。事实上,腹水患者的 HVPG 应答率明显低于无腹水患者。无腹水或静脉曲张出血患者的 HVPG 应答率最高(50%),腹水合并静脉曲张出血患者的 HVPG 应答率最低(36%)^[5]。因此,难治性腹水慎用 NSSBs 这个传统的理念也受到了挑战,目前认为,在食管静脉曲张破裂出血的肝硬化患者,即使合并腹水,NSSBs 也应作为二级预防药物使用,但建议剂量减半。

二、腹水治疗的临床进展

中华医学会肝病学分会 2017 年发布的《肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南》^[6]中将腹水分为 3 级,此后,该分级在临床工作中被广泛用作腹水治疗方案制定的参考指标,腹水处理的方式取决于腹水的程度及患者的全身状态。1 级腹水患者不限制钠的摄入,也不限制活动。由于大多数 2 级腹水患者的钠排泄量较低(虽然不是很显著),因此治疗的目的是通过使用利尿剂和维持正常的饮水量来减少钠的摄入并刺激其排泄。钠的摄入量应减少至 80 ~ 120 mmol/d,相当于每天 4.6 ~ 6.9 g 食盐。更严格的限制是不可取的,因为食物味道的恶化可能引起摄入减少^[7]。由于缺乏可靠的证据证明垂直姿势对钠潴留系统激活和肾灌注的负面影响,且患者已经存在肌肉萎缩,因此不推荐患者卧床休息^[8]。钠潴留的原因为肾小管重吸收增加,虽然近曲小管钠潴留的机制尚不完全清楚,但是远曲小管钠潴留的机制多与醛固酮增多有关,考虑到这个因素,利尿剂多选择醛固酮受体拮抗剂,如螺内酯等,不仅防止钠潴留,抑制钠-钾泵的外泌,也减少醛固酮依赖的物质在集合管和远曲小管合成,当然也可用袢利尿剂通过 Henle 袢上升支抑制钠的重吸收,但由于其疗效欠佳,而且和醛固酮拮抗剂相比有较多药物不良反应,因此,袢利尿剂不建议单独使用。在治疗方案上,建议初始应用序贯疗法,应用联合方案治疗复发性腹水,具体为:初始治疗腹水选择螺内酯单药应用,剂量为 100 ~ 200 mg/d,若治疗效果欠佳,两周内加用呋塞米 20 ~ 30 mg/d,逐渐加大剂量至 400/160 mg/d。为了防止血容量减少、肾脏损伤及低钠血症,需监测利尿剂的摄入及患者每天体重变化,无水腫患者每天体重变化不能超过 500 g,有水腫患者不超过 1 000 g^[9]。通过合理的限制钠盐摄入及利尿剂使用,约 90% 无并发症的 2 级腹水肝硬化患者的病情可以得到控制。即使少量液体停留在腹腔内,其效果也被认为是足够的,但患者不应出现外周水肿。在达到预期结果后,利尿剂

应减量至最低剂量,直至完全停用。

尽管使用高剂量的利尿剂(螺内酯 400 mg/d 加呋塞米 160 mg/d,持续 1 周或更长时间)^[10],在某些情况下,肝硬化患者的腹水仍无法控制。此外,有相当数量的患者不耐受这样高剂量的利尿剂。对于大量、重度腹水(3 级)的肝硬化患者,选择大量排放腹水(LVP)治疗,允许同时排放超过 5 ~ 6 L 的腹水,然后给予利尿剂治疗和低钠饮食^[11]。最近的研究表明,接受 LVP 治疗的患者短期死亡率降低^[12],但住院时间延长,30 天内重复住院的可能性增加。

LVP 是一种相对安全的方法,即使患者肌酐水平升高、合并肝性脑病、低血压和严重黄疸也不是绝对禁忌证。然而,LVP 应仅由经验丰富的专家进行,最好使用 15 或 16 号针头,并在超声引导下进行,以防止对静脉丛和其他重要结构的损伤^[13]。LVP 出血风险较低,新鲜冷冻血浆或浓缩血小板不用作 LVP 期间的标准治疗方法,可以通过床旁止血试验来确定凝血酶原时间,以及进行血栓弹性测量/血栓弹性成像来决定是否需要输血^[14]。细菌感染(脓毒症)是肝硬化出血并发症的重要危险因素。然而,最近的一项单中心回顾性病例对照研究表明,急性肾损伤是 LVP 并发症最重要的预测因素^[15]。

作为白蛋白输注的一种替代方法,日本作者提出了无细胞和浓缩腹水再灌注疗法(CART),其目的是通过过滤和浓缩除去的腹水,然后静脉再灌注收集的蛋白,以维持血清白蛋白水平。在一项回顾性观察研究中,Kozaki 等^[16]对 11 例失代偿期肝硬化患者进行了 24 次治疗,显示出 CART 的有效性和安全性。尽管 CART 降低了对白蛋白的需求,但其设备的高成本也带来了问题。

三、顽固性腹水

顽固性腹水由严重的血流动力学障碍引起,是失代偿期肝硬化的特征。由于预后不良,所有合并顽固性腹水的肝硬化患者均应考虑肝移植。但事实上,很多患者无法进行肝移植,其中原因很多,包括禁忌证、肝源等。通常情况下,一线治疗措施为 LVP 每 2 ~ 3 周 1 次,并辅以白蛋白。此外,利尿剂只能在尿钠浓度超过 30 mmol/d 时使用^[17]。

为提高治疗的有效性,可添加可乐定(α_2 -肾上腺素能受体激动剂),其利尿反应出现更早、并发症更少,且可降低利尿剂的依赖。该药物的积极作用与降低血浆去甲肾上腺素浓度、增加肾小球滤过率、减少近端小管钠再吸收、增加远端小管钠输送有关。为获得最佳疗效,在控制血压的情况下,可以 0.075 ~ 0.150 mg/d

的剂量给药,患者收缩压不应低于 135 mmHg。

米多君为 α_1 -肾上腺素能受体激动剂,可积极影响全身和肾脏血流动力学,增加钠排泄,减少肝硬化患者血浆肾素活性和无氮血症患者的难治性腹水。一项纳入 10 项随机对照研究的系统回顾和 Meta 分析对其有效性进行评估,其中 6 项研究认为 15 mg/d 的米多君是治疗肝硬化患者难治性腹水的新药,4 项认为米多君可以替代 LVP 期间的白蛋白。尽管上述研究的结果是积极的,但根据目前的指南,并不推荐在难治性腹水患者的利尿剂治疗中添加可乐定或米多君。

托伐普坦是一种口服血管加压素 V_2 受体拮抗剂,由日本开发,于 2009 年首次在美国批准用于治疗低钠血症^[18]。该药物直接作用于肾集合管的血管系统。托伐普坦的利尿作用是通过抑制尿素转运蛋白[通过降低水通道蛋白 2 (AQP2) 的活性来减少水的吸收],降低肾间质渗透压。与传统的利尿剂不同,托伐普坦的作用与白蛋白水平无关,仅促进水排泄,改善低钠血症,并保护肾功能。

大量文献表明 TIPS 可成功治疗难治性腹水^[19]。目前的临床指南将 TIPS 作为二线治疗方案,并建议仅在经常需要 LVP 或 LVP 治疗无效的患者中使用。其原因是 TIPS 相关肝性脑病的发展和失代偿期肝硬化患者的高死亡率相关^[10]。然而,经验的积累和新技术的发展,尤其是自膨胀聚四氟乙烯覆盖支架的出现,有助于减少相关并发症的发生^[20]。若患者有 TIPS 禁忌证,植入永久性胸膜穿性腹膜导管可作为一种替代方法,常用于治疗恶性肿瘤引起的复发性腹水,即使在家中也能少量排出腹水(<2 L/天)。

自动低流量泵(Alfapump 系统,Sequana Medical AG,苏黎世,瑞士)包括一个皮下植入的电池驱动泵,连接在腹腔的导管上。泵吸出腹水并通过第二根皮下导管输送到膀胱。Alfapump 系统配备了内部传感器来监测腹腔和膀胱的压力。当没有腹水或膀胱已满时,系统就会停止泵血。该设备是完全自动化的,由主治医生根据患者的需要进行编程。有人对该种方法进行了有效性评估^[21-22],结果显示部分有效,但其并发症的发生率很高,主要是导尿管或腹膜导尿管的移位和堵塞,堵塞后可能需要更换泵,增加费用及感染的几率,临床暂不考虑应用。

四、小结

肝硬化合并腹水在临床上较为常见,在腹水的处理上有很多方法,各有利弊,应由专科医生依据临床实际情况进行选择。文献分析表明,尽管现代肝病取得了一定的成就,但腹水的存在与患者的不良预后

和高死亡率仍相关。成功治疗腹水的关键可能是对不良结局风险的分层和个体化治疗。基于发病机制的药物选择和治疗方法和微创治疗方法优化可以提高该类患者的生活质量和生存率。

参 考 文 献

- [1] Pose E, Cardenas A. Translating Our Current Understanding of Ascites Management into New Therapies for Patients with Cirrhosis and Fluid Retention[J]. Dig Dis, 2017, 35(4): 402-410.
- [2] Møller S, Bendtsen F. The pathophysiology of arterial vasodilatation and hyperdynamic circulation in cirrhosis[J]. Liver Int, 2018, 38(4): 570-580.
- [3] Adebayo D, Neong SF, Wong F. Refractory Ascites in Liver Cirrhosis[J]. Am J Gastroenterol, 2019, 114(1): 40-47.
- [4] Villanueva C, Aracil C, Colomo A, et al. Acute hemodynamic response to beta-blockers and prediction of long-term outcome in primary prophylaxis of variceal bleeding[J]. Gastroenterology, 2009, 137(1): 119-128.
- [5] Turco L, Villanueva C, La Mura V, et al. Lowering Portal Pressure Improves Outcomes of Patients With Cirrhosis, With or Without Ascites: A Meta-Analysis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2019.
- [6] 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]. 中华肝脏病杂志, 2017, 25(9): 664-677.
- [7] Haberl J, Zollner G, Fickert P, et al. To salt or not to salt? -That is the question in cirrhosis[J]. Liver Int, 2018, 38(7): 1148-1159.
- [8] Suk KT, Baik SK, Yoon JH, et al. Revision and update on clinical practice guideline for liver cirrhosis[J]. Korean J Hepatol, 2012, 18(1): 1-21.
- [9] Piano S, Tonon M, Angeli P. Management of ascites and hepatorenal syndrome[J]. Hepatol Int, 2018, 12(Suppl 1): 122-134.
- [10] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis[J]. J Hepatol, 2018, 69(2): 406-460.
- [11] Fortune B, Cardenas A. Ascites, refractory ascites and hyponatremia in cirrhosis[J]. Gastroenterol Rep(Oxf), 2017, 5(2): 104-112.
- [12] Orman ES, Hayashi PH, Bataller R, et al. Paracentesis is associated with reduced mortality in patients hospitalized with cirrhosis and ascites[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2014, 12(3): 496-503. e1.
- [13] Garbuzenko DV, Arefyev NO. Current approaches to the management of patients with cirrhotic ascites[J]. World J Gastroenterol, 2019, 25(28): 3738-3752.
- [14] De Pietri L, Bianchini M, Montalti R, et al. Thrombelastography-guided blood product use before invasive procedures in cirrhosis with severe coagulopathy: A randomized, controlled trial[J]. Hepatology, 2016, 63(2): 566-573.
- [15] Hung A, Garcia-Tsao G. Acute kidney injury, but not sepsis, is associated with higher procedure-related bleeding in patients with decompensated cirrhosis[J]. Liver Int, 2018, 38(8): 1437-1441.
- [16] Kozaki K, Inuma 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.
- [17] Solà E, Solà C, Ginès P. Management of uninfected and infected ascites in cirrhosis[J]. Liver Int, 2016, 36 Suppl 1: 109-115.
- [18] Hiramane Y, Uto H, Mawatari S, et al. Effect of tolvaptan on the prognosis of patients with hepatic ascites[J]. Hepatol Res, 2019, 49(7): 765-777.
- [19] 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.
- [20] Bercu ZL, Fischman AM, Kim E, et al. TIPS for refractory ascites: a 6-year single-center experience with expanded polytetrafluoroethylene-covered stent-grafts[J]. AJR Am J Roentgenol, 2015, 204(3): 654-661.
- [21] Bellot P, Welker MW, Soriano G, et al. Automated low flow pump system for the treatment of refractory ascites: a multi-center safety and efficacy study[J]. J Hepatol, 2013, 58(5): 922-927.
- [22] Stirnimann G, Berg T, Spahr L, et al. Treatment of refractory ascites with an automated low-flow ascites pump in patients with cirrhosis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2017, 46(10): 981-991.

(收稿日期: 2019-10-30)

(本文编辑: 张一冰)