

· 指南与规范 ·

DOI: 10.12449/JCH240107

《2023年亚太肝病学会指南:肝病腹水的管理》摘译

朱军源^a, 刘笑^a, 程雅玮^a, 王清晨^a, 刘晓晨^a, 主余华^b, 张春清^a

山东第一医科大学附属省立医院 a. 消化内科, b. 感染性疾病科, 济南 250021

通信作者: 主余华, zhuyuhua70@163.com (ORCID: 0000-0003-2179-8923); 张春清, 13583188661@163.com (ORCID: 0000-0001-8711-1579)

摘要: 亚太肝病学会于2023年5月发布了肝病腹水的管理指南,主要包括肝硬化和慢加急性肝衰竭患者腹水、低钠血症、肝性胸水和肝肾综合症的诊断、鉴别诊断及处理。本文对该指南中的主要推荐意见进行梳理和总结,便于国内临床处理肝病腹水时借鉴或应用。

关键词: 腹水; 肝硬化; 诊断; 治疗学**基金项目:** 国家自然科学基金(81970533)

An excerpt of Asia-Pacific Association for the Study of the Liver guidelines on management of ascites in liver disease (2023)

ZHU Junyuan^a, LIU Xiao^a, CHENG Yawei^a, WANG Qingchen^a, LIU Xiaochen^a, ZHU Yuhua^b, ZHANG Chunqing^a.
(a. Department of Gastroenterology, b. Department of Infectious Diseases, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250021, China)

Corresponding authors: ZHU Yuhua, zhuyuhua70@163.com (ORCID: 0000-0003-2179-8923); ZHANG Chunqing, 13583188661@163.com (ORCID: 0000-0001-8711-1579)

Abstract: Asia-Pacific Association for the Study of the Liver published the guidelines on management of ascites in liver disease in May 2023, which introduces the diagnosis, differential diagnosis, and treatment of ascites, hyponatremia, hepatic hydrothorax, and hepatorenal syndrome in patients with liver cirrhosis and acute-on-chronic liver failure. This article summarizes the main recommendations in the guidelines, so as to provide a reference for the treatment of ascites in patients with liver diseases in China.

Key words: Ascites; Liver Cirrhosis; Diagnosis; Therapeutics**Research funding:** National Natural Science Foundation of China (81970533)

2023年5月,亚太肝病学会(APASL)发布肝病腹水的管理指南^[1],内容主要包括肝硬化和慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)患者腹水、低钠血症、肝性胸水和肝肾综合症的诊断、鉴别诊断及处理。国际专家小组应邀制定本指南,使用两套德尔菲问卷收集专家意见,然后所有专家通过线上讨论并协商制定最终的指导意见。本指南中的循证医学证据等级评估参照GRADE分级的指导原则,将证据质量分为高(A)、中(B)、低或极低(C)三个水平,将推荐意见分为强推荐(1)和弱推荐(2)两种。

1 腹水的评估

推荐意见:

(1)推荐对所有出现以下情况的患者行诊断性腹腔穿刺术(A1):①新发2~3级腹水;②因腹水恶化或肝硬化任一严重并发症,包括因ACLF入院;③临床怀疑自发性细菌性腹膜炎(SBP);④临床怀疑非门静脉高压引起的腹水。

(2)首次出现腹水患者的初步实验室评估应包括腹

水总蛋白、白蛋白、血清腹水白蛋白梯度和中性粒细胞计数。在复发性腹水患者中,应常规检查中性粒细胞计数,其他检查应根据具体病例而定(A1)。

(3)如怀疑腹水患者存在SBP,应于抗生素使用前,抽取至少10 mL腹水注入血培养瓶进行腹水培养(A1)。

(4)在结核高发地区,腹水腺苷脱氨酶可用作初步检测(C1)。

2 门静脉高压性腹水的管理

2.1 一般管理

推荐意见:

(1)对于肝硬化腹水的管理,强烈建议戒酒和病因治疗(如抗病毒药物治疗慢性病毒性肝炎)(A1)。

(2)腹水患者应避免使用非甾体抗炎药、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体阻滞剂和其他肾毒性药物(B1)。

(3)对于存在动脉高压或其他心血管指征的患者,血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素受体阻滞剂可谨慎用于1~2级腹水患者(C2)。

2.2 限制膳食盐摄入

推荐意见:

(1)对于肝硬化腹水患者,建议适度限钠(80~120 mmol/d),相当于2~3 g/d 钠或5~6.5 g/d 食盐(NaCl)(B1)。

(2)应避免过度限钠(<40 mmol/d),其与热量摄入减少有关(B1)。

2.3 利尿剂

推荐意见:

(1)出现3级腹水的患者应每日联合使用螺内酯(100 mg)和呋塞米(40 mg)治疗(A1)。

(2)对于首次出现中度腹水的患者,可每日单独使用螺内酯或联合使用螺内酯和呋塞米治疗(A1)。较低的起始剂量(螺内酯50 mg联合或不联合呋塞米20 mg)可减少不良反应(C2)。

(3)剂量应每3天逐渐增加一次,直至腹水得到控制或达到最大耐受剂量(呋塞米不应超过160 mg,螺内酯不应超过400 mg)(A1)。

(4)单独使用螺内酯治疗无效的患者应联合使用螺内酯和呋塞米(C1)。

(5)单独使用螺内酯后出现高钾血症的患者,应联合使用螺内酯和呋塞米(A1)。

(6)3级腹水或对呋塞米反应差的患者,可使用托拉塞米(如可用)代替呋塞米;然而证据是有限的(C2)。

(7)一旦腹水得到控制,利尿剂应逐渐减少至最低剂量(C1)。

(8)如果患者出现以下并发症,应停用利尿剂(C1):

①急性肾损伤(acute kidney injury, AKI);②血清钠<125 mmol/L;③血清钾<3 mmol/L或>6 mmol/L;④显性肝性脑病;⑤SBP;⑥肌肉痉挛至失能。

2.4 腹腔穿刺大量放液(large volume paracentesis, LVP)

推荐意见:

(1)LVP是3级腹水患者的首选治疗方法(A1)。

(2)LVP应尽可能在超声引导下进行,以降低不良事件的风险(C2)。

(3)LVP应通过联合输注白蛋白进行容量替代(每放1 000 mL腹水输注白蛋白6~8 g)(A1)。白蛋白应缓慢输注,最好输注至少4 h(C2)。

(4)在LVP后,利尿剂应以尽可能低的剂量继续使用,以防止腹水的重新积聚(A1)。

3 自发性细菌性腹膜炎(spontaneous bacterial peritonitis, SBP)

3.1 SBP的诊断评估

推荐意见:

(1)当腹水中性粒细胞计数>250/mm³时,可诊断SBP(B1)。

(2)腹水培养不是诊断SBP的必要条件,但在指导抗生素治疗中是必不可少的。应在初次行诊断性穿刺时获得(B1)。

(3)可疑SBP的患者在开始抗生素治疗前也应进行血培养(B1)。

(4)存在细菌性腹水和症状提示为SBP的患者应接受抗感染治疗(B1)。

(5)无任何症状的细菌性腹水患者应在收到微生物培养报告时再次行腹水检查。如果复查时培养持续阳性或腹水中性粒细胞计数>250/mm³,患者应接受抗感染治疗(C1)。

(6)当患者的腹水培养出现多种微生物、腹水乳酸脱氢酶浓度高、蛋白浓度高、糖含量低或对治疗反应差时,应怀疑患者为继发性细菌性腹膜炎(B1)。

3.2 SBP的管理

推荐意见:

(1)经验性抗感染治疗应在诊断出SBP后尽快开始(B1)。

(2)经验性抗感染治疗应基于感染是社区获得性、医疗保健相关性还是院内感染,并应考虑当地抗菌药物耐药数据及感染的严重程度(A1)。

(3)对于社区获得性SBP,第三代头孢菌素是首选药物(A1)。然而,多重耐药菌高发地区可能需要使用哌拉西林/他唑巴坦或碳青霉烯类药物进行治疗(B1)。

(4)对于医疗保健相关或院内SBP,哌拉西林/他唑巴坦在抗菌药物耐药率低的地区是首选,而碳青霉烯类在抗菌药物耐药率高的地区为首选(A1)。

(5)在革兰阳性菌感染高发地区,如果耐万古霉素肠球菌发生率较低,则应加用万古霉素。在耐万古霉素肠球菌风险高的地区应加用达托霉素(A1)。

(6)根据腹水培养结果指导抗菌药物应用,并根据药敏报告尽快降级使用抗菌药物(B1)。

(7)临床无好转或有多重耐药菌危险因素的患者,应在开始经验性抗感染治疗48 h后再次行诊断性腹腔穿刺。此外,对于中性粒细胞计数较基线下降小于25%的患者,应升级抗菌药物治疗(C2)。

(8)SBP的抗感染治疗时间应至少为5~7 d(C1)。

3.3 SBP患者静脉输注白蛋白

推荐意见:

(1)对于AKI风险高的SBP患者[血清胆红素>4 mg/dL(68.4 μmol/L)和/或血清肌酐>1 mg/dL(88.4 μmol/L)],推荐静脉输注白蛋白(A1);然而,根据专家共识,所有SBP患者均可以考虑使用白蛋白(C2)。

(2)诊断SBP后第1天,在6 h内输注白蛋白,剂量应为1.5 g/kg,第3天剂量应为1 g/kg(B1)。尽管证据有限,但可以使用较低剂量(C1)。

3.4 SBP的预防

推荐意见:

(1)肝硬化伴静脉曲张出血患者应接受SBP预防治疗(A1)。静脉注射头孢曲松或头孢噻肟已被广泛应用,但抗菌药物的选择应根据当地耐药数据进行指导(C1)。

(2)低腹水蛋白(<1.5 g/L)的肝硬化患者发生SBP的风险较高(A1)。其中,存在严重肝病[Child-Turcotte-

Pugh评分≥9分且血清胆红素≥3 mg/dL(51.3 μmol/L)]或肾功能不全[血清肌酐≥1.2 mg/dL(106.1 μmol/L)、尿素氮≥25 mg/dL或血清钠≤130 mEq/L]的患者,应接受抗菌药物进行SBP一级预防(C1)。

(3)对于SBP治愈后的患者,应接受口服诺氟沙星、环丙沙星或复方新诺明长期预防治疗(C1)。

(4)虽然利福昔明作为预防药物的证据较有前景,但将其推荐为SBP本身的预防药物之前,还需要更多的数据来验证(C2)。

(5)发生SBP并已恢复的患者应考虑行肝移植(B1)。

4 顽固性腹水(refractory ascites, RA)

4.1 定义

推荐意见:

(1)根据国际腹水俱乐部(international club of ascites, ICA)最新的推荐来定义RA(表1)(C1)。

4.2 RA的管理

推荐意见:

(1)RA患者应继续限制食盐摄入(5~6.5 g/d),以降低腹水积聚的速度(C1)。

(2)RA患者应停用利尿剂。对于利尿剂难治性腹水患者,在纠正利尿剂引起的并发症后,可以从小剂量开始使用利尿剂(C1)。

(3)重复行LVP是RA的一线治疗方法(A1)。

(4)当腹腔穿刺放腹水量>5 L时,每放1 L腹水需同时输注6~8 g白蛋白,以预防穿刺放液诱发的循环功能障碍(A1)。

表1 依据ICA共识声明的RA诊断标准和利尿剂相关的并发症

Table 1 Diagnostic criteria of refractory ascites according to the ICA consensus statement and diuretic-induced complications

ICA 顽固性腹水诊断标准

利尿剂抵抗性腹水	对限盐和利尿剂治疗腹水无应答反应或已控制的腹水早期复发且无法预防
利尿剂难治性腹水	难以控制的利尿药物相关并发症导致无法使用最大剂量的利尿剂,使腹水无法控制或早期出现复发且无法预防的腹水
治疗时间	限盐饮食(钠<90 mmol/d)和最大利尿剂治疗(螺内酯400 mg+呋塞米160 mg)至少1周
无应答	体质量减少<0.8 kg,及钠潴留(尿钠量低于膳食钠摄入量),超过4 d
腹水早期复发	已经控制的腹水4周内再次出现2级或3级腹水
利尿剂相关的并发症	
低钠血症	血清钠水平下降超过10 mmol/L,降至低于125 mmol/L
高钾血症	血清钾>6 mmol/L
低钾血症	血清钾<3 mmol/L
肝性脑病	在没有任何其他诱因的情况下发展为脑病
肾功能障碍	48 h内血肌酐升高≥0.3 mg/dL(26.5 μmol/L)或较基线值(3个月内最后一次门诊血肌酐)升高≥50%和/或尿量≤0.5 mL/kg且持续时间≥6 h

失能性肌肉痉挛

(5)接受中等容量穿刺放腹水的 ACLF 患者,每放 1 L 腹水需同时输注 6~8 g 白蛋白(B1)。

(6)RA 患者可考虑长期输注白蛋白;然而,证据是有限的(C2)。

(7)经颈静脉肝内门体分流术(TIPS)可考虑作为 RA 患者肝移植的过渡或不适合移植患者的治疗选择(A1)。

(8)TIPS 支架直径<10 mm 可降低 TIPS 后肝性脑病的发生率(A1)。

(9)TIPS 术后应继续适度限钠和使用利尿剂,直至腹水消退(B1)。

(10)如果 TIPS 术后腹水复发,应怀疑为支架内血栓形成或狭窄(B1)。

(11)所有 RA 患者均应考虑行肝移植(A1)。

(12)米多君可用于 RA 患者,可能对低平均动脉压的患者更有益(B1)。

(13)米多君的起始剂量应为 5 mg,每日 3 次,并根据平均动脉压的升高情况逐步增加剂量(C1)。

(14)由于缺乏数据,不推荐门诊使用特利加压素控制腹水(C1)。

(15)临床试验中,低剂量托伐普坦可用于 RA,以改善腹水控制,并减少标准利尿剂方案相关的不良事件(B2)。

(16)不适合行 TIPS 或肝移植的 RA 患者可能受益于自动低流量腹水泵(Alfapump[®])的使用。然而,该替代治疗方案仅限于有经验的中心,并需要监测以预防感染和肾功能不全等不良事件的发生(B2)。

5 低钠血症

5.1 低钠血症患者的评估

推荐意见:

(1)低钠血症(血清 Na<135 mEq/L)与肝硬化患者的发病率和病死率增加相关(A1)。

(2)尽管大多数肝硬化患者有高容量性低钠血症,但也应评估低容量性和等容量性低钠血症的情况,包括评估甲状腺功能和肾上腺功能(B1)。

5.2 高容量性低钠血症的处理

推荐意见:

(1)出现中重度或症状性低钠血症的患者应停用利尿剂(C1)。

(2)建议中重度或有症状的低钠血症患者将自由水限制在<1 L/d,以防止血清钠水平进一步下降(C1)。

(3)静脉输注白蛋白可提高血清钠水平;然而,缺乏支持其使用的高质量证据(C1)。

(4)抗利尿激素受体拮抗剂的使用仅限于无肾功能衰竭的高容量性或等容量性低钠血症患者(B1)。

(5)对于有症状或严重低钠血症的患者或计划即将行肝移植的患者,可使用高渗盐水进行短期治疗(C2)

6 肝性胸水(hepatic hydrothorax, HH)

推荐意见:

(1)HH 的一线治疗包括限制钠和应用利尿剂(C1)。

(2)新发胸腔积液、孤立性左侧胸腔积液、无腹水的胸腔积液或因急性失代偿或感染症状和体征入院的患者需要行诊断性胸腔穿刺(C1)。

(3)有呼吸窘迫的患者应行治疗性胸腔穿刺放液(C1)。

(4)对于不适合 TIPS 或肝移植的患者,可根据具体情况提供隧道式胸膜腔导管留置术、化学性胸膜固定术、电视辅助胸腔镜手术(video-assisted thoracoscopic surgery, VATS)或胸膜静脉分流术(C2)。

(5)TIPS 应考虑用于无其他禁忌证的患者(B1)。

(6)肝移植是难治性 HH 患者的首选治疗方法(A1)。

7 肝肾综合征(hepatorenal syndrome, HRS)

7.1 HRS 的诊断 ICA 根据表 2 中的标准定义 HRS。根据肾功能衰竭的速度, HRS 患者最初分为 HRS-1 型和 HRS-2 型。然而,最近有人提出对其进行细分(表 3),分为急性肾损伤(HRS-AKI)和非急性肾损伤(HRS-NAKI)。HRS-NAKI 进一步被分为急性肾脏病(HRS-AKD)和慢性肾脏病(HRS-CKD), HRS 患者估算的肾小球滤过率(eGFR)<60 mL·min⁻¹·1.73 m⁻²持续时间<3 个月,则为 HRS-AKD,如果 eGFR<60 mL·min⁻¹·1.73 m⁻²持续时间>3 个月,则为 HRS-CKD(表 3)。

推荐意见:

(1)AKI 的诊断是基于 48 h 内血清肌酐升高≥0.3 mg/dL (26.5 μmol/L)或前 7 天内血清肌酐较基线升高≥50%(3 个月内最后一次门诊血清肌酐)和/或尿量≤0.5 mL·kg⁻¹·h⁻¹,持续时间≥6 h(B1)。

(2)所有患者的 AKI 严重程度应根据改编的 KDIGO 标准进行分期(B1)。

(3)一旦诊断为 AKI,应评估其原因,并应尽快制订具体措施以防止 AKI 的进展(B1)。

(4)尿液生物标志物可能有助于区分 HRS 和急性肾小管坏死,但目前这些检测仅限于研究中心(B2)。

(5)HRS 的诊断应基于修订后的 ICA 标准(B1)。

7.2 HRS 的管理

推荐意见:

(1)处理肝硬化患者 AKI 的第一步是停止使用肾毒性药物(包括利尿剂、β受体阻滞剂等)和扩容(B1)。

表2 根据ICA共识声明的HRS-AKI诊断标准
Table 2 Diagnostic criteria of HRS-AKI according to the ICA consensus statement

HRS-AKI诊断标准	
肝硬化腹水患者,48 h内血肌酐升高 ≥ 0.3 mg/dL(26.5 μ mol/L)或较基线值(3个月内最后一次门诊血肌酐)升高 $\geq 50\%$ 和/或尿量 ≤ 0.5 mL/kg且持续时间 ≥ 6 h;	
停用利尿剂和白蛋白扩容治疗至少2 d,未达到完全应答或部分应答,白蛋白为每天1 g/kg,每日不超过100 g;	
无休克;	
目前或近期末使用肾毒性药物;	
无肾实质性疾病,如蛋白尿 >500 mg/d、微量血尿(每高倍视野 >50 个红细胞)、尿损伤生物标志物(如可获得)和/或肾超声检查异常	

表3 HRS的分型
Table 3 Classification of HRS

HRS的分型	
HRS-AKI	(1)48 h内血肌酐升高 ≥ 0.3 mg/dL(26.5 μ mol/L)和/或 (2)尿量 ≤ 0.5 mL \cdot kg $^{-1}\cdot$ h $^{-1}$ 且持续时间 ≥ 6 h,或 (3)血肌酐较基线增加 $\geq 50\%$ (3个月内最后一次门诊血肌酐)
HRS-NAKI	
HRS-AKD	(1)eGFR <60 mL \cdot min $^{-1}\cdot$ 1.73 m $^{-2}$,持续时间 <3 个月,无肾实质损伤
HRS-CKD	(2)血肌酐较基线增加 $<50\%$ (3个月内最后一次门诊血肌酐) eGFR <60 mL \cdot min $^{-1}\cdot$ 1.73 m $^{-2}$,持续时间 ≥ 3 个月,无肾实质损伤

(2)对于血清肌酐 >1.5 mg/dL(132.6 μ mol/L)的AKI患者,应使用白蛋白容量替代(A1)。

(3)对于血清肌酐 <1.5 mg/dL(132.6 μ mol/L)的AKI患者,可根据具体情况考虑用白蛋白容量替代(C2)。

(4)所有HRS-AKI患者均应考虑使用血管收缩剂和静脉输注白蛋白治疗(A1)。

(5)血管收缩药物的选择是静脉注射特利加压素,从初始剂量2 mg/d连续输注,最大剂量为12 mg/d,直至AKI逆转(或最长持续时间14 d)。也可以使用单次间断给药,但会增加不良事件的风险(A1)。

(6)在ACLF和HRS-AKI患者中,特利加压素治疗效果优于去甲肾上腺素,应优先使用(B1)。

(7)非ACLF患者,去甲肾上腺素与特利加压素等效。然而,前者的使用需要中心静脉置管及ICU监测(C)。

(8)去甲肾上腺素可用于不耐受或不适合特利加压素治疗的患者(B1)。

(9)米多君和奥曲肽联合用药的疗效低于特利加压素和去甲肾上腺素。应在其他疗法不可用时使用(B1)。

(10)复发的HRS患者可使用血管收缩剂治疗(B1)。

(11)没有足够的证据推荐使用TIPS治疗HRS-AKI(C2)。

(12)没有足够的证据表明AKI患者应早期行肾脏替代疗法,应根据标准适应证决定是否行肾脏替代疗法(C2)。

(13)肝移植是HRS-AKI患者的首选治疗方法(A1)。

8 非选择性 β -受体阻滞剂(non-selective beta-blocker, NSBB)在腹水患者中的应用

推荐意见:

(1)顽固性腹水、SBP或ACLF不是NSBB的禁忌证。但是应避免使用高剂量NSBB(>160 mg/d的普萘洛尔或 >80 mg/d的纳多洛尔)(B1)。

(2)证明严重循环功能障碍的患者(收缩压 <90 mmHg、血清钠 <130 mEq/L或AKI)应停止使用NSBB(B1)。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 朱军源负责文献翻译并撰写论文;程雅玮、刘笑、王清晨、刘晓晨负责文献翻译;主余华、张春清负责指导论文撰写,审校并最后定稿。

参考文献:

- [1] SINGH V, de A, MEHTANI R, et al. Asia-Pacific association for study of liver guidelines on management of ascites in liver disease[J]. Hepatol Int, 2023, 17(4): 792-826. DOI: 10.1007/s12072-023-10536-7.

收稿日期: 2023-09-26; 录用日期: 2023-10-28

本文编辑: 王莹

引证本文: ZHU JY, LIU X, CHENG YW, et al. An excerpt of Asia-Pacific Association for the Study of the Liver guidelines on management of ascites in liver disease (2023) [J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(1): 37-41.

朱军源, 刘笑, 程雅玮, 等.《2023年亚太肝病学会指南:肝病腹水的管理》摘译[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(1): 37-41.