

2023 年亚太肝病学会肝脏疾病腹水管理指南介绍

熊号峰 孙丽莹

【摘要】 亚太肝病学会近期在 Hepatol Int 上在线发表了肝脏疾病腹水管理指南。这份指南为肝脏疾病患者腹水的管理提供了数据为支撑的临床路径,广泛回顾了肝硬化和慢加急性肝衰竭患者的腹水、低钠血症、肝性胸水和肝肾综合症的鉴别诊断、诊断评估和管理。

【关键词】 亚太肝病学会;肝脏疾病;腹水;肝硬化

DOI:10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2023.08.005

亚太肝病学会(APASL)于 2023 年 5 月 26 日在 Hepatol Int 上在线发表了肝脏疾病腹水管理指南。这份指南为肝脏疾病患者腹水的管理提供了数据为支撑的临床路径,广泛回顾了肝硬化和慢加急性肝衰竭(acute on chronic liver failure, ACLF)患者的腹水、低钠血症、肝性胸水(hepatic hydrothorax, HH)和肝肾综合症(hepatorenal syndrome, HRS)的鉴别诊断、诊断评估和管理。本指南推荐意见强度按照证据推荐分级的评估、制订与评价(the grading of recommendations assessment, development and evaluation, GRADE)系统进行分析,包括证据质量等级(高质量 A,中等质量 B,低或者非常低 C)以及推荐等级(强烈推荐 1,弱推荐 2)。现将指南摘译如下供大家参考。

一、介绍

肝硬化患者最常见的失代偿表现是腹水,见于 50% 以上的患者。代偿期肝硬化患者腹水发生率为每年 5%~10%,一旦出现腹水,5 年病死率将增加至 50% 左右。腹水的出现,使患者容易发生细菌感染和 HRS,导致病死率进一步增加。HRS 发生在失代偿期肝硬化自然史的后期,1 年发病率为 18%,5 年发病率为 39%。出现 HRS 后,中位生存期降至 3 个月左右。

肝硬化患者腹水发生是基于两个主要的病理生理事件:门静脉高压以及钠和水潴留。门静脉压力升高诱导内皮一氧化氮合成酶产生一氧化氮(nitric oxide, NO),促进脾动脉血管扩张。门静脉侧支循环将血管扩张因子(如 NO)分流到体循环中,导致外周血管扩张、有效循环血量减少和动脉充盈不足。有效循环血容量减少导致肾血流量减少,引起肾素-血管紧张素-醛固酮系统、交感神经系统和血管阻力系统的激活。最终导致液体积聚,形成腹水和下肢水肿。肾脏灌注的减少是 HRS 发展的主要机制。

二、腹水患者的评估

腹水管理的一个重要方面是确定腹水的病因。虽然最常见的原因是门脉高压,但也需要排除其他原因,如结核病、恶性肿瘤、肾衰竭、心功能衰竭和胰腺疾病。腹水可分为 1 级、2 级

和 3 级。1 级或轻度腹水只能通过超声检测,2 级或中度腹水可通过移动性浊音来确定,3 级或张力性腹水的特点是出现液波震颤。

腹水的实验室分析对于确定新发腹水患者的病因至关重要。腹水蛋白和血清腹水白蛋白梯度(serum ascites albumin gradient, SAAG)是区分门静脉高压性腹水和非门静脉高压性腹水的首选检查。一般来说,肝硬化患者的腹水蛋白较低($< 2.5 \text{ g/dL}$),血清腹水白蛋白梯度(SAAG)升高。门静脉高压性腹水的 SAAG 值 $\geq 1.1 \text{ g/dL}$,其诊断准确率达 97%。心力衰竭和早期 Budd~Chiari 综合征患者也有高 SAAG 腹水($\geq 1.1 \text{ g/dL}$),但是腹水蛋白高($> 2.5 \text{ g/dL}$)。腹水中性粒细胞计数 $> 250 \text{ 个/mm}^3$,表明存在 SBP。对于疑似 SBP 的患者,应将腹水培养液装入血培养瓶中(约 10 mL 腹水)。其他检查如腹水 pH 值、淀粉酶、葡萄糖、胆红素和乳酸脱氢酶不是常规推荐,应根据具体情况而定。对于出现 3 级张力性腹水或呼吸困难的患者,应进行治疗性腹腔穿刺以缓解症状。混合型腹水是指同时存在肝硬化和其他病因,通常与腹膜疾病有关,如腹膜结核或腹膜癌变。大约 5% 的肝硬化患者存在混合型腹水。怀疑有恶性腹水的患者应进行腹水细胞学检查。腹水中的低腺苷脱氨酶(adenosine deaminase, ADA) ($< 40 \text{ IU/L}$)可以排除腹膜结核,其接受者操作特征曲线下面积为 0.98。最近的一项研究表明,在诊断混合型腹水时,腹水胆固醇 $> 45 \text{ mg/dL}$ 的诊断价值高于 SAAG。

推荐意见:

1. 建议对所有有以下情况的患者进行诊断性腹腔穿刺(A1):新发的 2~3 级腹水;腹水进行性加重或出现任何肝硬化主要并发症,包括慢加急性肝衰竭(ACLF);临床怀疑有 SBP;临床怀疑腹水是由非门静脉高压引起的。

2. 对首次出现腹水的患者进行初步实验室评估应包括腹水总蛋白、白蛋白、SAAG 和中性粒细胞计数。对于复发性腹水患者,应常规进行腹水中性粒细胞计数,而其他检查则应根据具体情况而定(A1)。

作者单位:100050 北京 首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心重症肝病科,国家消化系统疾病临床医学研究中心

通信作者:孙丽莹,Email:sunlx@outlook.com

3. 对于怀疑有 SBP 的患者,应在血培养瓶中接种至少 10 mL 腹水,最好在开始抗生素治疗前接种(A1)。

4. 在结核病高发地区,可考虑将腹水 ADA 作为一项初步检查(C1)。

三、门脉高压性腹水的管理

门脉高压性腹水的管理包括一般管理、限制饮食盐分摄入、利尿剂的使用和监测、大量穿刺放液(Large volume paracentesis, LVP)。

(一)一般管理 肝硬化腹水患者通常存在有效循环血量下降,所有加重血液动力学异常的药物都不应该用于门静脉高压性腹水的患者,包括非甾体抗炎药(NSAIDs)、ACE 抑制剂或 ARBs。此外,应避免使用包括氨基糖苷类抗生素在内的肾毒性药物。肝硬化和腹水患者 RAAS 的激活对于维持肾脏灌注至关重要,卡托普利导致肝硬化患者(有腹水和无腹水)的 GFR 明显下降,腹水患者的尿钠明显减少。台湾的一项大型队列研究表明,接受 ACE 抑制剂/ARBs 治疗的肝硬化腹水患者 10 年内终末期肾病的累积发生率为 6.5%。晚期肝硬化腹水患者使用 ACE 抑制剂或 ARBs 可能导致低血压和肾功能障碍。

推荐意见:

5. 肝硬化患者腹水管理中应大力提倡戒酒和病因治疗(如慢性病毒性肝炎的抗病毒药物治疗)(A1)。

6. 腹水患者应避免使用 NSAIDs、ACEI、ARBs 和其他肾毒性药物(B1)。

7. 对于有高血压或其他心脑血管疾病适应证的患者,ACEI 或 ARBs 可以谨慎地用于有 1~2 级腹水的患者(C2)。

(二)限制饮食盐分摄入

不建议没有腹水的患者限制盐分摄入。对于饮食不限钠盐摄入的患者,需要更多的利尿剂才能达到与严格限钠的患者相同的腹水控制效果。严格限钠(<10 mmol/d)会导致低钠血症和利尿剂使用导致的肾功能障碍的发生率更高。限钠饮食可导致每日热量摄入减少 20%。

推荐意见:

8. 对于肝硬化和腹水患者,建议适度限钠(80~120 mmol/d,相当于每天 2~3 g 钠或 5~6.5 g 食盐)(B1)。

9. 应避免极端限制钠摄入(<40 mmol/d),因可能同时导致热量摄入减少(B1)。

(三)利尿剂 仅仅通过限制饮食盐分摄入,只能解决 10% 患者腹水的问题,大多数患者仍需要使用利尿剂。在腹水患者长期治疗中,首选醛固酮拮抗剂和襻利尿剂的组合。研究表明,联合治疗比序贯治疗能更快地控制腹水,同时联合治疗在缓解腹水、降低高钾血症和治疗有效性方面均优于序贯治疗。虽然建议螺内酯的剂量从 100 mg 开始逐渐增加到 400 mg,呋塞米的剂量从 40 mg 开始逐渐增加到 160 mg,但对于新发腹水的亚洲患者来说,从低剂量(50 mg 螺内酯和 20 mg 呋塞米)开始可能是合理的。利尿剂通常在早晨以单次剂量给药,以最大限度地提高依从性和减少夜尿的发生。

对于没有下肢水肿的患者,每天体质量下降不超过 0.5 kg;而存在下肢水肿的患者,每天体质量下降不超过 1 kg。如果体质量下降过快,就有可能出现低血容量、肾功能衰竭和低钠血症。应教育患者在治疗开始后几周内需要每天监测体质量,并需要经常进行生化检查。腹水消退后应尽快将利尿剂减至最低剂量,以保持患者无腹水状态。

大约有 19%~33% 的患者可因利尿剂治疗而发生不良事件。常见的不良反应包括低钾血症、高钾血症、低钠血症、肾功能障碍或肝性脑病。肌肉痉挛在晚期肝硬化中很常见,使用利尿剂往往会加重这种情况。最近的研究表明,使用巴氯芬、甲氧苄啶和牛磺酸,可以使肌肉痉挛得到改善。另外有证据表明,蛋白对治疗肌肉痉挛有一些好处。

推荐意见:

10. 出现 3 级腹水的患者应该每天使用螺内酯(100 mg)和呋塞米(40 mg)联合治疗(A1)。

11. 对于首次出现中度腹水的患者,可以每日单独使用螺内酯或联合使用螺内酯和呋塞米(A1)进行治疗。可以使用较低的起始剂量,即 50 mg 的螺内酯和 20 mg 的呋塞米,以减少不良反应(C2)。

12. 利尿剂剂量应逐渐增加,每隔 3 天调整一次,直到腹水得到有效控制或达到最大耐受剂量(不超过 160 mg 呋塞米或 400 mg 螺内酯)(A1)。

13. 对单独使用螺内酯没有反应的患者,应使用螺内酯和呋塞米联合治疗(C1)。

14. 单独使用螺内酯出现高钾血症的患者,应使用螺内酯和呋塞米(A1)联合治疗。

15. 对于 3 级腹水或对呋塞米反应不佳的患者,可使用托拉塞米(如有)代替呋塞米;但是证据有限(C2)。

16. 一旦腹水得到控制,利尿剂应减至尽可能小的剂量(C1)。

17. 如果患者出现如下并发症,应暂停使用利尿剂(C1):急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)、血清钠<125 mmol/L,血钾<3 mmol/L 或>6 mmol/L,明显的肝性脑病,自发性腹膜炎,出现令人虚弱无力的肌肉痉挛。

(四)大容量穿刺放液(large volume paracentesis, LVP)

LVP(清除大于 5 L 的腹水)被认为是治疗张力性腹水的首选治疗方法。接受 LVP 的患者,需要输注白蛋白(按照每升腹水补充 6~8 g/L 计算)预防腹腔穿刺相关的循环功能紊乱(paracentesis induced circulatory dysfunction, PICD)。建议 20% 白蛋白输注速度为 2 mL/min,其中一半的剂量在穿刺后立即输注,另外一半剂量在穿刺后 6 h 输注。一旦通过 LVP 降低了腹腔内压力,患者就应该开始使用利尿剂,以减少频繁穿刺。一项系统综述报告了高达 2.7% 的患者在穿刺后发生出血事件。与穿刺相关的出血性并发症高危因素包括肾功能衰竭和严重的肝功能障碍,其特点是 MELD 和 CTP 评分高。腹腔穿刺后,有高达 2.3% 的患者会出现腹水渗漏。一旦发生漏液,应让患者在对侧卧位 2 h,以尽可能保持穿刺部位干燥。

推荐意见:

18. 大容量穿刺放液是 3 级腹水患者的首选治疗方法(A1)。

19. LVP 应尽可能在超声引导下进行,以减少不良事件的风险(C2)。

20. 在进行 LVP 时,应静脉补充白蛋白(按照每升腹水补充 6~8 g/L 计算)补充容量(A1)。白蛋白应缓慢输注,最好至少持续 4 h(C2)。

21. 在 LVP 之后,应以尽可能低的剂量继续使用利尿剂,以防止腹水的重新积累(A1)。

四、自发性腹膜炎(spontaneous bacterial peritonitis, SBP)

SBP 是肝硬化患者最常见的细菌感染。亚洲患者中,社区获得性细菌感染占 56%,卫生保健机构相关感染(过去 90 d 内接触过医疗机构)占 24%,院内感染占 20%。常见的 SBP 的临床特征包括:全身炎症反应综合征;腹痛、腹部压痛、呕吐或腹泻等腹膜炎的症状和/或体征;肝硬化急性失代偿或 ACLF。迅速诊断 SBP 是至关重要,诊断每延迟 1 h 患者院内死亡率就会增加约 3.3%。对于出血性腹水患者(定义为腹水红细胞计数 $>10\,000/\text{mm}^3$)应从腹水中性粒细胞计数中减去每 250 个红细胞的 1 个中性粒细胞。有高达 60% 的腹水培养结果是阴性的。有不足 5% 的肝硬化患者存在真菌性腹膜炎,最常见的病原是念珠菌属(白色念珠菌、克鲁斯念珠菌和格拉布拉特念珠菌)、新型隐球菌和曲霉菌。大约 5% 的肝硬化患者可能会发生继发性腹膜炎。这些患者通常表现为腹部局部症状或体征、腹水中性粒细胞计数升高、腹水蛋白升高 ($>1\text{ g/dL}$) 和腹水 LDH 浓度升高 ($>225\text{ mU/mL}$)、腹水葡萄糖低 ($<50\text{ mg/dL}$) 和腹水培养存在多种细菌。

SBP 患者必须尽早开始经验性抗生素治疗。最常见的分离生物体是革兰氏阴性菌(大肠杆菌、肺炎克雷伯菌),其次是革兰氏阳性菌(金黄色葡萄球菌、粪肠球菌和屎肠球菌)。头孢噻肟因其能达到较高的腹水浓度,并且可覆盖 95% 以上从腹水中分离出来的病原体,最初被广泛用于治疗 SBP。多重耐药菌(multidrug resistant, MDR)感染的风险因素包括在过去 3 个月内在卫生保健机构内使用过抗生素和居住在亚洲。在抗生素治疗 48 h 后,建议当患者存在持续的临床症状或体征、器官衰竭或有 MDR/院内获得性感染风险的患者重复进行诊断性穿刺。在革兰氏阳性菌感染的 SBP 高发地区,可以经验性使用万古霉素联合哌拉西林/他唑巴坦或美罗培南进行治疗。当万古霉素耐药肠球菌(vancomycin resistance Enterococci, VRE)高发时,应考虑使用达托霉素、替加环素或利奈唑胺治疗。然而利奈唑胺可导致血小板减少,且晚期肝病者替加环素需要调整剂量。因此,达托霉素是治疗 VRE 的首选方式。尽管替考拉宁对 VRE 也有效,但因其无法在腹水中无法达到有效治疗浓度,不推荐使用。

由于 SBP 有很高的复发率和死亡率,有 SBP 风险的患者必须接受预防性抗生素治疗。一项具有里程碑意义的研究表明,对于腹水蛋白低且有严重肝病[CTP ≥ 9 且血清胆红素 ≥ 3

mg/dL($51.3\text{ }\mu\text{mol/L}$)]或肾功能不全[血清肌酐 $\geq 1.2\text{ mg/dL}$ ($106.1\text{ }\mu\text{mol/L}$), BUN $\geq 25\text{ mg/dL}$, 或血清清 $\leq 130\text{ mEq/L}$]的患者,诺氟沙星可显著降低首次 SBP 发作。近期的一项针对 262 例患者的随机试验中,使用利福昔明的 SBP 复发率只有 3.88%,而使用诺氟沙星则为 14.13%。使用利福昔明还与较低的死亡率有关。

推荐意见:

22. 当腹水中性粒细胞计数 $>250/\text{mm}^3$ (B1) 时,可诊断为 SBP。

23. 诊断 SBP 时不需要进行腹水培养,但在指导抗生素治疗方面是必不可少的。应该在最初的诊断性腹腔穿刺时留取标本(B1)。

24. 对疑似 SBP 的患者,在开始抗生素治疗前也应进行血培养(B1)。

25. 存在细菌性腹水和症状提示存在 SBP 的患者,应接受抗生素治疗(B1)。

26. 对于没有任何症状的细菌性腹水患者,在收到微生物培养报告时应重复进行腹水化验。如果腹水培养持续阳性或腹水中性粒细胞计数 $>250/\text{mm}^3$, 患者应接受抗生素治疗(C1)。

27. 当患者腹水培养中出现多菌种生长、腹水 LDH 浓度高、腹水蛋白浓度高、腹水葡萄糖低或对治疗疗效不佳时,应怀疑继发性细菌性腹膜炎(B1)。

28. 诊断 SBP 后,应尽快开始使用经验性抗生素(B1)。

29. 经验性抗生素治疗应基于评估是否为社区获得性感染、卫生保健机构相关感染还是院内感染,同时应考虑当地抗生素耐药模式和感染的严重程度(A1)。

30. 对于社区获得性 SBP,三代头孢类药物是首选药物(A1)。然而,有些 MDR 高发地区的患者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)。

31. 对于卫生保健机构相关的或院内感染的 SBP,在抗生素耐药性低的地区首选哌拉西林/他唑巴坦,而在抗生素耐药性高的地区则首选碳青霉烯类药物(A1)。

32. 在革兰氏阳性菌感染高发地区,如果 VRE 发生率低,应加用万古霉素。在 VRE 风险增加的地区,应加用达托霉素(A1)。

33. 应根据腹水培养结果来指导抗生素治疗。应根据培养报告尽早停用抗生素(B1)。

34. 临床上没有改善,或有 MDR 病原体感染风险的患者,应在开始经验性抗生素治疗 48 h 后重复进行诊断性穿刺。此外,对于中性粒细胞计数较基线下降少于 25% 的患者,应升级抗生素(C2)。

35. SBP 的抗生素治疗时间应至少为 5~7 d(C1)。

36. 对于有 AKI 高风险的 SBP 患者[血清总胆红素 $>4\text{ mg/dL}$ ($68.4\text{ }\mu\text{mol/L}$) 和/或血清肌酐 $>1\text{ mg/dL}$ ($88.4\text{ }\mu\text{mol/L}$)], 建议静脉输注白蛋白(A1);然而,根据专家共识,所有 SBP 患者都可以考虑使用白蛋白(C2)。

37. 白蛋白的剂量:第1天在诊断后的6 h内应该是1.5 g/kg,第3天是1 g/kg(B1)。虽然证据有限,但也可以使用更低的剂量(C1)。

38. 出现静脉曲张出血的肝硬化患者应接受预防 SBP 治疗(A1)。目前广泛使用的是头孢曲松或头孢噻肟静脉输注,但抗生素的选择应以当地数据为指导(C1)。

39. 肝硬化和低腹水蛋白(< 1.5 g/L)的患者是 SBP 的高危人群(A1)。在这一人群中,有严重肝病[CTP ≥ 9 和血清胆红素 ≥ 3 mg/dL(51.3 μ mol/L)]或肾功能障碍[血清肌酐 ≥ 1.2 mg/dL(106.1 μ mol/L)、BUN ≥ 25 mg/dL或血清 Na ≤ 130 mEq/L]的患者应接受抗生素作为 SBP 一级预防(C1)。

40. SBP 痊愈的患者应长期口服诺氟沙星、环丙沙星或复方新诺明(C1)进行预防 SBP 治疗。

41. 虽然利福昔明作为预防措施很有前途,但在推荐其作为 SBP 预防措施之前还需要更多的证据(C2)。

42. 发生 SBP 并已痊愈的患者应考虑进行肝移植(B1)。

五、难治性腹水

难治性腹水(refractory ascites, RA)是指腹水经治疗后不能消退或药物治疗不能预防腹水早期复发,包括利尿剂抵抗性腹水(限制钠的摄入和应用最大剂量的利尿剂治疗无效的腹水)和利尿剂难治性腹水(因为利尿剂导致的并发症妨碍了有效剂量的使用)。大约5%~10%的肝硬化患者会出现 RA 并导致生存率明显下降,应考虑进行肝移植。

RA 的管理包括限制钠摄入、使用利尿剂、输注白蛋白、大量穿刺放液、经颈静脉肝内门静脉分流术(trans jugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)、自动低流量腹水泵(Alfapump[®])、血管收缩剂、血管加压素受体拮抗剂使用等。

在利尿剂使用达到最大剂量时,进一步增加剂量不会增加利尿效果和消退腹水。因此,对于有利尿剂抗性的腹水患者,应该停止使用利尿剂,以减少并发症的风险。重复的 LVP 在存活率方面与使用利尿剂相当,但在肾功能损害、电解质失衡和血液动力学稳定性方面具有良好的安全性。穿刺术诱发的循环功能障碍(paracentesis induced circulatory dysfunction, PICD)被定义为“腹腔穿刺后第6天,血浆肾素活性增加 $>$ 基线的50%,达到绝对值大于4 ng/(mL·h)”。血管收缩剂如特利加压素、去甲肾上腺素和米多君也被用于预防 PICD。一项荟萃分析表明,白蛋白比其他血浆扩张剂和血管收缩剂更有优势。然而,在 ACLF 患者中,即使是适量的腹腔穿刺(< 5 L)也与 PICD 风险的增加有关,应该给予静脉注射白蛋白以降低风险。

TIPS 在门静脉和肝静脉之间建立一个人工连接,导致门静脉系统减压,降低门静脉压力。大约80%的患者的腹水会在4~6个月内慢慢消失。尽管 TIPS 支架通畅,但12个月后仍有持续腹水的患者应接受 LT 评估。此外,晚期肝硬化患者(MELD > 18 或CTP > 12),在这些患者中 TIPS 是禁忌的,应考虑进行 LT。

Alfapump[®]是一个植入腹壁下的电池供电的泵,通过皮下

导管将腹水吸出并转运至膀胱。该泵有内置的传感器,可以监测腹膜和膀胱的压力,在腹水消失或膀胱充盈时停止泵的操作。该泵每天可清除多达4升腹水。有包裹性腹水、活动性感染或之前手术造成的严重腹腔粘连的患者不适合放置 Alfapump[®]。在两项多中心观察性研究和 RCT 中,使用 Alfapump[®]后 LVP 的数量明显减少,但肾功能障碍的发生率增加。

血管收缩剂已被广泛研究用于 RA。在一项针对26例患者的多中心研究中,将特利加压素加入到白蛋白和利尿剂的组合中,可获得更好的腹水控制和利尿效果。在为 RA 患者常规使用米多君之前,还需要进一步的随机对照试验。最近进行的一项中国多中心双盲随机对照临床试验表明,托伐普坦在控制对常规利尿剂反应不足的肝硬化腹水方面具有优越的疗效。

推荐意见:

43. 对于难治性腹水,应根据 ICA 最新的推荐意见来判断是否存在 AKI(C1)。

44. RA 患者应继续限制饮食盐分摄入(5~6.5 g/d),以减少腹水积聚的速度(C1)。

45. RA 患者应暂停使用利尿剂。在利尿剂难治性腹水患者中,在利尿剂诱导的并发症纠正后,可以从较低剂量开始使用利尿剂(C1)。

46. 重复的 LVP 是 RA 的一线治疗方法(A1)。

47. 在 LVP(> 5 L 腹水)之后开始输注白蛋白(按照每升腹水补充6~8 g/L 计算)以预防 PICD(A1)。

48. 接受适度穿刺放液的 ACLF 患者应按每升腹水6~8 g/L 的速度输注白蛋白(B1)。

49. RA 患者可考虑长期输注白蛋白;但证据有限(C2)。
mm

50. TIPS 可被考虑用于治疗 RA 患者,可作为肝移植的桥梁,或用于符合移植条件的患者(A1)。

51. TIPS 支架的直径最好小于10 mm,以减少 TIPS 后 HE 的发生率(A1)。

52. 在 TIPS 之后,应继续适度限制钠摄入和使用利尿剂,直到腹水消失(B1)。

53. 如果 TIPS 后腹水复发,应考虑支架血栓或狭窄(B1)。

54. 所有 RA 患者都应考虑进行肝移植治疗(A1)。

55. 米多君可用于 RA 患者,对低 MAP 的患者可能特别有益(B1)。

56. 米多君应以5 mg 的剂量开始,每天三次,并根据平均动脉压滴定剂量(C1)。

57. 由于缺乏数据,不能推荐门诊使用特利加压素来控制腹水(C1)。

58. 与标准利尿剂相比,小剂量托伐普坦可用于临床试验中的难治性腹水,可改善腹水控制,并降低不良事件。(B2)

59. 不适合做 TIPS 或 LT 的 RA 患者可以使用 Alfapump[®]。然而,其使用仅限于有经验的中心,并且需要监测以防止感染和肾功能障碍等不良事件(B2)。

六、低钠血症

肝硬化患者的低钠血症是指血清钠水平 < 135 mmol/L,分为轻度($126 \sim 135$ mmol/L)、中度($120 \sim 125$ mmol/L)和重度(< 120 mmol/L),其发病率分别约为 49%、22%和 6%。低钠血症的临床症状包括恶心、头疼、共济失调、嗜睡、肌肉痉挛、头晕等,很少有癫痫发作。肝硬化患者高血容量低钠血症的管理,包括停止使用利尿剂、限制输液、白蛋白、血管加压素受体拮抗剂(Vaptans)以及高渗盐水(很少使用)。

对于稀释性低钠血症的患者,通常会限制液体($1 \sim 1.5$ L/d)以维持液体负平衡。建议有症状或严重低钠血症的患者限制液体,而轻度、无症状的低钠血症患者不需要限制液体。长期输注白蛋白与较低的低钠血症发生率有关。Cárdenas 等对 SALT-1 和 SALT-2 试验的亚组分析表明,使用托伐普坦(tolvaptan)长达 30 d 后,血清钠水平和患者报告的健康状况都得到了改善,而且没有发生明显的不良事件。由于担心 V1A 受体的抑制会导致脾脏血管扩张和静脉曲张出血的风险增加,限制了其使用。在肝硬化患者中使用伐普坦的另一个关注点是美国食品和药物管理局发布的关于有基础肝病使用托伐普坦超过 30 d 的药物安全通报。该通报是对 1 400 例常染色体显性多囊肾病患者研究的结果,其中 3 例患者服用 120 mg/d 的托伐普坦后,AST/ALT 和胆红素水平明显升高。因此,肝硬化患者可以安全地短期(少于 30 d)使用较低剂量的托伐普坦。

高渗盐水应限于有严重症状的低钠血症患者,即伴有癫痫发作、昏迷,或心肺衰竭或预计在几天内进行肝脏移植的患者。对于快速补钠应保持谨慎,因为这容易导致大脑皮层髓鞘溶解症,并且应保持每天钠盐增加量少于 8 mEq/L 的目标。

推荐意见:

60. 低钠血症(血清 Na < 135 mEq/L)与肝硬化患者的发病率和死亡率增加有关(A1)。

61. 虽然大多数肝硬化患者有高血容量性低钠血症,但也应评估低血容量性和等血容量性低钠血症,包括评估甲状腺功能和肾上腺功能(B1)。

62. 对于发生中度~重度或有症状的低钠血症的患者应停止使用利尿剂(C1)。

63. 建议中度~重度或有症状的低钠血症患者将自由水摄入量限制在 < 1 L/d,以防止血清 Na 水平进一步下降(C1)。

64. 静脉注射白蛋白可用于改善血清钠水平;但目前尚缺乏高质量的证据支持(C1)。

65. 托伐普坦应严格限定用于没有肾功能衰竭的高血容量或等血容量的低钠血症患者(B1)。

66. 高渗盐水的短期治疗可用于有症状或严重低钠血症的患者,或计划即将进行 LT 的患者(C2)。

七、肝性胸水

肝性胸水(hepatic hydrothorax, HH)是指门脉高压症患者在没有任何肺部、心脏或者胸膜疾病的情况下出现的胸腔积液。HH 主要是吸气时胸腔内负压通过缺损隔膜将腹膜腔中

腹水抽取至胸膜腔所致。肝硬化中 HH 的患病率为 4%~12%,通常是右侧。17%的患者可出现单侧左侧积液,而双侧 HH 则见于约 10%的患者,少数患者(约 9%)可出现无临床腹水的胸腔积液。肝硬化患者发生 HH 后,生存期减少到 8~12 个月。HH 患者血清~胸膜白蛋白梯度(serum to pleural albumin gradient, SPAG) > 1.1 g/dL,而继发于感染、心衰的胸腔积液、恶性肿瘤或胰腺炎患者的 SPAG ≤ 1.1 g/dL。

治疗 HH 的初始原则与治疗腹水的原则相似。一线治疗是限制盐分摄入和利尿剂。因为存在出血、感染和气胸等并发症,不鼓励使用重复胸腔穿刺治疗 HH。TIPS 是治疗难治性 HH 的一种有效方式,最近对 6 项研究的荟萃分析表明,完全反应为 55.8%,部分反应为 17.6%。晚期肝功能不全(CTP ≥ 10 , MELD > 15)、肌酐升高的患者和 TIPS 后无反应的患者生存率降低,应考虑进行肝移植治疗。

推荐意见:

67. HH 的一线治疗包括限钠和利尿剂(C1)。

68. 对于新发胸腔积液、孤立的左侧胸腔积液、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,应进行诊断性胸腔穿刺(C1)。

69. 对有呼吸困难的患者应进行治疗性胸腔穿刺(C1)。

70. 对于不适合做 TIPS 或 LT 的患者,可根据具体情况选择留置胸腔引流管、化学胸膜剥离术、视频辅助胸腔镜手术(video-assisted thoracoscopic surgery, VATS)或胸腔静脉分流术(C2)。

71. 在没有其他禁忌证的情况下,应考虑使用 TIPS(B1)。

72. 肝移植是难治性肝性胸水患者的可选治疗方式(A1)。

八、肝肾综合征(hepatorenal syndrome, HRS)

失代偿期肝硬化和腹水患者容易发生急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)。住院患者中 AKI 的发生率在 27%~53%之间。AKI 发生与患者 30 d 死亡率增高(29%~44%)。肾前性 AKI 和急性肾小管坏死(acute tubular necrosis, ATN)是肝硬化患者 AKI 的主要原因。肾脏前期 AKI 可能是由于低血容量或 HRS-AKI 造成。败血症、低血容量休克或使用肾毒性药物可导致 ATN。其他肾脏原因如肾小球病和胆汁淤积性肾病较为少见,但仍应考虑。一旦诊断为 AKI,应根据严重程度将患者分为 1 期[血清肌酐上升 ≥ 0.3 mg/dL($26.53 \mu\text{mol/L}$)或比基线上升 1.5~2 倍]、2 期(血清肌酐比基线上升 2~3 倍)或 3 期(血清肌酐比基线上升 > 3 倍或肌酐 > 4 mg/dL 或开始肾脏替代治疗)。

HRS 的管理包括停止使用利尿剂和任何肾毒性药物、白蛋白扩容、血管收缩剂(如特利加压素、去甲肾上腺素和米多君)。特利加压素通常是 HRS 患者的一线药物。它是一种非选择性的血管加压素受体激动剂,可增加肾脏灌注压。特利加压素可使 35%~80%的 HRS 发生逆转。与特利加压素有关的不良事件包括腹痛、腹泻、肠系膜缺血、心律失常、心动过缓、心肌缺血、低钠血症、发绀或皮肤坏死。去甲肾上腺素也被用于治疗 HRS,其起始剂量为 0.5 mg/h,目标是使平均动脉压

(MAP)升高 10 mmHg 或在 4 h 内尿量增加 >200 mL, 剂量以 0.5 mg/h 的速度递增, 每 4 小时一次, 最高为 3 mg/h。

有研究评估了 TIPS 对 HRS 治疗的作用。结果表明, TIPS 组的血清肌酐明显降低, 接受 TIPS 治疗的 HRS-2 患者比 HRS-1 患者的生存率更高。HRS 患者开始接受肾脏替代治疗的最佳时机尚不清楚, 符合标准透析指征(液体超负荷、严重酸中毒、高钾血症、尿毒症)的患者应接受肾脏替代治疗。

推荐意见:

73. AKI 的诊断基于 48 h 内血清肌酐上升 ≥ 0.3 mg/dL (26.5 μ mol/L) 或前 7 d 内血清肌酐较基线(3 个月内最后一次门诊血清肌酐)增加 $\geq 50\%$, 和/或尿量减少至 ≤ 0.5 mL/(kg · h), 持续 ≥ 6 h(B1)。

74. 所有患者 AKI 严重程度分期应根据更新的 KDIGO 标准进行判定(B1)。

75. 一旦诊断为 AKI, 应评估其原因, 并尽快制定具体措施以防止 AKI 的进展(B1)。

76. 尿液中的生物标志物可能有助于区分 HRS 和 ATN, 但目前这些测试仅限于研究中心(B2)。

77. HRS 的诊断应基于修订的 ICA 标准(B1)。

78. 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)和容量补充(B1)。

79. 对于 AKI 和血清肌酐 >1.5 mg/dL (132.6 μ mol/L) 的患者, 应使用白蛋白进行容量补充(A1)。

80. 对于血清肌酐 <1.5 mg/dL (132.6 μ mol/L) 的 AKI, 可根据具体情况考虑用白蛋白进行容量补充(C2)。

81. 所有 HRS-AKI 患者都应考虑使用血管收缩剂和静脉注射白蛋白治疗(A1)。

82. 血管收缩剂的选择是静脉注射特利加压素, 应采取连续输液的方式, 起始剂量每天 2 mg, 最大剂量为 12 mg/d, 直到 AKI 缓解(或最长持续时间 14 d)。也可以使用脉冲剂量, 但与不良事件的风险增加有关(A1)。

83. 对于 ACLF 和 HRS-AKI 患者, 特利加压素优于去甲肾上腺素, 应作为首选(B1)。

84. 对于不存在 ACLF 的患者, 去甲肾上腺素与特利加压素一样有效。然而, 使用去甲肾上腺素需要中心静脉通路和 ICU 监测(C)。

85. 去甲肾上腺素可用于对特利加压素治疗不耐受或不适合的患者(B1)。

86. 米多君和奥曲肽的组合疗效低于特利加压素和去甲肾上腺素。在无法使用优选治疗方案时, 可以考虑使用这种组合进行治疗(B1)。

87. HRS 复发的患者可使用血管收缩剂进行再治疗(B1)。

88. 目前没有足够的证据来推荐使用 TIPS 治疗 HRS-AKI (C2)。

89. 没有足够的证据表明 AKI 患者应及早进行肾脏替代治疗, 应根据标准的适应证来决定是否启动肾脏替代治疗

(C2)。

90. 对于发生 HRS-AKI 的患者, LT 是可以考虑的治疗方法(A1)。

九、 β 受体阻滞剂在腹水中的使用

在肝硬化患者中长期使用非选择性 β 受体阻滞剂 (non-selective beta blockers, NSBBs) 已被证明可以防止失代偿, 主要是减少了腹水的形成。然而, 一旦出现腹水, NSBBs 的安全性就受到了质疑。丹麦一项对 3 500 多例肝硬化和腹水患者的登记表明, 接受普萘洛尔 >160 mg/d 的患者死亡率更高。同样, 卡维地洛 >25 mg/d 与难治性腹水患者的不良后果有关。此外, 难治性腹水和心功能减退的患者(以左心室搏出量指数 <64.1 mL/m²), 如果用 NSBB 治疗, 等待名单上的死亡率更高。因此, 因 β 受体阻滞剂可降低腹水和 SBP 的首发风险, 对发生腹水的患者不应限制其使用。然而, 如果患者出现低血压或 AKI, 应考虑暂时停用 β 受体阻断剂。

推荐意见:

91. 难治性腹水、SBP 或 ACLF 不是 NSBBs 的禁忌证。然而, 应避免使用大剂量的 NSBBs(普萘洛尔 >160 mg/d 或纳多洛尔 >80 mg/d)(B1)。

92. 对于收缩压 <90 mmHg, 血清钠 <130 mEq/L 或 AKI 的严重循环功能障碍患者, 应暂停使用 NSBBs(B1)。

十、未来研究方向

随着代谢相关性脂肪性肝病 (Metabolic associated fatty liver disease, MAFLD) 导致的肝硬化发病率的上升, 一个常见的难题是使用 ACEI 和 ARB 的患者, 虽然这些药物可以降低 GFR, 但它们也会改善纤维化。因此, 迫切需要进行研究来确定哪些患者可获益。另一个证据有限的领域是亚洲人群中利尿剂和白蛋白的最佳剂量。需要在亚洲人群中进行高质量的试验, 以找到白蛋白治疗的最佳/最小剂量、频率和持续时间, 用于预防 LVP、SBP 和 HRS 后的 PICD, 并确定其在败血症、难治性腹水、肝性胸水、CKD、肝硬化心肌病和 ACLF 患者中的作用。随着 MDR 病菌的增加, 诺氟沙星与其他抗生素在 SBP 一级和二级预防中的应用需要进一步研究。另外, 钠-葡萄糖协同转运体 2 (SGLT2) 抑制剂通常用于治疗 2 型糖尿病患者的血糖症, 其对于腹水疗效如何需要进一步研究。目前没有证据表明白蛋白和血管收缩剂在 1a 期 HRS-AKI 患者中的作用。TIPS 对于 HRS-AKI 和肝性胸水的作用需要进一步评估。以上问题均需要进一步研究。

利益冲突声明: 所有作者均声明不存在利益冲突。

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. *Hepatol Int*, 2023, 17(4): 792-826.

(收稿日期: 2023-05-28)

(本文编辑: 钱燕)