

肝硬化腹水的处理

施 健* 谢渭芬#

第二军医大学附属长征医院消化内科(200003)

摘要 腹水的形成是肝硬化进入失代偿期的重要标志之一,往往提示预后不良,易导致多种其他并发症,如低钠血症、肝肾综合征、自发性细菌性腹膜炎(SBP)等。目前已就限盐、利尿、穿刺放腹水、补充白蛋白、抗感染等方面的治疗达成共识。近年来肝硬化腹水处理在很多方面取得了新的进展,如利尿剂和收缩血管活性药物的应用、利福昔明用于预防 SBP、腹腔 α-引流泵、干细胞移植等,但仍有众多问题亟待研究解决。本文结合国内外指南和最新研究证据,重点讨论肝硬化腹水的处理以及相关争议问题。

关键词 腹水; 肝硬化; 自发性细菌性腹膜炎; 治疗

Management of Cirrhotic Ascites SHI Jian, XIE Weifen. Department of Gastroenterology, Changzheng Hospital, the Second Military Medical University, Shanghai (200003)

Correspondence to: XIE Weifen, Email: weifenxie@medmail.com.cn

Abstract Ascites formation represents a hallmark of decompensation of liver cirrhosis and predicts a poor prognosis. Patients with cirrhotic ascites are at high risk of some complications, such as hyponatremia, hepatorenal syndrome and spontaneous bacterial peritonitis (SBP). Currently, there are consensus on treatment with sodium intake restriction, diuresis, paracentesis, albumin supplement, anti-infection and etc. In recent years, some advancements have been achieved, such as aquaretics, vasoactive drugs, prevention of SBP with rifaximin, alfa-pump®, stem cell transplantation and etc., and yet there are still many issues deserved to be researched. This article focused on the management of cirrhotic ascites and related controversies with reference to current international and local guidelines and latest evidences.

Key words Ascites; Liver Cirrhosis; Spontaneous Bacterial Peritonitis; Therapy

腹水(ascites)是肝硬化最常见的并发症之一,也是肝硬化进展至失代偿期的重要标志。约 60% 的患者在发现肝硬化后 10 年内可发生腹水,一旦出现腹水,发生低钠血症、肝肾综合征、自发性细菌性腹膜炎(spontaneous bacterial peritonitis, SBP)等严重并发症的可能性将大大增加,肝硬化腹水患者 1 年病死率约 15%,5 年病死率约 44%^[1]。1996 年国际腹水俱乐部最早制订了《腹水处理共识》,其后世界胃肠病学组织(2001 年)、美国肝病研究协会(2004 年)、欧洲肝脏研究协会(2010 年)先后发布相关指南^[2-3],2017 年中华医学会肝病学分会首次发布《肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南》^[4]。本文结合国内外指南和最新研究证据,重点讨论肝硬化腹水的处理以及相关争议问题。

一、肝硬化腹水的分级和分型

根据腹水量,肝硬化腹水可分为 1 级(少量)、2 级(中量)和 3 级(大量)。根据腹水量、对利尿剂治疗的反应、肾功能和伴随全身疾病的情况,临床上大致将腹水分普通型肝硬化腹水和顽固(难治)性肝硬化腹水。国内外指南推荐的顽固性肝硬化腹水诊断标准基本一致,主要包括以下几点:①强化利尿剂和限盐[螺内酯 400 mg/d 联合呋塞米 160 mg/d 和限钠饮食(4~6 g/d)]治疗至少 1 周无应答。治疗无应答标准:4 d 内平均体质量减轻 < 0.8 kg,且尿钠排出量少于钠摄入量(< 50 mmol/d);4 周内腹水复发,腹水量增加至少 1 级。②出现难以控制的利尿药物相关并发症或不良反应。

对于仅以对最大剂量利尿剂的治疗反应作为顽固性腹水的定义,临床上一直存在争论,国内学者也曾提出顽固性腹水的定义^[4],与国外指南相比,增加了一条诊断标准:间断治疗性放腹水(4~

5 L · d⁻¹ · 次⁻¹)联合白蛋白(20 ~ 40 g/d)2 周无应答。

二、肝硬化腹水的鉴别诊断

腹水本身不是一种疾病,而是多种疾病的重要临床表现,因此判定腹水的病因是进行针对性治疗的基础。据 2003 年国际腹水俱乐部统计,在腹水病因中,肝硬化腹水约占 75%,恶性腹水约占 10%,心血管疾病导致的腹水占 3%,结核性腹膜炎占 2%,胰源性腹水占 1%,其他占 9%。我国缺乏大规模统计资料,但据零星资料分析,病因谱与国外稍有不同,肝硬化仍是最主要的病因,结核性腹水占比高于国外。

传统观点根据腹水总蛋白浓度等可将腹水分为渗出性和漏出性,以鉴别腹水性质。但大宗病例研究发现,肝硬化腹水总蛋白浓度个体差异很大(5 ~ 60 g/L),少数患者腹水总蛋白浓度 ≥ 30 g/L,故采用腹水总蛋白浓度判别腹水性质准确性有限。

近年来,血清-腹水白蛋白梯度(serum-ascites albumin gradient, SAAG)在腹水鉴别诊断中的价值得到肯定。SAAG 是指患者血清白蛋白与腹水白蛋白的差值。SAAG ≥ 11 g/L 提示门静脉高压性腹水, < 11 g/L 提示非门静脉高压性腹水,诊断准确性可达 97%,优于腹水总蛋白浓度等其他参数。需指出的是,SAAG ≥ 11 g/L 并不能排除门静脉高压基础上并发腹水感染或腹腔肿瘤转移,也无助于鉴别门静脉高压的病因。在临床实践中,腹水总蛋白浓度与 SAAG 相结合可能更有助于其鉴别诊断。

三、肝硬化腹水的治疗

肝硬化腹水的治疗为一漫长而复杂的过程,目前常用的腹水治疗方法包括限盐、利尿、穿刺引流、补充白蛋白、腹水浓缩回输等。如合并感染,应同时予抗感染治疗。现阶段,适度限盐、利尿、穿刺引流等作为腹水的常规治疗方案已得到明确,大量放腹水后应适当补充白蛋白、经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)可用于顽固性腹水的治疗亦已形成共识。

1. 治疗原则:肝硬化腹水的治疗目的是基本消除腹水,同时改善症状,提高患者生活质量,延长生存期。肝硬化腹水的治疗分为三线。①一线治疗:包括病因治疗、适度限盐(4 ~ 6 g/d)和应用利尿剂[螺内酯和(或)呋塞米],同时避免应用肾毒性药物。②二线治疗:包括合理应用收缩血管活性药物

和其他利尿剂,如特利加压素、盐酸米多君、托伐普坦等,大量放腹水和补充人血白蛋白,TIPS,以及停用非甾体消炎药和扩血管活性药物。③三线治疗:包括腹水浓缩回输或肾脏替代治疗、腹腔 α-引流泵、肝移植等。

2. 一般治疗:有学者认为直立体位可加重肝硬化腹水患者的体内水钠潴留并损害肾脏灌注和钠的排泄。一项仅纳入 6 例肝硬化腹水患者和 6 例充血性心力衰竭患者的随机对照临床研究^[5]表明,与站立正常活动相比,卧床休息可改善患者对利尿剂的反应。因此,卧床休息可能有利于肝硬化腹水的治疗,但尚缺乏一定规模的随机对照研究证据。还有学者比较了头低位卧位姿势对肝硬化患者血流动力学、钠和激素平衡的影响,发现该体位与平卧位相比并无区别^[6]。目前尚无临床试验观察限水的疗效。一般认为,除非患者出现严重稀释性低钠血症,否则无需限制水的摄入。如血清钠低于 120 ~ 125 mmol/L,应适当限水。

水钠潴留是肝硬化患者腹水形成的重要环节,通常认为限钠有利于改善钠潴留,因此长期以来限钠一直作为肝硬化腹水的一线治疗方案。据统计,限制饮食中盐的摄入约能使 10% ~ 20% 的肝硬化腹水患者得到改善,特别是初发型腹水患者的水钠潴留。有学者总结了 3 项随机对照临床试验,结果表明不限钠饮食虽可改善食欲,减少低钠血症,但腹水消退困难。目前尚无证据表明预防性限盐可使从未出现腹水的肝硬化患者获益,因而不推荐对这部分患者预防性限盐。

关于限钠程度对腹水吸收的影响,目前尚无明确结论。有研究认为,120 mmol/d(2 700 mg/d)和 50 mmol/d(1 100 mg/d)的不同限钠方案对肝硬化腹水的疗效没有差异。饮食钠限制至 22 mmol/d(500 mg/d)尽管可缩短腹水控制时间,但利尿剂诱发肾功能损害和低钠血症的发生率明显增加。因此,通常认为适度限钠(80 ~ 120 mmol/d 钠或 4.6 ~ 6.9 g/d 盐)对肝硬化腹水患者是必要的,但过度限钠反而有导致营养不良的潜在风险,并不可取。目前主张适度限钠(80 ~ 120 mmol/d 钠或 4.6 ~ 6.9 g/d 盐)配合利尿剂治疗。对于中国人而言,每日不加盐饮食的含钠量约 40 ~ 50 mmol(约相当于钠 1 g 或盐 2.5 g),80 ~ 100 mmol/d 的钠摄入量相当于每日烹调食物中加食盐 2 ~ 3 g 或酱油 10 ~

15 mL。

尽管国内外有少数学者提出,肝硬化腹水患者无需限制钠的摄入,国内有学者甚至主张应适度补钠,以减少低钠血症的发生,促进腹水吸收^[7]。但这些研究多为个人经验总结,缺乏高质量随机对照研究,循证医学证据级别低,不宜作为临床常规^[8]。

3. 利尿治疗

①常规利尿剂:利尿治疗一直是肝硬化腹水的一线治疗措施,大规模多中心临床对照研究早已证实限钠和规范的利尿治疗[螺内酯和(或)呋塞米]可使 90% 肝硬化患者的腹水控制在可接受水平。近数十年来,螺内酯和(或)呋塞米一直是国外各种腹水治疗指南或共识意见首先推荐的利尿方案,充分说明了此方案在肝硬化腹水治疗中的重要地位。但关于肝硬化腹水患者呋塞米、螺内酯的使用剂量和疗程均缺乏随机对照研究,如何选择利尿药物及其剂量仍以经验性为主^[9]。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。如患者对螺内酯不敏感或出现高钾血症,可加用呋塞米,推荐起始剂量 20~40 mg/d,每 3~5 d 增加 20~40 mg,常规用量上限为 80 mg/d,最大剂量可达 160 mg/d。该用法可基本保持血钾稳定。由于分次服用可能会增加夜尿量,降低服药依从性,因此推荐早晨顿服。

虽然近年来有一些新的利尿剂应用于临床,但目前尚无其他利尿剂能动摇螺内酯和(或)呋塞米治疗方案的地位。有数项小规模回顾性研究和随机对照试验以新一代高效髓祥利尿剂托拉塞米代替呋塞米治疗肝硬化腹水,发现托拉塞米 24 h 利尿作用和最大利尿作用均显著优于呋塞米,对血钾影响更小;对于经足量利尿剂治疗无效的肝硬化腹水患者,托拉塞米疗效更佳。但托拉塞米治疗肝硬化腹水的临床研究还不是很多,国内外肝硬化腹水诊疗指南均未推荐托拉塞米,其疗效和安全性有待更多大规模临床研究证实。

②利尿剂(aquaretics):利尿剂是一类选择性促进水排泄而不影响尿钠排泄的药物,与经典利尿剂相比,不易出现严重低钠血症等不良反应。托伐普坦是目前惟一推荐用于肝硬化低钠血症治疗的利尿剂。随机双盲安慰剂对照临床试验发现,低钠血症肝硬化患者服用托伐普坦 30 d 后,腹水和低钠血

症均有所改善^[10-11],开放延续试验显示长期治疗安全有效。目前托伐普坦已被美国食品和药品管理局(FDA)和中国国家食品药品监督管理局(SFDA)批准用于肝硬化低钠血症的治疗。托伐普坦不仅能有效纠正肝硬化低钠血症,而且能减轻低钠导致的脑水肿,改善认知功能,提高生活质量^[12]。目前临床应用托伐普坦治疗肝硬化腹水最长达 6 个月,结果显示 6 个月后体质量仍低于服药前,肝功能和电解质不受影响,也没有高钠血症发生^[13]。需指出的是,托伐普坦虽可迅速、有效地促进水排泄并提高血钠水平,但其疗效持续时间较短,停药一周后即再次出现低钠,不能提高肝硬化腹水患者的远期生存率。

一项为期 3 年、纳入约 1 400 例常染色体显性多囊肾病(ADPKD)患者的多中心双盲随机安慰剂对照试验中,有 3 例使用托伐普坦治疗者出现血清 ALT 显著升高[>3 倍正常上限(ULN)],伴血清总胆红素升高(>2 倍 ULN)^[14],2013 年美国 FDA 据此发布了托伐普坦的肝损伤潜在风险警告^[15]。然而进一步分析显示,托伐普坦相关肝损伤可能仅发生于 ADPKD 患者,其他包括肝硬化、心力衰竭、低钠血症患者使用托伐普坦后并没有肝损伤倾向^[16]。考虑到目前临床上尚缺乏有效治疗低钠血症的药物,且我国 SFDA 未禁止其用于肝硬化患者,故仍可考虑短暂使用托伐普坦,但使用过程中须注意其肝损伤风险。

4. 穿刺腹腔放液:穿刺放腹水作为大量腹水的治疗方法已有较长历史,长期临床实践早已证实穿刺放腹水安全、有效。多项随机对照研究报告,在肝硬化患者中,一次性穿刺放腹水较单独利尿剂治疗可显著加快腹水消除,减少并发症,缩短住院时间,出血等并发症发生率低,是一种较为安全的治疗方法。对于一次性大量穿刺放腹水(large volume paracentesis, LVP)与反复多次放腹水孰优孰劣曾经存在争议,后经多项随机对照研究证实两者疗效相当,因此目前 LVP 被推荐为大量肝硬化腹水的一线治疗方案。

LVP 易引起穿刺术后循环功能障碍(post-paracentesis circulatory dysfunction, PPCD),目前国内指南均推荐 LVP 超过 5 L 时应适当补充白蛋白(6~8 g/L 腹水),不足 5 L 则无需补充。多项随机对照研究证实,LVP 后补充白蛋白可减少肾损害和

低钠血症的发生,预防并发症出现。虽然国内外早已对 LVP 后补充白蛋白达成共识,但对具体补充剂量并无定论。有临床研究^[17]报道,LVP 即将结束时补充人血白蛋白 8 g/L 腹水或减半剂量 4 g/L 腹水,PPCD 发生率相似。此项研究在国内指南中亦有提及,故在白蛋白不易获得的情况下,可考虑减半剂量补充白蛋白。

由于白蛋白来源少、价格昂贵,国内外学者一直致力于寻找其替代品。近年来多项研究比较了白蛋白与右旋糖酐 70、聚明胶肽等扩容剂的疗效。一次性放腹水量大于 5 L 时,白蛋白较其他扩容剂更为有效,可明显降低 PPCD 发生率;与人造扩容剂相比,LVP 后使用白蛋白能预防肝硬化相关并发症,同时显著减少住院费用,有更高的性价比^[18-19]。此外,有报道指出人造扩容剂可显著激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统,可能加重肝硬化患者的水钠潴留。鉴于以上原因,目前各指南均未推荐。在没有更多证据证实人造扩容剂的有效性和安全性之前,白蛋白仍是肝硬化患者治疗性穿刺放腹水后的最佳选择。

白蛋白能有效帮助腹水吸收,长期输注白蛋白还能显著提高利尿剂疗效,缩短住院时间,降低腹水复发率。有研究^[20]发现初发肝硬化腹水患者长期输注白蛋白,生存期平均延长达 16 个月。虽然这些研究提示长期输注白蛋白益处众多,但是价格高昂严重限制其作为常规治疗的可行性,故目前并未推荐长期输注白蛋白用于腹水治疗。

5. 收缩血管活性药物:内脏血管扩张是肝硬化腹水,尤其是顽固性腹水、肝肾综合征或 PPCD 发生的关键因素之一^[21]。因此,理论上收缩血管活性药物可防治顽固性腹水和 PPCD。多项随机对照研究^[22-23]比较了特利加压素(2~4 mg/d)与白蛋白预防 PPCD 的疗效,结果显示两者效果相似。另有文献报道,肾功能正常且经大剂量利尿剂和白蛋白治疗无效的顽固性肝硬化腹水患者,61.5% 对加用特利加压素(2~4 mg/d)产生完全应答,约 23% 腹水评分减少至少 2 分^[24]。

盐酸米多君(midodrine)为 α_1 受体激动剂,常用于治疗低血压,可增加顽固性肝硬化腹水患者的 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^[25]。一项纳入顽固性或复发性腹水患者的随机对照试验显示,在标准治疗基础上加服米

多君(7.5 mg/次,每日 3 次)能显著增加尿量、尿钠排泄和平均动脉压,控制腹水,提高患者生存率^[26]。最近有研究^[27]报道,顽固性或复发性肝硬化腹水患者在标准治疗基础上联合米多君和托伐普坦治疗可迅速控制腹水,效果优于米多君或托伐普坦单药联合标准治疗。因此,在利尿剂基础上联合米多君可提高顽固性腹水的治疗效果。

6. TIPS:TIPS 可有效降低门静脉压力,促进尿钠排泄,改善肾功能,促进腹水回收。早期研究集中于比较 TIPS 与 LVP 对肝硬化腹水复发的疗效,多项随机对照研究和 meta 分析显示,顽固性肝硬化腹水患者 TIPS 术后复发率较 LVP 显著降低,但肝性脑病发生率显著上升^[28-29]。除门体分流致肝性脑病外,TIPS 的主要缺陷还包括支架再堵塞。所以目前 TIPS 仅被推荐为肝硬化腹水的二线疗法,而且适应证的把握较为严格。

TIPS 能否延长顽固性肝硬化腹水患者的生存期一直存有争议,各研究报告不一。多项 meta 分析认为 TIPS 与 LVP 治疗组生存率无明显差异,但亦有 meta 分析报道 TIPS 有延长肝肾功能较好患者生存时间的趋势^[30]。另有 meta 分析显示 TIPS 可延长无肝移植生存期^[31]。总之,目前还没有足够令人信服的研究证据支持 TIPS 能延长生存期的结论。

7. 腹腔 α -引流泵以及其他疗法:腹腔 α -引流泵是一种自动化腹水引流泵系统,通过腹腔隧道 PleurX™ 引流导管将腹水回输至膀胱,通过正常排尿消除腹水。目前仅有的一项随机对照临床研究^[32]显示,腹腔 α -引流泵可显著减少顽固性肝硬化腹水患者行 LVP 的频次,明显提高患者生活质量,尽管不良事件发生率有所上升,但并不影响生存期。该技术最大的优势是患者可自主控制引流次数和引流量,但尚缺乏大规模临床研究,其安全性有待进一步评估,治疗费用也很高。

其他一些方法,如腹水超滤或浓缩后回输、腹腔-静脉分流、肾脏替代治疗既往也曾有报道,但由于操作复杂、并发症、疗效等多方面的问题,目前临床应用较少。

8. 肝移植和干细胞移植:所有 Child-Pugh C 级肝硬化腹水患者均可考虑肝移植治疗,尤其是出现顽固性腹水、伴低钠血症或 SBP 的患者应优先考虑肝移植。在患者等待肝移植的过程中,对收缩血管

活性药物治疗有应答者有可能延缓进行肝移植的时间^[33]。

近年来,干细胞移植作为促进肝功能恢复的一项新技术,为失代偿期肝硬化患者提供了一种新的治疗选择^[34]。虽然多数研究显示干细胞移植短期内可有效改善失代偿期肝硬化患者的肝功能状况,减少腹水,降低 Child-Pugh 分级和 MELD 评分,提高短期生存率^[35],但干细胞移植治疗终末期肝病还有许多问题有待进一步解决。首先,目前一般认为现有的干细胞移植技术中,干细胞并非主要通过定植于肝脏发挥作用,而是通过改变肝脏局部微环境改善肝功能,其远期疗效有待进一步观察。其次,关于不同来源干细胞针对不同病因肝硬化的适用范围,还需进一步开展高质量临床研究。第三,作为细胞移植技术,干细胞的获取需经分离、培养、扩增等环节,部分可能还需诱导分化,这些过程如何进行质控、如何确保安全性,目前尚无统一标准,细胞移植的途径、数量、疗程等也有待进一步明确。因此,目前国内外指南均未推荐干细胞移植常规用于治疗失代偿期肝硬化。

四、SBP 的诊断和治疗

SBP 是指无腹腔脏器穿孔、炎症而发生的急性腹膜细菌性感染,15% ~ 26% 的肝硬化腹水患者可发生 SBP。SBP 的诊断主要依赖于腹水实验室检查,腹水中性粒细胞计数是最重要的指标,目前以腹水中性粒细胞计数 $\geq 250/\text{mm}^3$ 为 SBP 诊断标准,或腹水细菌培养阳性,或降钙素原 $> 0.5 \text{ ng/mL}$ 。抗感染治疗是 SBP 最重要的治疗手段之一。对于肝硬化并发 SBP 患者,一旦诊断经典 SBP 或细菌培养阴性的白细胞性腹水,应立即予经验性抗菌药物治疗,对 SBP 高危患者预防性使用抗菌药物目前也已形成共识。

SBP 最常见的致病菌为革兰阴性需氧菌,因此经验性用药首选在腹水中浓度较高的第三代头孢菌素,如头孢噻肟。研究表明头孢噻肟可控制 77% ~ 98% 的感染,其他常用药物包括阿莫西林/克拉维酸、诺氟沙星、氧氟沙星等。鉴于 SBP 预后较差,国内外对 SBP 高风险患者应使用抗菌药物预防 SBP 发生早已达成共识。多项研究证实预防性应用抗菌药物可显著降低重症肝病患者的 SBP 发生率,延长生存期^[36-37]。但值得注意的是,由于喹诺酮类、 β -内酰胺类等广谱抗菌药物的广泛使用,近年来

SBP 的细菌谱发生了明显变化,革兰阳性菌和产超广谱 β -内酰胺酶的耐药肠杆菌明显增多。为减少耐药菌产生,目前将预防性使用抗菌药物严格限制于以下指征:急性消化道出血;有 SBP 史;腹水总蛋白较低 ($< 15 \text{ g/L}$) 且伴有肾功能损害 [肌酐 $\geq 1.2 \text{ mg/dL}$ ($1 \text{ mg/dL} = 88.402 \mu\text{mol/L}$)、尿素氮 $\geq 25 \text{ mg/dL}$ ($1 \text{ mg/dL} = 0.357 \text{ mmol/L}$) 或血清钠 $\leq 130 \text{ mmol/L}$] 或严重肝功能损害 [Child-Pugh 评分 ≥ 9 且总胆红素 $\geq 3 \text{ mg/dL}$ ($1 \text{ mg/dL} = 17.1 \mu\text{mol/L}$)]。尽管多数研究认为长期服用抗菌药物有助于预防 SBP,但目前对抗菌药物的使用疗程尚未达成一致意见,已报道的研究中抗菌药物使用时间从数天至 6 个月不等。此外,长期服用抗菌药物很可能导致耐药菌株定植和感染,对其安全性须予密切关注。

利福昔明 (rifaximin) 是利福霉素的衍生物,几乎不被肠道吸收,可广谱、强效地抑制肠道内细菌生长,减少肝硬化患者内毒素血症的发生并改善其血流动力学^[38],目前已被国内外批准用于预防和治疗肝性脑病。近年来,利福昔明被尝试用于预防 SBP,多项随机对照研究和 meta 分析显示其可有效预防肝硬化腹水患者发生 SBP,效果优于广谱抗菌药物^[39-40]。

国内外指南均推荐肝硬化 SBP 患者在抗感染治疗的同时联合输注人血白蛋白。研究^[41]发现肝硬化 SBP 患者使用头孢噻肟后 6 h 内和第 3 d 加用人血白蛋白 1.5 g/kg 和 1.0 g/kg,病死率较单用头孢噻肟明显下降,并能有效降低肝硬化并发症发生率。一项 meta 分析显示,与单纯抗感染治疗相比,抗感染治疗联合白蛋白可预防急性肾损伤,降低死亡率^[42]。

五、结语

肝硬化腹水的治疗非常复杂,虽然近年来在很多方面取得了新的进展,对很多治疗方案也已形成共识,但仍有众多问题和争议亟待研究解决,如利尿剂、收缩血管活性药物、人血白蛋白的剂量和疗程,新型利尿药物的远期疗效和安全性,腹腔 α -引流泵的远期疗效和安全性,不同来源干细胞移植的适用范围和远期疗效,肠道微生态调节对肝硬化腹水的作用等。对于肝硬化腹水的治疗,应首先针对肝硬化疾病本身,同时结合全身状况进行综合考量,制订个体化治疗方案,以延长患者生存期,提高

生活质量。

参考文献

- Planas R, Montoliu S, Ballesté B, et al. Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006, 4 (11): 1385-1394
- Runyon BA; AASLD. 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.
- 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.
- 中华医学会肝病学会;徐小元,段钟平. 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.
- Ring-Larsen H, Henriksen JH, Wilken C, et al. Diuretic treatment in decompensated cirrhosis and congestive heart failure: effect of posture[J]. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1986, 292 (6532): 1351-1353.
- Colle I, Schoors D, Van Vlierberghe H, et al. Influence of posture on haemodynamics, sodium and hormonal homeostasis in cirrhotic patients with and without ascites [J]. *Acta Gastroenterol Belg*, 2003, 66 (3): 206-212.
- 刘建军,吴晓英. 重新认识与评价肝硬化腹水的几个问题[J]. *中华消化杂志*, 2007, 27 (5): 330-331.
- 曾欣,林勇,谢渭芬. 关于肝硬化腹水治疗中“限钠”之我见[J]. *中华消化杂志*, 2007, 27 (5): 331-333.
- Bernardi M. Optimum use of diuretics in managing ascites in patients with cirrhosis[J]. *Gut*, 2010, 59 (1): 10-11.
- Schrier RW, Gross P, Gheorghide M, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355 (20): 2099-2112.
- Cárdenas A, Ginès P, Marotta P, et al. Tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in the treatment of hyponatremia in cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2012, 56 (3): 571-578.
- Ahluwalia V, Heuman DM, Feldman G, et al. Correction of hyponatraemia improves cognition, quality of life, and brain oedema in cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2015, 62 (1): 75-82.
- Kogiso T, Tokushige K, Hashimoto E, et al. Safety and efficacy of long-term tolvaptan therapy for decompensated liver cirrhosis [J]. *Hepatol Res*, 2016, 46 (3): E194-E200.
- Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al; TEMPO 3:4 Trial Investigators. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367 (25): 2407-2418.
- U. S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA limits duration and usage of Samsca (tolvaptan) due to possible liver injury leading to organ transplant or death [R/OL]. U. S. Food and Drug Administration, 2013 [2018-03-07]. <https://www.fda.gov/Drugs/drugsafety/ucm350062>.
- 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.
- 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.
- 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.
- Moreau R, Valla DC, Durand-Zaleski I, et al. Comparison of outcome in patients with cirrhosis and ascites following treatment with albumin or a synthetic colloid: a randomised controlled pilot trial [J]. *Liver Int*, 2006, 26 (1): 46-54.
- Romanelli RG, La Villa G, Barletta G, et al. Long-term albumin infusion improves survival in patients with cirrhosis and ascites: an unblinded randomized trial [J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12 (9): 1403-1407.
- 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.
- Moreau R, Asselah T, Condat B, et al. Comparison of the effect of terlipressin and albumin on arterial blood volume in patients with cirrhosis and tense ascites treated by paracentesis: a randomised pilot study [J]. *Gut*, 2002, 50 (1): 90-94.
- Singh V, Kumar R, Nain CK, et al. Terlipressin versus albumin in paracentesis-induced circulatory dysfunction in

- cirrhosis; a randomized study[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2006, 21 (1 Pt 2): 303-307.
- 24 Fimiani B, Guardia DD, Puoti C, et al. The use of terlipressin in cirrhotic patients with refractory ascites and normal renal function; a multicentric study [J]. *Eur J Intern Med*, 2011, 22 (6): 587-590.
- 25 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.
- 26 Singh V, Dhungana SP, Singh B, et al. Midodrine in patients with cirrhosis and refractory or recurrent ascites; a randomized pilot study [J]. *J Hepatol*, 2012, 56 (2): 348-354.
- 27 Rai N, Singh B, Singh A, et al. Midodrine and tolvaptan in patients with cirrhosis and refractory or recurrent ascites; a randomised pilot study [J]. *Liver Int*, 2017, 37 (3): 406-414.
- 28 Saab S, Nieto JM, Lewis SK, et al. TIPS versus paracentesis for cirrhotic patients with refractory ascites [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006 (4): CD004889.
- 29 Salerno F, Cammà C, Enea M, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis of individual patient data [J]. *Gastroenterology*, 2007, 133 (3): 825-834.
- 30 Chen RP, Zhu Ge XJ, Huang ZM, et al. Prophylactic use of transjugular intrahepatic portosystemic shunt aids in the treatment of refractory ascites: metaregression and trial sequential meta-analysis [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2014, 48 (3): 290-299.
- 31 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.
- 32 Bureau C, Adebayo D, Chalret de Rieu M, et al. Alfapump[®] system vs. large volume paracentesis for refractory ascites; A multicenter randomized controlled study [J]. *J Hepatol*, 2017, 67 (5): 940-949.
- 33 Boyer TD, Sanyal AJ, Wong F, et al; REVERSE Study Investigators. 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. e2.
- 34 中华医学会医学工程学分会干细胞工程专业学组. 干细胞移植规范化治疗失代偿期肝硬化的专家共识 [J/CD]. *中华细胞与干细胞杂志(电子版)*, 2014, 4 (4): 222-226.
- 35 Zekri AR, Salama H, Medhat E, et al. The impact of repeated autologous infusion of haematopoietic stem cells in patients with liver insufficiency [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2015, 6: 118.
- 36 Terg R, Fassio E, Guevara M, et al. Ciprofloxacin in primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a randomized, placebo-controlled study [J]. *J Hepatol*, 2008, 48 (5): 774-779.
- 37 Saab S, Hernandez JC, Chi AC, et al. Oral antibiotic prophylaxis reduces spontaneous bacterial peritonitis occurrence and improves short-term survival in cirrhosis; a meta-analysis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104 (4): 993-1001; quiz 1002.
- 38 Zeng X, Tang XJ, Sheng X, et al. Does low-dose rifaximin ameliorate endotoxemia in patients with liver cirrhosis; a prospective study [J]. *J Dig Dis*, 2015, 16 (11): 665-674.
- 39 Goel A, Rahim U, Nguyen LH, et al. Systematic review with meta-analysis: rifaximin for the prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017, 46 (11-12): 1029-1036.
- 40 Kamal F, Khan MA, Khan Z, et al. Rifaximin for the prevention of spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome in cirrhosis; a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 29 (10): 1109-1117.
- 41 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.
- 42 Salerno F, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin infusion improves outcomes of patients with spontaneous bacterial peritonitis; a meta-analysis of randomized trials [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013, 11 (2): 123-130. e1.

(2018-03-07 收稿)