

# 肝肾综合征研究进展

熊号峰, 刘景院 (首都医科大学附属北京地坛医院 重症医学科, 北京 100015)

**摘要:** 肝肾综合征 (hepatorenal syndrome, HRS) 是发生在肝硬化腹水、急性肝衰竭或酒精性肝炎患者的一种严重并发症。主要发病机制为外周和内脏动脉舒张、心排量下降以及肾脏动脉收缩。国际腹水俱乐部 (International Club of Ascites, ICA) 在2015年制定了肝肾综合征-急性肾功能损伤诊断标准, 为肝肾综合征的早期诊断和早期干预提供了新的临床路径。目前研究表明, 特利加压素和白蛋白为标准治疗方案, 去甲肾上腺素联合白蛋白为次选方案。预防感染及避免使用肾毒性药物等可以预防HRS的发生。

**关键词:** 肝肾综合征; 肝硬化; 肝功能衰竭, 急性; 肾功能损伤, 急性; 研究进展

## Research progress on hepatorenal syndrome

XIONG Hao-feng, LIU Jing-yuan (*Intensive Care Unit, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China*)

**Abstract:** Hepatorenal syndrome is a serious complication which occurs in patients with cirrhosis, acute liver failure or alcoholic hepatitis. The main pathogenesis is peripheral and visceral arteries, decreased cardiac output and renal arteries. International Club of Ascites (ICA) has developed the diagnostic criteria for hepatorenal syndrome-acute renal injury in 2015, which provided a new clinical pathway for early diagnosis and intervention. Recent studies showed that terlipressin and albumin is the standard treatment regimen and norepinephrine combined with albumin is the second best solution. To prevent infection and avoid the use of nephrotoxic drugs can prevent the occurrence of HRS.

**Key words:** Hepatorenal syndrome; Cirrhosis; Liver failure, acute; Renal injury, acute; Research progress

肝肾综合征 (hepatorenal syndrome, HRS) 是发生在重症肝病如肝硬化合并腹水、急性肝衰竭和酒精性肝炎患者中以肾功能损伤为主要表现的一种严重并发症<sup>[1]</sup>。近年来随着对HRS研究的深入, 从发病机制到治疗均取得了较大进展, 国际腹水俱乐部 (International Club of Ascites, ICA) 提出了急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 的概念, 在此基础上修订了HRS的诊断标准和治疗指南<sup>[2]</sup>。有研究表明, 肝肾综合征诊断标准的修订可能对其发病率增加有一定影响, 同时肝肾综合征管理原则变化也可能有助于降低病死率<sup>[3]</sup>。本文特对HRS的最新研究进展进行综述。

## 1 肝肾综合征的流行病学

HRS发病率尚未明确, 35%~40%终末期肝病合并腹水的患者最终可能发生HRS<sup>[4]</sup>。在一项肝硬化合并腹水患者的大样本随访研究中, 1年和5年HRS的发生率分别为18%和39%<sup>[5]</sup>。HRS的危险因

素包括静脉曲张出血、门脉高压症和自发性腹膜炎导致的脓毒症, 同时存在心功能不全的患者是发生HRS的高危人群<sup>[6]</sup>。

## 2 肝肾综合征的诊断标准

国际腹水俱乐部等国际组织相继制定和更新了HRS的相关指南<sup>[7-10]</sup>, 目前最新的是2015年ICA制定的HRS指南<sup>[2]</sup>, 该指南的潜在优势在于使I型HRS患者能够得到早期治疗, 从而获得更好的疗效。

**2.1 2015年ICA制定的HRS诊断标准** 2015年ICA新制定的肝硬化HRS-AKI诊断标准<sup>[2]</sup>具体如下: ①肝硬化和腹水诊断明确; ②符合ICA-AKI诊断标准 (表1); ③停用利尿剂并输注白蛋白 (1 g/kg) 两天无效; ④无休克; ⑤目前或近期未使用肾毒性药物; ⑥无蛋白尿 (尿蛋白 $\leq$  500 mg/d)、无微量血尿 ( $\leq$  50红细胞/高倍视野), 肾脏超声检查正常。

近年来发现的尿液生物标志物如中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白和肾损伤因子-1等对肝硬化患者AKI的鉴别诊断可能有帮助, 但有待进一步研究证实<sup>[9-11]</sup>。

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2017.01.001

基金项目: 北京市医管局市属医院科研培育计划 (PX2017019); 国家“十二五”科技重大专项 (2012ZX10004301-002)

通讯作者: 刘景院 Email: dtyyicu@outlook.com

表 1 ICA-AKI 关于肝硬化患者 AKI 的诊断和管理的新定义

项目	定义
SCr基线值	过去3个月内可以获得的最近期的SCr值可作为SCr基线值
AKI定义	SCr水平在48小时内升高 $\geq 0.3$ mg/dl (26.5 $\mu$ mol/L)；在前7天内SCr水平比基线值(确定或推测)升高 $\geq 50\%$
AKI分期	
1期	SCr升高 $\geq 0.3$ mg/dl (26.5 $\mu$ mol/L)，或SCr升高至1.5~2.0倍基线值
2期	SCr升高 $> 2.0\sim 3.0$ 倍基线值
3期	SCr升高至 $> 3.0$ 倍基线值，或SCr升高 $\geq 4.0$ mg/dl (353.6 $\mu$ mol/L)并且急性升高 $\geq 0.3$ mg/dl (26.5 $\mu$ mol/L)，或开始肾脏替代治疗

2.2 肝肾综合征的分型 既往将HRS分为两型：1型是快速进展性的肾脏功能衰竭，特点是两周内肌酐水平成倍升高，达到2.5 mg/dl以上或肌酐清除率下降一半至20 ml/min以下；2型HRS则表现为稳定、缓慢进展的中度肾衰竭，特点是肌酐大于1.5 mg/dl，常存在难治性腹水<sup>[1]</sup>。

在HRS-AKI标准推出后，弱化了上述分型。如果AKI患者在综合治疗后恶化或达到ICA-AKI 2/3期，在符合HRS诊断标准后，就应该开始给予血管收缩剂联合白蛋白治疗。已有研究证实基线血清肌酐较低者治疗效果更好<sup>[12]</sup>。

3 肝肾综合征的发病机制

HRS的发病机制尚未完全阐明，目前认为主要是由于体内血管舒张因子灭活减少引起周围和内脏动脉扩张，肾脏血管收缩，肾血流量下降和肾小球滤过率减低，最终演变成HRS<sup>[1,6,13]</sup>。

3.1 内脏循环动脉血管扩张与肾脏血管收缩 研究表明，肝硬化患者内脏动脉血管床舒张，而其他血管如肾脏、大脑以及肝脏血管收缩<sup>[1,14-17]</sup>。由于前列环素、一氧化氮和胰高血糖素等血管舒张因子灭活减少，同时内脏循环对血管收缩因子的反应性降低，导致内脏动脉血管扩张<sup>[18]</sup>。

3.2 血流动力学异常 肝硬化早期主要表现为外周循环阻力下降以及心输出量增加等高动力循环表现。有研究表明，发生HRS时心排量降低<sup>[19]</sup>。由此认为心输出量下降是导致肾脏低灌注和HRS发生的重要协同机制之一<sup>[20]</sup>。

3.3 贫血与HRS 贫血可导致肾脏微循环缺血缺氧，同时激活交感神经系统而导致肝硬化高动力循环加剧，可能是诱发和加重HRS的因素<sup>[21]</sup>。

4 肝肾综合征患者的管理

2015年ICA-AKI指南推荐一旦明确并发1期ICA-AKI，应尽早采用停用肾脏毒性药物、慎重扩张血容量以及早期抗感染治疗等措施进行管理<sup>[2]</sup>。对于合并肝肾综合征的患者，目前主要的治疗方法

如下。

4.1 血管收缩剂联合白蛋白 血管收缩剂可减缓血管扩张，白蛋白可以增加有效血容量，血管收缩剂和白蛋白联合使用可改善HRS患者的肾功能<sup>[22-24]</sup>。

对于1型肝肾综合征患者，血管收缩剂联合白蛋白治疗是目前推荐的一线治疗方案。该方案可阻止HRS病情进展，预防进展到急性肾小管坏死<sup>[13]</sup>。经过治疗，34%~60%HRS患者可以逆转，能显著提高患者的存活率，降低肝移植术后早期的病死率<sup>[20]</sup>。基线血清肌酐水平低于5 mg/dl、胆红素小于10 mg/dl、血管收缩剂和白蛋白联合治疗3天后平均动脉压上升5 mmHg (1 mmHg = 133.3 Pa) 均为治疗反应较好的预测标志<sup>[6,13,25]</sup>。目前国内外常用的血管收缩剂主要有特利加压素、去甲肾上腺素、奥曲肽、米多君、垂体后叶素和鸟氨加压素等。内皮素受体阻滞剂和N-乙酰半胱氨酸仍在研究中<sup>[26]</sup>。

4.1.1 特利加压素和去甲肾上腺素 目前国际上研究较多的是特利加压素。最近一项研究表明，特利加压素能显著改善HRS患者的肾功能并提高存活率，HRS完全应答率和部分应答率分别为51%和5%，有应答者存活率显著延长，多元回归分析显示患者无应答与血清胆红素浓度高有关<sup>[27]</sup>。与单独使用白蛋白相比，肝硬化合并1型HRS患者使用特利加压素联合白蛋白治疗能更好地改善肾功能<sup>[28]</sup>。使用特利加压素的患者其HRS逆转率是安慰剂组的8.09倍；初始治疗复发的HRS患者队列发现，长疗程使用特利加压素联合白蛋白治疗作为肝移植桥梁非常有效<sup>[29]</sup>。Sarwar等研究表明，特利加压素和白蛋白是1型HRS患者有效的治疗方法，基线血清肌酐较低者治疗效果更好<sup>[12]</sup>。

特利加压素的初始剂量为4~6 mg/d (1 mg，每4~6小时1次)。如果肌酐水平在治疗第3天不能较基线下降25%，剂量可以增加至2 mg，每4~6小时1次，应持续使用直到肌酐水平低于1.5 mg/dl。特利加压素可提高心脏功能，增加尿量，降低肌酐和

肾素水平, 提高平均动脉压, 能够改善1型肝肾综合征患者15天病死率, 但对2型HRS患者并无类似作用。特利加压素的不良反应主要是发生缺血性事件, 可能影响心脏、肠系膜和手指, 约12%患者会出现此类不良反应, 因此合并外周血管疾病的患者禁用<sup>[30]</sup>。药物代谢动力学研究表明, 静脉推注特利加压素后作用维持短于4小时<sup>[23]</sup>。近期一项前瞻性研究表明, 特利加压素持续静脉滴注组患者的耐受性比静脉推注组更好, 且持续静脉滴注组的最低有效剂量比静脉推注组低<sup>[31,32]</sup>。

最近的一项针对2型HRS等待肝移植患者的研究表明, 肝移植前使用特利加压素和白蛋白治疗后仅25%患者肾功能逆转。肝移植术后随访1年, 两组患者(术前是否使用特利加压素和白蛋白治疗)在急性肾功能损伤的发生率、肾脏替代治疗、1年后慢性肾脏疾病的发生率、住院时间以及存活率方面并无差异, 提示使用特利加压素联合白蛋白治疗并不能在移植前或者移植后改善2型HRS患者的预后<sup>[33]</sup>。

去甲肾上腺素和特利加压素逆转1型及2型HRS的效果相同, 但去甲肾上腺素需在ICU使用<sup>[11]</sup>。去甲肾上腺素的使用剂量为0.5~3 mg/(kg·h), 其联合白蛋白治疗的有效性与特利加压素联合白蛋白相同, 能够改善HRS患者的循环功能和肾功能<sup>[30]</sup>。研究表明, 特利加压素组和去甲肾上腺素组相比, 两组患者的30天存活率无显著差异。虽然特利加压素单药费用较高, 但就综合治疗成本而言, 特利加压素组的卫生经济学较去甲肾上腺素优越<sup>[24]</sup>。

**4.1.2 奥曲肽和盐酸米多君** 米多君为 $\alpha_1$ 肾上腺素受体激动剂, 可使血管收缩, 与奥曲肽联合应用能有效改善1型和2型HRS患者的肾功能, 提高生存率。针对1型HRS患者的研究结果显示, 奥曲肽(经皮下注射每天3次, 达到目标浓度200  $\mu\text{g}$ )和米多君(口服每天3次, 逐渐达到最大剂量12.5 mg)联合白蛋白的治疗效果显著优于多巴胺联合白蛋白<sup>[30]</sup>。

鉴于特利加压素在美国尚未上市, 2009年和2012年《AASLD成人肝硬化腹水治疗指南》均推荐1型HRS患者使用白蛋白联合血管收缩药物如奥曲肽或米多君治疗<sup>[9,34]</sup>。结合最新的循证医学证据, 部分研究人员认为在美国以外地区使用特利加压素和白蛋白为标准治疗方案; 次选方案为去甲肾上腺素联合白蛋白; 不推荐使用奥曲肽/米多君联合白蛋白, 因其疗效尚不明确<sup>[23]</sup>。

**4.2 肝移植与肝肾联合移植** 目前认为早期HRS为一种肾功能可完全逆转的功能性病变。肝移植是提高肝

衰竭患者生存率和改善长期预后的最有效手段<sup>[35]</sup>。肝移植能改善患者的长期预后。在肝移植前改善患者肾功能有助于提高其在移植术后的预后<sup>[6]</sup>。一项研究表明, 合并HRS患者肝移植术后5年存活率为60%, 而未合并HRS患者则为68%<sup>[36]</sup>; 另一项针对1型HRS的研究表明, 术后1个月和1年患者的生存率分别为71.9%和65.6%<sup>[37]</sup>。

肝衰竭合并HRS患者是否需要进行肝肾联合移植尚无定论<sup>[38,39]</sup>。美国器官共享网络数据库的资料表明, 约38%进行肝肾联合移植的患者存在HRS<sup>[40]</sup>。一项回顾性对照研究表明, HRS患者接受肝肾联合移植和肝移植对存活率并无显著影响<sup>[41]</sup>。近期一项针对肝肾联合移植患者的研究表明, 仅有17.4%的患者术后原始肾脏可贡献50%以上的功能, 提示术前对原始肾功能进行评价可能对移植资源的分配有益<sup>[42]</sup>。在移植供体的选择上, 对于HRS患者, 活体捐献者肝移植(living-donor liver transplant, LDLT)可能是较好的选择<sup>[43]</sup>。

**4.3 血液净化治疗** 血液净化常被用来控制肾前性氮质血症以及肝移植术前维持电解质平衡。2010年与2012年AASLD指南均将血液净化置于治疗的第一部分, 证实了其在治疗中的重要地位。但由于连续肾脏替代疗法(continuous renal replacement therapy, CRRT)并不能改变HRS潜在的致病因素(肝病和内脏血管扩张所致肾血流量下降等), CRRT并未被推荐为一线治疗方法。

目前不推荐普通血液透析来治疗肝肾综合征; CRRT治疗可能较间断透析的适应性更好, 原因为其循环系统相对稳定, 对于低钠血症的纠正更缓和, 颅内压波动更少<sup>[30]</sup>。对血管收缩剂联合白蛋白治疗无应答、容量负荷过重、代谢性酸中毒或难以纠正的高钾血症患者可进行CRRT。这些优点在合并HRS的儿童(包括婴幼儿)患者中体现最为明显, 肾功能在1个月内均恢复正常且长期随访结果良好<sup>[44]</sup>。

对于1型肝肾综合征等待肝移植的患者, 在使用血管收缩剂联合白蛋白治疗时就需要开始进行肾脏替代治疗, 一旦列入肝移植名单则需要尽早进行肝移植, 且最好在2周内进行<sup>[45]</sup>。否则, 肝移植后肾脏恢复的可能性很低, 日后可能需要进行肾脏移植<sup>[25]</sup>。最新研究表明, 肝移植能显著改善1型肝肾综合征患者的存活率, 对于未接受肝移植的患者, 肾脏替代治疗并不能改善其存活率<sup>[46]</sup>。在肝移植术前进行急诊肾脏替代治疗的患者如果在移植术后存活, 则大部分在肝移植术后6个月肾功能恢复正

常。移植术前肾脏替代治疗的疗程、年龄增加、糖尿病以及再次进行肝移植是肾功能无法恢复的高危因素<sup>[47]</sup>。一项针对接受血管收缩剂联合白蛋白治疗1型HRS患者的研究表明,肾脏替代治疗组和非肾脏替代治疗组相比,患者短期和长期存活率相同,但是肾脏替代治疗患者住院时间显著延长,即使剔除肝移植患者后结论仍然如此,提示对于接受血管收缩剂联合白蛋白治疗的1型HRS患者进行常规的肾脏替代治疗可能无效<sup>[48]</sup>。

白蛋白透析系统如分子吸收再循环系统(molecular adsorbent recirculating system, MARS)和普米洛西斯系统(Prometheus system)能同时清除水溶性毒素以及白蛋白结合毒素<sup>[49-52]</sup>。MARS系统能够降低扩血管物质,在除美国以外的地区已同血管收缩剂和白蛋白联合治疗肝肾综合征<sup>[53,54]</sup>。而Wong等<sup>[55]</sup>研究显示,对于血管收缩剂治疗无效的肝硬化合并顽固性腹水患者,MARS并不能改善其血流动力学和肾功能。

4.4 经颈静脉肝内门体支架分流治疗 经颈静脉肝内门体支架分流(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)是用于治疗门静脉高压症伴上消化道出血或顽固性腹水的重要手段,已有成功用于部分1型HRS患者的报道。但证据有限,有效性也不确定,对于内科治疗无应答的患者可以尝试进行TIPS治疗。

## 5 HRS的预防

临床上预防终末期肝病患者发生HRS有着重要意义。有研究表明,自发性腹膜炎患者输注白蛋白,上消化道出血患者预防性应用抗生素,肝硬化腹水患者大量放腹水输注白蛋白可以预防1型HRS的发生<sup>[13]</sup>。

5.1 细菌感染的预防和早期控制 细菌感染是肝硬化患者发生HRS的常见原因,早期控制和预防细菌感染有助于抑制炎症因子释放,稳定血流动力学,从而预防HRS。推荐有可疑细菌感染时使用广谱抗菌素,直到培养结果阴性;并给予白蛋白1 g/kg体重至少连续2天,可改善灌注并且能够吸附大多数细菌代谢产物或炎症因子<sup>[25]</sup>。

5.2 纠正贫血,预防各部位出血 贫血可导致肾脏微循环缺血缺氧,同时激活交感神经系统而导致肝硬化高动力循环加剧,可能是HRS的诱发因素<sup>[21]</sup>。因此预防出血导致的贫血是预防HRS发生的关键。

5.3 避免肾毒性药物的应用 对于存在肝硬化和重症肝病的患者要慎重使用氨基糖苷类、非甾体抗炎药和造影剂等肾毒性药物。

5.4 维持血容量和水电解质平衡 终末期肝病患者外周血管阻力降低,有效血容量普遍降低,即使卧位血压尚在正常范围,仍需警惕可能存在潜在的休克及电解质紊乱而诱发HRS。

5.5 己酮可可碱的应用 己酮可可碱在一项针对重型酒精性肝炎患者的随机对照研究中显示出保护肾功能、降低病死率和预防HRS的效果<sup>[56]</sup>。

5.6 肝硬化门脉高压患者应谨慎使用非选择性 $\beta$ 受体阻滞剂 尽管英国胃肠病学会肝硬化静脉曲张治疗指南推荐肝硬化Child-Pugh C级且存在轻度静脉曲张红色征的患者使用普萘洛尔治疗<sup>[57]</sup>,但有研究表明这种治疗方案需谨慎,使用普萘洛尔治疗超过6个月后,HRS的发生率显著增加<sup>[58]</sup>。

总之,终末期肝病合并HRS诊断不难,新近制定的诊断标准贴近临床实际,便于操作,有助于改善HRS患者预后。由于目前缺乏特效的治疗手段,在内科药物和血液净化治疗后,如肝功能衰竭仍无好转迹象,需及早进行肝移植。终末期肝病患者要注意预防感染,避免使用肾毒性药物,以预防HRS的发生。

## 参考文献

- [1] Meola M, Nalesso F, Petrucci I, et al. Clinical scenarios in acute kidney injury: hepatorenal syndrome[J]. Contrib Nephrol, 2016, 188: 33-38.
- [2] 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.
- [3] Suneja M, Tang F, Cavanaugh JE, et al. Population based trends in the incidence of hospital admission for the diagnosis of hepatorenal syndrome: 1998-2011[J]. Int J Nephrol, 2016, 2016: 8419719.
- [4] Al-Khafaji A, Nadim MK, Kellum JA. Hepatorenal disorders[J]. Chest, 2015, 148(2): 550-558.
- [5] Gines A, Escorsell A, Gines P, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites[J]. Gastroenterology, 1993, 105(1): 229-236.
- [6] Lenz K, Binder M, Buder R, et al. Renal insufficiency in patients with hepatic insufficiency[J]. Med Klin Intensivmed Notfmed, 2014, 109(4): 240-245.
- [7] Salerno F, Gerbes A, Ginès P, et al. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis[J]. Gut, 2007, 56: 1310-1318.
- [8] Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club[J]. Hepatology, 1996, 23(1): 164-176.
- [9] Runyon BA. 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, 2012, 57(4): 1651-1653.
- [10] 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

- Hepatology, 2010, 53(3):397-417.
- [11] 张仁雯, 徐小元. 2012年AASLD肝硬化腹水诊疗指南之肝肾综合征诊疗内容解读[J]. 临床内科杂志, 2014, 31(4):282-283.
- [12] Sarwar S, Khan AA. Hepatorenal syndrome: Response to terlipressin and albumin and its determinants[J]. Pak J Med Sci, 2016, 32(2):274-278.
- [13] Sobhonslidsuk A. Current position of vasoconstrictor and albumin infusion for type 1 hepatorenal syndrome[J]. World J Gastrointest Pharmacol Ther, 2015, 6(3):28-31.
- [14] Rivolta R, Maggi A, Cazzaniga M, et al. Reduction of renal cortical blood flow assessed by Doppler in cirrhotic patients with refractory ascites[J]. Hepatology, 1998, 28(5):1235-1240.
- [15] Guevara M, Bru C, Gines P, et al. Increased cerebrovascular resistance in cirrhotic patients with ascites[J]. Hepatology, 1998, 28(1):39-44.
- [16] Moller S, Henriksen J. Ascites and renal dysfunction in liver disease [M]. 2nd ed. Oxford: Blackwell Publishing, 2005:139-155.
- [17] Huggins JT, Doelken P, Walters C, et al. Point-of-care echocardiography improves assessment of volume status in cirrhosis and hepatorenal syndrome[J]. Am J Med Sci, 2016, 351(5):550-553.
- [18] Kevin M. Clinical Gastroenterology: Portal Hypertension[M]. New Jersey: Humana Press, 2005:343-362.
- [19] Ruiz-del-Arbol L, Monesillo A, Arocena C, et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis[J]. Hepatology, 2005, 42(2):439-447.
- [20] Arroyo V, Fernandez J, Ginès P. Pathogenesis and treatment of hepatorenal syndrome[J]. Semin Liver Dis, 2008, 28(1):81-95.
- [21] Güngör G, Akyildiz M, Keskin M, et al. Is there any potential or additive effect of anemia on hepatorenal syndrome?[J]. Turk J Gastroenterol, 2016, 27(3):273-278.
- [22] Gines P. Management of hepatorenal syndrome in the era of acute-on-chronic liver failure: telipressin and beyond[J]. Gastroenterology, 2016, 150(7):1525-1527.
- [23] Glass L, Sharma P. Evidence-based therapeutic options for hepatorenal syndrome[J]. Gastroenterology, 2016, 150(4):1031-1033.
- [24] Mattos ÂZ, 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.
- [25] Wong F. Treatment to improve acute kidney injury in cirrhosis[J]. Curr Treat Options Gastroenterol, 2015, 13(2):235-248.
- [26] Izzedine H, Kheder-Elfekih R, Deray G, et al. Endothelin-receptor antagonist/N-acetylcysteine combination in type 1 hepatorenal syndrome[J]. J Hepatol, 2009, 50(5):1055-1056.
- [27] Nguyen-Tat M, Götz E, Scholz-Kreisel P, et al. Response to Terlipressin and albumin is associated with improved outcome in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome[J]. Dtsch Med Wochenschr, 2015, 140(2):e21-e26.
- [28] Boyer TD, Sanyal AJ, Wong F, et al. 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.
- [29] Fabrizi F, Aghemo A, Messa P. Hepatorenal syndrome and novel advances in its management[J]. Kidney Blood Press Res, 2013, 37(6):588-601.
- [30] Mucino-Bermejo J, Carrillo-Esper R, Uribe M, et al. Acute kidney injury in critically ill cirrhotic patients: a review[J]. Ann Hepatol, 2012, 11(3):301-310.
- [31] Piano S, Angeli P. Terlipressin administration for type 1 hepatorenal syndrome. More answers than open questions[J]. Hepatology, 2016, doi:10.1002/hep.28648.
- [32] 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.
- [33] Rodriguez E, Henrique Pereira G, Sola E, et al. Treatment of type 2 hepatorenal syndrome in patients awaiting transplantation: Effects on kidney function and transplantation outcomes[J]. Liver Transpl, 2015, 21(11):1347-1354.
- [34] Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update[J]. Hepatology, 2009, 49(6):2087-2107.
- [35] Alessandria C, Ozdogan O, Guevara M, et al. MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: relevance to liver transplantation[J]. Hepatology, 2005, 41(6):1282-1289.
- [36] Ruiz R, Barri YM, Jennings LW, et al. Hepatorenal syndrome: a proposal for kidney after liver transplantation (KALT)[J]. Liver Transpl, 2007, 13(6):838-843.
- [37] XU X, LING Q, ZHANG M, et al. Outcome of patients with hepatorenal syndrome type 1 after liver transplantation: Hangzhou experience[J]. Transplantation, 2009, 87(10):1514-1519.
- [38] Gonwa TA. Combined kidney liver transplant in the MELD era: where are we going?[J]. Liver Transpl, 2005, 11(9):1022-1025.
- [39] Kanubhai Sutariya V, Tank A, Ramanlal Modi P. Combined liver-kidney transplantation for hepatorenal syndrome[J]. Int J Organ Transplant Med, 2015, 6(3):131-133.
- [40] ZHU XF, HE XS, CHEN GH, et al. Combined liver and kidney transplantation in Guangzhou, China[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2007, 6(6):585-589.
- [41] Ruiz R, Kunitake H, Wilkinson AH, et al. Long-term analysis of combined liver and kidney transplantation at a single center[J]. Arch Surg, 2006, 141(8):735-741; discussion 741-742.
- [42] Vagefi PA, Qian JJ, Carlson DM, et al. Native renal function after combined liver-kidney transplant for type 1 hepatorenal syndrome: initial report on the use of postoperative Technetium-99 m-mercaptoacetyl triglycine scans[J]. Transpl Int, 2013, 26(5):471-476.
- [43] Lee JP, Kwon HY, Park JI, et al. Clinical outcomes of patients with hepatorenal syndrome after living donor liver transplantation[J]. Liver Transpl, 2012, 18(10):1237-1244.
- [44] Elizabeth Parsons C, Nelson R, Book LS, et al. Renal replacement therapy in infants and children with hepatorenal syndrome awaiting liver transplantation: a case-control study[J]. Liver Transpl, 2014, 20(12):1468-1474.
- [45] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2012年版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2012, 5(6):321-327.
- [46] Sourianarayanan A, Raina R, Garg G et al. Management and outcome in hepatorenal syndrome: need for renal replacement therapy in non-transplanted patients[J]. Int Urol Nephrol, 2013, 46(4):793-800.
- [47] Sharma P, Goodrich NP, Zhang M, et al. Short-term pretransplant renal replacement therapy and renal nonrecovery after liver transplantation alone[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2013, 8(7):1135-1142.
- [48] Zhang Z, Maddukuri G, Jaipaul N, et al. Role of renal replacement therapy in patients with type 1 hepatorenal syndrome receiving combination treatment of vasoconstrictor plus albumin[J]. J Crit Care, 2015, 30(5):969-974.
- [49] Sen S, Davies NA, Mookerjee RP, et al. Pathophysiological effects of albumin dialysis in acute-on-chronic liver failure: a randomized

- controlled study[J]. Liver Transpl,2004,10(9):1109-1119.
- [50] Ambrosino G, Naso A, Feltracco P, et al. Cytokines and liver failure: modification of TNF- and IL-6 in patients with acute on chronic liver decompensation treated with Molecular Adsorbent Recycling System (MARS)[J]. Acta Biomed,2003,74(Suppl 2):7-9.
- [51] GUO LM, LIU JY, XU DZ, et al. Application of molecular adsorbents recirculating system to remove NO and cytokines in severe liver failure patients with multiple organ dysfunction syndrome[J]. Liver Int,2003,23(Suppl 3):16-20.
- [52] Rifai K, Ernst T, Kretschmer U, et al. The Prometheus device for extracorporeal support of combined liver and renal failure[J]. Blood Purif,2005,23(4):298-302.
- [53] Gonwa TA, Wadei HM. The challenges of providing renal replacement therapy in decompensated liver cirrhosis[J]. Blood Purif,2012,33(1-3):144-148.
- [54] Mitzner SR, Stange J, Klammt S, et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial[J]. Liver Transpl,2000,6(3):277-286.
- [55] Wong F, Raina N, Richardson R. Molecular adsorbent recirculating system is ineffective in the management of type 1 hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis with ascites who have failed vasoconstrictor treatment[J]. Gut,2009,59(3):381-386.
- [56] De BK, Gangopadhyay S, Dutta D, et al. Pentoxifylline versus prednisolone for severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled trial[J]. World J Gastroenterol,2009,15(13):1613-1619.
- [57] Tripathi D, Stanley AJ, Hayes PC, et al. U.K. guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients[J]. Gut,2015,64(11):1680-1704.
- [58] Kalambokis GN, Baltayiannis G, Christou L, et al. Red signs and not severity of cirrhosis should determine non-selective beta-blocker treatment in Child-Pugh C cirrhosis with small varices: increased risk of hepatorenal syndrome and death beyond 6 months of propranolol use[J]. Gut,2016,65(7):1228-1230.

收稿日期: 2016-06-14

熊号峰, 刘景院. 肝肾综合征研究进展[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2017,9(1):1-6.

## · 消息 ·

### 《中国肝脏病杂志(电子版)》征稿启事

《中国肝脏病杂志(电子版)》为国家卫生和计划生育委员会主管、人民卫生出版社主办的肝病病学专业学术电子期刊,是一本在载体形式上与纸媒体相互补充的多媒体光盘期刊(CD-ROM)。本刊以电子期刊特有的表现形式,运用影视语言和多媒体技术登载有关肝脏病的专业论著、专家讲坛、临床病理讨论及学术会议等,图文声像并茂,是广大肝病工作者了解当前学科前沿、掌握最新技术的有效工具。本刊内容主要包括各种肝病的病原学、流行病学、免疫学、临床诊断及预防的实践经验和研究成果,以及本领域新技术、新方法的重要进展。本刊常设的主要栏目有述评、专家讲座、论著、指南、继续医学教育、经验交流、短篇报道、综述、临床病理讨论、设备技术介绍、国内外学术动态等。

本刊特色栏目:

(1)继续医学教育(视频);

(2)临床病理讨论(病例分析、典型图像分析、专家点评)。

本刊的办刊宗旨是:

贯彻党和国家的卫生工作方针政策,贯彻理论与实践、普及与提高相结合的办刊方针,紧跟国际医学发展趋势,及时反映我国肝病临床和科研工作的重大进展,促进国内外肝病病学学术交流。

本杂志为季刊,逢季末月20日出版。每期定价20元,全年定价80元。

本刊为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)收录,且拥有国家新闻出版广电总局等多种网上查询路径。

通讯地址:北京市朝阳区京顺东街8号《中国肝脏病杂志(电子版)》编辑部

邮编: 100015

电话: 010-84322058

传真: 010-84322059

网址: www.j-ditan.com

Email: editordt@126.com