

肝肾综合征治疗的研究进展

张彦, 胡国启, 刘萍, 刘标, 刘朋, 张学武 (安徽省界首市人民医院 感染病科, 安徽 界首 236500)

摘要: 肝肾综合征是一种严重威胁人类健康的、由肝功能衰竭引起的肾功能损伤性疾病, 是重症肝病患者常见的并发症, 病死率较高。目前其发病机制尚无定论, 功能性肾衰竭为其主要临床表现。临床常采用药物、肝或肾移植术和血液净化等方法进行治疗。本文就肝肾综合征的治疗方法进行综述, 以期为其诊治提供一定的参考价值。

关键词: 肝肾综合征; 诊断; 治疗

Research progress on the treatment of hepatorenal syndrome

ZHANG Yan, HU Guo-qi, LIU Ping, LIU Biao, LIU Peng, ZHANG Xue-wu (Department of Infectious Diseases, People's Hospital of Jieshou City, Jieshou 236500, Anhui Province, China)

Abstract: Hepatorenal syndrome is a serious renal function injury disease, which is caused by liver function failure and the mortality is high. The pathogenesis of hepatorenal syndrome is inconclusive, and functional renal failure is the main clinical manifestations. Medication, liver or kidney transplantation and blood purification are main clinical treatment methods. Treatment methods of hepatorenal syndrome is overviewed in this paper in order to provide reference value for the treatment.

Key words: Hepatorenal syndrome; Diagnosis; Treatment

肝肾综合征是慢性肝病患者肝功能衰竭进一步加重, 门静脉高压时以肾功能衰竭、动脉循环扩张和扩血管活性物增加为特征的临床综合征。目前肝肾综合征的发病机制尚无定论, 可能与血管内活性物增多、前列素减少、机体内一氧化氮减少、肾甾体类物质改变以及肝肾血液分布异常等有关。临床主要表现为动脉血压降低、肾血流量减少、低尿钠、无尿或少尿以及体内氮质异常^[1]。1996年肝肾综合征的诊断标准被制定, 2014年国际腹水俱乐部提出了新的肝硬化患者急性肾损伤的定义、诊断和处理意见, 并重新修订肝肾综合征诊断标准^[2,3]。新标准中删除固定不变的sCr临界值, 其余所有标准维持不变, 具体为: ①肝硬化腹水; ②符合国际腹水俱乐部急性肾损伤诊断标准; ③对停用利尿剂、应用白蛋白1 g/kg扩容治疗2天无反应; ④无休克; ⑤目前或近期末应用肾毒性药物(非甾体抗炎药物、氨基糖苷类抗菌药物及碘造影剂等); ⑥无肉眼可见的肾实质损伤: 无蛋白尿($> 500 \text{ mg/d}$); 无镜下血尿(尿红细胞 $> 50/\text{高倍视野}$); 肾脏超声检查无异常。对于肝硬化等肝病患者, 可采用减少利尿剂、降低肾毒性药物的使用以及适量补液等措施, 预防肝肾综合征的发生。对于肝肾综合征患

者, 需采用药物、肝肾移植和血液净化治疗等方法。本文就近年来临床采用的肝肾综合征的治疗方法进行详述, 为临床治疗提供依据。

1 一般治疗

肝肾综合征患者一般发生在肝硬化终末期, 需在ICU病房严密监护, 同时需肝病、肾病及外科器官移植专家共同对患者进行会诊。肝肾综合征患者应停用利尿剂和肾毒性药物、在无体液过负的情况下使用适量白蛋白溶液扩充。对于出现酸中毒和高血钾等并发症的患者应及时处理, 以免威胁其生命健康。

2 肝移植治疗

目前临床可使肝肾综合征患者长期存活的治疗方法是肝移植。在进行肝移植手术前, 一般采用内科综合治疗, 为肝移植提供良好的移植时机, 同时可减少术中并发症的发生并改善预后。于瑶等^[4]将天津市第一中心医院的73例经肝移植的肝硬化合并肝肾综合征患者分为好转组和未好转组, 对其临床资料 and 术后随访资料进行分析。结果发现好转组患者1年、3年和5年的总体存活率(74%、68.5%、53.4%)均显著高于未好转组(56.3%、50.0%、43.8%), 好转组患者术后肾功能转归优于未好转组, 这可能与术前血肌酐水平和MELD评分有关。肝移植可显著延长患者的存活期, 是治疗肝肾综合

征的有效方法。近年来,肝肾联合移植在国内外备受关注,采用该方法的患者也逐年增多。有研究表明,肝肾联合移植后患者对肾排斥的发生率显著低于先行肝移植再行肾移植患者^[5]。

3 血液净化治疗

血液净化技术是比较成熟的人工肝支持治疗技术。血液净化可非选择性地去除肝炎患者血液中的内毒素、胆红素、肿瘤坏死因子以及免疫复合物等炎性物质,为机体创造一个相对较好的内环境。目前临床常采用的血液净化技术主要包括血浆置换、胆红素吸附和肾脏替代等。陈翠荣等^[6]选取湖北省中医院的46例肝肾综合征患者为研究对象,采用血液透析方法对其进行治疗。结果发现,治疗后总有效率为93.5% (43/46),治疗后AST、TBil、ALT、血肌酐和血尿素氮较治疗前显著降低,尿量和尿钠浓度显著升高,说明血液透析能够改善肝肾综合征患者的肝功能和肾功能。

连续性肾脏替代是在间歇性透析基础上研发的一种血液净化方法,又称连续性血液净化,具有清除率高、可为患者补充营养等特点。杨学华等^[7]对50例重型肝炎合并肝肾综合征患者实施常规治疗,另外50例患者则在常规治疗的基础上增加连续性肾脏替代治疗,结果发现连续性肾脏替代治疗组的总有效率(80%)显著高于常规治疗组(56%),ALB、TBil和BUN低于常规治疗组,尿量多于常规治疗组。说明连续性肾脏替代治疗亦能有效改善肝炎合并肝肾综合征患者的肾功能指标,疗效较显著,可在临床中推广使用。

血浆置换疗法是近年治疗肝肾综合征采用的一种人工肝支持系统疗法,目前临床常采用联合疗法。刘正清等^[8]将湖北太和医院的70例重型肝炎肝肾综合征患者分为血浆置换组和血浆置换联合血液透析滤过组,对两组患者的临床疗效进行了对比。结果发现,联合组和置换组的有效率分别为82.86%和51.43%,差异有统计学意义;治疗后,联合组患者IL-8、TNF- α 、血尿素氮、NH₃和血清总胆红素水平均显著低于置换组。说明血浆置换联合血液透析滤过较单独血浆置换更能有效改善患者的肝功能和肾功能,降低患者机体内促炎因子的水平,在临床中可广泛推广。赵海红等^[9]采用连续性肾脏替代治疗联合血浆置换治疗30例肝衰竭合并肝肾综合征患者,结果表明联合组患者的血尿素氮、NH₃、血清总胆红素和血钠浓度等均得到显著改善,且终末期肝病模型评分和不良反应发生率均较低。说明连续性肾脏替代治疗联合血浆置换可有效改善患者的肝

肾功能,不良反应低,值得临床推广。

腹水超滤浓缩回输术具有利尿、抗感染、保肝护肝及花费少等优点,常被用于难治性肝腹水患者的治疗。张红梅等^[10]采取单纯腹水释放对70例顽固性肝腹水伴Ⅱ型肝肾综合征患者进行治疗(对照组),另外70例患者给予人工肝血浆置换联合腹水超滤浓缩回输术治疗(治疗组)。结果发现,治疗后治疗组患者24小时尿量[(1399.85 ± 292.13) ml]显著多于对照组[(412.54 ± 119.35) ml],血钾、血尿素氮和腰围显著低于对照组,且无严重不良反应。说明血浆置换联合腹水超滤浓缩回输术安全、有效,可作为顽固性肝腹水伴Ⅱ型肝肾综合征患者的治疗方案。

4 药物治疗

药物治疗主要是为了增加肝肾综合征患者的肾脏血液灌注。主要包括特利加压素、八肽加压素、奥曲肽、多巴胺和前列地尔等。

4.1 奥曲肽 奥曲肽为八肽抑素类化合物,该化合物为人工合成,能够降低体内血浆加压素等物质的活性,可选择性作用于内脏血管平滑肌等。近年研究发现,奥曲肽对肝肾综合征具有较佳的疗效,临床多采用奥曲肽联合白蛋白等方案。黄修海等^[11]将解放军163中心医院的48例患者分为对照组和观察组,对照组患者接受综合治疗(呋塞米+白蛋白+护肝药),观察组患者接受综合治疗+奥曲肽。结果表明,观察组总有效率显著高于对照组(80% vs 43.5%),观察组患者尿素氮水平降低幅度显著高于对照组,且尿量增加量也多于对照组,门、脾静脉内径较对照组显著缩小。说明呋塞米+白蛋白+护肝药+奥曲肽方案能够显著增加肝肾综合征患者的尿量并改善尿素氮水平指标,可作为一种有效的方法供该类患者选择。

近年来,米多君联合奥曲肽方案备受关注。Cavallin等^[12]对比了特利加压素(3~12 mg/24小时)+白蛋白(第1天1 g/kg,随后每天20~40 g)方案(方案1,27例)和米多君(7.5~12.5 mg,每日3次)+奥曲肽(100~200 μ g,每日3次)+白蛋白方案(方案2,22例)对肝肾综合征患者的疗效。结果表明,采用方案1的患者其肾功能的恢复显著优于采用方案2的患者(70.4% vs 28.6%),特利加压素联合人血白蛋白治疗肝肾综合征的治疗效果更好。另有研究表明,奥曲肽联合多巴胺、奥曲肽联合呋塞米等药物联合也对肝肾综合征患者具有显著疗效^[13,14]。

除了药物联合外,研究人员也在探究奥曲肽联

合血液净化对肝肾综合征患者的临床疗效。赵江林等^[15]将43例接受正常治疗(连续性静脉-静脉血液治疗)的肝肾综合征患者分为对照组(20例)和干预组(23例),对照组患者接受正常治疗,干预组患者在对照组的基础上增加奥曲肽。结果表明,干预组患者24小时尿量显著多于对照组,尿素氮及肌酐水平显著低于对照组,门静脉内径改善显著优于对照组。说明奥曲肽联合血液滤过对肝硬化腹水合并肝肾综合征患者的肾功能具有较好的改善作用,且该方案能够缩小静脉压力。

中药是中华民族传统的疾病治疗药物,近年来中药联合奥曲肽用于肝肾综合征的治疗已成为研究热点。朱长权等^[16]对27例接受奥曲肽治疗的肝肾综合征患者加用大蒜和芒硝外敷水分穴治疗。结果发现,治疗7天后,治疗组的总有效率显著高于对照组(85.2% vs 60.7%),治疗组患者24小时尿量增加显著多于对照组,sCr改善幅度大于对照组,Child-Pugh评分低于对照组。表明奥曲肽联合中药穴位外敷能够改善肝肾综合征患者的肾功能,延缓病情的恶化。

4.2 特利加压素 特利加压素是人工合成的血管加压素制剂,具有降低肾素、收缩血管及增加肾脏血流量等作用。近年来,特利加压素用于治疗肝硬化腹水合并肝肾综合征患者和肝硬化失代偿期并发肝肾综合征患者等备受关注。丁晓红等^[17]将53例Ⅱ型肝肾综合征患者随机分为治疗组(25例)和对照组(28例),对照组患者给予多巴胺治疗,治疗组进一步分为A组和B组,A组患者给予特利加压素治疗,每8小时给药1次,B组患者给予特利加压素治疗,每12小时给药1次。结果发现,特利加压素组患者的尿量显著增多、尿素氮和肌酐水平显著降低,与对照组差异有统计学意义。A组患者的尿素氮、尿量和肌酐改善水平优于B组,但差异无统计学意义,可能与样本量小有关,需进一步研究。结果表明特利加压素对肝肾综合征患者的疗效优于多巴胺,在临床中可推广使用。Sanyal等^[18]对特利加压素和白蛋白治疗56例Ⅰ型肝肾综合征患者的疗效进行分析发现,特利加压素组和白蛋白组的有效率分别为25%和12.5%($P > 0.05$);特利加压素组sCr水平可降低至1.5 mg/dl以下且肾功能得到显著改善,无死亡病例。说明特利加压素能够改善Ⅰ类肝肾综合征患者的肾功能。占国清等^[19]将40例肝硬化顽固性腹水合并Ⅱ型肝肾综合征患者随机分为治疗组和对照组,其中17例对照组患者接受内科综合治疗,23例治疗者患者在对照组的基础上加用特利加

压素针剂。结果发现,治疗组总有效率(82.6%)明显优于对照组(52.9%),24小时尿量、尿钠、ALT、BUN、ALB及Cr改善程度显著优于对照组。说明特利加压素对肝硬化顽固性腹水合并Ⅱ型肝肾综合征患者也具有较好的疗效。

用于肝肾综合征的特利加压素联合主要包括特利加压素联合多巴胺、特利加压素联合白蛋白、特利加压素联合血浆治疗及特利加压素联合米多君等。庞永立等^[20]选取63例确诊为Ⅰ型肝肾综合征的患者为研究对象,其中21例接受多巴胺治疗(Ⅰ组)、21例接受多巴胺+特利加压素治疗(Ⅱ组)、21例接受常规治疗(Ⅲ组)。结果发现,治疗后Ⅱ组总有效率显著优于Ⅰ组和Ⅲ组(71.4% vs 33.3% vs 28.6%),Ⅱ组患者电解质紊乱纠正幅度和肾功能改善较明显。说明多巴胺+特利加压素方案可能对Ⅰ型肝肾综合征患者具有较好的疗效,但因样本量较少,仍需后续大样本的研究。冯梦蝶等^[21]将56例肝硬化失代偿期合并有肝肾综合征患者随机分为A、B、C组,A组患者在内科综合治疗的基础上加用多巴胺治疗,B组患者加用特利加压素治疗,C组患者加用特利加压素+血浆治疗。结果表明,B组和C组患者的24小时尿量改善较A组明显,C组改善较B组更明显;C组患者肾功能的改善优于A组和B组。说明对于肝硬化失代偿期合并有肝肾综合征患者,特利加压素+血浆方案优于多巴胺方案和特利加压素方案。通过大样本验证,特利加压素联合白蛋白已成为治疗肝肾综合征的一线方案。

4.3 前列地尔 前列地尔是一种天然的高生物活性物质,具有抑制血小板聚集、扩张血以及增加机体供氧供血功能等作用。前列地尔对硬化并肝肾综合征患者、老年肝肾综合征患者以及肝硬化失代偿期合并肝肾综合征患者具有一定的疗效,目前临床多采用前列地尔联合方案用于肝肾综合征的治疗^[22,23]。唐良楷^[24]对比研究了100例接受前列地尔治疗和100例接受前列地尔+连续性肾替代治疗的重型肝炎合并肝肾综合征患者的疗效。结果表明前列地尔+连续性肾替代组的总有效率显著高于前列地尔组(61.0% vs 29.0%),24小时尿量、TBil、BUN、Cr、CysC、血钾、PT和APTT等指标改善优于前列地尔组。说明前列地尔+连续性肾替代方案对重型肝炎合并肝肾综合征患者具有较好的临床疗效。另有研究表明,前列地尔联合温肾利水中药汤剂方案可显著改善肝硬化合并肝肾综合征患者的临床症状和肾功能,可延缓病情的进展。

4.4 其他 郭碧波等^[25]研究了去甲肾上腺素对42例肝

肾综合征患者的疗效,结果显示去甲肾上腺素能够改善患者肝功能,增加患者排尿量,降低肌酐和尿素氮水平。谭洁等^[26]研究表明,去甲肾上腺素+白蛋白方案对肝肾综合征患者的临床疗效和安全性与特利加压素+白蛋白方案相当,且费用较低。王洪霞等^[27]将20例肝肾综合征患者随机分为治疗组和对照组,治疗组患者接受持续性非卧床腹膜透析治疗,对照组患者接受间断放腹水治疗。治疗后两组患者的肌酐清除、尿素清除指数、肾功能和尿量均显著改善,且治疗组的改善更明显,同时治疗组的生存时间长于对照组,腹膜炎发生率低于对照组,说明腹膜透析可作为肝肾综合征的治疗手段。

综上所述,对于不同类型肝肾综合征患者应采取不同的治疗方案(肝移植治疗、血液净化治疗、药物治疗或联合治疗),加强对肝肾综合征发病机制的认知有利于选取合适的治疗方案,提高疗效。

参考文献

- [1] Busk TM, Bendtsen F, Møller S. Hepatorenal syndrome in cirrhosis: diagnostic, pathophysiological, and therapeutic aspects[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2016, 10(10):1-9.
- [2] Salerno F, Gerbes A, Ginès P, et al. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis[J]. Postgrad Med J, 2008, 84(998):662-670.
- [3] 王国华, 朱瑞龙. 肝硬化难治性腹水和肝肾综合征的定义和诊断标准[J]. 国际消化病杂志, 1996, 12(4):197-199.
- [4] 于瑶, 李世朋, 张海明, 等. 肝硬化合并肝肾综合征患者肝移植的预后分析[J]. 中华器官移植杂志, 2015, 36(9):531-535.
- [5] 何凡, 曾红兵. 肝移植治疗肝肾综合征[J]. 临床肾脏病杂志, 2011, 11(5):205-206.
- [6] 陈翠荣, 卢远航. 血液净化治疗肝肾综合征46例[J]. 中西医结合肝病杂志, 2004, 14(3):178-179.
- [7] 杨学华, 赵秀娟. 连续性肾替代治疗晚期重型肝炎合并肝肾综合征的临床效果分析[J]. 当代医学, 2015, 21(2):109-110.
- [8] 刘正清, 郭立丽. 血浆置换联合血液透析滤过治疗重型肝炎肝肾综合征[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2015, 24(1):53-57.
- [9] 赵海红, 何泽宝, 蔡妙国, 等. 换治疗晚期肝衰竭合并肝肾综合征的疗效观察[J]. 浙江医学, 2016, 38(12):915-918.
- [10] 张红梅, 渠海洋. 血浆置换联合腹水超滤浓缩回输治疗顽固性肝腹水伴发Ⅱ型肝肾综合征的临床效果[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2016, 8(10):105-108.
- [11] 黄修海, 刘祥, 毕超, 等. 奥曲肽治疗肝肾综合征的疗效观察[J]. 医学临床研究, 2013, 30(9):1743-1745.
- [12] Cavallin M, Kamath PS, Merli M, et al. Terlipressin plus albumin versus midodrine and octreotide plus albumin in the treatment of hepatorenal syndrome: a randomized trial[J]. Hepatology, 2015, 8:567-574.
- [13] Cavallin M, Kamath PS, Merli M, et al. Terlipressin plus albumin versus midodrine and octreotide plus albumin in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized trial[J]. Hepatology, 2015, 62(2):567-574.
- [14] 李银梅. 奥曲肽联合呋塞米及清蛋白治疗肝肾综合征的临床效果分析[J]. 药物研究, 2014, (3):107, 109.
- [15] 赵江林, 王小云. 连续性静脉-静脉血液滤过联合奥曲肽治疗肝肾综合征备床疗效观察[J]. 中国医药导刊, 2013, 15(10):1680-1682.
- [16] 朱长权, 陈二军. 中药穴位外敷联合奥曲肽静滴治疗肝肾综合征27例临床研究[J]. 江苏中医药, 2012, 44(11):66-67.
- [17] 丁晓红, 顾建英. 特利加压素治疗Ⅱ型肝肾综合征的临床疗效观察[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(5):745-748.
- [18] Sanyal AJ, Boyer T, Guadalupe GT, et al. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome [J]. Gastroenterology, 2008, 134(5):1360-1368.
- [19] 占国清, 李芳, 李儒贵, 等. 特利加压素治疗肝硬化顽固性腹水合并Ⅱ型肝肾综合征的疗效观察[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(8):1287-1291.
- [20] 庞永立, 高永强, 胡鹏娟, 等. 多巴胺联合特利加压素治疗Ⅰ型肝肾综合征的临床研究[J]. 中华消化病与影像杂志, 2013, 3(3):115-118.
- [21] 冯梦蝶, 覃敏珍, 梁柯. 特利加压素联合血浆治疗肝硬化失代偿期肝肾综合征疗效观察[J]. 临床内科杂志, 2013, 30(1):51-53.
- [22] 高咏梅, 刘云峰, 姚金锋, 等. 前列地尔治疗肝硬化并肝肾综合征的疗效观察[J]. 河北医药, 2015, 37(4):551-553.
- [23] 杨科, 杨启. 奥曲肽联合前列地尔治疗肝硬化合并肝肾综合征的疗效[J]. 世界华人消化杂志, 2014, 28(20):2942-2945.
- [24] 唐良楷. CRRT联合前列地尔治疗重型肝炎合并肝肾综合征的疗效分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2015, 22(6):517-520.
- [25] 郭碧波. 去甲肾上腺素治疗肝硬化合并肝肾综合征临床疗效观察[J]. 医学信息, 2014, 27(12):314-315.
- [26] 谭洁, 田霞, 韩峥, 等. 去甲肾上腺素与特利加压素治疗肝肾综合征疗效比较[J]. 武汉大学学报(医学版), 2016, 37(3):485-487.
- [27] 王洪霞, 王耀巍, 张晶晶, 等. 腹膜透析治疗肝肾综合征的临床疗效观察[J]. 生物医学工程与临床, 2016, 12(1):71-75.

收稿日期: 2017-02-10

张彦, 胡国启, 刘萍, 等. 肝肾综合征治疗的研究进展[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2017, 9(3):26-29.