

2010年欧洲肝病学会肝硬化腹水、自发性细菌性腹膜炎、肝肾综合征指南解读

李光明, 范建高 (上海交通大学医学院附属新华医院 消化内科, 上海 200092)

2010年欧洲肝病学会在《J Hepatol》上发表了《肝硬化腹水、自发性细菌性腹膜炎及肝肾综合征诊疗指南》^[1] (以下简称欧洲指南), 内容涵盖非复杂性腹水、难治性腹水、自发性细菌性腹膜炎 (spontaneous bacterial peritonitis, SBP)、低钠血症和肝肾综合征 (hepatorenal syndrome, HRS) 的推荐意见。与2009年美国《肝硬化腹水治疗指南》^[2] (以下简称美国指南) 相比, 欧洲指南内容更全面且存在一些治疗理念方面的差别。

1 非复杂性腹水

由于腹水是肝硬化患者发生其他并发症 (包括难治性腹水、SBP、低钠血症和HRS) 的高危因素。欧洲指南将仅有腹水而无上述并发症的腹水定义为非复杂性腹水, 并根据“国际腹水俱乐部”定量标准将其分为1~3级 (表1), 推荐了非复杂性腹水患者病情与预后以及腹水的诊疗和用药禁忌的评估意见。2级腹水患者限盐标准为每日摄入钠盐4.6~6.9 g, 初治者利尿首选螺内酯, 无效时加用呋塞米; 复治患者推荐两药联合。有全身水肿者推荐最大体重减轻1.0 kg/d, 否则为0.5 kg/d。推荐3级腹水患者首选腹腔穿刺大量放腹水 (large-volume paracentesis, LVP), 每放1 L腹水输注8 g白蛋

白, 不推荐应用其他血浆扩容剂。肝硬化腹水的长期治疗目标是应用最小剂量利尿剂维持患者无腹水状态; 一旦腹水消失, 利尿剂应尽早减量甚至停药; 禁用非甾体抗炎药、血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素II受体拮抗剂、 α_1 肾上腺素受体阻滞剂或氨基糖甙类抗生素 (除非其他抗生素不能控制的细菌感染)。造影剂似不增加无肾衰的肝硬化腹水患者的肾损害, 但有肾衰者应禁用造影剂。

美国指南将限盐饮食和利尿剂治疗作为肝硬化腹水的一线治疗。限盐标准为每日钠盐摄入不超过2.0 g。利尿剂原则上先用螺内酯, 无效时加用呋塞米或氢氯噻嗪。若尿钠/尿钾比值 < 1 , 螺内酯疗效较好; > 1 则呋塞米与螺内酯合用为宜。对有全身水肿的肝硬化患者, 利尿剂治疗每日体重减轻的数量没有限制; 一旦水肿消退, 利尿治疗以每周减重不超过2 kg为宜。

2 难治性腹水

难治性腹水患者预后差 (平均生存时间半年), 应考虑肝移植治疗。欧洲指南认为诊断难治性腹水需符合以下4个条件: ①治疗时间: 限钠 ($< 90 \text{ mmol/d}$) 和大剂量利尿剂治疗 (螺内

表1 腹水分级和治疗

分级	定义	治疗
1级	仅通过超声检测到的少量腹水	无需治疗
2级	可见明显对称性腹部膨隆的中量腹水	限钠和利尿
3级	可见显著腹部膨隆的大量或严重腹水	腹腔穿刺大量放液, 并限钠和利尿 (顽固性腹水除外)

酯400 mg/d + 呋塞米160 mg/d) 至少1周; ②缺乏反应: 治疗4天, 平均体重减轻 < 0.8 kg及尿钠排出小于钠的摄入; ③早期腹水再发: 最初治疗有效, 但4周内再发2级或3级腹水; ④发生利尿剂诱导的并发症, 如肝性脑病、肾损害、血钠 < 125 mmol/L、低钾或高钾血症。

难治性腹水可分为: ①利尿剂抵抗性腹水, 指对限钠和利尿剂治疗缺乏反应或LVP后腹水很快复发者; ②利尿剂难治性腹水, 指因发生利尿剂诱发的并发症, 而不能应用利尿剂的有效剂量。

新指南推荐反复LVP联合白蛋白输注作为难治性腹水的一线治疗; 经颈静脉肝内门体分流(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS) 治疗难治性腹水有效, 但发生肝性脑病的危险性增加; 对于需要频繁LVP或因分隔性腹水LVP治疗无效的肝硬化患者, 可考虑TIPS治疗; 对于部分复发性肝性胸水, TIPS可能也有效; TIPS术后腹水消退较慢, 大部分患者仍需要持续服用利尿剂和限盐饮食。目前尚无令人信服的证据显示与反复LVP相比, TIPS能改善难治性腹水患者的生存率。

3 SBP

3.1 诊断 SBP是肝硬化腹水患者常见的感染, 建议所有入院的肝硬化腹水患者均应进行诊断性腹腔穿刺, SBP的诊断主要是基于腹水中性粒细胞 $> 250/\text{ml}$, 诊断SBP不一定需要腹水培养阳性, 但腹水培养阳性有助于指导抗生素用药。所有疑似SBP的患者, 在用抗生素治疗前应行血培养。腹水中性粒细胞 $< 250/\text{ml}$ 但腹水培养阳性者为细菌性腹水, 如患者有系统性炎症或感染征象应给予抗生素治疗; 否则应进行第二次腹腔穿刺; 腹水中性粒细胞 $> 250/\text{ml}$ 者按SBP治疗, 否则继续随访。怀疑胸水感染者应进行胸腔穿刺并将胸水接种于血培养瓶培养。无肺炎存在时, 胸水培养阳性+胸水中性粒细胞 $> 250/\text{ml}$ 或胸水培养阴性+胸水中性粒细胞 $> 500/\text{ml}$ 可诊断为自发性细菌性脓胸。怀疑为继发性腹膜炎时应进行计算机化断层扫描(CT)等影像学检查; 不推荐腹水葡萄糖或乳酸

脱氢酶检测用于继发性细菌性腹膜炎的诊断。

3.2 治疗 一旦诊断SBP应立即开始经验性抗生素治疗, 首选第三代头孢菌素, 亦可用阿莫西林克拉维酸、喹诺酮类抗生素(已用此类药物预防SBP者例外)。单独应用抗生素治疗者, HRS发生率为30%。在SBP诊断的第1天输注白蛋白1.5 g/kg, 第3天1 g/kg, 可降低HRS发生率并改善生存期。尚不清楚白蛋白输注对基线胆红素 < 68 $\mu\text{mol/L}$ 和血清肌酐 < 88 $\mu\text{mol/L}$ 的亚组患者是否同样有效。目前不推荐所有SBP患者均接受广谱抗生素+白蛋白治疗。抗生素治疗48小时后, 第二次腹腔穿刺有助于评估疗效。如治疗前腹水培养阳性, 治疗后腹水中性粒细胞 $< 250/\text{ml}$ 或腹水培养转阴, 证明治疗有效; 治疗后症状和体征恶化、腹水中性粒细胞数增多或减少不明显, 提示抗生素治疗失败。后者通常由耐药菌或继发性腹膜炎所致, 一旦排除继发性细菌性腹膜炎则应按照体外药敏结果更换抗生素。

3.3 预防 肝硬化腹水患者并发急性胃肠出血; 无SBP既往史但腹水蛋白 $< 15\text{g/L}$; 有SBP既往史者都应长期应用抗生素预防SBP。SBP预后差, 病死率为20%。在SBP治愈后应考虑肝移植治疗。

4 低钠血症

鉴别低血容量性与高血容量性低钠血症非常重要, 前者的特征是无腹水及全身水肿, 血清钠浓度低; 通常发生于长期的钠负平衡伴明显的细胞外液丢失时。治疗主要为消除病因(停用利尿剂)和恢复正常的钠摄入。高血容量低钠血症需限制入液量(1000 ml/d), 但仅少数患者有效; 白蛋白输注可能有效, 生理盐水或高张盐水治疗无效。vaptans(包括托伐普坦和考尼伐坦)是一类精氨酸加压素V2受体阻滞剂, 可通过选择性阻断集合管主细胞V2受体, 促进水的排泄。托伐普坦和考尼伐坦在某些国家已获准用于严重高血容量低钠血症(< 125 mmol/L)的治疗。托伐普坦起始治疗应在医院进行, 剂量逐渐滴定以取得缓慢的血钠增加; 治疗开始的几天或增加剂量时均应密切监测血钠变化。应避免血钠浓度快速增加

(> 8~10 mmol/d)引起脱水、渗透性脱髓鞘综合征等。vaptans治疗时无须限水限盐,短期(4周)治疗安全。

5 HRS

5.1 诊断 肝硬化腹水患者,如果血清肌酐增加至133 $\mu\text{mol/L}$ 并排除其他已知的肾衰原因就可诊断为HRS。尤其是住院期间动态检测血肌酐有助于HRS的早期诊断。1型HRS为一种快速、进展性的肾功能损害,与基线值相比,2周内血肌酐增加超过100%或血肌酐水平超过2.5 mg/dl。2型HRS则是一种稳定而缓慢进展的肾功能损害。

5.2 治疗 特利加压素联合白蛋白作为I型HRS的一线治疗。治疗目的是充分改善肾功能,如血肌酐降至133 $\mu\text{mol/L}$ (1.5 mg/dl)以下称完全反应。如治疗3天后,血肌酐不能减低25%以上,特利加压素应逐步加量至2 mg/4 h。对于只有部分反应(血肌酐不能降至133 $\mu\text{mol/L}$ 以下)或血肌酐未减少的患者,特利加压素应在14天内停用。特利加压素的禁忌证包括缺血性心血管疾病,应用特利加压素治疗者应密切监测心律、内脏或肢体缺血、液体超负荷等情况,并及时处理不良反应。其他治疗措施包括去甲肾上腺素、米多君、奥曲肽及与白蛋白的联合,但有关这些药物疗效的信息非常有限。在某些患者,TIPS可改善肾功能,尚无足够的资料支持TIPS作为1型HRS的常规治疗。对缩血管药物治疗无反应或满足肾支持的

患者,肾替代治疗可能有用;人工肝支持系统治疗1型HRS的资料仍很有限。特利加压素联合白蛋白对60%~70%的2型HRS有效。肝移植是1型和2型HRS的最佳治疗。移植前对HRS进行治疗,可改善肝移植后的结果。对血管加压素治疗有反应者,以及对血管加压素没有反应或需要肾脏支持的HRS患者可接受单独的肝移植治疗,大部分患者肝移植后肾功能将恢复。肾脏支持超过12周的HRS患者应考虑肝肾联合移植。

5.3 预防 有SBP表现的患者应静脉输注白蛋白治疗,结果显示可降低HRS的发生率和改善生存率。有资料提示,己酮可可碱治疗可降低重症酒精性肝炎以及进展性肝硬化患者HRS的发生率;应用诺氟沙星能降低进展性肝硬化患者HRS的发生率,但尚需进一步研究。

参考文献

- [1] European Association for the Study of the Liver, Ginès P, Angeli P, et al. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis[J]. J Hepatol, 2010, 53: 397-417.
- [2] Runyon BA. AASLD Practice Guidelines Committee. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: An update[J]. Hepatology, 2009, 49: 2087-2107.

收稿日期: 2010-12-07

(转自《中国医学前沿杂志(电子版)》2011年第3卷第1期)