

# 欧洲失代偿期肝硬化并发症管理指南简介

杨蕊旭, 范建高

【关键词】 肝硬化; 并发症; 管理; 欧洲肝病学会

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2018.04.003

EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis Yang Ruixu, Fan Jiangao. Department of Gastroenterology, Xinhua Hospital, JiaoTong University School of Medicine, Shanghai 200092, China

【Key words】 Liver cirrhosis; Complications; Management; EASL

失代偿期肝硬化若发生并发症可进一步加速疾病的进展, 这些并发症包括: 出血、急性肾损伤(AKI)伴或不伴肝肾综合征(HRS)、肝肺综合征、门脉性肺动脉高压症、肝硬化性心肌病及细菌感染。事实上, 细菌感染和肝细胞癌可发生在肝硬化的任何阶段, 当然失代偿阶段更常见, 这些并发症的出现将加速疾病的进展。

最近, 欧洲肝病学会(EASL)肝硬化专家组在准备更新腹水、自发性细菌性腹膜炎(SBP)和HRS诊疗指南时, 率先在全球制定包括失代偿期肝硬化所有并发症的临床实践指南。专家组根据PubMed和Cochrane数据库截止2018年3月发表的相关证据制定该指南, 旨在为失代偿期肝硬化患者的诊疗及管理提供指导。该指南强调在各种原因肝硬化的疾病早期尽早开始病因学治疗的重要性, 推荐意见扩展到原先EASL指南未包括的并发症, 例如低钠血症、消化道出血、细菌感染、急性肾损伤、慢加急性肝功能衰竭、相对性肾上腺皮质功能不全、肝硬化性心肌病, 以及肝肺综合征和门脉性肺动脉高压。

2018年4月10日在线发布的该指南认为, 去除病因(尤其是酒精摄入、HBV或HCV感染)可以降低肝硬化患者失代偿期并发症的发生风险, 并提高患者的生存率。为此, 失代偿期肝硬化患者需要第一时间戒酒, 并控制乙肝病毒及丙肝病毒感染。通过口服抗生素给药(利福昔明)治疗肠-肝轴失调, 改善循环系统功能失调(长期补充白蛋白), 降低炎症状态(他汀类药物)和降低门静脉高压( $\beta$ -受体阻滞剂心得安)可减少失代偿期肝硬化患者的疾病进展。

限于篇幅, 本文仅介绍该指南中失代偿期肝硬化并发症的诊断以及预防和治疗等方面的推荐意见。推荐意见的解读请参考原文<sup>[1]</sup>, 亦可以参照我国肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南<sup>[2]</sup>。

## 1 腹水

1.1 单纯腹水 因腹水加重或肝硬化并发症而住院的新发2级或3级腹水患者, 建议行诊断性腹腔穿刺术(II-2; 1)。应进行腹水中性粒细胞计数和细菌培养(10ml腹水于床旁接种至血培养瓶中)以排除细菌性腹膜炎。SBP的诊断需满足中性粒细胞计数超过250个/ $\mu$ l(II-2; 1)。应测定腹水总蛋白浓度以评估患者是否SBP高风险人群(II-2; 1)。当引起腹水的病因不明确和/或怀疑肝硬化以外的其他疾病时, 应计算血清腹水白蛋白梯度(SAAG)(II-2; 1)。为鉴别恶性肿瘤和非恶性肿瘤相关腹水需进行腹水细胞学检查(II-2; 1)。2级或3级腹水与肝硬化患者生存率降低相关, 肝移植可作为此类患者潜在的治疗选择(II-2; 1)。

1级或2级腹水: 对于中度无并发症的腹水患者, 建议适量限制钠的摄入(80-120 mmol/d, 相当于4.6-6.9g氯化钠)(I; 1)。这通常相当于不在饮食中添加盐并且避免盐腌食品。建议对患者进行适当的营养教育以了解如何管理膳食中钠的摄入(II-2; 1)。目前无充分证据表明长期卧床休息有利于腹水的治疗, 因此不推荐长期卧床休息(III; 1)。

利尿剂的使用: 首次发现的2级(中度)腹水患者应单独使用抗盐皮质激素药物治疗, 起始剂量为100mg/d, 若疗效不明显应每72小时逐步加量100mg至最大剂量400mg/d(I; 1)。对于抗盐皮质激素疗效不佳者, 表现为体重减轻小于2kg/w或出现高钾血症, 建议加用呋塞米治疗, 起始剂量为40mg/d, 逐步(每次40mg)增加至最大剂量160mg/d(I; 1)。长期腹水或反复发生腹水的患者应该联用抗盐皮质激素药物和呋塞米治疗, 剂量根据治疗反应按需逐步增加(I; 1)。对呋塞米疗效不佳者可使用托拉塞米治疗(I; 2)。在利尿剂治疗过程中, 无水腫患者建议体重减轻最多0.5kg/d, 有水腫

作者单位: 200092 上海市 上海交通大学医学院附属新华医院消化内科

第一作者: 杨蕊旭, 女, 27岁, 医学博士。主要从事肝病防治研究。E-mail: ruixu.yang@hotmail.com

通讯作者: 范建高, E-mail: fanjiangao@xinhumed.com.cn

患者建议体重减轻最多 1kg/d (II-2;1)。若腹水已基本缓解,应将利尿剂剂量降至最低有效剂量(III;1)。在治疗的第一周,尤其是初诊患者,应密切监测临床和生化指标(I;1)。若患者存在消化道出血、肾功能损害、肝性脑病、低钠血症或血钾异常,需在开始使用利尿剂治疗前纠正(III;1)。在这类患者中,开始利尿治疗需谨慎并需进行频繁的临床和生化评估(III;1)。对持续存在明显肝性脑病的患者不建议应用利尿剂治疗(III;1)。若患者出现严重低钠血症(血钠<125mmol/L)、AKI、肝性脑病恶化或无力性肌痉挛,应停用利尿剂(III-1)。若发生严重低钾血症(<3mmol/L)应停用呋塞米。若发生严重高钾血症(>6mmol/L)应停用抗盐皮质激素(III;1)。存在肌肉痉挛的患者推荐应用白蛋白输注或巴氯芬治疗(10mg/d,每周加量 10mg/d,最大剂量 30mg/d)(I;1)。

**3 级或大量腹水:**大量腹水穿刺抽液(LVP)是大量腹水(3 级腹水)患者的一线治疗方法,每次应尽可能抽尽腹水(I;1)。LVP 后应进行扩容治疗以防止腹穿后循环功能障碍(PPCD)(I;1)。在 LVP 大于 5L 腹水的患者中,应输注白蛋白(8g/ 每升抽除腹水)进行扩容,白蛋白较其他扩容剂更为有效,不推荐应用其他扩容剂(I;1)。在 LVP 低于 5L 腹水的患者中,发生 PPCD 的风险较低。考虑到其他替代性扩容剂存在安全隐患,普遍认为这类患者仍应接受白蛋白治疗(III;1)。患者在 LVP 后应接受最小有效剂量的利尿剂治疗以防止腹水再发(I;1)。若治疗需要,AKI 或 SBP 患者亦可进行 LVP(III;1)。

**腹水患者的用药禁忌:**腹水患者不应使用非甾体类抗炎药,因其可加剧钠潴留、以及低钠血症和 AKI 的风险(II-2;1)。腹水患者通常不应使用血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素 II 拮抗剂或  $\alpha$ 1- 肾上腺素受体阻滞剂,因其可能导致肾功能不全(II-2;1)。不推荐使用氨基糖苷类药物,因其与 AKI 风险增加相关。氨基糖苷类药物仅用于其他抗生素无法控制的严重细菌感染的患者(II-2;1)。肾功能正常的患者使用造影剂一般不增加肾功能损害风险(II-2),而对于肾功能衰竭患者相关数据不足。无论如何,建议谨慎使用造影剂并且应采用预防性措施预防肾损害(III;1)。

**1.2 难治性腹水** 难治性腹水的诊断依赖于患者对利尿剂和限盐摄入的反应。需要在无相关并发症(如出血或感染)且确定患者对治疗有较好依从性后进行评估(III;1)。难治性腹水的患者应进行肝移植评估(III;1)。

难治性腹水患者推荐采用反复 LVP 加静脉输注白蛋白(8g/ 每升抽除腹水)为一线治疗(I;1)。对于使用利尿剂治疗的患者,若钠排泄未达到 >30 mmol/d 应停用利尿剂治疗(III;1)。虽然非选择性  $\beta$ - 受体阻滞剂(NSBBs)在难治性腹水中的应用存在争议,在严重或难治性腹水的情况下应谨慎使用。应避免使用大剂量 NSBB(即普萘洛尔 >80 mg/d)(II-2;1)。目前不推荐使用卡维地洛治疗(I;2)。难治性或复发性腹水患者(I;1)或腹腔穿刺抽液治疗无效的患者(如分隔性腹

水)(III;1)应评估是否进行经颈静脉肝内门体分流术(TIPS)。对于反复发生腹水的患者推荐 TIPS 治疗(I;1),因可提高患者生存率(I;1),TIPS 可改善难治性腹水患者腹水的控制(I;1)。对高肝性脑病风险的患者,推荐使用小直径的聚四氟乙烯(PTFE)覆膜支架以减少 TIPS 术后肝功能障碍以及肝性脑病风险(I;1)。在 TIPS 术后应继续使用利尿剂并限制钠盐摄入(II-2;1),同时密切观察病情(III;1)直至腹水缓解。对 TIPS 适应证以及手术方法的选择,医疗中心的经验也是至关重要的。以下患者不适宜进行 TIPS:血清总胆红素 > 3mg/dl,血小板计数低于  $75 \times 10^9/L$ ,肝性脑病分级  $\geq 2$  级或慢性肝性脑病,合并活动性感染,进行性肾功能衰竭,心脏严重的收缩期或舒张期功能障碍以及肺动脉高压患者(III;1)。目前不推荐加用可乐定或米多君进行利尿治疗(III;1)。顽固性腹水患者若不适合行 TIPS,有条件的医疗中心可以植入自动低流量腹水泵治疗并密切监测,但该措施可能出现肾功能障碍等副反应和操作技术困难(I;2)。

## 2 肝性胸水

肝性胸水患者需进行肝移植评估(III;1)。在诊断肝性胸水之前应排除心肺和原发性胸膜疾病(III;1)。应进行诊断性胸腔穿刺,尤其是当怀疑患者存在感染性胸腔积液时(III;1)。利尿剂和胸腔抽液是肝性胸水的一线治疗措施(III;1)。呼吸困难是进行治疗性胸腔穿刺抽液的指征(III;1)。慢性胸膜炎患者进行胸腔穿刺并发症风险高,不推荐进行胸腔穿刺术(II-2;1)。一些复发性症状性肝性胸水患者可推荐行 TIPS 治疗(II-2;1)。对于不适合肝移植或 TIPS 的难治性肝性胸水患者建议行胸膜固定术,然而该技术相关副作用发生率较高,故应谨慎使用(I;2)。在特定的肝性胸水患者中,可行膈肌缺损修补术,这在肾功能正常的非进展性肝硬化患者中可获得最佳疗效(II-2;2)。

## 3 低钠血症

肝硬化患者发生低钠血症(血清钠浓度 <130 mmol/L)提示预后不良,这类患者应进行肝移植评估(II-2;1),因低钠血症与并发症发生率和死亡率升高有关。对于低血容量性低钠血症患者,推荐去除病因及采用正常生理盐水治疗(III;1)。对于高血容量性低钠血症患者,推荐限制液体摄入量(1000 ml/d),以阻止血钠水平的进一步降低(III;1)。高渗盐水治疗高容量性低钠血症仅限于罕见且有危及生命的并发症时,也可考虑用于数天内可能进行肝移植的严重低钠血症患者。一旦低钠血症的症状缓解,需减慢纠正低血钠的速度(每日纠正  $\leq 8$  mmol/L)以避免渗透性脱髓鞘病变等不可逆转的神经系统后遗症(II-3;1)。高血容量性低钠血症患者可采用白蛋白治疗,但支持数据非常有限(II-3;2)。目前,伐普坦类药物的使用仅限于临床对照研究(III;1)。

## 4 消化道出血

考虑消化道出血的高风险,失代偿期肝硬化患者应通过胃镜筛查食管静脉曲张,除非先前已诊断和治疗(II-2;1)。若已行胃镜检查,则应报告是否存在静脉曲张、大小、以及是

否存在红色征(II-2;1)。在胃镜筛查未发现静脉曲张的患者中,若病因持续存在和/或持续失代偿状态,应每年复查胃镜。其余患者胃镜筛查间歇可延长,但具体时间间隔目前并不确切,需要更多研究报道(III;2)。

静脉曲张出血的一级和二级预防:一旦发现“高风险静脉曲张”(即小静脉曲张伴有红色征,中-大静脉曲张,Child-Pugh C级伴小静脉曲张),其静脉曲张出血风险升高,必须启动一级预防措施(I;1)。伴有红色征的小静脉曲张或Child-Pugh C级的患者需使用NSBB治疗(III;1)。伴有中-大静脉曲张患者应接受NSBB或内镜下皮圈套扎(EBL)治疗(I;1)。具体可根据当地医疗资源、医生专业水平、患者的意向,以及是否存在禁忌证和不良事件等选用(III;2)。NSBB除可降低门静脉压力外,还有其他潜在的有益作用,故可能为更优选择(II-2;2)。尽管腹水不是NSBB使用的禁忌证,但在严重或难治性腹水时应慎重使用(I;1),并避免大剂量应用NSBB(II-2;1)。目前不推荐使用卡维地洛治疗(I;2)。对于进行性低血压患者(收缩压<90 mmHg)或治疗期间发生出血、败血症、SBP或AKI等急性并发症患者,应停用NSBB(III;1)。病情稳定后可尝试继续使用NSBB(III;2)。当持续存在NSBB不耐受或禁忌证时,有出血风险的患者应尽早采用EBL治疗(III;1)。与单一治疗措施相比,联合NSBB和EBL治疗可降低再出血风险(I;1)。对于合并腹水患者或发生NSBB相关急性并发症者,可采取与一级预防相似的建议(III;2)。如果患者仍然不能耐受NSBB治疗,若没有绝对禁忌证推荐TIPS治疗(III;1)。

胃静脉曲张:推荐NSBBs用于胃食管静脉曲张(2型)或孤立型胃底静脉曲张(1型)患者静脉曲张出血的一级预防措施(III;2)。1型胃食管静脉曲张的一级预防遵循食管静脉曲张的建议(III;2)。急性胃静脉曲张出血应按照食管静脉曲张出血进行治疗(I;1)。推荐氰基丙烯酸酯粘合剂用于胃底静脉曲张(胃食管静脉曲张2型或孤立胃静脉曲张1型)患者的内镜止血治疗(I;2)。在部分患者中,TIPS可有效控制出血并预防胃底静脉曲张(胃食管静脉曲张2型或孤立胃静脉曲张1型)再出血(II-2;1)。选择性栓塞(BRTO/BATO)可用于治疗伴胃或脾肾分流的胃底静脉曲张出血患者的止血,但需要积累更多的数据支持(III;2)。

静脉曲张性出血:在失代偿期肝硬化患者中,由胃食管静脉曲张或非静脉曲张病变引起的急性消化道出血可增加其他并发症的发生率和死亡率,为此需加强这类患者的监测(II-2;1)。应立即开始扩容治疗以恢复和维持血液动力学稳定性(III;1)。应使用胶体和/或晶体溶液(III;1)。不建议使用羟乙淀粉进行扩容(I;1)。推荐使用限制性输血策略,输血的血红蛋白阈值为7 g/dl,目标值为7-9 g/dl(I;1)。对于发生急性胃肠道出血的肝硬化患者,推荐使用抗生素预防感染,以降低感染发生率并有助于止血和提高生存率。应在出血时就开始抗生素治疗并维持7天(I;1)。失代偿期肝硬化患者应首选头孢曲松钠(1 g/24h)抗感染治疗,已使用喹诺酮抗

感染和喹诺酮耐药细菌感染高发的住院患者亦首选头孢曲松钠。喹诺酮(诺氟沙星 400 mg bid)口服推荐用于其他情况的患者(I;2)。一旦怀疑有急性静脉曲张出血,应在内镜检查前使用特利加压素、生长抑素或奥曲肽等血管活性药物治疗。在急性静脉曲张破裂出血患者中,药物治疗应维持3至5天(I;1)。一旦血流动力学稳定,应在入院后12小时内检查胃镜以确定出血原因并进行内镜治疗(II-2;1)。内镜确诊急性静脉曲张出血的同时应进行曲张静脉结扎治疗(I;1)。若无禁忌证(QT间期延长),内窥镜检查前半小时至2小时可使用红霉素(250 mg iv)辅助治疗(I;2)。对于急性静脉曲张出血患者,推荐联用血管活性药物与结扎作为首选治疗选择(I;1)。对于部分高危患者,例如Child C级但评分<14分的患者,可以早期行TIPS(24-72小时内)(I;2)。然而,对于高危患者的标准,尤其是Child B级伴活动性出血患者TIPS仍存在争议,需要进一步研究。尽管采用血管活性药物、静脉曲张结扎术和预防性抗生素治疗,高达10-15%的患者仍出现持续性出血或早期再出血。在这种情况下,应将TIPS作为补救治疗(I;1)。若出血不能控制则可考虑使用球囊压迫,但必须具备专业知识,且作为制定明确的治疗方案前临时的“桥梁”,最长压迫时间不超过24小时(III;1)。可拆卸的自膨式的食管支架可用于替代球囊压迫治疗(I;2)。急性消化道出血患者常并发肝性脑病,使用乳果糖可用于预防肝性脑病,但需进一步研究支持(I;2)。在急性出血发作期间应避免应用 $\beta$ -受体阻滞剂和血管扩张剂(III;1)。

门脉高压性胃病(PHG):推荐NSBB、铁剂补充和/或输血作为PHG慢性出血的一线治疗(I;1)。对于不能耐受或NSBB治疗失败的依赖长期输血PHG患者,若无禁忌证则可采用TIPS治疗(II-3;2)。急性PHG出血可采用生长抑素类似物或特利加压素治疗,但证据数据有限(I;2)。

## 5 细菌感染

5.1 自发性细菌性腹膜炎 SBP的诊断:所有肝硬化和腹水患者入院后应尽早进行诊断性腹腔穿刺以排除SBP。对于伴有胃肠道出血、休克、发热或其他全身炎症征象,胃肠道症状、肝和/或肾功能恶化,以及肝性脑病的患者,也应进行诊断性腹腔穿刺(II-2;1)。SBP的诊断应基于腹水中中性粒细胞计数>250/mm<sup>3</sup>(II-2;1)。中性粒细胞由显微镜进行鉴定,采用流式细胞仪自动计数。但并无明确的证据支持试剂条在临床实践检测中的应用(II-2;1)。虽然腹水培养阳性并不是SBP诊断的先决条件,但应该进行腹水细菌培养以指导抗生素治疗(II-2;1)。在开始抗生素治疗之前,应对所有可疑SBP患者进行血培养(II-2;1)。细菌性腹水(中性粒细胞计数<250/mm<sup>3</sup>但细菌培养阳性)且伴有系统性感染征象的患者应采用抗生素治疗(II-2;1)。否则这类患者应进行第二次腹腔穿刺,若细菌培养结果仍为阳性,无论中性粒细胞计数如何,都应该进行抗感染治疗(III;1)。自发性细菌性脓胸的诊断应基于无肺炎的情况下,胸水细菌培养阳性且中性粒细胞计数>250/mm<sup>3</sup>,或者胸水细菌培养阴性但中性粒细胞计数

>500/mm<sup>3</sup>(II-2;1)。腹水培养提示多种微生物感染、腹水中性粒细胞计数极高和/或腹水蛋白浓度高、以及对治疗反应欠佳的患者,应怀疑继发性细菌性腹膜炎。怀疑继发性细菌性腹膜炎的患者应该立即进行CT扫描并尽早考虑手术(III;1)。

SBP的管理:一旦诊断SBP就开始经验性静脉使用抗生素治疗(II-2;1)。环境因素(院内与社区获得性感染)以及当地细菌耐药谱和感染严重程度可指导抗生素的经验性选择(I;1)。在低细菌耐药率的国家,第三代头孢菌素为社区获得性SBP的一线治疗用药(I;1)。在细菌耐药率较高的国家则应考虑使用哌拉西林/他唑巴坦或碳青霉烯类药物(II-2;1)。医院获得性SBP更易对抗生素存在耐药性,在多重耐药率较低的地区应使用哌拉西林/他唑巴坦,而在产超广谱 $\beta$ -内酰胺酶(ESBL)的肠球菌的高发地区则应使用碳青霉烯类药物抗感染治疗。在革兰氏阳性耐药多菌感染高发区,建议联合应用碳青霉烯类与糖肽/达托霉素/利奈唑胺进行治疗(I;1)。在肝硬化患者中,广泛耐药菌感染所致严重感染可能需要使用万古霉素或氨基糖苷类等高度肾毒性的抗生素,此时应根据当地的阈值监测患者的血浆药物浓度(III;1)。建议根据阳性培养物的细菌敏感性进行药物降级治疗以最大限度地减少细菌耐药(II-2;1)。应在开始治疗48小时后进行第二次腹腔穿刺检查以评估抗生素的疗效,若临床体征和症状恶化或/或48小时内腹水白细胞计数增加或无显著减少(至少25%),则应怀疑一线抗生素治疗失败(II-2;1)。抗生素疗程应至少5-7天(III;1)。自发性细菌性脓胸的管理与SBP相同(II-2;2)。

SBP患者白蛋白的应用:建议SBP患者常规给予白蛋白(第一天1.5g/kg,第3天1g/kg)治疗(I;1)。

SBP的预防:对于Child-Pugh评分 $\geq 9$ 分且血清总胆红素 $\geq 3\text{mg/dl}$ ,或存在肾功能损害、低钠血症、腹水总蛋白低于15g/L的患者,应使用诺氟沙星(400mg/d)预防性治疗(I;1),待临床状况长期改善和腹水消失后停止应用诺氟沙星(III;1)。

既往SBP患者:对于SBP恢复期患者,推荐预防性使用诺氟沙星(400mg/天,口服)治疗(I;1)。尽管有一些较好的证据支持,但利福昔明目前并不能替代诺氟沙星SBP作为二级预防用药(I;2)。对于已使用利福昔明预防再发性肝性脑病的患者,无相关推荐意见进行SBP的一级或二级预防。有SBP史的患者长期生存率较差,应考虑肝移植(II-2;1)。有人认为质子泵抑制剂可能增加SBP发生风险,故其使用应有明确的适应证(II-2;1)。

5.2 SBP以外的感染 肝硬化患者SBP以外的感染亦较常见,且与死亡率增加有关。应对住院肝硬化患者进行密切评估和监测以确定是否存在感染,以便早期诊治(II-1;1)。在怀疑感染时应立即开始经验性抗生素治疗(II-1;1)。经验性抗生素选药应基于环境因素(医院与健康护理相关或社区)、局部地区细菌耐药概况以及感染严重程度和类型(I;1)等因素

综合判断。在除SBP以外的医疗相关感染中,在对抗生素有高度耐药性的情况下,单独使用碳青霉烯类或联合其他抗生素优于第三代头孢菌素(I;1)。广泛耐药菌所致的严重感染可能需要使用万古霉素或氨基糖苷类等高度肾毒性的抗生素,此时应根据当地的检测阈值监测患者的血药浓度(III;1)。SBP以外的细菌感染不建议常规使用白蛋白治疗(I;1)。

## 6 肾功能不全

在肝病患者中,即使血清肌酐(sCr)仅轻度升高亦应引起重视,因其可能出现肾小球滤过率(GFR)显著下降(II-2;1)。首先需确定患者是否患有慢性肾病(CKD)、急性肾病(AKD)或AKI,以及是否同时合并这些疾病(II-2;1)。CKD的诊断应基于sCr公式估算的GFR( $<60\text{ ml/min/1.73 m}^2$ ),伴或不伴肾实质损害的表现(蛋白尿、血尿、超声检查异常)持续3个月以上(II-2;1),完善诊断还需根据GFR水平进行分期并分析其病因。然而,任何基于sCr计算公式的判断方法都会高估肝硬化患者的GFR(II-2;1)。在肝硬化患者中,AKI的诊断采用调整后的KDIGO标准,48小时内sCr较基线增加 $>0.3\text{mg/dl}$ 或3个月内sCr较基线增加 $\geq 50\%$ (II-2;1)。AKI分期基于调整后的KDIGO分期系统,1期AKI根据sCr $<1.5\text{mg/dl}$ 或 $\geq 1.5\text{mg/dl}$ 分为1A期和1B期(II-2;1)。

6.1 急性肾损伤 AKI的分类:肝硬化患者可发生任何类型的AKI,即肾前性、HRS、肾性尤其是急性肾小管坏死(ATN)以及肾后性AKI。鉴别AKI的类型非常重要(II-2;1)。HRS-AKI的诊断基于修订的ICA标准。AKI时通常很少进行肾活检,临床上常应用生物标记物进行鉴别诊断,尿中的嗜中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)可用于区分来区分ATN和HRS(II-2;2)。

AKI的管理:当患者确诊AKI时,应尽早明确病因以防止AKI恶化。即使无明显病因亦应及时进行处理,应着重进行感染的筛查和治疗(II-2;1)。应立即停用利尿剂和/或 $\beta$ -受体阻滞剂,以及其他可能与AKI发生相关的药物,如血管扩张药、NSAIDs和肾毒性药物(II-2;1)。应根据体液丢失的原因和严重程度适当扩容(II-2;1)。若AKI无明显病因且AKI分期 $>1\text{A}$ ,或为感染诱发的AKI,应使用20%的白蛋白治疗,剂量为1g/kg体重(最大剂量为每天100g白蛋白),至少治疗两天(III;1)。若患者存在AKI和张力性腹水,需进行治疗性腹腔穿刺同时予以白蛋白输注(即使抽液量很少亦需使用)(III;1)。

6.2 肝肾综合征 对于所有AKI-HRS分期 $>1\text{A}$ 的患者,推荐第一时间使用血管收缩剂和白蛋白治疗(III;1)。特利加压素联合白蛋白是HRS-AKI的一线治疗选择。特利加压素可采用1mg的初始剂量每4-6小时静脉推注。若以2mg/d的初始剂量连续静脉给予特利加压素则可减少药物用量,从而减少副作用。治疗两天后如果无反应(sCr峰值下降 $<25\%$ ),则应逐步增加特利加压素的剂量至最高剂量(12mg/d)(I;1)。应使用20%的白蛋白治疗(20-40g/d)。HRS-AKI患者除需要常规监测外,还需要连续测量中心静脉压(CVP)或其他指标

以评估中心血容量,进一步优化体液平衡,帮助调整白蛋白剂量来预防循环负荷过重(II-2;1)。去甲肾上腺素可以替代特利加压素,但支持数据有限(I;2)。与特利加压素相比,使用去甲肾上腺素需要中心静脉置管,在某些国家须将患者转至重症监护病房才能使用。只有当特利加压素或去甲肾上腺素不可使用时,才可选用米多君加奥曲肽治疗,但其效力远低于特利加压素(I;1)。根据 HRS-AKI 的新定义,治疗的完全起效定义为治疗后 sCr 从基线值降至  $<0.3\text{mg/dl}$  ( $26.5\text{ }\mu\text{mol/L}$ ),部分起效定义为 AKI 分级下降, sCr 从基线值下降但仍  $\geq 0.3\text{mg/dl}$  ( $26.5\text{ }\mu\text{mol/L}$ ) (III;1)。特利加压素或去甲肾上腺素有关的不良反应包括缺血性疾病和心血管事件。因此,在开始治疗之前建议进行心电图等检查。患者可以在普通病房接受治疗,但个别患者应根据病情需要转至监护病房。在治疗期间应密切监测。根据副反应的类型和严重程度调整用药或终止治疗(I;1)。对于停药后 HRS-AKI 复发的病例,应再次给予治疗(I;1)。对于尚未达到 AKI 诊断标准的 HRS(HRS-NAKI,过去称为 II 型 HRS)患者,使用特利加压素联合白蛋白亦有疗效。然而停药后常复发,且其对长期临床预后的影响仍有争议,尤其对于肝移植的患者。因此,不建议血管收缩剂和白蛋白用于这类患者(I;1)。

替代治疗:目前暂无足够数据支持 HRS-AKI 患者行 TIPS 治疗,但可建议部分 HRS-NAKI 患者行 TIPS 治疗(II-2;2)。不管对药物治疗的反应如何,肝移植是 HRS 患者最好的治疗选择(I;1)。启动肾脏替代治疗(RRT)的时机取决于个体疾病的严重程度(I;2)。肝肾联合移植的适应证仍有争议。对于明确伴有 CKD 或伴有持续 AKI(包括对药物治疗无应答的 HRS-AKI)的患者可考虑肝肾联合移植治疗(II-2;1)。

HRS 的预防:SBP 患者应静脉给予白蛋白(诊断当天  $1.5\text{g/kg}$ ,第3天  $1\text{g/kg}$ )以预防 AKI(I;1)。应给予诺氟沙星( $400\text{mg/d}$ )预防 SBP 以防止 HRS-AKI 的发生(I;1)。

## 7 慢加急性肝功能衰竭(ACLF)

ACLF 的诊断基于肝硬化患者出现急性失代偿,定义为腹水急性出现或增多、显著的肝性脑病、消化道出血、非梗阻性黄疸和/或细菌感染。当伴有器官功能衰竭时,短期内死亡率高(II-2;1)。ACLF 的诊断和分级应采用 CLIF-C 器官衰竭评分进行器官功能评估(II-2;1)。应寻找是否存在诱因,例如:肝脏因素(酗酒、病毒性肝炎、药物性肝损害、自身免疫性肝炎)和/或肝外因素(感染、失血性休克、外科手术)。但大部分患者可能难以确定诱因(II-2;1)。

目前除了由于 HBV 再激活相关的 ALCF 可采用抗病毒治疗外,并没有针对 ALCF 的特异性治疗,主要基于器官支持以及诱因和并发症的治疗。患者应接受中等监护或重症监护治疗。由于 ALCF 病情处于动态变化之中,住院期间应频繁且谨慎地监测各器官功能,尤其是肝、肾、脑、肺、凝血和循环功能。应根据患者年龄和合并症进行个性化的监测和管理(III;1)。建议早期发现与治疗 ALCF 的诱因,尤其是细菌感

染。但在某些患者中,即使积极对诱因进行治疗,ALCF 仍可进展(III;1)。HBV 感染诱发的 ALCF 患者需尽早应用替诺福韦或恩替卡韦抗病毒治疗(I;1)。建议尽早将 ALCF 患者转诊至肝移植中心进行评估(II-3;1)。对于不适合肝移植的患者,经过一周充分的强化治疗后出现四种或以上的器官衰竭时可以停止积极的治疗措施(II-2;2)。尽管部分研究结果较好,但目前仍不推荐使用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)治疗(I;2)。

## 8 相对性肾上腺功能不全(RAI)

RAI 的诊断依据为  $250\text{ }\mu\text{g}$  促肾上腺皮质激素静脉注射后测定的血清总皮质醇  $<248\text{nmol/L}$  ( $9\text{ }\mu\text{g/dl}$ )或随机总皮质醇  $<276\text{nmol/L}$  ( $<10\text{ }\mu\text{g/dl}$ ) (II-2;1)。由于肝硬化患者血清游离皮质醇浓度可能受血清皮质醇结合蛋白和白蛋白水平降低的影响,故一般优选唾液皮质醇测定(II-2;2)。目前不推荐使用氢化可的松(剂量  $50\text{mg/6h}$ )治疗 RAI(I-2)。

## 9 心肺合并症

9.1 肝硬化性心肌病(CCM) 肝硬化患者进行心脏超声评估时,其心脏收缩功能障碍可能被高动力循环状态和后负荷减少所掩盖,故应使用运动或药物干预后再行动态压力测试。在运动/药物干预后(没有使用  $\beta$  受体阻滞剂的情况下),心输出量无明显增加则表明存在心脏收缩功能障碍(II-1;1)。心肌应变成像和纵向收缩期应变率(GLS)可作为左心室收缩功能的敏感标志,并有助于失代偿患者静息状态下评估(II-2;2)。心脏 MRI 亦可识别心脏结构性改变。然而,这些技术需要更多的临床对照研究和临床结局的相关性分析支持(III;2)。在心脏收缩功能正常时,舒张功能障碍可能是心肌病的早期征象,应采用最新的相关指南诊断,即:平均  $E/e' > 14$ ,三尖瓣速度  $> 2.8\text{m/s}$  且左房容积指数  $> 34\text{ml/m}^2$  (II-1;1)。在急性失代偿期肝硬化患者中,心输出量减少(CCM 的表现)对预后的评估具有意义,因其与感染(如 SBP)后 AKI(尤其是 HRS)的发生相关(II-1;1)。在肝硬化中 QTc 间期的延长很常见且需进行评估,因可能与预后不佳相关。应该谨慎使用延长 QT 间期的药物(II-2;2)。TIPS(II-2;2)和肝移植(II-1;1)术前评估应进行心脏功能的详细检查,需要制定肝硬化患者心脏收缩和舒张功能的评估标准和方案(II-2;2)。

9.2 肝肺综合征(HPS) 慢性肝病若存在呼吸急促和呼吸困难、杵状指和/或紫绀则应怀疑并筛查 HPS(II-2;1)。脉搏血氧饱和度( $\text{SpO}_2$ )是筛查成年患者 HPS 的手段,但不适用于儿童。对于  $\text{SpO}_2 < 96\%$  的患者,应进行动脉血气分析。呼吸空气时,  $\text{PaO}_2$  低于  $80\text{ mmHg}$  或肺泡-动脉氧浓度梯度 [ $\text{P}(\text{A-a})\text{O}_2$ ]  $\geq 15\text{mmHg}$  的患者应作进一步的检查。对于  $\geq 65$  岁的成年人,  $\text{P}(\text{A-a})\text{O}_2$  截断值为  $\geq 20\text{mmHg}$  (II-2;1)。推荐采用心脏超声(微泡)造影筛查 HPS(II-2;1)。经食管增强心脏超声检查可排除心脏内分流,但该技术存在一定风险(II-2;2)。 $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$  显像可用于合并肺部疾病的严重低氧血症患者分流程度的定量检查,或评估 HPS 和极重度低氧血症( $\text{PaO}_2$

<50 mmHg)患者的预后(II-2;1)。增强心脏超声和 MAA 扫描均不能明确区分肺弥散性动静脉分流,以及前毛细血管、毛细血管扩张或心脏分流。只有严重低氧血症患者( $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ )、100% 氧气吸入治疗不佳者以及强烈怀疑存在可栓塞的动静脉分流的患者才建议行肺血管造影(II-2;1)。

对于 HPS 和严重低氧血症患者推荐进行长期氧疗,但目前仍缺乏关于该疗法的有效性、耐受性、成本效益、依从性和对生存率的影响的数据(II-2;1)。目前尚无 HPS 患者采用药物或 TIPS 治疗的相关建议(I;1)。HPS 和  $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$  的患者应进行肝移植评估,因为肝移植是迄今为止唯一证实有效的治疗方法(II-2;1)。由于严重低氧血症( $\text{PaO}_2 < 45\text{--}50 \text{ mmHg}$ )与肝移植术后死亡率的升高相关,应每 6 月进行一次动脉血气分析以便于优先进行肝移植治疗(I-1-2;1)。

9.3 门脉性肺动脉高压(PPHT) 对于可能进行 TIPS 或肝移植患者,应通过经胸超声心动图筛查 PPHT,筛查结果为阳性的患者应进行右心导管置入检查(II-1;1)。对于等待肝移植手术的 PPHT 患者,应反复进行超声心动图检查,但具体检查间隔并不明确(III;1)。在已证实的 PPHT 的患者中,应停用  $\beta$ -受体阻滞剂,并通过内镜进行静脉曲张治疗(II-3;1)。已被批准用于原发性肺动脉高压的治疗方法可能有利于改善运动耐量和血流动力学,可能对 PPHT 患者有益。鉴于潜在的肝损害应谨慎使用内皮素受体拮抗剂治疗(II-2;1)。PPHT 患者不应进行 TIPS 治疗(II-3;1)。如果平均肺动脉压小于 35 mmHg 并且右心室功能尚可,那么可以考虑肝移植治

疗(II-2;1)。平均肺动脉压大于 45 mmHg 被认为是肝移植的绝对禁忌证(III;1)。对于平均肺动脉压大于 35 mmHg 的病人,应当积极治疗以降低平均肺动脉压并提高右心室功能。应该定期随访右心室功能(II-2;1)。

总之,该指南是基于最新的病理生理学研究结果,对肝硬化失代偿期的患者提供最为全面的预防和治疗方案。重要的病理生理学研究结果使我们有机会尽量延缓肝硬化的进展,并预防并发症发生。将我们的治疗手段从之前的治疗肝硬化失代偿的并发症转变为预防并发症的发生,这是非常大的进步。然而,我们还需要对肝硬化失代偿患者建立全新的专科治疗模式。一个相互协调的护理诊疗团队可延长肝硬化失代偿患者的生存期,并降低其急诊入院的概率。护理团队可以加强对患者的宣教工作,并依据指南优化临床治疗方案。此外,专科护士还可以在日间病房对患者进行一些有创治疗或检查,并且实时与全科医生交流实时信息,从而提高医疗质量。这样做可以尽量避免不必要的急诊就诊与急诊住院,从而降低肝硬化患者的医疗负担。

#### 【参考文献】

- [1] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with de-compensated cirrhosis. J Hepatol, 2018, S0168-8278 (18): 31966-31974.
- [2] 中华医学会肝病学会.肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南.实用肝脏病杂志,2018,21(1):21-31.

(收稿:2018-04-20)

(本文编辑:范建高)

读者·作者·编者

## 统计分析中检验方法的选择

1, 一组样本资料 若来自正态分布总体,可用 t 检验,若来自非正态分布总体或总体分布无法确定,可用 Wilcoxon 秩和检验。

2, 配对设计资料 二分类变量,可用 McNemar 检验;对有序多分类变量,可用 Wilcoxon 符号秩和检验;对连续型变量,若来自正态分布总体,可用配对 t 检验,否则可用 Wilcoxon 符号秩和检验;二分类变量,可用  $\chi^2$  检验,对有序多分类变量,宜用 Wilcoxon 符号秩和检验。

3, 多组独立样本 连续型变量值,来自正态分布总体且方差齐性,可有方差分析,否则,进行数据转换使其满足正态性或方差齐性的要求后,采用方差分析;对数据转换后仍不能满足条件时,可用 Kruskal-kallis 秩和检验。二分类变量或无序多分类变量,可用  $\chi^2$  检验。对有序多分类变量,宜用 Kruskal-Wallis 秩和检验。

4, 随机区组设计 连续型变量,来自正态分布总体且方差齐性,可用随机区组设计的方差分析,否则,进行数据转换使其满足正态性或方差齐性的要求后,采用方差分析;对数据转换后仍不能满足条件时,可用 Friedman 秩和检验。