·综 述·

肝肾综合征诊治进展

谌琦,李月红*
(清华大学附属北京清华长庚医院肾内科,北京 102218)

【摘 要】 肝肾综合征是严重肝病后期常见的并发症,表现为进行性少尿或无尿、氮质血症、稀释性低钠血症及低尿钠,肾脏病理无明显器质性改变,诊断需要排除其他影响肾功能的因素。肝肾综合征的发病与肝功能障碍、门静脉高压、有效血容量降低及肾血管收缩有关。根据肾功能恶化的速度,肝肾综合征可分为1型和2型。采用血管加压素类似物(如特利加压素)与白蛋白联合治疗肝肾综合征的效果较好,对于晚期患者肝移植是最佳选择。

【关键词】 肝肾综合征;肾功能不全;肝硬化;特利加压素
【中图分类号】 R575.2; R692 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.08.149

Research progress in diagnosis and treatment of hepatorenal syndrome

CHEN Qi, LI Yue-Hong*
(Department of Nephrology, Beijing Tsinghua Changgung Hospital, Tsinghua University, Beijing 102218, China)

【Abstract】 Hepatorenal syndrome (HRS) is a severe complication of advanced liver disease, and manifests as oliguria or anuria, hypoxemia, hyponatremia and low urine sodium, but shows no obviously pathological changes of renal damage. Its diagnosis need to exclude other reasons of renal injury. The onset was associated with hepatic dysfunction, portal hypertension, impaired blood volume and renal vasoconstriction. Based upon the rapid deterioration in kidney function, it is classified into 2 types. Therapeutic effect of vasoconstrictor drugs (terlipressin) plus albumin infusion is satisfactory, and liver transplantation is the best option for patients with end stage liver failure.

【Key words】 hepatorenal syndrome; renal insufficiency; liver cirrhosis; terlipressin

Correspoinding author: *LI Yue-Hong*, *E-mail*: *liyuehong0616@163.com*

肝肾综合征(hepatorenal syndrome,HRS)是严重肝病后期出现的以进行性少尿或无尿、氮质血症、稀释性低钠血症及低尿钠等为主要表现,肾脏病理无明显器质性改变的肾功能不全,是肝硬化晚期的常见并发症。

1 HRS的发病机制

由肝功能障碍和门静脉高压导致的内脏血管扩张是HRS的发病基础,为第1次打击。此时全身处于高动力循环状态,心输出量的增加及肾脏局部产生的扩血管因子使肾脏灌注及肾功能得以维持。随着病情进展,机体发生如下变化:(1)扩血管因子产生增多、灭活及摄取减少,缩血管因子产生相对不足、敏感性下降,造成全身血管进一步广泛扩张,高动力循环状态不足以代偿;(2)肝硬化心肌病使心输出量受损;(3)肾脏自身调节紊乱,代偿性分泌大量缩血管因子,肾脏内部扩血管因子和激肽释放酶产量下降;(4)肾素-血管紧张素-醛固酮系统和交感神经系统激活,抗利尿激素和各种血管活性因子释放入血。以上改变最终导致肾血管收缩、肾脏灌注及肾小球滤过率下降。此时,引起有效血容量降低或肾血管收缩的因素(如大量放腹水、过度利尿、消化道出血和使用肾毒性药物等)促进HRS的进一步发生,为第2次打击[1,2]。

2 HRS的诊断、鉴别及分型

2007年国际腹水俱乐部(International Ascites Club,IAC)完善了HRS的诊断标准:(1)肝硬化合并腹水;(2)血肌酐 > 133 μmol/L(1.5 mg/dl);(3)停用利尿剂或白蛋白扩容治疗2 d后血肌酐无改善(未降至≤133 μmol/L),白蛋白推荐治疗剂量1 g/(kg·d),最大量为100 g/d;(4)排除休克;

收稿日期:2017-03-16;修回日期:2017-04-17
通信作者:李月红,E-mail:liyuehong0616@163.com

(5)目前或近期无肾毒性药物应用史;(6)排除肾实质性疾病如尿蛋白 > 500 mg/d、尿红细胞 > 50 个/高倍镜和(或)超声下肾实质病变。

HRS 本质上是一种功能性肾功能不全,对其诊断只能是排除性诊断,当严重肝病患者出现血肌酐升高时,首先要排除血容量不足(严重吐泻、过量使用利尿剂)、肾脏病变(慢性肾实质疾病等)、应用肾毒性药物(非甾体类抗炎药、氨基糖苷类抗生素)等,并静脉补充白蛋白排除低血容量所致肾功能改变,最后方能考虑 HRS[3],且需要将 HRS 与肾实质性损害进行鉴别,血管收缩剂可加重肾实质性损害时的肾功能不全[4]。近年通过研究急性肾损伤和肝硬化患者尿中的生物标志物,如中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase associated lipocalin,NGAL),发现急性肾小管坏死(acute tubular necrosis,ATN)患者尿中 NGAL 水平明显升高(417 μg/L),HRS 患者为 82 μg/L,肾前性氮质血症患者为 30 μg/L[5,6],提示尿中 NGAL 的测定可能有助于鉴别 HRS,HRS 的诊断未来有可能不再是一种排除性诊断。1 型 HRS、肾前性氮质血症和 ATN 间的鉴别详见表 1。

根据肾功能恶化的速度,HRS 分为 1 型和 2 型两种类型。1 型:较严重,肾功能急剧恶化,2 周内血肌酐超过原水平 2 倍或升至 221 μmol/L(2.5 mg/dl)以上[7],常发生于大量利尿、消化道出血、大量放腹水(未补充白蛋白)、感染(尤其是自发性腹膜炎)后,也可发生于严重肝脏疾病患者,预后较差,病死率高[8],死亡原因多为肝衰竭合并肾衰竭或肝衰竭合并内脏出血。2 型:中等程度的肾功能损伤,进展较缓慢,血肌酐 133 ~ 221 μmol/L(1.5 ~ 2.5 mg/dl),当其出现感染时,易发展为 1 型。

3 HRS 的治疗进展

一项关于 HRS 的多中心研究显示[9],1/3 有临床症状但未达到诊断标准的患者,与完全符合 HRS 诊断标准患者的预后差异无统计学意义。Tsien 等[10]对肝硬化失代偿期并有急性肾衰的患者研究发现,肌酐轻度增高(≥26.4 μmol/L)即可对预后产生严重不良影响,肝硬化晚期疑诊 HRS 的患者在出现轻度肾功能不全时就可按 HRS 给予治疗。HRS 的一般治疗包括低蛋白、高糖和高热量饮食,使机体蛋白分解降至最低限度,降低血氨、减轻氮质血症。肝性昏迷患者还应给予导泻、清洁灌肠,以减少肠道内的含氮物质。另外,老年患者健存肾单位减少,肾皮质变薄,有局灶性肾小球硬化,在应激或不良药物的作用下,极易发生肾功能不全[11],要避免肾衰的诱因,如大量放腹水、过度利尿、使用肝肾毒性药物(如庆大霉素、新霉素和非甾体类消炎药)等。

HRS 治疗是通过治疗原发肝病改善肝功能。有研究表明,己酮可可碱 400 mg,3 次/d,短期(<4 周)服用可延缓 HRS 进展,长期服用可减少肾功能衰竭等并发症[12]。重度酒精性肝硬化患者应戒酒,二甲基黄嘌呤虽能够减少酒精性肝炎患者 HRS 的发生,但在改善 HRS 患者肾功能方面的作用尚未得到证实。对于乙型病毒性肝硬化失代偿期合并肾功能不全的患者,推荐使用腺苷类似物恩替卡韦或替诺福韦艾拉酚胺进行抗病毒治疗。替诺福韦艾拉酚胺不需要根据肾功能调整剂量,但肌酐清除率(creatinine clearance,CrCl)小于 15 ml/min 时应避免使用。恩替卡韦可根据肾功能不全的程度调整剂量,推荐剂量如下:CrCl≥50 ml/min 时,0.5 mg/d;30 ml/min ≤ CrCl ≤ 49 ml/min 时,0.25 mg/d 或 0.5 mg/2 d;10 ml/min ≤ CrCl ≤ 29 ml/min 时,0.15 mg/d或0.5 mg/3 d;CrCl < 10 ml/min 需血液透析或持续性腹膜透析时,0.05 mg/d 或 0.5 mg/周。

血管收缩剂与白蛋白联合使用是目前 1 型 HRS 的一线治疗措施[7]。缩血管药物包括:血管平滑肌细胞 V_1 受体激动剂血管加压素类似物(如特利加压素)、α - 肾上腺素能受体激动剂(如去甲肾上腺素、米多君)及生长抑素类似物(如奥曲肽)。特利

表 1 HRS、肾前性氮质血症和 ATN 的鉴别

Table 1 Difference of HRS, prerenal failure and ATN

Items	HRS	Prerenal failure	ATN
Casuse	Diuretic/bleeding	Fluid loss	Infection/nephrotoxic medication
Urinary sodium(mmol/L)	<10	<10	>30
Urinary creatinine/plasmatic creatinine	>30 : 1	>30 : 1	<20 : 1
Urinary sediments	Normal	Normal	Cast/cellular debris
Urinary osmolarity /plasmatic osmolarity	>1	>1	<1
Response to fluid infusion	No	Yes	No

HRS: hepatorenal syndrome; ATN: acute tubular necrosis

加压素目前应用最广泛[13],可以改善HRS患者的肾功能,主要作用为增加动脉压、尿量和血钠浓度。特利加压素用法为起始剂量1 mg/4~6 h,治疗3 d后如血肌酐相较基线水平下降不足25%可逐渐加量,最大用量为2 mg/4 h。近期研究表明[14],持续静脉泵入耐受性好、不良反应少。治疗过程中每48 h评估肾功能,无效时逐步加量(增加2 mg/d),最大用量为12 mg/d,若无腹痛、胸痛、心律失常等不良反应,应持续治疗至血肌酐降至133 μmol/L(1.5 mg/dL)以下。停药后HRS复发并不常见,且复发后重新使用仍然有效[8]。若治疗中血肌酐无明显下降或持续未降至133 μmol/L以下,使用14 d后应停止该治疗。去甲肾上腺素与特利加压素在治疗效果及30 d存活率方面差异均无统计学意义[15],且不良反应及花费均较少,常作为特利加压素的替代治疗,使用方法为稀释后以0.5~3.0 mg/h的速度持续泵入,逐渐加量以达到升高动脉压及改善肾功能的作用。米多君联合奥曲肽治疗,常用起始剂量为米多君2.5~7.5 mg/8 h口服、奥曲肽100 μg/8 h皮下注射,若肾功能无明显改善可分别增加至12.5 mg/8 h和200 μg/8 h。特利加压素降低血肌酐的效果要明显优于米多君和奥曲肽的联合治疗。血管收缩剂与白蛋白联合应用对HRS的治疗作用优于单用血管收缩剂[16],白蛋白首日剂量为1 g/(kg·d)静脉输注,以后20~50 g/d。血管收缩剂和白蛋白联合治疗以平均动脉压(mean arterial pressure,MAP)升高10~15 mmHg为宜[17,18]。对于2型HRS患者使用特利加压素或去甲肾上腺素联合白蛋白治疗的相关研究较少[19]。近年来对多巴胺和多巴胺受体激动剂、扩张血管的前列腺素类药物、钠尿肽、内皮素拮抗剂等治疗2型HRS的研究尚未发现明显疗效[20]。

近期不能进行肝移植的HRS患者出现低钠血症时,并不主张积极的升钠治疗,除非血清钠低于120 mmol/L或因低钠血症出现神经系统症状。主要治疗措施是限制液体入量,使总入量少于尿量,入量限制在1000~1500 ml/d。抗利尿激素受体拮抗剂托伐普坦可提高血钠浓度,利尿同时不降低血钠。对于即将进行肝移植的HRS患者,当血钠<130 mmol/L时,可使用高渗含钠液治疗,血钠每天升高4~6 mmol/L为宜,但不应超过9 mmol/L。

门脉高压是HRS的启动因素之一,颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunts,TIPS)可起到分流减压作用,是治疗HRS的手段之一。TIPS适用于足以耐受手术、等待肝移植的患者,可改善HRS患者的肾功能,使其短期获益,但长期并发症较多,尤其是肝性脑病,且大多数HRS患者因存在禁忌证如国际标准化比值(international normalized ratio,INR)>2、血清胆红素>5 mg/dl或心肺疾病而不适合进行该治疗[21]。

肾脏替代治疗(renal replacement therapy,RRT)并不能改善HRS患者短期及长期的存活率[22,23]。间断性血液透析对慢性肝病晚期的HRS效果较差,肝功能失代偿的患者通常血流动力学不稳定,多在治疗期间出现严重并发症(动脉低血压、凝血和胃肠出血等)而死亡。透析治疗对急性肝功能衰竭所致的HRS或慢性肝病晚期HRS出现的严重并发症,如高钾血症、严重酸中毒、尿毒症或肺水肿等有一定疗效。连续静脉-静脉血液滤过(continuous veno-venous hemofiltration,CVVH)可通过调节和维持HRS患者机体内环境的稳定,为手术治疗创造有利条件,提高肝移植术的安全性。分子吸附再循环系统(molecular absorbent recirculating system,MARS)应用白蛋白透析液循环和灌注,降低血清胆红素和肌酐水平的同时去除血浆中参与HRS发生的扩血管物质,如一氧化氮、肿瘤坏死因子等,提高了HRS患者的短期生存率[24]。MARS作为肝移植前的过渡性支持治疗,可改善肝肾功能,选择性用于部分急性肝功能衰竭或慢性肝病并发HRS等待肝移植的患者。肝移植可纠正肝功能,消除门静脉高压,改善HRS患者的循环功能障碍,治愈肝病和与之相关的肾衰[25,26],是HRS患者的最佳选择[27]。大多数患者肝移植后肾功能可恢复[28],对移植前已进行8~12周透析的患者需考虑肝肾联合移植[29]。

总之,严重肝病后期一旦出现进行性少尿或无尿、氮质血症、稀释性低钠血症及低尿钠等表现,应尽早开始治疗,首选血管加压素(尤其是特利加压素)联合白蛋白。肝移植是HRS患者的最佳选择,移植前可行肾脏替代治疗。对于需要长期进行肾脏替代治疗的患者,可考虑行肝肾联合移植。

【参考文献】

[1] Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis[J]. Lancet, 2014, 383(9930): 1749-1761. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60121-5.

[2] Martínllahí M, Guevara M, Torre A, *et al*. Prognostic importance of the cause of renal failure in patients with cirrhosis[J]. Gastroenterology, 2011, 140(2): 488-496. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.07.043.

[3] 王静艳, 窦晓光. 肝肾综合征发生的危险因素及防治[J]. 中国实用内科杂志, 2013, 33(9): 687-689.
Wang JY, Dou XG. Prevention of risk factors and treatment of

hepatorenal syndrome[J]. Chin J Prac Intern Med, 2013(9): 687 – 689.

[4] Acevedo JG, Cramp ME. Hepatorenal syndrome: update on diagnosis and therapy[J]. World J Hepatol, 2017, 9(6): 293 – 299. DOI: 10.4254/wjh.v9.i6.293.

[5] Fagundes C, Pépin MN, Guevara M, *et al*. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as biomarker in the differential diagnosis of impairment of kidney function in cirrhosis[J]. J Hepatol, 2012, 57(2): 267 – 273. DOI:10.1016/j.jhep.2012.03.015.

[6] Ariza X, Solà E, Elia C, *et al*. Analysis of a urinary biomarker panel for clinical outcomes assessment in cirrhosis[J]. PLoS One, 2015, 10(6): e0128145. DOI: 10.1371/journal.pone.0128145.

[7] 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. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.05.004.

[8] Salerno F, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin treatment regimen for type 1 hepatorenal syndrome: a dose-response meta-analysis[J]. BMC Gastroenterol, 2015, 15(1):167. DOI: 10.1186/s12876-015-0389-9.

[9] Salerno F, Cazzaniga M, Merli M, *et al*. Diagnosis, treatment and survival of patients with hepatorenal syndrome: a survey on daily medical practice[J]. J Hepatol, 2011, 55(6): 1241 – 1248. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.03.012.

[10] Tsien CD, Rabie R, Wong F. Acute kidney injury in decompensated cirrhosis[J]. Gut, 2013, 62(1): 131 – 137. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301255.

[11] 王茹, 李月红, 王梅. 老年肾功能不全的评价及诊治进展[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2010, 9(4): 295 – 298. DOI: 10.3969/j.issn.1671-5403.2010.04.002.
Wang R, Li YH, Wang M. Research progress in evaluation, diagnosis and treatment of CKD in old patient[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2010, 9(4): 295 – 298. DOI: 10.3969/j.issn.1671-5403.2010.04.002.

[12] Lebrec D, Thabut D, Oberti F, *et al*. Pentoxifylline does not decrease short-term mortality but does reduce complications in patients with advanced cirrhosis[J]. Gastroenterology, 2010, 138(5): 1755 – 1762. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.01.040.

[13] Fabrizi F, Aghemo A, Messa P. Hepatorenal syndrome and novel advances in its management[J]. Kidney Blood Press Res, 2013, 37(6): 588 – 601. DOI: 10.1159/000355739.

[14] 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, 2015, 63(3): 983 – 992. DOI: 10.1002/hep.28396.

[15] Nassar Junior AP, Farias AQ, D'Albuquerque LA, *et al*. Terlipressin *versus* norepinephrine in the treatment of hepatorenal syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2014, 9(9): e107466. DOI: 10.1371/journal.pone.0107466.

[16] Rena NM, Wibawa ID. Albumin infusion in liver cirrhotic patients[J]. Acta Med Indones, 2010, 42(3): 162 – 168.

[17] Cai CX, Maddukuri G, Jaipaul N, *et al*. A treat-to-target concept to guide the medical management of hepatorenal syndrome[J]. Dig Dis Sci, 2015, 60(5): 1474 – 1481. DOI: 10.1007/s10620-014-3483-x.

[18] Maddukuri G, Cai CX, Munigala S, *et al*. Targeting an early and substantial increase in mean arterial pressure is critical in the management of type 1 hepatorenal syndrome: a combined retrospective and pilot study[J]. Dig Dis Sci, 2014, 59(2): 471 – 481. DOI:10.1007/s10620-013-2899-z.

[19] Ghosh S, Choudhary NS, Sharma AK, *et al*. Noradrenaline *vs* terlipressin in the treatment of type 2 hepatorenal syndrome: a randomized pilot study[J]. Liver Int, 2013, 33(8): 1187 – 1193. DOI: 10.1111/liv.12179.

[20] Davenport A, Ahmad J, Al-Khafaji A, *et al*. Medical management of hepatorenal syndrome[J]. Nephrol Dial Transplant, 2012, 27(1): 34 – 41. DOI: 10.1093/ndt/gfr736.

[21] Enescu A, Petrescu F, Mitrut P, *et al*. Hepatorenal syndrome: diagnosis and treatment-newsreel[J]. Rom J Intern Med, 2016, 54(3): 143 – 150. DOI: 10.1515/rjim-2016-0024.

[22] 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. DOI: 10.1016/j.jcrc.2015.05.006.

[23] Sourianarayanane 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, 2014, 46(4): 793 – 800. DOI: 10.1007/s11255-013-0527-7.

[24] Low G, Alexander GJM, Lomas DJ. Hepatorenal syndrome: aetiology, diagnosis, and treatment[J]. Gastroenterol Res Pract, 2015, 2015: 207012. DOI: 10.1155/2015/207012.

[25] Somsouk M, Kornfield R, Vittinghoff E, *et al*. Moderate ascites identifies patients with low Model for End-Stage Liver Disease scores awaiting liver transplantation who have a high mortality risk[J]. Liver Transpl, 2011, 17(2): 129 – 136. DOI: 10.1002/lt.22218.

[26] Wong F, Leung W, Al Beshir M, *et al*. Outcomes of patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome type 1 treated with liver transplantation[J]. Liver Transpl, 2015, 21(3): 300 – 307. DOI: 10.1002/lt.24049.

[27] Acevedo JG, Cramp ME. Hepatorenal syndrome: update on diagnosis and therapy[J]. World J Hepatol, 2017, 9(6): 293 – 299. DOI: 10.4254/wjh.v9.i6.293.

[28] Angeli P, Gines P. Hepatorenal syndrome, MELD score and liver transplantation: an evolving issue with relevant implications for clinical practice[J]. J Hepatol, 2012, 57(5): 1135 – 1140. DOI:10.1016/j.jhep.2012.06.024.

[29] Wong F. Recent advances in our understanding of hepatorenal syndrome[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2012, 9(7): 382 – 391. DOI: 10.1038/nrgastro.2012.96.

(编辑: 吕青远)