

EASL 临床实践指南：肝硬化腹水、自发性细菌性腹膜炎、肝肾综合征的处理

腹水是肝硬化最常见的并发症。在肝硬化病程中，约 60% 的代偿期患者在 10 年内发生腹水 [1]。腹水仅在门脉高压形成时才会出现 [2]，主要与无法排除适量的钠进入尿液有关，从而导致钠潴留。大量证据表明，肝硬化患者肾钠潴留继发于内脏动脉血管舒张，导致随动脉和心肺容量受体激活，有效动脉血容量下降，以及血管收缩神经和钠潴留系统（例如，交感神经系统和肾素-血管紧张素-醛固酮系统）稳态激活。肾钠潴留引起细胞外液增加以致腹水和水肿的形成 [3-5]。肝硬化患者腹水的发生与预后不良以及生活质量低下有关 [6,7]。因此，腹水的患者一般应考虑转诊至肝移植科。成功的治疗可以改善转归和症状，因此就有明确的理由处理肝硬化患者的腹水。

在 2008-2009 年期间，欧洲肝病研究学会（EASL）理事会选择的一个专家小组举行了若干次会议，讨论并撰写此指南。根据从 PubMed 检索到已发表的研究文献撰写了这些指南。指南中提及的证据和推荐意见按照 GRADE 系统（推荐分级的评估、制定与评价）进行分级。证据强度分为 3 种水平：A，高；B，中；C，低质量证据，同时推荐意见分为 2 种：强与弱（表 1）。在没有明确证据的情况下，这些推荐意见则基于文献中和写作委员会中专家们的共识意见。

1. 无并发症的腹水

1.1 腹水患者的评估 西欧或美国的腹水患者大约 75% 有肝硬化这一基础病因。至于其余的腹水患者，可由恶性肿瘤、心脏衰竭、结核、胰腺疾病或其他各种病因所至。

1.2 腹水诊断

腹水患者的初步评估应包括病史、体格检查、腹部超声、肝功能、肾功能、血和尿电解质以及腹水分析。

国际腹水协会建议：对于无并发症的腹水，选择治疗应与基于量化标准（表 2）的腹水分级相联系。当前指南同意这一建议。

所有腹水患者在治疗之前，必须行诊断性腹腔穿刺术，抽取适量的腹水进行检验，以排除肝硬化腹水之外其它病因，同时排除肝硬化自发性细菌性腹膜炎（SBP）。当临床肝硬化诊断不清时，通过血清-腹水白蛋白梯度（SAAG）可以很容易地将门脉高压性腹水与其它原因所致的腹水区别开来。如果 $SAAG \geq 1.1 \text{g/dl}$ （或 11g/L ），腹水可归因于门静脉高压，这种方法有大约 97% 的准确性 [8,9]。由于腹水总蛋白浓度低于 15g/L 的患者 SBP 风险增加，因此应测定腹水总蛋白浓度以评估 SBP 风险 [10]。

应检测中性粒细胞以排除 SBP [10]。所有患者应床旁接种腹水至血培养瓶（10ml）中培养。当诊断不清或临床疑是胰腺疾病、恶性肿瘤或结核病时，应进行其它试验检测，例如淀粉酶、细胞学、聚合酶链反应（PCR）和分枝杆菌培养 [8-11]。

推荐意见。所有新发 2 级或 3 级腹水，以及所有腹水恶化或有任何肝硬化并发症的住院患者，应进行诊断性腹腔穿刺术（Level A1）。

接收 2010 年 5 月 25 日；接受 2010 年 5 月 25 日

1 联系地址：7 rue des Battois, CH-1205 Geneva, Switzerland. 电话：+41 22 807 0360；传真：+41 22 328 07 24

投稿人：主席：Pere Ginès；临床实践指南成员：Paolo Angeli, Kurt Lenz, Søren Møller, Kevin Moore, Richard Moreau；肝脏病学杂志代表：Carlo Merkel；EASL 理事会代表：Helmer Ring-Larsen 和 Mauro Bernardi；审核人：Guadalupe Garcia-Tsao、Peter Hayes。

Disclaimer:

The Chinese version of this guide is a translation of the original English version and is provided for information purposes only. In case of any discrepancy, the English original will prevail. EASL makes no warranty of any kind with respect to any translated guide.

表 1. 证据质量和建议 (改编自GRADE 系统)

	注释	标记
证据分级		
高质量	未来研究不可能改变我们评估效果的可信度	A
中等质量	未来研究可能对我们评估效果的可信度有重大影响, 并可能改变现有 评估结果	B
低质量	未来研究对评估效果的可信度很可能有重大影响, 并有可能改变现有 评估结果, 评估效果的任何改变都不能确定	C
推荐强度分级		
强	影响推荐强度因素包括证据质量、患者转归和费用	1
弱	参数和变量值的变异性或不确定性较大。推荐的无不确定性、成本较高 或资源消耗大	2

应进行中粒细胞计数和腹水培养 (在床旁接种至血培养瓶中), 以排除细菌性腹膜炎 (Level A1)。

测定腹水总蛋白浓度很重要的, 因为腹水蛋白浓度低于 15g/L 的患者发生 SBP 的风险升高 (Level A1), 并且可在预防性抗生素治疗中受益 (Level A1)。

当临床肝硬化诊断不清或者肝硬化患者疑是非肝硬化性腹水时, 测定血清-腹水白蛋白梯度可能帮助诊断 (Level A2)。

1.3 腹水患者的预后

肝硬化腹水表明预后不良。1 年的死亡率大约为 40%, 两年为 50%[7]。预后不良最可靠的预测指标包括: 低钠血症、低动脉压、高血肌酐和低尿钠[7,12]。这些参数并未包括在 Child-Turcotte-Pugh 评分 (CTP 评分) 中, 其中仅血肌酐包含在终末期肝病模型 (MELD 评分) 中。此外, 由于在肝硬化中, 用于估计肾小球滤过率的血肌酐有其局限性[13], 因此在腹水患者中, 这些评分可能低估了死亡风险[14]。由于部分国家分配肝移植是基于 MELD 评分, 在移植名单上的有腹水患者可能并未得到足够的重视, 因此需要改进方法以评估腹水患者预后。

推荐意见。由于肝硬化患者 2 级或 3 级腹水的形成与生存率下降有关, 因此建议肝移植应被视为一种潜在的治疗方案 (Level B1)。

1.4 无并发症腹水的处理

肝硬化腹水患者其它肝病并发症风险高, 包

括顽固性腹水、SBP、低钠血症或肝肾综合征 (HRS)。缺乏这些腹水相关并发症, 则该腹水为无并发症腹水[11]。

1.4.1 1 级或少量腹水

目前尚无 1 级腹水治疗方面的数据, 尚不明确 1 级或少量腹水患者发展为 2 或 3 级腹水有多快。

1.4.2 2 级或中量腹水

中量腹水患者可在门诊治疗, 而不需要住院, 除非此类患者有其它肝硬化并发症。大部分患者肾钠排泄并未严重受损, 但钠排泄量相对低于钠摄入量。治疗目标是拮抗肾钠潴留, 从而达到负钠平衡。这可以通过减少钠摄入和服用利尿剂增加肾脏钠排泄来完成。虽然采取直立位会激活钠潴留系统和轻微损害肾灌注[15], 但不建议被迫卧床休息, 因为还没有临床试验评估卧床是否能够改善腹水药物治疗的临床疗效。

1.4.2.1 限钠。大约 10-20% 的肝硬化腹水患者通过减少饮食中钠盐摄入量即可达到负钠平衡, 特别是那些新发腹水的患者[16,17]。至今尚无比较限钠摄入与非限钠摄入的临床对照试验, 而且对于比较不同限钠摄入方案的临床试验结果仍有争议[17,18]。尽管如此, 目前的观点认为, 饮食钠盐摄入应适量受限 (约 80-120mmol/天)。不需要更严格的饮食钠盐摄入量减少, 而且这样可能削弱营养状况, 甚至有潜在的危害。没有数据支持在既往无腹水的患者中预防性限钠。仅在稀释性低钠血症患者中应限制液体的摄入。

表 2: 腹水分级和治疗建议

腹水分级	定义	治疗
1 级腹水	少量腹水, 仅能通过超声检测	无需治疗
2 级腹水	中量腹水, 明显的中度对称性腹部膨隆	限制钠摄入量和利尿剂
3 级腹水	大量或严重腹水, 显著的腹部膨隆	腹腔穿刺大量放液, 随后限制钠的摄入和利尿剂 (除非患者为顽固性腹水)

推荐意见。适量限制钠盐摄入是腹水治疗的重要组成部分 (钠摄入 80-120 mmol/d, 相当于钠 4.6-6.9g/d) (Level B1)。这大体相当于避免在预先准备的饭菜中添加钠盐饮食。

没有足够的证据推荐卧床休息作为腹水治疗的一部分。没有数据支持在有正常血清钠浓度的腹水患者中限制液体摄入 (Level B1)。

1.4.2.2 利尿剂。证据显示, 肝硬化腹水患者肾钠潴留主要是由于近端和远端肾小管钠重吸收增加, 而不是负荷钠滤出减少 [19,20]。近端肾小管钠重吸收增加的介质尚未完全阐明, 而沿着远端肾小管钠重吸收增加主要与醛固酮增加有关 [21]。在腹水治疗中醛固酮拮抗剂比祥性利尿剂更为有效, 是首选的利尿剂 [22]。醛固酮通过增加主细胞管腔膜对钠的渗透性和基底外侧膜 Na/K ATP 酶泵的活性来刺激肾钠重吸收。由于涉及细胞质受体和核受体的相互作用, 醛固酮的效应较为缓慢, 因此醛固酮拮抗剂的剂量应每 7 天增加一次。在集合管起利尿作用的阿米洛利疗效较醛固酮拮抗剂差, 仅用于那些对醛固酮拮抗剂治疗有严重副作用的患者 [23]。

腹水治疗中存在一个长期争论问题, 即醛固酮拮抗剂是否应单独治疗还是应与祥性利尿剂 (例如速尿) 联合使用。两项研究评估了最好的治疗方法: 或者每 7 天逐步增加醛固酮拮抗剂剂量 (100mg/天到 400mg/天, 每次增加 100mg/天), 仅在对大剂量醛固酮拮抗剂无应答的患者中加用速尿 (40mg/天到 160mg/天, 每次增加 40mg/天), 或者自治疗起即联合醛固酮拮抗剂和速尿联合治疗 (无应答患者每 7 天增加 100mg/天和 40mg/天; 直至 400mg/天和 160mg/天) [24,25]。这些研究显示出的不一致的研究结果, 可能与研究中患者人群差异有关, 特别是与

这两项研究中包括的首发腹水患者百分比有关 [26]。从这些研究中可推断出: 联合醛固酮拮抗剂和速尿的治疗方案, 最适用于复发的腹水患者而不是首发的腹水患者。后者从治疗开始就仅用醛固酮拮抗剂 (例如, 螺内酯 100mg/天), 在无应答情况下, 每 7 天逐步增加直至 400mg/天。所有患者的利尿剂剂量均应加以调整, 使无周围水肿患者的体重下降不超过 0.5 kg/天, 有周围水肿的患者不超过 1kg/天, 从而防止利尿剂诱导的肾功能衰竭和/或低钠血症 [27]。腹水部分排除后, 应减少利尿剂用量, 维持患者轻微或无腹水状态, 从而避免利尿剂诱导的并发症。对于酒精性肝硬化患者, 戒酒是控制腹水的关键。

1.4.2.3 利尿剂治疗的并发症。使用利尿剂可与部分并发症 (例如肾功能衰竭、肝性脑病、电解质紊乱、男性乳房发育和肌肉痉挛) 有关 [20-29]。利尿剂诱导的肾功能衰竭最为常见, 这是因为血管内容量损耗, 而这种损耗通常是过度利尿治疗的结果 [27]。一般将利尿治疗视为肝性脑病的诱发因素之一, 然而作用机制尚不明确。如果患者单独使用祥性利尿剂治疗, 则可能发生低钾血症。醛固酮拮抗剂或其它保钾利尿剂治疗可出现高钾血症, 特别是在有肾损害的患者中。低钠血症是利尿剂治疗的另一种常见并发症。关于在哪种低钠血症水平应停用利尿剂尚有争议。但是大多数专家一致认为患者血清钠降低至小于 120-125 mmol/L 时应暂时停用利尿剂。醛固酮拮抗剂的使用常见男性乳房发育, 但通常不需要停药。最后, 利尿剂可能引起肌肉痉挛 [28,29]。如果痉挛严重, 应减少或停用利尿剂, 输注白蛋白缓解症状 [29]。

在利尿剂治疗第 1 周期间, 很大一部分患者出现利尿剂诱导的并发症 [24]。因此, 在此期间

应经常监测血肌酐、血钠、血钾浓度。不需要常规检测尿钠，除非是尿钠能够评估对利尿剂治疗应答的无应答者。

推荐意见。首发的2级（中量）腹水患者应接受一种醛固酮拮抗剂治疗，例如单独安体舒通，起始100mg/天，如无应答，每7天（每次100mg）逐步增加直至最大剂量400mg/天（Level A1）。对定义为每周体重下降小于2kg的醛固酮拮抗剂无应答患者，或者出现高钾血症的患者。则应加用速尿，从40mg/天逐步增加直至最大剂量160mg/天（每次40mg）（Level A1）。应经常行临床及生化检测，特别是在治疗的第1个月期间内（Level A1）。

复发的腹水患者应予以醛固酮拮抗剂+速尿联合治疗，如上所述，根据应答情况，相继增加药物剂量（Level A1）。

在利尿剂治疗期间，推荐无水腫患者的体重下降最大为0.5kg/天，水肿患者为1kg/天（Level A1）。

长期治疗的目标是以最低剂量的利尿剂维持患者的无腹水状态。因此，一旦腹水已基本解决，应尽可能减少利尿剂用量，随后终止使用（Level B1）。

对于患有肾损害、低钠血症或血清钾浓度紊乱的腹水患者，开始利尿剂治疗应慎重，并应对患者密切进行临床及生化监测。至于肾损害和低钠血症，关于症状严重程度到达何种水平不应开始利尿剂治疗，目前尚无良好的证据。开始利尿剂治疗前，应纠正血清钾水平。明显肝性脑病的患者一般禁用利尿剂（Level B1）。

如患有严重的低钠血症（血清钠 <120 mmol/L）、进行性肾功能衰竭、肝性脑病恶化或丧失机能的肌肉痉挛，则应停用所有利尿剂（Level B1）。

如有严重的低钾血症（ <3 mmol/L），则应停用速尿。如果患者出现严重高钾血症（血钾 >6 mmol/L）应停用醛固酮拮抗剂（Level B1）。

1.4.3 3级或大量腹水

3级腹水患者首选腹腔穿刺大量放液（LVP）治疗。在3级腹水患者中比较LVP与利尿剂治疗，主要研究结果总结如下[30-36]：（1）LVP联合白蛋白输注比利尿剂更有效，且显著缩短住院时间；。（2）LVP+白蛋白比利尿剂更安全，在大多数研究中，与利尿剂治疗患者相比，LVP治疗患者的低钠血症、肾损害、肝性脑病发生率更低。（3）关于再入院或生存率，两种治疗方法之间并无差异。（4）LVP操作过程安全，局部并发症（例如出血、肠穿孔风险）极低[37]。

大量放腹水与循环功能障碍有关，其特征为有效血容量减少，称为腹腔穿刺术后循环功能障碍（PPCD）[31,36,38]。许多不同证据表明：在肝硬化患者中，这种循环功能障碍和/或激活以维持循环稳态的机制具有不利影响。首先，循环功能障碍与腹水迅速重新积聚有关[35]。其次，约20%的这些患者发生肝肾综合征（HRS）和/或导致稀释性低钠血症的水滞留[31]。再次，在LVP后发生循环功能障碍的患者中，门脉压力增加，这可能是由于肝血管床的缩血管系统作用导致肝内阻力增加[39]。最后，循环功能障碍的发生与生存率缩短有关[36]。

预防LVP后循环功能障碍最有效的方法是使用白蛋白。白蛋白比其它血浆扩容剂（右旋糖酐-70、聚明胶肽）能更有效的预防PPCD[36]。当腹腔穿刺放腹水少于5L时，右旋糖酐70（8g/每升腹水）或聚明胶肽（150ml/每升腹水）的疗效与白蛋白相似。但是，当腹腔穿刺放腹水多于5L时，白蛋白比其它血浆扩容剂更有效[36]。尽管白蛋白疗效更好，但是白蛋白治疗的患者与其它血浆扩容剂治疗的患者相比，随机试验并未显示生存率差异[36,40,41]。还需要更多的试验以证实白蛋白在生存率方面的益处。对于LVP治疗的患者，虽然给予白蛋白的速度和时机目前尚无相关研究，但是缓慢给予白蛋白似乎是可取的以避免由于潜在肝硬化性心肌病导致的心脏超负荷的可能性，同时在已知放去腹水数量的LVP结束后给予白蛋白也似乎是可取的，此时增长的心输

出量开始回到基线水平[42]。

就替代的血浆扩容剂而言，应当注意的是，由于朊病毒传染的潜在风险，在许多国家不再使用聚明胶肽。腹腔穿刺少量放液后，尽管一些事实证据表明，使用生理盐水与发生 PPCD 风险增加无关[40]，但在需要腹腔穿刺放液少于 5L 的患者中，尚无比较生理盐水与白蛋白的随机对照研究。在 LVP 治疗的肝硬化 3 级腹水患者中，使用羟乙基淀粉作为血浆扩容剂的数据很少，有部分研究关注羟乙基淀粉诱导的肾功能衰竭[43]和肝淀粉沉积[44]的可能性。

另外，一项近期卫生经济分析建议：由于在腹腔穿刺术后的 30 天内给药白蛋白，肝脏相关并发症的发生率较低，因此与较为便宜的替代血浆扩容剂比较，LVP 后给药白蛋白有更好的成本效益比[41]。

尽管 LVP 是肝硬化大量腹水患者的首选治疗，重要的是应认识到 LVP 并没有解决肾钠水潴留这一根本原因。所以，在放腹水后，LVP 治疗的患者需要利尿剂治疗，以防止腹水重新积聚[45]。

LVP 应在严格的无菌条件下使用一次性无菌材料进行。一般认为，除包裹性腹水之外，LVP 没有禁忌症，但是研究已经排除了部分亚组患者。LVP 出血并发症并不多见。在一项研究中包括了 INR>1.5 和血小板<50,000/L 的患者，在 142 例次腹腔穿刺术中，仅 2 例有轻微的皮肤出血[46]。在其它研究中，在凝血障碍的患者中，LVP 后出血并发症的发生率也很低，并不支持出血风险和凝血障碍严重程度之间有相关性[37]。因此，没有数据支持在 LVP 之前使用新鲜冰冻血浆或汇集血小板。但是在许多中心，如果患者患有严重的凝血障碍（凝血酶原活动度小于 40%）和/或血小板减少（<40,000/L），则会给予上述产品。尽管如此，对严重凝血障碍的患者仍应谨慎行事，如果患有弥散性血管内凝血，则应避免进行 LVP。

推荐意见。腹腔穿刺大量放液（LVP）是大量腹水（3 级腹水）患者的一线治疗（Level

A1）。LVP 应在单一时间段内完成（Level A1）。

LVP 应联合白蛋白（8g/L 放腹水）输注一起治疗，以预防 LVP 后的循环功能障碍（Level A1）。

对于进行 5L 以上腹水 LVP 的患者，不推荐使用除白蛋白之外的其它血浆扩容剂，因为它们不能有效预防腹腔穿刺术后的循环功能障碍（Level A1）。对于进行 5L 以上腹水 LVP 的患者，腹腔穿刺术后发生循环功能障碍的风险较低。但是一般认为，由于关注到替代血浆扩容剂的使用问题，这些患者仍应予以白蛋白治疗（Level B1）。

LVP 后，患者应接受最低剂量的利尿剂治疗，从而预防腹水重新积聚（Level A1）。

1.5 腹水患者的药物禁忌症

肝硬化腹水患者使用非甾体类抗炎药（NSAIDs），如消炎痛、布洛芬、阿司匹林和舒林酸，有发生急性肾功能衰竭、低钠血症和利尿剂抵抗的高度风险[47]。肾小球滤过率受损是由于肾脏前列腺素合成的抑制进而导致肾灌注下降所致。因此，肝硬化腹水患者不应使用 NSAIDs。这表示当需要镇痛时，这些患者受到重要的治疗限制。初步资料显示，短期使用 COX-2 选择性抑制剂并不会损害肾功能和利尿剂应答。但是，需进一步研究以证实这些药物的安全性[48]。

肝硬化腹水患者，应避免使用即使是低剂量的血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI），因为该类物质能够诱导动脉低血压[49]和肾功能衰竭[50]。同样，也应十分谨慎的使用 α 1-肾上腺素受体阻滞剂（例如哌唑嗪），因为虽然门静脉压力有所下降，但仍然能够进一步加重肾钠水滞留，导致腹水增加和/或水肿[51]。在心血管药物当中，潘生丁亦应谨慎使用，因为这种物质能够诱导肾功能损害[52]。在治疗细菌感染时，因肾毒性发生率过高，应避免单独使用氨基糖苷类或与氨基青霉素、头孢素或美洛西林联合使用[53,54]。

在所有住院患者中，造影剂使用诱导的肾毒

性是肾功能衰竭的常见原因之一。然而研究显示，肝硬化产生腹水而肾功能大致正常并不是发生造影剂诱导的肾功能衰竭的危险因素[55]。但是，如果是既往患有肾功能衰竭的患者，则不能排除使用造影剂导致肾功能进一步损害的可能性。推荐意见。由于有发生进一步的钠潴留、低钠血症和肾功能衰竭的高度风险，因此腹水患者应禁用非甾体类抗炎药（NSAIDs）（Level A1）。

因为肾损害风险增加，腹水患者一般不应使用可降低动脉压或肾血流的药物，如 ACEI、血管紧张素 2 受体拮抗剂或 $\alpha 1$ 肾上腺素受体阻滞剂（level A1）。

使用氨基糖苷类抗生素增加肾功能衰竭的风

险。因此，仅保留用于其它抗生素治疗无效的细菌性感染患者（level A1）。

无肾功能衰竭的腹水患者，造影剂的使用并不会增加肾损害的风险（level B1）。而有肾功能衰竭的患者还没有充足数据。尽管如此，造影剂仍应谨慎使用，并推荐常规使用预防肾损害的措施（level C1）。

2 顽固性腹水

2.1 顽固性腹水患者的评估按照国际腹水协会的标准，顽固性腹水被定义为“不能消退的腹水或治疗后（如 LVP 后）早期复发而无法通过药物治疗有效预防的腹水” [11,56]。顽固性腹水的诊断标准见表 3。

表 3. 肝硬化顽固性腹水的诊断标准

利尿剂抵抗性腹水	由于对限钠和利尿剂治疗无应答，不能被动员或治疗后早期复发而不能被预防的腹水
利尿剂难治性腹水	由于发生利尿剂诱导的并发症而妨碍有效的利尿剂剂量使用，不能被动员或治疗后早期复发而不能被预防的腹水
必要条件	
1. 疗程	患者必需强化利尿剂治疗（安体舒通400mg/天和速尿160mg/天）至少1周，并且限制钠盐饮食为少于90mmol/天
2. 无应答	平均体重减少小于0.8 kg 超过4天，并且尿钠排出量低于摄入量
3. 早期腹水复发	首次动员4周内再现2或3级腹水
4. 利尿剂诱导的并发症	利尿剂诱导的肝性脑病是指在缺乏任何其它诱发因素的情况下发生脑病。利尿剂诱导的肾损害是指对治疗应答的腹水患者血肌酐升高大于100%至数值>2mg/dL（177mmol/L）利尿剂诱导的低钠血症被定义为血清钠下降大于10mmol/L 至血清钠<125mmol/L。利尿剂诱导的低或高钾血症被定义为，尽管采取了适当的措施，血钾<3mmol/L 或者>6mmol/L

已获得 Moore KP、Wong F、Gines P 等人的转载许可。肝硬化腹水的处理：国际腹水俱乐部共识会议的报告。Hepatology2003；38:258-266。

腹水一旦药物难以治疗，患者的中位生存期约为6个月[7,56-9]。因此，顽固性腹水患者应考虑肝移植。终末期肝病模型（MELD）评分系统可预测肝硬化患者的生存率[60,61]。然而，肝硬化腹水患者的其它因素也与不良预后有关，包括低动脉压、低血钠、低尿钠以及高 Child-Pugh 评分[7,57-61]。顽固性腹水患者尽管 MELD 评分相对较低（例如<18），也可能预后不良，就肝移植优先问题而言，这可能是重要的[14]。基于这些原因，建议在 MELD 评分中附加参数如血清钠

[14,61-65]。

推荐意见。仅在无相关并发症（例如出血或感染）的稳定患者中，评估腹水对利尿剂治疗和限盐的应答（level B1）。

顽固性腹水患者预后较差，因此应考虑肝移植（level B1）。

2.2 顽固性腹水的治疗

顽固性腹水的治疗包括 LVP 联合白蛋白输注、持续利尿剂治疗（如果有效的诱导尿钠增多---见后面---），经颈静脉肝内门体分流术（TIPS）、

和肝移植。正在研究中的其它治疗方法也简要的讨论。

2.2.1 大量排放腹水

大量证据显示,重复 LVP 是治疗顽固性腹水的一种安全有效的方法 [8,11,56,66]。输注白蛋白可预防 LVP 相关的循环功能障碍(见指南前述内容)。

2.2.2 顽固性腹水患者的利尿剂治疗

在绝大多数(>90%)顽固性腹水患者中,自定义患者腹水为利尿剂难治之后,利尿剂并不能有效预防或延缓 LVP 后的腹水复发[56]。有利尿剂诱导的并发症(肝性脑病、肾损害或电解质紊乱)的患者应长期停用利尿剂。剩下的患者,仅在利尿剂治疗下尿钠排泄大于 30mmol/天时,可继续使用利尿剂[11]。

2.2.3 经颈静脉肝内门体分流术(TIPS)

2.2.3.1 非对照研究。如同侧侧门腔分流术,TIPS 通过在高压力的门静脉区域和低压力的肝静脉区域之间置入支架以降低门脉系统压力[67]。由于可降低门静脉压,TIPS 证实可有效的控制腹水复发。在短期内,TIPS 可使心输出量、右心房压及肺动脉压增高,导致继发的全身血管阻力及有效动脉血容量降低[68-79]。随时间延长,TIPS 术后增加的心输出量趋于恢复到术前水平[72,74,75]。对肾功能有益的结果包括尿钠排泄和肾小球滤过率增加 [72,76-8]。此外,TIPS 可能对氮平衡与体重有益[79-81]。TIPS 也能够改善生活质量。但在随机研究中,其改善程度与重复 LVP 联合白蛋白治疗的患者类似[82]。TIPS 已成功用于复发胸腔积液患者,但其结果与肝功能及年龄密切相关[83-86]。

表 4.5 篇比较 TIPS 与 LVP 治疗肝硬化顽固性或复发性腹水的多中心随机对照试验的特征和结果

参考	顽固性/复发性腹水 (%)	患者数量		腹水改善(%)		肝性脑病(%)		生存率(%)	
		TIPS	LVP	TIPS	LVP	TIPS	LVP	TIPS	LVP
Lebrec 等, 1996[89]	100/0	13	12	38	0	15	6	29	60
Rössle 等, 2000[79]	55/45	29	31	84	43	23	13	58	32
Ginès 等, 2002[90]	100/0	35	35	51	17	60	34	26	30
Sanya 等, 2003[91]	100/0	52	57	58	16	38	21	35	33
Salerno 等, 2004[92]	68/32	33	33	79	42	61	39	59	29

TIPS 术后主要并发症是肝性脑病,出现在 30-50%患者当中[67,87]。其它并发症包括分流处血栓形成和狭窄。未覆膜支架并发狭窄可发生在多达 80%的患者当中 [67,88]。

2.2.3.2 对照研究。到目前为止,已发表的 5 篇 TIPS 在腹水控制、肝性脑病发生率与生存率方面疗效的随机对照试验见表 4[79,89-92]。在控制腹水上 TIPS 优于 LVP,但 TIPS 的肝性脑病发生率较高,研究显示在生存率方面结果并不一致。

大多数试验排除了具有以下指征的非晚期疾病患者:血清胆红素 > 5mg/dl[79,91]、NR > 2[91]、间歇性肝性脑病 > 2 级或持续肝性脑病 [90]、细菌感染 [89,91,92]、肾功能衰竭[79,89-92]、心功能衰竭和呼吸衰竭[79,91,92]。由于在疗效及安全性方面的数据不足,不推荐 TIPS 用于晚期肝脏疾病或合并有严重肝外疾病的患者。

2.2.3.3 荟萃分析。五项荟萃分析,不固定的包括上述 5 篇随机对照临床试验中的患者,结果基本相似(见表 5) [93-97]。全部荟萃分析认为,与 LVP 治疗患者比较,TIPS 治疗患者 3--12 个月后的腹水复发率低,肝性脑病发生率较高。三项荟萃分析

2.2.3.3 显示,TIPS 组与 LVP 治疗组比较生存率无差异[93,94,96]。一项荟萃分析发现,在排除一篇离群试验之后,TIPS 治疗患者死亡率有下降趋势[95]。另一项荟萃分析发现,TIPS 治疗组无肝移植的生存率增高[97]。

表 5. 基于 TIPS 比较 LVP 治疗顽固性腹水的多中心随机对照试验的 5 项荟萃分析主要结果

参考	包括的试验数量	包括的患者数量	试验明显异质	腹水复发	肝性脑病	生存率
Albillos 等, 2005[93]	5	330	是	TIPS 组低, RR 0.56	TIPS 组高, RR 1.72	两组无差异, RR 0.93
Deltenre 等, 2005[94]	5	330	否	TIPS 组低, DifE _{4M} :0.41, p<0.001 DifE _{12M} :0.35, p<0.001	TIPS 组高, DifE:0.17, p<0.001	两组无差异 DifE _{1y} :0.03, p=0.7 DifE _{2y} :0.07 p=0.4
D Amico 等, 2005[95]	5	330	是	TIPS 组低, OR 0.14 (0.7-0.27)	TIPS 组高, OR 2.26 (1.35-3.76)	两组无差异, TIPS 组生存率趋向更佳, OR0.74 (0.40-1.37)
Saab 等, 2006[96]	5	330	?	TIPS 组 3 个月后低。OR 0.07 (0.03-0.18, p<0.01) 12 个月 OR0.14 (0.06-0.28, p<0.01)	TIPS 组高。OR 2.24 (1.39-3.6) p<0.01	30 天 OR 1.0 (0.10-0.06, p=1) 24 个月 OR1.29 (0.65-2.56, p=0.5)
Salerno 等, 2007[97]	4	305	否	TIPS 组低。LVP 42 vs TIPS 组高。(1.13 vs 0.63 (p<0.0001)	TIPS 组高。(1.13 vs 0.63 (p=0.006))	TIPS 组无肝移植生存率更好 (p=0.035)

DifE_{4M} 和 DifE_{12M}: 4 和 12 个月疗效差异。DifE_{1y} 和 DifE_{2y}: 1 和 2 年疗效差异。OR: 比值比。RR: 相对风险。

2.2.4 腹腔分流术

由于常见外科干预、分流障碍及感染相关的并发症, 目前这一方法很少用于顽固性腹水患者的治疗[11]。

2.2.5 其它治疗

在顽固性腹水的发病机制中, 由于循环功能障碍和随钠水潴留神经-体液系统的激活起着重要的作用, 因此在研究可改善循环及肾功能的药物方面兴趣日趋增加, 特别是血管收缩药物和选择性抗利尿激素 V2 受体拮抗剂(例如 vaptans)。血管收缩药物(例如 α1 肾上腺素受体激动剂米多君或特利加压素)可改善有或无顽固性腹水患者的循环及肾功能[98-100]。然而, 仍未见大样本的随机对照研究报道。特利加压素需要静脉内使用, 也有不便之处。

在两项 vaptan 使用的 II 期研究中、萨特普坦 (satavaptan) 联合固定剂量的利尿剂, 有与体重减轻有关的血清钠水平改善, 建议该药物在腹水和/或水肿中有疗效 [101,102]。在另一项 II 期研究中, 萨特普坦的使用与 LVP 后腹水复发减少有关 [103]。然而, 令人遗憾的是, 在控制腹水上, III 期随机安慰剂对照试验, 未能证实萨特普坦联合利尿剂有显著的有益疗效, 并且治疗相关有增长的发病率与死亡率, 其原因尚不明确[104]。

推荐意见。LVP+白蛋白(8g 白蛋白/1L 放腹水)是顽固性腹水的一线治疗方法 (level A1)。在利尿剂治疗下, 尿钠排泄未超过 30mmol/天的顽固性腹水患者, 应终止利尿剂治疗。

TIPS 可有效治疗顽固性腹水, 但肝性脑病风险高, 而且与 LVP 比较, 研究并未令人信服地显示改善生存率 (level A1)。需频繁 LVP 或腹腔穿刺术无效(例如有包裹性腹水)的患者, 可考虑 TIPS (level B1)。

TIPS 后腹水的消退较慢, 多数患者需要持续应用利尿剂和限盐 (level B1)。

TIPS 不推荐用于严重肝功能衰竭(血清胆红素>5mg/dl、INR>2 或 Child-Pugh 评分>11、当前肝性脑病≥2 级或长期肝性脑病)、伴随活动性感染、进行性肾功能衰竭或严重心肺疾病的患者 (level B1)。

在部分经筛选的患者中, TIPS 可能对复发的症状性肝性胸水有帮助 (level B2)。

3 自发性细菌性腹膜炎

在肝硬化腹水患者中, SBP 是一种非常常见的细菌感染[10,105-7]。首次被报道时, 死亡率超过 90%, 但随早期诊断及治疗, 死亡率已经降低至大约 20%左右[6,108]。

3.1 自发性细菌性腹膜炎的诊断

3.1.1 诊断性腹腔穿刺术

应用的情况 SBP 的诊断是基于诊断性腹腔穿刺术 [10]。所有肝硬化腹水患者均有 SBP 风险，门诊患者 SBP 占 1.3-3.5% [109,110]，住院患者为~10% [109]。近半数 SBP 发作是在入院时，剩下的是在住院期间发生[10]。

SBP 患者可能有下列表现之一[10,109,111]:

(1) 局部症状和/或腹膜炎表现: 腹痛、腹部压痛、呕吐、腹泻、肠梗阻; (2) 全身炎症表现: 高热或低热、寒战、白细胞计数异常、心动过速和/或呼吸急促; (3) 肝功能恶化; (4) 肝性脑病; (5) 休克; (6) 肾功能衰竭; 和 (7) 消化道出血。然而, 需要重点指出的是, SBP 可能无临床症状, 特别是门诊患者 [109,110]。

3.1.2 腹水细胞学分析

腹腔感染产生炎症反应, 导致腹水中性粒细胞数量增加。尽管采用了敏感检测方法, 多达 60% 的临床表现显示 SBP 和腹水中性粒细胞计数增加的患者, 腹水培养仍为阴性[10,106-8]。获取腹水中性粒细胞计数方法如下: 腹水经离心、涂片予以吉姆萨染色, 光学显微镜下总体及分类细胞计数此过程可在 4h 内完成 [10,107,108,112]。根据既往经验, 推荐人工计数, 这是由于腹水中性粒细胞处于相对较低水平时, 通过科尔特计数器确定的中性粒细胞计数并不精确[10]。然而, 近期一项研究发现两种技术即使在低计数时也有良好的一致性, 从而建议自动计数可替代人工计数 [113]。诊断 SBP 敏感性最高的界限值是中性粒细胞计数达到 250/mm³, 而特异性最高的界限值是中性粒细胞计数达到 500/mm³[10,66,107]。由于获得腹水细胞计数可有一些延迟, 有提议使用试纸 (RSs) 以快速诊断 SBP (在[114]中复习)。这些设计用以检测尿液的试纸, 通过比色反应检测酯酶活性以确定白细胞[114]。然而, 一项大的多中心前瞻研究显示, Multistix 8 SG 试纸用于诊断 SBP 的准确性低[109]。1 篇包括 19 项研究的评论比较了 RSs (Multistix8 SG®, Nephur®, Combur®, UriScan®或 Aution®) 与细胞细菌学

方法, 结果显示试纸检测的敏感性低, 假阴性风险高, 特别是在中性粒细胞计数低的 SBP 患者中[114]。因此, 不推荐试纸用于 SBP 的快速诊断。

3.1.3 腹水检测

当腹水培养阳性时 (~40% 的病例), 最常见的病原菌包括革兰氏阴性菌 (GNB)、大肠杆菌和革兰氏阳性球菌 (主要为链球菌和肠球菌) [10,105-8]。近期一项研究显示, 30% 分离的革兰氏阴性菌对喹诺酮耐药, 且 30% 对甲氧苄啶/磺胺甲恶唑耐药 [106]。70% 喹诺酮耐药的 GNB 也对甲氧苄啶/磺胺甲恶唑耐药[106]。诺氟沙星治疗患者与既往未治疗患者相比, 由喹诺酮耐药的 GNB 引起的 SBP 发生率更高[106]。不论是否已进行诺氟沙星预防性治疗, 在 SBP 患者中, 对头孢类药物耐药的 GNB 发生率均低[106]。诺氟沙星预防性治疗的患者, 可发生革兰氏阳性球菌引起的 SBP[10,106-108]。最后, 在社区感染 (革兰氏阴性菌占优势) 与院内感染 (革兰氏阳性菌占优势) 之间, 细菌感染的流行病学亦不相同[106]。

腹水中性粒细胞计数 $\geq 250/\text{mm}^3$ 且培养阴性的患者具有培养阴性的 SBP[10,115]。其临床表现类似于培养阳性的 SBP[10,116], 两者治疗方法相似。

部分患者为“细菌性腹水”, 其腹水培养阳性, 但腹水中性粒细胞计数正常 ($< 250/\text{mm}^3$) [10]。在一些患者中, 细菌性腹水源于腹腔外感染导致的腹水细菌定植。这些患者通常有感染的一般症状与体征。

在另一些患者中, 细菌性腹水源于自发性的腹水细菌定植, 可能无临床症状, 或者出现腹痛或发热。在部分患者、特别是那些无症状者中, 细菌性腹水为暂时性、自发性、可逆性腹水细菌定植, 在另一部分患者、主要是有症状的患者中, 细菌性腹水可能是发生 SBP 的第一步[10]。

3.1.4 自发性细菌性脓胸

被称为自发性细菌性脓胸的已有胸水感染在

临床上并不常见，虽然尚不明确其确切发病率[112]。诊断基于胸腔穿刺术后获取的胸水分析。在迄今为止最大的观察研究报告中，当胸水分析显示培养阳性且中性粒细胞计数 $>250/\text{mm}^3$ 或者培养阴性而中性粒细胞计数 $>500/\text{mm}^3$ 且无肺部感染时，可诊断为自发性细菌性脓胸[117]。75%的患者胸水在血培养瓶中培养为阳性[117]。50%的自发性细菌性脓胸患者合并有SBP[117]。

3.1.5 继发性细菌性腹膜炎

由于腹腔内器官穿孔或炎症，少数肝硬化患者可能发生腹膜炎，被称为继发性细菌性腹膜炎。这种情况与SBP的鉴别十分重要。有局部腹部症状或体征、腹水培养发现多种细菌、腹水中性粒细胞计数非常高和/或腹水蛋白浓度高、或者对治疗不充分应答的患者，应疑诊继发性细菌性腹膜炎[112]。疑是继发性细菌性腹膜炎的患者应进行恰当的放射学检查，例如CT扫描[112]。也建议进行其它检查，例如腹水葡萄糖或乳酸脱氢酶测定，以助于继发性细菌性腹膜炎的诊断[112]。然而，在这种情况下，有关这些检查的特异性及敏感性的资料非常有限。

推荐意见。所有肝硬化腹水患者入院时均应进行诊断性腹腔穿刺术以排除SBP。患有消化道出血、休克、发热或其它全身炎症征象、消化道症状以及肝功能 和/或肾功能恶化和肝性脑病的患者，也应进行诊断性腹腔穿刺术（level A1）。

SBP的诊断是基于显微镜下腹水中性粒细胞计数 $>250/\text{mm}^3$ （Level A1）。目前还没有充足的数据，SBP的快速诊断推荐使用自动细胞计数或试纸。

腹水培养通常为阴性，甚至在血培养瓶中培养也是如此，腹水培养并不是SBP诊断所必需的，但在指导抗生素治疗中很重要（level A1）。在开始抗生素治疗之前，所有疑诊SBP的患者均应进行血培养（level A1）。部分患者可能出现腹水中性粒细胞计数 $<250/\text{mm}^3$ ，但腹水培养阳性，

这种情况被称为细菌性腹水。如过患者出现全身炎症或感染征象，则应予以抗生素治疗（level A1）。如果未出现上述症状，当培养结果为阳性时，应对患者进行第二次腹腔穿刺术。对于重复腹水中性粒细胞计数 $>250/\text{mm}^3$ 的患者，应按照SBP治疗，而对于其它患者（例如中性粒细胞计数 $<250/\text{mm}^3$ ）应进行随访（level B1）。

自发性细菌性脓胸可能使肝性胸水复杂化。有胸腔积液且疑似感染的患者，应进行诊断性胸腔穿刺术，并将胸水接种血培养瓶中培养（level A1）。诊断是基于胸水培养阳性且中性粒细胞数 $>250/\text{mm}^3$ 或者培养阴性而中性粒细胞计数 $>500/\text{mm}^3$ ，并排除肺炎（level B1）。

疑似继发性细菌性腹膜炎的患者应进行适当的放射学检查，如CT扫描（level A1）。不推荐使用其它的检查（例如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（level B1）。

3.2 自发性细菌性腹膜炎的治疗

3.2.1 经验性抗生素治疗

诊断SBP后必须立即开始经验性抗生素治疗，无需腹水培养结果[10,107]。不应将有表6. 抗生素治疗肝硬化自发性细菌性腹膜炎患者潜在肾毒性的抗生素（如氨基糖苷类）作为经验性治疗药物[10]。头孢噻肟，一种三代头孢菌素，广泛用于SBP患者，这是由于其覆盖大多数致病菌，而且治疗期间腹水中药物浓度高[118-22]。77%-98%的患者可消除感染。4g/天和8g/天的疗效相似[119]。5天疗程和10天疗程疗效相同[123]（见表6）。

作为选择，先静脉再口服阿莫西林/克拉维酸，与头孢噻肟相比，其在消除SBP与死亡率上有相似的转归[122]，且花费更低。然而，仅有一项小样本的对照研究，有关结果仍需较大的数据进一步证实。环丙沙星7天静脉给药或2天静脉随后5天口服，与头孢噻肟相比，在消除SBP及住院生存率上有相似的转归，但花费明显增高[124]。但是环丙沙星转换治疗（先静脉用抗生素，

然后降阶口服)与静脉头孢他 啶相比,具有更好的成本效益比[125]。在 无肾功能衰竭、肝性脑病、消化道出血、肠梗阻或休克的无并发症 SBP 中,口服氧氟沙星与静脉头孢噻肟有相似的转归 [120]。头孢噻肟或阿莫西林/克拉维酸对诺 氟沙星预防治疗期间发生 SBP 的患者有效 [10]。

如果抗生素治疗 2 天后,腹水中性粒细胞 计数下降小于治疗前水平的 25%,则治疗 失败的可能性较高[10,112]。应高度怀疑引 起感染的细菌耐药。这表明应根据体外药 敏试验或依据经验或存在“继发性腹膜炎”来调整抗生素治疗。

参考	治疗	患者数量	感染消除 (%)	住院死亡率 (%)
Felisart,1985[119]	妥布霉素 (1.75mg/kg/8 h IV) +氨苄青霉素 (2 g/4 h IV)	36	56	61
	vs 头孢噻肟 (2g/4 h IV)	37	85*	73
Rimola,1995[119]	头孢噻肟 (2g/6 h IV)	71	77	69
	vs 头孢噻肟 (2g/12 h IV)	72	79	79
Navasa,1996[120]	氧氟沙星 (400mg/12 h PO)	64	84	81
	vs 头孢噻肟 (2g/6 h IV)	59	85	81
Sort,1999[121]	头孢噻肟 (2g/6 h IV)	63	94	71
	vs 头孢噻肟 (2g/6 h IV) +白蛋白	63	98	90**
Ricart,2000[122]	阿莫西林/克拉维酸 (1/0.2 g/8 h IV)	24	87	87
	随后 0.5/0.125 g/8 h PO vs 头孢噻肟 (1g/6 h IV)	24	83	79
Terg,2000[124]	环丙沙星 (200mg/12 h IV 7 天)	40	76	77
	vs 环丙沙星 (200mg/12 h IV 2 天) 随后 500mg/12 h PO 5 天	40	78	77

*p<0.02 vs 妥布霉素+氨苄青霉素。

**p=0.01 vs 单独头孢噻肟。

大约 90%的患者抗生素治疗可消除 SBP。通过确定腹水中性粒细胞计数 < 250/mm³,并且如果诊断时培养为阳性,则需要腹水培养无菌,以证实 SBP 消除 (level A1)。开始治疗 48 小时后,再次腹 腔穿刺术有助于阐明抗生素治疗的疗效。

如果临床症状与体征恶化和/或腹水 中性粒细胞计数较诊断时无明显减少或反 而增加,应怀疑是抗生素治疗失败。抗生 素治疗失败通常是因为细菌耐药或继发性 细菌性腹膜炎。一旦排除继 发性细菌性腹 膜炎,应根据体外分离的细菌药敏 实验调整抗生素,或改为备选的经验性广谱抗生 素 (level A1)。自发性细菌性脓胸治疗与 SBP 类似。

3.2.2 无感染性休克的 SBP 患者白蛋白输注

推荐意见。诊断 SBP 后应立即开始经 验性 抗生素治疗 (level A1)。

由于 SBP 最常见的致病菌是革兰氏阴 性需 氧菌 (例如大肠杆菌),因此一线抗生 素治疗使 用三代头孢菌素 (Level A1)。备 选药物包括阿 莫西林/克拉维酸和喹诺酮 类药物,例如环丙沙 星或氧氟沙星。但是 喹诺酮类药物不应用于已使 用该类药 物预防 SBP 的患者,以及喹诺酮类药 物耐药高 的地区和院内感染的 SBP (level B1)。

无感染性休克的 SBP 可能加剧有严重肝功 能不全、肝性脑病和 1 型肝肾综合征 (HRS) 患者的循环功能 恶化 [121,126,127],即使感染消除, 住院死亡率仍为约 20%[121,126]。

一项有关头孢噻肟治疗的 SBP 患者随 机对 照研究显示,与单独头孢噻肟治疗相 比,加用白 蛋白 (诊断时输注 1.5g/Kg,第 3 天输注 1g/Kg) 可显著降低 1 型 HRS 的 发病率 (自 30%降至 10%),死亡率从 29% 降至 10%。对于基线血清 胆红素 ≥ 68 μmol/L

(4mg/dl) 或肌酐 ≥ 88 μmol/L (1mg/dl) 的 患者,白蛋白治疗更有效。对于基线血清 胆红素 < 68 μmol/L 和肌酐 < 88 μmol/L 的 患者,静脉白蛋 白是否有效尚不明确,因 为两组患者 1 型 HRS

的发生率非常低（未用白蛋白组 7%，白蛋白组 0%）[121]。SBP 患者的非随机研究也显示：诊断 SBP 时患有中度肝功能衰竭而无肾功能不全的患者，肾功能衰竭发病率和死亡率非常低 [128-30]。尚不明确晶体液或人工胶体是否能够替代白蛋白以预防 SBP 患者的 HRS。白蛋白可改善 SBP 患者的循环功能，而等效剂量的羟乙基淀粉却没有类似的有益效果 [131]。显然，还需要进一步研究，以评估白蛋白以及其它扩容剂在 SBP 治疗中的疗效。在进一步试验完成之前，输注白蛋白在 SBP 治疗中是一种有价值的辅助方法。

推荐意见。大约 30% 单独抗生素治疗的 SBP 患者发生 HRS，其生存率差。使用白蛋白（诊断时 1.5g/Kg，第 3 天 1g/Kg）可减少 HRS 发病率，并改善生存率（Level A1）。尚不明确静脉白蛋白在基线血清胆红素 $< 68\mu\text{mol/L}$ 和肌酐 $< 88\mu\text{mol/L}$ 的亚组患者中是否有效（Level B2）。在有更多信息可用之前，推荐所有发生 SBP 的患者使用广谱抗生素和静脉白蛋白治疗（level A2）。

3.3 自发性细菌性腹膜炎的预防

由于大多数 SBP 发作被认为是肠道革兰氏阴性菌易位所致，理想的预防性药物应该是安全、经济且能有效减少肠道这些致病菌数量而又能维持保护性的厌氧菌群（选择性肠道除污）[108]。考虑到费用高以及不可避免发生细菌耐药的风险，使用预防性抗生素必须严格限制在有高危 SBP 的患者。确定的 3 类高危人群：（1）急性消化道出血的患者；（2）腹水总蛋白浓度低且既往无 SBP 病史的患者（一级预防）；和（3）既往有 SBP 病史的患者（二级预防）。

3.3.1 急性消化道出血的患者

细菌感染（包括 SBP）是肝硬化急性消化道出血患者的一个主要问题，发生在 25%-65% 的消化道出血患者中 [132-141]。晚期肝硬化和/或大出血的患者细菌感染的发病率特别高 [138,139]。另外，静脉曲张破裂出血的患者出现细菌感染与止血失败 [142,143]、再出血 [136,138] 和住院死亡率 [139,143-145] 的增加有关。预防性抗生素可防止消化道出血患者发生感染 [10,107,108]，并减少再出血率 [144]。一项包括 5 篇有关消化道出血患者研究 [132,134,135,137,140] 的荟萃分析显示，预防性抗生素显著减少严重感染（SBP 和/或败血症）的发病率与死亡率。

诺氟沙星是一种不易被胃肠道吸收的喹诺酮类药物，对革兰氏阴性菌有抗菌活性，而对革兰氏阳性菌和厌氧菌无作用，使用诺氟沙星（400mg/12h 口服 7 天）进行选择性地肠道除污是预防消化道出血患者细菌感染最常用的方法 [10,107,134]。近年来，肝硬化细菌感染的流行病学已有改变，SBP 和由喹诺酮类耐药菌引起的其它感染发病率增加（如上所述）[106,146,147]。另外，消化道出血患者的许多感染为革兰氏阳性菌所致，可能与对这些患者实施侵入性操作有关 [106]。

近期一项研究，比较口服诺氟沙星与静脉头孢曲松预防患有消化道出血和晚期肝硬化（至少具有下列 2 点：腹水、严重营养不良、脑病、或胆红素 $> 3\text{mg/dL}$ ）患者的细菌感染结果显示，头孢曲松比诺氟沙星更有效地预防感染 [148]。

推荐意见。患有消化道出血和严重肝脏疾病的患者（见内文），预防性抗生素首选头孢曲松，而肝脏疾病较轻的患者，可使用口服诺氟沙星或可供替代的口服喹诺酮类药物，以预防 SBP 发生（level A1）。

表 7. 预防性抗生素治疗肝硬化患者自发性腹膜炎 (SBP) ^a

参考	预防类型	治疗	患者数量	NGB ^b 感染数 量	p 值	SBP 发 病率 n (%)	p 值
Ginès,1990[158]	仅纳入既往 SBP ^d 患者	诺氟沙星 vs 安慰剂	40 40	1 10	-	5(12) 14(35)	0.02
Soriano,1991[153]	纳入既往无和有 SBP ^d 患者	诺氟沙星 vs 未治疗	32 31	0 9	<0.001	0(0) 7(22.5)	<0.02
Singh,1995[161]	纳入既往无和有 SBP ^d 患者	甲氧苄啶/ 磺胺甲恶唑 vs 未治疗	30 30	9 0	-	1(3) 8(27) ^e	0.03
Rolachon,1995[160]	纳入既往无和有 SBP ^d 患者	环丙沙星 vs 安慰剂	28 32	1 0	-	1(4) 7(22)	<0.05
Novella,1997[154]	仅纳入既往 无 SBP ^d 患者	持续诺氟沙 星 vs 仅住院使 用	56 53	11 13	-	1(1.8) 9(16.9)	<0.01
Grangé,1998[155]	仅纳入既往 无 SBP ^d 患者	诺氟沙星 vs 安慰剂	53 54	0 6	<0.04	0(0) 5(9)	NA
Fernández,2007[156]	仅纳入既往 无 SBP ^d 患者	诺氟沙星 vs 安慰剂	35 33	13 6	-	2(6) 10(30)	0.02
Terg,2008[157]	仅纳入既往 无 SBP ^d 患者	环丙沙星 vs 安慰剂	50 50	- -	- -	2(4) 7(14)	0.076

NA, 不适用。

^a 研究显示按时间顺序排列。

^bGNB 为革兰氏阴性菌。

^c 随机双盲安慰剂对照试验。

^d 随机非盲试验。

^e 包括 1 例肺炎克雷伯菌所致自发性菌血症。

3.3.2 腹水总蛋白含量低且既往无 SBP 病史的患者

腹水蛋白浓度低 (<10g/L) 和/或高血清胆红素水平的肝硬化患者发生首次 SBP 风险高 [10,149-52]。一些研究评估了诺氟沙星在既往无 SBP 病史的患者中的预防作用 (表 7) [153-157]。一项初步随机对照开放性试验, 在 109 例肝硬化腹水总蛋白水平 ≤15 g/l 或血清胆红素 >2.5mg/dl 的患者中, 比较连续性诺氟沙星一级预防性治疗与仅住院期间诺氟沙星预防性治疗 [154], 结果显示连续治疗组 SBP 发病率下降但有更多的肠道耐诺氟沙星菌群。在另一项研究中, 107 例腹水总蛋白水平 <15g/L 的患者被随机双盲分为接受诺氟沙星 (400mg/天, 6 个月) 或安慰剂 [155]。应注意的是 纳入标准不包括严重肝功能衰竭。主要终点是发生 GNB 感染。结果显示诺氟沙星显著减少发生 GNB 感染的概率, 但在发生 SBP 可

能性或生存率上并无显著影响。但是在这项研究中, 样本大小并不是精心策划以用于检测生存率方面的差异。在第三项研究中, 68 例肝硬化腹水蛋白低 (<15g/L) 合并有晚期肝功能衰竭 [Child-Pugh 评分 ≥9、血清胆红素水平 ≥3mg/dl 或肾功能损害 (血清肌酐水平 ≥1.2mg/dl、血尿素氮水平 ≥25mg/dl、或血清钠水平 ≤130mEq/L)] 的患者被包含进一项随机双盲安慰剂对照试验中, 并随机接受诺氟沙星 (400mg/天, 12 个月) 或安慰剂 [156]。实验的主要终点是 3 个月和 1 年的生存率。结果显示诺氟沙星显著改善 3 个月的生存率 (94% vs 62%; p=0.03), 但 1 年生存率无显著差异 (60% vs 48%; p=0.05)。使用诺氟沙星显著降低 SBP (7% vs 61%) 和 HRS (28% vs 41%) 的 1 年发生率。在第四项研究中, 100 例腹水总蛋白水平 <15g/L 的患者被包含进一项随机双盲安慰剂对照试验中, 随机接

受环丙沙星（500mg/天，12个月）或安慰剂[157]，纳入的患者有中度肝功能衰竭（安慰剂与环丙沙星组 Child-Pugh 评分分别为 8.3 ± 1.3 与 8.5 ± 1.5 ）。主要终点是发生 SBP。结果显示虽然环丙沙星组有 2 例（4%）发生 SBP 而安慰剂组有 7 例（14%），但并无显著差异。此外，无 SBP 的概率也无显著差异（ $p=0.076$ ）。接受环丙沙星的患者仍然维持无细菌感染的概率更高（80% vs 55%； $p=0.05$ ）。接受环丙沙星的患者 1 年生存率也更高（86% vs 66%； $p<0.04$ ）。尽管如此，样本大小并不是精心策划以用于检测生存率方面的差异，不能排除 II 型误差，而且也未确定抗生素一级预防的期限。

推荐意见。一项随机双盲安慰剂对照实验显示，在严重肝脏疾病（见内文）并腹水蛋白 $< 15\text{g/L}$ 且既往无 SBP 病史的患者中，诺氟沙星（400mg/天）降低 SBP 风险且改善生存率。因此，这些患者应考虑长期诺氟沙星预防性治疗（Level A1）。

在中度肝脏疾病并腹水蛋白浓度 $< 15\text{g/L}$ 且既往无 SBP 病史的患者中，喹诺酮类药物在预防 SBP 或改善生存率上的疗效尚未明确。在这一领域还需进一步研究。

3.3.3 既往有 SBP 的患者

在 SBP 发作后生存的患者中，1 年累积复发率约为 70%[108]。SBP 发作后 1 年生存率为 30-50%，2 年生存率降至 25-30%。因此，SBP 发作后康复的患者应考虑肝移植。仅有的一项随机双盲安慰剂对照试验显示，既往有 SBP 发作的患者使用诺氟沙星（400mg/天，口服）治疗[158]（表 7）。SBP 复发率由 68% 降至 20%，由 GNB 导致的 SBP 发生率由 60% 降至 3%，生存率并不是本研究的终点。在一个开放随机研究中，分别使用诺氟沙星 400mg/天和芦氟沙星 400mg/周预防 SBP 复发，显示 1 年 SBP 复发率分别为 26% 与 36%（ $p = 0.16$ ）[159]，诺氟沙星治疗肠杆菌导致的 SBP 更为有效（0% vs 22%， $p=0.01$ ）。三项其它的研究评估了环丙沙星、甲

氧苄啶/磺胺甲恶唑、诺氟沙星的疗效，但是他们的研究包括既往有或无 SBP 发作史的患者[153,160,161]，所有的研究显示预防抗生素治疗减少 SBP 发病率。

尚不能确定是否所有既往有 SBP 的患者均应不间断的使用抗生素预防，直至肝移植或死亡，或者在肝脏疾病有改善的患者治疗能被终止。

推荐意见。SBP 发作后康复的患者再发 SBP 的风险高，在这些患者中，使用预防性抗生素治疗以降低 SBP 复发风险。诺氟沙星（400mg/天口服）是首选治疗方法（Level A1）。可供替代的抗生素包括环丙沙星（750mg/周口服）或复方磺胺甲基异恶唑（800mg 磺胺甲恶唑和 160mg 甲氧苄啶，每日一次，口服），但证据不如诺氟沙星充足（Level A2）。

SBP 后康复的患者长期生存率差，应考虑肝移植（Level A1）。

3.3.4 长期抗生素预防的问题

如前所述，长期抗生素预防（一级或二级）可导致 GNB 对喹诺酮类药物甚至甲氧苄啶/磺胺甲恶唑耐药[106]。此外，接受长期抗生素预防 SBP 的患者出现革兰氏阳性菌感染的可能性增加[156,162]。这强调有必要限制预防性抗生素治疗仅用于有 SBP 最高风险的患者。通常建议发生喹诺酮类耐药菌感染的患者应终止喹诺酮类药物预防，但尚无数据支持这一观点。

4. 低钠血症

失代偿期肝硬化患者中常见低钠血症，这与继发于非渗透性抗利尿激素分泌增加导致的无溶质水排泄受损有关，相对于钠潴留而言，导致不成比例的水潴留[163-166]。当血钠浓度下降至低于 130mmol/L 时，肝硬化即可定义为低钠血症[163]。但是，在一般的患者人群中，根据近期有关低钠血症的指南，血钠浓度下降至小于 135mmol/L 也应视为低钠血症[167]。

肝硬化患者可能发生 2 种类型的低钠血症：低血容量性和高血容量性。高血容量性低钠血症最为常见，以血清钠水平低且有细胞外液体量增

加、腹水和水肿为特征。此种低血钠症可能自发性发生或作为过量低渗液体（例如 5%葡萄糖）的结果，或者继发于肝硬化并发症，特别是细菌感染。相反，低血容量性低钠血症较为少见，以血清钠水平低而无腹水和水肿为特征，最常见于过度利尿剂治疗之后。

在肝硬化中，血清钠浓度是预后的一个重要指标，出现低钠血症与生存率受损有关 [64,65,168-74]。而且低钠血症与增长的发病率特别是神经系统并发症有关，且降低肝移植术后生存率 [175-177]，但是有关生存率方面的研究结果并不一致。

4.1 低钠血症的治疗

一般认为，血清钠低于 130 mmol/l 时应进行治疗，但是尚无良好证据证明应在血清钠多少水平时开始治疗。

在本指南中未进一步考虑低血容量性低钠血症的治疗，包括钠摄入和确定致病因素（通常为利尿剂过度使用）。

治疗高血容量性低钠血症的关键是诱导负水平衡，目标是使机体过多的水量正常化，以改善血钠浓度。标准的治疗是限制液体摄入，但很少有效。临床经验显示，尽管在改善血钠浓度上很少有效，但限制液体摄入有助于预防血钠水平进一步下降。缺乏疗效可能是由于实际上每日的液体摄入总量不可能被限制为小于 1 升/天。

虽然严重的高血容量性低钠血症通常使用高渗氯化钠治疗，但仅部分起效，疗效通常短暂，并且增加腹水量和水肿的风险。使用白蛋白显示改善血钠浓度，但还需要更多的信息证实 [178,179]。

从病理生理学而言，低钠血症治疗包括改善这些患者明显受损的无溶质水排泄。早期尝试使用如地美环素或 μ -阿片受体激动剂等药物，但由于其副作用而失败 [180-183]。近年来，随 vaptans 药物（加压素受体拮抗剂）的发现，高容量性低钠血症的药物治理有了一个巨大的飞跃，vaptans 可选择性拮抗集合管主细胞上

的 V2-精氨酸加压素受体，口服治疗有效 [184-186]。这些药物能够有效改善与高抗利尿激素相关的血清钠浓度，例如抗利尿激素分泌异常综合征（SIADH）、心功能衰竭或肝硬化 [101,184,187-191]。这些研究的结果一致证实，短期（在大部分研究中为 1 周至 1 个月）使用 vaptans，45%—82% 的患者尿量增加，无溶质水排泄增多，且改善低血钠水平。未观察到肾功能、尿钠、循环功能与肾素—血管紧张素—醛固酮系统活性有显著改变。最常见的副作用是口渴。肝硬化患者使用 vaptans 治疗潜在理论上的问题包括高钠血症、脱水、肾功能损害以及由于血清钠浓度过快增长导致的渗透性脱髓鞘综合征。但是在已报道的研究中，高钠血症、脱水和肾功能损害的发病率很低，无渗透性脱髓鞘综合征的病例被报道。尽管如此，也应考虑到这些并发症，并应在医院内开始治疗、临床密切监测并评估血清钠水平，从而避免血清钠增长超过 8-10mmol/L/天。因为脱水和高钠血症的风险，对于患有精神状态改变（即脑病）而不能摄入适量液体的患者，不应给予 vaptans。Vaptans 在肝内由 CYP3A 酶代谢，因此 CYP3A 的强抑制剂（例如酮康唑、柚子汁、尤其是克拉霉素）会增加 vaptans 浓度，这可能与血清钠浓度大幅增加有关。相反，诱导 CYP3A 系统的药物（如利福平、巴比妥类和苯妥英钠）可能会降低 vaptans 的疗效。

在美国，近期托伐普坦（Tolvaptan）被批准用于治疗与肝硬化腹水、心功能衰竭、SIADH 相关的重度高血容量性低钠血症（ $< 125\text{mmol/L}$ ）。在欧洲，该药物目前仅批准用于 SIADH 的治疗。在美国，考尼伐坦（Conivaptan）也被批准用于不同情况下高血容量性低钠血症的短期（5 天）静脉治疗。托伐普坦治疗起始剂量为 15mg/天，如需要，则根据血清钠浓度变化，可逐步滴定至 30—60mg/天。在随机研究中，与安慰剂治疗的患者相比，接受托伐普坦治疗的患者消化道出血的发病率略有增加，其它

副作用发生率无差异。尽管如此，托伐普坦只服用 1 个月，并且该药只有有限的长期安全性资料。显然，托伐普坦治疗肝硬化患者还需要长期安慰剂对照研究。在肝硬化低钠血症患者中考尼伐坦的疗效与安全性尚无前瞻性评估。

如前所述，一项 III 期随机双盲安慰剂对照研究，对比萨特普坦 (satavaptan) 联合利尿剂长期治疗的疗效，目的是预防肝硬化患者 LVP 后腹水复发。结果显示与接受安慰剂治疗的患者相比，萨特普坦治疗的患者并发症发生率增加，并且生存率降低^[104]。

推荐意见。重要的是区分高血容量性低钠血症和低血容量性低钠血症。低血容量性低钠血症的特征是血清钠浓度低、无腹水和水肿，而且随着显著的细胞外液体损耗，通常在长期负钠平衡之后发生。治疗包括生理盐水的摄入和病因治疗（通常是终止利尿剂）（Level A1）。

仅在少数高血容量性低钠血症患者中将液体限制为 1000ml/天才能有效增加血清钠浓度，但却可能有效地防止血清钠水平进一步下降（Level A1）。没有数据支持使用生理盐水或高渗盐水治疗高血容量性低钠血症（Level A1）。使用白蛋白可能有效，但当前支持其使用的数据非常有限（Level B2）。

重度高血容量性低钠血症患者（< 125mmol/l）可考虑使用 Vaptans 治疗。托伐普坦（Tolvaptan）在部分国家被批准用于口服治疗。考尼伐坦（Conivaptan）仅在部分国家被批准用于短期静脉治疗。托伐普坦应在医院内开始治疗，药物剂量逐步滴定，从而达到血清钠的缓慢升高。应密切监测血清钠，特别是在治疗第 1 天以及增加药物剂量期间，避免血钠浓度快速增长（>8-10mmol/天），以防止渗透性脱髓鞘综合征发生。Vaptans 治疗时不应限制液体或盐水摄入，以避免血清钠浓度过快增长。在血清钠水平稳定并且

不再需要增加药物剂量之后，患者可以出院。应避免与 CYP3A 强力抑制或诱导的药物同时使用。Vaptans 的疗程尚不明确。安全性仅仅是建立在短期治疗（1 个月）的基础上（Level B1）。

5. 肝肾综合征

5.1 肝肾综合征的定义与诊断

肝肾综合征（HRS）的定义是晚期肝脏疾病患者发生肾功能衰竭且无明确的肾功能衰竭病因^[56]。因此，其诊断实质上是排除肾功能衰竭的其它病因。在 1994 年，国际腹水俱乐部制定了 HRS 诊断的主要标准，并将其分为 1 型和 2 型 HRS^[56]。在 2007 年重新修订了这些标准^[192]，新的诊断标准如表 8 所示。自从 1996 年发表第 1 个 HRS 定义和标准以来^[56]，出现了各种新的观点，即血管舒张主要发生在内脏动脉床，HRS 患者心输出量可偏低或正常（高少见），但不能满足患者所需。发生 1 型 HRS 的最重要诱因是细菌感染，药物治疗可以改善肾功能^[192]。

表 8. 肝硬化肝肾综合征诊断标准

肝硬化腹水
血肌酐 > 1.5mg/dl (133 μmol/L)
无休克
无低血容量，定义为至少停用 2 天利尿剂（如果使用利尿剂）且白蛋白 1g/kg/天直到最大 100g/天扩容后，肾功能无持续性改善（血肌酐 < 133 μmol/L）
目前或近期无肾毒性药物使用史
无肾实质疾病，定义为蛋白尿 < 500mg/天，无镜下血尿（每高倍镜电视野 < 50 个红细胞）和肾脏超声正常

HRS 有两种类型。1 型 HRS 是一种快速进行性的急性肾功能衰竭，常在时间上与发生肝功能恶化以及其它器官功能恶化的诱发因素相关。1 型 HRS 常发生在重度酒精性肝炎或脓毒性损害（例如 SBP）后的终末期肝硬化患者中，但部分患者在无任何明确的诱发事件下也可能发生。通常，只有当血肌酐增长超过基线 100%，最终大于 2.5mg/dl (221 $\mu\text{mol/L}$) 时，才能诊断 1 型 HRS。2 型 HRS 发生在顽固性腹水患者中，并有稳定但适度的功能性肾衰竭，常伴有明显的钠潴留。2 型 HRS 患者最终可自发性或在诱发事件（例如 SBP）后发展为 1 型 HRS[56]。肾脏学界近期将急性肾功能衰竭重新称为急性肾损伤（AKI）[193]。然而，在肝硬化患者中，AKI 分类的适用性和用途尚需前瞻性研究进行全面评估。

推荐意见。在肝硬化中，最重要的是尽早诊断 HRS 或明确其它已知的肾功能衰竭病因。诊断 HRS 之前，在肝硬化中应排除肾功能衰竭的病因，包括低血容量、休克、肾实质疾病和同时使用肾损害药物。如过有明显的蛋白尿或镜下血尿，或者肾脏超声证实肾脏大小异常，则应疑是肾实质疾病。在这些患者中，肾活组织检查非常重要，且有助于计划进一步治疗，确定包括肝肾联合移植的潜在需要（Level B1）。

只有证实有显著的血肌酐升高且排除其它已知的肾功能衰竭病因，才可诊断为 HRS。就治疗目的而言，只有当血肌酐升高至大于 133 $\mu\text{mol/L}$ (1.5mg/dl) 时，通常才会诊断 HRS。随着时间的推移，重复检测血肌酐有助于早期诊断 HRS，特别是在住院患者中（Level B1）。

HRS 分为两型：1 型 HRS，特征为快速进行性肾功能损害（2 周内血肌酐增长超过基线 $\geq 100\%$ 至大于 2.5mg/dl）；2 型 HRS，特征为稳定或非进行性肾功能损害（Level A1）。

5.2 肝肾综合症的病理生理学

HRS 的发病机制包括 4 个方面：（1）内脏血管的舒张导致有效动脉血容量减少和平均动脉压下降；（2）交感神经系统和肾素-血管紧张素-

醛固酮系统激活导致肾血管收缩和肾脏血管自动调节曲线的改变 [194]，致使肾血流对平均动脉压变化更加敏感；（3）由于肝硬化心肌病的发生而出现的心功能受损，导致继发于血管舒张的心输出量代偿性增加相对受损；（4）可影响肾血流或肾小球微循环血流动力学的一些血管活性介质合成增加，如半胱氨酰白三烯、血栓素 A₂、F₂-异构前列腺素、内皮素-1。但是尚不清楚这些因素在 HRS 发病机制中的作用。对 HRS 发病机制的进一步讨论超出了本指南的范畴，能够在其它地方找到[165,195,196]。

5.3 肝肾综合症的危险因素和预后

细菌感染是 HRS 最重要的危险因素，特别是 SBP[121,127,197,198]。大约 30% 的 SBP 患者会发生 HRS[121]。SBP 患者通过白蛋白输注联合抗生素治疗降低发生 HRS 的风险及改善生存率[121]。HRS 的预后仍较差，所有 HRS 患者平均中位生存时间大约仅为 3 个月[195,199]。高评分终末期肝病模型（MELD）以及 1 型 HRS 的预后非常差。未经治疗的 1 型 HRS 患者中位生存时间约为 1 个月[200]。

5.4 肝肾综合症的治疗

5.4.1 一般措施

除非另有说明，本指南有关治疗方面的意见都是指 1 型 HRS 治疗。一旦确诊，即应尽早开始治疗，以防止肾功能衰竭恶化。一般的支持措施包括密切监测生命体征、常规肝肾功能检测、经常进行临床评估以及治疗伴随的肝硬化并发症。应避免过量摄入液体，以防止液体超负荷和稀释性低钠血症发生/恶化。因为有严重的高钾血症风险，所以应禁用保钾利尿剂。

推荐意见。监测：应密切监测 1 型 HRS 患者，包括尿量、液体平衡和动脉压以及常规的生命体征。理想上，监测中心静脉压有助于液体平衡的管理和防止容量超负荷。一般在重症监护室或半重症监护室监测患者更佳（Level A1）。

凝血筛查：应通过血、尿和腹水尽早明确细菌感染，并予以抗生素治疗。如过没有感染征

象的患者既往已应用抗生素，则应继续预防性抗生素治疗。对于感染未经证实的 1 型 HRS 患者，应用抗生素作为经验性治疗尚无相关数据（Level C1）。

应用 β -受体阻滞剂：在使用 β -受体阻滞剂预防静脉曲张出血的 1 型 HRS 患者中，关于是否最好停用或继续使用这些 β -受体阻滞剂尚无相关数据（Level C1）。

应用腹腔穿刺术：对 1 型 HRS 患者应用腹腔穿刺术的相关数据很少。尽管如此，如过患者出现张力性腹水，腹腔穿刺大量放液联合白蛋白使用有助于缓解患者不适（Level B1）。

应用利尿剂：初步评估和诊断为 HRS 的患者应停用所有利尿剂。关于进行性 1 型 HRS 患者，目前尚无数据支持使用速尿。尽管如此，速尿有助于维持尿量、治疗中心静脉压过高（如果有）。因为有高危致死性高钾血症的风险，所以禁用安体舒通（Level A1）。

5.4.2 特殊疗法

5.4.2.1 药物治疗。目前可利用的最有效方法是使用血管收缩药物。在这些已使用的血管收缩药物中，研究最广泛的是血管加压素类似物，特别是特利加压素 [195,201-209]。血管加压素类似物治疗 HRS 的机制是通过收缩明显扩张的内脏血管床和升高动脉压，以改善显著受损的循环功能[210,211]。大量随机和非随机研究显示，特利加压素能够改善 1 型 HRS 患者的肾功能，大约 40%—50% 的患者治疗有效（回顾文献 195 和 210）。因为缺乏剂量相关的研究，特利加压素的使用并没有标准的剂量表。特利加压素起始剂量一般为 1mg/4-6h，如果经过 3 天治疗，血肌酐较基线水平未下降至少 25%，则特利加压素最大剂量可增加至 2mg/4-6h，维持治疗直至血肌酐下降至小于 1.5mg/dl（133 μ mol/L），通常在 1-1.2mg/dl（88-106 μ mol/L）左右。治疗应答的特征通常为血肌酐缓慢且进行性下降[至小于 1.5mg/dl（133 μ mol/L）]，而且动脉压、尿量和血钠浓度增加。中位应答时间是 14 天，通

常取决于治疗前血肌酐水平，患者基线血肌酐越低，治疗所需时间越短 [212]。治疗前血肌酐 <10mg/dl，和治疗 3 天动脉压平均上升 >5mmhg，则治疗应答率高 [212]。停药后复发并不常见，特利加压素再治疗通常也有效。最常见的副作用是心血管系统或缺血性并发症，据报道平均占治疗患者的 12% [195,210]。需要重点强调的是，大多数研究排除了已知有严重心血管或缺血性疾病的患者。在大多数研究中，应用特利加压素时联合白蛋白（第 1 天 1g/kg，随后 40g/天）以改善循环功能方面的治疗效果 [213]。

部分研究显示，特利加压素治疗能够改善生存率，但其它研究并未发现这一结果。近期的一项系统综述包括了使用特利加压素和其它血管收缩药物的随机研究，结果显示特利加压素治疗能够改善短期生存率 [214]。大多数使用特利加压素的临床试验排除了进行性败血症患者，尚不明确 HRS 合并败血症时的特利加压素治疗效果。最后，特利加压素治疗 2 型 HRS 患者也能够改善肾功能 [209,215]。尽管如此，在这些患者中使用特利加压素的信息仍然有限。

除血管加压素类似物之外，已用于治疗 1 型 HRS 的血管收缩药物，包括去甲肾上腺素和米多君+奥曲肽，两者均联合使用白蛋白。米多君口服起始为剂量 2.5mg-7.5mg/8h，奥曲肽皮下注射剂量为 100 μ g/8h。如果肾功能无改善，剂量分别增加至 12.5mg/8h 和 200 μ g/8h。虽然这种方法可以改善肾功能，但使用这一方法的患者数量报道非常少 [216,217]。应静脉持续使用去甲肾上腺素（0.5-3mg/h），增加剂量以升高动脉压，同时改善 1 型 HRS 患者肾功能 [218]。令人遗憾的是去甲肾上腺素治疗的患者组人数也很少，而且未进行非血管收缩药物治疗的随机对照试验以评估该药物疗效。

HRS 预防方面的研究较少。一项随机双盲试验显示，在重度酒精性肝炎患者中，己酮可可碱（400mg 每天 3 次）短期治疗（4 周）可预防 HRS 发生 [219]。在一项近期研究中，己酮可可

碱长期治疗能够改善生存率，降低肝硬化部分并发症的发生率，包括肾功能衰竭。但这不是本研究的主要终点[220]。还需要更多的研究以评估己酮可可碱在预防肝硬化患者 HRS 中的价值。最后，如前所述，一项随机双盲试验显示，诺氟沙星（400mg/天）可降低晚期肝硬化 HRS 的发病率[156]。

5.4.2.2 经颈静脉肝内门体分流术。据报道，经颈静脉肝内门体分流术（TIPS）能够改善 1 型 HRS 患者的肾功能[77,221]。但是在这种情况下，应用 TIPS 非常受限，因为许多患者有 TIPS 使用禁忌症。还需要更多的研究以评估 TIPS 在 1 型 HRS 患者中的价值。在 2 型 HRS 患者中，TIPS 也能够改善肾功能和控制腹水[90]。但是在后者中，并未明确比较 TIPS 与常规药物治疗。

5.4.2.3 肾脏替代治疗。血液透析和连续静静脉血液滤过均可用于治疗 1 型 HRS 患者[222,223]。但是已发表的资料很少，而且在大多数研究中，并未区分 1 型 HRS 和其它原因所致的肾功能衰竭患者。另外，在肾脏替代治疗与其他治疗方法（例如血管收缩药物）之间并无对照研究。需要即时肾脏替代治疗的情况（例如严重高钾血症、代谢性酸中毒、容量超负荷）在 1 型 HRS 患者中并不常见，特别是在早期阶段。有零星报道和小样本随机试验建议，所谓的人工肝支持系统、分子吸附再循环系统（MARS）或普罗米修斯系统（Prometheus）对 1 型 HRS 患者可能有效[224,225]。然而在有更多数据可用之前，这些方法仍应被视为研究。

5.4.2.4 肝移植。肝移植是 1 型和 2 型 HRS 的首选治疗，术后 1 型 HRS 生存率约为 65%[226]，与无 HRS 的肝硬化患者相比，生存率较低是由于肾功能衰竭是肝移植术后不良预后的主要预测指标。此外，1 型 HRS 患者在列入肝移植等候名单期间死亡率也很高，理想的是优先进行肝移植。

与单独肝移植相比，HRS 患者肝肾联合移植似乎并无优势，而长期（>12 周）进行肾脏支持治疗的患者例外[227,228]。虽然并无前瞻性研究，

但是在肝移植术前的 HRS 治疗（即血管收缩药物）可能改善肝移植的术后结果[229]。因为康复后的 1 型 HRS 患者预后仍较差，所以治疗后血肌酐水平下降和 MEID 评分相对减少并不会改变实施肝移植的决策。

推荐意见。1 型 HRS 的治疗 HRS 患者有效，但这一治疗对临床转归方面的影响尚无充分的数据（Level B1）。

1 型 HRS 的药物治疗：特利加压素（1mg/4-6h，静脉弹丸注射）联合白蛋白应考虑用作 1 型 HRS 的一线治疗药物。治疗目的是充分改善肾功能、降低血肌酐至小于 133 μ mol/l（1.5mg/dl）（完全应答）。如过治疗 3 天后，血肌酐未降低至少 25%，则特利加压素剂量应逐步增加直至最大剂量 2mg/4h。部分应答的患者（血肌酐未降低至 <133 μ mol/L）或血肌酐未降低的患者，应在 14 天内终止治疗（Level A1）。

特利加压素治疗的禁忌症包括缺血性心血管疾病。对于使用特利加压素治疗的患者，应密切监测心律失常的发生、内脏或肢端缺血的征象以及液体超负荷，从而调整治疗或停药。停止特利加压素治疗后复发的 1 型 HRS 相对少见。应重复特利加压素治疗，且通常有效（Level A1）。

特利加压素的潜在替代药物包括去甲肾上腺素或米多君+奥曲肽，两者均联合使用白蛋白，但在 1 型 HRS 患者中使用这些药物的信息非常有限（Level B1）。

1 型 HRS 的非药物治疗：虽然 TIPS 支架置入可改善部分患者的肾功能，但目前仍无足够的数据支持使用 TIPS 用作 1 型 HRS 患者的治疗。

血管收缩药物治疗无应答且满足肾脏支持治疗标准的患者，肾脏替代治疗可能有用。有关人工肝支持系统方面的数据非常有限，在推荐其用于临床实践之前，尚需要进一步研究（Level B1）。

2 型 HRS 的治疗 特利加压素+白蛋白对 60-70% 的 2 型 肝移植

肝移植是 1 型和 2 型 HRS 最好的治疗方法。肝移植之前应进行 HRS 治疗, 因为这样可以改善肝移植术后的转归 (Level A1)。

对于血管收缩药物治疗应答的 HRS 患者以及对于血管收缩药物治疗无应答并需要肾脏支持治疗的 HRS 患者, 一般应进行单独肝移植治疗。这是因为大多数患者在肝移植术后肾功能可能恢复。需要长期 (>12 周) 肾脏支持治疗的亚组患者, 应考虑进行肝肾联合移植 (Level B2)。

HRS 的预防

有 SBP 的患者应使用静脉白蛋白治疗, 因为这样能够降低 HRS 发病率并改善生存率 (Level A1)。

部分数据建议, 己酮可可碱的治疗能够降低重度酒精性肝炎和晚期肝硬化患者 HRS 的发病率。诺氟沙星也能够降低晚期肝硬化患者 HRS 的发病率。但这些仍需要进一步的研究 (Level B2)。

致谢

感谢 Nicki van Berckel 在手稿准备过程中的出色工作。

信息披露: Kevin Moore 接受了 Olsuka 的基金/研究资助。他是该公司的顾问, 获得了咨询服务的报酬。

参考文献

- [1] Ginès P, Quintero E, Arroyo V, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987; 7:122–128.
- [2] Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, et al. Hepatic venous gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2007; 133: 481–488.
- [3] Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, et al. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988; 8:1151–1157.
- [4] Møller S, Henriksen JH. The systemic circulation in cirrhosis. In: Ginès P, Arroyo V, Rodés J, Schrier RW, editors. *Ascites and renal dysfunction in liver disease*. Malden: Blackwell; 2005. p. 139–155.
- [5] Henriksen JH, Møller S. Alterations of hepatic and splanchnic microvascular exchange in cirrhosis: local factors in the formation of ascites. In: Ginès P, Arroyo V, Rodés J, Schrier RW, editors. *Ascites and renal dysfunction in liver disease*. Malden: Blackwell; 2005. p. 174–185.
- [6] Tandon P, Garcia-Tsao G. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008; 28:26–42.
- [7] Guevara M, Cárdenas A, Uriz J, Ginès P. Prognosis in patients with cirrhosis and ascites. In: Ginès P, Arroyo V, Rodés J, Schrier RW, editors. *Ascites and renal dysfunction in liver disease: pathogenesis, diagnosis and treatment*. Malden: Blackwell; 2005. p. 260–270.
- [8] Runyon BAPractice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. *Hepatology* 2004; 39:841–855.
- [9] Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, et al. The serum–ascites albumin gradient is superior to the exudate–transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann Intern Med* 1992; 117:215–220.
- [10] Rimola A, Gracia-Tsao G, Navasa M, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *International Ascites Club. J Hepatol* 2000; 32:142–153.
- [11] Moore KP, Wong F, Ginès P, et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003; 38:258–266.
- [12] Llach J, Ginès P, Arroyo V, et al. Prognostic value of arterial pressure endogenous vasoactive systems and renal function in cirrhotic patients admitted to the hospital for the treatment of ascites. *Gastroenterology* 1988; 94:482–487.
- [13] Caregaro L, Menon F, Angeli P, et al. Limitations of serum creatinine level and creatinine clearance as filtration markers in cirrhosis. *Arch Intern Med* 1994; 154:201–205.
- [14] Heuman DM, Abou-assi SG, Habib A, et al. Persistent ascites and low sodium identify patients with cirrhosis and low MELD score who are at high risk for early death. *Hepatology* 2004; 40:802–810.
- [15] Ring-Larsen H, Henriksen JH, Wilken C, et al. Diuretic treatment in decompensated cirrhosis and congestive heart failure: effect of posture. *Br Med J* 1986; 292:1351–1353.
- [16] Gatta A, Angeli P, Caregaro L, Menon F, Sacerdoti D, Merkel C. A pathophysiological interpretation of unresponsiveness to spironolactone in a stepped-care approach to the diuretic treatment of ascites in nonazotemic cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 1991; 14:231–236.
- [17] Bernardi M, Laffi G, Salvagnini M, et al. Efficacy and safety of the stepped care medical treatment of ascites in liver cirrhosis: a randomized controlled clinical trial comparing two diets with different

- sodium content. *Liver* 1993; 13:156–162.
- [18] Gauthier A, Levy VG, Quinton A. Salt or not salt in the treatment of cirrhotic ascites: a randomized study. *Gut* 1986; 27:705–709.
- [19] Angeli P, Gatta A, Caregaro L, et al. Tubular site of renal sodium retention in ascitic liver cirrhosis evaluated by lithium clearance. *Eur J Clin Invest* 1990; 20:111–117.
- [20] Angeli P, De Bei E, Dalla Pria M, et al. Effects of amiloride on renal lithium handling in nonazotemic ascitic cirrhotic patients with avid sodium retention. *Hepatology* 1992; 15:651–654.
- [21] Bernardi M, Servadei D, Trevisani F, et al. Importance of plasma aldosterone concentration on natriuretic effect of spironolactone in patients with liver cirrhosis and ascites. *Digestion* 1985; 31:189–193.
- [22] Pérez-Ayuso RM, Arroyo V, Planas R, et al. Randomized comparative study of efficacy of furosemide versus spironolactone in nonazotemic cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1984; 84:961–968.
- [23] Angeli P, Dalla Pria M, De Bei E, et al. Randomized clinical study of the efficacy of amiloride and potassium canrenoate in nonazotemic cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 1994; 19:72–79.
- [24] Angeli P, Fasolato S, Mazza E, et al. Combined versus sequential diuretic treatment of ascites in nonazotemic patients with cirrhosis: results of an open randomized clinical trial. *Gut* 2010; 59:98–104.
- [25] Santos J, Planas R, Pardo A, et al. Spironolactone alone or in combination with furosemide in the treatment of moderate ascites in nonazotemic cirrhosis. A randomized comparative study of efficacy and safety. *J Hepatol* 2003; 39:187–192.
- [26] Bernardi M. Optimum use of diuretics in managing ascites in patients with cirrhosis. *Gut* 2010; 59:10–11.
- [27] Shear LS, Ching S, Gabuzda GJ. Compartmentalization of ascites and edema in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1970; 282:1391–1395.
- [28] Marchesini G, Bianchi GP, Amodio P, et al. Factors associated with poor health-related quality of life of patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2001; 120:170–178.
- [29] Angeli P, Albino G, Carraro P, et al. Cirrhosis and muscle cramps: evidence of a causal relationship. *Hepatology* 1996; 23:264–273.
- [30] Ginès P, Arroyo V, Quintero E, et al. Comparison of paracentesis and diuretics in the treatment of cirrhotics with tense ascites. Results of a randomized study. *Gastroenterology* 1987; 92:234–241.
- [31] Ginès P, Tito LV, Arroyo V, et al. Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology* 1988; 94:1493–1502.
- [32] Salerno F, Badalamenti S, Incerti P, et al. Repeated paracentesis and i.v. albumin infusion to treat “tense ascites” in cirrhotic patients: a safe alternative therapy. *J Hepatol* 1987; 5:102–108.
- [33] Fassio E, Terg R, Landeira G, Abecasis R, Salemne M, Podesta A, et al. Paracentesis with dextran 70 vs. paracentesis with albumin in cirrhosis with tense ascites. Results of a randomized study. *J Hepatol* 1992; 14:310–316.
- [34] Acharya SK, Balwinder S, Padhee AK, et al. Large-volume paracentesis and intravenous dextran to treat tense ascites. *J Clin Gastroenterol* 1992; 14:31–35.
- [35] Solà R, Vila MC, Andreu M, et al. Total paracentesis with dextran 40 vs. diuretics in the treatment of ascites in cirrhosis: a randomized controlled study. *J Hepatol* 1994; 20:282–288.
- [36] Ginès A, Fernandez-Esparrach G, Monescillo A, et al. Randomized controlled trial comparing albumin, dextran-70 and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterology* 1996; 111:1002–1010.
- [37] Pache I, Bilodeau M. Severe hemorrhage following abdominal paracentesis for ascites in patients with liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21:525–529.
- [38] Pozzi M, Osculati G, Boari G, et al. Time course of circulatory and humoral effects of rapid total paracentesis in cirrhotic patients with tense, refractory ascites. *Gastroenterology* 1994; 106:709–719.
- [39] Ruiz del Arbol L, Monescillo A, Jimenez W, et al. Paracentesis-induced circulatory dysfunction: mechanism and effect on hepatic hemodynamics in cirrhosis. *Gastroenterology* 1997; 113:579–586.
- [40] Sola-Vera J, Miñana J, Ricart E, et al. Randomized trial comparing albumin and saline in the prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 2003; 37: 1147–1153.
- [41] Moreau R, Valla DC, Durand-Zaleski I, et al. Comparison of outcome in patients with cirrhosis and ascites following treatment with albumin or a synthetic colloid: a randomised controlled pilot trial. *Liver Int* 2006; 26: 46–54.
- [42] Panos MZ, Moore K, Vlavianos P, Chambers JB, Anderson JV, et al. Single, total paracentesis for tense ascites: sequential hemodynamic changes and right atrial size. *Hepatology* 1990; 11:662–667.
- [43] Brunkhorst FM, Angel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358:125–139.
- [44] Christidis C, Mal F, Ramos J, et al. Worsening of hepatic dysfunction as a consequence of repeated

- hydroxyethylstarch infusions. *J Hepatol* 2001; 35:726–732.
- [45] Fernández-Esparrach G, Guevara M, Sort P, et al. Diuretic requirements after therapeutic paracentesis in non-azotemic patients with cirrhosis. A randomized double-blind trial of spironolactone versus placebo. *J Hepatol* 1997; 26:614–620.
- [46] Lin CH, Shih FY, Ma MH, Chiang WC, Yang CW, Ko PC. Should bleeding tendency deter abdominal paracentesis? *Dig Liver Dis* 2005; 37:946–951.
- [47] Boyer TD, Reynolds TB. Effect of indomethacin and prostaglandin A1 on renal function and plasma renin activity in alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1979; 77:215–222.
- [48] Clària J, Kent JD, Lopez-Parra M, et al. Effects of celecoxib and naproxen on renal function in nonazotemic patients with cirrhosis and ascites. *Hepatology* 2005; 41:579–587.
- [49] Pariente EA, Bataille C, Bercoff E, Lebrec D. Acute effects of captopril on systemic and renal hemodynamics and on renal function in cirrhotic patients with ascites. *Gastroenterology* 1985; 88:1255–1259.
- [50] Gentilini P, Romanelli RG, La Villa G, et al. Effects of low-dose captopril on renal haemodynamics and function in patients with cirrhosis of the liver. *Gastroenterology* 1993; 104:588–594.
- [51] Albillos A, Lledo JL, Rossi I, et al. Continuous prazosin administration in cirrhotic patients: effects on portal hemodynamics and on liver and renal function. *Gastroenterology* 1995; 109:1257–1265.
- [52] Llach J, Ginès P, Arroyo V, et al. Effect of dipyridamole on kidney function in cirrhosis. *Hepatology* 1993; 17:59–64.
- [53] Cabrera J, Arroyo V, Ballesta AM, et al. Aminoglycoside nephrotoxicity in cirrhosis. Value of urinary beta 2-microglobulin to discriminate functional renal failure from acute tubular damage. *Gastroenterology* 1982; 82:97–105.
- [54] Haupel H, Bynum GD, Zamora E, El-Serag HB. Risk factors for the development of renal dysfunction in hospitalized patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:2206–2210.
- [55] Guevara M, Fernández-Esparrach G, Alessandria C, et al. Effects of contrast media on renal function in patients with cirrhosis: a prospective study. *Hepatology* 2004; 40:646–651.
- [56] Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, Dudley FJ, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996; 23:164–176.
- [57] Salerno F, Borroni G, Moser P, Badalamenti S, Cassara L, Maggi A, et al. Survival and prognostic factors of cirrhotic patients with ascites: a study of 134 outpatients. *Am J Gastroenterol* 1993; 88:514–519.
- [58] Guardiola J, Baliellas C, Xiol X, Fernandez EG, Ginès P, Ventura P, et al. External validation of a prognostic model for predicting survival of cirrhotic patients with refractory ascites. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:2374–2378.
- [59] Moreau R, Deleuge P, Pessione F, Hillaire S, Durand F, Lebrec D, et al. Clinical characteristics and outcome of patients with cirrhosis and refractory ascites. *Liver Int* 2004; 24:457–464.
- [60] Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001; 33:464–470.
- [61] Durand F, Valla D. Assessment of prognosis in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008; 28:110–122.
- [62] Silberhumer GR, Hetz H, Rasoul-Rockenschaub S, et al. Is MELD score sufficient to predict not only death on waiting list, but also post-transplant survival? *Transpl Int* 2006; 19:275–281.
- [63] O’Leary JG, Lepe R, Davis GL. Indications for liver transplantation. *Gastroenterology* 2008; 134:1764–1766.
- [64] Kim WR, Biggins SW, Krmers WK, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver transplant waiting list. *N Engl J Med* 2008; 359:1018–1026.
- [65] Luca A, Angermayr B, Bertolini G, et al. An integrated MELD model including serum sodium and age improves the prediction of early mortality in patients with cirrhosis. *Liver Transpl* 2007; 13:1174–1180.
- [66] Moore KP, Aithal GP. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut* 2006; 55:vi1–vi12.
- [67] Boyer TD, Haskal ZJ. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of portal hypertension. *Hepatology* 2005; 41:386–400.
- [68] Ochs A, Rossle M, Haag K, Hauenstein KH, Deibert P, Siegerstetter V, et al. The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for refractory ascites. *N Engl J Med* 1995; 332:1192–1197.
- [69] Wong F, Sniderman K, Liu P, Allidina Y, Sherman M, Blendis L. Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt: effects on hemodynamics and sodium homeostasis in cirrhosis and refractory ascites. *Ann Intern Med* 1995; 122:816–822.
- [70] Sanyal AJ, Freedman AM, Luketic VA, Purdum PP, Shiffman ML, Demeo J, et al. The natural history of portal hypertension after transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Gastroenterology* 1997; 112:889–898.
- [71] Quiroga J, Sangro B, Nunez M, Bilbao I, Longo J, Garcia-Villarreal L, et al. Transjugular intrahepatic portal-systemic shunt in the treatment of refractory ascites: effect on clinical, renal, humoral, and hemodynamic parameters. *Hepatology* 1995;

- 21:986–994.
- [72] Colombato LA, Spahr L, Martinet JP, Dufresne MP, Lafortune M, Fenyves D, et al. Haemodynamic adaptation two months after transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in cirrhotic patients. *Gut* 1996;39: 600–604.
- [73] Huonker M, Schumacher YO, Ochs A, Sorichter S, Keul J, Rössle M. Cardiac function and haemodynamics in alcoholic cirrhosis and effects of the transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt. *Gut* 1999; 44:743–748.
- [74] Merli M, Valeriano V, Funaro S, Attili AF, Masini A, Efrati C, et al. Modifications of cardiac function in cirrhotic patients treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS). *Am J Gastroenterol* 2002; 97:142–148.
- [75] Lotterer E, Wengert A, Fleig WE. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: short-term and long-term effects on hepatic and systemic hemodynamics in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1999; 29:632–639.
- [76] Wong F, Sniderman K, Liu P, Blendis L. The mechanism of the initial natriuresis after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gastroenterology* 1997; 112:899–907.
- [77] Guevara M, Ginès P, Bandi JC, Gilibert R, Sort P, Jimenez W, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology* 1998; 28:416–422.
- [78] Gerbes AL, Gulberg V, Waggershauer T, Holl J, Reiser M. Renal effects of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhosis: comparison of patients with ascites, with refractory ascites, or without ascites. *Hepatology* 1998; 28:683–688.
- [79] Rössle M, Ochs A, Gulberg V, Siegerstetter V, Holl J, Deibert P, et al. A comparison of paracentesis and transjugular intrahepatic portosystemic shunting in patients with ascites. *N Engl J Med* 2000; 342:1701–1707.
- [80] Gülberg V, Liss I, Bilzer M, Waggershauer T, Reiser M, Gerbes AL. Improved quality of life in patients with refractory or recidivant ascites after insertion of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Digestion* 2002;66: 127–130.
- [81] Plauth M, Schutz T, Buckendahl DP, et al. Weight gain after transjugular intrahepatic portosystemic shunt is associated with improvement in body composition in malnourished patients with cirrhosis and hypermetabolism. *J Hepatol* 2004; 40:228–233.
- [82] Campbell MS, Brensinger CM, Sanyal AJ, et al. Quality of life in refractory ascites: transjugular intrahepatic portal-systemic shunting versus medical therapy. *Hepatology* 2005; 42:635–640.
- [83] Gur C, Ilan Y, Shibolet O. Hepatic hydrothorax: pathophysiology, diagnosis and treatment – review of the literature. *Liver Int* 2004; 24:281–284.
- [84] Gordon FD, Anastopoulos HT, Crenshaw W, et al. The successful treatment of symptomatic, refractory hepatic hydrothorax with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Hepatology* 1997; 25:1366–1369.
- [85] Siegerstetter V, Deibert P, Ochs A, Olschewski M, Blum HE, Rossle M. Treatment of refractory hepatic hydrothorax with transjugular intrahepatic portosystemic shunt: long-term results in 40 patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13:529–534.
- [86] Wilputte JY, Goffette P, Zech F, Godoy-Geper A, Geubel A. The outcome after transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) for hepatic hydrothorax is closely related to liver dysfunction: a long-term study in 28 patients. *Acta Gastroenterol Belg* 2007; 70:6–10.
- [87] Riggio O, Angeloni S, Salvatori FM, De Santis A, Cerini F, Farcomeni A, et al. Incidence, natural history, and risk factors of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt with polytetrafluoroethylene-covered stent grafts. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:2738–2746.
- [88] Casado M, Bosch J, Garcia-Pagan JC, Bru C, Bañares R, Bandi JC, et al. Clinical events after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: correlation with hemodynamic findings. *Gastroenterology* 1998; 114:1296–1303.
- [89] Lebrec D, Giuily N, Hadengue A, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts: comparison with paracentesis in patients with cirrhosis and refractory ascites: a randomized trial. *J Hepatol* 1996; 25:135–144.
- [90] Ginès P, Uriz J, Calahorra B, Garcia-Tsao G, AL ET. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting versus paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis. *Gastroenterology* 2002; 123:1839–1847.
- [91] Sanyal AJ, Genning C, Reddy KR, et al. The North American study for the treatment of refractory ascites. *Gastroenterology* 2003; 124:634–641.
- [92] Salerno F, Merli M, Riggio O, et al. Randomized controlled study of TIPS versus paracentesis plus albumin in cirrhosis with severe ascites. *Hepatology* 2004; 40:629–635.
- [93] Albillos A, Bañares R, Gonzalez M, Catalina MV, Molinero LM. A meta-analysis of transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus paracentesis for refractory ascites. *J Hepatol* 2005; 43:990–996.
- [94] Deltenre P, Mathurin P, Dharancy S, Moreau R, Bulois P, Henrion J, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in refractory ascites: a meta-analysis. *Liver Int* 2005; 25:349–356.
- [95] D’Amico G, Luca A, Morabito A, Miraglia R, D’Amico M. Uncovered transjugular intrahepatic

- portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2005; 129:1282–1293.
- [96] Saab S, Nieto JM, Lewis SK, Runyon BA. TIPS versus paracentesis for cirrhotic patients with refractory ascites. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD004889.
- [97] Salerno F, Camma C, Enea M, Rossle M, Wong F. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology* 2007; 133:825–834.
- [98] Singh V, Dheerendra PC, Singh B, et al. Midodrine versus albumin in the prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhotics: a randomized pilot study. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:1399–1405
- [99] Angeli P, Volpin R, Piovani D, et al. Acute effects of the oral administration of midodrine, an alpha-adrenergic agonist, on renal hemodynamics and renal function in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 1998; 28:937–943.
- [100] Krag A, Møller S, Henriksen JH, Holstein-Rathlou NH, Larsen FS, Bendtsen F. Terlipressin improves renal function in patients with cirrhosis and ascites without hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2007; 46:1863–1871.
- [101] Ginès P, Wong F, Watson M, Ruiz-Del-Arbol L, Bilic A, Dobru D. Effects of satavaptan, a selective vasopressin V2 receptor antagonist, on ascites and serum sodium in cirrhosis with hyponatremia. *Hepatology* 2008; 48: 204–213.
- [102] Ginès P, Wong F, Watson H, Terg R, Bruha R, Zarski P, et al. Clinical trial: short term effects of combination of satavaptan, a selective vasopressin V receptor antagonist, and diuretics on ascites in patients with cirrhosis without hyponatremia – a randomized, double blind, placebo controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31:834–845.
- [103] Wong F, Ginès P, Watson H, Horsmans Y, Angeli P, Gow P, et al. Effects of a selective vasopressin V2 receptor antagonist, satavaptan, on ascites recurrence after paracentesis in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 53:283–290.
- [104] Wong F, Bernardi M, Horsmans Y, Cabrijan Z, Watson H, Ginès P. Effects of satavaptan, an oral vasopressin V2 receptor antagonist, on management of ascites and morbidity in liver cirrhosis in a long-term, placebo-controlled study. *J Hepatol* 2009;50:S42–S43.
- [105] Caly WR, Strauss E. A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1993;18:353–358.
- [106] Fernández J, Navasa M, Gómez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V, et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002; 35:140–148.
- [107] Wong F, Bernardi M, Balk R, Christman B, Moreau R, Garcia-Tsao G, et al. Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club. *Gut* 2005; 54:718–725.
- [108] Garcia-Tsao G. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 2001; 120:726–748.
- [109] Noursbaum JB, Cadranet JF, Nahon P, Nguyen Khac E, Moreau R, Thévenot T, et al. Diagnostic accuracy of the Multistix 8 SG® reagent strip in diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2007; 45:1275–1281
- [110] Evans LT, Kim WR, Poterucha JJ, Kamath PS. Spontaneous bacterial peritonitis in asymptomatic outpatients with cirrhotic ascites. *Hepatology* 2003; 37:897–901.
- [111] Plessier A, Denninger MA, Consigny Y, Pessione F, Francoz C, Durand F, et al. Coagulation disorders in patients with cirrhosis and severe sepsis. *Liver Int* 2003; 23:440–448.
- [112] Guarner C, Soriano G. Spontaneous bacterial peritonitis. *Semin Liver Dis* 1997; 17:203–217.
- [113] Angeloni S, Nicolini G, Merli M, Nicolao F, Pinto G, Aronne T, et al. Validation of automated blood cell counter for the determination of polymorphonuclear cell count in the ascitic fluid of cirrhotic patients with or without spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1844–1848
- [114] Nguyen Khac E, Cadranet JF, Thévenot T, Noursbaum JB. Review article: utility of reagent strips in diagnosis of infected ascites in cirrhotic patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28:282–288.
- [115] Runyon BA, Hoefs JC. Culture-negative neutrocytic ascites: a variant of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1984; 4:1209–1211.
- [116] Terg R, Levi D, Lopez P, Rafaelli C, Rojter S, Abecasis R, et al. Analysis of clinical course and prognosis of culture-positive spontaneous bacterial peritonitis and neutrocytic ascites. Evidence of the same disease. *Dig Dis Sci* 1992; 37:1499–1504.
- [117] Xiol X, Castellví JM, Guardiola J, Sesé E, Castellote J, Perelló A, et al. Spontaneous bacterial empyema in cirrhotic patients: a prospective study. *Hepatology* 1996; 23:719–723.
- [118] Felisart J, Rimola A, Arroyo V, Pérez-Ayuso RM, Quintero E, Ginès P, et al. Cefotaxime is more effective than is ampicillin-tobramycin in cirrhotics with severe infections. *Hepatology* 1985;5:457–462.
- [119] Rimola A, Salmerón JM, Clemente G, Rodrigo L, Obrador A, Miranda ML, et al. Two different dosages of cefotaxime in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: results of a prospective, randomized, multicenter study. *Hepatology* 1995; 21:674–679. [120] Navasa M,

- Follo A, Llovet JM, Clemente G, Vargas V, Rimola A, et al. Randomized, comparative study of oral ofloxacin versus intravenous cefotaxime in spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1996; 111:1011–1017.
- [121] Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz del Arbol L, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999; 341:403–409.
- [122] Ricart E, Soriano G, Novella MT, Ortiz J, Sàbat M, Kolle L, et al. Amoxicillin– clavulanic acid versus cefotaxime in the therapy of bacterial infections in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2000; 32:596–602.
- [123] Runyon BA, McHutchison JG, Antillon MR, Akriviadis EA, Montano AA. Short-course versus long-course antibiotic treatment of spontaneous bacterial peritonitis. A randomized controlled study of 100 patients. *Gastroenterology* 1991; 100:1737–1742.
- [124] Terg R, Cobas S, Fassio E, Landeira G, Rós B, Vasen W, et al. Oral ciprofloxacin after a short course of intravenous ciprofloxacin in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis: results of a multicenter, randomized study. *J Hepatol* 2000; 33:564–569.
- [125] Angeli P, Guarda S, Fasolato S, Miola E, Craighero R, Piccolo F, et al. Switch therapy with ciprofloxacin vs. intravenous ceftazidime in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis: similar efficacy at lower cost. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 75–84.
- [126] Follo A, Llovet JM, Navasa M, Planas R, Forns X, Francitorra A, et al. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology* 1994;20: 1495–1501.
- [127] Fasolato S, Angeli P, Dallagnese L, Maresio G, Zola E, Mazza E, et al. Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: epidemiology and clinical features. *Hepatology* 2007; 45:223–229.
- [128] Navasa M, Follo A, Filella X, Jiménez W, Francitorra A, Planas R, et al. Tumor necrosis factor and interleukin-6 in spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: relationship with the development of renal impairment and mortality. *Hepatology* 1998; 27:1227–1232.
- [129] Sigal SH, Stanca CM, Fernandez J, Arroyo V, Navasa M. Restricted use of albumin for spontaneous bacterial peritonitis. *Gut* 2007; 56:597–599.
- [130] Terg R, Gadano A, Cartier M, Casciato P, Lucero R, Muñoz A, et al. Serum creatinine and bilirubin predict renal failure and mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis: a retrospective study. *Liver Int* 2009;29: 415–419.
- [131] Fernández J, Monteagudo J, Bargallo X, Jiménez W, Bosch J, Arroyo V, et al. A randomized unblinded pilot study comparing albumin versus hydroxyethyl starch in spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2005; 42:627–634.
- [132] Rimola A, Bory F, Teres J, Pérez-Ayuso RM, Arroyo V, Rodés J. Oral, nonabsorbable antibiotics prevent infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1985; 5:463–467.
- [133] Bleichner G, Boulanger R, Squara P, Sollet JP, Parent A. Frequency of infections in cirrhotic patients presenting with acute gastrointestinal haemorrhage. *Br J Surg* 1986; 73:724–726.
- [134] Soriano G, Guarner C, Tomas A, Villanueva C, Torras X, González D, et al. Norfloxacin prevents bacterial infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology* 1992; 103:1267–1272.
- [135] Blaise M, Pateron D, Trinchet JC, Levacher S, Beaugrand M, Porriat JL. Systemic antibiotic therapy prevents bacterial infection in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1994; 20:34–38.
- [136] Bernard B, Cadranet JF, Valla D, Escolano S, Jarlier V, Opolon P. Prognostic significance of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients: a prospective study. *Gastroenterology* 1995; 108:1828–1834.
- [137] Pauwels A, Mostefa-Kara N, Debenes B, Degoutte E, Levy VG. Systemic antibiotic prophylaxis after gastrointestinal hemorrhage in cirrhotic patients with a high risk of infection. *Hepatology* 1996; 24:802–806.
- [138] Deschenes M, Villeneuve JP. Risk factors for the development of bacterial infections in hospitalized patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:2193–2197.
- [139] Bernard B, Grange JD, Khac EN, Amiot X, Opolon P, Poynard T. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 1999;29: 1655–1661.
- [140] Hsieh WJ, Lin HC, Hwang SJ, Hou MC, Lee FY, Chang FY, et al. The effect of ciprofloxacin in the prevention of bacterial infection in patients with cirrhosis after upper gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:962–966.
- [141] Hou MC, Lin HC, Liu TT, Kuo BI, Lee FY, Chang FY, et al. Antibiotic prophylaxis after endoscopic therapy prevents rebleeding in acute variceal hemorrhage: a randomized trial. *Hepatology* 2004; 39:746–753.
- [142] Goulis J, Armonis A, Patch D, Sabin C, Greenslade L, Burroughs AK. Bacterial infection is independently associated with failure to control bleeding in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1998; 27:1207–1212.

- [143] Vivas S, Rodríguez M, Palacio MA, Linares A, Alonso JL, Rodrigo L. Presence of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients is independently associated with early mortality and failure to control bleeding. *Dig Dis Sci* 2001; 46:2752–2757.
- [144] Soares-Weiser K, Brezis M, Tur-Kaspa R, Leibovici L. Antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2002:CD002907.
- [145] Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, Fourdan O, Lévy VG, Poupon R. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology* 2004; 40:652–659.
- [146] Dupeyron C, Mangeney N, Sedrati L, Campillo B, Fouet P, Leluan G. Rapid emergence of quinolone resistance in cirrhotic patients treated with norfloxacin to prevent spontaneous bacterial peritonitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:340–344.
- [147] Aparicio JR, Such J, Pascual S, Arroyo A, Plazas J, Girona E, et al. Development of quinolone-resistant strains of *Escherichia coli* in stools of patients with cirrhosis undergoing norfloxacin prophylaxis: clinical consequences. *J Hepatol* 1999; 31:277–283.
- [148] Fernández J, Ruiz del Arbol L, Gómez C, Durandez R, Serradilla R, Guarner C, et al. Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology* 2006; 131:1049–1056.
- [149] Runyon BA. Low-protein-concentration ascitic fluid is predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1986; 91:1343–1346.
- [150] Andreu M, Solà R, Sitges-Serra A, Alia C, Gallen M, Vila MC, et al. Risk factors for spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1993; 104: 1133–1138.
- [151] Llach J, Rimola A, Navasa M, Ginès P, Salmerón JM, Ginès A, et al. Incidence and predictive factors of first episode of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis with ascites: relevance of ascitic fluid protein concentration. *Hepatology* 1992; 16:724–727.
- [152] Guarner C, Solà R, Soriano G, Andreu M, Novella MT, Vila C, et al. Risk of a first community-acquired spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotics with low ascitic fluid protein levels. *Gastroenterology* 1999; 117:414–419.
- [153] Soriano G, Guarner C, Teixidó M, Such J, Barrios J, Enríquez J, et al. Selective intestinal decontamination prevents spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1991; 100:477–481.
- [154] Novella M, Solà R, Soriano G, Andreu M, Gana J, Ortiz J, et al. Continuous versus inpatient prophylaxis of the first episode of spontaneous bacterial peritonitis with norfloxacin. *Hepatology* 1997; 25:532–536.
- [155] Grange JD, Roulot D, Pelletier G, Pariente EA, Denis J, Ink O, et al. Norfloxacin primary prophylaxis of bacterial infections in cirrhotic patients with ascites: a double-blind randomized trial. *J Hepatol* 1998; 29:430–436.
- [156] Fernández J, Navasa M, Planas R, Montoliu S, Monfort D, Soriano G, et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 2007; 133:818–824.
- [157] Terg R, Fassio E, Guevara M, Cartier M, Longo C, Lucero R, et al. Ciprofloxacin in primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a randomized, placebo-controlled study. *J Hepatol* 2008; 48:774–779.
- [158] Ginès P, Rimola A, Planas R, Vargas V, Marco F, Almela M, et al. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology* 1990; 12:716–724.
- [159] Bauer TM, Follo A, Navasa M, Vila J, Planas R, Clemente G, et al. Daily norfloxacin is more effective than weekly rifloxacin in prevention of spontaneous bacterial peritonitis recurrence. *Dig Dis Sci* 2002; 47:1356–1361.
- [160] Rolachon A, Cordier L, Bacq Y, Nousbaum JB, Franza A, Paris JC, et al. Ciprofloxacin and long-term prevention of spontaneous bacterial peritonitis: results of a prospective controlled trial. *Hepatology* 1995; 22: 1171–1174.
- [161] Singh N, Gayowski T, Yu VL, Wagener MM. Trimethoprim–sulfamethoxazole for the prevention of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 1995; 122:595–598.
- [162] Campillo B, Dupeyron C, Richardet JP, Mangeney N, Leluan G. Epidemiology of severe hospital acquired infections in patients with liver cirrhosis: effect of long-term administration of norfloxacin. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1066–1070.
- [163] Ginès P, Berl T, Bernardi M, et al. Hyponatremia in cirrhosis: from pathogenesis to treatment. *Hepatology* 1998; 28:851–864.
- [164] Arroyo V, Clària J, Saló J, Jiménez W. Antidiuretic hormone and the pathogenesis of water retention in cirrhosis with ascites. *Semin Liver Dis* 1986; 6:353–369.
- [165] Ginès P, Cárdenas A, Schrier RW. Liver disease and the kidney. In: Schrier Robert W, editor. *Diseases of the kidney & urinary tract*. 8th ed., vol. III. Lippincott Williams & Wilkins; p. 2179–2205.
- [166] Angeli P, Wong F, Watson H, Gines P. Hyponatremia in cirrhosis: results of a patient population survey. *Hepatology* 2006; 44:1535–1542.
- [167] Hyponatremia treatment guidelines 2007. Expert

- panel recommendations. *Am J Med* 2007; 120:S1–S21.
- [168] Arroyo V, Rodés J, Gutiérrez-Lizárraga MA, Revert L. Prognostic value of spontaneous hyponatremia in cirrhosis with ascites. *Am J Dig Dis* 1976; 21:249–256.
- [169] Cosby RL, Yee B, Schrier RW. New classification with prognostic value in cirrhotic patients. *Miner Electrolyte Metab* 1989; 15:261–266.
- [170] Porcel A, Diaz F, Rendón P, Macias M, Martín-Herrera L, Girón-González JA. Dilutional hyponatremia in patients with cirrhosis and ascites. *Arch Intern Med* 2002; 162:323–328.
- [171] Biggins S, Rodriguez HJ, Bachetti P, Bass NM, Robert JP, Terrault NA. Serum sodium predicts mortality in patients listed for liver transplantation. *Hepatology* 2005; 41:32–39.
- [172] Ruf AE, Kremers WK, Chavez LL, Descalzi VI, Podesta LG, Villamil FG. Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone. *Liver Transpl* 2005; 11:336–343.
- [173] Biggins SW, Kim WR, Terrault NA, et al. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. *Gastroenterology* 2006; 130: 1652–1660.
- [174] Londoño MC, Cardenas A, Guevara M, et al. MELD score and serum sodium in the prediction of survival of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. *Gut* 2007; 56:1283–1290.
- [175] Londoño MC, Guevara M, Rimola A, et al. Hyponatremia impairs early posttransplantation outcome in patients with cirrhosis undergoing liver transplantation. *Gastroenterology* 2006; 130:1135–1143.
- [176] Dawas MF, Lewsey JD, Neuberger J, et al. The impact of serum sodium concentration on mortality after liver transplantation: a cohort multicenter study. *Liver Transpl* 2007; 13:1115–1124.
- [177] Yun BC, Kim WR, Benson JT, Biggins SW, Therneau TM, Kremers WK, et al. Impact of pretransplant hyponatremia on outcome following liver transplantation. *Hepatology* 2009; 49:1610–1615.
- [178] McCormick PA, Mistry P, Kaye G, Burroughs AK, McIntyre N. Intravenous albumin infusion is an effective therapy for hyponatraemia in cirrhotic patients with ascites. *Gut* 1990; 31:204–207.
- [179] Jalan R, Mookerjee R, Cheshire L, Williams R, et al. Albumin infusion for severe hyponatremia in patients with refractory ascites: a randomized clinical trial. *J Hepatol* 2007; 46:232A, [Abstract].
- [180] Troyer A, Pilloy W, Broeckaert I, Demanet JC. Demeclocycline treatment of water retention in cirrhosis. *Ann Intern Med* 1976; 85:336–337.
- [181] Pérez-Ayuso RM, Arroyo V, Camps J, Jiménez W, Rodamilans M, Rimola A, et al. Effect of demeclocycline on renal function and urinary prostaglandin E2 and kallikrein in hyponatremic cirrhotics. *Nephron* 1984; 36:30–37.
- [182] Carrilho F, Bosch J, Arroyo V, Mas A, Viver J, Rodés J. Renal failure associated with demeclocycline in cirrhosis. *Ann Intern Med* 1977; 87:195–197.
- [183] Gadano A, Moreau R, Pessione F, Trombino C, Giuily N, Sinnassamy P, et al. Aquaretic effects of niravoline, a kappa-opioid agonist, in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2000; 32:38–42.
- [184] Quittnat F, Gross P. Vaptans and the treatment of water-retaining disorders. *Semin Nephrol* 2006; 26:234–243.
- [185] Ginès P. The vaptans: a promising therapy in the management of advanced cirrhosis. *J Hepatol* 2007; 46:1150–1152.
- [186] Decaux G, Soupart A, Vassart G. Non-peptide arginine-vasopressin antagonists: the vaptans. *Lancet* 2008; 371:1624–1632.
- [187] Schrier RW, Gross P, Gheorghide M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 2006; 355:2099–2112.
- [188] Afdhal N, Cardenas A, Ginès P, et al. Randomized, placebo-controlled trial of tolvaptan, a novel V2-receptor antagonist, in hyponatremia: results of the SALT 2 trial with emphasis on efficacy and safety in cirrhosis. *Hepatology* 2005; 42:LB19A, [Abstract].
- [189] O’Leary JG, Favis G. Conivaptan increases serum sodium in hyponatremic patients with end stage liver disease. *Liver Transpl* 2009; 15:1325–1329.
- [190] Gerbes A, Gülberg V, Ginès P, et al. The VPA Study Group. Therapy of hyponatremia in cirrhosis with a vasopressin receptor antagonist: a randomized double-blind multicenter trial. *Gastroenterology* 2003; 124:933–939.
- [191] Wong F, Blei AT, Blendis LM, Thuluvath PJ. A vasopressin receptor antagonist (VPA-985) improves serum sodium concentration in patients with hyponatremia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2003; 37:182–191.
- [192] Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007; 56:1310–1318.
- [193] Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the second international consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) group. *Crit Care* 2004; 8:R204–R212.
- [194] Stadlbauer V, Wright GA, Banaji M, et al.

- Relationship between activation of the sympathetic nervous system and renal blood flow autoregulation in cirrhosis. *Gastroenterology* 2008; 134:111–119.
- [195] Ginès P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med* 2009; 361:1279–1290.
- [196] Dagher L, Moore K. The hepatorenal syndrome. *Gut* 2001; 19:729–737.
- [197] Thabut D, Massard J, Gangloff A, Carbonell N, Francoz C, Nguyen-Khac E, et al. Model for end-stage liver disease score and systemic inflammatory response are major prognostic factors in patients with cirrhosis and acute functional renal failure. *Hepatology* 2007; 46:1872–1882.
- [198] Terra C, Guevara M, Torre A, Gilabert R, Fernández J, Martín-Llahí M, et al. Renal failure in patients with cirrhosis and sepsis unrelated to spontaneous bacterial peritonitis: value of MELD score. *Gastroenterology* 2005; 129:1944–1953.
- [199] Ginès A, Escorsell A, Ginès P, Saló J, Jiménez W, Inglada L, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1993; 105:229–236.
- [200] Alessandria C, Ozdogan O, Guevara M, Restuccia T, Jiménez W, Arroyo V, et al. MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: relevance to liver transplantation. *Hepatology* 2005; 41:1282–1289.
- [201] Kew MC, Varma RR, Sampson DJ, Sherlock S. The effect of octapressin on renal and intrarenal blood flow in cirrhosis of the liver. *Gut* 1972; 13:293–296.
- [202] Lenz K, Hörtnagl H, Druml W, Reither H, Schmid R, Schneeweiss B, et al. Ornipressin in the treatment of functional renal failure in decompensated liver cirrhosis. Effects on renal hemodynamics and atrial natriuretic factor. *Gastroenterology* 1991; 101:1060–1067.
- [203] Guevara M, Ginès P, Fernández-Esparrach G, et al. Reversibility of hepatorenal syndrome by prolonged administration of ornipressin and plasma volume expansion. *Hepatology* 1998; 27:35–41.
- [204] Gülberg V, Bilzer M, Gerbes AL. Long term therapy and retreatment of hepatorenal syndrome type I with ornipressin and dopamine. *Hepatology* 1999; 30:870–875.
- [205] Moreau R, Durand F, Poynard T, et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and type I hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology* 2002; 122:923–930.
- [206] Fabrizi F, Dixit V, Martin P. Metaanalysis: terlipressin therapy for hepatorenal syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24:935–944.
- [207] Glud LL, Kjaer MS, Christensen E. Terlipressin for hepatorenal syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 4:CD005162.
- [208] Sanyal AJ, Boyer T, Garcia-Tsao G, et al. A randomized prospective double blind, placebo controlled study of terlipressin for type I hepatorenal syndrome. *Gastroenterology* 2008; 134:1360–1368.
- [209] Martin L, Lahi M, Pepin MN, Guevara M, et al. Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study. *Gastroenterology* 2008; 134:1352–1359.
- [210] Moreau R, Lebrec D. The use of vasoconstrictors in patients with cirrhosis: type I HRS and beyond. *Hepatology* 2006; 43:385–394.
- [211] Ginès P, Guevara M. Therapy with vasoconstrictor drugs in cirrhosis: the time has arrived. *Hepatology* 2007; 46:1685–1687.
- [212] Nazar A, Pereira GH, Guevara M, Martín-Llahí M, Pepin MN, et al. Predictors of response to therapy to terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type I hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2010; 51:219–226.
- [213] Ortega R, Ginès P, Uriz J, et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study. *Hepatology* 2002; 36:941–948.
- [214] Glud LL, Christensen K, Christensen E, Krag A. Systematic review of randomized trials on vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2010; 51:576–584.
- [215] Alessandria C, Venon WD, Marzano A, Barletti C, Fadda M, Rizzetto M. Renal failure in cirrhotic patients: role of terlipressin in clinical approach to hepatorenal syndrome type 2. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 47:401–404.
- [216] Angeli P, Volpin R, Gerunda G, Craighero R, Roner P, Merenda R, et al. Reversal of type I hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide. *Hepatology* 1999; 29:1690–1697.
- [217] Wong F, Pantea L, Sniderman K. Midodrine, octreotide, albumin, and TIPS in selected patients with cirrhosis and type I hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2004; 40:55–64.
- [218] Duvoux C, Zanditenas D, Hézode C, Chauvat A, Monin JL, Roudot-Thoraval F, et al. Effects of noradrenalin and albumin in patients with type I hepatorenal syndrome: a pilot study. *Hepatology* 2002; 36:374–380.
- [219] Akriviadis E, Bortla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000; 119:1637–1648.
- [220] Lebrec D, Thabut D, Oberti F, Perarnau JM, Condat B, Barraud H, et al. Pentoxifylline does not decrease short term mortality but does reduce complications in patients with advanced cirrhosis.

- Gastroenterology 2010; 138:1755–1762.
- [221] Brensing KA, Textor J, Perz J, Schiedermaier P, Raab P, Strunk H, et al. Long-term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic-stent shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase II study. *Gut* 2000; 47:288–295.
- [222] Keller F, Heinze H, Jochimson F, Passfall J, Schuppan D, Büttner P. Risk factors and outcome of 107 patients with decompensated liver disease and acute renal failure (including 26 patients with hepatorenal syndrome): the role of hemodialysis. *Ren Fail* 1995; 17:135–146.
- [223] Capling RK, Bastani B. The clinical course of patients with type 1 hepatorenal syndrome maintained on hemodialysis. *Ren Fail* 2004;26: 563–568.
- [224] Mitzner SR, Stange J, Klammt S, Risler T, Erley CM, Bader BD, et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transpl* 2000; 6:287–289.
- [225] Laleman W, Wilmer A, Evenepoel P, Elst IV, Seegers M, Zaman Z, et al. *Crit Care* 2006;10:R108.
- [226] Gonwa TA, Morris CA, Goldstein RM, Husberg BS, Klintmalm GB. Long-term survival and renal function following liver transplantation in patients with and without hepatorenal syndrome – experience in 300 patients. *Transplantation* 1991; 51:428–430.
- [227] Jeyarajah DR, Gonwa TA, McBride M, et al. Hepatorenal syndrome: combined liver kidney transplants versus isolated liver transplant. *Transplantation* 1997; 64:1760–1765.
- [228] Charlton MR, Wall WJ, Ojo AO, Ginès P, Textor S, Shihab FS, et al. International liver transplantation expert panel. Report of the first international liver transplantation society expert panel consensus conference on renal insufficiency in liver transplantation. *Liver Transpl* 2009; 15:S1–S34.
- [229] Restuccia T, Ortega R, Guevara M, Ginès P, Alessandria C, Ozdogan O, et al. Effects of treatment of hepatorenal syndrome before transplantation on posttransplantation outcome. A case–control study. *J Hepatol* 2004; 40: 140–146