

AASLD PRACTICE GUIDELINES: Management of Adult Patients with Ascites Due to Cirrhosis: An Update

美国肝病研究学会(AASLD)实践指南: 成人肝硬化腹水的治疗更新

Bruce A. Runyon

罗炳棋 范文哲 编译 向贤宏 陈伟 审校

【doi:10.3969/j.issn.1005-8001.2010.06.013】

根据 2006 年发表的一份 2004 年的美国人口统计报告显示,肝硬化是导致死亡的第十二大病因。腹水是肝硬化三大并发症(肝性脑病、食管胃底静脉曲张出血、腹水)中最常见的。约有 50%“代偿性”肝硬化(即无以上三大并发症)的患者 10 年内会出现腹水。腹水也是导致患者入院的最常见的肝硬化并发症。腹水及肝肾综合征的病理生理学在一些文献有综述。在肝脏疾病的慢性自然病程中,肝硬化患者出现腹水是该疾病预后的一个指标;约 15%的腹水患者在 1 年内死亡,44%在 5 年内死亡。许多肝硬化患者出现腹水后,一般建议行肝移植治疗。

评估与诊断

病史

美国约 85%腹水患者患有肝硬化(表 1),剩余约 15%为非肝源性原因引起的液体滞留所致。腹水治疗成功与否取决于能否准确的诊断腹水病因,例如利尿剂对腹膜恶性肿瘤引起的腹水作用不明显。应该常规询问腹水患者引起肝脏疾病的危险因素,对于缺乏显著病因的肝硬化患者,应当询问其

长期的体重变化,非酒精性自发性肝炎往往是这类患者的病因。肿瘤、肾脏疾病、心功能衰竭和结核病的既往病史也有一定相关性。噬血细胞综合征临床上有时会被误诊为肝硬化腹水,但是此类病人往往合并有发热、黄疸和肝脾肿大,常有淋巴瘤或白血病的病史。

体格检查

患者腹部膨隆应扣诊两侧部,若腹部浊音界大于正常(例如病人仰卧位腹部侧面叩诊鼓-浊音界高于正常水平),则应做移动性浊音检查。移动性浊音检查腹水的敏感性为 83%,特异性为 56%,其阳性提示患者腹部约有 1500ml 液体,若阴性则患者出现腹水的概率低于 10%。腹部的液波震颤试验和水坑征检查现已弃用。酒精性心肌病导致的腹水与酒精性肝硬化所致类似,但前者可见颈静脉扩张,而后者则无。检查血液中的脑钠肽或前脑钠肽浓度有助于鉴别心源性与肝源性腹水,前者平均浓度为 6100pg/ml,后者仅为 166pg/ml。

巨大囊肿或假性囊肿亦与腹水相似,腹腔穿刺可以抽出液体,影像学检查可鉴别。

对肥胖病人体格检查腹水存在一定的困难,如腹腔内液体流动则需要做腹部超声检查来证实。另外,腹水患者通常在就诊前数周内出现症状,而肥胖患者腹部增大则需要几个月时间。

病史及体格检查疑为新发腹水的患者常可通过腹腔穿刺术和/或腹部超声确诊。病因诊断则以病史、体格检查和腹水分析结果为依据,一般很少需要其他辅助检查。肝脏常规影像常用于发现肝癌、门静脉血栓和肝静脉血栓形成。

腹腔穿刺术

腹腔穿刺术抽取适量腹水分析是最快速和性价比最高的腹水病因诊断方法。门脉高压性腹水与其他病因引起的腹水较易鉴别。此外,入院时腹水患者感染率高,因此住院期间仔细的腹部检查可能会发现潜在的感染。某些文献曾报道使用套管针行腹部穿刺术可引起较高的感染率,甚至较高的病死率,但近期的研究则认为穿刺术并不增加病死率和感染

表 1 腹水的鉴别诊断

肝硬化
酒精性肝炎
心功能衰竭
肿瘤(腹膜转移癌、肝内巨大转移灶等)
混合性腹水,如肝硬化合并其他原因的腹水
胰腺炎
肾病综合征
结核性腹膜炎
急性肝功能衰竭
布加氏综合征
窦状隙闭塞综合征
术后淋巴漏
黏液腺瘤

率。尽管临床上 71% 的腹水病人有凝血时间异常,但腹腔穿刺术引起的主要的合并症仅 1%(腹壁血肿)。其余并发症发生率则更低 (<1/1000,腹腔积血或穿刺针进入肠腔),因此不应该抵制该操作。一项涉及 4729 例腹腔穿刺的研究报道了 9 例出血并发症的患者,其中 8 例合并肾功能衰竭,提示血小板功能异常患者更易发生出血相关的并发症。

虽然部分医生在行腹腔穿刺前对肝硬化合并有凝血功能障碍的病人常规输注血制品(新鲜血浆和或血小板),但这种措施没有数据支持。往往肝硬化患者的促凝功能都是亢进的,从而弥补了血小板的不足,导致整体凝血功能会正常,但这种凝血平衡是很脆弱的,所以常规检查凝血功能并不能反映局部的出血风险。在近期的一项关于腹腔穿刺术前输制品的意见调查中,半数参加肝脏疾病凝血功能障碍大会的肝病专家不支持常规使用血浆而仅仅在国际标准化比值 (INR) > 2.5 时使用。预防性输血的风险与成本大于其益处。当临床出现明显的纤溶亢进(瘀斑和血肿)或弥漫性血管内凝血时,该部分患者就不能行腹腔穿刺术。优球蛋白血块溶解时间缩短 (<120 min) 可提示患者有纤溶亢进,然而该检验并不常规使用。6-氨基己酸常用于治疗纤溶亢进,待纤溶时间恢复正常后再行腹腔穿刺术,患者出血发生率

下降到 1/1000 以下。目前尚无证据支持超过哪个凝血界限值不能进行腹腔穿刺术。一项 1100 例的大样本腹腔穿刺术研究报告即使存在以下情况:① 无预防性输血;② 血小板计数低于 19000/ml (19×10⁹/L) (54% < 50000/ml);③ 凝血酶原时间国际标准化比值 (INR) 高达 8.7 (75% > 1.5 和 26.5% > 2.0), 也无出血相关的并发症发生。

过去腹中线上耻骨与脐连线的中点定为常规腹水穿刺点。而今则由于腹腔穿刺需引流出大量液体以及人们腹部脂肪厚度增加,现左下腹推荐成为腹腔穿刺部位。具体位置选择在腹壁左下象限,髂前上棘处向头侧两横指(3 cm)和向中部两横指。此处腹壁薄,液体量大于中线处,是治疗性腹腔穿刺术的首选部位。患者若有盲肠扩张(应用果糖所致)或术后瘢痕(阑尾切除所致),右下腹则应当避免行腹腔穿刺术。行腹腔穿刺术时应避开腹壁下动脉(其走行于耻骨与髂前上棘的中间然后沿腹直肌正中向上行走),也应该避开腹壁可见的侧支循环。一项腹腔镜研究发现侧支循环可出现在中线,行腹腔穿刺术时有导致血管破裂的风险。

由于肥胖导致腹水难以定位的患者,可采用腹部超声行腹水定位,避开脾和其他重要器官,从而避免损伤。腹腔穿刺术的禁忌证虽然较少,但也应由培训后的医师进行操作。

推荐建议(一)

1. 无论是住院患者还是门诊临床首次发病的腹水患者,都应行腹腔穿刺术并获取腹水(类别 I, C 级)
2. 腹腔穿刺导致出血并发症并不常见,不推荐术前使用新鲜冰冻血浆或血小板(类别 III, C 级)

腹水分析

某些分析腹水成分的实验室检查项目在绝大部分的腹水样本中应优先选择(表 2)。如怀疑是单纯的肝硬化腹水,只需对首次样本进行筛选检查(如细胞分类及计数、白蛋白和总蛋白计量)。若以上结果异常,则对另一腹水样本行进一步检查。所以某些实验室会将部分腹水保存几天时间,这些腹水在首次样本被处理后可进行检测。但是,因为大多数样本符合单纯肝硬化腹水,绝大部分腹水样本无需进一步检测。

表 2 腹水实验室检查

常规的	选择性的	不常用的	无意义的
细胞技术和鉴别	血培养	抗酸菌涂片和培养	pH 值
白蛋白	葡萄糖	细胞学检查	乳酸盐
总蛋白	乳酸脱氢酶	甘油三酯	胆固醇
	淀粉酶	胆红素	纤维结合蛋白
	革兰氏染色		氨基葡聚糖

若临床怀疑腹腔感染(发热、腹部疼痛、不明原因的肝性脑病、酸中毒、氮质血症、低血压或体温过低),应用血培养瓶在病床旁行腹水细菌培养接种;也可用尿液试纸检测腹水液中的中性粒细胞(需要 90 s-120 s)。但是,目前最大样本量的尿液试纸研究(2123 例腹腔穿刺)证实检测腹水中的中性粒细胞敏感性仅 45%,因此诊断腹水感染的尿液试纸检查中的试纸尚需改良。某项研究中则提出自动细胞计数仪检测白细胞的计数快速有效,如能够得到进一步改善,其结果将可

取代人工细胞计数。某些在首次腹水样本的附加检查,如总蛋白、乳酸脱氢酶(LDH)和葡萄糖可协助临床判断,鉴别自发性和继发性细菌性腹膜炎。腹水癌胚抗原 > 5 ng/ml 或碱性磷酸酶 > 240 U/L 可确诊为消化道穿孔导致的腹水。

前瞻性研究证实血清腹水白蛋白梯度(SAAG)在腹水分类上优于以总蛋白为基础的渗出液/漏出液概念以及修改后的胸水渗出液/漏出液标准。计算 SAAG 需测量同一天血清与腹水白蛋白浓度并用血清白蛋白浓度减去腹水白蛋白浓度。如患者 SAAG ≥ 1.1g/dl (11g/L),其诊断患者有门静脉高压的准确率达 97%。门静脉高压患者同时有引起腹水的其他病因时,SAAG 同样 ≥ 1.1g/dl。

在门诊接受治疗性腹腔穿刺的患者可能只需检测细胞计数和细胞分类。多次行腹腔穿刺放腹水的无症状患者不必行细菌培养。

价格最高的腹水实验室检测是细胞学检查、涂片及分枝杆菌的培养,仅在考虑到有较高的可能性时才做以上的检测。腹水细胞学检查阳性仅见于腹膜转移患者。如果同时送检 3 个腹水样本并处理恰当,细胞学检查腹膜转移的敏感性为 96.7%;第一个样本阳性率 82.8% 以及 2 个样本中至少有 1 个阳性率达 93.3%。该研究将 50 ml 新鲜腹水立即送往实验室处理,使用 DNA 流式细胞仪或磁珠富集法可改善细胞学检测的敏感性。腹膜转移患者通常都会有乳腺癌、结肠癌、胃癌或者胰腺原发性肿瘤的病史。细胞涂片检测分枝杆菌涂片的敏感性几乎为零,分枝杆菌的腹水培养敏感性约 50%。仅

在高度怀疑有结核性腹膜炎感染时(如近期来自于疫区的移民或有获得性免疫缺陷综合征者),才需在首次腹水样本检测时进行分枝杆菌培养。腹腔镜下活检及结核分枝杆菌培养是最快速、准确诊断结核性腹膜炎的方法。

多项前瞻性研究显示,当患者腹水内多形粒细胞(PMN)计数 ≥ 250 个/ml($0.25 \times 10^9/L$)时,用旧的培养方法(使用注射器或试管送样),细菌生长率仅为 50%,而改为病床旁腹腔穿刺术抽取腹水即注入血培养瓶,细菌生长率约为 80%。

鉴别诊断

尽管肝硬化是引起腹水的最主要原因,但肝外疾病仍占 15%,包括癌症、心脏衰竭、结核或肾病综合征。大约 5%的腹水患者有两个或以上的致病因素,如混合性腹水。通常这类患者肝硬化合并另一个其他因素,如腹膜转移或腹膜结核。

许多难以解释的腹水甚至有两个或三个致病因素(如心脏衰竭、糖尿病性肾病及非酒精性脂肪性肝炎导致的肝硬化)。在这种情况下,可能单个的病因不会导致过多腹水的形成,但所有这些患病因素综合作用则会导致水钠潴留。

必须强调癌抗原 125(CA125)的变化。几乎所有胸腔积液,包括男性腹水及任何原因引起的胸腔积液,均会导致 CA125 的升高;腹水被控制后 CA125 都会明显下降。CA125 水平的升高与腹水压迫间皮细胞有关,但 CA125 的特异性低。如女性患者腹水患者发现 CA125 异常,尽管几十前已行卵巢切除,亦无需再行妇科手术,因为通常剖腹手术容易发现肝硬化是其腹水形成的原因(最常见病因)而不是卵巢癌,患者多数在术后死亡。因此,腹水患者常规不需要检测 CA125。

推荐建议(二)

3. 初步的腹水实验室检查应包括腹水细胞计数和分类、腹水总蛋白和血清腹水白蛋白梯度(血清腹水白蛋白梯度 = 血清白蛋白(g/L) - 腹水白蛋白(g/L))(类别 I, B 级)
4. 如怀疑腹水感染,则于抗生素使用前应在床旁用血培养瓶进行腹水培养(类别 I, B 级)。
5. 为排除可能存在的疾病,可进行其他检查(表 2)(类别 II a, C 级)
6. 由于检测血清 CA125 无助于腹水的鉴别诊断,故不推荐用于任何类型的腹水患者(类别 III, B 级)

腹水的治疗

腹水治疗方法的选择取决于液体潴留的病因。SAAG 能既有助于诊断和协助治疗方案的选择。低 SAAG 值($< 1.1g/dl$)的腹水病人,常无门脉高血压;除肾病综合征引起的外,对限盐和利尿剂无反应。而高 SAAG 值($\geq 1.1g/dL$)的腹水病人通常有门脉高压并且对上述治疗措施有反应。

本指南以下部分仅适用于肝硬化引起的腹水患者。非门脉高压相关的腹水患者治疗取决于对潜在的水钠平衡的病因治疗。

高 SAAG 的腹水病因当中,酒精性肝损害也许是最易纠正的。治疗这类腹水首要任务是说服患者戒酒以改善现有的肝脏疾病。数月的禁酒能显著改善酒精性肝病对肝脏的损害。近期一项研究显示,酒精性肝硬化肝功能 Child-Pugh C 级的病人,禁酒后 3 年生存率约 75%,而继续嗜酒者 3 年内全部死亡。禁酒一段时间后腹水可缓解或对药物治疗的敏感性增加。失代偿期的乙肝相关的肝硬化者行抗病毒治疗将会明显改善其肝功能。然而,除乙型病毒性肝炎,自身免疫性肝炎和酒精引起的肝脏损害之外,一般都较难逆转。这些患者一旦出现腹水,首选肝移植治疗,而不是继续延长药物治疗的时间。

治疗肝硬化腹水的主要措施包括:①教育患者饮食中限制钠的摄入($2000 mg/d$,即 $88 mmol/d$);②口服利尿剂。若更大程度的限制钠的摄入,能进一步消退腹水,但由于其导致食物无味从而引起患者食欲下降,容易加重患者的营养失调而不推荐使用。液体丢失和体重改变与门脉高压相关性腹水患者的钠平衡直接有关。这是因为液体被动地随钠而排出,所以限制钠盐摄入导致体重下降,而非限制水的摄入。当体重下降速度低于预想时,追踪检测尿钠排出量是十分有意义的。随机的尿钠浓度为 0 或大于 $100 mmol/L$ 才有临床价

值,而中间值是无意义的,因为缺少钠排除的统一性和 24 h 尿量参考(通常为 $300 ml-3000 ml$ 以上)。24 h 尿液检测尿钠排出量比随意标本更有价值,但搜集过程比较繁琐。向患者提供口头及书面说明,容器及一份实验室的规程有助于提高患者搜集尿液的依从性。通过检测尿肌酐浓度可以评价 24 h 收集的尿液标本是否收集完整。男性肝硬化患者肌酐排出量 $> 15 mg/(kg \cdot d)$,而女性病人肌酐排出量 $> 10 mg/(kg \cdot d)$ 。肌酐值较低则可能为尿液收集不全。无发热及腹泻的肝硬化病人非尿钠排出量小于 $10 mmol/d$ 。治疗目的之一就是增加尿钠排出,达到大于 $78 mmol/d$ (摄入 $88 mmol/d$,非尿排出 $10 mmol/d$)。在尿钠大于 $78 mmol/d$ 的患者中只有 10%~15% 有自发性利钠作用,可考虑单纯饮食限钠来控制腹水(而不用加用利尿剂)。如给患者自己选择,多数患者更喜欢使用利尿剂无需严格限制钠的摄入,而非不吃药长期限钠。

随机“点”尿钠浓度均大于尿钾浓度,并与 24 h 尿钠排泄 $> 78 mmol/d$ 相关联的,其准确率大约为 90%。检测的尿钠/钾的比值可取代繁琐的 24 h 尿液收集。

治疗绝大多数肝硬化腹水时,限水是不必要的。肝硬化腹水患者几乎都存在低钠血症,在肝移植过程中就能迅速纠正。一项涉及 997 例肝硬化腹水的研究证实仅 1.2% 的患者血钠 $\leq 120 mmol/L$, 5.7% 的患者血钠 $\leq 125 mmol/L$ 。若使用高渗盐水快速纠正低钠血症较低钠血症本身导致更多的并发症。初步数据表明排水利尿药物(噻嗪类)可纠正低钠血症。一项关于肝硬化患者静脉注射利尿药物血管加压素受体拮抗剂考尼伐坦的研究证实,该药用于治疗正常容量性低钠血症和高容量性低钠血症。生产商应告知肝硬化患者谨慎使用这种药物。口服药物托伐普坦可升高治疗前血钠 $< 130 mmol/L$ 患者的血钠水平,然而这些药物应用于低钠血症(血钠 \leq

120 mmol/L)的肝硬化患者是否可有效而没有不良反应尚不清楚,成本效益亦需进一步研究。许多理论上可以用于治疗腹水的药物,如血管紧张素转换酶抑制剂,显示加重低血压而无临床应用价值。肝硬化腹水患者如有重度的低钠血症应限水,但没有资料支持开始限水界点,血钠 $<120\sim 125$ mmol/L是合理的界限。肝硬化低钠血症的患者只在血钠 <110 mmol/L或血钠快速下降时才会出现临床症状。

传统上推荐肝硬化腹水的患者卧床休息(基于心功能衰竭的推断),但这是不切实际的,且缺乏对照研究支持。理论上,直立姿势会加剧血浆肾素升高,增加钠潴留,但在提倡卧床休息之前尚需将这种理论转化为临床有价值的结果。

现推荐的利尿剂治疗为上午顿服安体舒通与速尿,起始剂量为安体舒通 100 mg,速尿 40 mg。以前提倡安体舒通单独治疗,但由于高钾血症和其较长的半衰期限制了其使用,现仅在患者只有少量的腹水情况下才提倡使用。一项随机对照研究提示单用速尿较安体舒通疗效差。肝硬化患者口服速尿的生物利用度较好,并且静脉注射有可能导致肾小球滤过率的急速下降,所以推荐规律口服治疗。一项随机资料声称应单独使用安体舒通,仅在难治性腹水的患者加用速尿。虽然单用安体舒通患者的利尿效果较缓慢,但是较少需要剂量调整,因此推荐门诊患者使用。然而,另一项随机研究表明初始联合治疗缩短中度腹水的治疗时间,而且多数患者最终需要联合治疗。现有最大样本量(3860例肝硬化腹水患者)关于起始利尿剂联合治疗的研究证实,起始联合治疗可加快排钠和维持血钾正常,是现今治疗肝硬化腹水的首选疗法,单用安体舒通治疗现仅为门诊治疗的可选方法。

如果患者体重下降和尿钠排泄欠佳,可每 3~5 d 同步增加安体舒通和速尿剂量(按 100:40 的比例)。一般而言,此比例能维持血钾正常,通常最大剂量安体舒通 400 mg/d、速尿 160 mg/d。低血钾患者可暂停速尿,这在酒精性肝炎的患者较常见。器质性肾脏疾病患者(如糖尿病肾病或 IgA 肾病或肝移植后患者),则由于高血钾建议使用较少量少的安体舒通,一般仅为上午服用最大剂量。男性患者伴有乳房发育症状可用阿米洛利(10~40 mg/d)替代安体舒通。然而,有随机对照研究显示阿米洛利不仅价格昂贵且疗效较安体舒通差。氨苯喋啶、美托拉宗和氢氯噻嗪亦用于腹水的治疗,但在安体舒通与速尿联合使用的基础上加用氢氯噻嗪将导致低钠血症。新一代的选择性醛固酮拮抗剂依普利酮已在心衰患者中使用,但尚无在肝硬化腹水患者中使用的报道。

新型袪利尿剂的费用偏高,其使用价值是否优于目前药物仍不清楚。虽然肝硬化腹水患者静脉注射 80 mg 速尿能够引起肾灌注的急性下降及氮质血症,但有两项研究则使用同样剂量速尿区分利尿剂抵抗(8 h 内尿钠 <50 mmol)和利尿剂敏感者(>50 mmol)。静脉速尿实验可以快速的辨认出利尿剂抵抗患者,以便更快捷的选择二线药物治疗。静脉注射速尿可引起氮质血症,重复使用时应减到最少的有效剂量直到有随机研究证实其安全性和有效性为止。

一项最大的、多中心、随机对照的研究提示腹水患者饮食限钠并且联合使用安体舒通和速尿后,超过 90%的患者可

有效减少腹水至可接受的水平。一项非双盲随机对照研究也提出,新发腹水患者每周输注 25g 白蛋白持续 1 年,随后改为每 2 周输注一次,较单独使用利尿剂有助于提高患者的长期生存率。然而,此种昂贵的疗法在大范围提倡前,其在美国地区的效价比仍需进一步的分析。

门诊首次出现肝硬化腹水的患者可先考虑尝试使用利尿剂等药物治疗。然而,部分肝硬化腹水患者常合并胃肠道出血、肝性脑病、细菌感染和/或肝癌,且许多需要入院明确诊断,治疗肝病的同时治疗腹水。教育患者饮食节制和使用利尿剂的必要性对治疗至关重要。

重度水肿患者起初每天体重下降没有限制,但水肿缓解后,每天体重下降不应超过 0.5 kg。未控制或复发的肝性脑病患者,限水后血钠仍 <120 mmol/L或血肌酐 >20 mg/dL(180 μ mol/L)则应该停止利尿剂,重新评估病情,考虑二线治疗方案。

腹水患者曾经总是因为诊断和治疗上的错误认识以及医源性问题延长了住院时间。虽然临床检测不出来肝腹水是腹水治疗的最终目标,但这并不是出院的必要条件。以腹水为主要问题的患者若病情稳定,对药物治疗敏感,则可门诊治疗。为了使患者尽早出院,应督促其定期门诊随访,出院后一周内最好门诊复查一次。

张力性腹水的处理

腹腔穿刺术放腹水可缓解张力性腹水。一项前瞻性研究证实,利尿剂抵抗性的张力性腹水患者单次放腹水 5L 是安全的,腹穿术后不必输注胶体溶液。若大量放液同时静脉内输入白蛋白也是安全的(放液每增加 1L 输入 8g 白蛋白)。但腹腔穿刺大量释放腹水无法纠正潜在的腹水形成病因,如水钠潴留。但该方法(以分钟计算)比应用利尿剂(以天或周计算)释放液体速度快。单一的腹部穿刺大量释放腹水后联合饮食及利尿剂治疗是较适合张力性腹水的治疗。但对于利尿剂治疗敏感者,则不推荐腹腔穿刺术放腹水。

为了防止液体再次蓄积,应减少钠的摄入同时使用利尿剂增加钠排出。每位患者需要一定时间确定最适宜利尿剂量,每 3~5 d 逐步增加药量至达到尿钠浓度和体重下降的目标为止。而静脉注射速尿是否可缩短这部分时间仍需要随机研究证实。前文提及腹穿大量放液治疗肝硬化张力性腹水较利尿剂迅速,但并不推荐作为所有腹水病人的一线治疗。

门诊病人应记录其体重、直立时症状、血清电解质、尿素氮及肌酐水平。若体重下降不理想,应检测随机尿钠钾的比例或 24 h 尿钠水平。若尿钠钾比大于 1 或 24 h 尿钠高于 78 mmol/d,以及无体重下降而 24 h 尿钠水平高于 88 mmol/d 者应劝说加强饮食中钠的限制。这些患者不应轻易判断为对利尿剂耐药而选择二线的治疗方法,除非已明确按要求进行饮食控制。

体重没有下降而 24 h 尿钠 <78 mmol 的病人应增加利尿剂剂量。随访频率由治疗敏感程度及病人病情稳定程度决定。部分病人需确保每 2~4 周评估一次病情,至治疗有反应及没有新的并发症出现为止。此后,患者只需几个月复诊一次。加强门诊治疗,特别要重视饮食教育,更有利于预防再次住院治疗。

腹水是肝硬化主要并发症之一,一旦出现则提示预后不良,这时下一步的治疗应考虑行肝移植。

推荐建议(三)

7. 如果腹水患者的肝损害与酒精因素有关,应戒酒(类别 I, B 级)
8. 肝硬化腹水患者的一线治疗包括限制钠的摄入(88mmol/d 或 2000mg/d)和利尿治疗(口服螺内酯和/或呋塞米)(类别 II a, A 级)
9. 除非血钠低于 120~125 mmol/L,限水不是必须的(类别 III, C 级)
10. 张力性腹水患者可先行治疗性腹腔穿刺术,随后限制钠的摄入和口服利尿药(类别 II a, C 级)
11. 对利尿剂敏感的患者应首先采用限制钠的摄入和口服利尿药治疗,而不是多次穿刺放腹水治疗(类别 II a, C 级)
12. 肝硬化患者出现腹水后应考虑行肝移植(类别 I, B 级)

顽固性腹水

顽固性腹水是指经下列措施处理后仍存在明显腹腔液体潴留的症状:①限钠饮食及大剂量利尿剂治疗(每天口服螺内酯 400 mg 和呋塞米 160 mg)无效;②治疗性腹穿后腹水复发迅速。肝硬化患者使用前列腺素抑制剂(如非类固醇抗炎药物),会导致减少尿钠排出和引起氮质血症。这类药物可使原对利尿剂敏感病人产生抗药,应避免使用。利尿剂治疗无效可表现为:①即使使用利尿剂体重仍下降很少或没有下降且尿钠排出不足($<78\text{ mmol/d}$);②出现利尿剂相关并发症,如肝性脑病、血清肌酐 $>2.0\text{ mg/dl}$,血清钠 $<120\text{ mmol/L}$,或血清钾 $>6.0\text{ mmol/L}$ 。随机研究显示不足 10%肝硬化腹水患者对标准治疗耐药。顽固性腹水常规治疗方案包括:①重复治疗性腹腔穿刺;②肝移植;③经颈静脉肝内门体分流(TIPS);④腹腔静脉分流;⑤实验性药物治疗。

多次治疗性腹腔穿刺在控制腹水时是有效的,这在古希腊时代就已为人们所熟知,但直到最近才有对照研究证实此方法的安全性。甚至无尿钠排出的患者可约每两周一次行腹腔穿刺术控制腹水。腹腔穿刺的同时也可观察的病人饮食依从性。腹水钠的浓度接近血钠浓度,即 130 mmol/L 。腹腔穿刺放腹水 6 L 可排出钠 780 mmol($130\text{ mmol/L}\times 6\text{ L}=780\text{ mmol}$),10 L 则排钠 13000 mmol。如患者每天摄入钠 88 mmol,非泌尿道损失约 10 mmol,经尿液排出约 78 mmol。因此,若无尿钠排出患者腹腔穿刺放腹水 6 L 约等于释放 10 d 滞钠量(780 mmol 或 78 mmol/d),10 L 则约等于 17 d 滞钠量($1300\text{ mmol}/78\text{ mmol/d}=16.7\text{ d}$)。即使患者有部分尿钠排出也需要少次腹腔穿刺放液。饮食控制依从性不确切的患者也需要大约每 2 周释放腹水 10 L。

近几年新的腹腔穿刺设备(如多孔大口径穿刺针)的使用提高了腹腔穿刺治疗的速率和降低操作的难度。有人认为治疗性腹腔穿刺较诊断性腹腔穿刺有更高并发症发生率,但缺乏前瞻性研究证实。

治疗性腹腔穿刺术后是否需要输胶体液尚存争议。在一项研究中,105 例张力性腹水患者随机分成两组,腹腔穿刺术后补充白蛋白(10 g/L)组和无补充白蛋白组。研究中患者对利尿剂治疗无效不是纳入研究的必要条件,事实上约 31.4%患者并未使用利尿剂治疗。结果显示未补充白蛋白组与补充白蛋白组相比,水电解质、血肾素水平以及血肌酐变化更明显,且有统计学意义,但患病率和病死率无统计学差异。尽管另一项研究显示腹腔穿刺术后血浆肾素水平增加的患者生

存期缩短,但目前尚无大型的临床研究证实腹腔穿刺后未补充白蛋白较补充白蛋白的患者生存率下降。也有研究证实大量穿刺放液后引起的肾素血管紧张系统兴奋可能与血容量降低无关。然而,输注白蛋白明显增加了患者体内白蛋白分解及医疗成本。而体外细胞培养研究则提示增加血浆白蛋白的浓度将降低自身白蛋白的合成。

曾有学者系统回顾分析了 79 项关于使用白蛋白的不同的随机实验,其中包括 10 项关于自发性腹膜炎引起腹水的试验。美国胸科学会认为 7000 例患者的输注生理盐水比较白蛋白的评价(SAFE)试验资料可证实危重病监护室 28 d 病死率并无差异。由于白蛋白花费极高,进一步的研究应包括成本分析。尽管如此,治疗性腹腔穿刺后白蛋白仍被使用。在更多研究成果出现之前,目前仍认为腹腔穿刺放液超过 5 L 输注白蛋白仍是合理的。

两项研究中的患者每放 1 L 腹水输注 5~10 g 白蛋白。现还没有比较输注不同白蛋白之间的实验研究。因此人们认为每放 1 L 腹水输注 6~8 g 白蛋白比较恰当。在欧洲使用的是 20%的静脉白蛋白,在美国为 5%和 25%静脉白蛋白,两者均为等渗液,输注浓度 5%的白蛋白增加 5 倍的钠负荷。

提倡输注非白蛋白血浆代用品如有旋糖酐、羟乙基淀粉及生理盐水,但上述做法均未证实有生存获益。羟乙基淀粉能填充 Kupffer 细胞,甚至在无潜在肝脏疾病的患者引起门脉高压。另一项随机研究显示特利加压素与白蛋白同样有效的抑制血浆肾素水平增加,但该药目前在美国尚未批准使用。

部分关于腹腔穿刺后血浆代用品的研究设计存在争议,需要更多研究支持,特别是以抗利尿剂型腹水患者生存期为研究目的实验。长期的治疗性腹腔穿刺仅适合 10%利尿剂治疗失败患者。部分患者可从大量腹腔穿刺放液后输入白蛋白的实践中获益,但部分实施了腹腔穿刺的患者有可能会在术后出现循环衰竭,所以患者行腹腔穿刺的危险因素在治疗前应了解清楚。腹腔穿刺放腹水也会丢失蛋白质,加重患者的营养不良并容易诱发感染。

肝移植应作为腹水患者的治疗手段,因为只要患者常规药物治疗无效,21%将在 6 个月内死亡,因此顽固性腹水患者应及时行肝移植治疗。

经颈静脉肝内门体分流术(TIPS)是在局部麻醉下,由放射介入科医生释放支架行门静脉与腔静脉侧侧分流的手术。在一些研究中心,特别是欧洲,TIPS 是由肝病专家操作的,

而某些中心则采用全身麻醉。一项关于比较 TIPS 组与大量腹穿释放腹水组的随机实验证实, TIPS 组病死率较高, 但此研究样本太小且其开展时间早于笔者涉及此项有关新技术。4 项大规模多中心随机对照实验比较 TIPS 与多次大量腹穿的研究结果已发表, 所有结论均提示 TIPS 组能较好控制腹水。一项报告显示单因素分析 TIPS 组无生存期优势, 但多因素分析有显著性生存期优势。另一项报告提示 TIPS 可预防肝肾综合征, 但治疗费用偏高, 同时不会增加肝性脑病发生率, 但会增加中、重度肝性脑病的发生比例。也有研究证实 TIPS 无生存期优势, 且易使患者转入中度或重度肝性脑病 ($P=0.58$), 生活质量无改善。近期文献报道 TIPS 在住院率相似情况下提高患者生存率, 但亦会使增加中、重度肝性脑病的发生比例。关于这些资料的多个荟萃分析均报道 TIPS 能更好的控制腹水及增加肝性脑病发病率。其中最新的一篇认为 TIPS 显著 ($P=0.035$) 改善无肝移植生存率, 但是累计首次肝性脑病发生率相似。

仅有一项报道心脏射血分数的界限值 $>50\%$ 作为病例纳入标准。由于肝硬化患者往往处于高动力循环状态, 其心脏射血分数常 $>70\% \sim 75\%$ 。心脏射血分数 $>60\%$ 可能更适合作为 TIPS 研究的标准, 因为心脏射血分数在 $50\% \sim 60\%$ 之间及舒张功能不全的患者可能有更高的 TIPS 术后心功能衰竭的风险并导致生存率下降。

TIPS 治疗器质性肾脏疾病特别是已需透析的患者, 较仅功能性肾功能不全的患者效果差。

聚四氟乙烯覆膜支架目前已在一项随机实验应用, 其 1 年闭塞率较裸支架低两倍, 而一项回顾性多中心研究则提示该支架较裸支架提高患者的 2 年生存率。终末期肝病模型 (MELD) 的评分系统问世后, 已被证实对于预测 TIPS 术后 3 个月的病死率有重要的作用。然而, 以上涉及的所用试验均是在覆膜支架及这一评分系统普及使用前实施的, 且部分研究在 TIPS 术后停用了利尿剂, 这就限制了其应用。TIPS 通常可使利尿剂抵抗型的患者转归为利尿剂敏感型, 所以 TIPS 术后可使用利尿剂或调整利尿剂剂量增加尿钠排出。

随着 TIPS 经验的积累、患者筛查水平的提高 (如心脏射血分数和 MELD) 和支架技术的发展, 后续的 TIPS 研究结果将更

佳, 且关于这方面的更多的随机试验已在计划中。TIPS 应该作为二线治疗, 关于 TIPS 应用的实践指南会有更详细的论述。

腹腔静脉分流术, 如 LeVein 或 Denver, 在十九世纪七十年代普遍应用于腹水患者, 对照实验结果显示该分流术可以减少住院时间、住院次数及利尿剂的剂量。然而, 由于通道通畅时间短、术后并发症较多及无明显的生存获益, 腹腔静脉分流术目前几乎停止应用。一项随机对照资料报道与腹腔静脉分流术比较, TIPS 裸支架有更好的长期疗效。目前尚无覆膜支架与腹腔静脉分流术比较的资料。腹腔静脉分流术后分流相关的纤维粘连甚至形成茧样的疤痕增加了随后的肝移植难度, 因此腹腔静脉分流术应只作为特定利尿剂抵抗患者的挽救治疗手段, 包括无肝移植或 TIPS 适应证者, 以及由于外科手术瘢痕或无操作意愿而无法行治疗性腹腔穿刺术者。腹腔静脉分流术也可考虑作为无 TIPS 适应证患者的肝移植前治疗手段, 但要注意右上腹部外科手术将会增加随后肝移植的难度。外科医生更新分流术的经验对保证手术的效果也至关重要。

有报道称介入放射科医生可在无外科医师参与下实施腹腔静脉分流术。放射科医生同样可在患者皮下植入胶管作为腹腔引流通道, 并与外科医师共同开发了一种将腹水引流至膀胱的设备。以上新技术尚无随机研究结果, 所以在常规应用之前, 仍需更多的这类报道验证。

以下描述几项顽固性腹水的实验性治疗手段。除了前文所述的新发腹水患者定期白蛋白输注的非盲随机对照资料外, 另一项回顾性研究证实无 TIPS 适应证的顽固性腹水患者每周输注 50 g 白蛋白有助于减轻体重。定期为新发或顽固性腹水患者输注白蛋白仅为实验性, 除非有更多的研究证实其成本效益比。有两项纳入对象为肝硬化腹水且血浆去甲肾上腺素水平 $>300 \text{ pg/mL}$ 的患者随机实验, 其中一项证实口服可乐定 0.075 mg/12 h 较安慰剂更快减少腹水, 并减少并发症发生率, 另一项比较腹腔穿刺加白蛋白组与可乐定加安体舒通组疗效, 结果证实后者可减少住院时间。也有研究在两位顽固性腹水患者皮下注射奥曲肽, 结果提示可改善肾功能及血流动力学并有减少肾素及醛固酮的作用。显然, 在临床推广使用以上经验治疗前尚需更多的资料支持。

推荐建议(四)

13. 对顽固性腹水的患者可行多次治疗性腹腔穿刺(类别 I, C 级)
14. 一次性抽腹水如果 $<4\sim 5\text{L}$, 则在腹腔穿刺术后可不必输白蛋白(类别 I, C 级)
15. 如果大量释放腹水, 应考虑每抽取 1L 腹水输白蛋白 $6\sim 8\text{g}$ (类别 IIa, C 级)
16. 有顽固性腹水的患者应尽快行肝移植(类别 IIa, C 级)
17. 符合已发表的随机资料入选标准的患者, 可考虑行经颈静脉肝内门体分流术治疗(TIPS)(类别 I, A 级)
18. 不能行腹腔穿刺、肝移植或 TIPS 的患者, 可考虑由经验丰富的外科医生行腹腔静脉分流术(类别 IIb, A 级)

肝肾综合征

诊断

肝肾综合征的诊断标准已在 2007 年更新, 包括: ①肝硬化腹水; ②血肌酐 $>1.5 \text{ mg/dL}$; ③停用至少 2 d 利尿剂且经白

蛋白扩容后(白蛋白推荐剂量为 $1\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 直到最大 100g/d) 后血肌酐无改善(下降到 1.5 mg/dL 或更低); ④无休克症状; ⑤现在或近期无肾毒性药物使用史; ⑥无器质性肾脏疾病如蛋白尿 $>500 \text{ mg/d}$, 血尿(每高倍镜视野 >50 个红细胞)和/或肾脏超声的异常改变。以前许多的研究并没有测量心脏的

射血分数以排除血容量不足引起的肾功能不全,仅一项最近的研究提及通过输注白蛋白来使患者的中心静脉压 >3 cmH₂O。肝肾综合征分为两个亚型; I 型为快速进行性的肾功能下降,定义为 2 周内由最初的血肌酐倍增至 2.5mg/dL 以上或最初 24h 的 50%肌酐清除率下降到 <20 ml/min; II 型没有快速的进展过程,但肝硬化腹水患者不是死于其他的并发症而是死于肝肾综合征所致的肾功能不全。

治疗

血液透析常用于肝移植前控制氮质血症及维持电解质平衡,而肝移植后许多患者仍需要时间长短不一的血液透析。患者透析期间出现低血压是十分常见的。肝肾综合征的患者如不行肝移植,生存率往往很低,一项报道提示 25 例患者无一生存。而近期的研究则报道,在重症监护室通过血液透析或持续静脉-静脉血液透析治疗 30 例肝肾综合征患者,其中 8 例生存期为 30d,持续静脉-静脉血液透析/血液透析导致的低血压发生率较低但需要不间断护理支持。另一项研究针对 3860 例肝硬化腹水患者,涉及合并肝肾综合征的 38 例患者的生存分析结果显示腹腔静脉分流术并不改善这部分病人生存期,但是由于合并肝肾综合征的患者样本含量少,不能排除 II 类错误的发生,且这个研究是在肝肾综合征被分型描绘前就已实施。

许多药物治疗的使用已有研究,主要是血管收缩剂,包括一些在美国未被批准使用的药物。通常是病例数量较少有或没有对照的系列报道。I 型肝肾综合征的治疗近期已经取得了巨大的进展。多巴胺曾是临床上常用的传统药物。如今药物的联合治疗,如来自于欧洲和美国奥曲肽和米多君联合白蛋白输注或单独治疗的研究。其中欧洲报道 5 例患者接受每日 10~20g 白蛋白静脉输注 20d,每日三次皮下加用奥曲肽至目标剂量 200 μg,以及每日三次口服米多君,逐步调整剂量至最大剂量 12.5 mg,以达到平均血压增高 15 mmHg 的效果。结果优于单独多巴胺或单独白蛋白治疗的 8 例患者,该方案可在重症监护室外甚至在门诊使用。而美国的回

顾性研究则把 60 例患者纳入奥曲肽加米多君加白蛋白的治疗组和 21 例纳入非随机单用白蛋白治疗的对照组,结果显示治疗组病死率下降(43%比 71%, $P<0.05$)。一项非对照的初步研究显示药物联合治疗后再行 TIPS 可改善肾功能及钠排泄。另外两项研究(其中一项为随机交叉设计实验)证实奥曲肽单独使用无益于肝肾综合征,需联合米多君治疗。还有研究使用去甲肾上腺素联合白蛋白治疗肝肾综合征,结果为 83%(10/12)的 I 型肝肾综合征成功逆转,该治疗方法需要在重症监护室内完成。而非对照实验使用特利加压素(在美国未被使用)也报道成功治疗 I 型肝肾综合征。美国的一份多中心随机对照研究对 112 例 I 型肝肾综合征患者进行了特利加压素与安慰剂治疗比较,两组最终治疗目标为患者生存 14d 且两次血肌酐 <1.5 mg/dL,研究得出结果接近统计学显著差异($P=0.059$),令人遗憾的是无生存获益。欧洲的多中心随机对照研究结果也证实使用特利加压素联合白蛋白与白蛋白单独治疗比较,可改善 I 型或 II 型肝肾综合征的肾功能,但无生存获益。荟萃分析显示特利加压素治疗肝肾综合征的逆转率为 52%。在美国是否可以使用特利加压素尚待观察。在一项 7 例患者的非对照研究中,单独 TIPS 也可有效治疗 I 型肝肾综合征。

两项关于 II 型肝肾综合征患者的研究论著已发表,其中一项非对照研究为特利加压素治疗 11 例患者随后 9 例行 TIPS,结果肾功能较治疗前显著改善;而另一项也为非对照研究,18 例等待肝移植患者行 TIPS,文中描述“总体腹水缓解”8 例,“不完全反应但无需腹腔穿刺”10 例。

这些新的治疗目前是研究热点,但在我们把这些观点用于临床治疗规范之前则需要设计更好的随机对照实验。除非获得更有意义的研究资料,否则白蛋白、奥曲肽和米多君只应用于治疗 I 型肝肾综合征。

三十多年来,众所周知肝移植可有效治疗肝肾综合征,但是,可能永远不会有相关的随机研究资料。

推荐建议(五)

19. 可应用白蛋白和血管活性药物(如奥曲肽和米多君)联合治疗 I 型肝肾综合征(类别 II a, B 级)
20. 肝硬化、腹水并 I 型肝肾综合征的患者应尽快行肝移植(类别 I, B 级)

自发性细菌性腹膜炎(SBP)

诊断

通过诊断性腹腔穿刺,可发现肝硬化腹水患者的腹水感染十分常见(近期报道约 12%)。自发性细菌性腹膜炎(SBP)的诊断标准为:腹水细菌培养阳性并且腹水中性粒细胞(PMN)计数 ≥ 250 个/ml($0.25 \times 10^9/L$),无腹腔内手术治疗所导致的感染。确诊腹水感染需要腹腔穿刺抽取腹水进行分析,否则“临床诊断”不成立。无腹水检测结果的疑似感染不允许经验性治疗使用窄谱抗生素治疗,而培养的微生物确诊后使用窄谱抗生素才会敏感。有效的广谱抗生素可导致 86% 的病例培养无细菌生长,试纸测试腹水及自动细胞计数的方

法有助于感染的早期检测。

经验性治疗

腹水 PMN 计数 ≥ 250 个/ml ($0.25 \times 10^9/L$) 的患者应接受经验性抗感染治疗。腹水 PMN 升高提示以巨噬细胞为主的第一道清除细菌防线已失效。如符合以下条件,PMN 升高的腹水标本通常可以培养出细菌:①腹水在血培养瓶中培养;②未行抗生素治疗;③无其他可解释的导致腹水 PMN 计数升高的病因;如血性腹水、腹膜癌、胰腺炎或腹膜结核。否则,满足上述条件仍培养阴性则诊断为培养阴性的中性粒细胞性腹水。最初此诊断的标准为 PMN 计数的标准值大于 500 个/ml³ ($0.5 \times 10^9/L$),随后的研究修改该值为 250 个/ml ($0.25 \times 10^9/L$)。培养阴性的中性粒细胞性腹水患者与 SBP 有相似的症状、体征与病

死亡率,应给予经验性治疗。一项前瞻性研究显示,在首次抗生素治疗前连续两次的腹腔穿刺(间隔约 8h),仅 8%PMN 升高患者的腹水细菌培养由阳性转为阴性。细菌培养阴性的中性粒细胞升高腹水患者在首次抗生素治疗前需要连续腹腔穿刺获取的腹水标本进行培养,有 34.5%的培养阴性的中性粒细胞升高的腹水会转为阳性。

腹水 PMN 计数较细菌培养可更快更有效诊断出需经验性治疗的患者。而等到腹水细菌培养阳性才开始治疗可能会延误治疗甚至导致患者死于严重的感染。部分患者确诊为细菌性腹水但中性粒细胞却不高(<250 个/ml ($0.25 \times 10^9/L$)),此类型称为单菌非中性粒细胞增高型细菌性腹水。研究表明 62%的患者在未使用抗生素的情况下可抵抗细菌群集,且无中性粒细胞的升高,其余患者则会进展为自发性细菌性腹膜炎,出现临床症状及腹腔穿刺细菌阳性。因此,肝硬化腹水患者一旦有明确的感染症状与体征(发热、腹痛或不明原因的肝性脑病)可以不管腹水 PMN 计数值,接受经验性抗感染治疗至细菌培养结果出来再考虑其他治疗方案。

需要注意的是酒精性肝炎患者,亦可出现发热、外周血白细胞增多与腹痛症状,易被误诊为 SBP,这部分患者亦容易进展为 SBP,但会因为外周血白细胞增多而不出现腹水 PMN 计数升高的假阳性现象。升高的 PMN 计数往往提示 SBP。虽然酒精性肝炎的患者发热和/或外周血白细胞增加,临床怀疑腹水感染,但若腹水、血液和尿液证实无细菌生长,经验性治疗可在 48h 后停止。

怀疑腹水感染的患者应使用相对广谱的抗生素治疗至感染结果得到证实。有对照实验结果显示第三代头孢菌素头孢噻肟钠优于氨基青霉素联合妥布霉素。头孢噻肟钠或类似的第三代头孢菌素治疗范围覆盖 95%的菌群,包括腹水感染最常见的三类菌株;大肠杆菌、肺炎克雷伯氏菌与肺炎球菌,是治疗疑似 SBP 的首选药物。近年来喹诺酮类药物广泛用于高危人群预防 SBP,导致腹水菌群的变化,出现越来越多的革兰氏阳性菌与喹诺酮耐药菌。静脉使用头孢噻肟钠 2g (Q8h)后,腹水检测结果显示较高的药物浓度(约为单次给药后的 20 倍)。细菌敏感性结果出来后通常更换窄谱抗生素治疗。一项包括 100 例患者的随机对照实验证实 5d 疗法与 10

d 疗法对于典型的 SBP 患者疗效相同。一项非对照研究提示连续静脉使用 5d 头孢曲松 1g,可有效治疗腹水培养阴性的中性粒细胞性腹水患者。因为头孢曲松容易与蛋白结合,限制了其渗透至低蛋白腹水液的能力,因此只适用于腹水培养阴性的患者。

一项随机对照研究报道口服氧氟沙星(400mg/12h、平均 8d)治疗无呕吐、休克、Ⅱ级或以上的肝性脑病或血肌酐 >3 mg/dl 的 SBP 患者,其疗效与静脉注入头孢噻肟钠相同,但只有 61%的 SBP 患者符合以上标准,且均是住院患者。一项随机资料关于既往未预防性使用喹诺酮类药物的患者,结果显示静脉使用一段时间后,改用口服环丙沙星较静脉单用头孢他啶有更好的效价比。预防性使用喹诺酮类药物后,患者可能感染该类药物耐药株,这种情况下应改用其他敏感的抗生素。

白蛋白与头孢噻肟的联合静脉应用。一项对照研究随机分配患者为两组,一组单独使用头孢噻肟钠;另一组则使用头孢噻肟钠 6h 内加用白蛋白 1.5g/kg,并在第 3 天再次给予白蛋白 1.0g/kg,结果患者的病死率从 29%降到 10%。常有相关报道提示这种做法可改善晚期肝硬化患者的症状,但几乎没有延长生存期的研究结果。近期一项研究显示当患者血肌酐 >1 mg/dl、血尿素氮 >30 mg/dl 或总胆红素 >4 mg/dl 应给予白蛋白治疗,否则不必予以白蛋白。白蛋白治疗 SBP 患者的效果优于羟乙基淀粉。

与继发性细菌性腹膜炎鉴别

继发性细菌性腹膜炎(如外科治疗所致的腹腔内腹水感染)需与 SBP 鉴别。继发性细菌性腹膜炎分为两种亚型:游离的内脏穿孔(如十二指肠球部溃疡)与局限性的包裹性脓肿(如肾周脓肿)。单靠症状和体征无法区别需外科手术所致的继发性细菌性腹膜炎(包括上述两种亚型)与仅需抗生素治疗的 SBP。而首次腹水液分析与对治疗的反应有助于鉴别这两种腹膜炎。内脏游离穿孔的腹水 PMN 计数 ≥ 250 个/ml(常成千上万),革兰氏染色及培养显示多种微生物(常包括真菌和肠球菌),并且具有以下标准至少两条:总蛋白 >1 g/dl、乳酸脱氢酶大于血清水平正常上限,葡萄糖 <50 mg/dl。肝硬化腹水且 PMN 计数 ≥ 250 个/ml 患者的腹水检测革兰氏染色、细菌培养、总蛋白、LDH 和葡萄糖水平有诊断价值。这些标准

推荐建议(六)

21. 有腹水的住院患者应行腹腔穿刺检查,若有腹水感染的症状、体征和实验室检查异常(如腹痛或肌紧张、发热、肝性脑病、肾功能衰竭、酸中毒或外周血白细胞增多)的患者应重复进行腹腔穿刺检查(不论住院与否)。(类别 I, B 级)
22. 腹水中性粒细胞计数 ≥ 250 个/mm³ ($0.25 \times 10^9/L$) 的患者应接受经验性抗感染治疗(如第三代头孢菌素、首选头孢噻肟 2g/8h)。(类别 I, A 级)
23. 对于既往无喹诺酮类药物使用史、无呕吐、休克、Ⅱ级或以上的肝性脑病或血肌酐 >3 mg/dl 的住院患者,可考虑口服氧氟沙星(400 mg bid)替代静脉头孢噻肟。(类别 II a, B 级)
24. 腹水中性粒细胞计数 <250 个/ml ($0.25 \times 10^9/L$) 并有感染的症状或体征(如体温 >37.8 °C 或腹痛或肌紧张)的患者在等待培养结果的同时亦要接受经验性抗感染治疗(如静脉头孢噻肟 2g/8h)。(类别 I, B 级)
25. 如果肝硬化患者的腹水中性粒细胞计数 ≥ 250 个/ml ($0.25 \times 10^9/L$) 且高度怀疑继发性腹膜炎时,还要行腹水总蛋白、乳酸脱氢酶、葡萄糖和革兰氏染色、癌胚抗原、碱性磷酸酶等检查,以鉴别 SBP 和继发性腹膜炎。(类别 II a, B 级)
26. 对腹水中性粒细胞计数 ≥ 250 个/ml ($0.25 \times 10^9/L$) 并临床怀疑 SBP 的患者,有血肌酐 >1 mg/dl,血尿素氮 >30 mg/dl 或总胆红素 >4 mg/dl 可在检查后 6h 内应用白蛋白 1.5 g/kg,并在第 3 天再给予白蛋白 1.0g/kg。(类别 II a, B 级)

推荐建议(七)

27. 肝硬化胃肠道出血的患者应予以为期 7d 的静脉头孢曲松或 7d 的每日 2 次诺氟沙星治疗, 以预防细菌感染。(类别 I, A 级)

28. SBP 发作后生存的患者应给予每天诺氟沙星(或甲氧苄氨嘧啶/磺胺甲恶唑)的长期预防性治疗, 因为这是经大量数据支持的对非住院患者的长期预防方法。(类别 I, A 级)

29. 对有肝硬化腹水但没有胃肠道出血的患者, 如腹水蛋白 $< 1.5 \text{ g/dl}$ 并且至少具有以下一项: 血肌酐 $\geq 1.2 \text{ mg/dl}$ 、血尿素氮 $\geq 25 \text{ mg/dl}$ 、血钠 $\leq 130 \text{ mEq/L}$ 或 Child-Pugh 评分 ≥ 9 分并血清胆红素 $\geq 3 \text{ mg/dl}$, 则应长期应用诺氟沙星(或甲氧苄氨嘧啶/磺胺甲恶唑)。(类别 I, B 级)

30. 间断抗生素预防细菌感染较每日定量使用抗生素(由于发展至细菌耐药)效果差, 因此首选每日定量使用抗生素。(类别 IIb, C 级)

对诊断穿孔性腹水的敏感性达 100%, 但特异性仅 45%。腹水癌胚抗原 $> 5 \text{ ng/ml}$ 或腹水碱性磷酸酶 $> 240 \text{ U/L}$ 亦有助于鉴别消化道穿孔, 敏感性 92%, 特异性 88%。但这些标准对非穿孔的继发性细菌性腹膜炎无预测价值。当患者满足上述消化道穿孔标准任一条时, 应急查腹部平片及立位片、消化道造影和/或 CT 检查。

总蛋白、乳酸脱氢酶(LDH)和葡萄糖对检测非穿孔继发性细菌性腹膜炎仅有 50% 的敏感性; 治疗 48h 后随访 PMN 计数有助于鉴别诊断。SBP 患者使用恰当抗生素治疗后, 48h PMN 计数多数低于治疗前, 相反非穿孔继发性细菌性腹膜炎即使治疗后 PMN 计数仍会升高。

患者确诊为游离穿孔或非穿孔的继发性细菌性腹膜炎后, 应在第三代头孢菌素联合抗厌氧菌的药物使用, 并行外科剖腹手术。接受以上治疗后, 这种继发性腹膜炎的病死率与 SBP 相似。

腹腔穿刺术随访

随访时多数感染性腹水患者无需行腹水液分析。绝大多数 SBP 都有典型的病因(如晚期肝硬化)及症状、腹水液分析结果(总蛋白 $\leq 1 \text{ g/dl}$, LDH 低于血清水平正常上限, 葡萄糖 $\geq 50 \text{ mg/dl}$)。单一菌种以及良好的临床效果。部分 SBP 患者腹水培养阴性及 PMN 计数的显著下降可进行重复腹腔穿刺协助诊断。如患者病因、症状、腹水液分析结果及培养菌种不典型, 重复性腹腔穿刺有助于继发性细菌性腹膜炎的诊断、评估病情及在适当时候行外科治疗。

自发性腹膜炎的预防

为了探讨影响自发性腹膜炎进展的因素(包括腹水蛋白 $< 1.0 \text{ g/dl}$ 、曲张静脉出血及已有 SBP 发病史), 人们纷纷开展预防性抗生素治疗的随机临床研究。口服诺氟沙星 400 mg/d 可成功预防腹水蛋白浓度低及有 SBP 病史患者的 SBP 发生。口服诺氟沙星 400 mg/12h , 为期 7d 的疗程有助于预防静脉曲张破裂出血患者感染的发生。若患者处于活动性出血期, 可静脉注射氧氟沙星, 同样可达到上述同样的效果。一项随机研究显示头孢曲松静脉给药 $7 \text{ d}, 1 \text{ g/d}$ 疗效优于口服诺氟沙星。亦有文献报道肝硬化腹水患者每周口服 5 次两倍剂量的甲氧苄氨嘧啶/磺胺甲恶唑或一次 750 mg 环丙沙星能有效预防肝硬化腹水患者的 SBP 发生。然而, 间断给药容易

导致菌群耐药, 定期定量给药可能优于间断给药。诺氟沙星或甲氧苄氨嘧啶/磺胺甲恶唑可以选择性清除肠道细菌, 但不能延长患者的生存率。但一项包含五项肝硬化消化道出血研究的 Meta 分析则显示预防性使用抗生素组较对照组延长生存期约 9.1%。

一组来自于法国的研究报道使用抗生素预防感染可减少静脉曲张破裂出血的住院患者病死率, 从 20 年前的 43% 下降至 15%。

选择性肠道清除细菌的药物容易形成耐药菌丛, 从而引起二重感染, 但是幸运地是引起感染的对喹诺酮类耐药的细菌通常对头孢噻肟敏感。一项单中心研究显示高危患者多年常规使用选择性肠道清除细菌的药物导致感染菌株的改变, 使革兰氏阳性菌替代革兰氏阴性菌成为肠道内的优势菌群, 所以选择性肠道清除细菌的药物在高危患者中使用时需要谨慎。有 SBP 病史及腹水低蛋白浓度的患者使用诺氟沙星或甲氧苄氨嘧啶/磺胺甲恶唑有较好的性价比。

一项关于低蛋白腹水($\leq 1 \text{ g/dL}$)或高胆红素($> 2.5 \text{ mg/dL}$)的患者随机接受持续的诺氟沙星或仅住院期间使用诺氟沙星治疗的研究, 结果证实前者可减少 SBP 发生。但有出现高危耐药菌群的风险。另一项更近期的患者腹水蛋白 $< 1.5 \text{ g/dL}$ 并至少具有以下一项: 血肌酐 $\geq 1.2 \text{ mg/dL}$ 、血尿素氮 $\geq 25 \text{ mg/dL}$ 、血钠 $\leq 130 \text{ mEq/L}$ 或 Child-Pugh ≥ 9 分并血清胆红素 $\geq 3 \text{ mg/dL}$ 进行的每天使用诺氟沙星与安慰剂比较的随机临床研究显示, 治疗组能够预防 SBP、肝肾综合征并且有生存获益。基于已知可利用的资料, 满足上述标准的患者应持续诺氟沙星(或甲氧苄氨嘧啶/磺胺甲恶唑)治疗。

一项报道指出移植后“长期使用环丙沙星抗感染”是导致继发性真菌感染的因素之一。但至今尚无等待肝移植患者比较预防性使用肠道选择性清除细菌的抗生素与安慰剂随机实验的报道, 所以尚无数据支持在无 SBP 情况下预防性使用抗生素。


依据对照实验的结果, 食管胃底静脉曲张硬化治疗后预防使用胃肠外抗生素是不被批准的。活动性出血才是引发感染的高危因素, 而不是硬化治疗。静脉曲张套扎治疗已大部替代硬化治疗, 套扎治疗更无需使用抗生素预防感染。

(收稿时间: 2010-09-12)

510080 广州, 中山大学附属第一医院医学影像科介入放射专科

原文摘译自 Runyon BA, management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology*, 49(6):2087-2107

更新

作者: [Bruce A. Runyon](#), [罗炳棋](#), [范文哲](#)
作者单位: [中山大学附属第一医院医学影像科介入放射专科, 广州, 510080](#)
刊名: [影像诊断与介入放射学](#) 
英文刊名: [DIAGNOSTIC IMAGING & INTERVENTIONAL RADIOLOGY](#)
年, 卷(期): 2010, 19(6)

本文读者也读过(8条)

1. [丁晓东](#), [范建高](#). [DING Xiao-dong, FAN Jian-gao 美国肝病学会成人肝硬化腹水诊疗指南\(2009版\)](#) [期刊论文]-[肝脏](#)2009, 14(3)
2. [刘建军](#), [智红](#), [闫晓英](#) [对2009年《美国成人肝硬化腹水诊疗指南》的几点评介](#) [期刊论文]-[中西医结合肝病杂志](#) 2010, 20(4)
3. [李光明](#), [范建高](#). [LI Guang-ming, FAN Jian-gao 2010年欧洲肝病学会肝硬化腹水、自发性细菌性腹膜炎、肝肾综合征指南解读](#) [期刊论文]-[中国医学前沿杂志\(电子版\)](#) 2011, 03(1)
4. [丁晓东](#), [范建高](#) [美国肝病学会成人肝硬化腹水诊疗指南\(2009版\)](#) [会议论文]-2009
5. [慕海莲](#), [高建飞](#) [前列腺地尔在肝硬化顽固性腹水治疗中对肾脏血流动力学的影响](#) [期刊论文]-[实用临床医药杂志](#) 2010, 14(19)
6. [汤勃](#), [陈玉琪](#), [王慧芬](#). [TANG Bo, CHEN Yu-qi, WANG Hui-fen 肝衰竭和失代偿期肝硬化患者肠外营养新理念](#) [期刊论文]-[传染病信息](#) 2010, 23(2)
7. [刘晓红](#). [LIU Xiao-hong 美国肝病学会关于“肝硬化腹水伴自发性细菌性腹膜炎”的实践指南](#) [期刊论文]-[中国实用内科杂志](#) 2007, 27(8)
8. [金生](#) [2007年美国肝病学会肝硬化食管胃底静脉曲张及出血诊疗指南介绍](#) [期刊论文]-[实用肝脏病杂志](#) 2008, 11(2)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_yxzdyjrfsx201006013.aspx