

肝硬化腹水诊治中的争议问题

▲上海长征医院消化内科 谢渭芬 曾欣

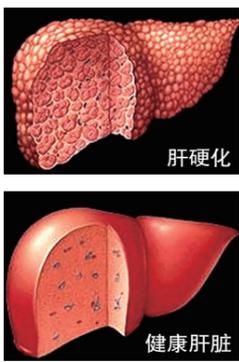


谢渭芬 教授

腹水作为肝硬化最常见的临床表现之一，提示肝硬化进入失代偿期，是肝硬化预后不良的重要指标。据统计，出现腹水的肝硬化患者5年病死率高达44%。腹水处理一直是肝硬化诊治过程中的难点和重点。

近年来，美国腹水俱乐部、欧洲肝病学会等均发表了一系列关于腹水的相关指南，在肝硬化腹水患者的利尿方案、大量放腹水、补充蛋白质的价值等方面形成共识，但仍有部分争议问题尚未完全解决。

上海长征医院消化内科谢渭芬教授等通过总结有关肝硬化腹水治疗的最新研究并结合我国具体国情，对肝硬化腹水处理中的补钠限钠、利尿剂利尿剂的使用等争议性问题给出了推荐意见。（临床肝胆病杂志.2014,30:601）



补钠和限钠 限钠需适度 补钠一般不可取

争议问题

关于是否应该限钠，长期以来争论不休。支持限钠者认为，钠水滞留是腹水形成的病理生理基础，限钠有利于改善血钠滞留，促进腹水消退；反对者认为限钠并不能延长患者的生存期，反而会进一步加重多数患者已有的食欲减退，可能增加低钠血症的发生率。因此，肝硬化腹水不仅不必限制钠的摄入，甚至应该适当补钠。

临床推荐

限钠治疗能改善约10%~20%患者的水钠滞留状态，减少腹水复发风险，因此各种腹水治疗指南或共识均将适度限盐作为腹水治疗的一线方案。但有研究指出，120 mmol/d 和 50 mmol/d 限钠方案对肝硬化腹水的疗效并无差异，当饮食钠进一步限至 22 mmol/d 时，营养不良的潜在风险升高，利尿剂诱发的肾功能损害、低钠血症明显增加，因此，过度限钠并不可取。

目前推荐适度限钠（80~120 mmol/d 钠 或 4.6~6.9 g/d 盐）并配合利尿剂治疗。普通中国人每天不加盐饮食的含钠量约 40~50 mmol（相当于钠 1 g 或盐 2.5 g），因此，每日钠摄入量相当于食盐 2 g 或酱油 10~15 ml。

争议问题

利尿剂作为肝硬化腹水的一线治疗方案已成为各方共识。临床常用的利尿剂包括呋塞米和螺内酯。但肝硬化初始治疗选择单用螺内酯还是与呋塞米联合用药存在争议。

临床推荐

过去轻中度肝硬化腹水多采用螺内酯单药治疗，联合用药主要用于难治性及复发性腹水。不过近年来多项研究表明，大部分腹水患者最终都需联合用药，早期采用呋塞米和螺内酯联合用药利尿更快，疗效更佳，更少导致高钾血症，故目前指南推荐轻中度肝硬化腹水患者也可直接采用联合治疗。

利尿剂 早期联合用药利尿更快

分流术 合理选择适应证

争议问题

经颈静脉肝内门体分流术（TIPS）可有效降低门静脉压力、促进尿钠排泄、改善肾功能、促进腹水回吸收，主要用于肝硬化难治性腹水的治疗。TIPS 控腹水疗效确切，并可使利尿剂抵抗性腹水转变为利尿剂敏感性腹水。但 TIPS 是否能改善患者生存时间长期以来存在争议。

临床推荐

目前，共有 5 项随机对照研究及多项 Meta 分析均认为 TIPS 控制腹水效果良好，但会显著增加肝性脑病，特别是中重度肝性脑病发生率。对于 TIPS 能否改善生存率，各项研究结果差异较大。可能与上述研究选择的适应证人群不一致有关。因此，合理选择 TIPS 适应证非常重要。目前，TIPS 不适用于严重肝功能失代偿、合并活动性感染、器质性肾病或严重心肺疾病患者。

利尿剂 严重肝硬化低钠血症患者中可谨慎应用

争议问题

利尿剂曾被认为是肝硬化腹水治疗的新希望。早期有研究发现托伐普坦、沙他普坦等利尿剂可改善患者的腹水和低钠血症，减少大量穿刺放腹水次数，提高生活质量。

但近期多项研究表明，利尿剂虽可有效促进水排泄并提高血钠水平，但不良反应明显多于利尿剂且无法改善肝硬化既有的病理生理基础，因而治疗作用难以持续，不能改善患者远期生存率。由于多囊肾患者长期服用托伐普坦可出现明显肝损害，因而 2013 年 5 月美国食品药品监督管理局已禁止该药用于肝病者。

临床推荐

考虑到目前尚缺乏有效治疗严重低钠血症的药物，而我国尚未明确禁止其使用。因而对于有诱因的严重肝硬化低钠血症，仍可考虑在密切关注肝功能状况下短期使用，一旦低钠血症纠正，应立即换用其他治疗方法。

争议问题

白蛋白是最为常用的大量放腹水后的扩容剂，并且是迄今为止疗效及安全性最佳的扩容剂。虽然其来源困难，但是它在肝硬化腹水治疗中的重要地位尚不能动摇。

各指南均指出，一次性放腹水 >5 L 后易引起腹腔穿刺术后循环衰竭，应适当补充白蛋白以减少肾损害和低钠血症的发生。但一次性放腹水 <5 L 时是否需要补充胶体扩容存在争议。

临床推荐

大量放腹水后补充白蛋白能否降低患者病死率、延长生存期尚无定论。欧洲学者认为放腹水 <5 L 时无需补充白蛋白。但我国肝硬化住院患者多数病情较重，一次性放腹水较少 >5 L，这些患者是否需要补充白蛋白还需进一步研究。大量放腹水后补充白蛋白的剂量为 5~10 g/L，但也有研究认为补充白蛋白 4 g/L 与 8 g/L 腹水无明显差别，再加之白蛋白来源困难，价格昂贵，因而有必要探讨大量放腹水后补充白蛋白的最适剂量。

补充胶体 白蛋白地位稳固 但最适剂量尚需研究

最新研究

重复非侵入性肝纤维化检查可有效预测慢丙肝患者预后

法国 Vergniol J 等研究表明，重复非侵入性肝纤维化检查对慢丙肝患者预后具有很强的预测价值，应定期为患者行这类检查以帮助判断预后。（Hepatology.2014,60:65-76）

随着无创肝纤维化检测技术的发展，肝活检尤其是重复肝活检将可能被逐渐取代，然而，尚无研究证实重复非侵入性肝纤维化检查对慢丙肝患者的长期预测价值。该研究纳入 1000~1500

d 内 1025 例曾两次行肝脏硬度扫描的丙肝患者，并对其进行随访观察，中位随访时间为 38 个月。评估肝脏硬度测量（LSM）、谷草转氨酶与血小板比值（APRI）及纤维化 4

后的影响。随访期间，35 例患者死亡，7 例患者行肝移植术。比较三种方法的预测准确性发现，LSM 与 FIB-4 预测无统计学差异，而 FIB-4 较 APRI 可以更准确判断预后。在纳入 LSM 变量的多

因素分析中，基线（bLSM）、ΔLSM（ΔLSM）及持续病毒学应答（SVR）均可独立预测总体生存。且 bLSM < 7 kPa、SVR 或 bLSM 在 7~14 kPa 间但 LSM 无增加趋势时，患者预后最佳；基线 LSM 在 7~14 kPa 且呈增

加趋势或 bLSM > 14 kPa 但呈下降趋势时患者预后次之；bLSM > 14 kPa 且患者呈上升趋势时，患者预后最差。此外，基线和 ΔFIB-4 在一些亚组中也具有指示预后的价值。