



用户名:

密码:

[登入](#) [注册](#)

▶ J Hepatol (中文版)

- 主委提示
- 学会活动
- ▶ 专家观点
- ▶ 国际学术动态
- ▶ 热点综述
- ▶ 热门话题
- ▶ 临床研究
- ▶ 流行病学
- ▶ 基础研究
- ▶ 研究快报
- ▶ 学术争鸣
- ▶ 新思维/好idea
- ▶ 好文推荐/奇文共析
- ▶ 指南讨论
- 学组镜像
  - 病毒性肝炎学组
  - 脂肪肝酒精性肝病
  - 肝衰竭及人工肝
  - 肝纤维化学组
  - 肝癌学组
  - 药物性肝病学组
- ▶ 病例报告
- ▶ 药物不良反应
- ▶ 会议精选
- 新书预告与推荐
- ▶ 基础医学与临床
- ▶ 继续教育
- ▶ 诊疗指南
- ▶ 专家会诊
- ▶ 基层声音
- 重点学科介绍
- 国外学会介绍

首页 -> [临床研究](#) -> 血管活性药物在肝肾综合征中的应用进展

## 血管活性药物在肝肾综合征中的应用进展

郑颖颖 徐小元

【关键词】 肝肾综合征; 治疗学; 血管收缩药

Progression on the use of vasoactive agents in the treatment of hepatorenal syndrome  
ZHENG Ying-ying, XU Xiao-yuan.

【Key words】 Hepatorenal syndrome; Therapeutics; Vasoconstrictor agents

【First author's address】 Department of Infectious Diseases, the First Hospital  
Affiliated to Peking University, Beijing 100034, China

Corresponding author: XU Xiao-yuan, Email: [yangpi@public3.bta.net.cn](mailto:yangpi@public3.bta.net.cn)

肝肾综合征(hepatorenal syndrome, HRS)是发生在肝硬化腹水患者中一种潜在的可逆性并发症,也可发生在急性肝功能衰竭或酒精性肝炎患者中。主要特征为肾功能受损,血流动力学明显改变,交感神经和肾素-血管紧张素系统过度活化。临床上分为两型: I型HRS和II型HRS。I型为快速进行性肾功能下降,定义为最初2周内血清肌酐倍增到 $221\mu\text{mol/L}$ 以上或最初24 h肌酐清除率下降50%到 $<0.33\text{ ml/s}$ ,平均生存期仅14 d,常见于急性肝功能衰竭或酒精性肝炎患者及肝硬化基础上发生急性失代偿患者; II型进展相对缓慢,未达到I型HRS的诊断标准,平均生存期6个月,病死率较I型低,多发生在肝硬化难治性腹水患者[1]。虽然肝移植是治疗HRS的惟一确定有效的方法,但由于I型HRS患者生存期短、费用高及肝源缺乏等原因,在临床实际应用中受限。近年来,随着国内外学者对HRS发病机制的深入研究,在内科治疗上取得了一定进展,尤其是血管收缩药治疗成为肝移植前的有效过度治疗。

### 一、HRS发病机制的研究进展

HRS主要的病理生理特点是内脏小动脉的扩张和全身动脉低血压、肾脏血管强烈收缩、肾脏血流量(renal plasma flow, RPF)下降和肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)降低。具体致病机制有下列观点。

1. 动脉扩张学说:肝硬化时,肝内血管床阻力增加,门静脉高压,局部舒血管物质增加,缩血管物质相对不足,引起内脏动脉广泛舒张,进而动脉血压和系统血管阻力下降,有效动脉血容量不足。机体通过多种代偿性机制来纠正这种血流动力学异常,如通过压力感受器和容量感受器反射性激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统、交感神经系统和抗利尿激素,释放缩血管物质和神经体液因子收缩血管,且在肾脏尤为明显。疾病进展为肝硬化终末期时,这一代偿机制完全失效,肝功能极度恶化,有效动脉内血容量和动脉血压进一步下降,体循环中缩血管活性物质极度升高导致肾脏血管收缩,肾脏血流量减少,肾功能恶化,最终GFR降低,水钠潴留[2]。

此外,肾脏局部缩血管物质合成增加,如半胱氨酰白三烯、血栓素A<sub>2</sub>、F<sub>2</sub>-异构前列腺素、内皮素-1,而舒血管物质相对不足,加重肾血管收缩,GFR明显下降。这些血管活性物质具体的病理生理机制及其与神经体液的共同作用机制还有待深入研究[3]。

2. 心脏功能不全:肝硬化存在潜在的心肌损害,可致心脏功能不全,引起肝硬化心肌病。Krag等[4]在对24例肝硬化腹水患者研究中发现:肝硬化腹水患者发生HRS前,心输出量已明显降低,并伴有血浆肾素升高、尿钠排泄降低,肾功能损害较重,推测心输出量下降可能在HRS的发病机制中发挥一定作用,提高患者的心输出量也是HRS成功治疗的关键。肝硬化心肌病可以造成心肌受损、心肌肥大,心腔增大,心肌对应急压力的反应降低,心脏舒张功能和收缩功能下降,影响心输出量。此外,肝硬化脓毒血症、代谢产物、感染等都可能作用于心脏,影响心脏输出功能[5]。目前研究结果表明,心输出量下降多见于I型HRS患者。

3. “二次打击”学说:肝功能障碍、肝窦性门静脉高压导致内脏血管扩张是肝肾综合征的基础,为“第一次打击”。各种导致有效动脉血容量减少或肾血管收缩的因素,如大量放腹水、过度利尿、消化道出血、自发性细菌性腹膜炎(spontaneous bacterial peritonitis, SBP)、肾毒性药物等均可促进或加剧HRS的发生,为“第二次打击”。

HRS可能由多因素共同作用引起,且对于I型和II型HRS的发病机制是否一致等问题仍需不断的探索研究,为HRS临床治疗提供理论基础。

### 二、血管活性药物在HRS中的应用

传统内科治疗中应用的舒血管药物(多巴胺、山莨菪碱等)并未取得肯定疗效。近年来,由于研究者对HRS发病机制认识的不断加深,故在药物治疗上有了新的发展,缩血管药物代替多巴胺等成为临床

搜索

Copyright 2008

中华医学会肝病学会

保留一切版权



沪ICP备05007189号

上海翼多信息咨询有限公司

提供技术支持

内科治疗HRS的研究热点。

### (一) 缩血管药物

这类药物主要通过收缩已显著扩张的内脏动脉血管床,改善血液动力循环,增加外周动脉阻力,可抑制内源性血管收缩系统的作用,从而增加肾血流量和GFR。目前研究最多的药物主要有垂体后叶素类似物(如特利加压素)、 $\alpha$ -肾上腺素能受体激动剂(如去甲肾上腺素和米多君)和生长抑素类似物(如奥曲肽)。此外,多个临床研究结果提示白蛋白可增强缩血管药物的治疗效果。

1. 特利加压素(terlipressin): 该药是加压素的衍生物,作用于血管平滑肌细胞上的VI血管加压素受体,缩血管作用选择性强,使内脏血流向体循环,血压升高,进而使肾灌注增加,内源性缩血管系统活性下降,肾血流量和GFR增加。一项大样本多中心随机对照研究结果显示:特利加压素联合白蛋白输注可以显著提高治疗成功率,是安慰剂联合白蛋白输注治疗的2倍,肌酐水平下降幅度、HRS明显逆转的效果都好于安慰剂组,而且没有增加不良反应的发生率[6]。这与另外一项大样本多中心随机对照研究报道结果一致[7];均提示:特利加压素联合白蛋白治疗I型HRS是有效和安全的;停用特利加压素后,HRS复发少见;即使停药后复发者,再次用药依然有效;该药作用时间长,不良反应少,缺血性疾病发生率低;治疗有效的患者比治疗无效的患者短期生存率明显提高;延长HRS患者的生存时间;改善肝移植前肾功能,可能降低移植后并发症的发生率和病死率。

此外,还应注意肝功能衰竭并发HRS患者,其预后特别差,多数在未进行肝移植前就死亡,血管收缩药物联合白蛋白输注可缓解病情,延长患者的生存时间。但急性肝功能衰竭患者,要谨慎使用血管收缩药物,以免因脑血流量增加而加重脑水肿[8]。

目前关于特利加压素的临床研究都是在I型HRS患者中进行的。关于缩血管药物治疗II型HRS效果的研究报道较少,对于其最终临床结局的影响尚无充分的证据支持。

2007年美国肝病研究学会和2010年欧洲肝病学会的肝硬化腹水指南中,推荐的药物剂量基本一致,特利加压素的起始剂量为每4~6 h用0.5~1.0 mg,一般在使用的第二周HRS病情就会逆转;如果没有好转,剂量可以增加至每4~6 h用2 mg,疗程为14d左右。白蛋白用量约为20~40 g/d,部分研究者根据中心静脉压的高低,决定白蛋白的使用剂量,以避免引起液体超负荷[1,9]。

2. 去甲肾上腺素(noradrenaline): 该药为 $\alpha$ -受体激动剂,对动静脉均有收缩作用。在与特利加压素治疗HRS的比较性观察研究中,Sharma等[10]认为去甲肾上腺素治疗I型HRS患者,与特利加压素一样是安全有效的,而且去甲肾上腺素更廉价。去甲肾上腺素在临床的实用性上仍有待大规模临床随机对照试验进一步证实。

3. 奥曲肽(octreotide)和米多君(midodrine): 奥曲肽是人工合成的八肽生长抑素类似物,选择性地作用于内脏血管平滑肌,具有血管收缩作用,能够抑制某些舒血管物质(如胰高糖素、P物质、钙调素基因相关肽等)的活性,减少内脏高动力循环,降低门静脉高压,进而增加外周血管阻力,改善有效循环血容量的相对不足。米多君是一种口服 $\alpha$ -受体肾上腺素能激动剂,对未合并HRS的肝硬化腹水患者有改善全身血流动力学、肾灌注和肾功能的作用。奥曲肽和米多君单独治疗HRS的效果不好,二者联合加白蛋白输注治疗可以逆转HRS患者病情。Skagen等[11]联合应用奥曲肽、米多君和白蛋白输注治疗I型和II型HRS患者,能明显改善患者肾功能(肌酐清除率、肾血浆流量、GFR及尿钠排泄量),提高短期生存率。

2009年美国肝病研究学会新版成人肝硬化腹水治疗中推荐米多君联合奥曲肽及白蛋白输注,用于治疗I型HRS[12]。

### (二) 肾血管扩张剂和其他药物

多巴胺和米索前列醇因其临床效果不好,已不再推荐使用。乙酰半胱氨酸、K阿片样激动剂、内皮素-1受体拮抗剂、白三烯等药物的确切疗效尚不清楚。

### 三、缩血管活性药物治疗应答预测因子

尽管有很多证据支持缩血管药物联合白蛋白输注能够明显改善I型HRS的肾功能,延长生存期,提高肝移植后的生存率。但仍有一部分患者对此治疗无应答。研究者试图寻找适合缩血管药物治疗的HRS患者的临床特征。Nazar等[13]发现I型HRS患者基线血清胆红素 $< 171\mu\text{mol/L}$ 和治疗3 d时平均动脉压上升 $\geq 5\text{ mmHg}$ 是两个独立的缩血管药物治疗应答预测因子(应答标准为治疗结束时血清肌酐 $< 132.6\mu\text{mol/L}$ )。Sharma等[10]也通过多变量分析认为,血清肌酐清除率、平均动脉压、血清肾素活性、基线肌酐水平与治疗第4天肌酐水平差值的4倍[(baseline creatinine- creatinine at day 4)  $\times 4$ , DCD4]是缩血管药物治疗应答的独立预测因子。虽然这些预测因子的临床实用性还有待证明,但可以看出在肝功能、肾功能及外周循环系统情况较好的情况下,采用缩血管药物的治疗效果更好,因此,建议进行早期治疗。

### 四、HRS的预防

HRS一旦发生,病情严重,治疗困难,病死率高,因此,早期预防就成为重点,但目前关于HRS预防的研究仍然较少。

1. 亚临床HRS: 对于晚期肝硬化患者,在血清肌酐、尿素氮升高之前(即临床诊断为HRS之前),就已经存在GFR和肾血流量的下降,称为亚临床HRS。目前国内外有报道彩色多普勒超声可以早期观察到肾血流动力学障碍,识别亚临床HRS,避免发展到HRS[14]。

2. 避免肾功能衰竭的诱因: 如过度使用利尿剂、大量放腹水、SBP或其他部位的感染、上消化道出血等。(1) 避免过度使用利尿剂或大量放腹水: 肝硬化腹水的治疗为严格限钠饮食和谨慎使用利尿剂,但近年研究发现肝硬化腹水患者低钠血症较为常见,有效循环血容量减少,加重或诱发HRS的发生。因此,建议血钠降低的肝硬化腹水患者谨慎使用利尿剂,同时不限钠饮食;而对血钠基本正常者应先适当限钠饮食,但也要谨慎使用利尿剂[15]。对于顽固性肝硬化腹水患者,推荐连续大量放腹水时,应考虑每抽取1 L腹水输注白蛋白6~8 g,可以降低HRS的发生。大量放腹水后患者应接受最低剂量的利尿剂治疗,以预防腹水重新积聚。(2) SBP: 肝硬化腹水患者容易发生细菌感染,特别是SBP。研究认为肝硬化腹水早期可考虑预防性使用抗菌素,适量补充白蛋白,有助于预防SBP的发生,减少HRS的诱因[16]。对于已经发生SBP的患者,静脉输注白蛋白可以使患者动脉血管收缩,动脉压升高,改善肾功能,减少HRS的发生率和病死率。

### 五、结束语



综上所述,肝移植是HRS患者治疗的金标准,而血管收缩药治疗可以为肝移植提供桥梁作用,使肾功能发生逆转或减少并发症,增加患者肝移植的机会。同时,HRS患者是发生在严重肝病基础上的,因此,早期预防也是肝硬化患者成功治疗的关键。

#### 参 考 文 献

- [1] Salerno F, Gerbes A, Ginès P, et al. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut*, 2007, 56: 1310-1318.
- [2] Møller S, Henriksen JH. Cardiovascular complications of cirrhosis. *Gut*, 2008, 57: 268-278.
- [3] Abraldes JG, Iwakiri Y, Loureiro-Silva M, et al. Mild increases in portal pressure upregulate vascular endothelial growth factor and endothelial nitric oxide synthase in the intestinal microcirculatory bed, leading to a hyperdynamic state. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2006, 290: G980-987.
- [4] Krag A, Bendtsen F, Henriksen JH, et al. Low cardiac output predicts development of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis and ascites. *Gut*, 2010, 59: 105-110.
- [5] Soriano G, Castellote J, Alvarez C, et al. Secondary bacterial peritonitis in cirrhosis: a retrospective study of clinical and analytical characteristics, diagnosis and management. *J Hepatol*, 2010, 52: 39-44.
- [6] Sanyal AJ, Boyer T, Garcia-Tsao G, et al. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. *Gastroenterology*, 2008, 134: 1360-1368.
- [7] Martín-Llahí M, Pépin 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.
- [8] Liver Failure and Artificial Liver Group, Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association; Severe Liver Diseases and Artificial Liver Group, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Diagnostic and treatment guidelines for liver failure. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi*, 2006, 14: 643-646. (in Chinese)  
中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊疗指南. *中华肝脏病杂志*, 2006, 14: 643-646.
- [9] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol*, 2010, 53: 397-417.
- [10] Sharma P, Kumar A, Shrama BC, et al. An open label, pilot, randomized controlled trial of noradrenaline versus terlipressin in the treatment of type 1 hepatorenal syndrome and predictors of response. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103: 1689-1697.
- [11] Skagen C, Einstein M, Lucey MR, et al. Combination treatment with octreotide, midodrine, and albumin improves survival in patients with type 1 and type 2 hepatorenal syndrome. *J Clin Gastroenterol*, 2009, 43: 680-685.
- [12] Runyon BA; AASLD Practice Guidelines Committee. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology*, 2009, 49: 2087-2107.
- [13] Nazar A, Pereira GH, Guevara M, et al. Predictors of response to therapy with terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology*, 2010, 51: 219-226.
- [14] Qi ZQ, Lü CY, Hao DJ. Diagnostic value of preclinical hepatorenal syndrome with color doppler ultrasonography. *Zhongguo Chaoshengyixue Zazhi*, 2010, 26: 1109-1111. (in Chinese)  
齐铮琴, 吕春艳, 郝殿进. 彩色多普勒超声检测亚临床HRS的临床价值. *中国超声医学杂志*, 2010, 26: 1109-1111.
- [15] Liu JJ. Sodium restriction or supplement on cirrhotic patients with ascites. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi*, 2009, 17: 317. (in Chinese)  
刘建军. 如何理解肝硬化腹水患者限钠与补钠问题. *中华肝脏病杂志*, 2009, 17: 317.
- [16] Fernández J, Navasa M, Planas R, et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology*, 2007, 133: 818-824.

(收稿日期: 2010-12-21)

(本文编辑: 朱红梅)