

## EASL 临床实践指南：失代偿期肝硬化的管理

### 欧洲肝脏研究学会

#### 目录

1. 摘要	(3)
2. 前言	(3)
3. 指南制定的过程	(4)
4. 失代偿期肝硬化的病理生理学	(4)
5. 失代偿期肝硬化的管理	(6)
6. 抑制病因对失代偿期肝硬化结果的影响	(6)
7. 针对关键致病事件对预防肝硬化进展的影响	(6)
8. 失代偿期肝硬化具体并发症的管理	(8)
8.1. 腹水	(8)
8.2. 无并发症腹水	(8)
8.3. 顽固性腹水	(14)
8.4. 肝性胸水	(19)
9. 低钠血症	(21)
9.1. 定义和病理生理学	(21)
9.2. 低钠血症的治疗	(21)
9.3. Vaptans	(21)
10. 胃肠道出血	(22)
10.1. 病理生理学	(22)
10.2. 胃食管静脉曲张和曲张静脉出血的自然史	(23)
10.3. 曲张静脉出血的治疗和预防	(23)
10.4. 门脉高压性胃病和肠病	(29)
10.5. 胃静脉曲张	(30)
11. 细菌感染	(31)

11.1. 自发性细菌性腹膜炎	-----	-(31)
11.2. 非 SBP 感染	-----	-(39)
12. 肾损伤	-----	-(41)
12.1. 肝肾综合征	-----	-(47)
13. 慢加急性肝功能衰竭	-----	-(52)
14. 肾上腺功能相对不全	-----	-(59)
15. 心肺并发症	-----	-(60)
15.1. 肝硬化心肌病	-----	-(60)
16. 肝肺综合征	-----	-(64)
16.1. 门肺高压	-----	-(70)
17. 结论	-----	-(73)
18. 利益冲突	-----	-(74)
19. 致谢	-----	-(74)
20. 参考文献	-----	-(74)

译者注：

本稿全文翻译自欧洲肝脏研究学会官方期刊 *Journal of Hepatology* 2018 年在线发表的预发行版本 “EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis”。由于之前对 2008、2012 年 AASLD, 2010 年 EASL 肝硬化指南均进行了全文翻译, 本着学习的目的, 对这一最新 EASL 指南再次进行翻译。在临床工作之余, 1 个多月完成译后 8 万余字的指南, 另外, 科室冷芳主治医师对文末参考文献排版也提供了帮助, 在此致谢!

江西省景德镇市第三人民医院消化内科 杨力

---

\*临床实践指南专家组; Paolo Angeli (主席), Mauro Bernardi(理事会代表), Cándid Villanueva, Claire Francoz, Rajeshwar P. Mookerjee, Jonel Trebicka, Aleksander Krag, Wim Laleman, Pere Gines.

# EASL 临床实践指南：失代偿期肝硬化的管理

## 欧洲肝脏研究学会

### 摘要

肝硬化自然史其特征是从无症状的代偿期过渡到失代偿期，以出现明显的临床症状为标志，最常见的是腹水、出血、肝性脑病和黄疸。下面的临床实践指南（CPGs）是管理失代偿期肝硬化第 1 个 CPGs。在此背景下，专家小组强调在尽可能早的阶段对不同程度肝病进行病因治疗的重要性，并拓展其工作至欧洲肝脏研究学会指南尚未包括的所有肝硬化并发症；即腹水、顽固性腹水、低钠血症、胃肠道出血、细菌感染、急性肾损伤、肝肾综合征、慢加急性肝功能衰竭、肾上腺功能相对不全、肝硬化心肌病、肝肺综合征和门肺高压。专家小组制订这些 CPGs 的证据来自 PubMed 和 Cochrane 数据库，通过检索提供失代偿期肝硬化管理的最新指导，其目的是改善临床实践。

### 前言

当欧洲肝脏研究学会(EASL)理事会提名的专家小组开始工作以更新腹水、自发性细菌性腹膜炎（SBP）和肝肾综合征（HRS）临床实践指南（CPGs）时<sup>1</sup>，显然，必须涵盖失代偿期肝硬化的所有其它并发症，在这一框架内，寻求失代偿期肝硬化的正式定义。肝硬化自然史其特征是从寂静、无症状病程逐渐至门静脉压力升高以及肝功能恶化，进而产生临床症状。在疾病无症状时期，通常称之为代偿期肝硬化，患者可有较好的生活质量，并可在几年内进展而不被发现。失代偿其标志是出现明显的临床症状，最常见的是腹水、出血、肝性脑病和黄疸，紧随这些之后，疾病常较为快速的进展直至死亡或肝移植（LT），疾病的这一时期称为“失代偿期肝硬化”<sup>2</sup>。失代偿期肝硬化可因其它并发症如再出血、急性肾损伤（AKI）、有/无 HRS、肝肺综合征(HPS)、门肺高压(PPHT)、肝硬化心肌病（CCM）以及细菌感染而加速进展。实际上，在任何阶段出现细菌感染以及肝癌均可加速疾病的进程，特别是在失代偿期肝硬化中<sup>3</sup>。定义潜在的治疗范畴，并强调在尽可能早的阶段对不同程度肝病进行病因治疗的重要性，专家小组决定拓展其工作至所有那些 EASL 指南尚未涵盖的肝硬化并发症，即胃肠道（GI）出血、细菌感染、SBP、慢加急性肝功能衰竭(ACLF)、肾上腺功能不全、HPS、PPHT 和 CCM。在此情况下，由工作在 GI 出血或腹水以及腹水相关并发症领域多年的非常知名国际专家组定期提出的推荐意见，我们就必须进行处理。鉴于它们在临床实

践中的重要性，仅这些推荐意见的特定方面会被进一步提出，以尝试阐述失代偿期肝硬化患者更加综合的病理生理学和管理观点。这样，本文不再考虑对早期指南进行更新，而是作为第 1 个管理失代偿期肝硬化的临床实践指南（CPGs），其唯一的目的是改善临床实践。

## 指南制定的过程

由 EASL 理事会批准的对失代偿期肝硬化有极大兴趣的肝脏病学专家小组，在 2017 年 3 月至 2018 年 2 月撰写并讨论了这一 CPG。指南独立同行评议，该 CPG 的所有贡献者，在开始工作之前，通过 EASL 办公室提供的披露协议披露他们的利益冲突。EASL 伦理委员会审查了小组的组成架构，以消除潜在的真实或认知偏差。CPG 小组的利益冲突在本次提交中声明。这些指南的证据来自 2018 年 3 月 27 日前的 PubMed 和 Cochrane 数据库检索。表格提供了证据水平和推荐意见等级的依据（表 1）。

表 1. 证据水平与推荐意见分级

证据水平	
I	随机，对照试验
II-1	非随机的对照试验
II-2	队列与病例对照分析研究
II-3	多时间序列，大型非对照试验
III	专家的意见，描述的流行病学

推荐意见分级	
1	<b>强推荐</b> 影响推荐意见强度的因素包括证据质量，推测的患者重要结果，和费用。
2	<b>弱推荐</b> 意愿和价值观的可变性，或更多的不确定性；更可能是弱推荐，不太确定推荐；高费用和资源消耗。

## 失代偿期肝硬化的病理生理学

从无症状的代偿期肝硬化转变为失代偿期肝硬化的年发生率约为 5%-7%<sup>4</sup>。一旦发生失代偿，肝硬化即成为一种有多器官/系统功能障碍的全身性疾病<sup>5</sup>。在这一阶段，患者高度易患细菌感染，这是因为复杂的肝硬化相关免疫功能障碍，这涉及到先天和后天免疫<sup>6</sup>。相应地，有细菌感染的患者病情重，直至 ACLF，并且死亡率高<sup>6,7</sup>。由于这些因素，失代偿代表了一个预后的转折点，中位生存率从代偿期肝硬化的超过 12 年下降至失代偿期肝硬化的 2



是防止或改善每个并发症的结果；导致腹水形成的肾脏钠储留，肝性脑病的氨产物，大容量腹腔穿刺术（LVP）后有效血容量下降，或 HRS，SBP 诱导的肾功能障碍，易于发生感染患者的肠道生态失调或细菌过度生长。所有的这些策略将在 CPG 讨论，不过，失代偿期肝硬化病理生理学背景知识的改善，现在为疾病提供了更为全面治疗和预防措施的机会，实际上，除了治疗潜在的病因学因素，只要有可能，机械方法阻止关键的病理生理学机制，可预防或延迟疾病进展和并发症发生以及多器官功能障碍，从而改善患者的生存率及生活质量，减轻疾病的经济负担。

### 失代偿期肝硬化的管理

理论上，处理失代偿期肝硬化患者的策略应基于预防肝硬化进展（即进一步失代偿），而不是治疗他们已发生的并发症。失代偿期肝硬化最终治疗主要是针对肝脏内的病理改变，其目的是通过抑制炎症恢复肝脏结构的完整性，导致纤维化消退，规范门静脉与动脉循环，并使细胞数量和功能正常，但是令人遗憾的是，目前还没有这种治疗方法。几种抗纤维化或抗炎药物在慢性肝病的实验模型中显示出了希望，但尚未应用到临床实践当中<sup>13</sup>。与此同时，总体上处理失代偿期肝硬化可使用两种方法，第 1 种方法是抑制引起肝脏炎症和肝硬化发生的病因，而第 2 种方法则是针对肝硬化失代偿和进展的关键发病因素。

### 抑制病因对失代偿期肝硬化结果的影响

在治疗肝硬化中，去除导致肝损害的病因是重要的基石，对预防失代偿和改善代偿期肝硬化患者转归确切有效。然而，在失代偿期肝硬化患者中，这样做的结果却不太有效，可能取决于去除肝损害病因时肝病的实际状况，在其它的一些因素中，例如，虽然在一些失代偿期酒精性肝硬化患者中，抑制酒精消耗与肝硬化逐渐“再代偿”和较好的长期预后有关，但在其他的患者中，尽管停止了酒精摄入，酒精性肝硬化仍在进展<sup>14,15</sup>。同样，在乙型肝炎病毒（HBV）相关的肝硬化患者中，抗病毒治疗可改善部分患者预后，但并不是全部的患者<sup>16</sup>。此外，直接抗病毒治疗丙型肝炎病毒相关的失代偿期肝硬化患者，对肝功能和门静脉高压有益，并有可能改善预后，但令人遗憾的是，这些疗效并不能普及到所有的经治患者<sup>17,18</sup>。在其它病因失代偿期肝硬化中，去除负责任的因素其益处还不太清楚，或许应除外自身免疫性肝炎。

### 针对关键致病事件对预防肝硬化进展的影响

在失代偿期肝硬化患者中，几种策略被评估以预防疾病进展，包括 i) 针对微生物组异常和 BT，改善肠-肝轴；ii) 改善紊乱的循环功能；iii) 治疗炎症状态；和 iv) 针对门静脉高压。

回顾性研究和小样本病例报道显示，除肝性脑病之外，服用利福昔明还可降低几种肝硬化并发症发生风险<sup>19</sup>，但缺乏前瞻性随机双盲对照研究的资料。在失代偿期肝硬化患者中，利福昔明治疗可降低 SBP 和 HRS 风险<sup>20,21</sup>，但其使用受制于可能增加耐药菌感染风险。近期有两项随机对照试验 (RCTs)，探讨了失代偿期肝硬化患者长期使用白蛋白以改善循环和肾脏功能的潜在益处，2 篇文献均以摘要的形式发表，结果相互矛盾<sup>22,23</sup>，上述不一致的结果可能与白蛋白使用的剂量不同和/或研究人群的异质性有关，仍需要进一步研究以确定长期使用白蛋白是否在失代偿期肝硬化中有效。有趣的是，他汀类药物治疗，通过它们的多效性，显示可降低门静脉高压及改善晚期肝硬化患者的生存率<sup>24,25</sup>，但这些显著的效果还需要未来的研究进一步验证。另一个潜在的预防失代偿治疗策略可能是抗凝，实际上，在一项小样本的 RCT 中，依诺肝素使用 12 个月可安全有效地预防肝硬化 Child-Pugh 评分 7-10 患者的门静脉血栓形成 (PVT)，另外，依诺肝素显示延迟肝脏失代偿发生和改善生存率，提示 PVT 和失代偿可能与门静脉高压恶化，以及随之而来的肠粘膜屏障逐渐损害有关<sup>26</sup>。同样的，还应考虑其它两项策略，在 2010 年，一项晚期肝硬化患者的 RCT 显示，与安慰剂比较，己酮可可碱治疗显著降低肝脏相关并发症风险，预防这些并发症包括细菌感染，肾功能衰竭和肝性脑病，这可能是与己酮可可碱防止肠道 BT 和随之而来的全身炎症发生有关<sup>27</sup>。最后，一些研究显示普萘洛尔治疗不仅有效降低门静脉高压和随之而来的曲张静脉出血风险，而且降低肝硬化相关的门静脉高压其它并发症风险，如腹水、HRS、SBP 和肝性脑病<sup>28</sup>。这些效果特别是在普萘洛尔治疗门静脉压力明显降低而有应答的患者中出现，强调门静脉压力与肝硬化并发症两者间有显著相关性，然而，这些研究中大多数患者是代偿期肝硬化，因此，研究应在失代偿期肝硬化患者人群实施，目的是评估在肝硬化进展中的这些益处。

### 推荐意见

- 在失代偿期肝硬化患者中，应去除病因，特别是饮酒和 HBV 或 HCV 感染，这一策略可降低失代偿风险和提高生存率(II-2,1)。
- 针对肠-肝轴异常采用抗生素治疗（即利福昔明），改善紊乱的全身循环功能（即长期白蛋白输注），减轻炎症状态（即他汀类药物），和降低门静脉高压（即  $\beta$  受体阻滞剂），这些策略显示对降低失代偿期肝硬化患者进展有潜在的益处。然而，作为治疗方法则仍需要进一步的临床研究以明确它们的安全性和潜在的益处，目的是防止失代偿患者的肝硬化进展。

## 失代偿期肝硬化具体并发症的管理

### 腹水

腹水是肝硬化失代偿最常见的病因，代偿期肝硬化患者出现腹水的年发生率为 5%-10%<sup>29</sup>。腹水形成的主要因素是钠储留系统如肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)和交感神经系统激活，引起肾脏钠储留，由此产生的液体正平衡最终导致细胞外液体量增大。继发于内脏动脉血管扩张所致有效血容量减少是这些改变的主要决定因素<sup>8</sup>，但全身炎症诱导的肾脏功能异常也起到一定的作用，特别是在肝硬化非常晚期阶段<sup>5</sup>。门静脉高压作为扩大的细胞外液体量的区分因素也有参与<sup>30</sup>。

腹水的发生影响患者的工作和社交生活，常常导致住院，需要长期治疗，并且是出现进一步并发症如 SBP、限制性通气功能障碍或腹疝的直接原因。腹水的出现预示着预后不良，5 年生存率从代偿期肝硬化的大约 80%降到失代偿期肝硬化并腹水的大约 30%<sup>4</sup>。

### 无并发症腹水

#### 腹水患者的评估

在西方国家，肝硬化是腹水主要的病因，约占 80%。剩下的其它包括恶性肿瘤，心功能衰竭，结核，胰腺疾病，或其它少见疾病。初始患者评估应包括病史，体格检查，腹部超声，和肝肾功能、血清与尿液电解质的实验室检查，以及腹水液分析。

#### 腹水诊断

按照腹腔内液体量，将腹水分为 1-3 级<sup>31</sup>（表 2）。尽管饮食限钠及足够的利尿剂剂量，在 12 个月内腹水再发生至少 3 次定义为复发<sup>32</sup>。

表 2. 腹水分级

1 级	轻度腹水； 仅能通过超声检查检测到。
2 级	中度腹水； 表现为中等的腹部对称性扩张。
3 级	大量或严重腹水； 引起明显的腹部扩张。

所有新发的 2 或 3 级腹水患者，以及哪些因任何肝硬化并发症而住院的患者，应行诊断性腹腔穿刺术<sup>31,32</sup>。应始终评估手动或自动中性粒细胞计数，总蛋白和白蛋白浓度与腹水培养。中性粒细胞计数 >250 个细胞/ $\mu\text{l}$  (即  $250 \times 10^6/\text{L}$ ) 代表 SBP<sup>33</sup>。腹水总蛋白浓度 <1.5g/dl 通常认为是 SBP 的一个危险因素，尽管存在相互矛盾的数据<sup>33,34</sup>。腹水培养需要在床旁接种至少 10ml 腹水液至血培养瓶，以提高其敏感性<sup>35</sup>。当腹水病因不明时，计算血清-腹水白

蛋白梯度(SAAG)有价值, 当 SAAG  $\geq 1.1$  g/dl 表明门静脉高压参与了腹水形成, 其准确性约为 97%<sup>36</sup>。其它试验例如淀粉酶, 细胞学或分枝杆菌培养应根据临床表现而检测。腹水胆固醇浓度  $> 45$  mg/dl 的标本, 在腹水胆固醇测定后行细胞学和癌胚抗原测定 (CEA), 对于癌相关和非癌相关腹水的鉴别诊断是一种有成本-效益比的方法<sup>37</sup>。

### 推荐意见

- 推荐所有新发的 2 或 3 级腹水患者, 或那些因腹水加重或肝硬化任何并发症住院的患者行诊断性腹腔穿刺术(II-2;1).
- 应行中性粒细胞计数和腹水液培养(床旁接种 10ml 腹水至血培养瓶)以排除细菌性腹膜炎, 中性粒细胞计数  $> 250$  个细胞/ $\mu$ l 可诊断 SBP (II-2;1).
- 应检测腹水总蛋白浓度以鉴别发生 SBP 高风险的患者(II-2;1).
- 当腹水病因不明, 和/或疑是肝硬化以外原因时, 应计算血清-腹水白蛋白梯度(SAAG) (II-2;1).
- 应检测细胞学以鉴别良恶性腹水(II-2;1).

### 腹水患者预后

肝硬化患者腹水发生与预后不良有关, 1 年和 2 年死亡率分别为 40%与 50%<sup>1</sup>。因此, 腹水患者一般应考虑转诊行 LT。低钠血症, 低血压, 肾小球滤过率 (GFR) 和低肾钠排泄是肝硬化腹水患者死亡独立的预测因素<sup>38</sup>, 由于这些参数并未包括在 Child-Pugh 评分当中, 并且仅血肌酐 (SCr), 这一在肝硬化中高估 GFR 的指标<sup>39</sup>, 包括在终末期肝病评分模型 (MELD) 当中, 这样, 最常使用的预后评分可低估腹水患者的死亡风险, 改良 MELD 评分如 MELD-Na 和 MELD-腹水评分仅部分克服了这一局限性<sup>40</sup>。这样, 腹水患者在移植名单中可能并未获得足够优先权, 需要改进的方法以评估这些患者预后。近期提出了一种预后评分, 可识别低 MELD 评分 ( $< 18$  分) 患者高危 12 个月不良结果, 但其应用仍然有限<sup>41</sup>。

### 推荐意见

- 出现 2 或 3 级腹水的肝硬化患者生存率降低, 应考虑将 LT 作为一种潜在的治疗方案 (II-2,1).

### 无并发症腹水的处理

当腹水无感染、顽固性或 HRS 有关, 认为腹水为无并发症<sup>31,32</sup>。

1 级或轻度腹水. 没有关于 1 级腹水演变的数据, 也不清楚治疗是否会改变其自然史。

2级或中度腹水. 2级腹水的患者不需要住院, 除非有其它的并发症存在。患者有正钠平衡, 可通过减少饮食钠的摄入和使用利尿剂增加肾钠排泄来纠正。尽管直立位利于肾钠重吸收<sup>42</sup>并减弱利尿剂应答<sup>43</sup>, 但没有证据支持长时间保持仰卧位有利于腹水的治疗。

限钠: 没有证据支持在无腹水的患者中预防性限盐。饮食限钠可使约 10%的患者腹水消退<sup>44</sup>, 特别是在那些初发腹水的患者当中。临床试验比较不同饮食方案的低钠饮食联合利尿剂未呈现出明显的优势<sup>44,45</sup>。极端限钠促使利尿剂诱导的低钠血症和肾功能衰竭发生<sup>46</sup>, 此外, 甚至中度限钠如果没有规化适当的教育计划也常常致使卡路里摄入降低<sup>47</sup>, 并对营养状况产生损害。当前的方案是饮食钠仅适当限制 ( $80-120\text{ mmol/d}$ ), 主要是为了避免盐摄入过量。

### 推荐意见

- **推荐中度无并发症的腹水患者适当限制钠摄入 ( $80-120\text{ mmol/d}$ , 相当于 4.6-6.9g 盐)(I,1), 这通常相当于不添加盐的饮食, 避免预先准备的餐食。也推荐对患者进行充分的营养教育去如何管理饮食中的钠(II-2,1)。**
- **应避免饮食中钠含量太低 ( $<40\text{ mmol/d}$ ), 因为这促使利尿剂诱导的并发症发生, 并对患者的营养状况产生损害(II-2,1)。**
- **不推荐长期卧床休息, 因为没有充足的证据显示这有益于腹水的治疗(II-2,1)。**

利尿剂: 利尿剂或 LVP 对生存均无益处, 这是因为它们在病理生理学级联的下游起作用。作为症状治疗, 利尿剂诱导的负液体平衡, 在有外周水肿的患者体重下降不超过  $0.5\text{ kg/d}$ , 有外周水肿的患者不超过  $1.0\text{ kg/d}$ , 以避免血浆容量浓缩, 最终导致肾功能衰竭和低钠血症<sup>48</sup>。由于继发性醛固酮增多在肝硬化患者肾钠储留中起着举足轻重的作用<sup>49,50</sup>, 抗盐皮质激素类药物 (螺内酯, 坎利酮或 K-坎利酸盐) 在腹水的治疗中起着主要的作用<sup>50</sup>,  $400\text{ mg/d}$  是通常推荐的最大剂量<sup>31,32</sup>。抗盐皮质激素的作用机制阐释了它们的缓慢作用, 实际上, 醛固酮途径激活, 涉及到与胞质受体的相互作用, 然后细胞核受体, 在利尿效果出现之前需要被耗尽, 因此, 这些药物剂量的增加不应早于 72h。一种作用于集合管的利尿剂阿米洛利, 与抗盐皮质激素比较其疗效较差, 仅用于醛固酮拮抗剂治疗出现严重副作用的患者<sup>51</sup>。

近曲肾小管钠重吸收通过各种机制促进肾钠潴留, 如血管张力素 II 增加, 交感神经-肾上腺素能活性亢进和肾灌注减少<sup>49</sup>。由于近曲肾小管钠重吸收在腹水长期存在的患者中相对较为普遍<sup>52,53</sup>, 在这种情况下袢利尿剂有使用指征, 然而, 应该是联合抗盐皮质激素使用而不是取代抗盐皮质激素, 实际上, 尽管它们潜在的疗效, 袢利尿剂的利钠作用可由于无对抗醛固酮增多而完全弱化<sup>54</sup>。是单独抗盐皮质激素开始利尿剂治疗或者是应该联合袢利尿剂一

直争论不休，两项研究因为患者人群的不同提出了明显相互冲突的结果<sup>55,56</sup>，在这两项研究中，利尿剂方案开始是单独螺内酯或K-坎利酸盐，并逐步增加剂量(从100/200到400 mg/d)，无应答的患者再加用呋塞米，并与那些起始治疗即联合抗盐皮质激素和呋塞米(从40到160 mg/d)的相比较，在一项研究中<sup>56</sup>，两种方案的应答率，腹水动员的速度，和利尿剂诱导的并发症发生率相似，然而，由于序贯治疗需要更少的剂量调整，更适合治疗门诊的腹水患者。在另一项研究中<sup>55</sup>，联合治疗方案实现腹水动员更快，副作用更低，主要是高钾血症。这种不同的结果可能是来自患者人群的差异，在一项研究中<sup>56</sup>，首次发生腹水且肾功能较好的患者占多数，而在另一项研究中<sup>55</sup>，多数为复发的腹水且多为GFR大幅降低的患者。这样，首次发生腹水的患者可以放心地单独使用抗盐皮质激素治疗，因为他们可能出现满意的应答且副作用少。有长时间、复发腹水的患者应接受联合治疗，这有可能缩短排钠的时间并降低高钾血症的发生率<sup>1</sup>。在一项随机双盲交叉试验中，托拉塞米较呋塞米产生更多的累积24h尿液，建议对呋塞米应答弱的患者使用托拉塞米可能更为有利<sup>57</sup>。

腹水动员后，利尿剂应逐渐减至最低剂量以维持患者微量或无腹水状态，尽量减少副作用。只要有可能，应开始肝硬化的病因治疗，因为这在很多情况下易于控制腹水。

*利尿剂治疗的并发症*；肝硬化腹水患者的血液动力学状态<sup>8</sup>使得他们非常容易受到细胞外液容量快速下降的影响，这多发生在使用袢利尿剂，因此，在这种情况下常常发生肾功能衰竭<sup>48</sup>，肝性脑病也是如此，也受到肾脏氨产生增加的影响。袢利尿剂也导致钾和镁的消耗。低钠血症是肝硬化中另一种常见的利尿剂诱导的副作用，主要但也不仅限于使用袢利尿剂，由于它们抑制Na-K-Cl转运蛋白，因此生成无溶质水。血浆容量浓缩也增加精氨酸-加压素的释放，这样，使用抗盐皮质激素也可发生低钠血症，尽管很少。当血清钠浓度降低至120-125 mmol/L以下、高钾血症、特别是在肾灌注降低的患者，大多数专家同意至少应暂时撤去利尿剂。痛苦的男性乳房发育症是抗盐皮质激素诱导的最常见副作用。

肌肉痉挛会使接受利尿剂治疗的患者生活质量受到损害，白蛋白输液可缓解痉挛<sup>58</sup>。此外近期一项RCT研究显示，巴氯芬(10mg/d，每周增加10mg至30mg/d)也可安全使用<sup>59</sup>。一项RCT研究探讨有痛苦性肌肉痉挛的肝硬化患者使用奎尼丁400mg/d，使用4周，尽管较安慰剂更为有效，1/3的奎尼丁患者因腹泻需终止治疗<sup>60</sup>。由于利尿剂诱导的副作用主要在治疗的第1个月<sup>55</sup>，有必要连续检测SCr，钠和钾。评估尿钠排泄限于无应答的患者，以揭示其钠摄入过量。

## 推荐意见

- 首次发生2级腹水(中度)的患者应接受抗盐皮质激素单药治疗，起始剂量100mg/d，

如低剂量无应答，每 72h 逐步增加（100mg/次）至最大量 400mg/d (I;1).

- 抗盐皮质激素治疗无应答，定义为体重下降 $< 2\text{kg}$ /周的患者，或出现高钾血症的患者，应加用呋塞米，从 40mg/d 逐步增加至最大量 160mg/d（40mg/次）(I;1).
- 长期或复发的腹水患者应联合抗盐皮质激素和呋塞米治疗，如前面解释的那样，根据应答，依次增加剂量(I;1).
- 呋塞米应答弱的患者可使用托拉塞米(I;2).
- 推荐利尿剂治疗期间，无水肿的患者体重最大减轻 0.5kg/d，有水肿的患者体重最大减轻 1kg/d(II-2;1).
- 一旦腹水基本消退，利尿剂剂量应减至最低有效剂量(III;1).
- 第 1 周治疗期间，患者应经常进行临床和生化监测，特别是在首次治疗时(I;1).
- 有 GI 出血、肾功能损害、肝性脑病、低钠血症、血钾浓度变化的患者，在开始利尿剂治疗之前应改善这些异常 (III;1). 在这些患者中，应谨慎开始利尿剂治疗并经常进行临床和生化评估(III;1). 持续的明显肝性脑病患者一般不推荐利尿剂治疗(III;1).
- 如出现严重的低钠血症（血清钠浓度 $< 125\text{ mmol/L}$ ），AKI，肝性脑病恶化，或肌肉痉挛无力，应终止利尿剂治疗(III;1).
- 如发生严重的低钾血症（ $< 3\text{mmol/L}$ ），应停止呋塞米治疗. 如发生严重的高钾血症（ $> 6\text{mmol/L}$ ），应停止抗盐皮质激素治疗(III;1).
- 推荐肌肉痉挛患者输注白蛋白或使用巴氯芬（10mg/d，每周增加 10mg/d 至 30mg/d）(I;1).

3 级或大量腹水. LVP 是 3 级腹水患者的治疗选择。腹腔穿刺术应在严格的无菌状况下使用<sup>61</sup>，该操作局部并发症特别是出血<sup>61,62</sup>非常低，甚至是在国际标准化比值（INR） $> 1.5$  和血小板 $< 50,000/\text{ul}$ 的患者中，穿刺点微量出血在 142 次操作中也仅有 2 例次<sup>61</sup>。这样，没有数据支持预防性使用混有血小板的新鲜冷冻血浆，尽管在许多中心当凝血酶原活动度低于 40% 和血小板 $< 40,000/\text{ul}$ 时会使用。弥散性血管内凝血时应避免 LVP，其它 LVP 禁忌症如表 3 所示（表 3）。

大量放腹水进一步降低有效血容量，称为腹腔穿刺术后循环功能障碍（PPCD）<sup>63</sup>。PPCD 临床表现为肾功能衰竭、稀释性低钠血症、肝性脑病、和生存率降低<sup>63</sup>。在完成 LVP 后应扩张血浆容量以预防这一并发症。人工血浆扩张剂如右旋糖酐 70（每放 1 L 腹水补充 8g）<sup>64</sup>，或聚明胶肽（150ml/L）<sup>64</sup>，生理盐水（170ml/L）<sup>65</sup>，当放腹水 $< 5\text{ L}$ 时，仅显示与 20%

表 3. 腹腔穿刺术禁忌症

- 
- 不合作的患者
  - 在建议的穿刺点有腹部皮肤感染
  - 妊娠
  - 严重的凝血功能障碍（纤维蛋白溶解加速或弥漫性血管内凝血）
  - 重度肠扩张
- 

白蛋白（8g/L）相似的疗效<sup>64</sup>。然而，由于潜在的朊病毒传播风险以及葡萄糖载体发生严重过敏反应和肾衰竭的风险，聚明胶肽在许多国家不再使用。一项包括随机试验的荟萃分析显示，白蛋白优于其它任何血浆扩张剂或血管收缩药物，这不仅是在预防 PPCD，还在其临床结果如低钠血症和死亡率方面<sup>66</sup>。而且，LVP 后输注白蛋白较低廉的血浆容量扩张剂如聚明胶肽更有成本-效益比，白蛋白肝脏相关并发症和 30 天住院费用更低<sup>67</sup>。3 级腹水患者 LVP 联合输注白蛋白较利尿剂更为安全有效<sup>68,69</sup>。然而，LVP 并不能改变导致腹水形成的潜在病理生理学异常，这样，LVP 治疗的患者需要利尿剂治疗以预防腹水再发<sup>70</sup>。

#### 推荐意见

- LVP 是大量腹水（3 级腹水）患者的一线治疗方法，应一次全部放去腹水(I;1).
- LVP 随后使用血浆容量扩张剂，以预防 PPCD (I;1).
- LVP 放腹水 >5L 的患者，应输注白蛋白（8g/L;每放 1L 腹水补充 8g）扩张血浆容量，这是因为白蛋白较其它血浆扩张剂更为有效，后者在这种情况下不推荐使用(I;1).
- LVP 放腹水 <5L 的患者，发生 PPCD 的风险较低，然而，因为对替代的血浆扩张剂使用的担心，一般认为这些患者仍应输注白蛋白 (III;1).
- LVP 之后，患者有必要接受最低剂量的利尿剂治疗，以预防腹水再发(I;1).
- 需要时，AKI 或 SBP 患者也可行 LVP (III;1).

#### 腹水患者的药物禁忌

由于非甾体类抗炎药抑制肾前列腺素合成，故不应用于肝硬化腹水患者，这是因为患者舒张血管的前列腺素合成增加可抵消血管紧张素 II 的肾血管收缩作用，实际上，使用此类药物可导致急性肾功能衰竭、低钠血症和利尿剂抵抗<sup>71</sup>。看起来，环氧化酶-2 的选择性抑制剂并不损害腹水患者的肾功能和利尿剂应答<sup>72</sup>，然而，尚不清楚在需要镇痛时这些药物是否可以安全地用于临床实践。腹水患者对内源性腺苷的肾血管收缩作用也特别敏感，并且双噻

达莫可诱导肾灌注明显减少<sup>73</sup>。

维持肝硬化腹水患者充足的动脉压是通过激活内源性血管收缩系统来保证，这样，应避免使用血管紧张素转换酶抑制剂<sup>74</sup>、血管紧张素 II 受体拮抗剂和 $\alpha_1$ -肾上腺素能阻滞剂<sup>75</sup>，这是因为它们可诱导动脉低血压和肾损害。由于肾毒性发生率较高，除特殊情况（稍后讨论）外，应避免使用氨基糖苷类药物治疗细菌感染<sup>76</sup>。尽管肾功能正常的肝硬化腹水不是造影剂诱导的肾功能衰竭的危险因素<sup>77</sup>，但有肾损害的患者不能排除有这种可能，这些患者可采用预防措施如使用生理盐水进行血浆容量扩张<sup>78</sup>。

### 推荐意见

- 因为有发生进一步的钠潴留、低钠血症和 AKI 的高危风险，腹水患者不应使用非甾体类抗炎药物(II-2;1).
- 因为增加肾损害风险，腹水患者一般不应使用血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂或 $\alpha_1$  肾上腺受体阻滞剂 (II-2;1).
- 因为增加 AKI 风险，不鼓励使用氨基糖苷类药物，仅用于其它抗生素无法治疗的严重细菌感染患者(II-2;1).
- 肾功能正常的腹水患者，使用造影剂并不增加肾损害风险(II-2)。有肾功能衰竭的患者数据还不足，尽管如此，仍应谨慎使用造影剂，并推荐使用预防肾损害的措施(III;1).

### 顽固性腹水

#### 顽固性腹水的评估

按照国际腹水俱乐部的标准，顽固性腹水定义为“腹水不能被动员或早期复发（即 LVP 后），不能通过药物治疗得到满意的预防”<sup>31,32</sup>。顽固性腹水的诊断标准见表 4。顽固性腹水的预后差，中位生存时间约为 6 个月<sup>79</sup>。因此，假如顽固性腹水的患者尚未考虑 LT，他/她应立即转诊至肝移植中心。常用的预后评分潜在地低估了死亡风险，如前所述也适用于顽固性腹水的患者<sup>80</sup>。

### 推荐意见

- 顽固性腹水的诊断依靠评估腹水对利尿剂和限盐的应答，这种评估应在确定患者对治疗的依从性之后，在无相关并发症如出血或感染的稳定患者中进行(III;1).
- 顽固性腹水患者应行 LT 评估(III;1).

表 4 肝硬化顽固性腹水的定义与诊断

定义	
利尿剂抵抗性腹水	由于对限钠和利尿剂治疗无应答，腹水不能被动员或早期复发而不能被预防。
利尿剂难治性腹水	由于发生利尿剂诱导的并发症，妨碍有效的利尿剂剂量使用，腹水不能被动员或早期复发而不能被预防。
诊断标准	
疗程；	患者必需强化利尿剂治疗（安体舒通 400mg/d 和速尿 160mg/d）至少 1 周，并且 < 90mmol/d 的限制钠盐饮食。
无应答；	平均体重减少 < 0.8 kg 超过 4 天，并且尿钠排出 < 钠的摄入。
早期腹水复发；	首次动员 4 周内再发 2 或 3 级腹水。
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 > 100% 至 > 2 mg/dL (177umol/L). 利尿剂诱导的低钠血症定义为血清钠下降 > 10mmol/L 至血清钠 < 125mmol/L. 利尿剂诱导的低或高钾血症定义为尽管采取了适当的措施，血钾 < 3 mmol/L 或者 > 6mmol/L. 无效肌肉痉挛

### 顽固性腹水的处理

大容量腹腔穿刺术. 一般认为 LVP 是顽固性腹水安全有效的治疗方法<sup>31,35</sup>，应联合输注白蛋白以预防 PPCD。

顽固性腹水患者利尿剂治疗. 一旦确定为顽固性腹水，应终止利尿剂治疗。仅在利尿剂治疗尿钠排泄 > 30mmol/d，可以耐受时考虑维持利尿剂治疗<sup>31</sup>。

顽固性腹水非选择性 β-受体阻滞剂治疗. 腹水患者使用非选择性 β-受体阻滞剂(NSBBs)尚有争议，特别是在那些有顽固性腹水而又专注于 GI 出血的部分患者。

经颈静脉肝内门体分流术. 经颈静脉肝内门体分流术(TIPS)通过将血流从肝内门静脉分支分流至肝静脉，降低门静脉压力。其置入在短期内加重外周动脉血管扩张，但是，在 4-6 周内可出现有效血容量和肾功能改善，最终导致肾钠排泄增加<sup>81-85</sup>。TIPS 诱导的排钠可由于高龄和 TIPS 术前 GFR 降低而延迟<sup>84</sup>，并可被肾内疾病而阻止<sup>86</sup>。TIPS 也可对氮平衡、营养<sup>87</sup>和生活质量<sup>88</sup>产生有益的影响。裸支架 TIPS 置入术后主要的并发症是高达 50% 的患者出现肝性脑病<sup>89,90</sup>，这一并发症的发生率在使用 8mm 聚四氟乙烯 (PTFE) 覆膜支架可显著

降至 18%<sup>91</sup>，近期一项比较 8mm 与 10mm 支架的随机试验进一步证实了这个结果<sup>92</sup>。值得注意的是，这一有益的疗效优于未扩张至 8mm 的更粗的支架，实际上，已有研究表明，未扩张的 10mm 支架在 1-6 周内会顺应性扩张到几乎完全直径大小<sup>93</sup>。必须强调的是，这些研究中 TIPS 置入的适应症是预防和治疗复发出血，这可能会限制这些结果在顽固性腹水患者中的实用性。裸支架 TIPS 相关的功能障碍即高达 80% 的患者可出现支架内血栓形成和狭窄<sup>89</sup>。聚四氟乙烯（PTFE）覆膜支架则可明显降低这一并发症的发生<sup>94</sup>。

*对照研究与荟萃分析*：裸支架 TIPS 在顽固性或复发性腹水患者中的临床疗效，已有 6 项前瞻性 RCTs 研究评估<sup>95-100</sup>，主要特点报道见下（表 5）。基于这些 RCTs 研究，有 7 项荟萃分析<sup>101-107</sup>，最终的信息可以概括如下；i) TIPS 控制腹水优于 LVP，和 ii) TIPS 的肝性脑病发病率高。然而，生存率方面获得不一致的结果。一项研究报告，由于 TIPS 主要在 Child-Pugh C 级患者中的有害影响，LVP 生存率更好<sup>96</sup>。而有两项研究报告两者无差异<sup>95,100</sup>。另两项研究报告 TIPS 生存率更好<sup>97,99</sup>。而在剩下的一项研究中<sup>98</sup>，虽然未发现生存优势，但多因素分析显示 TIPS 与无肝移植生存率独立相关。包括当时可利用的 5 项研究在内的四项荟萃分析中，TIPS 没有出现生存优势。然而，在排除 1 项离群试验之后<sup>96</sup>，TIPS 可见死亡率下降的趋势<sup>104</sup>，这项试验<sup>96</sup>也被排除在仅有的一项就个体患者的荟萃分析之外，并发现无肝移植生存率增加<sup>107</sup>。最后，包括所有 6 项试验的两项荟萃分析<sup>102,103</sup>，提供了截然不同的结果。有 1 项研究发现无肝移植生存率改善<sup>107</sup>，而在另一项研究中 TIPS 的生存优势却仅限于复发性腹水的患者<sup>102</sup>。

可用于评估聚四氟乙烯（PTFE）覆膜支架 TIPS 的研究较少。2 项回顾性研究<sup>108,109</sup>报道在顽固性腹水患者中，与裸支架比较，覆膜支架控制腹水以及 1 年<sup>108</sup>或 2 年<sup>109</sup>生存率更好。一项单中心病例对照倾向评分分析报道，在顽固性腹水患者中，与系列腹腔穿刺术比较，TIPS 有生存益处<sup>110</sup>。近期的一项 RCT 研究，在复发性腹水患者中比较覆膜 TIPS 与 LVP，发现覆膜 TIPS 治疗的患者 1 年无肝移植生存率更好，肝性脑病的发生无显著增加<sup>111</sup>。这样，目前可利用的数据表明，在复发性腹水患者中，与 LVP 比较，TIPS 改善生存率，但在那些顽固性腹水患者当中 TIPS 并未显示出此优势。

细心选择患者对于最大限度发挥 TIPS 的有益作用也至关重要，因为 TIPS 对于非常晚期的肝硬化患者甚至有害，例如那些属于 Child-Pugh C 级的患者<sup>96</sup>。在 7 项 RCTs 研究中 TIPS 治疗主要排除标准报道见表 5。一项基于 SCr、INR、血胆红素和肝硬化病因的评分系统被提出，用于预测 TIPS 治疗的顽固性腹水生存率<sup>112</sup>。另一个简单的生存率预测方法建议接受 TIPS 治疗的顽固性腹水患者联合使用血胆红素浓度和血小板计数<sup>113</sup>。似乎影响死亡率

表 5：肝硬化顽固性或复发性腹水患者比较裸支架 TIPS 与 LVP 的 6 篇随机对照试验的特征和结果

参考	顽固性/ 复发性 腹水	排除标准	例数		腹水改善%		肝性脑病%		生存率%	
			TIPS	LVP	TIPS	LVP	TIPS	LVP	TIPS	LVP
Lebrec 等 1995	100/0	年龄 >70 岁；严重的肝外疾病；HCC；肺动脉高压；HE；细菌感染；重症酒精性肝炎；门静脉或肝静脉阻塞或血栓形成；胆道阻塞；肝动脉阻塞；血肌酐 >1.7 mg/dl.	13	12	38	0	15	6	29	60
Rössle 等 2000	55/45	HE ≥2 级；血胆红素 >5.0 mg/dl；血肌酐 >3.0 mg/dl；门静脉血栓形成；肝性胸水；晚期癌症；LVP 失败（LVP 腹水持续存在，或需要 LVP >1 次/周）	29	31	84	43	23	13	58	32
Ginès 等 2002 <sup>[90]</sup>	100/0	年龄 <18 岁或 >75 岁；血胆红素 >10mg/dl；凝血酶原时间 <40%(INR 2.5)；血小板 <40,000/mm <sup>3</sup> ；血肌酐 >3.0 mg/dl；HCC；完全门静脉血栓形成；心或肺功能衰竭；器质性肾功能衰竭；细菌感染；慢性 HE.	35	35	51	17	60	34	26	30
Sanya 等 2003 <sup>[100]</sup>	100/0	肝硬化以外的腹水原因；晚期肝衰竭（血胆红素 >5mg/dl，PT INR >2）；有可能限制预期寿命到 1 年的不可治愈的癌症或非肝脏疾病；充血性心力衰竭；急性肾功能衰竭；肾实质疾病；门静脉血栓形成；细菌感染；HE ≥2 级；明显的酒精性肝炎；HCC；随机分配的 6 周内胃肠道出血.	52	57	58	16	38	21	35	33
Salerno 等 2004 <sup>[99]</sup>	68/32	年龄 >72 岁；复发 HE ≥2 级；血胆红素 >5mg/dl 血肌酐 >3.0 mg/dl；Child-Pugh 评分 >11；完全门静脉血栓形成；HCC；随机分配的 15 天内胃肠道出血；严重心或肺功能障碍；细菌感染；SAAG 梯度 <11 g/L.	33	33	79	42	61	39	59	29
Narahara 等 2011 <sup>[97]</sup>	100/0	年龄 >70 岁；慢性 HE；HCC 和其它恶性肿瘤；完全门静脉血栓形成伴海绵状变性；细菌感染；严重的心或肺疾病；器质性肾脏疾病.	30	30	87	30	20	5	20	5

的另一个因素是临床中心实施 TIPS 操作的数量，因为在每年实施 ≥20 例 TIPS 的医院，住院死亡风险更低<sup>114</sup>。

其它治疗. 基于报道的排除标准（表 5），相当一部分顽固性腹水患者不适合接受 TIPS 治疗，

这样，有必要寻求替代的治疗。

**药物治疗.** 治疗旨在改善循环和肾功能。  $\alpha$ 1-肾上腺能受体激动剂米多君显示可改善肝硬化无并发症腹水患者的全身和肾脏血液动力学<sup>115</sup>。一项小样本 RCT 研究，比较在利尿剂基础上加用米多君(7.5 mg t.i.d)与利尿剂单药治疗顽固性或复发性腹水患者，疗程 6 个月，仅在第 3 个月观察到控制腹水上短暂的有益效果<sup>116</sup>。使用特利加压素，一种作用顽固性腹水患者内脏循环区域，主要是血管收缩作用的加压素类似物，仅在急性研究中被评估，在一项研究中<sup>117</sup>，当联合外源性心房利钠因子时，特利加压素（1-2mg iv，按照体重）仅增加肾钠排出。另一项研究<sup>118</sup>，特利加压素 2mg 增加 GFR、肾血浆流量和肾钠排出，然而，这项研究仅包括 8 例顽固性腹水患者。延长特利加压素治疗是否可使顽固性腹水患者临床相关的肾功能和钠排出改善尚不清楚。

$\alpha$ 2-肾上腺能受体激动剂可乐定，一种交感神经药物，一项大样本前瞻性 RCT 研究，分析可乐定在肝硬化腹水患者中抑制 RAAS 活性和改善利尿剂应答的作用，结果显示在利尿剂基础上加用可乐定治疗 3 个月，60%的患者对利尿剂产生应答，而单用利尿剂则无应答，这一效应与 RAAS 和交感神经系统活性显著降低有关，令人感兴趣的是，可乐定的这种有利影响可以通过 G 蛋白变异基因型(GNB3 C825T)和肾上腺能受体(ADRA2C Del 322–325)多态性，以及基线时去甲肾上腺素水平来预测<sup>119</sup>。小规模或初步研究评估了米多君联合可乐定<sup>120</sup>，米多君联合加压素 V-2 受体拮抗剂托伐普（tolvaptan）<sup>121</sup>，米多君联合奥曲肽与白蛋白<sup>122</sup>在顽固性和复发性腹水患者中的疗效，取得了一些有希望的结果，但仍需要充分有力的 RCTs 研究进一步证实。近期一项 RCT 研究<sup>123</sup>，在利尿剂基础上加用米多君(5.0 mg tid)和利福昔明 (550 mg bid)治疗 12 周，并与单独利尿剂治疗比较，在 12 周后，联合治疗组有 80%的患者是生存率有明显改善的完全应答者，但由于研究设计的弱点，这些结果并不确定，还需要进一步研究调查。

**Alfapump®.** 自动低流量腹水泵系统（Alfapump®）是由皮下植入电池供电的可编程泵组成，它连接到从腹腔转移腹水到膀胱的导管，从而将腹水由尿液排出。该设备有监控泵功能的内部传感器。在两项有关安全性和有效性的多中心研究中<sup>124,125</sup>，Alfapump®使得晚期肝硬化顽固性腹水患者腹腔穿刺的次数和放取腹水的量显著减少，然而，约 1/3<sup>124</sup>到 1/2<sup>125</sup>的患者出现与设备直接相关的不良反应。在一项顽固性腹水患者的多中心 RCT 研究中，Alfapump®使每月 LVP 穿刺中位数减少 85%，如通过手握力量和体重指数评估，并显著改善生活质量和营养指数，但是 Alfapump®对生存率并无影响，并有明显较高的严重不良事件发生率(85.2%vs.45.2%)，主要以 AKI 为代表<sup>126</sup>。这样，尽管 Alfapump®有效的减少顽固性腹水患

者腹腔穿刺需求，但除了设备相关的不良事件，实际上，其频繁的副作用需要密切监测。应当指出的是，评估 10 例携带 Alfapump®的肝硬化顽固性腹水患者的肾脏与循环功能，显示在 6 个月内 GFR 显著下降，血浆肾素活性和去甲肾上腺素浓度明显增加<sup>127</sup>，这可能代表了 7 例患者经历 18 次 AKI 发作的病理生理学背景。

### 推荐意见

- 推荐重复 LVP+白蛋白（8 g/L）作为顽固性腹水的一线治疗(I;1).
- 顽固性腹水的患者，如利尿剂治疗钠排出<30 mmol/d，应终止利尿剂治疗(III;1).
- 尽管顽固性腹水使用非选择性β受体阻滞剂（NSBBs）尚存有争议，但在严重或顽固性腹水的患者仍需谨慎，应避免使用大剂量 NSBBs（即 普萘洛尔>80 mg/d）(II-2;1)。目前不推荐使用卡维地洛(I;2).
- 顽固性或复发性腹水患者(I;1)，或那些腹腔穿刺无效（如由于包裹性腹水存在）的患者，应评估经颈静脉肝内门体分流术（TIPS）治疗(III;1).
- 推荐复发性腹水患者行 TIPS 治疗(I;1)，因为可改善生存率(I;1)。并推荐顽固性腹水患者行 TIPS 治疗，因为可使腹水控制得到改善(I;1).
- 推荐患者使用小口径聚四氟乙烯（PTFE）覆膜支架，以降低 TIPS 功能障碍和肝性脑病风险(I;1).
- TIPS 治疗后应继续利尿剂和限盐，直至腹水消退(II-2;1)，并临床密切随访(III,1).
- 仔细筛选行选择性 TIPS 治疗的患者至关重要，正如实施这一操作的临床中心的经验一样，不推荐 TIPS 用于血清胆红素>3 mg/dl 和血小板计数低于 75×10<sup>9</sup>/L、现阶段肝性脑病 2 级或慢性肝性脑病、伴随活动性感染、进行性肾功能衰竭、心脏严重收缩或舒张功能障碍，或肺动脉高压的患者(III,1).
- 目前不推荐在利尿剂治疗中加用可乐定或米多君(III,1).
- 不适合 TIPS 的顽固性腹水患者，建议在有经验的临床中心实施自动低流量腹水泵（Alfapump®）植入，然而，由于包括肾功能障碍在内的不良事件风险高以及技术上的困难，必须密切监测患者(I;2).

### 肝性胸水

肝性胸水是指在无心脏、肺和胸膜疾病的情况下，漏出液积聚在失代偿期肝硬化患者的胸膜腔。其形成是继发于小的膈肌缺损，缺损更常见于右侧，由于吸气引起的胸内负压，腹水通过该缺损进入胸膜腔。肝性胸水可导致呼吸衰竭，且可并发自发性细菌感染（脓胸），

它的出现预后也不良。肝性胸水患者的中位生存率时间约为 8-12 个月<sup>128,129</sup>，值得注意的是，最常见的预后评分如 Child-Pugh 和 MELD，似乎低估了这种不良结果<sup>128</sup>。

#### 肝性胸水的诊断

一旦确定胸腔积液，通过标准的临床方法应排除心肺和原发性胸膜疾病。需行诊断性胸腔穿刺术以排除细菌感染。其诊断依赖于与腹水一样的标准。无并发症肝性胸水的胸腔积液蛋白含量低，且血清-胸水白蛋白梯度 $>1.1$  g/dl<sup>128</sup>。

膈肌缺损的存在与程度可间接通过放射性同位素技术，或直接通过磁共振成像或彩色多普勒超声检查<sup>130,131</sup>。

#### 肝性胸水的治疗

如前所述，一线治疗依赖于利尿剂和/或 LVP 对于腹水的治疗，然而，尽管成功治疗腹水，但胸腔积液仍然持续存在并不少见（顽固性胸水），需要治疗性胸腔穿刺术以缓解呼吸困难，但在顽固性肝性胸水中的疗效较为短暂，并且需要反复的胸腔穿刺术，这增加诸如气胸，胸膜或软组织感染和出血等并发症风险<sup>132</sup>，这些并发症的频繁发生也阻碍了长期胸膜腔引流的使用，后者由于液体丢失也可出现肾功能障碍<sup>133</sup>。

无论何种指征与可能的情况下，LT 是顽固性肝性胸水患者最好的治疗方案，顽固性肝性胸水似乎不会对移植的结果产生不利影响<sup>134,135</sup>。TIPS 已被有效地用作顽固性肝性胸水患者的明确治疗或行肝移植的桥梁，其总体结果似乎与潜在的肝硬化严重程度有关<sup>136,137</sup>。这些结果已被最近的一项荟萃分析所证实<sup>138</sup>。

各种药物如滑石、四环素、多西环素、博来霉素和聚维酮碘诱导胸膜固定术，可用于非 TIPS 或 LT 候选的患者。近期一项荟萃分析显示胸膜固定术后总体的完全应答率达 72%，然而，与操作相关的并发症总体发生率高达 82%<sup>139</sup>。最后，使用 mersilene 网片胸腔镜修补对明确的膈肌缺损有效<sup>140</sup>，MELD 评分评估的晚期肝病与术前肾功能障碍显示对 3 个月的生存率有不利影响，令人遗憾的是，该研究无法获取明确的截止值。

#### 推荐意见

- 胸水患者应行 LT 评估(III;1).
- 诊断肝性胸水之前应排除心肺和原发性胸膜疾病(III;1)，应行诊断性胸腔穿刺术，特别是疑是胸腔积液感染时(III;1).
- 推荐利尿剂和胸腔穿刺术作为肝性胸水的一线治疗(III;1).
- 呼吸困难的患者可行治疗性胸腔穿刺术(III;1)，因并发症发生频繁，不应行长期胸膜腔引流(II-2;1).
- 在部分经选择的患者，推荐 TIPS 用于复发症状性肝性胸水(II-2;1).
- 不适合 LT 或 TIPS 的顽固性肝性胸水患者，建议行胸膜固定术，然而，该技术副作用发生频繁，限制了它在经选择的患者中应用(I;2).
- 在精心选择的患者中，建议使用膈肌缺损网片修补术治疗肝性胸水，无肾功能障碍的非

## 晚期肝硬化患者可获得最好的疗效(II-2;2).

### 低钠血症

#### 定义和病理生理学

晚期肝硬化患者常见低钠血症，并被武断地定义为血清钠浓度低于 130 mmol/L<sup>141,142</sup>，然而，按照一般患者人群中低钠血症的指南<sup>143</sup>，降低至小于 135 mmol/L 也应考虑。低钠血症的患者预后差，死亡率<sup>144,145</sup>和发病率增加，特别是神经系统并发症<sup>146,147</sup>，且 LT 后生存率下降<sup>148</sup>。在 MELD 评分中合并血清钠浓度，产生一种新的 MELD-Na 评分，较单独 MELD 提供更为准确的生存率预测<sup>149</sup>，特别是对于中等 MELD 评分值的腹水伴低钠血症患者<sup>150</sup>。肝硬化患者可发生低血容量性低钠血症和高血容量性低钠血症，高血容量性低钠血症最为常见，其特征是细胞外液容量扩张，伴有腹水和水肿。它可自发性发生，或因为过量的低渗液体（即 5%葡萄糖），或继发于肝硬化并发症，导致有效血容量突然恶化，主要驱动因素是血管加压素的非渗透性分泌过多和近端肾单位钠重吸收增加，损害自由水产生，且均为有效血容量不足所引起。与高血容量性低钠血症相反，低血容量性低钠血症的特征是通常缺乏腹水和水肿，常由于利尿剂过度治疗，引起延长的负钠平衡，伴有明显细胞外液丢失。

#### 低钠血症的治疗

通常认为当血清钠低于 130 mmol/L，应治疗低钠血症，尽管血清钠处于何种水平应开始治疗还没有良好的证据。低血容量性低钠血症需要使用盐溶液进行血浆容量扩张，并纠正致病因素。治疗高血容量性低钠血症需要达到负水平平衡。非渗透性液体限制有助于预防血清钠水平的进一步下降，但在改善血钠方面很少有效。失代偿期肝硬化患者使用高渗氯化钠可改善血钠，但增加容量负荷并使腹水和水肿恶化，因此，它应该仅限于严重的症状性低钠血症，后者定义为有危及生命的表现：心肺呼吸窘迫、异常和深度嗜睡、癫痫发作和昏迷，这些在肝硬化患者中并不常发生，此外，预计将在几天内接受肝移植手术的严重低钠血症患者，也可考虑使用高渗氯化钠。在这些情况下，低钠血症不能完全快速地纠正，以避免在晚期肝硬化中增加中央脑桥脱髓鞘病变的风险<sup>143</sup>。实践中，在起始快速纠正，旨在减轻临床症状（在第 1 个小时 5 mmol/L）之后，血清钠浓度每天增加不应超过 8 mmol/L<sup>143</sup>。输注白蛋白显示改善血清钠浓度，但仍需要更多的信息<sup>151</sup>。

#### Vaptans

Vaptans 是收集管主细胞精氨酸-加压素 V2 受体的选择性拮抗剂，可增强无溶质水排泄<sup>152</sup>。实际上，这些药物在加压素水平高的状况下可有效改善血清钠浓度，如抗利尿激素分泌不当综合征(SIADH)和心功能衰竭<sup>152</sup>。有几项研究评估了肝硬化腹水低钠血症患者使用 Vaptans 的疗效，托伐普坦 (tolvaptan)，satavaptan 和利伐普坦 (lixivaptan) 可使尿量、无溶质水排泄增加，以及 45%–82%患者改善低钠血症<sup>153-155</sup>。在另一项研究中，等待 OLT 的终末期肝病者，短期 1-4 天静脉注射考尼伐坦 (conivaptan) 也有效的增加血清钠浓度<sup>156</sup>。

然而，Vaptans 的安全性也仅仅是建立在持续 1 周到 1 个月的短期治疗之上，当在利尿剂基础上长期使用 satavaptan 时，尽血清钠浓度及腹水的控制得当改善，但有报道与常规药物治疗比较，与大多数已知肝硬化并发症相关的全因死亡率更高<sup>157,158</sup>。此外，近期的一项研究，在现实生活中对托伐普坦（tolvaptan）治疗肝硬化严重高血容量性低钠血症（血清钠 $\leq 125$  mmol/L）患者的疗效产生了怀疑<sup>159</sup>。现在，美国 FDA 已批准考尼伐坦（conivaptan）和托伐普坦（tolvaptan），但在欧洲仅托伐普坦（tolvaptan）被 EMA 批准用于治疗严重高血容量性低钠血症（血清钠 $\leq 125$  mmol/L），EMA 予以托伐普坦（tolvaptan）唯一的适应症是 SIADH，而 FDA 也包括心功能衰竭和肝硬化。然而，在一项双盲安慰剂对照试验中，3 例托伐普坦（tolvaptan）治疗的常染色体显性多囊肾病患者发生严重的肝损伤<sup>160</sup>，导致 FDA 认为该药不应用于有潜在肝脏疾病的患者。

### 推荐意见

- 肝硬化患者发生低钠血症（血清钠浓度 $< 130$  mmol/L）的预后不良，死亡率和发病率增加，这些患者应行 LT 评估(II-2;1).
- 低血容量性低钠血症的治疗，推荐去除病因和给予生理盐水(III;1).
- 高容量性低钠血症的治疗，推荐限制液体为 1000 ml/d，可预防血钠水平进一步降低(III;1).
- 高容量性低钠血症的治疗中，使用高渗盐水应仅限于极少数出现危及生命并发症的患者，预期数天内行 LT 的严重低钠血症患者也可考虑使用高渗盐水。一旦症状得到缓解，应缓慢纠正血钠浓度（每天 $\leq 8$  mmol/L），以避免不可逆的神经系统后遗症如渗透性脱髓鞘(II-3;1).
- 建议高容量性低钠血症可输注白蛋白，但支持其使用的数据非常有限(II-3;2).
- 目前，vaptans 的使用仅限于对照临床研究中(III;1).

## 胃肠道出血

### 病理生理学

由于曲张静脉壁张力过度导致破裂，发生静脉曲张出血(VH)。曲张静脉壁张力是血管壁固有的特性，以抵抗曲张静脉跨壁压引起的膨胀力，而曲张静脉跨壁压则取决于门静脉压力与血管的大小。围绕曲张静脉的支持组织可抵消静脉曲张压力和大小的增加，以防止壁的破裂<sup>161</sup>。一旦曲张静脉壁发生破裂，出血量与跨壁压（主要取决于门静脉压力）、血管壁破裂的区域和血液粘度和/或止血变化有关<sup>161</sup>。所有这些因素都可受到治疗的影响，药物治疗与门静脉系统衍生的手术可降低门静脉（和曲张静脉）的压力。内镜治疗和其他物理方法，如球囊填塞或可扩张支架，仅通过阻断血流进入曲张静脉和封闭血管壁而起作用。门静脉压力是决定曲张静脉破裂和出血发作严重程度的关键因素<sup>161</sup>。在急性出血期间，因为不同的因素如过度输血或从肠道吸收血液，门静脉压力可以升高，这可能在控制出血失败和/或促使再出血中起作用。门静脉压力通常由肝静脉压力梯度(HVPG)来评估。

## 胃食管静脉曲张和曲张静脉出血的自然史

门静脉高压患者所有上 GI 出血事件中 70%的病因是静脉曲张出血 (VH)，VH 仍是肝硬化患者最严重和最直接危及生命的并发症之一，并是腹水之后第 2 个最常见的失代偿事件<sup>162,163</sup>。失代偿患者具有“临床显著门静脉高压 (CSPH)”，因此出现胃食管静脉曲张的风险高。事实上，仅 42%的 Child A 级、72%的 Child B/C 级患者有胃食管静脉曲张<sup>164</sup>。当发生失代偿时，既往内镜无静脉曲张的患者，由于门静脉高压加重和肝功能障碍而有静脉曲张发生风险，应重复行内镜检查。在那些筛查中无静脉曲张的患者，“起始”静脉曲张年发生率为 7%-8%<sup>165,166</sup>。由于门静脉高压加重和肝功能障碍，失代偿患者静脉曲张年发生率相对更高。Child B/C 级肝硬化患者从小的静脉曲张到大的静脉曲张 1 年和 3 年进展率分别为 22%和 55%，特别是病因为酒精性和/或首次内镜时存在红色条纹征时，而在没有这些危险因素的患者则分别为 2%和 16%<sup>165,166</sup>。前瞻性研究一致证实 VH 的风险与静脉曲张大小有关，总体估计为每年 5%-15%<sup>166-170</sup>。这一风险因肝功能障碍的严重程度 (Child B/C 级) 和/或静脉曲张存在红色条纹征而进一步扩大，这样，不仅是中/大静脉曲张 (即内镜检查充气时静脉曲张不塌陷)，而且小的静脉曲张伴红色征或为 Child C 级应考虑为“高危”静脉曲张。尽管治疗后会有所改善，每次 VH 发作总体死亡率在 6 周仍保持在 15%-25%左右，与那些作为一个孤立的失代偿事件 (5 年为 20%) 出现 VH 的患者比较，除了有其它失代偿事件 (5 年超过 80%) 还出现 VH 的患者，此种风险会更高<sup>170,171</sup>。当 VH 是与 AKI 有关和/或伴随有细菌感染时，死亡风险特别高<sup>172</sup>。如无二级预防，大约 60%-70%的患者会再发出血，通常在出血后的 1-2 年内<sup>173</sup>。尽管越来越多的努力以非侵入性检测胃食管静脉曲张的存在，但这些努力很大程度上仍仅限于代偿期肝硬化<sup>167</sup>。考虑到失代偿期肝硬化中“高危静脉曲张”患病率高，应行食管胃十二指肠镜 (EGD) 以检查是否有静脉曲张、大小以及存在红色条纹征<sup>168,169</sup>。

### 推荐意见

- 由于风险高，出现失代偿的患者应行食管胃十二指肠镜 (EGD) 检查，以筛查食管胃静脉曲张，除非既往已诊断和治疗过(II-2;1)。
- 如行 EGD，则应报告是否有静脉曲张、大小和红色条纹征(II-2;1)。
- 经 EGD 筛查无静脉曲张的患者，如病因继续存在和/或失代偿状态持续，应每年重复 EGD 筛查，其他患者筛查时间可以延长，但确切的间隔时间尚不清楚，还需要更多的数据支持(III;2)。

### 静脉曲张出血的治疗和预防

考虑到失代偿期肝硬化患者发生 VH 的死亡风险高，在失代偿期肝硬化患者中应积极实施适当治疗 VH 和预防再出血及死亡的策略。应当指出的是，鉴于这些 CPGs 的重点，目前的推荐意见主要集中在失代偿患者。

## 一级和二级预防失代偿患者 VH

Baveno VI<sup>168</sup> 和美国肝病研究学会 (AASLD)<sup>169</sup> 指南主要推荐 NSBBs 用于一级预防有高危曲张静脉的肝硬化患者 VH, 并结合内镜套扎术(EBL)用于 VH 的二级预防。NSBBs 与 EBL 显示在预防高危曲张静脉患者首次出血上疗效相似, 治疗方法的选择取决于诸如患者的偏好、禁忌症或不良事件等因素。尽管在数字上 EBL 诱导的副作用少, 但 EBL 相关溃疡出血导致更为严重和潜在危及生命的并发症, 此外, EBL 对门静脉高压没有影响, 这样, 它不降低/预防其它的并发症, 且需要内镜监测以检查曲张静脉复发, 支持总体上主要偏好 NSBBs<sup>174,175</sup>。对于预防再出血(二级预防), 推荐 NSBBs+EBL 联合治疗, 因为与单独 NSBBs 或 EBL 治疗相比较, 联合治疗显著降低再出血可能。NSBBs 是联合治疗的基石, 因为一项荟萃分析显示在 EBL 基础上加用 NSBBs (±硝酸盐) 改善生存率, 而在 NSBBs (±硝酸盐) 基础上加用 EBL 对死亡率无影响<sup>176</sup>。近期 RCTs 研究表明, 在高危情况下根据 HVPG 对 NSBBs 应答来指导治疗有价值<sup>91,177</sup>, HVPG 指导治疗可以改善目前 NSBBs 联合 EBL 一线治疗所取得的结果<sup>91</sup>, 并可获得与覆膜 TIPS 相似的生存率, 后者是预防出血最为有效的治疗措施<sup>177</sup>。因此, 有可能的话应使用 HVPG 指导治疗, 然而, 这种方法有相关缺点如侵入性和可利用性有限, 因此, 不能被广泛地推荐。NSBBs 如普萘洛尔和纳多洛尔对门脉高压起作用, 这是由于非选择性β受体阻滞剂减少心输出量和内脏血流量, 而对α-1 肾上腺素能受体无拮抗作用, 导致内脏血管收缩, 从而降低门静脉压力及其相应的并发症, 尽管如此, NSBBs 的血液动力学应答率并不太大, 根据荟萃分析<sup>178,179</sup> 大约为 46% 的患者。这样, 就支持对新型治疗方案的全面搜索, 卡维地洛, 一种具有内在抗α-1 受体活性的 NSBB, 与传统的 NSBBs 比较, 降低门静脉压力幅度更大, 因此成为一种有价值的选择<sup>180</sup>, 其对α-1 受体的有益作用降低了门静脉-侧支循环阻力和肝内阻力, 然而, 这是以对全身动脉压力更巨大的影响为代价, 特别是在失代偿的患者。到目前为止, 提到的所有推荐意见其问题在于, 它们是基于高质量的 RCTs, 并通常排除了非常晚期的肝硬化患者, 而近年来在晚期患者 NSBBs 的使用和安全性方面引起了重大争议, 特别是在那些顽固性腹水和/或 SBP 患者中。讨论由 Clichy 小组发起<sup>181</sup>, 报道 NSBB 治疗的顽固性腹水患者生存率差, PPCD 风险增加, 这些发现其机制被认为与进一步诱导全身动脉低血压和心脏储备耗尽有关, 考虑到进行性高动力循环通常与终末期疾病相关, 结果, 末端器官灌注变得至关重要并引起许多并发症, 如 HRS。因此, 提出了“窗口假说”, 建议顽固性腹水作为一个紧要的关口, 此时 NSBBs 的保护作用可能停止, 并可能开始产生有害的影响<sup>182</sup>。然而, 这种假设受到反对报道的挑战, 表明甚至在失代偿患者 NSBBs 也有保护作用<sup>183-186</sup>。用作说明地, 近期一项对 3 篇 RCT 研究的事后分析, 报道 vaptans 和 NSBBs 共同用于腹水患者, 显示 NSBBs 并不增加死亡率<sup>183</sup>, 反而, 在随访期间, 29% 的起始 NSBB 使用患者停用 NSBBs, 诱发了死亡率以及静脉曲张出血、细菌感染和/或 HRS 发生明显升高<sup>183</sup>。NSBBs 的非血液动力学影响, 如肠黏膜通透性、炎症和 BT 降低, 被认为有助于产生有益的效果,

特别是在晚期患者<sup>187-189</sup>。未来的研究（理想的 RCTs）应阐明 NSBBs 是否会对一些晚期肝硬化患者有害，以及在这样的阶段最佳药物时间表。同时，可以对剂量、NSBB 类型和滴定进行一些考虑<sup>168,184,185,190</sup>，首先，根据一项丹麦的研究表明 NSBBs 的剂量作为潜在的决定因素，在经受 SBP 后，与大剂量比较，低剂量普萘洛尔(<160 mg/d)降低死亡率<sup>184,190</sup>。第二，不是所有的 NSBBs 都是等效的，卡维地洛显示额外的舒张血管抗 $\alpha$ -1 肾上腺素能活性，在失代偿患者可能有害，因为它更可能引起全身血液动力学抑制效应，最好避免使用或非常密切的监测<sup>185</sup>。第三，NSBBs 滴定到目标心率 50–55 bpm 的概念在失代偿患者中可能会受到挑战，因为肝病进展的同时，高动力状态也类似地演变，这可能会导致治疗最脆弱的患者，自相矛盾的使用更大、且潜在危险的剂量，因此，NSBBs 的使用应基于顽固性腹水伴全身循环功能障碍患者的关键风险/益处评估<sup>168,191</sup>。参数如严重低钠血症<sup>191</sup>，低的平均动脉压<sup>38</sup>或心输出量<sup>192</sup>，和 SCr 增加<sup>193</sup>，在那些失代偿期肝硬化中用于鉴别更脆弱的患者，并在这些患者中考虑减少剂量或暂停 NSBB 治疗。近期 Baveno VI 共识<sup>168</sup>提出顽固性腹水患者，且 (i) 收缩压 < 90mmHg，或 (ii) SCr > 1.5 mg/dl，或 (iii) 低钠血症 < 130mmol/L，NSBB 剂量应减少或甚至暂时停用。近期发现突然中断  $\beta$  受体阻滞剂治疗平均 3-6 天，与静脉曲张出血风险明显增加或血液动力学反弹相关<sup>194</sup>。如再次用药，NSBB 不耐受，应考虑 EBL 作为一种替代的方法用于一级预防<sup>168</sup>。顽固性腹水的情况下二级预防，如患者为恰当的人选，可考虑覆膜 TIPS 治疗<sup>111,168</sup>。

#### 推荐意见

- 由于增长的静脉曲张出血（VH）风险，一旦发现“高危静脉曲张”（即有红色征的小的静脉曲张，中或大的静脉曲张不论其 Child-Pugh 分级如何，或 Child-Pugh C 级患者的小的静脉曲张），必须开始一级预防(I;1)。
- 有红色条纹征或 Child-Pugh C 级的小的静脉曲张患者应予以 NSBBs 治疗(III;1)。
- 中-大的静脉曲张患者应给予 NSBBs 或行内镜套扎术（EBL）治疗(I;1)。治疗的选择可基于当地的资源和经验、患者的意愿、禁忌症和不良事件(III;2)。NSBBs 除了降低门静脉压力，还具有其它潜在的益处，可作为首选(II-2;2)。
- 尽管腹水不是 NSBBs 的禁忌症，但在严重或顽固性腹水患者仍需谨慎(I;1)。应避免使用大剂量 NSBBs(II-2;1)。目前不推荐使用卡维地洛(I;2)。
- 进行性低血压（收缩压 < 90 mm Hg）的患者，或出现急性并发症如出血、脓毒血症、SBP 或 AKI 的患者，应终止 NSBBs 治疗(III,1)。病情稳定后可尝试恢复 NSBBs 治疗(III,2)。当 NSBBs 不耐受或仍存在禁忌症时，有出血风险的患者应迅速行 EBL 治疗(III,1)。
- 推荐 NSBBs+EBL 联合治疗，这是因为与单独药物治疗比较，联合治疗降低再出血风险(I,1)。
- NSBBs 在有腹水或出现急性并发症患者中的使用，可以采取与一级预防类似的推荐意见(III,2)。

- 如患者持续不能耐受 NSBBs，在无绝对禁忌证的情况下推荐覆膜 TIPS 治疗（参见腹水章节中的标准）(III,1)。

### 静脉曲张出血

肝硬化急性 GI 出血，不论是胃食管静脉曲张还是非静脉曲张病灶，均是高并发症和高死亡率的医疗急救，因此需要重症监护（图 2）。任何出现上消化道急性出血的肝硬化患



图 2. 肝硬化患者急性胃肠道出血的管理示意图（改编自参考文献168）。TIPS；经颈静脉肝内门体分流术

者必须要考虑到急性静脉曲张出血(AVH)，并且一旦临床确诊出血即开始治疗，不论上消化道内镜确诊与否<sup>195</sup>。开始治疗应针对容量复苏<sup>196</sup>，一旦疑是 AVH，应开始血管活性药物治疗<sup>197,198</sup>，和预防性抗生素治疗<sup>195,196</sup>。AVH 的治疗目标包括控制出血，以及预防早期复发与防止 6 周死亡率，这些是共识认为的主要治疗结果<sup>168,199</sup>。应立即开始血容量复苏，以恢复和维持血液动力学稳定，确保组织灌注和氧输送。为便于复苏，应至少放置两根导管，以足够大的允许快速扩容，这通常以晶体来实施<sup>196</sup>，与晶体相比，使用胶体未显示出任何益处<sup>200</sup>。使用红细胞以改善严重贫血情况下的组织氧供。限制性输血策略在大多数急性 GI 出血的患者是恰当的，输血的血红蛋白阈值为 7 g/dl，输血后目标范围 7-9 g/dl<sup>201</sup>，有大出血的患者，或那些存在基础状况，而妨碍对急性贫血产生适当生理学应答的患者，输血的阈值可能更高。基于目前可利用的数据，尚无治疗凝血障碍和血小板减少的推荐意见<sup>168,169,199</sup>。

一旦疑是 AVH，应开始如上所述的血管活性药物治疗。在内镜检查之前开始血管活性药物，可降低内镜检查时的活动性出血发生率，并有助于内镜治疗，改善出血的控制和潜在

的生存率<sup>197,198</sup>。特利加压素、生长抑素或奥曲肽是可接受的证实有效的药物<sup>202</sup>。所有这些药物需要静脉给药，推荐特利加压素剂量第1个48h是2 mg/4 h，之后为1 mg/4 h，推荐生长抑素剂量是初始弹丸注射250 ug，之后250 ug/h持续输注（可增加直至500 ug/h），推荐奥曲肽剂量初始弹丸注射50 ug，之后50 ug/h持续输注，如出血仍持续，可再次给予生长抑素或奥曲肽弹丸注射。一旦确定AVH，血管活性药物治疗应使用5天以避免早期再发出血<sup>168,169</sup>。出血发作不太严重的患者可考虑短期血管活性药物治疗(48–72 h)，尽管仍需要更多的数据支持<sup>203</sup>。一旦已开始血容量复苏，并达到血液动力学稳定，尽快在入院后第1个12h内行上消化道内镜检查，以查明出血原因（高达30%的肝硬化患者为非静脉曲张性出血），必要时行内镜治疗<sup>168,169</sup>。在无禁忌症的情况下（QT间期延长），急诊内镜前可考虑使用红霉素(250 mg i.v, 检查前30–120 min)，改善可视性以利于操作<sup>204</sup>。当内镜确定为AVH，应同时行EBL。与硬化治疗比较，EBL控制出血更为有效，副作用少，甚至可改善生存率<sup>196</sup>。EBL不可行时可使用硬化治疗。内镜治疗联合血管活性药物较单独使用其中任一方法更为有效<sup>205,206</sup>，因为联合治疗结合了内镜作用于曲张静脉的局部止血效应以及药物的门静脉降压影响，目前考虑联合治疗用作AVH的标准治疗<sup>168,169</sup>。注射氰基丙烯酸酯与EBL是内镜治疗胃（贲门胃底）静脉曲张出血可以接受的方法，两者疗效相似<sup>207</sup>，然而，EBL应该仅用于静脉可完全吸入套扎器的小的胃静脉曲张。其它的内镜治疗如内镜超声引导弹簧圈和/或氰基丙烯酸酯注射，可用于胃底静脉曲张。肝硬化急性GI出血住院的患者预防并发症应与止血治疗同时进行，不论出血的原因如何，主要并发症包括细菌感染（吸入性肺炎或SBP）、肝性脑病和肾功能恶化。超过50%的患者可观察到细菌感染，且作为诱发因素在出血时(20%)可能已经存在<sup>196</sup>。此外，存在细菌感染是控制出血失败和死亡的独立预测因素<sup>208</sup>。推荐预防性抗生素治疗是因为治疗降低感染的发生率，并改善出血的控制和生存率<sup>199,208</sup>。晚期肝硬化患者、以及那些已使用喹诺酮预防和院内喹诺酮耐药菌感染高的患者首选头孢曲松钠(1g/24 h)治疗7天<sup>209,210</sup>，其他患者口服喹诺酮（诺氟沙星400 mg，Bid）治疗，然而，从局部地区耐药类型的角度来看，这些推荐意见最好再评估和交叉检查。应通过充分补充液体和电解质来维持肾功能<sup>211</sup>。肾毒性药物（如氨基糖苷类和非甾体类抗炎药物[NSAIDs]）以及LVP、 $\beta$ 受体阻滞剂、血管扩张剂和其他降血压药物在AVH期间应避免使用。口服不可吸收的双糖可用于预防肝性脑病的发生<sup>169</sup>，尽管还需要更多的研究支持。当肝性脑病发生，应使用乳果糖或乳糖醇<sup>168,169</sup>。质子泵抑制剂(PPIs)治疗AVH并未显示出疗效，然而，在EBL后短期使用PPI治疗可以降低套扎术后溃疡的大小<sup>212</sup>。尽管使用血管活性药物+EBL以及预防性抗生素治疗，高达10%-15%的AVH患者仍持续出血或早期再出血<sup>195,199</sup>，在这

种情况下,应考虑 TIPS 作为挽救治疗的选项<sup>168,169</sup>。当 TIPS 不可行或适度再出血的情况下,可尝试第 2 次内镜治疗。而血管活性药物也可优化,生长抑素剂量加倍和/或如之前未使用特利加压素则可改用特利加压素。在大出血的情况下,可使用球囊填塞,并作为一种临时的“桥梁”,直至制定明确的治疗方案,且时间最多不超过 24 h,最好在重症监护设备下<sup>168,169</sup>。因为吸入性肺炎风险高,昏迷或脑病的患者在填塞之前应预防性经口气管插管。可回收覆膜自膨式食管支架可替代球囊填塞,严重不良事件发生率较低<sup>213</sup>。RCTs 研究建议高危患者,在 72h 内(理想的是<24h)早期(抢先的)PTFE-覆膜 TIPS 置入,可能会导致更好的永久性出血控制,并可能改善生存率<sup>214,215</sup>,然而,这些研究有相关缺点例如由于严格的排除标准,纳入的是高度选择的人群,而且,观察性研究尚未证实对生存率的影响<sup>216,217</sup>。使用 Child-Pugh B 级加内镜检查时活动性出血作为标准以选择高危患者也受到了批评<sup>218</sup>。有学者提出一种重新校准的 MELD 评分,可能比其它评分更好地区分高危患者<sup>219</sup>。目前,Child-Pugh C 级且评分<14 分的患者,应考虑早期 TIPS,然而,在广泛实施早期 TIPS 之前,未来研究应阐明哪些标准可能更适合选择高危患者。未来研究还应阐明是否 AVH 患者适当的风险分层可以优化治疗。

#### 推荐意见:

- 食管胃静脉曲张或非静脉曲张病变引起的急性胃肠道(GI)出血,在失代偿期肝硬化中有较高的并发症和死亡率,因此需要密切监测(II-2;1)。
- 应立即进行容量复苏以恢复和维持血流动力学稳定(III;1),应使用胶体和/或晶体(III;1)。羟乙基淀粉不应用于容量复苏(I;1)。
- 推荐大多数患者采用限制性输血策略,输血的血红蛋白阈值为 7 g/dl,目标范围 7~9 g/dl(I;1)。
- 推荐肝硬化伴急性 GI 出血的患者使用预防性抗生素治疗,这有助于降低感染的发生率,改善对出血的控制和生存率,出血时即开始治疗并连续使用 7 d (I;1)。失代偿期肝硬化、以及那些已使用喹诺酮预防和院内喹诺酮耐药菌感染高的患者,首选头孢曲松(1 g/24 h),其他患者口服喹诺酮(诺氟沙星 400 mg, Bid)治疗(I;1)。
- 一旦疑是急性静脉曲张出血,应在内镜检查前开始使用血管活性药物治疗,可选择特利加压素、生长抑素或奥曲肽,急性静脉曲张出血的患者药物治疗应使用 3~5 d(I;1)。
- 一旦血流动力学达到稳定,应在入院后第 1 个 12 h 内实施内镜检查,以确定出血的原因并进行内镜治疗(II-2;1)。
- 当内镜证实为急性静脉曲张出血,应随即行曲张静脉套扎术(I;1)。
- 在无禁忌证(QT 间期延长)的情况下,在内镜前使用红霉素(250 mg iv,检查前 30~120 min)以方便检查(I;2)。

- 推荐血管活性药物联合套扎术作为急性静脉曲张出血的首选治疗方法(I;1)..
- 在经选择的高危患者，如那些 Child C 级且评分<14 分的患者，可以建议早期优先使用覆膜 TIPS 治疗（24~72 h 内）(I;2)，然而，高危患者的标准，特别是 Child B 级伴活动性出血，仍然存有争议，还需要进一步研究。
- 尽管有血管活性药物加曲张静脉套扎术和预防性抗生素治疗，仍有 10%~15%患者有持续性出血或早期再出血，在这种情况下，应将 TIPS 作为挽救治疗的选择(I;1).
- 在出血未控制的情况下，可使用球囊填塞，但必须要有相关经验，并作为一种临时的“桥梁”，直至制定明确的治疗方案，且时间最多不超过 24 h(III;1)。可回收覆膜自膨式食管支架可用于替代球囊填塞(I;2).
- 在出血的情况下常见肝性脑病，预防性使用乳果糖可用于防治肝性脑病，但尚需进一步研究(I;2).
- 在急性出血发作期间，应避免使用 $\beta$ 受体阻滞剂和血管扩张药物(III,1).

### 门脉高压性胃病和肠病

门脉高压性胃病(PHG)常常出现在失代偿患者，其自然史明显受肝病和门脉高压严重程度的影响。入院时有食管静脉曲张与 Child-Pugh B 或 C 级有助于预测 PHG 发生率，其发生率可能为 30%-50%<sup>220,221</sup>。PHG 的发生率和严重程度在食管静脉曲张内镜治疗后可增加<sup>222</sup>。门脉高压应与胃窦血管扩张(GAVE 或西瓜胃)相区分，两者有不同的基础病理生理学和不同的治疗含义。内镜可诊断 PHG，一般显示为蛇皮样马赛克状改变（轻度亚型），可有红斑（重度亚型），最常见位于近端胃（胃底和胃体）。而 GAVE 的特征则是有红点但无马赛克状背景黏膜改变，通常位于胃窦<sup>170</sup>。如文中所述，与 PHG 类似的内镜病变，可在 GI 的其它区域可观察到，根据病变所处位置，被称为门脉高压性十二指肠病、门脉高压性肠病或门脉高压性结肠病<sup>223</sup>。PHG 和肠病的每种形式可能都有临床重要性，因为它们有时是隐匿性血液丢失（慢性缺铁性贫血）的原因，并在特殊情况下甚至是明显急性出血的原因。当偶然发现无症状 PHG 而无并存的食管或胃静脉曲张时，其意义尚不清楚，不推荐内镜随访或预防性治疗<sup>168</sup>。PHG 慢性出血的一线治疗是 NSBB<sup>168,224,225</sup>。在失代偿患者中使用 NSBB 考虑如同胃食管静脉曲张，除了没有其它选择，内镜、常规干预可用于 PHG，另外，应补充铁剂<sup>168,226</sup>。代偿期肝硬化伴有药物难治性 PHG 的患者，TIPS 可改善内镜下表现，并降低输血需求<sup>227</sup>。急性 PHG 出血，虽然很少见，小样本且非对照研究建议使用生长抑素类似物或特利加压素干预，因为它们降低门静脉脉压的作用以及减少胃血流<sup>226,228</sup>。另外，与 AVH 一样采取类似的措施（预防性抗生素，限制性输血策略）。对于门脉高压性肠病，没有建立

标准的治疗，建议使用类似于 PHG 的方法。至于任何特定的并发症，作为失代偿患者治疗的一部分，应考虑将 LT。

### 推荐意见

- 必要时，推荐 NSBBs、补铁剂和/或输血作为 PHG 慢性出血的一线治疗(I;1).
- NSBBs 治疗失败或不耐受而依赖输血的 PHG 患者，覆膜 TIPS 治疗可用于无 TIPS 禁忌症的此类患者(II-3;2).
- 急性 PHG 出血可使用生长抑素类似物或特利加压素治疗，但证实的数据尚有限(I;2).

### 胃静脉曲张

Sarin 分类最常用于胃静脉曲张危险分层和管理（表 6）<sup>229</sup>。大约 20%的肝硬化患者有

表 6. 胃静脉曲张出血的分类，患病率和风险

类型	定义	相对频率	未经治疗的总体出血风险
GOV 1	OV 延伸至贲门下进入胃小弯	70%	28%
GOV 2	OV 延伸至贲门下进入胃底	21%	55%
IGV 1	胃底孤立性静脉曲张	7%	78%
IGV 2	胃内其它孤立性静脉曲张.	2%	9%

GOV. 胃食管静脉曲张；IGV. 孤立性胃静脉曲张；OV. 食管静脉曲张.

胃静脉曲张。胃食管静脉曲张 1 型最为常见（占胃静脉曲张的 75%），是食管静脉曲张延伸至贲门下进入胃小弯，在缺乏具体研究的情况下，通常根据食道静脉曲张指南来管理<sup>168</sup>。贲门胃底静脉曲张（胃食管静脉曲张 2 型 & 孤立型胃静脉曲张 1 型）出血较为少见，然而，贲门胃底静脉曲张出血常较为严重、更难以控制，与食管静脉曲张比较，显示更高的再出血与死亡（高达 45%）风险<sup>229</sup>。贲门胃底静脉曲张更常见于内脏静脉血栓形成的患者，后者可以通过影像学检查。支持胃 VH 治疗的推荐意见证据远不如食管静脉曲张。关于胃静脉曲张出血的一级预防，一项随机试验建议，注射氰基丙烯酸酯较 NSBBs 更为有效地预防大的贲门胃底静脉曲张患者首次出血，尽管生存率相似<sup>230</sup>。因此，最近的 BAVENO 共识得出结论，在提出正式的推荐意见之前，这种情况下需要进一步的研究以评估使用氰基丙烯酸酯的风险/效益比，与此同时，提出 NSBBs 作为一级预防途径<sup>168</sup>。急性胃 VH 如食管静脉曲张出血一样行药物治疗，然而，氰基丙烯酸酯（'胶水'）注射治疗可能是内镜止血的首选<sup>231</sup>，尽管 EBL 在初始止血上同样有效，氰基丙烯酸酯再出血率显著更低<sup>232</sup>。TIPS，有或无额外栓

塞侧支循环，在胃和食管 VH 中控制急性出血事件和预防再出血方面同样有效<sup>233</sup>。在大出血情况下，有林顿-纳克拉斯管（Linton-Nachlas tube）的球囊填塞可作为桥梁以过渡到其它治疗。关于二级预防，一项 RCT 研究显示，重复注射氰基丙烯酸酯优于 NSBBs 以预防贲门胃底静脉曲张再出血<sup>232</sup>，而另一项 RCT 研究显示，在注射氰基丙烯酸酯基础上加用 NSBBs 并未改善单独注射氰基丙烯酸酯（‘胶水’）的结果<sup>234</sup>。另一项比较 TIPS 与注射氰基丙烯酸酯的 RCT 研究显示，TIPS 预防胃静脉曲张再出血证实更为有效，而生存率和并发症发生率相似<sup>235</sup>。应强烈考虑早期 TIPS 的选择，特别是考虑有高再出血率的贲门胃底静脉曲张，只要患者是这种手术的合适人选。另外，可以考虑球囊闭塞下逆行经静脉栓塞术（BRTO），这一介入放射学操作可以治疗有大的胃肾/脾肾分流支的胃底静脉曲张，这相对于 TIPS 具有理论优势，即不从肝脏分流门静脉流入血液，然而，没有比较 BRTO 与其它治疗的随机试验。这种技术的几种变动可以使用，例如球囊闭塞下顺行经静脉栓塞术（BATO）<sup>236</sup>。

### 推荐意见

- 建议 NSBBs 用作胃食管静脉曲张 2 型或孤立型胃静脉曲张 1 型静脉曲张出血（VH）的一级预防(III;2).
- 胃食管静脉曲张 1 型的一级预防遵循食管静脉曲张的推荐意见(III;2).
- 急性胃 VH 的药物治疗如同食管 VH (I;1)。推荐氰基丙烯酸酯用作贲门胃底静脉曲张（胃食管静脉曲张 2 型或孤立型胃静脉曲张 1 型）的内镜下止血用药(I;2).
- 具有潜在栓塞作用的 TIPS 可有效控制出血并防止胃底 VH（胃食管静脉曲张 2 型或孤立型胃静脉曲张 1 型）再出血，可考虑在合适的人选中使用(II-2;1).
- 选择性栓塞[球囊闭塞下逆行经静脉栓塞术（BRTO）/球囊闭塞下顺行经静脉栓塞术（BATO）]也可用于治疗有大的胃肾/脾肾分流支的胃底静脉曲张出血，尽管仍需要更多的数据支持(III;2).

### 细菌感染

肝硬化细菌感染的风险是由多种因素所致，包括肝功能障碍、门体分流、肠道生态失调、细菌异位（BT）增加、肝硬化相关免疫功能障碍<sup>237,238</sup>，和遗传因素这种免疫缺陷促进 BT，后者由肝硬化中可观察到的肠道通透性增加和肠道细菌过度生长所诱导<sup>239</sup>。遗传免疫缺陷可导致肝硬化细菌感染的风险高，特别是 SBP。携带细菌产物胞壁酰二肽识别受损相关的 NOD2 变异的肝硬化患者，SBP 风险较高，且生存时间降低<sup>240</sup>。

### 自发性细菌性腹膜炎

## 定义

自发性细菌性腹膜炎定义为腹水液细菌感染，但无任何腹腔内可外科治疗的感染源。SBP 在肝硬化腹水中非常常见<sup>241,242</sup>，当第 1 次描述该病时，其死亡率超过 90%，但随着早期诊断及治疗，其死亡率已降至约 20%<sup>243</sup>。

## 诊断

SBP 的诊断是基于诊断性腹腔穿刺术<sup>33,244</sup>。所有肝硬化腹水患者均有 SBP 风险，门诊患者和住院患者 SBP 的发生率分别为 1.5%–3.5% 与~10%<sup>245</sup>。半数 SBP 发作呈现在入院时，而剩下的是在住院期间发生<sup>33</sup>。SBP 患者可有下列情况之一<sup>33</sup>；i)腹膜炎局部症状和/或体征：腹痛、腹部压痛、呕吐、腹泻、肠梗阻；ii) 全身炎症体征：体温过高或体温过低、寒颤、白细胞计数改变、心动过速和/或呼吸急促；iii) 肝功能恶化；iv)肝性脑病；v)休克；vi)肾功能障碍；和 vii)GI 出血。然而，重要的是 SBP 可能是无症状的，特别是门诊患者<sup>245</sup>。一项涉及 239 例 SBP 患者的观察性研究显示，延迟诊断性腹腔穿刺术（入院后 >12h）与死亡率增加 2.7 倍有关<sup>246</sup>。腹膜感染引起炎症反应导致腹水液中性粒细胞计数增加，尽管使用敏感的检测方法，但多达 60%的临床表现建议为 SBP 且腹水液中性粒细胞计数增加的患者腹水液培养为阴性<sup>33</sup>。腹水中性粒细胞计数的金标准是手动显微镜检测，但其劳动密集且相关有观察者间差异、时间和成本，在大多数地方已被基于流式细胞仪的自动计数所取代，用于计数和区分细胞，这种技术已证实与手动显微镜检测有高度线性关系，从而敏感性和特异性接近 100%<sup>247,248</sup>。诊断 SBP 最敏感的是中性粒细胞计数阈值达 250/mm<sup>3</sup>，尽管特异性最高的是中性粒细胞计数阈值达 500/mm<sup>3</sup><sup>33</sup>。不推荐使用试剂条快速诊断 SBP<sup>249</sup>。尽管血浆和/或腹水中存在细菌 DNA 与循环功能的损害有关<sup>250</sup>，但没有足够的证据支持它在临床实践中应用<sup>251</sup>。腹水培养对指导抗生素治疗至关重要，患者腹水液中性粒细胞计数 ≥250/mm<sup>3</sup> 且细菌培养阴性为培养阴性 SBP<sup>252</sup>，它们的临床表现与培养阳性 SBP 的患者相似，并且两者治疗方式类似。部分患者为“细菌性腹水”，其培养阳性但有正常的腹水液中性粒细胞计数（<250/mm<sup>3</sup>）<sup>33</sup>，其中一些细菌性腹水是腹膜外感染引起的继发性腹水细菌定植，这些患者通常有一般的感染症状和体征，其它细菌性腹水是由于自发性腹水细菌定植，并可临床无症状或导致腹痛或发热，在有些患者特别是那些无症状的患者，细菌性腹水代表短暂和自发可逆的腹水细菌定植，而其它患者主要是那些有症状的患者，细菌性腹水可能代表了 SBP 发生的第 1 步<sup>33</sup>。自发性真菌性腹膜炎很少见，发生率 <5%，较少被认识及研究其并发症，但观察数据表明其预后较差<sup>253</sup>。

## 自发性细菌性脓胸

已存在的胸水出现感染，称之为自发性细菌性脓胸，临床并不常见。在一项研究中，随访 3390 例肝硬化患者 4 年，观察到自发性细菌性脓胸占总体人群的 2.4%，占已存在胸水的 16%，相关死亡率为 38%<sup>254</sup>。其诊断是基于诊断性胸腔穿刺术获取的胸水液分析。迄今为止最大样本的观察性研究报告，在无肺部感染的情况下，胸水液分析显示细菌培养阳性且胸水液中性粒细胞计数超过  $250/\text{mm}^3$ ，或细菌培养阴性且胸水液中性粒细胞计数超过  $500/\text{mm}^3$ ，可确立自发性细菌性脓胸诊断<sup>255</sup>。在血培养瓶中行胸水液培养阳性达 75%<sup>255</sup>。自发性细菌性脓胸有~50%的患者与 SBP 相关<sup>255</sup>。

#### 继发性细菌性腹膜炎

少数肝硬化患者 (~5%) 由于腹腔器官的穿孔或炎症可发生腹膜炎，这种状况称之为继发性细菌性腹膜炎<sup>256</sup>。这种情况与 SBP 区分很重要，对于有局部腹部症状或体征，腹水液培养存在多种微生物，腹水液中性粒细胞计数很高和/或腹水蛋白浓度高，或那些治疗应答不充分的患者，应疑是继发性细菌性腹膜炎<sup>256</sup>。疑是继发性细菌性腹膜炎的患者应及时行计算机断层扫描(CT)，并早期考虑外科手术。

#### 推荐意见

- 所有肝硬化腹水患者均应在入院后及时行诊断性腹腔穿刺术，以排除 SBP。诊断性腹腔穿刺术也应在 GI 出血、休克、发热或全身炎症其它征象、胃肠道症状、以及肝和/或肾功能恶化和肝性脑病患者中进行(II-2;1)。
- SBP 的诊断是基于腹水中性粒细胞计数  $>250$  个/ $\text{mm}^3$ (II-2;1)。通过显微镜确定中性粒细胞计数，也可用基于流式细胞仪的自动计数替代，没有明确的证据支持在日常实践中使用试剂条(II-2;1)。
- 尽管腹水培养阳性并不是诊断 SBP 的先决条件，但应行培养以指导抗生素治疗(II-2;1)。
- 在开始抗生素治疗之前，所有疑是 SBP 的患者均应行血培养(II-2;1)。
- 有全身炎症或感染征象的细菌性腹水的患者（中性粒细胞计数小于  $250$  个/ $\text{mm}^3$ ，但细菌培养阳性），应使用抗生素治疗(II-2;1)。否则，患者需行第 2 次腹腔穿刺术，如培养结果再次阳性，则不论中性粒细胞计数如何，患者均应接受治疗(III;1)。
- 自发性细菌性脓胸的诊断，是在无肺炎的情况下，胸水培养阳性且中性粒细胞计数  $>250$  个/ $\text{mm}^3$ ，或胸水培养阴性且中性粒细胞计数  $>500$  个/ $\text{mm}^3$ (II-2;1)。
- 腹水培养发现多种微生物、腹水中性粒细胞计数很高和/或腹水蛋白浓度高、或那些对治疗应答不佳的患者，应疑是继发性 SBP。疑是继发性 SBP 的患者应及时行 CT 扫描，及早考虑手术(III,1)。

#### 自发性细菌性腹膜炎的治疗

经验性抗生素治疗 诊断 SBP 之后，应立即开始经验性抗生素治疗<sup>33</sup>。潜在肾毒性抗生素（即氨基糖苷类）不应用作经验性治疗<sup>76</sup>。在 20 世纪 90 年代，一种第三代头孢菌素头孢噻肟钠，在 SBP 患者中进行了广泛的研究，这是因为在那时它覆盖了大多数致病菌，并且治疗期间它在腹水中浓度高<sup>1,33</sup>，77%-98% 的患者可获得感染消退。剂量每天 4g 与每天 8g 一样有效<sup>257</sup>，5 天治疗与 10 天治疗一样有效<sup>258</sup>。或者，阿莫西林/克拉维酸首先静脉给药然后口服，在 SBP 消退和死亡率方面与头孢噻肟钠有相似的结果<sup>259</sup>，且花费更低，然而，仅有一项小样本的比较研究，结果仍需要大样本试验进一步证实，另外，阿莫西林/克拉维酸存在一些问题，其使用与高比例的药物诱导的肝损害(DILI)有关<sup>260</sup>。环丙沙星静脉使用 7 天在 SBP 消退率和住院期间生存率方面与头孢噻肟钠相似，但花费明显更高<sup>261</sup>，然而，使用环丙沙星转换治疗（即起始使用静脉抗生素，随后降阶梯口服治疗）较静脉头孢他啶更有成本效益比<sup>262</sup>。在无并发症的 SBP，即无肾功能衰竭、肝性脑病、GI 出血、肠梗阻或休克的患者，口服氧氟沙星显示与静脉头孢噻肟钠结果相似<sup>263</sup>。然而，在过去二十余年，耐药菌在医疗环境中的传播，导致多重耐药菌(MDROs)引起的感染数量惊人的增加<sup>264</sup>，后者定义为对 $\geq 3$  种类别抗菌药物中每类至少有 1 种药物获得性非易感<sup>265</sup>。晚期肝硬化患者非常容易发生 MDRO 引起的感染，因为他们需要反复住院，常常接受侵入性操作，并经常接触抗生素，或预防性或治疗，所有这些因素都是已知发生 MDRO 持续感染的危险因素<sup>266</sup>。细菌耐药增加 4 倍的 SBP 死亡风险<sup>267</sup>，尤其是，院内 SBP 与多重耐药及转归不良有关<sup>266</sup>。细菌耐药景观的不断变化，对抗生素的推荐意见提出了挑战，这样，至关重要的是区分社区获得性 SBP 与医疗保健相关及院内 SBP<sup>6,266-268</sup>，并考虑感染的严重程度和当地耐药谱，以决定 SBP 的经验性抗生素治疗。MDRO 持续感染低的区域，推荐哌拉西林/他唑巴坦用作医疗保健相关及院内 SBP 的主要治疗方法，相反，严重的医疗保健相关 SBP、MDRO 高的区域、和通常院内 SBP，建议美罗培南单独或/和联合糖肽或达托霉素用作主要治疗法<sup>6,266,268,269</sup>。关于感染的严重程度，应该强调的是，近期定义的脓毒血症（Sepsis）新的标准，即 qSOFA 和 Sepsis-3<sup>270</sup> [译者注：新定义指出，Sepsis 指宿主对感染产生的失控反应，并出现危及生命的器官功能障碍。该定义强调了感染导致器官功能损害的机制及其严重性。针对 ICU 和非 ICU 患者，Sepsis 新的诊断标准有所区别：对于 ICU 的感染或可疑感染患者，当 SOFA（序贯器官衰竭评分） $\geq 2$  分时，诊断为 Sepsis；对于非 ICU 感染或可疑感染患者，qSOFA（快速序贯器官衰竭评分）出现两项(收缩压 $\leq 100$  mmHg，呼吸频率 $\geq 22$  次/min，意识改变)或两项以上阳性时诊断为 Sepsis (Sepsis-3)]，已经在肝硬化细菌感染的患者中得到验证，证实它们在预测住院死亡率方面比那些相关全身炎症反应综合征的指标更为准确<sup>271</sup>，因此，

提出了在肝硬化患者治疗中应用 qSOFA 和 Sepsis-3 新的流程图（图 3），基于严重程度与感染环境以及当地耐药谱，提供了 SBP 经验性抗生素治疗的一些更为详细的推荐意见（图 4）。

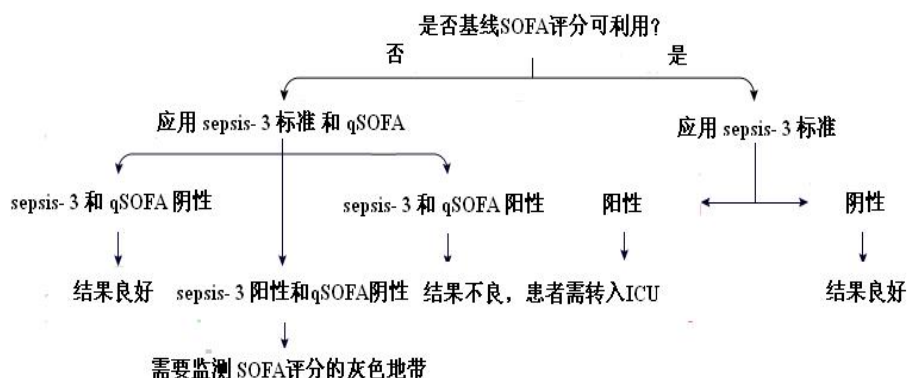


图3. 肝硬化细菌感染的患者应用qSOFA 和Sepsis-3 标准的示意图（改编自参考文献271）。ICU. 重症监护室。



图4. 推荐SBP 或 SBE的经验性抗生素治疗（改编自参考文献6）。SBE.自发性细菌性脓胸；SBP,自发性细菌性腹膜炎；MDRO,多重耐药菌。

一项包括有 32 例次 SBP 院内发作的随机试验，发现美罗培南单+达托霉素较头孢他啶治疗 SBP 更为有效（86.7%比 25%），有效定义为 48h 时中性粒细胞计数降低 >25%，并在第 7 天 <250/mm<sup>3</sup> <sup>243</sup>。如腹水液中中性粒细胞计数在抗生素治疗 2 天后，难以降低至小于 25% 的治疗前水平，则治疗失败的可能性大 <sup>33</sup>，这疑是对抗生素治疗耐药的细菌感染引起，表明需要根据体外敏感性或根据经验，调整抗生素治疗，或是存在“继发性腹膜炎”。由此，值得关注的是，由于全球范围内产超广谱β-内酰胺酶(ESBLs)肠杆菌的存在，碳青霉烯类抗生素使用逐渐增加，促使耐碳青霉烯类肠杆菌的出现，这意味着一种潜在的从 MDR 菌向广泛耐药

(XDR)菌或全耐药(PDR)菌转变, XDR 定义为除 1-2 种类别抗菌药物之外对几乎所有类别抗菌药物(每类至少有 1 种药物)非易感, PDR 定义为对所有类别抗菌药物中所有的抗菌药物非易感<sup>265</sup>。这种转变就需要对处于危险中的患者进行主动的监测,以识别被这些克隆定殖或感染的患者,并防止其传播。这种转变也严重影响那些既往推荐用于 SBP 以及非 SBP 感染的经验性广谱抗生素治疗的效果。产碳青霉烯酶和耐碳青霉烯类非产碳青霉烯酶肠杆菌,可使用替加环素或大剂量替加环素联合持续输注碳青霉烯类抗生素治疗,在严重感染增加静脉粘菌素是必需的。耐碳青霉烯类和喹诺酮类铜绿假单胞菌引起的严重感染通常需要联合阿米卡星/妥布霉素或粘菌素加一种碳青霉烯类抗生素/头孢他啶(尽管抗生素耐药,但仍需要作为协同抗生素)。耐万古霉素肠球菌应使用利奈唑胺,达托霉素或替加环素治疗。所有这些都意味着在肝硬化患者中重新引入了已知具有高肾毒性的抗生素,因此,必须密切监测这些患者血清氨基糖苷类和万古霉素水平,以降低肾功能衰竭的风险。从 MDR 菌到 XDR 菌的转变,再次强调了制药行业对开发新的抗生素兴趣,几种新的糖肽如奥利万星(oritavancin),新的恶唑烷酮类如磷酸特地唑胺(tedizolid phosphate),新的头孢菌素如头孢洛林(ceftaroline)、头孢吡普(ceftobiprole),和一种新的碳青霉烯类抗生素 razupenem,显示扩展了抗革兰氏阳性菌活性,包括耐万古霉素的肠球菌。相反,很少有新开发的抗生素对抗革兰氏阴性 MDRO 有活性,一种替卡西林(ticarcillin)的衍生物替莫西林(temocillin),对产 ESBLs 菌有效,在头孢菌素-β 内酰胺酶抑制剂组合中,头孢他啶/阿维巴坦(ceftazidime/avibactam)和 ceftolozane/他唑巴坦(ceftolozane/tazobactam),代表了碳青霉烯类抗生素新的替代药物,用于治疗产 ESBLs、耐碳青霉烯类肠杆菌和铜绿假单胞菌持续感染的患者。然而,目前还没有关于这些药物在肝硬化中临床应用的数据<sup>266</sup>。

### 推荐意见

- 诊断 SBP 之后,应立即开始经验性静脉注射抗生素治疗(II-2;1).
- 环境(院内 vs 社区获得性)、局部地区细菌耐药谱和感染的严重程度,可指导经验性抗生素治疗(I;1).
- 推荐第 3 代头孢菌素作为细菌耐药率低国家的社区获得性 SBP 一线抗生素治疗(I;1)。在细菌耐药率高的国家,应考虑哌拉西林/他唑巴坦或碳青霉烯类抗生素(II-2;1).
- 医疗保健相关和院内 SBP 更有可能对抗生素产生耐药,哌拉西林/他唑巴坦应在多重耐药率低的地区使用,而碳青霉烯类抗生素用于产超广谱β-内酰胺酶肠杆菌高的地区,碳青霉烯类抗生素联合糖肽或达托霉素或利奈唑胺应用于革兰阳性多重耐药菌高的地区(I;1).
- 在肝硬化患者中,广泛耐药菌引起的严重感染可能需要使用已知肾毒性高的抗生素,如万古霉素或氨基糖苷类抗生素。在此情况下,应根据当地的政策门槛,监测患者的血浆

水平(III;1).

- 推荐根据阳性培养的细菌敏感性进行降阶梯治疗，以最大程度地降低选择性耐药(II-2;1).
- 开始治疗后 48h 行第 2 次腹腔穿刺术，以监测抗生素治疗的疗效，如临床症状和体征恶化，和/或在 48 h 白细胞计数（至少 25%）增加或无明显降低，应疑是一线抗生素治疗失败(II-2;1).
- 疗程至少 5~7 d(III;1).
- 自发性细菌性脓胸的治疗与 SBP 相似(II-2;2).

自发性细菌性腹膜炎患者静脉白蛋白使用。无感染性休克的 SBP 可能会诱发有严重肝功能衰竭、肝性脑病、和 1 型 HRS 患者的循环功能恶化，并且尽管感染消退，仍有约 20% 的住院死亡率<sup>272</sup>。一项涉及头孢噻肟钠治疗 SBP 患者的随机对照试验显示，与单独头孢噻肟钠治疗相比较，联合输注白蛋白（诊断时 1.5 g/kg，并在第 3 天 1 g/kg）显著降低 1 型 HRS 的发生率（从 30% 降至 10%），死亡率从 29% 降至 10%，基线血胆红素  $\geq 68$   $\mu\text{mol/L}$  (4 mg/dl) 或  $\text{SCr} \geq 88$   $\mu\text{mol/L}$  (1 mg/dl) 的患者白蛋白治疗特别有效，不清楚静脉白蛋白在血胆红素  $< 68$   $\mu\text{mol/L}$  (4 mg/dl) 或  $\text{SCr} < 88$   $\mu\text{mol/L}$  (1 mg/dl) 的患者是否有效，由于满足这些标准的患者 1 型 HRS 发生率在两个治疗组（未使用白蛋白的 7% 与使用白蛋白的 0%）非常低<sup>272</sup>，在临床实践中应该实施这种治疗方案的进度表<sup>273</sup>。一项涉及 SBP 的非随机研究也显示，在诊断 SBP 时有中度的肝功能衰竭但无肾功能衰竭的患者，肾功能衰竭及死亡的发生率非常低，因此白蛋白可能并不是必要的<sup>274</sup>。

### 推荐意见

- 推荐 SBP 患者使用白蛋白（诊断时 1.5 g/kg，并在第 3 天 1 g/kg）(I;1).

### 预防 SBP

由于大多数 SBP 发作被认为是肠道革兰氏阴性菌易位所致，理想的预防药物应该是安全、实惠、及有效减少这些来自肠道的细菌数量，同时保留保护性的厌氧菌群（选择性肠道去污）<sup>267</sup>。考虑到高花费及不可避免发生耐药菌风险，预防性抗生素治疗必须严格限制在发生 SBP 风险高的患者<sup>267</sup>。已确定 3 种高危患者人群：i) 急性 GI 出血的患者；ii) 腹水液总蛋白浓度低且既往无 SBP 史的患者（一级预防）；和 iii) 既往有 SBP 史的患者（二级预防）<sup>275</sup>。腹水液总蛋白浓度低且既往无 SBP 史患者的一级预防。肝硬化伴腹水蛋白浓度低 ( $< 10$  g/l) 和/或血胆红素水平高的患者，出现首次 SBP 发作的风险高<sup>267</sup>。一些研究已评估既往无 SBP 史患者预防性诺氟沙星治疗<sup>267</sup>，Fernandez 等随机分配 68 例肝硬化腹水蛋白水平低 ( $< 15$  g/l)

且晚期肝功能衰竭(Child-Pugh 评分 $\geq 9$ 分并有血胆红素 $\geq 3$  mg/dl), 或肾功能损伤(SCr $\geq 1.2$  mg/dl, 血尿素氮 $\geq 25$  mg/dl,或血钠  $\leq 130$  mEq/L)的患者, 接受诺氟沙星(400 mg/d, 12个月)或安慰剂治疗<sup>276</sup>, 诺氟沙星显著改善3个月的生存概率(94% vs.62%; $p=0.03$ ), 但1年生存率无显著差异(60% vs.48%; $p=0.05$ ), 使用诺氟沙星显著减少1年发生SBP(7% vs.61%)和HRS(28% vs.41%)的概率。在一项双盲安慰剂对照试验中,100例腹水液总蛋白水平 $<15$  g/l的患者随机接受环丙沙星(500 mg/d, 12个月)或安慰剂治疗<sup>277</sup>, 接受环丙沙星治疗的患者1年生存率更高(86% vs. 66%;  $p<0.04$ )。包括所有试验的荟萃分析或仅包括纯粹一级预防资料的荟萃分析均支持对SBP显著的预防效果<sup>278,279</sup>。生存益处在于3个月最为明显(94% vs.62%, $p=0.003$ ), 并似乎随着时间的推移而下降, 可能在随访12个月后会失去生存益处(RR 0.65; 95% CI: 0.41–1.02)<sup>280</sup>。

### 推荐意见

- 推荐 Child-Pugh 评分 $\geq 9$ 分且血清胆红素水平 $\geq 3$  mg/dl、或肾功能受损或低钠血症、并且腹水蛋白低于 15 g/L 的患者使用诺氟沙星(400 mg/dl)作为一级预防(I;1)。
- 临床状况长期改善和腹水消退的患者, 应停止使用诺氟沙星预防(III;1)。

既往有 SBP 史的患者

SBP 发作后存活的患者, 1年累积复发率约为 70%<sup>33</sup>。SBP 发作后1年的生存概率为 30%-50%, 并在第2年降低至 25%-30%, 因此, 从 SBP 发作中恢复的患者应考虑 LT。在仅有的一项随机双盲安慰剂对照试验中, 既往有 SBP 史的患者使用诺氟沙星(400 mg/d, 口服)<sup>281</sup>, 诺氟沙星治疗降低 SBP 复发概率, 从 68% 降低至 20%。在一项开放标签、随机研究中, 比较诺氟沙星(400 mg/d)与芦氟沙星(400 mg/周)预防 SBP 复发, 1年 SBP 复发概率分别为 26%与 36%( $p=0.16$ )<sup>282</sup>, 诺氟沙星更为有效地预防由肠杆菌(0% vs.22%, $p=0.01$ )导致的 SBP 复发。间歇性使用环丙沙星与喹诺酮类耐药菌发生率高有关, 应避免这样使用<sup>282,283</sup>。在所有既往有 SBP 史的患者中, 不确定是否预防性治疗应持续不间断, 直至 LT 或死亡, 或者肝病改善的患者是否能够停止治疗。许多患者接受利福昔明治疗以预防 HE 复发<sup>284</sup>, 然而, 利福昔明也可以有效地预防 SBP 复发<sup>285</sup>。没有数据可用于指导已接受利福昔明治疗的患者一级或二级预防 SBP 新的适应症, 更详细的是, 正使用利福昔明以预防 HE 复发的患者, 不清楚是否应该开始诺氟沙星预防, 同样, 将需要使用利福昔明治疗预防 HE 的患者, 不清楚是否应该停止预防性诺氟沙星。需要前瞻性研究以探讨诺氟沙星联合利福昔明治疗潜在的益处和副作用。

## 推荐意见

- 推荐 SBP 发作后恢复的患者使用预防性诺氟沙星（400 mg/d，口服）治疗(I;1).
- 尽管有一些有希望的证据，目前，并不推荐利福昔明替代诺氟沙星用于 SBP 的二级预防 (I;2)。因此，目前已使用利福昔明预防 HE 复发的患者，没有推荐意见可用于指导 SBP 的一级或二级预防。
- SBP 后恢复的患者长期生存率差，应考虑 LT(II-2,1).
- 由于认为质子泵抑制剂（PPI）可能增加 SBP 发生风险，其使用应仅限于那些有明确指征的患者(II-2,1).

## 伴随的药物治疗

肝硬化患者使用 PPI 非常常见，并可能增加 SBP 风险，故长期使用的适应症应仔细评估，并在可能时停用 PPI<sup>286,287</sup>。NSBBs 可能对伴有血液动力学紊乱的终末期肝病有害，应注意密切监测患者，如出现禁忌症，应调整或终止药物使用<sup>168,190,288</sup>。一项涉及混合有一级和二级预防 SBP 患者的随机试验，评估了诺氟沙星联合益生菌治疗，未证实有附加的益处<sup>289</sup>。

## 非 SBP 感染

### 患病率、诊断和对预后的影响

肝硬化患者常见非 SBP 感染，住院期间有 25%-30% 的患者出现或发生。最常见的非 SBP 感染是：泌尿道、肺炎、皮肤和软组织感染、以及菌血症<sup>242,290</sup>，它们构成了有关临床过程和预后的异质组。非 SBP 感染增加死亡比值比（odds ratio）3.75，相关有 1 个月死亡率为 30% 和 12 个月死亡率为 63%<sup>291</sup>。心内膜炎，继发性腹膜炎，肺炎和菌血症的预后差。结合肝肾功能障碍和感染类型的数据能够识别预后不良的患者<sup>290</sup>，尤其是，如同 SBP，非 SBP 感染是已知的 ACLF 常见诱发因素<sup>3</sup>。所有这些感染和 SBP 的早期诊断是肝硬化患者管理中的关键步骤，由于任何细菌感染的出现和初始过程可能是不明显且非特异性，临床怀疑很重要，实际上，除非另有证据，否则所有肝硬化住院患者均应考虑可能有感染，因此，当临床发生恶化时，应在入院时和住院期间任何时间点进行全面检查<sup>6</sup>。另外，对于有耐甲氧西林细菌引起感染发生风险的患者，需要进行密切的微生物监测，C 反应蛋白和降钙素原可用于检测感染并确定感染的严重程度<sup>6</sup>，而它们在抗生素治疗方面的用途值得进一步研究<sup>292</sup>。为优化经验性抗生素治疗，区分社区获得性、医疗保健相关性和院内感染非常重要，院内感染

的死亡率(25–48%)高于社区获得性感染(7–21%)，这是由于前者更常见 MDR 菌持续感染<sup>6,266,268</sup>。就像 SBP 一样，在非 SBP 感染中耐药菌的挑战越来越大。在 312 例肝硬化患者中血液感染革兰氏阴性菌、革兰氏阳性菌和念珠菌是感染发作的原因，分别占 53%、47%与 7%，并且 31% 的感染是由 MDR 菌引起<sup>293</sup>。

### 非 SBP 感染的治疗

在一项随机试验中，94 例肝硬化感染患者（最常见的是尿路感染[46%]，SBP [22%]，肺炎[19%]）随机分配接受广谱抗生素治疗方案或标准方案，结果显示标准方案组住院死亡率显著高于广谱抗生素组(25% vs.6%;p= 0.01)<sup>294</sup>。非 SBP 感染经验性抗生素治疗的一些更具体的建议是基于感染的类型、严重程度和环境，以及当地的耐药谱（图 5-7）。广谱抗生素治疗无应答的患者，应怀疑并调查真菌感染包括真菌性 SBP<sup>296</sup>。

最后，在两项随机试验中，伴随使用白蛋白可防止肾及循环功能恶化<sup>297,298</sup>，然而，白蛋白并不改善生存率，这样就不推荐使用。持续 XDR 感染的治疗问题在这之前已提过。



图 5.推荐的软组织感染经验性抗生素治疗（改编自参考文献 6），MDRO 多重耐药

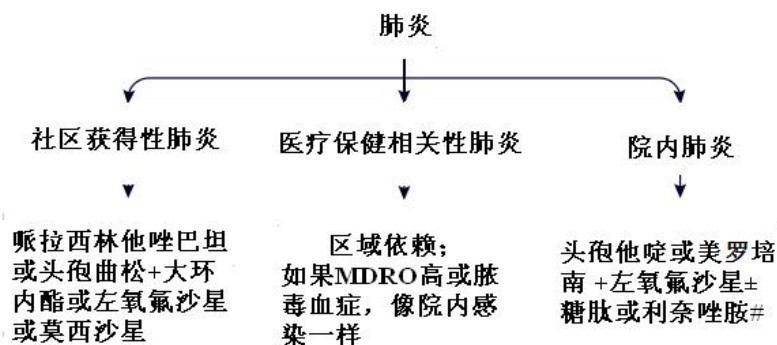


图 6.推荐的肺炎经验性抗生素治疗（改编自参考文献 6），MDRO 多重耐药



图 7.推荐的尿路感染经验性抗生素治疗（改编自参考文献 6），MDRO 多重耐药

### 推荐意见

- 非 SBP 感染较为常见且死亡率增加，住院的肝硬化患者应评估和密切监测感染情况，以便早期诊断和适当治疗(II-1;1).
- 疑是感染时，应及时开始经验性抗生素治疗(II-1;1).
- 经验性抗生素治疗的选择应基于几个因素；环境（院内与医疗保健相关或社区获得性）、局部地区耐药谱、感染的严重程度和类型(I;1).
- 在抗生素有高度细菌耐药的情况下，医疗保健相关的非 SBP 感染使用碳青霉烯类抗生素单独或联合其它抗生素证实优于第三代头孢菌素，因此，应该首选(I;1).
- 在肝硬化患者中，广泛耐药菌引起的严重感染可能需要使用已知肾毒性高的抗生素，如万古霉素或氨基糖苷类抗生素。在此情况下，应根据当地的政策门槛，监测患者的血浆水平(III;1)..
- 不推荐非 SBP 感染常规使用白蛋白(I;1).

### 非 SBP 感染的预防

在 Child-Pugh C 级患者中有初步证据，使用诺氟沙星能减少感染风险，降低 6 个月死亡率。然而，在作出推荐之前还需要更多的数据<sup>21</sup>。

### 肾损伤

#### 定义和诊断

肝硬化患者肾损伤30年前定义为  $SCr \geq 1.5 \text{ mg/dl}$ ，这是因为该值考虑是  $GFR \leq 40 \text{ ml/min}$  的一个指标<sup>32</sup>。肝硬化患者使用 SCr 评估肾功能有几个众所周知的局限，然而，在肝病中肾

功能障碍的诊断依然是基于它<sup>32,299</sup>。诊断应根据不同的诊断类别，包括慢性肾脏疾病(CKD)与急性肾衰竭(ARF)。当仅是根据 GFR 降低时，在肝硬化患者中 CKD 诊断仍然充满挑战，因为已提出的所有基于 SCr 的方程都高估了肝硬化患者的 GFR<sup>300-304</sup>。可以合理地假设失代偿期肝硬化患者常由某些合并症（即糖尿病，动脉高血压）和/或具体原因（即 IgA 肾病，病毒诱导的肾小球病）引起 CKD<sup>305</sup>，然而，该人群的 CKD 的患病率仍不清楚。ARF 是失代偿期肝硬化患者常见的并发症<sup>306</sup>，从历史角度看，其诊断是根据 SCr 从基线升高 50%到最终  $>1.5 \text{ mg/dl}$  ( $133 \mu\text{mol/L}$ )<sup>1,32,307</sup>，近期，术语 ARF 被 AKI 替代<sup>308-310</sup>，不论其类型如何，正如改善全球肾脏病预后组织（KDIGO）所提出的那样<sup>310</sup>，AKI 现在定义为 48h 内 SCr 绝对升高  $\geq 0.3 \text{ mg/dl}$  ( $\geq 26.4 \mu\text{mol/L}$ )，或者 7 天内 SCr 百分比升高  $\geq 50\%$ （比基线升高 1.5 倍）。也引入了新的分期系统，主要是根据 SCr 从基线开始的百分比升高（表 7），或者首次达到 KDIGO 标准（初期），或在 AKI 进展的情况下住院期间 SCr 峰值达到 KDIGO 标准（高峰期）<sup>310</sup>。根据这一分期系统以及按照几个前瞻性研究的结果<sup>311-317</sup>，提出了肝硬化患者 AKI 处理新的示意图（图 8）。近期研究建议肝硬化 AKI 1 期患者中，SCr  $<1.5 \text{ mg/dl}$  的结果差于 SCr  $\geq 1.5 \text{ mg/dl}$ <sup>313,314,317</sup>，这样，与 KDIGO 分期系统相比，有学者建议将 AKI 1 期区分为 1A 期（SCr  $<1.5 \text{ mg/dl}$ ）和 1B 期（SCr  $\geq 1.5 \text{ mg/dl}$ ）<sup>313,314,317</sup>。应该强调的是，KDIGO 标准还包括根据尿液排出诊断 AKI 的标准（图 9）<sup>310</sup>，但近期的国际腹水俱乐部（ICA）共识未考虑这些标准，这是因为 (a) 尽管 GFR 相对正常，但这些患者常少尿并伴有钠潴留，(b) 由于利尿剂，他们可有尿量增加，和(c)在正规病房，尿液收集往往不准确且总是不适时的<sup>318</sup>，然而，当肝硬化患者需要膀胱导管时，也可以应用这些标准。用于 KDIGO 标准的基线 SCr 定义至关重要。据观察大约 25%-30% 的 AKI 发作在住院前发生，代表所谓的“社区获得性 AKI”，实际上，“社区获得性 AKI”应该按照 KDIGO 标准在入院时诊断，需要入院前 1 周内的 SCr 值，这一点对于应用 KDIGO 标准是如此重要，以至于有学者建议当不能获得入院前 7 天 SCr 值用于计算时，基线 SCr 可反向应用估计 GFR 的公式来推算，GFR 的正常值考虑为  $75 \text{ ml/min}$ <sup>319</sup>，虽然在一般人群中可接受推算的 SCr，但它不能用于肝硬化患者中<sup>320</sup>。实际上，所有基于 SCr 的公式均高估了这些患者真实的 GFR，导致基线 SCr 被高估，因而低估了入院时 AKI 的患病率<sup>320</sup>，因此，有学者提出，在肝硬化患者中不仅将过去 7 天获得的 SCr 值，而且将过去 3 个月内的 SCr 值视为基线 SCr 值（见表 7）。另外，在过去 3 个月内获得的 SCr 值是定义急性肾脏疾病（AKD）的参考，与 AKI、CKD 一样，AKD 是近期 KDIGO 标准提出的第 3 种类别肾损伤，AKD 明显是一种不同的类别且具有不同的结果，不论其是否与 AKI 有关，AKD 定义为  $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$  不到 3 个月，或 GFR 降低  $\geq$

表 7. 腹水国际俱乐部(ICA-AKI)肝硬化患者急性肾损伤诊断与治疗新的定义

标题	定义						
基线 SCr	在既往 3 个月得到的 SCr 值, 当可获取时, 可作为基线 SCr, 在既往 3 个月患者有超过 1 个数值的, 应使用最接近入院时的数值。 既往无 SCr 值的患者, 入院时的 SCr 作为基线 SCr 值。						
AKI 定义	-48h 内 SCr 升高 $\geq 0.3$ mg/dl ( $\geq 26.5\mu\text{mol/L}$ ); 或 -在之前的 7 天内已知或推测已发生 SCr 百分比升高 $\geq 50\%$						
AKI 分期	-1 期; SCr 升高 $\geq 0.3$ mg/dl ( $\geq 26.5\mu\text{mol/L}$ )或 SCr 较基线升高 1.5-2.0 倍 -2 期; SCr 较基线升高 $> 2.0-3.0$ 倍 -3 期; SCr 较基线升高 $> 3.0$ 倍或 SCr $\geq 4.0$ mg/dl ( $\geq 353.6\mu\text{mol/L}$ )且有急性升高 $\geq 0.3$ mg/dl ( $\geq 26.5\mu\text{mol/L}$ )或开始肾脏替代治疗。						
AKI 进展	<table border="1"> <thead> <tr> <th>进展</th> <th>好转</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AKI 进展到较高分期和/或需要 RRT</td> <td>AKI 下降到较低分期</td> </tr> </tbody> </table>	进展	好转	AKI 进展到较高分期和/或需要 RRT	AKI 下降到较低分期		
进展	好转						
AKI 进展到较高分期和/或需要 RRT	AKI 下降到较低分期						
治疗应答	<table border="1"> <thead> <tr> <th>无应答</th> <th>部分应答</th> <th>完全应答</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AKI 无下降</td> <td>AKI 分期下降, SCr 下降至基线值以上<math>\geq 0.3</math> mg/dl (<math>\geq 26.5\mu\text{mol/L}</math>)</td> <td>SCr 下降至基线值 0.3 mg/dl (<math>\geq 26.5\mu\text{mol/L}</math>)之内</td> </tr> </tbody> </table>	无应答	部分应答	完全应答	AKI 无下降	AKI 分期下降, SCr 下降至基线值以上 $\geq 0.3$ mg/dl ( $\geq 26.5\mu\text{mol/L}$ )	SCr 下降至基线值 0.3 mg/dl ( $\geq 26.5\mu\text{mol/L}$ )之内
无应答	部分应答	完全应答					
AKI 无下降	AKI 分期下降, SCr 下降至基线值以上 $\geq 0.3$ mg/dl ( $\geq 26.5\mu\text{mol/L}$ )	SCr 下降至基线值 0.3 mg/dl ( $\geq 26.5\mu\text{mol/L}$ )之内					

AKI, 急性肾损伤; SCr, 血肌酐; RRT, 肾脏替代治疗。

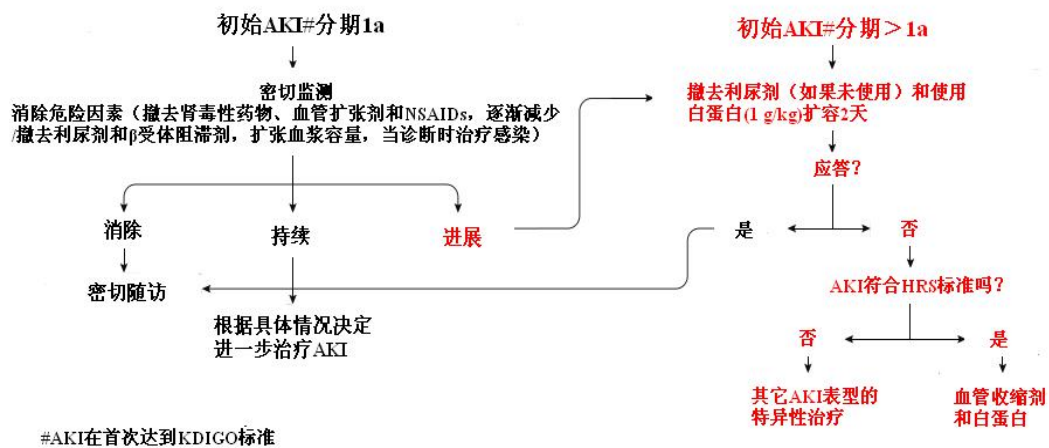


图 8. 肝硬化患者 AKI 治疗示意图 (改编自参考文献 318), AKI, 急性肾损伤; HRS, 肝肾综合征; NSAID, 非甾体抗炎药。

**KDIGO 尿量排出标准=尿量排出<0.5 ml/kg B.W./h/ x 6-12 h**

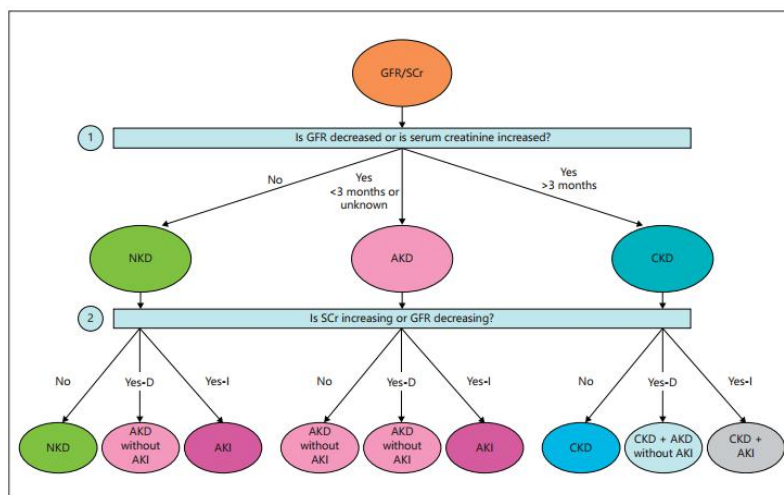
分期	血肌酐标准
1'	尿量排出<0.5 ml/kg B.W./h x 6-12 h
2'	尿量排出<0.5 ml/kg B.W./h x 12 h
3	尿量排出<0.5 ml/kg B.W./h x 24 h 或每 12h 无尿

图 9. 基于尿量排出诊断 AKI 的标准 (改编自参考文献 310), AKI, 急性肾损伤; B.W, 体重.

表 8. 肾脏疾病的定义

定义	功能标准	结构标准
AKI	7 天内 SCr 升高≥50%或 2 天内 SCr 升高≥0.3 mg/dl	无标准
AKD	GFR<60 ml/min/1.73m <sup>2</sup> <3 个月或 GFR 降低≥35% <3 个月 或 SCr 升高≥50% <3 个月	肾损伤<3 个月
CKD	GFR<60 ml/min/1.73m <sup>2</sup> ≥3 个月	肾损伤≥3 个月

AKD, 急性肾脏疾病; AKI, 急性肾脏损伤; CKD, 慢性肾脏疾病; GFR, 肾小球滤过率; SCr, 血肌酐



诊断示意图; NKD = 无肾脏疾病; Yes-D = SCr 水平符合 AKD 诊断标准但未达到 AKI 标准; Yes-I = SCr 水平符合 AKI 标准。

[译者注: 为便于理解 AKI、AKD、CKD 三者间关系, 图片摘自文献 Nephron. 2015;131(4):221-226];

35%不到3个月,或在过去3个月SCr升高 $<50\%$  (译者注:表8中AKD定义SCr升高 $\geq 50\%$ ) (表8),然而,在肝硬化中有或无AKI对于AKD预后影响尚无数据存在,这样,等待这些数据期间,基于过去3个月SCr升高 $\geq 50\%$ 以诊断肝硬化患者AKI似乎更为合理,该假设也有助于AKI重叠CKD的诊断。

### 推荐意见

- 在肝病患者中,即使是血清肌酐(SCr)轻度升高也应予以考虑,因为它可能是肾小球率过率(GFR)明显降低的原因(II-2;1).
- 在诊断过程中,要解决的第一步是确定患者是否有慢性肾脏疾病(CKD)、急性肾脏疾病(AKD)或急性肾脏损伤(AKI),以及这些诊断类别之间的重叠(II-2;1).
- CKD的诊断应基于 $GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ,这通过以SCr为基础的公式来估算,并至少3个月有或无肾实质损伤(蛋白尿/血尿/超声检查异常)的征象(II-2;1).
- 诊断过程中应行CKD分期,这有赖于GFR水平,并且查找其原因。应强调的是,任何基于SCr的公式均会高估肝硬化患者的GFR水平(II-2, 1).
- 在肝硬化患者中,诊断AKI应基于改编的改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)标准,即48 h内SCr较基线增加 $>0.3 \text{ mg/dl}$ ,或在3个月内SCr较基线增加 $\geq 50\%$ (II-2,1).
- AKI的分期应基于改编的KDIGO分期系统,根据 $SCr < 1.5$ 或 $\geq 1.5 \text{ mg/dl}$ ,AKI 1期又细分为AKI 1A和AKI 1B期(II-2,1).

### 诱发因素

感染、利尿剂诱导的过度利尿、GI出血、治疗性腹腔穿刺而未充分的扩容、肾毒性药物和NSAIDs是肝硬化患者AKI其它的常见诱发因素<sup>20,242,306</sup>。造影剂的肾毒性在肝硬化患者中仍有争议<sup>321</sup>,但是造影仍应谨慎实施,特别是在失代偿期肝硬化或已知有CKD的患者,最后,与张力性腹水相关的腹腔内压力增高可通过增加肾静脉压而导致AKI发生<sup>322-324</sup>。

### 治疗

应尽快调查AKI的病因,以预防AKI的进展。然而,即使没有明确的AKI病因,也应按照初始分期立即开始治疗(见图8),不论其处于何种分期,应终止利尿剂使用,同样的,即使存在有争议的数据,也应停止 $\beta$ 受体阻滞剂<sup>168</sup>,其它的AKI诱因也应辨别及治疗,包括筛查和治疗感染、需要时扩容、和停止所有肾毒性药物,包括血管扩张剂或NSAIDs<sup>318</sup>。应根据液体丢失的原因和严重程度行容量复苏,腹泻或过度利尿的患者使用晶体液治疗,而急性GI出血应输注红细胞,以维持血红蛋白水平在 $7-9 \text{ g/dl}$ <sup>325</sup>。AKI并张力性腹水的患者,

治疗性腹腔穿刺应联合白蛋白输注，因为后者可改善肾功能<sup>326</sup>，在无明显病因且 AKI 分期>1A 的患者，应输注 20%白蛋白剂量为 1g/kg（最大剂量 100g 白蛋白）连用 2 天<sup>307</sup>。所有的其它治疗选择，特别是肾脏替代治疗(RRT)和肾移植将在专门的 HRS-AKI 管理章节加以讨论。

### 推荐意见

- 当诊断为 AKI 时，应尽快查找其原因以便预防 AKI 进展，即使没有明显的原因，治疗也应立即开始。应重视感染的筛查和治疗(II-2,1).
- 利尿剂和/或 $\beta$ 受体阻滞剂以及与 AKI 发生有关的其它药物，如血管扩张剂、非甾体抗炎药和肾毒性药物，应立即停止使用(II-2,1).
- 根据液体丢失的原因和严重程度进行容量复苏(II-2,1).
- 无明显原因的 AKI、AKI 分期>1A 或感染诱导的 AKI，使用 20%白蛋白溶液 1 g/kg（最多 100 g 白蛋白）连用 2 d(III,1)..
- 有 AKI 和张力性腹水的患者，甚至是放少量腹水，治疗性腹腔穿刺也应联合白蛋白输注(III,1)..

### AKI 类型

所有类型的 AKI 均可在肝硬化患者中发生，称之为肾前性 AKI、HRS-AKI、肾内或内在的 AKI，和肾后性 AKI。住院的失代偿期肝硬化患者最常见的 AKI 原因是肾前性，约占 AKI 的 68%<sup>306,327,328</sup>，肾内 AKI 主要表现为急性肾小管坏死(ATN)<sup>306</sup>，最后，肾后性 AKI 在失代偿期肝硬化中较为少见<sup>328</sup>。考虑到大多数肾前性 AKI 可通过扩容来解决，且肾后性 AKI 少见，因而关键点是区分 HRS-AKI 和 ATN，如“肝肾综合征”章节所述，在过去的十年中，HRS 仅是一种功能性损伤的概念受到了挑战，因此，HRS 的定义可能需要修改。另外，由于在临床实践当中 AKI 极少行肾活检，故区分 HRS-AKI 和 ATN 较为困难。近期出来了新的生物标志物，尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)最有希望。实际上，几项研究已显示，尿 NGAL，一种肾小管损伤的标志物，有助于确定 AKI 类型<sup>329-335</sup>，然而，根据系列报道截止值的差别很大，不同类型的 AKI 之间存在重叠，且应该强调的是，没有研究参考肾活检以确定 AKI 的诊断。联合多种生物标志物进行诊断可能令人感兴趣，但需要进一步评估<sup>329,330,332-334</sup>。

### 推荐意见

- 肝硬化患者所有类型 AKI 均可发生，肾前、HRS、肾内、特别是急性肾小管坏死(ATN)和肾后，因此，重要的是区分它们(II-2,1).
- HRS-AKI 的诊断是基于修正的国际腹水俱乐部(ICA)标准。由于在 AKI 中很少进行肾

活组织检查，因此在临床实践中应检测生物标志物，迄今在不同的生物标志物中、尿中性粒细胞明胶酶相关脂质载脂蛋白可用于区分 ATN 和 HRS(II-2;2).

## 预后

在失代偿期肝硬化患者当中，根据初始分期<sup>314</sup>或峰值分期<sup>313,317</sup>，AKI 均对住院生存率有负性影响，甚至短暂的 AKI 发作对中期生存率也有负性影响<sup>315</sup>。尽管如此，对于这些患者的预后，也考虑到肾外器官衰竭的更加全面的预后分类较 KDIGO 标准更为准确。最后，查找一般人群的数据，应该强调的是，严重或反复发作 AKI 的患者发生 CKD 的风险较高<sup>336</sup>，由于失代偿期肝硬化患者易于出现 AKI 频繁发作，可以推测它们发生 CKD 的风险较高。

## 肝肾综合征

### 定义、诊断和分类

很长的一段时间，HRS 被定义为终末期肝病以及急性肝衰竭或酒精性肝炎患者肾内血管收缩引起的“功能性肾衰竭”<sup>32,307</sup>。有几项数据质疑 HRS 的定义以及 1 型与 2 型分类方式，首先，如下所述，HRS 的发病机制包括血液动力学和炎症改变，第二，缺乏肾实质损伤而定义为功能性，从未通过肾活检来证实<sup>337,338</sup>，没有明显的蛋白尿和/或血尿不能排除肾脏疾病，特别是肾小管和间质病变<sup>307</sup>，另外，按照传统的标准诊断 HRS 时，评估新的肾脏生物标记物的研究显示 HRS-AKI 患者可发生肾小管损伤<sup>328-330,332</sup>，最后，应当指出的是 HRS-AKI 可发生在有基础 CKD 的患者当中，从历史上看，定义 1 型与 2 型是基于时间框架下的 SCr 增长<sup>32,307</sup>，在近期修订的分类中，1 型 HRS 现在对应 HRS-AKI<sup>318</sup>，这样，2 型 HRS 现在应包括符合 HRS 标准但不符合 AKI 标准的肾损伤，称之为非-AKI-HRS (NAKI)，和如前所述的 HRS-CKD<sup>339</sup>。

### 病理生理学

根据失代偿期肝硬化病理生理学发展的新理论<sup>5</sup>，近年来关于 HRS 的观点已发生改变，从仅与微循环功能障碍（即内脏动脉血管扩张与心输出量下降）引起肾灌注不足有关这一观点发生转变<sup>192,338</sup>。新的理论是促炎性细胞因子和趋化因子循环水平增加<sup>340,341</sup>，可以在 HRS 发生中起着一种直接相关作用。在肝硬化感染的患者和动物模型当中，这些细胞因子与肾损伤有关<sup>342-345</sup>。从 AKI 和 HRS-AKI 常由细菌感染诱发这种概念发生转变，也应考虑到脓毒症诱导的 AKI 发病机制这一新的假设<sup>346-348</sup>。该理论提出，炎症和微血管功能障碍协同相互作用是病原体相关分子模式(PAMPs)和损伤相关分子模式(DAMPs)对近端肾小管上皮细

胞发挥信号放大的原因，这种信号的识别及其随后向所有其它近端肾小管上皮细胞的扩散，导致线粒体介导的代谢下调和细胞功能重新优先化，以利于生存过程高于一切<sup>349</sup>，牺牲的功能包括钠和氯化物在肾小管腔侧的吸收，随之而来的氯化钠向致密斑输送增加引发 RAAS 进一步肾内活化，从而降低 GFR，最后，严重的胆汁淤积可通过炎症恶化和/或大循环功能障碍、或通过促进胆盐相关的直接肾小管损伤进一步损害肾功能<sup>350,351</sup>，所有这些研究结果表明，失代偿期肝硬化患者 AKI 的病理生理学、特别是 HRS-AKI，似乎比原先的假设更为复杂，支持 AKI-HRS 本质上不是单纯功能性的这一概念。

## 治疗

如前所述，AKI 无特异性治疗，这样，在这一章节，将考虑药物治疗、TIPS、RRT、LT、和肝肾联合移植(SLK)。

**药物治疗.** 一旦确诊 HRS-AKI，患者应及时接受血管收缩药物，并联合白蛋白输注。合理使用血管收缩药物以抵抗内脏动脉血管扩张，改善肾灌注<sup>352</sup>。一种加压素类似物特利加压素最常使用，许多研究已证实特利加压素+白蛋白在治疗 HRS 中的疗效<sup>353-360</sup>。在大多数近期研究中，治疗的应答率（完全或部分应答）为 64%-76%，完全应答率为 46%-56%<sup>358-360</sup>。这些应答率现在必须按照近期 ICA 提出的新的 HRS-AKI 应答定义进行评估（见表 7）。两项荟萃分析已证实，特利加压素+白蛋白不仅改善 HRS 患者的肾功能，而且改善短期生存率<sup>361,362</sup>。特利加压素最初提议起始剂量 0.5–1 mg 弹丸注射每 4-6h，在基线 SCr 下降 <25% 的情况下，逐渐增加到最大剂量 2 mg 每 4–6 h<sup>353-358</sup>。在特利加压素基础上加用白蛋白较单独使用特利加压素更为有效<sup>354</sup>。一种可能的解释是，白蛋白通过增加血容量，可以抵抗与 HRS 相关的心输出量下降<sup>192</sup>，当然也通过特利加压素<sup>363</sup>。另外，白蛋白的抗氧化和抗炎特性可能具有有益的效果<sup>364</sup>。HRS 治疗中白蛋白的剂量尚未确定，研究建议根据中心静脉压(CVP)水平调整剂量，但有证据显示在肝硬化患者中 CVP 管理扩容及评估心输出量并不准确，相反，CVP 可有助于防止循环超负荷，静脉输注白蛋白的平均剂量为 20-40g/天，维持治疗直至完全应答（SCr < 1.5 mg/dl），或最多 14 天至部分应答（SCr 下降 ≥ 50%，最终数值仍高于 1.5 mg/dl）或无应答。最近，提出特利加压素初始剂量 2mg/天持续静脉输注<sup>359,365</sup>，证实与该药静脉弹丸注射比较有相似的应答率，但副作用低<sup>360</sup>。实际上，当持续静脉输注特利加压素时，对门静脉压力有更稳定的降低作用，甚至在使用较那些静脉弹丸注射低的剂量时<sup>360</sup>。特利加压素最常见的副作用是腹泻、腹痛、循环超负荷和心血管缺血性并发症，据报道当该药静脉弹丸注射时，副作用可高达 45%–46%<sup>360</sup>，因为副作用（主要是心血管副作用）终止治疗率约为 20%<sup>360</sup>，从而，推荐所有患者在开始治疗之前仔细的临床筛查，包括心电

图。患者可以在常规病房接受治疗，但转至更高水平护理单元的决策应以病例为基础。治疗结束后，应答者中复发 HRS 据报道高达 20%，再治疗通常有效。然而，部分患者发生连续复发，这样，需要长期特利加压素+白蛋白治疗并且长期住院<sup>366</sup>。近期提出在院外治疗部分这些患者的可能性<sup>367</sup>，但即使有希望，也需要进一步的研究。其它的血管收缩药物包括静脉去甲肾上腺素和口服米多君+皮下或静脉奥曲肽，上述两种方法均联合静脉白蛋白。去甲肾上腺素 0.5–3 mg/h 持续静脉输注，对于增加平均动脉压、逆转肾损伤和 1 个月生存率，证实与特利加压素同样有效<sup>368-370</sup>，然而，去甲肾上腺素治疗的患者人数仍然太少，无法明确证实其功效，另外，与特利加压素相比，使用去甲肾上腺素总是需要中央静脉导管，并且在大多数国家还需将患者转至重症监护室（ICU）。米多君联合奥曲肽，在无法得到特利加压素的国家使用<sup>372</sup>，近期一项 RCT 研究显示治疗 1 型 HRS，米多君联合奥曲肽比特利加压素的疗效差得多<sup>359</sup>。血管收缩药物特别是特利加压素联合白蛋白，也被提出用于治疗 2 型 HRS，证实在多数患者治疗有效，但令人遗憾的是，停药后复发是常态。另外，这种治疗对结果的影响存在有争议性的数据，尤其是对于 LT 的候选者<sup>373,374</sup>，这可能至少部分是由于 2 型 HRS 的未达最佳的定义。如前所述，可能削弱血管收缩药物应答的最相关因素是：a) 基线 SCr 值，b) 炎症程度，和 c) 胆汁淤积的程度<sup>375-377</sup>。这一发现即基线 SCr 值越高，特利加压素+白蛋白治疗应答率越低<sup>375</sup>，可能反映了存在肾实质损害<sup>337</sup>，并代表了采用 KDIGO 标准用于定义肝硬化患者 AKI 的主要原因之一，为其治疗引入新的示意图。关于炎症，近期已表明，基线 SCr 值相同，则应答率与肾外器官衰竭的数量有关<sup>376</sup>。

### 推荐意见

- 满足当前 AKI-HRS 分期>1A 定义的所有患者，推荐血管收缩剂和白蛋白。应尽快使用血管收缩剂和白蛋白治疗(III;1).
- 特利加压素+白蛋白是 HRS-AKI 的一线治疗方法，特利加压素起始静脉弹丸注射 1mg 随后 1 mg/4~6h，然而，特利加压素持续静脉输注，起始剂量 2 mg/d，有可能降低该药全球的每日用量以及不良反应。如治疗无应答（SCr 从峰值下降<25%），2 d 后应逐步增加特利加压素剂量直至最大 12 mg/d(I;1).
- 20%白蛋白溶液每天使用 20~40 g，理想情况下，除常规监测 HRS-AKI 患者外，通过连续测量中心静脉压（CVP）或其它评估中心血容量的方法，优化液体平衡及帮助滴定白蛋白剂量，有助于预防循环过负荷(II-2;1).
- 去甲肾上腺素可替代特利加压素，然而，可兹利用的资料有限(I;2).
- 与特利加压素不同，使用去甲肾上腺素总是需要中央静脉导管，在有些国家还需将患者转至 ICU。仅在特利加压素或去甲肾上腺素不可用时，才选择米多君+奥曲肽，但其疗效

远低于特利加压素(I;1).

- 根据新的 HRS-AKI 定义, 治疗完全应答定义为最终 SCr 较基线值升高 $<0.3$  mg/dl (26.5  $\mu$ mol/L), 治疗部分应答定义为 AKI 分期降低, 最终 SCr 较基线值升高 $\geq 0.3$  mg/dl (26.5  $\mu$ mol/L) (III;1).
- 特利加压素或去甲肾上腺素相关的不良事件包括缺血性和心血管事件, 因此, 在开始治疗之前, 推荐进行仔细的临床筛查(包括心电图)。患者可在普通病房接受治疗, 但应根据患者情况决定是否转至更依赖护理的病房。治疗期间, 密切监测患者十分重要, 根据副作用的类型和严重程度, 调整或终止治疗(I;1)。
- 在停止治疗后 HRS-AKI 复发的情况下, 可重复予以治疗(I;1)。
- AKI 标准以外的 HRS (HRS-NAKI), 以前称之为 HRS II 型, 特利加压素+白蛋白治疗也同样有效, 遗憾的是, 停止治疗后常常复发, 并且治疗对长期临床结果的影响仍存有争议, 特别是从 LT 的角度来看, 因此, 在这种临床情况下, 不推荐使用血管收缩剂和白蛋白(I;1)。

经颈静脉肝内门体分流术. 1 型 HRS 患者使用 TIPS 可改善肾功能<sup>378,379</sup>, 然而, TIPS 在这种临床环境中的适用性通常非常有限, 因为在大多数患者由于严重的肝功能衰竭, 禁忌使用 TIPS。TIPS 已在 2 型 HRS 患者中进行了研究<sup>380</sup>, 用于处理常常合并 2 型 HRS 的顽固性腹水, 在这些患者中, TIPS 显示改善肾功能<sup>95,379</sup>。

肾脏替代治疗. 应考虑肾脏替代治疗 (RRT) 用于处理 AKI, 无论什么类型。就 HRS-AKI 而言, 血管收缩药物无应答者应考虑 RRT。终末期肾脏疾病也应考虑 RRT。对于肝硬化患者, RRT 的适应症与一般人群相同, 包括: 严重和/或难处理的电解质和酸碱不平衡、严重或难治的容量超负荷、和/或有症状的氮质血症。然而, 肝硬化患者 RRT 发表的数据很少, 对生存率影响尚有争议<sup>381,382</sup>。有学者指出 RRT 的适应症取决于对 LT 的态度, RRT 可考虑用于 LT 候选的患者, 而相反, 在非候选患者启动 RRT 的决定应个体化, 以避免徒劳无功<sup>20</sup>。然而, 近期观察到, 需要 RRT 的重症肝硬化患者死亡率非常高, 而与选择 LT 无关, 这样, 在 ICU 的 RRT 和治疗不应仅限于 LT 候选的患者, 而应基于疾病的个体严重程度<sup>383</sup>。因此, 除了临床判断和患者的愿望之外, 在治疗过程中需要反复的危险分层, 并辅以预后评分<sup>383</sup>。尚未确定肝硬化患者 RRT 起始的理想时机, 然而, 急性肝功能衰竭患者以及无肝病的危重患者 AKI 数据建议, 早期 RRT 可提高生存率<sup>384-386</sup>。血液透析或连续肾脏替代疗法 (CRRT) 均已用于肝硬化患者, 尽管可得到证据<sup>387</sup>, CRRT 可能耐受性更好, 提供更大的心血管稳定性, 并较血液透析允许缓慢的纠正严重或难治性低钠血症。

肝脏支持系统. 在两项对照研究中, 所谓的人工肝支持系统, 无论是分子吸附再循环系统

(MARS) 还是普罗米修斯 (Prometheus), 对 1 型 HRS 患者均显示出有希望的有益效果, 但仍应进一步调查<sup>388,389</sup>。

**肝移植和肝肾联合移植。** HRS 患者最好的治疗选择是 LT<sup>390</sup>。然而, 几项研究显示, 在 LT 时有 HRS 与那些无 HRS 的患者比较, 前者 LT 后 SCr 更高, 另外, LT 时存在 HRS 对 LT 后生存率有负性影响<sup>391</sup>。LT 之前治疗 2 型 HRS 对 LT 后临床结果的影响, 给出了相互矛盾的结果<sup>373,374</sup>, 因此, 还需要进一步调查。在以下情况下, 肝硬化和 CKD 患者适合肝肾联合移植 (SLK): a) 估计 GFR (使用 MDRD6 公式)  $\leq 40$  ml/min 或使用碘酞酸盐清除率测定 GFR  $\leq 30$  ml/min, b) 蛋白尿  $\geq 2$ g/天, c) 肾活检显示  $> 30\%$  的全肾小球硬化或  $> 30\%$  的间质纤维化, 或 d) 遗传代谢疾病。SLK 也适应肝硬化并持续 AKI, 不论 AKI 类型如何, 包括药物难治的 HRS-AKI, 具有以下条件: a) RRT 治疗  $\geq 4$  周的 AKI 或 b) 估计 GFR  $\leq 35$  ml/min 或测定 GFR  $\leq 25$  ml/min  $\geq 4$  周<sup>392</sup>, 在这两个条件之外, 由于 MELD 评分高而具有高优先权的 LT 候选患者, 可以考虑选择 SLK 用于存在潜在未确诊 CKD 危险因素 (糖尿病、高血压、肾脏影像异常和蛋白尿  $> 2$ g/天) 的患者<sup>392</sup>。肾纤维化是 CKD 一种常见且不可逆转的征象, 其新的生物标志物开发, 在这方面也很有希望<sup>393</sup>。

关于优先分配 HRS-AKI 患者至等候 LT 名单的问题, 药物治疗应答的患者应遵循一些规则。事实上, 通过治疗降低 SCr 和增加血清钠浓度, 能够显著降低 MELD 与 MELD-Na 评分, 可能会拖延 LT。考虑到应答的患者 3 个月生存率几乎为 50%, 这些患者需要特定的优先分配政策, 这可以通过继续考虑基线 MELD 和/或 MELD-Na 评分来做到<sup>394</sup>, 而不是在治疗期间或治疗结束之后的那些 MELD 和/或 MELD-Na 评分, 或提供 MELD 评分例外<sup>395</sup>。

### 推荐意见

- 没有足够的证据支持使用 TIPS 治疗 HRS-AKI, 建议用于经选择的 HRS-AKI 患者 (II-2;2)。
- 不论药物治疗的应答如何, LT 是 HRS 患者最好的治疗选择 (I;1)。
- 决定启动肾脏替代治疗 (RRT) 应基于患者疾病的严重程度 (I;2)。
- 肝肾联合移植的适应症仍存有争议, 有显著 CKD 或持续 AKI, 包括药物治疗无应答的 HRS-AKI 的患者, 可考虑肝肾联合移植 (II-2;1)。

### 肝肾综合症的预防

预防 HRS-AKI, 至于 AKI 其它原因, 是基于在发生 SBP 的患者中使用白蛋白<sup>272</sup>, 以及使用诺氟沙星预防 SBP<sup>276</sup>, 如前所述。另外, 使用己酮可可碱可降低肝硬化患者肾功能

衰竭发生率<sup>27</sup>和1型HRS发生率，以及严重酒精性肝炎患者的死亡率<sup>396</sup>，然而，近期的文献未证实这些结果<sup>397,398</sup>，还需进一步的研究。

### 推荐意见

- SBP患者应给予白蛋白（诊断时1.5 g/kg，并在第3天1 g/kg）以预防AKI(I;1).
- 使用诺氟沙星（400 mg/d）作为预防SBP的措施，以防止HRS-AKI(I;1).

## 慢加急性肝功能衰竭

### 定义和病理生理学

自CANONIC研究，即第一个主要的国际性观察研究描述ACLF综合征以来<sup>3</sup>，大量的文献描述了该综合征与不同临床、诊断和治疗方法之间的关系。30%的入院患者<sup>3,399</sup>及25%的门诊患者<sup>400</sup>可发生ACLF，它是肝硬化主要的死亡原因，死亡率约为50%<sup>400</sup>。尽管有关ACLF的定义仍存在争论<sup>401-405</sup>，但在不同的洲和卫生系统中提出的ACLF概念大体相似，一致认为ACLF不仅仅是肝硬化的失代偿，而是一种明显的综合征<sup>406</sup>，原因是ACLF由多器官功能衰竭来定义，且短期死亡率高于肝硬化“单纯的失代偿”<sup>3,401,406</sup>。根据是否存在腹水、平均动脉压低或贫血且有MELD评分高，门诊晚期肝病发生ACLF的风险较高<sup>400</sup>。ACLF是在肝硬化急性失代偿（AD）的背景下发生，有相当多的住院患者（~40%）在他们肝病首次发作AD时发生ACLF<sup>3</sup>，这样，存在AD就是诊断ACLF的重要临床特征<sup>3,401,406</sup>。欧洲肝脏研究学会-慢性肝衰竭（EASL-CLIF）联盟提出并验证了一种预后评分（CLIF-C AD评分），用于未发生ACLF的AD患者<sup>407</sup>，证实CLIF-C AD评分（方框1）较MELD或MELD-Na

### 方框 1. CLIF-C 急性失代偿评分（参考文献 407）

---

#### 急性失代偿评分

---

$$10 \times [0.03 \times \text{年龄} + 0.66 \times \text{Ln}(\text{肌酐}) + 1.71 \times \text{Ln}(\text{INR}) + 0.88 \times \text{Ln}(\text{白细胞}) - 0.05 \times \text{血钠} + 8].$$

年龄（年）；肌酐 mg/dl；白细胞  $10^9$ cells/L；血钠 mmol/L；

---

**译者注：**计算可参考欧洲EASL-CLIF联盟网站：<http://www.efclif.com/scientific-activity/score-calculators/clif-c-ad>

评分更为准确的预测这些患者的结果<sup>407</sup>。一旦发生ACLF，其特征是肝及肝外器官功能障碍和/或衰竭，高度活化的全身性炎症，以及28天死亡率高<sup>3,12</sup>。压倒性和毁灭性的炎症反应是ACLF发生的关键致病机制，这可能解释为什么ACLF常发生在年轻患者<sup>3,401,406,408</sup>。在

CANONIC 研究中，40%-50%的患者无法确定 ACLF 和这种炎症反应的触发因素<sup>3</sup>，这可能与遗传易感性、严重的门静脉高压或其它易使患者发生 AD 和 ACLF 的因素有关<sup>409</sup>。然而，确定 AD 的诱发因素对预防和控制 ACLF 具有重要意义<sup>410,411</sup>。

### 诱发因素

不同人群、地区和病因之间诱发因素有所不同。在西方国家（欧洲，北美和拉丁美洲）细菌感染、积极的酒精摄入或狂饮是主要的诱发因素<sup>3,412,413</sup>，在东方国家（亚洲，太平洋地区）乙型肝炎恶化、酒精或细菌感染是 AD 和 ACLF 发生的主要原因<sup>414-416</sup>，但还有许多其它的危害可能诱发 ACLF，例如重叠感染嗜肝病毒（特别是 HAV，HEV）、DILI、GI 出血、不同情况下的循环功能障碍（例如手术，未输注白蛋白的 LVP）。因此，一般来说，诱发因素可分为三大类：肝毒性损伤（积极的酒精摄入或狂饮，DILI），免疫损伤（病毒或自身免疫性肝炎，细菌、真菌和病毒感染，感冒，亚临床感染等）和有些过程（出血，外科手术，LVP）后的血液动力学紊乱。

### 细菌感染

总体上，ACLF 的主要诱发因素是细菌感染，占病例的 30%-57%<sup>409,410</sup>，北美终末期肝病联盟（NACSELD）的研究也强调细菌感染对器官衰竭和 ACLF 发生的重要性，NACSELD 定义 ACLF 为细菌感染的情况下发生两个器官的衰竭<sup>412</sup>。相比之下，根据亚太肝脏研究协会（APASL）的定义，细菌感染不考虑是 ACLF 的诱发因素<sup>402</sup>，然而，如今有证据表明细菌感染主要与器官衰竭发生有关，因此也与亚洲的 ACLF 有关<sup>415,416</sup>。在西方国家，细菌感染是 1/3 住院 ACLF 患者和 2/3 随访期间发生 ACLF 患者的诱发因素<sup>3,409,412,413</sup>。基于这些数据，感染的预防和早期治疗干预对于预防 ACLF 的发生具有重要的意义。细菌感染作为 AD 和器官衰竭发生触发因素的作用已经作了讨论。

### 积极的酒精摄入或狂饮

在 CANONIC 研究以及最近的印度报道中，酒精性肝病在 AD 和 ACLF 患者中最为普遍<sup>415-417</sup>。令人感兴趣的是，积极的酗酒和狂饮酒精不仅是这些患者主要的触发因素，而且在无重度酗酒的酒精性肝硬化患者中，也较其它触发因素会导致更为严重的综合征<sup>3</sup>。积极酗酒的作用和机制还需要进一步调查，特别是在预防和治疗方面。

### 再激活和重叠病毒性肝炎

肝硬化患者 HBV 再激活是非高加索的亚洲人群主要的诱发因素<sup>413,415</sup>，主要发生在基因型 B 和 D 以及乙型肝炎 e 抗原阳性患者中。令人感兴趣的是，在 14%-18%的患者中重叠 HAV 和 HEV 也是 ACLF 的触发因素<sup>414,416</sup>，根据西方的经验，这些是不常见的原因<sup>3,413</sup>。然

而，HEV 的作用可能被忽视了，由于诊断方面的进步和意识的提高，现在可能会变得更加重要<sup>3,418</sup>。及时识别和治疗诱发因素可能会预防 ACLF 并改善这些患者的预后。

### ACLF 的临床和诊断特征

如前所述，存在于肝硬化 AD 的器官衰竭是诊断 ACLF 的基础，然而，在 CANONIC 研究中，ACLF 的存在和分级是根据死亡率以及器官功能障碍/衰竭与死亡率的独立相关性，死亡率选择在 28 天时  $\geq 15\%$ <sup>3</sup>，器官衰竭的定义是基于序贯器官衰竭评估（SOFA）评分，该评分适用于肝硬化患者。然而，CLIF SOFA 评分（表 9）两个器官受到特别关注，肾脏和

表 9. CLIF-序贯器官衰竭评估（SOFA）评分（改编自参考文献 3）

CLIF-序贯器官衰竭评估（SOFA）评分					
器官/系统	0	1	2	3	4
肝脏（血胆红素 mg/dl）	<1.2	$\geq 1.2 - <2.0$	$\geq 2.0 - <6.0$	$\geq 6.0 - <12.0$	$\geq 12.0$
肾脏（血肌酐 mg/dl）	<1.2	$\geq 1.2 - <2.0$	$\geq 2.0 - <3.5$	$\geq 3.5 - <5.0$	$\geq 5.0$
脑（HE 分级）	无 HE	I 级	II 级	III 级	IV 级
凝血功能（INR 和 PLT）	<1.1	$\geq 1.1 - <1.25$	$\geq 1.25 - <1.5$	$\geq 1.5 - <2.5$	$\geq 2.5$
					或 $PLT \leq 20,000/mm^3$
循环 (MAP, mmHg 和 血管升压药物)	$\geq 70$	<70	多巴胺 $< 5^*$ 或 多巴酚丁胺或 特利加压素	多巴胺 $> 5^*$ 或 E $\leq 0.1^*$ 或 NE $\leq 0.1^*$	多巴胺 $> 15^*$ 或 E $> 0.1^*$ 或 NE $> 0.1^*$
肺					
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ,	>400	>300 - $\leq 400$	>200 - $\leq 300$	>100 - $\leq 200$	$\leq 100$
或 SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	>512	>357 - $\leq 512$	>214 - $\leq 357$	>89 - $\leq 214$	$\leq 89$

E, 肾上腺素; FiO<sub>2</sub>, 吸入氧气分数; HE, 肝性脑病; NE, 去甲肾上腺素; PaO<sub>2</sub>, 动脉氧分压; SpO<sub>2</sub>, 脉搏血氧饱和度; 黑体粗字表示器官衰竭的诊断标准; \* ug/kg/min.

大脑<sup>3</sup>。事实上，已经观察到，在另一个器官衰竭的情况下即使是轻度肾功能或脑功能障碍，也会导致明显的短期死亡率，从而确定 ACLF 的存在。这样，肾功能衰竭的患者，定义为肌酐  $\geq 2mg/dl$ ，被分类为 ACLF Ia 级，而非肾和非脑的器官衰竭合并轻度肾功能障碍（血肌酐 1.5-1.9 mg/dl）和/或 I 级和 II 级肝性脑病的患者，以及那些脑功能衰竭合并轻度肾功

能障碍的患者被归类为 ACLF Ib 级（表 10）<sup>3</sup>，随后，有两个器官衰竭的患者被归类为 II

**表 10. ACLF 的分类和等级（改编自参考文献 3）**

ACLF 分级	临床特征
无 ACLF	无器官衰竭，或单个非肾脏器官衰竭，肌酐<1.5mg/dl，无 HE
ACLF Ia	单个肾脏器官衰竭
ACLF Ib	单个非肾脏器官衰竭，肌酐 1.5-1.9mg/dl 和/或 HE 级 1-2
ACLF II	2 个器官衰竭
ACLF III	≥3 个器官衰竭

ACLF, 慢加急性肝功能衰竭; HE, 肝性脑病.

级 ACLF，28 天死亡率为 32%，≥3 个器官衰竭的患者被归类为 III 级 ACLF，平均 28 天死亡率为 78%（见表 9），根据这个 EASL-CLIF 的 ACLF 定义，大约 1/4 因肝硬化 AD 入院的患者在入院时有 ACLF 或在住院期间发生 ACLF。将 CLIF SOFA 评分简化为慢性肝衰竭器官衰竭评分 (CLIF-C OFs) (表 11) 之后，EASL-CLIF 联盟制定了一个新的评分，即 CLIF-C

**表 11. 慢性肝功能衰竭 - 器官衰竭评分系统 (CLIF-C OFs) (改编自参考文献 419)**

器官/系统	1 分	2 分	3 分
肝脏	血胆红素<6 mg/dl	6 ≤ 血胆红素<12 mg/dl	<b>血胆红素 ≥ 12 mg/dl</b>
肾脏	血肌酐<2 mg/dl	<b>2 ≤ 血肌酐&lt;3.5 mg/dl</b>	<b>血肌酐 ≥ 3.5 mg/dl 或肾脏替代</b>
脑/HE (West Haven 标准)	0 级	1-2 级	<b>3-4 级<sup>a</sup></b>
凝血功能	INR <2.0	2.0 ≤ INR <2.5	<b>INR ≥ 2.5</b>
循环	MAP ≥ 70 mmHg	MAP <70 mmHg	<b>使用升压药物</b>
肺	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> >300 或 SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> >357	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤300 - >200 或 SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> >214 - ≤357	<b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤ 200<sup>b</sup> 或 SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤ 214<sup>b</sup></b>

注：粗体文字表示诊断器官衰竭的标准。

FiO<sub>2</sub>, 吸入氧气分数; HE, 肝性脑病; INR, 国际标准化比值; MAP, 平均动脉压; PaO<sub>2</sub>, 动脉氧分压; SpO<sub>2</sub>, 脉搏血氧饱和度;

a. 是由于 HE 而不是呼吸衰竭而接受机械通气的患者考虑存在脑功能衰竭 (脑评分=3)

b. 研究中其他机械通气的患者考虑存在呼吸衰竭 (呼吸评分=3)

ACLF 评分，能够预测 ACLF 患者的死亡率<sup>419</sup>。CLIF-C ACLF 评分（方框 2）已经在不同的独立患者系列中得到验证<sup>417,420,421</sup>。APASL ACLF 研究联盟和 NACSELD 最近提出了其它评分，但尚未与 CLIF-C-ACLF 评分进行特别比较<sup>422,423</sup>。

## 方框 2. CLIF-C 急性肝衰竭（ACLF）评分（参考文献 419）

### CLIF-C ACLF 评分

$$10 \times [0.33 \times \text{CLIF-C OFs} + 0.04 \times \text{年龄} + 0.63 \times \text{Ln}(\text{白细胞}) - 2]$$

年龄（年）；CLIF-C OFs 慢性肝衰竭-器官衰竭评分见表 10（译者注：应为表 11）；血钠 mmol/L；白细胞  $10^9$ cells/L；

译者注：计算可参考欧洲 EASL-CLIF 联盟网站：<http://www.efclif.com/scientific-activity/score-calculators/clif-c-aclf>

### 推荐意见

- 肝硬化有急性失代偿（AD）（定义为腹水急性发生或加重、明显的肝性脑病、GI 出血、非阻塞性黄疸和/或细菌感染）的患者，当发生短期死亡率高的器官衰竭时，可诊断 ACLF(II-2;1).
- ACLF 诊断与分级应基于对器官功能的评估，使用 CLIF-C 器官衰竭评分（CLIF-C OFs）以定义器官功能(II-2;1).
- 应查找潜在的诱因，或肝内（即大量酒精摄入、病毒性肝炎、药物性肝损伤、自身免疫性肝炎）和/或肝外（即出血、手术后感染和血液动力学紊乱），然而，在多数患者中可能无法确定诱因(II-2;1).

### ACLF 的治疗

#### 一般治疗

令人遗憾的是，ACLF 无特异性的有效治疗<sup>424</sup>，因此，当前治疗是基于器官支持及治疗相关并发症。仅在某些情况下如继发于 HBV 感染的 ACLF，肝损伤的病因能被特异性治疗。如后所述，ACLF 患者理想情况下应入住重症监护室或中级护理单元，然而，这个决定应根据某些因素，特别是患者的年龄和相关合并症，个体化处理。此外，ACLF 发病期间适合 LT 的患者应尽早转诊至移植中心，由于大多数患者 ACLF 进展快速，延迟转诊可能使移植无法进行<sup>425</sup>。存在诱发因素的 ACLF 患者，如细菌感染、GI 出血、或药物毒性，早期识别及治疗这些情况对于患者的生存率至关重要。尽管如此，应该强调的是，这种触发因素的

早期治疗可能无法阻止所有患者 ACLF 的进展，同时，如前所述，约 1/2 的 ACLF 患者不能明确其诱发因素<sup>3</sup>。器官支持在 ACLF 患者治疗中非常重要<sup>424</sup>。应监测血液动力学功能，在明显动脉低血压的情况下予以血管加压药物治疗。早期规范治疗肝性脑病。应特别注意保持呼吸道通畅以预防吸入性肺炎。凝血功能衰竭的患者，或是凝血因子受损或为血小板计数低下，仅在具有临床意义的出血时才予以替代治疗。如出现呼吸衰竭，应给予患者氧疗，如果需要可行通气治疗。最后，如果有肾功能衰竭，应明确其原因并相应地治疗。液体丢失或 SBP 的患者应行扩容，但应避免过度扩容。满足 AKI-HRS 标准的患者应予以特利加压素与白蛋白，如特利加压素无法获取，可予以去甲肾上腺素治疗。疑是 ATN 的患者，如满足 RRT 治疗标准，应行 RRT<sup>392</sup>。

#### 特殊治疗

肝脏支持系统. 体外肝脏支持系统，特别是白蛋白透析（MARS 系统）与分次血浆分离和吸附（普罗米修斯系统）作为 ACLF 的治疗方法已被评估。这些系统可去除白蛋白结合物质和其它在 ACLF 背景下积聚的物质，但可能对不同的器官功能产生有害的影响。两种方法均已在 ACLF 患者的大样本 RCT 试验中进行了评估，并且显示出对生存率无显著的影响<sup>388,389</sup>。然而，应该强调的是，两项试验中 ACLF 的定义与当前基于 CANONIC 研究的 ACLF 定义不同<sup>3</sup>。此外，普罗米修斯研究的亚分析显示 MELD 评分高于 30 的患者有生存益处<sup>389</sup>，这一发现值得进一步研究。尽管如此，根据现有 RCT 的结果，在这种情况下体外肝脏支持系统不改善 ACLF 患者的生存率，不应推荐使用。

慢性乙型肝炎抗病毒治疗. 在世界上某些地区，特别是亚洲西南部，乙型肝炎再激活是 ACLF 的常见原因<sup>414</sup>。许多非随机研究和 RCT 试验显示，继发于乙型肝炎感染的 ACLF 患者拉米夫定、替诺福韦或恩替卡韦治疗可抑制 HBV 复制，改善肝功能，及提高生存率<sup>426-429</sup>。仅有的一项 RCT 试验，包括 24 例患者，其中 14 例替诺福韦治疗，13 例安慰剂治疗，显示 3 个月生存率有显著差异（57% vs.15%）<sup>426</sup>。因此，似乎很明显应调查所有 ACLF 患者是否存在 HBV 感染，并尽早开始抗病毒治疗。

其它治疗. ACLF 患者中已评估了许多疗法，包括地塞米松，血浆置换，中草药，半胱天冬酶抑制剂，间充质干细胞移植和使用粒细胞集落刺激因子（G-CSF）<sup>430-432</sup>，在大多数情况下，信息仍然非常初步，对它们在临床实践中潜在用途无法提出推荐意见。然而，关于 G-CSF 的说明似乎是恰当的，因为这种方法已经在 RCT 试验中进行了评估<sup>432</sup>，这种治疗背后的理由似乎是从骨髓中动员干细胞，植入肝脏内，尽管其它益处也可发生。仅有的一项评估这一治疗的 RCT 试验，包括 47 例按照 APASL 标准定义的 ACLF 患者，双盲方法分配 23 例 G-CSF

治疗 (5 $\mu$ g/kg 皮下注射), 24 例安慰剂治疗, 主要发现是 G-CSF 组的 60 天生存率较安慰剂组得到改善(66% vs.26%,; p= 0.001), 以及 G-CSF 组的 Child-Pugh、SOFA、与 MELD 评分下降, HRS、肝性脑病、与脓毒血症的发生率减少。尽管这些结果很有希望, 但还需要更多患者的研究。

**肝移植.** 肝移植理论上是 ACLF 的最终治疗方法, 因为它可以治愈 ACLF 综合征以及潜在的肝脏疾病<sup>425</sup>。然而, 关于 LT 对 ACLF 的一些重要问题值得评论, 特别是患者对 LT 的可及性, 候选人的评估, LT 在生存率上的结果和无效。与其他 LT 适应症患者比较, ACLF 患者对 LT 的可及性可能降低, 因为 ACLF 患者在诊断该病后有较高的死亡率, 因此, 早期转诊至移植中心至关重要, 而且, 由于 ACLF 是一种快速进展的综合征, 候选的患者需要接受器官功能和可能为 LT 禁忌症的潜在合并症 “快速追踪” 临床评估。肝脏 LT 治疗的 ACLF 患者结果数据很少, 但尽管如此, LT 后 3 个月患者生存率约为 80%, 远超过患者未移植时的预期<sup>425,433,434</sup>。与无 ACLF 或 ACLF-1 和-2 的患者比较, 几乎所有 ACLF-3 的患者在 LT 后出现并发症, 特别是肺, 肾和感染, 这强调了 ACLF-3 患者移植时需要特殊管理, 反复系统筛查感染和仔细监测肾脏和呼吸指标<sup>434</sup>。另一点是, 一些 ACLF 患者对于 LT 而言可能病太重, 在供体肝脏稀缺的情况下, LT 对 ACLF 患者潜在的益处必须与配给相平衡, 因此, 需要更多数据以确定 ACLF 患者的医疗无效<sup>425,434</sup>。然而, 如果在诊断 ACLF-3 之后患者的器官衰竭 $\geq 4$  或第 3-7 天 CLIF-C ACLFs $> 64$ , 而禁忌或不适合 LT, 则由于徒劳无益应停止强化器官支持<sup>425</sup>。

### 推荐意见

- 目前, 由 HBV 感染再激活引起的 ACLF 患者, 除抗病毒治疗之外, 并无针对 ACLF 的特异性治疗。ACLF 的治疗应以器官支持、以及处理诱因(见下面的要点)与相关并发症, 患者应在中级护理或重症监护病房中治疗, 由于 ACLF 处于一种动态的状况, 整个住院期间应密切监测患者的器官功能, 特别是肝、肾、脑、肺、凝血和循环系统, 但是, 根据具体的情况, 主要是患者的年龄和合并症, 监测和管理应个体化(III, 1).
- 推荐早期发现并治疗 ACLF 的诱因, 特别是细菌感染, 然而, 部分患者尽管已治疗其诱因, ACLF 仍进展(III;1).
- HBV 感染引起的 ACLF 患者, 应尽早开始使用核苷类似物(替诺福韦、恩替卡韦)(I;1).
- 推荐尽早转诊 ACLF 患者至 LT 中心以便即时评估(II-3;1).
- 非 LT 候选人、并经 1 周充分强化治疗后仍有 $\geq 4$  个器官衰竭的患者, 建议停止仍在进行的重症监护支持(II-2, 2).
- 尽管结果有希望, 目前并不推荐使用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)治疗(I;2).

## 肾上腺功能相对不全

### 定义和病理生理学

肾上腺功能相对不全(RAI)是在严重疾病情况下皮质醇对应激状态应答不足的一种状况<sup>435</sup>, 也称之为“严重疾病相关的皮质类固醇不足(CIRCI)”<sup>436</sup>。肝硬化患者也已描述了 RAI, 尽管 RAI 主要存在于脓毒血症或脓毒血症性休克的重症患者(68.9%), 但它也可影响非重症的肝硬化患者(41.8%), 包括那些代偿期肝硬化患者<sup>437-442</sup>。肝硬化 RAI 的病理生理学定义不明确, 下丘脑-垂体-肾上腺轴活性的抑制, 降低有效血容量, 从而可能损害肾上腺灌注, 并且胆固醇合成受损和促炎细胞因子产生增加可能有助于损害肾上腺类固醇生成<sup>443,444</sup>。肾上腺功能障碍减弱了血管紧张素 II, 去甲肾上腺素和血管加压素的血管作用, 导致进一步的交感神经系统活性增加<sup>445</sup>, 这些影响将加重晚期肝硬化的心血管功能障碍, 并通过损害肠道运动促进肠道细菌过度生长, 从而有利于 BT<sup>445</sup>, 这解释了为什么失代偿期肝硬化患者的 RAI 与严重脓毒血症和 1 型 HRS 发生概率较高, 以及短期死亡率较高有关<sup>437,446</sup>。

### 诊断

RAI 诊断受所采用方法的影响。测定血清总皮质醇, 可以使用基线、或者标准剂量或低剂量短 Synacthen 试验刺激<sup>447</sup>。美国重症监护医学会的共识声明推荐, 提到在危重患者中使用促肾上腺皮质激素后血清总皮质醇水平 $<250\text{nmol/L}$  ( $9\mu\text{g/dl}$ ), 或随机总皮质醇 $<276\text{nmol/L}$  ( $10\mu\text{g/dl}$ )<sup>436</sup>。在肝硬化患者中没有理由不采用这些指征, 然而, 诊断 RAI 是根据常规检查方法测定血清总皮质醇浓度, 由于常见于肝硬化患者的血清皮质醇结合球蛋白(CBG)和白蛋白水平降低的影响, 常规检查的方法可能有缺陷, 可能导致对 RAI 的过高估计, 这是因为超过 90% 的循环皮质醇与这些蛋白质结合<sup>448</sup>。评估血清游离皮质醇浓度将克服这一缺陷, 在危重患者中基线血清游离皮质醇水平 $<50\text{nmol/L}$ , 或促肾上腺皮质激素后 $<86\text{nmol/L}$  ( $9\mu\text{g/dl}$ ) 建议存在 RAI<sup>449</sup>。根据总皮质醇或游离血浆皮质醇, 在临床稳定的肝硬化患者中比较 RAI 的诊断, 出现了明显的差异, 使用总皮质醇标准 RAI 的患病率为 58%, 而使用刺激后游离皮质醇峰值血浆水平 $<33\text{nmol/L}$  的 RAI 患病率为 12%<sup>450</sup>。令人遗憾的是, 确定游离皮质醇的方法复杂且昂贵, 因此它们未用于常规的临床实践。已提出的计算血浆游离皮质醇的替代方法<sup>451,452</sup>, 似乎在肝硬化患者中并不完全可靠<sup>450</sup>。由于这些原因, 唾液皮质醇受到关注, 因为它与游离皮质醇水平相关, 而不论结合蛋白的浓度如何<sup>453,454</sup>。基线唾液皮质醇 $<1.8\text{ng/ml}$  ( $<0.18\mu\text{g/dl}$ ) 或标准剂量短 Synacthen 试验后增长 $<3\text{ng/ml}$  ( $0.3\mu\text{g/dl}$ )<sup>453</sup>, 提示 RAI。然而, 即使是唾液皮质醇的评估也并非没有缺点<sup>454</sup>。

### 推荐意见:

- RAI 的诊断是基于注射 250 $\mu$ g 促肾上腺皮质激素后血清总皮质醇 $<248$  nmol/L (9 $\mu$ g/dl) 或随机总皮质醇 $<276$ nmol/L (10 $\mu$ g/dl) (II-2;1)。血清游离皮质醇浓度（译者注：根据前文内容这里似乎应该为“血清总皮质醇”？）受常见于肝硬化患者的血清皮质醇结合球蛋白（CBG）和白蛋白水平降低的影响，优先选择唾液皮质醇测定(II-2;2)。

### 肾上腺功能相对不全的治疗

目前尚不清楚临床稳定的肝硬化患者补充皮质醇是否具有任何价值。两项研究评估了有肝硬化的危重患者 RAI 的治疗效果，在一项研究中，17 例肝硬化伴脓毒血症的患者诊断为 RAI，接受静脉氢化可的松(50 mg/6h)，并与 50 例连续的肝硬化伴脓毒血症性休克患者比较，后者为既往入住在同一 ICU 但未接受类固醇治疗的患者，氢化可的松治疗的患者可观察到休克缓解率、ICU 中生存率以及住院生存率较高<sup>455</sup>。在第 2 项研究中，57 例肝硬化伴脓毒血症性休克以及 RAI 的患者，随机接受静脉氢化可的松 50 mg 或生理盐水 q6h，直至达到血液动力学稳定，随后类固醇逐渐减量超过 8 天，氢化可的松治疗的患者可观察到较低的血管加压药物剂量和较高的休克逆转率，然而，两组的 28 天死亡率没有差异，此外，氢化可的松组更常出现休克复发和胃肠道出血<sup>456</sup>。

#### 推荐意见：

- 目前，不推荐氢化可的松（剂量为 50 mg/6 h）治疗 RAI (I-2)。

## 心肺并发症

### 肝硬化心肌病

#### 定义和病理生理学

肝硬化心肌病(CCM)是指肝硬化患者的慢性心脏功能障碍，其特征是应激状态下（药理学/手术或炎症）收缩反应减弱和舒张功能改变，通常与电生理异常相关，例如 QTc 间期的延长，这些现象可以在无任何其它心脏疾病的情况下发生<sup>457</sup>。全身炎症被认为是引起心肌功能障碍的关键，与舒张功能受损和左心室射血分数减少相关，然而，对照研究很少<sup>193,458,459</sup>。门静脉高压引起的剪切应力作为机械力作用于心肌纤维，可能也起部分作用<sup>460</sup>。CCM 主要是亚临床的，但它的存在可影响晚期疾病的预后<sup>461</sup>，并无疑会对 TIPS 和 LT 等干预措施产生影响<sup>462</sup>。

#### 诊断

##### 肝硬化心肌病收缩功能障碍的特征

收缩功能障碍是指应激状态下左心室收缩反应受损，转变为静息左心室射血分数

(LVEF) <55%。大多数肝硬化患者静息收缩功能正常甚至是增加,这是由于高动力循环及后负荷降低以维持心输出量。调查肝硬化的收缩功能障碍,必须通过药理学或运动以诱导循环应激状态,然后,收缩功能障碍表现为对所施加的应激缺乏适当的左心室收缩反应。随着疾病的进展,外周血管阻力进行性下降,揭示出了收缩功能障碍,早期研究使用运动应激试验证实心输出量或 LVEF 缺乏增加<sup>463,464</sup>,甚至在去甲肾上腺素水平增加时也会出现这种情况,表明缺乏交感神经反应<sup>465</sup>。近期的研究使用药理学应激显示反应减弱<sup>466</sup>。然而,其它使用心脏 MRI 的研究显示正常的变时性和变力性反应,表明所采用的技术可能会引起变异性<sup>467</sup>。

#### 心肌应变成像评估收缩功能障碍

心肌应变成像是一项较新的超声心动图技术,用以评估影响心脏壁运动的心肌纤维缩短程度(“应变”)。测定左室整体纵向收缩应变(GLS)被认为是左心室收缩功能的敏感指标,有助于评估静息时的收缩功能障碍<sup>468,469</sup>,并在心力衰竭中具有预后的重要性<sup>470</sup>。肝硬化中应变成像的研究已证实了不同的结果;一些研究显示与健康对照组相比,患者收缩应变受损,尽管与 Child-Pugh 评分无相关性<sup>471,472</sup>。其它研究表明收缩应变在正常范围内,并且不受腹水的影响<sup>473,474</sup>。然而,有趣的是,当患者经历 LT 后,收缩应变可改善<sup>471</sup>。

#### 肝硬化心肌病舒张功能障碍的特征

许多超声心动图标准以及经皮多普勒评估已用于描述舒张功能障碍,包括:舒张早期/心房充盈率(E/A),舒张早期充盈/二尖瓣环速度(E/e'),和三尖瓣收缩射流速度。这种测量受到门静脉高压的前后负荷变化的影响,最新的美国超声心动图学会(ASE)和欧洲心血管成像协会用于评估舒张功能障碍的指南推荐,基于正常 LVEF(常见于肝硬化)的情况下,具有以下标准:

- i. 平均  $E/e' > 14$
- ii. 间隔  $e' < 7$  cm/s 或侧壁  $e' < 10$  cm/s
- iii. 三尖瓣速度  $> 2.8$  m/s
- iv. 左房容积指数(LAVI)  $> 34$  ml/m<sup>2</sup>

舒张功能障碍转变为左心室松弛受损,左心房充盈异常,左心房容积增高,实际上,LAVI 增加与缺血性心脏病心力衰竭风险增大有关<sup>476</sup>。根据这些指南,如果满足 3 个主要标准之一(上述 1, 3 和 4),则舒张功能障碍归类为 I 级;如果满足  $\geq 2$  个标准,则归类为 II 级。

然而,描述肝硬化舒张功能障碍的患病率存在异质性,部分反映了采用了不同的超声技术和/或诊断标准,以及血管活性药物如  $\beta$ -受体阻滞剂和特利加压素的影响。

一些使用  $E/A \leq 1$  标准的研究表明在晚期疾病并腹水的患者中左心房扩大<sup>464,477</sup>。治疗性腹腔穿刺术改善  $E/A$  比值，重要的是，在所有研究中，与病因无相关性<sup>478</sup>。接受 TIPS 治疗的患者，与病因无相关性，但舒张功能障碍与较高的 MELD 评分呈正相关<sup>462,479</sup>。进一步的研究使用  $E/e'$  比值以确定腹水和血浆肾素升高患者的舒张功能障碍，表明  $E/e'$  比值增高可独立预测 1 型 HRS 发生和 1 年死亡率<sup>480</sup>，相反，其它的研究未显示与疾病严重程度或生存率有明确相关性<sup>460,472,481</sup>，尽管在其中的两项研究中未具体说明超声标准<sup>460,472</sup>。使用 LAVI 标准的研究显示，左心房扩大与 Child-Pugh C 级疾病之间存在密切相关性<sup>482</sup>。

新的技术例如‘T1 mapping’和迟发钆增强心脏 MRI，正被用于评估在淀粉样蛋白和法布里病的情况下，是否纤维化或水肿调节心肌功能<sup>483</sup>。在肝病中使用这一技术的文献非常有限，最近一项涉及慢性丙型肝炎患者的研究显示，超声参数与对照组并无显著差异，但显示出较低的造影后心肌 T1 时间和较高的分配系数，表明弥漫性心肌纤维化<sup>484</sup>。

## 自然史

疾病相关生理应激影响：脓毒血症、失代偿和/或 GI 出血

在急性肝硬化失代偿及其相关血液动力学不稳定期间，心脏评估的研究很有限。一项纳入急性肝硬化失代偿并 SBP 患者的开创性研究中，HRS 亚组在诊断时显示较低的心输出量，并与高炎症指数呈负相关<sup>193</sup>。同一组的后续研究发现，与 SBP 后未发生 HRS 的患者比较，HRS 患者的心输出量在随访期间进一步降低，并且这些患者的血浆去甲肾上腺素和肾素水平也较高<sup>485</sup>。其他研究概括这是有肾脏血流量减少的证据，重要的是显示这些有心脏指数低的患者，死亡率也增加<sup>192,485</sup>。

关于全身性炎症和脓毒血症，一项研究显示，腹水患者的脂多糖结合蛋白（LBP）水平（BT 和脂多糖的替代指标）与显著的舒张功能障碍和左心房扩大有关，这些患者的  $E/e'$  比值与 LBP 水平相关，该数据支持来自实验研究的发现，显示出炎症的作用，通过炎性体和巨噬细胞活化发出信号，作为心肌功能障碍相关的关键病理过程<sup>486-488</sup>。

肝硬化急性 GI 出血容易理解与显著的血液动力学紊乱相关，其与心脏功能的相关性尚未系统地研究。评估变时功能的数据表明，与非肝硬化患者比较，肝硬化患者急性出血发作期间 QTc 间期延长，且与较高的 MELD 评分相关，并独立预测生存率<sup>489</sup>。这与最近的一项研究形成对比，该研究未能证实 QTc 延长与死亡率之间存在明确的关系<sup>490</sup>。结果异质的可能原因是，这些研究中血管活性药物的可变性以及控制出血所需的各自药物剂量，例如，一项研究显示特利加压素使心输出量减少 17%，并且特利加压素治疗后心脏壁运动下降与 Child-Pugh 评分相关<sup>491</sup>。

干预对肝硬化心肌病的影响

**TIPS.** 心脏储备是选择性 TIPS 置入的主要临床考虑因素，2D 超声评估 LVEF 是标准做法。尽管如此，部分患者在 TIPS 置入后出现心脏失代偿。一些研究显示在 TIPS 时存在舒张功能障碍与较差的生存率有关<sup>462,479</sup>。相反，其它研究显示在 TIPS 时有或无舒张功能障碍的患者，两者之间生存率并未见差异<sup>492</sup>。然而，一致的是，研究表明随时间推移左心室和心房容积会增加，基于缺血性心脏病和扩张型心肌病的文献，意味着这类患者可能面临更大的未来心力衰竭的风险<sup>476,493</sup>。

**肝移植.** 正如肝硬化并发症对心脏功能影响的数据不确定，LT 对预先存在心脏功能障碍的患者生理应激影响的数据也有异质性，这主要是因为采用了不同的超声标准和阈值。

一项包括 173 例接受移植的患者研究，评估了收缩（静息射血分数 $<55\%$ ）和舒张（E/A 比 $<1$  或减速时间 $>200\text{ ms}$ ）功能障碍，报告其发生率分别为 2% 和 43%，尽管舒张功能障碍患者的年龄偏大，令人感兴趣的是，结果并不受存在舒张功能障碍的影响<sup>494</sup>。相比之下，另一项研究使用超声和脑钠肽（BNP）水平评估心脏功能障碍的严重程度，那些在移植后第一天有较高 BNP 水平（ $>391$ ）的患者，趋向有较高的死亡率和较长的透析需求，其中，BNP 水平 $>567$  的亚组其射血分数 $<50\%$ ，且其中一些患者在移植后 72h 内死于心源性休克，这些患者的尸检显示弥漫性心肌纤维化，总的来说，BNP 水平趋向在 1 周多降至正常值<sup>495</sup>。

进一步的研究实施了详细的超声评估，包括使用斑点追踪技术评估心肌应变，比较了接受 LT 与非移植的患者，中位随访时间为 18 个月，尽管在移植前患者就有左心室质量增加和舒张功能障碍，但移植后收缩应变有显著改善，并且左心室质量降低，相反，未行移植的肝硬化患者左心室质量有增加，尽管收缩应变无显著变化<sup>471</sup>。这意味着 CCM 的一些病理生理学变化，例如左心室质量和大小增加，可随疾病的消退而逆转，然而，对移植后心脏功能全面描述的研究尚有限。

### 肝硬化心肌病的预后

心脏功能障碍（特别是舒张功能障碍）与生存率的相关数据还不确定。一些前瞻性研究，尽管对患者进行了详细的评估，包括对那些有腹水的患者，并使用了斑点追踪技术，但未显示心脏功能障碍与生存率之间存在相关性，即使在更多的失代偿患者中<sup>473,496</sup>。这些研究中的许多患者有舒张功能障碍的证据，有些患者甚至有晚期 II 级舒张功能障碍，尽管这些研究中 GLS 值是在正常范围内。

相反，其它研究表明，存在舒张功能障碍与较高的 2 年死亡率之间有相关性，38%-67% 的患者有舒张功能障碍，特别是严重腹水的患者<sup>461,497</sup>。事实上，在一项此类研究中，多变

量分析显示左心室舒张功能障碍是死亡率独立的预测因素<sup>461</sup>。另一项研究随访 80 例患者以评估 1 年死亡率，发现 46% 的患者符合超声标准下的舒张功能障碍，这些患者中约 1/2 有 II 级功能障碍，与 I 级功能障碍的患者比较，它们的平均动脉血压较低且 MELD 评分较高，存在舒张功能障碍与腹水较重及血浆肾素水平较高有关，且 38% 的患者发生 I 型 HRS，那些无舒张功能障碍的患者生存率为 95%，而 I 级功能障碍的患者生存率为 79%，II 级舒张功能障碍的患者生存率为 23%，E/e' 比值是生存率独立的预测因素<sup>480</sup>。

### 推荐意见

- 超声心动图评估肝硬化患者应采用药物或运动进行动态应激试验，考虑到收缩功能障碍可能被高动力循环和后负荷降低所掩盖，如生理/药理应激后心输出量未增加（并且在无  $\beta$ -阻断剂影响下），则提示收缩功能障碍(II-1;1)。
- 心肌应变成像和左室整体纵向收缩应变(GLS) 评估可作为左心室收缩功能的敏感指标，有利于静息状态下和失代偿患者的评估(II-2;2)，心脏 MRI 也可识别结构变化，然而，所有的这些技术，仍需要更多的对照研究以及与临床终点的相关性(III;2)。
- 在收缩功能正常的情况下，舒张期功能障碍可能是心肌病的早期征象，诊断根据近期美国超声心动图学会(ASE)指南，即平均舒张早期充盈/二尖瓣环速度 (E/e') >14；三尖瓣速度 >2.8 m/s 和左房容积指数(LAVI) >34 ml/m<sup>2</sup>(II-1;1)。
- 肝硬化伴急性失代偿的患者，心输出量减少（作为 CCM 的表现）具有预后意义，这是因为它与感染如 SBP 后 AKI（明确的肝肾功能障碍）发生有关(II-1;1)。
- 肝硬化常见 QTc 间期延长，由于它可能预示着不良结局，可用于病情评估。延长 QT 间期的药物应慎用(II-2;2)。
- 评估 TIPS 治疗(II-2;2)或 LT(II-1;1)，应包括详细的心脏功能描述。
- 需要规范化的标准和方案以评估肝硬化的心脏收缩与舒张功能(II-2;2)。

## 肝肺综合征

### 定义和临床表现

公认慢性肝病与呼吸道症状以及缺氧有关。慢性肝病患者可出现 4 种主要肺部并发症：肺炎，肝性胸水，HPS 和 PPHT。HPS 定义为发生在门静脉高压临床状况下的肺内血管扩张，以及不太常见的胸膜和肺动静脉交通，所引起的肺氧合功能紊乱<sup>498,499</sup>。最常见于肝硬化<sup>498,499</sup>，及门脉高压患者<sup>500</sup>，但是，也见于肝前性门静脉高压患者<sup>501</sup>，伴有静脉阻塞但无肝硬化，甚至急性或慢性肝炎的患者<sup>500</sup>（表 12）。基于所研究患者的概况，HPS 发生并不需要肝功能严重损害和肝病特定的病因。就患病情况而言，据报道 10% 的慢性病毒性肝炎、

表 12 肝肺综合症的诊断标准

缺氧伴有氧分压 < 80 mmHg 或环境空气下肺泡-动脉血氧分压差  $\geq 15$  mmHg (65 岁以上患者  $\geq 20$  mmHg)。

肺血管缺损伴有对比增强超声心动图检查阳性发现或放射性肺灌注扫描脑内异常摄取 (> 6%)

通常存在门静脉高压, 特别是;

- 肝门静脉高压伴有肝硬化
- 肝前或肝门静脉高压而无肝硬化

较少存在;

- 急性肝衰竭, 慢性肝炎

所有标准均通过阳性对比增强超声心动图确定 (在右心房通道后 3-6 个心动周期, 左心可见微泡显影)。肺泡-动脉血氧分压差的缩写公式如下:  $PAO_2 - PaO_2 = (FIO_2 [Patm - PH_2O] - [PaCO_2 / 0.8]) - PaO_2$ , 其中  $PAO_2$  表示肺泡氧分压,  $PaO_2$  动脉血氧分压,  $FIO_2$  吸入氧浓度,  $Patm$  大气压,  $PH_2O$  体温下的水蒸气分压,  $PaCO_2$  动脉二氧化碳分压 (0.8 相当于于休息时标准气体交换呼吸比值), 正常范围为 4-8 mmHg。

15%-23% 的肝硬化和 28% 的 Budd-Chiari 综合征患者有 HPS<sup>502-504</sup>。然而, 在接受 LT 评估的肝硬化患者中, 据报道 HPS 患病率为 5%-32%<sup>504-508</sup>。而通过超声心动图可检测到 50%-60% 接受 LT 评估的肝硬化患者有肺内血管扩张 (IPVD), HPS 和 CCM 之间似乎无相关性<sup>504</sup>。慢性肝病患者 HPS 的临床表现主要涉及呼吸困难和仰卧呼吸<sup>498,502,506</sup>。呼吸困难是 HPS 患者最常见的呼吸道主诉, 但它无特异性, 发病隐伏, 通常是在劳累时发作。仰卧呼吸是指气促在端坐位时加重, 而仰卧位可改善, 在这些患者中是一种不太敏感但非常有特异性的发现, 劳累或休息时低氧血症常见, 并在直立位加重 (直立位低氧血症)。HPS 在体格检查时无体征或特点, 然而, 具有慢性肝病特征的患者出现气促和呼吸困难、杵状指和/或发绀, 表明存在 HPS<sup>498,502,506</sup>。

### 病理生理学

HPS 的病理生理学特征是肺动脉循环内发生 IPVD, 这种血管异常包括弥漫性或局限性肺毛细血管异常扩张, 以及不太常见的胸膜和肺动静脉交通<sup>509</sup>, 导致静脉血在通过肺循环时氧合功能受损。IPVD 损害通气/灌注 (V/Q) 比例, 并可导致解剖和功能性分流, 从而引起低氧血症 (图 10)。在晚期肝硬化患者中, 这导致肺内血液分流细微增长, 在 HPS 患者中则更为明显, 直立位时随之而来分流和 V/Q 比例失调的增加是直立位低氧血症的原因<sup>510</sup>。IPVD 的发病机制可能是多因素的 (图 11), 一氧化氮 (一种有效的血管扩张剂) 释放在 HPS 的发生中起着关键作用, 肺循环中一氧化氮释放增加与两种亚型的一氧化氮合酶 (NOS) 表达和活性增加有关, 即内皮型 NOS (eNOS) 与诱导型 NOS (iNOS)<sup>511-516</sup>。同时, BT 和 BT 相关的内毒素血症和促炎反应也有助于肺微血管中巨噬细胞的积聚<sup>517</sup>。在肺

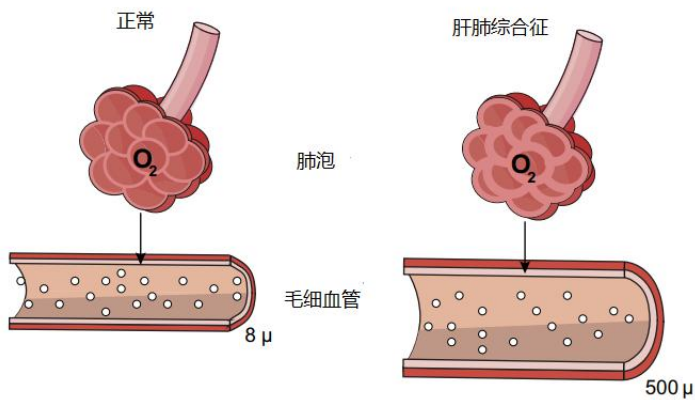


图 10. 肝肺综合征病理生理学 (改编自参考文献 498)

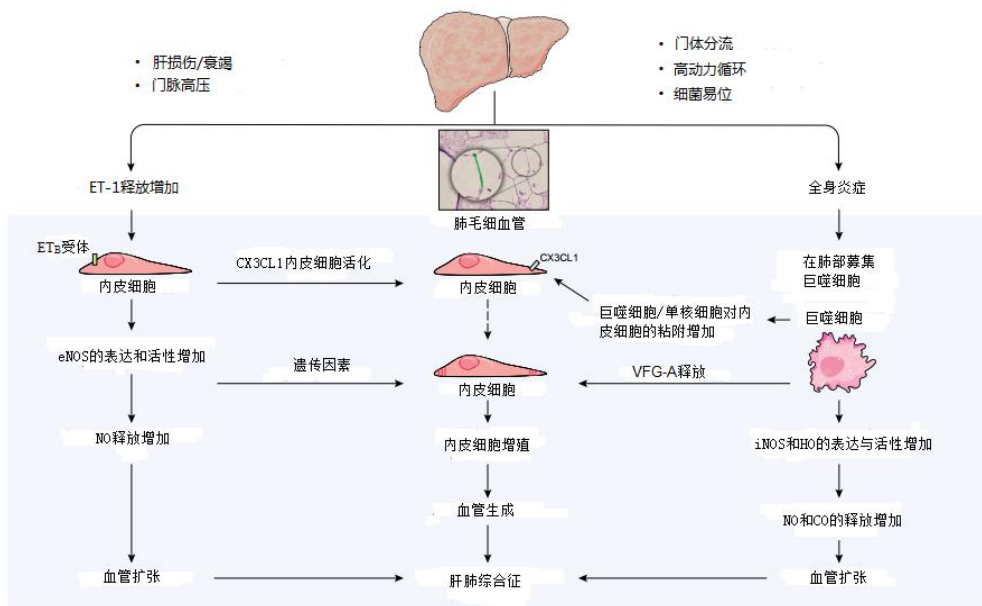


图 11. 肝肺综合征的发病机制. ET, 内皮素; eNOS, 内皮型一氧化氮合酶; iNOS, 诱导型一氧化氮合酶; NO, 一氧化氮; HO, 血红素加氧酶-1; CO, 一氧化碳; CX3CL1, 目前 CX3C 类趋化因子中唯一成员; VEGF-A, 血管内皮生长因子 A.

内趋化因子 fractalkine (CX3CL1) 内皮细胞活化可以有利于肺微循环中单核细胞的粘附<sup>518</sup>。单核细胞表达 iNOS 并产生血红素加氧酶-1, 导致一氧化碳产生增加, 进一步增加血管扩张<sup>519</sup>。CX3CL1 和循环中单核细胞产生的血管内皮生长因子 (VEGF) A 也有助于血管生成, 最近被认为是试验 HPS 中肺 IPVD 的进一步致病因素<sup>520-522</sup>。近期已描述 miRNA-199a-5p 下调在肺微血管内皮细胞增殖的机制中发挥作用, 因此也是 HPS 的发病机制<sup>523</sup>。参与血管生

成调控的基因多态性也与肝硬化患者 HPS 风险有关<sup>524</sup>(见图 11)。最后, 近期在胆总管结扎的大鼠中观察到, 瑞舒伐他汀通过下调核因子 kB 与 VEGF-1,2 和 Rho 相关 A 激酶的蛋白表达, 可改善肺内血管生成和肺泡-动脉血氧分压差<sup>525</sup>。

## 诊断

门静脉高压患者临床疑是 HPS, 应评估动脉血气 (ABG) 中的氧分压 ( $\text{PaO}_2$ )。在海平面呼吸环境空气时,  $\text{PaO}_2$  低于 80 mmHg 和/或肺泡-动脉血氧分压差 ( $\text{P}[\text{A-a}]\text{O}_2$ )  $\geq 15\text{mmHg}$  应进一步调查 (见表 12), 对于  $\geq 65$  岁的成人, 使用  $\text{P}[\text{A-a}]\text{O}_2 \geq 20\text{mmHg}$  为截止值<sup>526</sup>。然而, 应该强调的是, 虽然这些标准已很好地建立, 使得诊断方法统一化, 从而更好地理解这一疾病, 但它们是基于专家的共识意见。脉搏血氧仪间接测量血氧饱和度 ( $\text{SpO}_2$ ), 具有非侵入性, 可用于成人 HPS 的诊断, 这是因为  $\text{SpO}_2 < 96\%$  被发现有较高的敏感性 (100%) 和特异性 (88%) 用于检测  $\text{PaO}_2 < 70\text{mmHg}$  患者的 HPS, 使得 ABG 检测仅限于 14% 的患者应用<sup>527</sup>。近期, 在 HPS 的儿科患者中, 这种非侵入性方法的有效性并未得到证实<sup>528</sup>。连续  $\text{SpO}_2$  测定可能有助于监测随时间推移 HPS 患者的氧合功能受损。ABG 是 HPS 严重程度分级所必须的, HPS 可分为轻度 ( $\text{PaO}_2 \geq 80\text{mmHg}$ ), 中度 ( $\text{PaO}_2 60-79 \text{mmHg}$ ), 重度 ( $\text{PaO}_2 50-59\text{mmHg}$ ) 和危重 ( $\text{PaO}_2 < 50 \text{mmHg}$ )<sup>498,500,501,503</sup>。近期, 观察到 HPS 与 von Willenbrand 因子抗原 (vWF-Ag) 水平升高有关, 因此, vWF-Ag 被提议作为早期检测 HPS 潜在有用的筛选工具, 但还需要进一步的研究验证<sup>529</sup>。胸部 X 射线常无特异性, 然而, 它可有效地排除其它伴随的肺部疾病, 因为 HPS 的肺血管扩张仅在肺下部可发现轻微的间质改变<sup>498,500,501,503</sup>。单次呼气一氧化碳弥散量下降是常规肺功能试验仅有的改变, 常见于 HPS 患者并可持续异常, 然而, 它并无特异性, 并在 LT 之后可能无法正常化<sup>498,500,501,503</sup>。所有其它的呼吸功能试验均无特异性, 显示第一秒 (FEV1) 期间用力肺活量或最大用力呼气量正常或减少, 因此, 它们仅用于排除其他伴发的肺部疾病。胸部 CT 扫描也被提出作为一种补充技术以排除另一种潜在的肺部异常<sup>498,499</sup>。尽管它们在 HPS 诊断中具体作用的信息很少, 有学者建议胸部 CT 扫描可用于测量外周动脉口径以及支气管/动脉的关系<sup>530,531</sup>。此外, CT 扫描有可能以类似于动脉造影的方法, 检测胸膜和肺动静脉交通, 以确定 HPS 的血管模式。利用生理盐水 (摇动产生直径  $> 10\mu\text{m}$  的微泡) 行对比增强经胸超声心动图是检测肺血管扩张最常用的方法, 外周静脉注入经拌动的生理盐水后, 在右心房显影后 3-6 个心动周期内左心房微泡显影表明微泡通过异常扩张的血管床, 因为微泡不能通过正常的毛细血管<sup>532</sup>。外周静脉注射 99m 锝标记大颗粒聚合白蛋白 (MAA) 用于肺部扫描 (MAA 扫描) 是一种潜在可替代的诊断方法, 尽管它更具有侵入性且敏感性偏低, 20-50 $\mu\text{m}$  大小的微粒通过异常的肺

毛细血管逃逸，并停留在体循环动脉供应的下游毛细血管床，如脑，肾和脾，通过脑和肺 MAA 扫描定量成像能够计算分流程度<sup>533,534</sup>。在两种临床情况下，使用 MAA 扫描测量分流可用作 HPS 患者的补充诊断工具，首先，在严重低氧血症并存 HPS 和内源性肺部疾病的患者，因为 MAA 扫描分流 $>6\%$ 证实 HPS 是低氧血症的主要原因，其次，在 HPS 和非常严重低氧血症 ( $\text{PaO}_2 < 50 \text{ mmHg}$ ) 的患者，因为存在分流 $>20\%$ 与 LT 后不良结果有关<sup>535</sup>。尽管肺灌注闪烁显像对肝硬化和 IPVD 患者的预后应用具有潜在的作用，但它对 HPS 的诊断准确性仍有待确定<sup>536</sup>。最后，不论是对比超声心动图还是 MAA 扫描均无法区分离散动静脉交通、弥漫性前毛细血管和毛细血管扩张或心内分流，前者的区分可通过肺血管造影，后者的区分可通过经食管对比增强超声心动图以直接显示房间隔。不对所有疑是 HPS 的患者行肺血管造影，仅限于：a) 严重低氧血症 ( $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ ) 对 100%氧疗应答差的患者，b) 强烈疑是（通过胸部 CT 扫描）有动静脉交通，适合栓塞的患者。

#### 推荐意见：

- 有慢性肝病特征的患者出现气促和呼吸困难，杵状指和/或发绀，应疑是 HPS(II-2,1).
- 脉搏血氧仪是成人患者筛选 HPS 的工具，但不适用于儿科患者。血氧饱和度( $\text{SpO}_2$ ) $<96\%$ 的患者，应行动脉血气分析(ABG)，在呼吸环境空气的情况下，氧分压( $\text{PaO}_2$ )低于 80 mm Hg 或肺泡-动脉氧分压差( $\text{P}[\text{A-a}]\text{O}_2$ ) $\geq 15 \text{ mmHg}$ ，应行进一步检查。 $\geq 65$  岁成人患者，使用  $\text{P}[\text{A-a}]\text{O}_2 \geq 20 \text{ mmHg}$  为截止值(II-2,1).
- 推荐使用对比（微泡）超声心动图描述 HPS 特性(II-2,1).
- 实施经食管对比增强超声心动图以排除明确的心脏内分流，尽管这项技术不乏风险(II-2;2).
- $^{99\text{m}}$  锝标记大颗粒聚合白蛋白（MAA）肺扫描作为补充工具，可用于量化有严重低氧血症和并存肺内疾病患者的分流程度，或用于评估有 HPS 和非常严重低氧血症 ( $\text{PaO}_2 < 50 \text{ mm Hg}$ ) 患者的预后(II-2,1).
- 对比超声心动图或 MAA 扫描不能明确区分是离散动静脉交通还是弥漫性前毛细血管和毛细血管扩张或心脏分流。仅在严重低氧血症 ( $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mm Hg}$ )、100%氧疗应答差的患者和高度疑是适合栓塞的动静脉交通的患者，行肺血管造影(II-2,1).

#### 自然史

IPVD 和 HPS 的自然史仍然不清楚。大多数 IPVD 患者随时间推移维持正常的气体交换，目前还不清楚为什么 IPVD 的亚组患者会发生 HPS<sup>537</sup>。HPS 的诊断与生存率和生活质量方面的不良结果相关<sup>505,507,508</sup>。关于生存率，应该强调的是，在接受 LT 评估的患者中，

有 HPS 患者的死亡率几乎是无 HPS 患者的两倍，与死亡率其它潜在的预测因素如年龄，MELD 评分和合并症无关<sup>505</sup>。按照 Child-Pugh 分级、年龄和 MELD 评分匹配病因和肝硬化的严重程度，未行 LT 评估的肝硬化伴有 HPS 患者 5 年生存率为 23%，而肝硬化无 HPS 的患者则为 63%<sup>503</sup>。诊断时 PaO<sub>2</sub> 低于 50 mmHg 的 HPS 患者生存率明显更差<sup>506,507</sup>。

## 治疗

### 药物治疗

HPS 自发性缓解并不常见，目前尚无针对 HPS 的药物治疗。已有几种药物用于治疗 HPS，但结果相互矛盾，然而，尚无大样本的随机试验，可能是因为患者数量较少的缘故。来自几项非对照的临床研究和轶事证据的数据表明，β-受体阻滞剂、环氧合酶抑制剂、全身性糖皮质激素和环磷酰胺、甲磺酸阿米替林、吸入一氧化氮、一氧化氮抑制剂和抗菌药物的治疗均未成功<sup>505</sup>。在两项小样本的初步研究中，尝试使用己酮可可碱治疗成人和儿童 HPS，但在氧合功能改善和频繁的胃肠道副作用方面的结果相互矛盾<sup>538,539</sup>。一项小样本随机研究中，发现服用大蒜与 PaO<sub>2</sub> 改善有关<sup>540</sup>，然而，近期有报道 1 例持续性 HPS 的 LT 接受者，短期大剂量大蒜治疗相关有中度肝毒性<sup>541</sup>。已提出使用 TIPS 降低 HPS 患者的门静脉压力，但是，即使有一项系统分析的复习资料，数据仍然不充分<sup>542</sup>。此外，担心 TIPS 加剧高动力循环而增加肺血管舒张，因此，未提出 TIPS 治疗 HPS 的推荐意见<sup>498,505</sup>。最后，在血管造影显示动静脉交通的情况下，线圈栓塞（栓塞治疗）证实可暂时性改善动脉氧合功能<sup>531,543</sup>。到目前为止，内皮素-1 受体拮抗剂或血管生成抑制剂尚未在 HPS 患者中使用，因此，长期氧疗仍然是严重低氧血症患者最常推荐的症状治疗方法，然而，这一治疗的某些方面如疗效、成本和依从性，仍有待进一步评估。

### 推荐意见

- 推荐 HPS 伴严重低氧血症的患者长期氧疗，然而，其疗效、耐受性、成本效益比、依从性以及该治疗对生存率的影响，尚无可利用的数据(II-2;1)。
- 使用药物或 TIPS 治疗 HPS 尚无推荐意见(I;1)。

### 肝移植

HPS 最常见且仅有的成功治疗方法是 LT。LT 可使超过 85% 的严重低氧血症患者 HPS 完全逆转或显著改善<sup>544</sup>。在前 MELD 时代进行的一项前瞻性临床研究中，LT 前有严重低氧血症，特别是当低氧血症与 MAA 扫描中存在大的分流有关时，是 LT 后死亡率的一个非常强的预测因素<sup>535</sup>。2007 年，在美国推出 MELD 5 年之后，器官共享联合网络（UNOS）推

荐为初次应用的严重 HPS ( $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ ) 患者分配 MELD 评分 22 分, 每 3 个月递增, 以平衡 HPS 和非 HPS 候选人的 LT 前后结果<sup>545</sup>。在一项最大样本的回顾性研究中, 比较了 HPS 患者在前 MELD 时代与 MELD 时代的 LT 结果, 发现 LT 后 5 年生存率从前 MELD 时代的 67% 提高到 MELD 时代的 88%<sup>546</sup>。其它数据显示, 在后 MELD 时代, HPS 患者的 LT 前氧合功能与等候期间生存率无相关性。这些发现不仅反映了引入 HPS 作为 MELD 例外的结果, 而且反映了 HPS 患者围手术期管理的改进。定期评估低氧血症严重程度, 可促使在发生非常严重低氧血症之前实施 LT。事实上, 在有效移植名单上的 HPS 患者低氧血症可能会恶化,  $\text{PaO}_2$  年中位下降 5.2 mmHg<sup>508</sup>。近期确定 LT 前室内空气下  $\text{PaO}_2 \leq 44.0 \text{ mmHg}$  仍然与 LT 后死亡率增加有关<sup>547</sup>。因此, 有学者建议每 6 个月行 ABG 分析, 但没有研究阐明哪种方法 (ABG 分析与脉搏血氧测定) 是最好的方法, 以及多长时间检查一次。尽管在 MELD 时代 HPS 患者 LT 后生存率增加, 但近期观察到 HPS MELD 例外的患者总体死亡率低于其他等待 LT 的患者, 这表明应该重新评估 HPS MELD 例外政策的适当性<sup>548</sup>。关于 HPS 对麻醉过程以及 ICU 中 LT 后管理影响的研究非常少且样本量小, 然而, 似乎吸入一氧化氮, 亚甲蓝, 体外膜肺氧合和无创通气可立即改善 LT 后氧合功能<sup>549-551</sup>。

### 推荐意见

- HPS 伴  $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$  的患者应行 LT 评估, 因为它是仅有的已证实有效的 HPS 治疗方法(II-2;1)。
- 由于严重的低氧血症 ( $\text{PaO}_2 < 45 \sim 50 \text{ mmHg}$ ) 增加 LT 后死亡率, 应每 6 个月进行 1 次动脉血气分析, 以便优先采取 LT (II-2;1)。

## 门肺高压

### 定义与诊断

已确定门静脉高压的患者, 无肺动脉或静脉高压其它原因即慢性血栓栓塞、慢性肝病/缺氧、慢性左心疾病的情况下, 应考虑 PPHT 的诊断。

患者可无症状, 但常出现劳力性呼吸困难, 当发展至中到重度疾病时, 可有右心衰竭的临床症状<sup>552</sup>。严重程度分类是基于平均肺动脉压 (mPAP) 以及呈现的高肺血管阻力 (PVR), PPHT 分为轻度 ( $\text{mPAP} \geq 25$  且  $< 35 \text{ mmHg}$ ); 中度 ( $\text{mPAP} \geq 35$  且  $< 45 \text{ mmHg}$ ), 重度 ( $\text{mPAP} \geq 45 \text{ mmHg}$ )<sup>498</sup>。诊断也需要有正常的肺闭塞压 (?) (pulmonary occlusion pressures), 排除左心室充盈压升高引起的肺动脉压升高。经胸多普勒超声心动图 (TDE) 是筛查高危患者以评估 PPHT 存在的主要筛查工具, 例如那些考虑 TIPS 或 LT 的患者<sup>553-555</sup>。作为筛查试验, 部分研究表明, TDE 显示肺动脉收缩压  $> 30 \text{ mmHg}$  的阴性预测值为 100%,

但阳性预测值仅为 59%<sup>554</sup>。然而，当评估患者 LT 时，右心导管的阈值还不清楚。右心室收缩压>50 mmHg 和/或明显右心室肥大被视为右心导管的启动因素，以排除明显的 PPHT<sup>555</sup>。

#### 病理生理学

在门静脉高压患者中，PPHT 被认为是由于血管收缩引起肺动脉循环中血流量受限，许多因素是产生这种情况的原因，包括：内源性血管调节因子的变化；内皮素 1 增加，肺内皮细胞前列环素合成减少，平滑肌细胞增殖/内皮激活和血小板聚集。

#### 自然史和预后

来自接受 LT 评估的患者研究，基于血液动力学标准，发病率为 3%-10%。此外，女性和既往存在自身免疫性肝病是独立的危险因素<sup>556</sup>。雌二醇水平的遗传变异可能增加肺动脉血管收缩倾向，事实上，女性的风险是男性的 3 倍<sup>557</sup>。中-重度 PPHT 患者与存在大的门体分流之间也存在关系<sup>558</sup>。然而，肝病或门脉高压的严重程度与发生重度 PPHT 之间没有明确的关系<sup>556,559</sup>。研究表明，未经特殊治疗，1 年生存率为 35%-46%<sup>560,561</sup>。死亡率常与肝病的其它并发症有关，如肝癌，脓毒血症和 GI 出血以及右心衰竭。死亡率增加与右心房压力升高和心脏指数降低有关<sup>559,562</sup>。在一项多中心的注册研究中，PPHT 患者较特发性肺动脉高压患者的结果更差，5 年生存率分别为 40%与 64%<sup>563</sup>。然而，一项回顾性法国研究对此提出了挑战，同时报道那些心脏指数较低的患者死亡率增加，可能反映了对增加的右心室功能障碍无法代偿，且患者多有非常晚期的肝病<sup>564</sup>。

#### 药物治疗

PPHT 药物治疗的证据基础有限，大多数数据是从与肝病无关的肺动脉高压研究中推断出来的<sup>565,566</sup>。在右心导管评估期间，促进急性血管舒张的药物理论上可能有害，因为它们有进一步降低心脏指数的风险，还缺乏数据以澄清这点<sup>567</sup>。相反，虽然晚期门静脉高压患者可能接受 β 受体阻滞剂治疗，但晚期 PPHT 患者撤去 β 受体阻滞剂治疗可能有助于增加心输出量，从而有助于劳力性呼吸困难<sup>568</sup>。

内皮素受体拮抗剂。已证实波生坦（Bosentan）可改善 PPHT 患者的肺动脉血流动力学和运动耐受性，而与肝病严重程度无关<sup>569-572</sup>。一项回顾性研究报道，3 年生存率高达 89%<sup>573</sup>。其他研究显示心脏指数改善率高达 39%，尽管少数患者由于转氨酶增加，减少剂量或停药<sup>571</sup>。FDA 对在晚期肝功能障碍患者中使用这类药物提出了警告。该类药物的其它包括安贝生坦（ambrisentan）和马西替坦（macitentan）用于 PPHT 的数据尚有限<sup>574,575</sup>。

磷酸二酯酶亚型-5 抑制剂。磷酸二酯酶-5 抑制剂的封堵通过降低 cGMP 代谢促进一氧化氮的

血管舒张作用。小样本的病例研究表明，西地那非（sildenafil）改善功能状态，增加心脏输出量<sup>576-578</sup>。应注意的是，西地那非可促使静脉曲张出血，因此需谨慎使用<sup>579</sup>。

**前列环素类似物** 前列环素类似物具有许多潜在的益处，包括血管扩张，血管平滑肌增值减少和抗血栓形成。病例系列研究建议静脉输注依前列醇（epoprostenol）改善肺血流动力学，并且与肺动脉高压注册数据相比，潜在改善5年生存率（70 vs.40%）<sup>580-583</sup>。然而，建议使用低于那些特发性肺动脉高压所用剂量，以降低血小板减少和脾肿大的发生。其他研究也注意到使用吸入伊洛前列素（iloprost），并报告了短期血液动力学益处<sup>584</sup>。

肝硬化其他并发症治疗的影响

已证实为 PPHT 的患者，在考虑 TIPS 治疗肝硬化其它并发症时应谨慎。预期右心室充盈压和心输出量的增加可促使 PVR 明显增加以及右侧压力超负荷<sup>585,586</sup>。中度 PPHT (mPAP>35 和<45 mmHg) 是 TIPS 的相对禁忌症，严重 PPHT 是 TIPS 绝对禁忌症<sup>586</sup>。

#### 推荐意见

- 潜在接受 TIPS 或 LT 的患者，通过经胸多普勒超声心动图（TDE）筛查 PPHT，那些筛查试验阳性的患者，应行右心导管术(II-1;1)。
- 列入 LT 名单的 PPHT 患者，等候期间应重复行超声心动图检查，尽管具体的间隔时间尚不清楚(III;1)。
- 证实为 PPHT 的患者，应停用β受体阻滞剂并经内镜治疗静脉曲张(II-3;1)。
- 已批准用于原发性肺动脉高压的治疗方法，可能有益于改善 PPHT 的运动耐力和血液动力学，然而，出于对肝损伤的考虑，内皮素拮抗剂应慎用(II-2;1)。
- TIPS 不应用于 PPHT 患者(II-3;1)。

#### 肝移植

从历史上看，严重的 PPHT 一直是 LT 的相对禁忌症，因为其结果非常差。然而，随着药物如静脉注射前列环素等改善血液动力学控制，一些病例系列研究显示，LT 后近两年有正常的肺血流动力学<sup>587,588</sup>。

**LT 风险分层** 对于 mPAP≥45-50mmHg 的患者，大多数中心认为这是移植的绝对禁忌症，无论应用何种治疗方法<sup>562,587,589</sup>。mPAP>35 的患者 LT 后风险增加，并与住院时间增加和呼吸机需求时间更长有关<sup>562,590,591</sup>。如果这些患者考虑 LT，建议积极治疗他们的 PPHT 以降低 mPAP 并改善右心室功能<sup>588,592,593</sup>。

为便于在 PPHT 进一步发展至某个节点，而被认为移植风险太高之前接受 LT，PPHT 患者 (mPAP> 25 mmHg, PVR> 240 dynes/ s per cm<sup>-5</sup>) 存在至少中度 (基线 mPAP> 35 mmHg)

则准许 MELD 例外 (MELD 22 分)<sup>594</sup>。如果目标治疗后 PAP 降低, mPAP (<35mmHg) 和 PVR (<400 dynes/ s per cm<sup>-5</sup>) 改善和/或 PVR 正常化, 患者可考虑列入手术候选者。已经注意到, 应用这种例外可减少等候名单的死亡率<sup>595</sup>。

术前考虑. 所有患者均应行肺动脉导管监测, 整个手术期间应继续治疗以降低 mPAP, 这是考虑到再灌注后心输出量常会增加, 以及可能对既往已存在受损的右心室功能增加更大的压力<sup>595-597</sup>。实际上, 在某些情况下, PAP 严重急剧升高可能会导致移植失败, 因为右心室衰竭可导致肝脏充血。处理此类不利的血液动力学, 除静脉注射前列环素或吸入一氧化氮之外, 还包括使用体外膜氧疗 (ECMO)<sup>598,599</sup>。

术后考虑. 每间隔 4-6 个月通过连续经胸组织多普勒超声监测 PAP 对治疗的反应, 并考虑逐渐减少肺动脉目标治疗, 这点尽管无对照数据提供指导<sup>581,600,601</sup>。病例报道和系列报告表明, 移植后长期随访, 29%-64% 中-重度 PPHT 患者随时间推移能够停止治疗<sup>599-602</sup>。实际上, 一些研究表明, 在移植前期以及移植手术后, PPHT 治疗后恢复正常的右心室功能<sup>581,601</sup>。与无 PPHT 的患者比较, PPHT MELD 例外患者有更差的 1 年死亡率或移植失败率<sup>603</sup>。

### 推荐意见

- 如平均肺动脉压 (mPAP) <35 mm Hg 且右心室功能正常, 应考虑 LT(II-2,1)。不论采用何种治疗, mPAP ≥45 mm Hg 应视为 LT 的绝对禁忌症(III,1)。
- mPAP ≥35 mmHg 的患者应开始治疗以降低 mPAP 并改善右心室功能, 并定期评估右心室功能(II-2,1)。
- 证实为 PPHT 的患者, 如目标治疗不能降低 mPAP <35 mmHg, 但促使肺血管阻力 (PVR) <240 dynes/s cm<sup>-5</sup>) 和右心室功能正常化, 可考虑为 MELD 例外(II-3;2)。
- 证实为中度 PPHT (mPAP ≥35 mmHg) 的患者, 目标治疗降低 mPAP <35 mmHg 和 PVR <400 dynes/s cm<sup>-5</sup>, 提倡为 MELD 例外(II-2,1)。

### 结论

这些失代偿期肝硬化患者管理的指南是基于新的病理生理学背景而提出的, 为管理本病提供了更全面治疗或预防方法的机会。关键的病理生理学机制知识使得现在可能抵抗肝硬化进展, 从而防止其并发症。这代表了向前迈出了一步, 将我们的方法从治疗失代偿期肝硬化并发症转变为预防其发生。然而, 为了使其成为可能, 考虑肝硬化患者新的专科护理模式至关重要。一项护理协调计划已证实可改善生存率, 并降低这些患者急诊再入院率<sup>604</sup>。护理协调员能够有助于为患者和照顾者制定的教育计划展开, 从而优化他们对指南推荐意见的依

从性。此外，她们可以在日间医院规划侵入性操作，允许将实时信息传递给初级保健医生，以提高护理质量和协调性。通过这样做，有可能防止对急诊室不必要的探视和/或急诊再入院，这些措施将逐步降低肝硬化的负担。

## 利益冲突

**Paolo Angeli:** 来自赛夸纳医疗公司 (Sequana Medical AG)，意大利吉利德 (Gilead Italy) 和 Biovie 的咨询费; Biovie 的专利发明人; 来自吉利德 (Gilead) 的研究经费; 来自 2016 Kedrion, Bhering 的演讲费。 **Mauro Bernardi:** 来自德国杰特贝林生物制品有限公司 (CLS Behring GmbH)，百特医疗公司 (Baxter Healthcare SA)，西班牙基立福公司 (Grifols SA) 的咨询费; 来自德国杰特贝林生物制品有限公司 (CLS Behring GmbH)，百特医疗公司 (Baxter Healthcare SA)，PPTA Europe, Octapharma AG, 吉利德科学公司 (Gilead Sciences)，意大利艾伯维 (AbbVie Italia) 的演讲费。 **Wim Laleman:** 来自戈尔公司 (Gore)，Norgine, 4C, 艾伯维 (AbbVie)，Sirtex 的演讲费; 来自艾伯维 (AbbVie)，吉利德 (Gilead)，默沙东制药有限公司 (MSD)，Intercept 的咨询费; 来自吉利德 (Gilead) 的研究经费。 **Jonel Trebicka:** 来自 Gore & associates (TIPS)，赛夸纳医疗公司 (Sequana Medical) (阿尔法泵)，:亚力兄制药有限公司 (Alexion) (PNH), Versantis (脂质体) 的演讲费或咨询费。 **Aleksander Krag:** 无。 **Claire Francoz:** 无。 **Pere Gines:** 来自 Sequana Grifols, 麦林克劳特公司 (Mallinckrodt)，辉凌制药有限公司 (Ferring Pharmaceuticals) 的顾问/咨询费; 来自赛夸纳 (Sequana)，基立福 (Grifols)，辉凌制药有限公司 (Ferring Pharmaceuticals) 的研究经费。

有关更多详细信息，请参阅随附的 ICMJE 披露表格。

## 致谢

我们要感谢 Alessandra Brocca 博士, Marta Tonon 医学博士, Husain-Syed Faeq 医学博士大量的编辑工作。我们感谢 ICREA 为 Pere Ginès 颁发的学术奖。我们要感谢本临床实践指南审稿人为此所花费的时间和批判性审查: EASL 管理委员会, Alexander Gerbes, Thierry Gustot, Guadalupe Garcia-Tsao。

## 参考文献

[1] EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010;53:397–417.

[2] D'Amico G. The clinical course of cirrhosis. Population based studies and the need of personalized medicine. *J Hepatol* 2014;60:241–242.

- [3] Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with AD of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013;144:1426–1437.
- [4] D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006;44:217–231.
- [5] Bernardi M, Moreau R, Angeli P, Schnabl B, Arroyo V. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *J Hepatol* 2015;63:1272–1284.
- [6] Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference. *J Hepatol* 2013;60:1310–1324.
- [7] Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, Manousou P, Tsochatzis E, Pleguezuelo M, et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality fourfold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology* 2010;139:1246–1256.
- [8] Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodes J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988;8:1151–1157.
- [9] Wiese S, Hove JD, Bendtsen F, Moller S. Cirrhotic cardiomyopathy: pathogenesis and clinical relevance. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:177–186.
- [10] Arroyo V, Terra C, Gines P. Advances in the pathogenesis and treatment of type-1 and type-2 hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 2007;46: 935–946.
- [11] Iwakiri Y, Groszmann RJ. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. *Hepatology* 2006;43: S121–S131.
- [12] Claria J, Stauber RE, Coenraad MJ, Moreau R, Jalan R, Pavesi M, et al. Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: Characterization and role in acute-on-chronic liver failure. *Hepatology* 2016;64: 1249–1264.
- [13] Trautwein C, Friedman SL, Schuppan D, Pinzani M. Hepatic fibrosis: Concept to treatment. *J Hepatol* 2015;62:S15–S24.
- [14] Alvarez MA, Cirera I, Sola R, Bargallo A, Morillas RM, Planas R. Long-term clinical course of decompensated alcoholic cirrhosis: a prospective study of 165 patients. *J Clin Gastroenterol* 2011;45: 906–911.
- [15] Powell Jr WJ, Klatskin G. Duration of survival in patients with Laennec's cirrhosis. Influence of alcohol withdrawal, and possible effects of recent changes in general management of the disease. *Am J Med* 1968;44:406–420.
- [16] Shim JH, Lee HC, Kim KM, Lim YS, Chung YH, Lee YS, et al. Efficacy of entecavir in treatment-naive patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2010;52:176–182.
- [17] Cheung MC, Walker AJ, Hudson BE, Verma S, McLaughlan J, Mutimer DJ, et al. Outcomes after successful direct-acting antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2016;65:741–747.
- [18] Lens S, Alvarado E, Mariño Z, et al. Effects of all-oral antiviral hepatitis C virus-associated cirrhosis. *Gastroenterology* 2017;153:1273–1283.
- [19] Kang SH, Lee YB, Lee JH, Nam JY, Chang Y, Cho H, et al. Rifaximin treatment is associated with reduced risk of cirrhotic complications and prolonged overall survival in patients experiencing hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:845–855.
- [20] Ginès P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med* 2009;361:1279–1290.
- [21] Moreau R, Elkrief L, Bureau C, Pararnau JM, Thavenot T, Saliba F, et al. A randomized trial of 6-month norfloxacin therapy in patients with Child-Pugh class C cirrhosis. *J Hepatol* 2017;66:S1.
- [22] Caraceni P, Riggio O, Angeli P, Alessandria C, Neri S, Foschi FG, et al. Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis: an open label randomized trial. *Lancet* 2018, [In press].
- [23] Sola E, Sola C, Simon-Talero M, Martin-Llahi M, Castellote J, GarciaMartinez R, et al. Midodrine and albumin for prevention of complications of cirrhosis in patients in the waiting list for liver transplantation. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Hepatol* 2017;66:S11.
- [24] Abralde JG, Albillos A, Banares R, Turnes J, Gonzalez R, Garcia-Pagan JC, et al. Simvastatin lowers portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2009;136:1651–1658.
- [25] Abralde JG, Villanueva C, Aracil C, Turnes J, Hernandez Guerra M, Genesca J, et al. Addition of simvastatin to standard therapy for the prevention of variceal rebleeding does not reduce rebleeding but increases survival in patients

- with cirrhosis. *Gastroenterology* 2016;150:1160–1170.
- [26] Villa E, Cammà C, Marietta M, Luongo M, Critelli R, Colopi S, et al. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2012;143: 1253–12609.
- [27] Lebrech 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.
- [28] Abralde JG, Tarantino I, Turnes J, Garcia-Pagan JC, Rodes J, Bosch J. Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and long-term prognosis of cirrhosis. *Hepatology* 2003;37: 902–908.
- [29] Gines P, Quintero E, Arroyo V, Teres J, Bruguera M, Rimola A, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987;7:122–128.
- [30] Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, Grace N, Burroughs A, Planas R, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133:481–488.
- [31] Moore KP, Wong F, Gines P, Bernardi M, Ochs A, Salerno F, et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003;38:258–266.
- [32] Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *International Ascites Club. Hepatology* 1996;23:164–176.
- [33] Rimola A, Garcia-Tsao G, Navasa M, Piddock LJ, Planas R, Bernard B, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *International Ascites Club. J Hepatol* 2000;32:142–153.
- [34] Bruns T, Lutz P, Stallmach A, Nischalke HD. Low ascitic fluid protein does not indicate an increased risk for spontaneous bacterial peritonitis in current cohorts. *J Hepatol* 2015;63:527–528.
- [35] Runyon BA, Canawati HN, Akriviadis EA. Optimization of ascitic fluid culture technique. *Gastroenterology* 1988;95:1351–1355.
- [36] Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, Antillon MR, Irving MA, McHutchison JG. 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.
- [37] Gerbes AL, Jünger D, Xie YN, Permanetter W, Paumgartner G. Ascitic fluid analysis for the differentiation of malignancy-related and nonmalignant ascites. Proposal of a diagnostic sequence. *Cancer* 1991;68: 1808–1814.
- [38] Llach J, Gines P, Arroyo V, Rimola A, Tito L, Badalamenti S, 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.
- [39] Caregaro L, Menon F, Angeli P, Amodio P, Merkel C, Bortoluzzi A, et al. Limitations of serum creatinine level and creatinine clearance as filtration markers in cirrhosis. *Arch Intern Med* 1994;154:201–205.
- [40] Bernardi M, Gitto S, Biselli M. The MELD score in patients awaiting liver transplant: strengths and weaknesses. *J Hepatol* 2011;54:1297–1306.
- [41] Biselli M, Dall'Agata M, Gramenzi A, Gitto S, Liberati C, Brodosi L, et al. A new prognostic model to predict dropout from the waiting list in cirrhotic candidates for liver transplantation with MELD score <18. *Liver Int* 2015;35: 184–191.
- [42] Bernardi M, Santini C, Trevisani F, Baraldini M, Ligabue A, Gasbarrini G. Renal function impairment induced by change in posture in patients with cirrhosis and ascites. *Gut* 1985;26:629–635.
- [43] Ring-Larsen H, Henriksen JH, Wilken C, Clausen J, Pals H, Christensen NJ. Diuretic treatment in decompensated cirrhosis and congestive heart failure: effect of posture. *Br Med J* 1986;292:1351–1353.
- [44] Bernardi M, Laffi G, Salvagnini M, Azzena G, Bonato S, Marra F, 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.
- [45] Gauthier A, Levy VG, Quinton A, Michel H, Rueff B, Descos L, et al. Salt or no salt in the treatment of cirrhotic ascites: a randomised study. *Gut* 1986;27:705–709.
- [46] Reynolds TB, Lieberman FL, Goodman AR. Advantages of treatment of ascites without sodium restriction and without complete removal of excess fluid. *Gut* 1978;19:549–553.
- [47] Morando F, Rosi S, Gola E, Nardi M, Piano S, Fasolato S, et al. Adherence to a moderate sodium restriction diet in

- outpatients with cirrhosis and ascites: a real-life cross-sectional study. *Liver Int* 2015;35:1508–1515.
- [48] Pockros PJ, Reynolds TB. Rapid diuresis in patients with ascites from chronic liver disease: the importance of peripheral edema. *Gastroenterology* 1986;90:1827–1833.
- [49] Bernardi M, Trevisani F, Gasbarrini A, Gasbarrini G. Hepatorenal disorders: role of the renin-angiotensin-aldosterone system. *Semin Liver Dis* 1994;14:23–34.
- [50] Bernardi M, Servadei D, Trevisani F, Rusticali AG, Gasbarrini G. Importance of plasma aldosterone concentration on the natriuretic effect of spironolactone in patients with liver cirrhosis and ascites. *Digestion* 1985;31:189–193.
- [51] Angeli P, Dalla Pria M, De Bei E, Albino G, Caregaro L, Merkel C, et al. Randomized clinical study of the efficacy of amiloride and potassium canrenoate in nonazotemic cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 1994;19:72–79.
- [52] Angeli P, Gatta A, Caregaro L, Menon F, Sacerdoti D, Merkel C, et al. Tubular site of renal sodium retention in ascitic liver cirrhosis evaluated by lithium clearance. *Eur J Clin Invest* 1990;20:111–117.
- [53] 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. *Hepatology* 1991;14:231–236.
- [54] Perez-Ayuso RM, Arroyo V, Planas R, Gaya J, Bory F, Rimola A, et al. Randomized comparative study of efficacy of furosemide vs. spironolactone in nonazotemic cirrhosis with ascites. Relationship between the diuretic response and the activity of the renin-aldosterone system. *Gastroenterology* 1983;84:961–968.
- [55] Angeli P, Fasolato S, Mazza E, Okolicsanyi L, Maresio G, Velo E, et al. Combined vs. sequential diuretic treatment of ascites in non-azotemic patients with cirrhosis: results of an open randomised clinical trial. *Gut* 2010;59:98–104.
- [56] Santos J, Planas R, Pardo A, Durandez R, Cabre E, Morillas RM, 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.
- [57] Gerbes AL, Bertheau-Reitha U, Falkner C, Jüngst D, Paumgartner G. Advantages of the new loop diuretic torasemide over furosemide in patients with cirrhosis and ascites. A randomized, double blind crossover trial. *J Hepatol* 1993;17:353–358.
- [58] Angeli P, Albino G, Carraro P, Dalla Pria M, Merkel C, Caregaro L, et al. Cirrhosis and muscle cramps: evidence of a causal relationship. *Hepatology* 1996;23:264–273.
- [59] Elfert AA, Abo Ali L, Soliman S, Zakaria S, Shehab El-Din I, Elkhawany W, et al. Randomized placebo-controlled study of baclofen in the treatment of muscle cramps in patients with liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016;28:1280–1284.
- [60] Lee FY, Lee SD, Tsai YT, et al. A randomized controlled trial of quinidine in the treatment of cirrhotic patients with muscle cramps. *J Hepatol* 1991;12:236–240.
- [61] 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.
- [62] Pache I, Bilodeau M. Severe haemorrhage following abdominal paracentesis for ascites in patients with liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:525–529.
- [63] Gines P, Tito L, Arroyo V, Planas R, Panes J, Viver J, et al. Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology* 1988;94: 1493–1502.
- [64] Gines A, Fernandez-Esparrach G, Monescillo A, Vila C, Domenech E, Abecasis R, et al. Randomized trial comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterology* 1996;111:1002–1010.
- [65] Sola-Vera J, Minana J, Ricart E, Planella M, Gonzalez B, Torras X, 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.
- [66] Bernardi M, Caraceni P, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin infusion in patients undergoing large-volume paracentesis: a meta-analysis of randomized trials. *Hepatology* 2012;55: 1172–1181.
- [67] Moreau R, Valla DC, Durand-Zaleski I, Bronowicki JP, Durand F, Chaput JC, et al. Comparison of outcome in patients with cirrhosis and ascites following treatment with albumin or a synthetic colloid: a randomized controlled pilot trial. *Liver Int* 2006;26:46–54.
- [68] Gines P, Arroyo V, Quintero E, Planas R, Bory F, Cabrera J, et al. Comparison of paracentesis and diuretics in the treatment of cirrhotics with tense ascites. Results of a

- randomized study. *Gastroenterology* 1987;93:234–241.
- [69] Salerno F, Badalamenti S, Incerti P, Tempini S, Restelli B, Bruno S, 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.
- [70] Fernandez-Esparrach G, Guevara M, Sort P, Pardo A, Jimenez W, Gines P, et al. Diuretic requirements after therapeutic paracentesis in nonazotemic patients with cirrhosis. A randomized double-blind trial of spironolactone vs. placebo. *J Hepatol* 1997;26:614–620.
- [71] Elia C, Graupera I, Barreto R, Solà E, Moreira R, Huelin P, et al. Severe acute kidney injury associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs in cirrhosis: a case-control study. *J Hepatol* 2015;63:593–600.
- [72] Claria J, Kent JD, Lopez-Parra M, Escolar G, Ruiz-Del-Arbol L, Gines P, et al. Effects of celecoxib and naproxen on renal function in nonazotemic patients with cirrhosis and ascites. *Hepatology* 2005;41:579–587.
- [73] Llach J, Gines P, Arroyo V, Salmeron JM, Gines A, Jimenez W, et al. Effect of dipyridamole on kidney function in cirrhosis. *Hepatology* 1993;17:59–64.
- [74] 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.
- [75] Albillos A, Lledo JL, Rossi I, Perez-Paramo M, Tabuenca MJ, Banares R, et al. Continuous prazosin administration in cirrhotic patients: effects on portal hemodynamics and on liver and renal function. *Gastroenterology* 1995;109:1257–1265.
- [76] Cabrera J, Arroyo V, Ballesta AM, Rimola A, Gual J, Elena M, 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.
- [77] Guevara M, Fernández-Esparrach G, Alessandria C, Torre A, Terra C, Montaña X, et al. Effects of contrast media on renal function in patients with cirrhosis: a prospective study. *Hepatology* 2004;40:646–651.
- [78] Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P. Comparison of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994;331: 1416–1420.
- [79] 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.
- [80] Guardiola J, Baliellas C, Xiol X, Fernandez Esparrach G, Gines 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.
- [81] Huonker M, Schumacher YO, Ochs A, Sorichter S, Keul J, Rossle M. Cardiac function and haemodynamics in alcoholic cirrhosis and effects of the transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt. *Gut* 1999;44:743–748.
- [82] Sanyal AJ, Freedman AM, Luketic VA, Purdum 3rd PP, Shiffman ML, DeMeo J, et al. The natural history of portal hypertension after transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Gastroenterology* 1997;112:889–898.
- [83] 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.
- [84] Wong F, Sniderman K, Liu P, Blendis L. The mechanism of the initial natriuresis after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gastroenterology* 1997;112:899–907.
- [85] Gerbes AL, Gülberg V, Waggershauser 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.
- [86] 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.
- [87] Plauth M, Schutz T, Buckendahl DP, Kreymann G, Pirlich M, Grungreiff S, 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.
- [88] Gülberg V, Liss I, Bilzer M, Waggershauser 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.
- [89] Casado M, Bosch J, Garcia-Pagan JC, Bru C, Banares R,

- Bandi JC, et al. Clinical events after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: correlation with hemodynamic findings. *Gastroenterology* 1998;114:1296–1303.
- [90] 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.
- [91] Sauerbruch T, Mengel M, Dollinger M, Zipprich A, Rossle M, Panther E, et al. Prevention of rebleeding from esophageal varices in patients with cirrhosis receiving small-diameter stents vs. hemodynamically controlled medical therapy. *Gastroenterology* 2015;149:660–668.
- [92] Wang Q, Lv Y, Bai M, Wang Z, Liu H, He C, et al. Eight millimetre covered TIPS does not compromise shunt function but reduces hepatic encephalopathy in preventing variceal rebleeding. *J Hepatol* 2017;67: 508–516.
- [93] Pieper CC, Jansen C, Meyer C, Nadal J, Lehmann J, Schild HH, et al. Prospective evaluation of passive expansion of partially dilated transjugular intrahepatic portosystemic shunt stent grafts—a three-dimensional sonography study. *J Vasc Interv Radiol* 2017;28:117–125.
- [94] Bureau C, Garcia-Pagan JC, Otal P, Pomier-Layrargues G, Chabbert V, Cortez C, et al. Improved clinical outcome using polytetrafluoroethylene-coated stents for TIPS: results of a randomized study. *Gastroenterology* 2004;126:469–475.
- [95] Gines P, Uriz J, Calahorra B, Garcia-Tsao G, Kamath PS, Del Arbol LR, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting vs. paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis. *Gastroenterology* 2002;123:1839–1847.
- [96] Lebrec D, Giuily N, Hadengue A, Vilgrain V, Moreau R, Poynard T, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts: comparison with paracentesis in patients with cirrhosis and refractory ascites: a randomized trial. French Group of Clinicians and a Group of Biologists. *J Hepatol* 1996;25:135–144.
- [97] Narahara Y, Kanazawa H, Fukuda T, Matsushita Y, Harimoto H, Kidokoro H, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt vs. paracentesis plus albumin in patients with refractory ascites who have good hepatic and renal function: a prospective randomized trial. *J Gastroenterol* 2011;46:78–85.
- [98] Rossle 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.
- [99] Salerno F, Merli M, Riggio O, Cazzaniga M, Valeriano V, Pozzi M, et al. Randomized controlled study of TIPS vs. paracentesis plus albumin in cirrhosis with severe ascites. *Hepatology* 2004;40:629–635.
- [100] Sanyal AJ, Genning C, Reddy KR, Wong F, Kowdley KV, Benner K, et al. The North American study for the treatment of refractory ascites. *Gastroenterology* 2003;124:634–641.
- [101] Albillos A, Banares R, Gonzalez M, Catalina MV, Molinero LM. A metaanalysis of transjugular intrahepatic portosystemic shunt vs. paracentesis for refractory ascites. *J Hepatol* 2005;43:990–996.
- [102] Bai M, Qi XS, Yang ZP, Yang M, Fan DM, Han GH. TIPS improves liver transplantation-free survival in cirrhotic patients with refractory ascites: an updated meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014;20:2704–2714.
- [103] Chen RP, Zhu Ge XJ, Huang ZM, Ye XH, Hu CY, Lu GR, et al. Prophylactic use of transjugular intrahepatic portosystemic shunt aids in the treatment of refractory ascites: metaregression and trial sequential meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2014;48:290–299.
- [104] 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.
- [105] 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.
- [106] Saab S, Nieto JM, Lewis SK, Runyon BA. TIPS vs. paracentesis for cirrhotic patients with refractory ascites. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD004889.
- [107] 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.
- [108] Maleux G, Perez-Gutierrez NA, Evrard S, Mroue A, Le Moine O, Laleman W, et al. Covered stents are better than uncovered stents for transjugular intrahepatic portosystemic shunts in cirrhotic patients with refractory ascites: a retrospective cohort study. *Acta Gastroenterol Belg* 2010;73:336–341.

- [109] Tan HK, James PD, Sniderman KW, Wong F. Long-term clinical outcome of patients with cirrhosis and refractory ascites treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt insertion. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30:389–395.
- [110] Gaba RC, Parvinian A, Casadaban LC, Couture PM, Zivin SP, Lakhoo J, et al. Survival benefit of TIPS vs. serial paracentesis in patients with refractory ascites: a single institution case-control propensity score analysis. *Clin Radiol* 2015;70:e51–e57.
- [111] Bureau C, Thabut D, Oberti F, Dharancy S, Carbonell N, Bouvier A, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts with covered stents increase transplant-free survival of patients with cirrhosis and recurrent ascites. *Gastroenterology* 2017;152:157–163.
- [112] Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000;31:864–871.
- [113] Bureau C, Metivier S, D’Amico M, Peron JM, Otal P, Pagan JC, et al. Serum bilirubin and platelet count: a simple predictive model for survival in patients with refractory ascites treated by TIPS. *J Hepatol* 2011;54:901–907.
- [114] Sarwar A, Zhou L, Novack V, Tapper EB, Curry M, Malik R, et al. Hospital volume and mortality after trans-jugular intrahepatic portosystemic shunt creation in the United States. *Hepatology* 2017.
- [115] Angeli P, Volpin R, Piovon D, Bortoluzzi A, Craighero R, Bottaro S, et al. Acute effects of the oral administration of midodrine, an alphaadrenergic agonist, on renal hemodynamics and renal function in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 1998;28:937–943.
- [116] Singh V, Dhungana SP, Singh B, Vijayverghia R, Nain CK, Sharma N, et al. Midodrine in patients with cirrhosis and refractory or recurrent ascites: a randomized pilot study. *J Hepatol* 2012;56:348–354.
- [117] Gadano A, Moreau R, Vachieri F, Soupison T, Yang S, Cailmail S, et al. Natriuretic response to the combination of atrial natriuretic peptide and terlipressin in patients with cirrhosis and refractory ascites. *J Hepatol* 1997;26:1229–1234.
- [118] Krag A, Moller 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.
- [119] Lenaerts A, Codden T, Meunier JC, Henry JP, Ligny G. Effects of clonidine on diuretic response in ascitic patients with cirrhosis and activation of sympathetic nervous system. *Hepatology* 2006;44:844–849.
- [120] Singh V, Singh A, Singh B, Vijayvergiya R, Sharma N, Ghai A, et al. Midodrine and clonidine in patients with cirrhosis and refractory or recurrent ascites: a randomized pilot study. *Am J Gastroenterol* 2013;108:560–567.
- [121] Rai N, Singh B, Singh A, Vijayvergiya R, Sharma N, Bhalla A, et al. Midodrine and tolvaptan in patients with cirrhosis and refractory or recurrent ascites: a randomised pilot study. *Liver Int* 2017;37: 406–414.
- [122] Tandon P, Tsuyuki RT, Mitchell L, Hoskinson M, Ma MM, Wong WW, et al. The effect of 1 month of therapy with midodrine, octreotide-LAR and albumin in refractory ascites: a pilot study. *Liver Int* 2009;29: 169–174.
- [123] Hanafy AS, Hassaneen AM. Rifaximin and midodrine improve clinical outcome in refractory ascites including renal function, weight loss, and short-term survival. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016;28:1455–1461.
- [124] Bellot P, Welker MW, Soriano G, von Schaewen M, Appenrodt B, Wiest R, et al. Automated low flow pump system for the treatment of refractory ascites: a multi-center safety and efficacy study. *J Hepatol* 2013;58:922–927.
- [125] Stirnimann G, Berg T, Spahr L, Zeuzem S, McPherson S, Lammert F, et al. Treatment of refractory ascites with an automated low-flow ascites pump in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:981–991.
- [126] Bureau C, Adebayo D, Chalret de Rieu M, Elkrief L, Valla D, et al. Alfapump system vs. large volume paracentesis for refractory ascites: A multicenter randomized controlled study. *J Hepatol* 2017;67:940–949.
- [127] Sola E, Sanchez-Cabus S, Rodriguez E, Elia C, Cela R, Moreira R, et al. Effects of alfapump system on kidney and circulatory function in patients with cirrhosis and refractory ascites. *Liver Transpl* 2017;23:583–593.
- [128] Badillo R, Rockey DC. Hepatic hydrothorax. Clinical features, management, and outcomes in 77 patients and review of the literature. *Medicine* 2014;93:135–142.
- [129] Garbuzenko DV, Arefyev NO. Hepatic hydrothorax: An update and review of the literature. *World J Hepatol* 2017;1197–1204.
- [130] Zenda T, Miyamoto S, Murata S, Mabuchi H. Detection of diaphragmatic defect as the cause of severe hepatic

- hydrothorax with magnetic resonance imaging. *Am J Gastroenterol* 1998;9:2288–2289.
- [131] Hewett LJ, Bradshaw ML, Gordon LL, Rockey DC. Diagnosis of isolated hepatic hydrothorax using peritoneal scintigraphy. *Hepatology* 2016;64:1364–1366.
- [132] Alonso JC. Pleural effusion in liver disease. *Semin Respir Crit Care Med* 2010;31:698–705.
- [133] Orman ES, Lok AS. Outcomes of patients with chest tube insertion for hepatic hydrothorax. *Hepatol Int* 2009;3:582–586.
- [134] Xiol X, Tremosa G, Castellote J, Gornals J, Lama C, et al. Liver transplantation in patients with hepatic hydrothorax. *Transpl Int* 2005;18:672–675.
- [135] Sersté T, Moreno C, Francoz C, Razek WA, Paugham C, et al. The impact of preoperative hepatic hydrothorax on the outcome of adult liver transplantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:207–212.
- [136] Gordon FD, Anastopoulos HT, Crenshaw W, Gilchrist B, McEniff N, Falchuk KR, et al. The successful treatment of symptomatic, refractory hepatic hydrothorax with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Hepatology* 1997;25:1366–1369.
- [137] 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.
- [138] Ditah IC, Al Bawardy BF, Saberi B, Ditah C, Kamath PS. Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt for medically refractory hepatic hydrothorax: A systematic review and cumulative meta-analysis. *World J Hepatol* 2015;7:1797–1806.
- [139] Hou F, Qi X, Guo X. Effectiveness and safety of pleurodesis for hepatic hydrothorax: A systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2016;61:3321–3334.
- [140] Huang PM, Kuo SW, Chen JS, Lee JM. Thoracoscopic mesh repair of diaphragmatic defects in hepatic hydrothorax: A 10-year experience. *Ann Thorac Surg* 2016;101:1921–1927.
- [141] Angeli P, Wong F, Watson H, Gines P, and the participants to CAPPS. Hyponatremia in cirrhosis: results of a survey. *Hepatology* 2006;44:1535–1542.
- [142] Gines P, Berl T, Bernardi M, Bichet DG, Hamon G, Jimenez W, et al. Hyponatremia in cirrhosis: from pathogenesis to treatment. *Hepatology* 1998;28:851–864.
- [143] Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Intensive Care Med* 2014;40:320–331.
- [144] Biggins SW, Rodriguez HJ, Bacchetti P, Bass NM, Roberts JP, Terrault NA. Serum sodium predicts mortality in patients listed for liver transplantation. *Hepatology* 2005;41:32–39.
- [145] Porcel A, Diaz F, Rendon P, Macias M, Martin-Herrera L, Giron-Gonzalez JA. Dilutional hyponatremia in patients with cirrhosis and ascites. *Arch Intern Med* 2002;162:323–328; Cordoba J, Garcia-Martinez R, Simon-Talero M. Hyponatremic and hepatic encephalopathies: similarities, differences and coexistence. *Metab Brain Dis* 2010;25:73–80.
- [146] Cordoba J, Garcia-Martinez R, Simon-Talero M. Hyponatremic and hepatic encephalopathies: similarities, differences and coexistence. *Metab Brain Dis* 2010;25:73–80.
- [147] Amodio P, Del Piccolo F, Pettenu E, Mapelli D, Angeli P, Iemmolo R, et al. Prevalence and prognostic value of quantified electroencephalogram (EEG) alterations in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2001;35:37–45.
- [148] Londono MC, Guevara M, Rimola A, Navasa M, Taura P, Mas A, et al. Hyponatremia impairs early posttransplantation outcome in patients with cirrhosis undergoing liver transplantation. *Gastroenterology* 2006;130:1135–1143.
- [149] Biggins SW, Kim WR, Terrault NA, Saab S, Balan V, Schiano T, et al. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. *Gastroenterology* 2006;130:1652–1660.
- [150] Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver transplant waiting list. *N Engl J Med* 2008;359:1018–1026.
- [151] 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.
- [152] Quittnat F, Gross P. Vaptans and the treatment of water-retaining disorders. *Semin Nephrol* 2006;26:234–243.
- [153] Cardenas A, Gines P, Marotta P, Czerwiec F, Oyuang J, Guevara M, et al. Tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in the treatment of hyponatremia in cirrhosis. *J Hepatol* 2012;56:571–578.

- [154] Gerbes AL, Gulberg V, Gines P, Decaux G, Gross P, Gandjini H, et al. Therapy of hyponatremia in cirrhosis with a vasopressin receptor antagonist: a randomized double-blind multicenter trial. *Gastroenterology* 2003;124:933–939.
- [155] Gines P, Wong F, Watson H, Milutinovic S, del Arbol LR, Olteanu D. Effects of satavaptan, a selective vasopressin V(2) receptor antagonist, on ascites and serum sodium in cirrhosis with hyponatremia: a randomized trial. *Hepatology* 2008;48:204–213.
- [156] O’Leary JG, Davis GL. Conivaptan increases serum sodium in hyponatremic patients with end-stage liver disease. *Liver Transpl* 2009;15:1325–1329.
- [157] Wong F, Gines 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.
- [158] Wong F, Watson H, Gerbes A, Vilstrup H, Badalamenti S, Bernardi M, et al. Satavaptan for the management of ascites in cirrhosis: efficacy and safety across the spectrum of ascites severity. *Gut* 2012;61:108–116.
- [159] Pose E, Sola E, Piano S, Gola E, Graupera I, Guevara M, et al. Limited efficacy of tolvaptan in patients with cirrhosis and severe hyponatremia: real-life experience. *Am J Med* 2017;130:372–375.
- [160] Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Grantham JJ, Higashihara E, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367:2407–2418.
- [161] Bosch J, Groszmann RJ, Shah VH. Evolution in the understanding of the pathophysiological basis of portal hypertension: How changes in paradigm are leading to successful new treatments. *J Hepatol* 2015;62:S121–S130.
- [162] D’Amico G, De Franchis R. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Posttherapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology* 2003;38:599–612.
- [163] Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sorensen HT, Vilstrup H. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatology* 2010;51:1675–1682.
- [164] Kovalak M, Lake J, Mattek N, Eisen G, Lieberman D, Zaman A. Endoscopic screening for varices in cirrhotic patients: data from a national endoscopic database. *Gastrointest Endosc* 2007;65:82–88.
- [165] Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Rinaldi V, De Santis A, Merkel C, et al. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2003;38:266–272.
- [166] Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Planas R, et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2005;353:2254–2261.
- [167] Abralde JG, Bureau C, Stefanescu H, Augustin S, Ney M, Blasco H, et al. Non invasive tools and risk of clinically significant portal hypertension and varices in compensated cirrhosis : the “ANTICIPATE” study. *Hepatology* 2016;64:2173–2184.
- [168] De Franchis RBavero VI faculty. Expanding consensus in portal hypertension: report of the BAVENO VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015;63:743–752.
- [169] Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey WPractice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver DiseasesPractice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007;46:922–938.
- [170] North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. *N Engl J Med* 1988;319:983–989.
- [171] D’Amico G, Pasta L, Morabito A, et al. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:1180–1193.
- [172] Augustin S, Muntaner L, Altamirano JT, Gonzalez A, Saperas E, Dot J, et al. Predicting early mortality after acute variceal hemorrhage based on classification and regression tree analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1347–1354.
- [173] Bosch J, Garcia-Pagan JC. Prevention of variceal rebleeding. *Lancet* 2003;361:952–954.
- [174] Garcia-Pagan JC, De Gottardi A, Bosch J. Review article: the modern management of portal hypertension—primary and secondary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:178–186.
- [175] Hernandez-Gea V, Aracil C, Colomo A, Garupera I, Poca

- M, Torras X, et al. Development of ascites in compensated cirrhosis with severe portal hypertension treated with beta-blockers. *Am J Gastroenterol* 2012;107:418–427.
- [176] Puente A, Hernandez-Gea V, Graupera I, Roque M, Colomo A, Poca M, et al. Drugs plus ligation to prevent rebleeding in cirrhosis: an updated systematic review. *Liver Int* 2014;34:823–833.
- [177] Villanueva C, Graupera I, Aracil C, Alvarado E, Minana J, Puente A, et al. A randomized trial to assess whether portal pressure guided therapy to prevent variceal rebleeding improves survival in cirrhosis. *Hepatology* 2017;65:1693–1707.
- [178] D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis* 1999;19:475–505.
- [179] Albillos A, Banares R, Gonzalez M, Ripoll C, Gonzalez R, Catalina MV, et al. Value of the hepatic venous pressure gradient to monitor drug therapy for portal hypertension: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1116–1126.
- [180] Li T, Ke W, Sun P, Chen X, Belgaumkar A, Huang Y, et al. Carvedilol for portal hypertension in cirrhosis: systematic review with meta-analysis. *BMJ Open* 2016;6:e010902.
- [181] Serste T, Melot C, Francoz C, Durand F, Rautou PE, Valla D, et al. Deleterious effects of beta-blockers on survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. *Hepatology* 2010;52:1017–1022.
- [182] Wiest R, Albillos A, Gluud LL. The window hypothesis: haemodynamic and non-haemodynamic effects of beta-blockers improve survival of patients with cirrhosis during a window in the disease. *Gut* 2012;61:967–969.
- [183] Bossen L, Krag A, Vilstrup H, Watson H, Jepsen P. Non-selective betablockers do not affect mortality in cirrhosis patients with ascites: Post hoc analysis of three RCTs with 1198 patients. *Hepatology* 2016;63:1968–1976.
- [184] Bang UC, Benfield T, Hyldstrup L, Jensen JE, Bendtsen F. Effect of propranolol on survival in patients with decompensated cirrhosis: a nationwide study based Danish patient registers. *Liver Int* 2016;36:1304–1312.
- [185] Reiberger T, Mandorfer M. Beta adrenergic blockade and decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2017;66:849–859.
- [186] Leithead JA, Rajoriya N, Tehami N, Hodson J, Gunson BK, Tripathi D, et al. Non-selective b-blockers are associated with improved survival in patients with ascites listed for liver transplantation. *Gut* 2015;64: 1111–1119.
- [187] Senzolo M, Cholongitas E, Burra P, Leandro G, Thalheimer U, Patch D, et al. Beta-blockers protect against spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a meta-analysis. *Liver Int* 2009;29:1189–1193.
- [188] Reiberger T, Ferlitsch A, Payer BA, Mandorfer M, Heinisch BB, Hayden H, et al. Non-selective beta-blocker therapy decreases intestinal permeability and serum levels of LBP and IL-6 in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2013;58:911–921.
- [189] Mookerjee RP, Pavesi M, Thomsen KL, Mehta G, Macnaughtan J, Bendtsen F, et al. Treatment with non-selective beta blockers is associated with reduced severity of systemic inflammation and improved survival of patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 2016;64:574–582.
- [190] Madsen BS, Nielsen KF, Fialla AD, Krag A. Keep the sick from harm in spontaneous bacterial peritonitis: Dose of beta blockers matters. *J Hepatol* 2016;64:1455–1456.
- [191] Serste T, Gustot T, Rautou PE, Francoz C, Njimi H, Durand F, et al. Severe hyponatremia is a better predictor of mortality than MELDNa in patients with cirrhosis and refractory ascites. *J Hepatol* 2012;57: 274–280.
- [192] Krag A, Bendtsen F, Henriksen JH, Moller S. Low cardiac output predicts development of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis and ascites. *Gut* 2010;59:105–110.
- [193] Ruiz-del-Arbol L, Urman J, Fernandez J, Gonzalez M, Navasa M, Monescillo A, et al. Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2003;38:1210–1218.
- [194] Payance A, Bissonnette J, Roux O, Elkrief L, Gault N, Francoz C, et al. Lack of clinical or haemodynamic rebound after abrupt interruption of betablockers in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:966–973.
- [195] Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med* 2010;362:823–832.
- [196] Villanueva C, Escorsell A. Optimizing general management of acute variceal bleeding in cirrhosis. *Curr Hepatol Rep* 2014;13:198–207.
- [197] Avgerinos A, Nevens F, Raptis S, Fevery J. Early administration of somatostatin and efficacy of sclerotherapy in acute oesophageal variceal bleeds: the European Acute

- Bleeding Oesophageal Variceal Episodes (ABOVE) randomised trial. *Lancet* 1997;350: 1495–1499.
- [198] Levacher S, Letoumelin P, Pateron D, Blaise M, Lapandry C, Pourriat JL. Early administration of terlipressin plus glyceryl trinitrate to control active upper gastrointestinal bleeding in cirrhotic patients. *Lancet* 1995;346:865–868.
- [199] Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology* 2017;65:310–335.
- [200] Myburgh JA. Fluid resuscitation in acute illness—time to reappraise the basics. *N Engl J Med* 2011;364:2543–2544.
- [201] Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepcion M, Hernandez-Gea V, Aracil C, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2013;368:11–21.
- [202] Seo YS, Park SY, Kim MY, Kim JH, Park JY, Yim HJ, et al. Lack of difference among terlipressin, somatostatin, and octreotide in the control of acute gastroesophageal variceal hemorrhage. *Hepatology* 2014;60: 954–963.
- [203] Azam Z, Hamid S, Jafri W, Salih M, Abbas Z, Abid S, et al. Short course adjuvant terlipressin in acute variceal bleeding: a randomized double blind dummy controlled trial. *J Hepatol* 2012;56:819–824.
- [204] Altraif I, Handoo FA, Aljumah A, Alalwan A, Dafalla M, Saeed AM, et al. Effect of erythromycin before endoscopy in patients presenting with variceal bleeding: a prospective, randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *Gastrointest Endosc* 2011;73:245–250.
- [205] Banares R, Albillos A, Rincon D, Alonso S, Gonzalez M, Ruiz-del-Arbol L, et al. Endoscopic treatment vs. endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 2002;35:609–615.
- [206] Villanueva C, Piqueras M, Aracil C, Gomez C, Lopez-Balaguer JM, Gonzalez B, et al. A randomized controlled trial comparing ligation and sclerotherapy as emergency endoscopic treatment added to somatostatin in acute variceal bleeding. *J Hepatol* 2006;45:560–567.
- [207] Rios Castellanos E, Seron P, Gisbert JP, Bonfill Cosp X. Endoscopic injection of cyanoacrylate glue vs. other endoscopic procedures for acute bleeding gastric varices in people with portal hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;5:CD010180.
- [208] 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.
- [209] Fernandez J, Ruiz del Arbol L, Gomez 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.
- [210] Tandon P, Abraldes JG, Keough A, Bastiampillai R, Jayakumar S, Carbonneau M, et al. Risk of bacterial infection in patients with cirrhosis and acute variceal hemorrhage, based on child-pugh class, and effects of antibiotics. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1189–1196.
- [211] Cardenas A, Gines P, Uriz J, Bessa X, Salmeron JM, Mas A, et al. Renal failure after upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors, and short-term prognosis. *Hepatology* 2001;34:671–676.
- [212] Shaheen NJ, Stuart E, Schmitz SM, Mitchell KL, Fried MW, Zacks S, et al. Pantoprazole reduces the size of postbanding ulcers after variceal band ligation: a randomized, controlled trial. *Hepatology* 2005;41:588–594.
- [213] Escorsell A, Pavel O, Cardenas A, Morillas R, Llop E, Villanueva C, et al. Esophageal balloon tamponade vs. esophageal stent in controlling acute refractory variceal bleeding: A multicenter randomized, controlled trial. *Hepatology* 2016;63:1957–1996.
- [214] Monescillo A, Martínez-Lagares F, Ruiz-del-Arbol L, et al. Influence of portal hypertension and its early decompression by TIPS placement on the outcome of variceal bleeding. *Hepatology* 2004;40:793–801.
- [215] García-Pagán JC, Caca K, Bureau C, et al. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N Engl J Med* 2010;362:2370–2379.
- [216] Garcia-Pagan JC, Di Pascoli M, Caca K, Laleman W, Bureau C, Appenrodt B, et al. Use of early-TIPS for high-risk variceal bleeding: results of a post-RCT surveillance study. *J Hepatol* 2013;58:45–50.
- [217] Rudler M, Cluzel P, Corvec TL, Benosman H, Rousseau G, Poynard T, et al. Early-TIPSS placement prevents rebleeding in high-risk patients with variceal bleeding, without improving survival. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:1074–1080.

- [218] Augustin S, Altamirano J, Gonzalez A, Dot J, Abu-Suboh M, Armengol JR, et al. Effectiveness of combined pharmacologic and ligation therapy in high-risk patients with acute esophageal variceal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1787–1795.
- [219] Reverter E, Tandon P, Augustin S, Turon F, Casu S, Bastiampillai R, et al. A MELD-based model to determine risk of mortality among patients with acute variceal bleeding. *Gastroenterology* 2014;146:412–419.
- [220] Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Gentili F, Attili AF, Riggio O. The natural history of portal hypertensive gastropathy in patients with liver cirrhosis and mild portal hypertension. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1959–1965.
- [221] Thuluvath PJ, Yoo HY. Portal Hypertensive gastropathy. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2973–2978.
- [222] Yoshikawa I, Murata I, Nakano S, Otsuki M. Effects of endoscopic variceal ligation on portal hypertensive gastropathy and gastric mucosal blood flow. *Am J Gastroenterol* 1998;93:71–74.
- [223] Urrunaga NH, Rockey DC. Portal hypertensive gastropathy and colopathy. *Clin Liver Dis* 2014;18:389–406.
- [224] Hosking SW, Kennedy HJ, Seddon I, Triger DR. The role of propranolol in congestive gastropathy of portal hypertension. *Hepatology* 1987;7:437–441.
- [225] Perez-Ayuso RM, Pique JM, Bosch J, Panes J, Gonzalez A, Perez R, et al. Propranolol in prevention of recurrent bleeding from severe portal hypertensive gastropathy in cirrhosis. *Lancet* 1991;337:1431–1434.
- [226] Ripoll C, Garcia-Tsao G. Treatment of gastropathy and gastric antral vascular ectasia in patients with portal hypertension. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2007;10:483–494.
- [227] Kamath P, Lacerda M, Ahlquist D, McKusick MA, Andrews JC, Nagorney DA. Gastric Mucosal Responses to intrahepatic portosystemic shunting in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2000;118:905–911.
- [228] Zhou Y, Qiao L, Wu J, Hu H, Xu C. Comparison of the efficacy of octreotide, vasopressin, and omeprazole in the control of acute bleeding in patients with portal hypertensive gastropathy: a controlled study. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:973–979.
- [229] Sarin SK, Lahoti D, Saxena SP, Murthy NS, Makwana UK. Prevalence, classification and natural history of gastric varices: a long-term followup study in 568 portal hypertension patients. *Hepatology* 1992;16:1343–1349.
- [230] Mishra SR, Sharma BC, Kumar A, Sarin SK. Primary prophylaxis of gastric variceal bleeding comparing cyanoacrylate injection and betablockers: a randomized controlled trial. *J Hepatol* 2011;54:1161–1167.
- [231] Rios CE, Seron P, Gisbert JP, Bonfill CX. Endoscopic injection of cyanoacrylate glue vs. other endoscopic procedures for acute bleeding gastric varices in people with portal hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;5:CD010180.
- [232] Mishra SR, Chander Sharma B, Kumar A, Sarin SK. Endoscopic cyanoacrylate injection vs. beta-blocker for secondary prophylaxis of gastric variceal bleed: a randomised controlled trial. *Gut* 2010;59:729–735.
- [233] Chau TN, Patch D, Chan YW, Nagral A, Dick R, Burroughs AK. “Salvage” transjugular intrahepatic portosystemic shunts: gastric fundal compared with esophageal variceal bleeding. *Gastroenterology* 1998;114:981–998.
- [234] Hung HH, Chang CJ, Hou MC, Liao WC, Chan CC, Huang HC, et al. Efficacy of non-selective beta-blockers as adjunct to endoscopic prophylactic treatment for gastric variceal bleeding: a randomized controlled trial. *J Hepatol* 2012;56:1025–1032.
- [235] Lo GH, Liang HL, Chen WC, Chen MH, Lai KH, Hsu PI, et al. A prospective, randomized controlled trial of transjugular intrahepatic portosystemic shunt vs. cyanoacrylate injection in the prevention of gastric variceal rebleeding. *Endoscopy* 2007;39:679–685.
- [236] Saad WE. Endovascular management of gastric varices. *Clin Liver Dis* 2014;18:829–885.
- [237] Mookerjee RP, Stadlbauer V, Lidder S, Wright GA, Hodges SJ, Davies NA, et al. Neutrophil dysfunction in alcoholic hepatitis superimposed on cirrhosis is reversible and predicts the outcome. *Hepatology* 2007;46:831–840.
- [238] Wasmuth HE, Kunz D, Yagmur E, Timmer-Stranghoner A, Vidacek D, Siewert E, et al. Patients with acute on chronic liver failure display “sepsis-like” immune paralysis. *J Hepatol* 2005;42:195–201.
- [239] Wiest R, Garcia-Tsao G. Bacterial translocation (BT) in cirrhosis. *Hepatology* 2005;41:422–433.
- [240] Appenrodt B, Grunhage F, Gentemann MG, Thyssen L, Sauerbruch T, Lammert F. Nucleotide-binding oligomerization domain containing 2 (NOD2) variants are

- genetic risk factors for death and spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis. *Hepatology* 2010;51:1327–1333.
- [241] Fernandez J, Navasa M, Gomez J, et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002;35:140–148.
- [242] Fasolato S, Angeli P, Dallagnese L, et al. Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: epidemiology and clinical features. *Hepatology* 2007;45:223–229.
- [243] Piano S, Fasolato S, Salinas F, Romano A, Tonon M, Morando F, et al. The empirical antibiotic treatment of nosocomial spontaneous bacterial peritonitis: Results of a randomized, controlled clinical trial. *Hepatology* 2016;63:1299–1309.
- [244] Runyon BA. The evolution of ascitic fluid analysis in the diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. Runyon BA. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1675–1677.
- [245] Evans LT, Kim WR, Poterucha JJ, Kamath PS. Spontaneous bacterial peritonitis in asymptomatic outpatients with cirrhotic ascites. *Hepatology* 2003;37:897–901.
- [246] Kim JJ, Tsukamoto MM, Mathur AK, Ghomri YM, Hou LA, Sheibani S, et al. Delayed paracentesis is associated with increased in-hospital mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1436–1442.
- [247] Van de Geijn GM, van Gent M, van Pul-Bom N, Beunis MH, van Tilburg AJ, Njo TL. A new flow cytometric method for differential cell counting in ascitic fluid. *Cytometry B Clin Cytom* 2016;90:506–511.
- [248] Fleming C, Brouwer R, van Alphen A, Lindemans J, de Jonge R. UF-1000i: validation of the body fluid mode for counting cells in body fluids. *Clin Chem Lab Med* 2014;52:1781–1790.
- [249] Gülberg V, Gerbes AL, Sauerbruch T, Appenrodt B. Insufficient sensitivity of reagent strips for spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2007;46:1669.
- [250] Bellot P, García-Pagán JC, Francés R, Abraldes JG, Navasa M, PérezMateo M, et al. Bacterial DNA translocation is associated with systemic circulatory abnormalities and intrahepatic endothelial dysfunction in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2010;52:2044–2052.
- [251] Bruns T, Reuken PA, Stengel S, Gerber L, Appenrodt B, Schade JH, et al. The prognostic significance of bacterial DNA in patients with decompensated cirrhosis and suspected infection. *Liver Int* 2016;36:1133–1142.
- [252] Runyon BA, Hoefs JC. Culture-negative neutrocytic ascites: a variant of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1984;4:1209–1211.
- [253] Gravito-Soares M, Gravito-Soares E, Lopes S, Ribeiro G, Figueiredo P. Spontaneous fungal peritonitis: a rare but severe complication of liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017;29:1010–1016.
- [254] Chen CH, Shih CM, Chou JW, Liu YH, Hang LW, Hsia TC, et al. Outcome predictors of cirrhotic patients with spontaneous bacterial empyema. *Liver Int* 2011;31:417–424.
- [255] Xiol X, Castellvi JM, Guardiola J, Sese E, Castellote J, Perello A, et al. Spontaneous bacterial empyema in cirrhotic patients: a prospective study. *Hepatology* 1996;23:719–723.
- [256] Soriano G, Castellote J, Alvarez C, Girbau A, Gordillo J, Baliellas 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.
- [257] Rimola A, Salmeron 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.
- [258] Runyon Runyon BA, McHutchison JG, Antillon MR, Akriviadis EA, Montano AA. Short-course vs. long-course antibiotic treatment of spontaneous bacterial peritonitis. A randomized controlled study of 100 patients. *Gastroenterology* 1991;100:1737–1742.
- [259] Ricart E, Soriano G, Novella MT, Ortiz J, Sabat M, Kollé L, et al. Amoxicillin-clavulanic acid vs. cefotaxime in the therapy of bacterial infections in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2000;32:596–602.
- [260] deLemos AS, Ghabril M, Rockey DC, Gu J, Barnhart HX, Fontana RJ, et al. Drug-induced liver injury network (DILIN). Amoxicillin-clavulanate-induced liver injury. *Dig Dis Sci* 2016;61:2406–2416.
- [261] Terg R, Cobas S, Fassio E, Landeira G, Rios 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.

- [262] 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.
- [263] Navasa M, Follo A, Llovet JM, Clemente G, Vargas V, Rimola A, et al. Randomized, comparative study of oral ofloxacin vs. intravenous cefotaxime in spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1996;111:1011–1017.
- [264] Fernandez J, Bert F, Nicolas-Chanoine MH. The challenges of multidrug-resistance in hepatology. *J Hepatol* 2016;65:1043–1054.
- [265] Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:268–281.
- [266] Fernandez J, Acevedo J, Castro M, Garcia O, de Lope CR, Roca D, et al. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology* 2012;55:1551–1561.
- [267] Wiest R, Krag A, Gerbes A. Spontaneous bacterial peritonitis: recent guidelines and beyond. *Gut* 2012;61:297–310.
- [268] Piano S, Brocca A, Mareso S, Angeli P. Infections complicating cirrhosis. *Liver Int* 2018;38:126–133.
- [269] Lutz P, Nischalke HD, Kramer B, Goeser F, Kaczmarek DJ, Schlabe S, et al. Antibiotic resistance in healthcare-related and nosocomial spontaneous bacterial peritonitis. *Eur J Clin Invest* 2017;47:44–52.
- [270] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801–810.
- [271] Piano S, Bartoletti M, Tonon M, Baldassarre M, Chies G, Romano A, et al. Assessment of Sepsis-3 criteria and quick SOFA in patients with cirrhosis and bacterial infections. *Gut* 2017.
- [272] 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.
- [273] Garioud A, Cadranel JF, Pauwels A, Nousbaum JB, Thévenot T, Dao T, et al. Association Nationale des Hépatogastroentérologues des Hôpitaux Généraux de France, Association Française pour l'Etude du Foie, Club de Réflexion des Cabinets et Groupes d'Hépatogastroentérologie. Albumin Use in Patients With Cirrhosis in France: Results of the “ALBULIVE” Survey: A Case for Better EASL Guidelines Diffusion and/or Revision. *J Clin Gastroenterol* 2017;51:831–838.
- [274] Poca M, Concepcion M, Casas M, Alvarez-Urturi C, Gordillo J, Hernandez-Gea V, et al. Role of albumin treatment in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10: 309–315.
- [275] Fernandez J, Tandon P, Mensa J, Garcia-Tsao G. Antibiotic prophylaxis in cirrhosis: Good and bad. *Hepatology* 2016;63:2019–2031.
- [276] Fernandez 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.
- [277] 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.
- [278] Loomba R, Wesley R, Bain A, et al. Role of fluoroquinolones in the primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:487–493.
- [279] Saab S, Hernandez JC, Chi AC, et al. Oral antibiotic prophylaxis reduces spontaneous bacterial peritonitis occurrence and improves short-term survival in cirrhosis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2009;104: 993–1001.
- [280] Krag A, Wiest R, Gluud LL. Fluoroquinolones in the primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1444–1445.
- [281] Gines 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.
- [282] 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.
- [283] Terg R, Llano K, Cobas SM, Brotto C, Barrios A, Levi D, et al. Effects of oral ciprofloxacin on aerobic gram-negative fecal flora in patients with cirrhosis: results of short- and long-term administration, with daily and weekly dosages. *J Hepatol* 1998;29:437–442.
- [284] Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010;362:071–1081.
- [285] Elfert A, Abo Ali L, Soliman S, Ibrahim S, Abd-Elsalam S. Randomized controlled trial of rifaximin vs. norfloxacin for secondary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016;28:1450–1454.
- [286] Min YW, Lim KS, Min BH, Gwak GY, Paik YH, Choi MS, et al. Proton pump inhibitor use significantly increases the risk of spontaneous bacterial peritonitis in 1965 patients with cirrhosis and ascites: a propensity score matched cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:695–704.
- [287] Dam G, Vilstrup H, Watson H, Jepsen P. Proton pump inhibitors as a risk factor for hepatic encephalopathy and spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis with ascites. *Hepatology* 2016;64: 1265–1272.
- [288] Mandorfer M, Bota S, Schwabl P, Bucsics T, Pfisterer N, Kruzik M, et al. Nonselective beta blockers increase risk for hepatorenal syndrome and death in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 2014;146:1680–1690.
- [289] Pande C, Kumar A, Sarin SK. Addition of probiotics to norfloxacin does not improve efficacy in the prevention of spontaneous bacterial peritonitis: a double-blind placebo-controlled randomized-controlled trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24:831–839.
- [290] Fernandez J, Acevedo J, Arroyo V. Response to the clinical course and short-term mortality of cirrhotic patients with non-spontaneous bacterial peritonitis infections. *Liver Int* 2017;37:623.
- [291] Arvaniti V, D’Amico G, Fede G, Manousou P, Tsochatzis E, Pleguezuelo M, et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality fourfold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology* 2010;139:1256.
- [292] Piano S, Morando F, Carretta G, Tonon M, Vettore E, Rosi S, et al. Predictors of early readmission in patients with cirrhosis after the resolution of bacterial infections. *Am J Gastroenterol* 2017;112: 1575–1583.
- [293] Bartoletti M, Giannella M, Lewis R, Caraceni P, Tedeschi S, Paul M, et al. A prospective multicentre study of the epidemiology and outcomes of bloodstream infection in cirrhotic patients. *Clin Microbiol Infect* 2017.
- [294] Merli M, Lucidi C, Di Gregorio V, Lattanzi B, Giannelli V, Giusto M, et al. An empirical broad spectrum antibiotic therapy in health-care-associated infections improves survival in patients with cirrhosis: A randomized trial. *Hepatology* 2016;63:1632–1639.
- [295] Fiore M, Chiodini P, Pota V, Sansone P, Passavanti MB, Leone S, et al. Risk of spontaneous fungal peritonitis in hospitalized cirrhotic patients with ascites: a systematic review of observational studies and metaanalysis. *Minerva Anestesiol* 2017;83:1309–1316.
- [296] Piano S, Angeli P. Reply letter. *Hepatology* 2016;64: 998–999.
- [297] Guevara M, Terra C, Nazar A, Sola E, Fernandez J, Pavesi M, et al. Albumin for bacterial infections other than spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. A randomized, controlled study. *J Hepatol* 2012;57:759–765.
- [298] Thevenot T, Bureau C, Oberti F, Anty R, Louvet A, Plessier A, et al. Effect of albumin in cirrhotic patients with infection other than spontaneous bacterial peritonitis. A randomized trial. *J Hepatol* 2015;62:822–830.
- [299] Piano S, Romano A, Di Pascoli M, Angeli P. Why and how to measure renal function in patients with liver disease. *Liver Int* 2017;37: 116–122.
- [300] Gonwa TA, Jennings L, Mai ML, Stark PC, Levey AS, Klintmalm GB. Estimation of glomerular filtration rates before and after orthotopic liver transplantation: evaluation of current equations. *Liver Transpl* 2004;10:301–309.
- [301] Hoek FJ, Kemperman FA, Krediet RT. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:2024–2031.
- [302] Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med* 2012;367:20–29.
- [303] Roy L, Legault L, Pomier-Layrargues G. Glomerular filtration rate measurement in cirrhotic patients with renal failure. *Clin Nephrol* 1998;50:342–346.
- [304] Francoz C, Nadim MK, Baron A, Prie D, Antoine C, Belghiti J, et al. Glomerular filtration rate equations for

- liver-kidney transplantation in patients with cirrhosis: validation of current recommendations. *Hepatology* 2014;59:1514–1521.
- [305] Francoz C, Glotz D, Moreau R, Durand F. The evaluation of renal function and disease in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2010;52:605–613.
- [306] Garcia-Tsao G, Parikh CR, Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology* 2008;48:2064–2077.
- [307] Salerno F, Gerbes A, Gines P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007;56: 310–1318.
- [308] Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11:R31.
- [309] Nadim MK, Kellum JA, Davenport A, Wong F, Davis C, Pannu N, et al. Hepatorenal syndrome: the 8th International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2012;16: R23.
- [310] Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 2012;120:c179–c184.
- [311] Belcher JM, Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Bhogal H, Lim JK, Ansari N, et al. Association of AKI with mortality and complications in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology* 2013;57:753–762.
- [312] de Carvalho JR, Villela-Nogueira CA, Luiz RR, Guzzo PL, da Silva Rosa JM, Rocha E, et al. Acute kidney injury network criteria as a predictor of hospital mortality in cirrhotic patients with ascites. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:21–26.
- [313] Fagundes C, Barreto R, Guevara M, Garcia E, Solà E, Rodríguez E, et al. A modified acute kidney injury classification for diagnosis and risk stratification of impairment of kidney function in cirrhosis. *J Hepatol* 2013;59:474–481.
- [314] Piano S, Rosi S, Maresio G, Fasolato S, Cavallin M, Romano A, et al. Evaluation of the Acute Kidney Injury Network criteria in hospitalized patients with cirrhosis and ascites. *J Hepatol* 2013;59:482–489.
- [315] T sien CD, Rabie R, Wong F. Acute kidney injury in decompensated cirrhosis. *Gut* 2013;62:131–137.
- [316] Wong F, O’Leary JG, Reddy KR, Patton H, Kamath PS, Fallon MB, et al. New consensus definition of acute kidney injury accurately predicts 30-day mortality in patients with cirrhosis and infection. *Gastroenterology* 2013;145:1280–1288.
- [317] Huelin P, Piano S, Solà E, Stanco M, Solé C, Moreira R, et al. Validation of a staging system for acute kidney injury in patients with cirrhosis and association with acute-on-chronic liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:438–445.
- [318] Angeli P, Gines P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *J Hepatol* 2015;62:968–974.
- [319] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO. Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012;2013:1–150.
- [320] Rosi S, Piano S, Frigo AC, Morando F, Fasolato S, Cavallin M, et al. New ICA criteria for the diagnosis of acute kidney injury in cirrhotic patients: can we use an imputed value of serum creatinine? *Liver Int* 2015;35:2108–2114.
- [321] Guevara M, Fernandez-Esparrach G, Alessandria C, Torre A, Terra C, Montana X, et al. Effects of contrast media on renal function in patients with cirrhosis: a prospective study. *Hepatology* 2004;40:646–651.
- [322] Umgelter A, Reindl W, Franzen M, Lenhardt C, Huber W, Schmid RM. Renal resistive index and renal function before and after paracentesis in patients with hepatorenal syndrome and tense ascites. *Intensive Care Med* 2009;35:152–156.
- [323] Cabrera J, Falcón L, Gorri z E, Pardo MD, Granados R, Quinones A, Maynar M. Abdominal decompression plays a major role in early postparacentesis haemodynamic changes in cirrhotic patients with tense ascites. *Gut* 2001;48:384–389.
- [324] de Cleva R, Silva FP, Zilberstein B, Machado DJ. Acute renal failure due to abdominal compartment syndrome: report on four cases and literature review. *Rev Hospital das Clin* 2001;56:123–130.
- [325] Nadim MK, Durand F, Kellum JA, Levitsky J, O’Leary JG, Karvellas CJ, et al. Management of the critically ill patient with cirrhosis: A multidisciplinary perspective. *J Hepatol* 2016;64:717–735.
- [326] Umgelter A, Reindl W, Wagner KS, Franzen M, Stock K, Schmid RM, et al. Effects of plasma expansion with

- albumin and paracentesis on haemodynamics and kidney function in critically ill cirrhotic patients with tense ascites and hepatorenal syndrome: a prospective uncontrolled trial. *Critical care* 2008;12:R4.
- [327] Moreau R, Lebrec D. Diagnosis and treatment of acute renal failure in patients with cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007;21:111–123.
- [328] Moreau R, Lebrec D. Acute renal failure in patients with cirrhosis: perspectives in the age of MELD. *Hepatology* 2003;37:233–243.
- [329] Fagundes C, Pepin MN, Guevara M, Barreto R, Casals G, Sola E, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as biomarker in the differential diagnosis of impairment of kidney function in cirrhosis. *J Hepatol* 2012;57:267–273.
- [330] Belcher JM, Sanyal AJ, Peixoto AJ, Perazella MA, Lim J, ThiessenPhilbrook H, et al. Kidney biomarkers and differential diagnosis of patients with cirrhosis and acute kidney injury. *Hepatology* 2014;60:622–632.
- [331] Qasem AA, Farag SE, Hamed E, Emara M, Bihery A, Pasha H. Urinary biomarkers of acute kidney injury in patients with liver cirrhosis. *ISRN Nephrol* 2014;2014:376795.
- [332] Barreto R, Elia C, Sola E, Moreira R, Ariza X, Rodriguez E, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts kidney outcome and death in patients with cirrhosis and bacterial infections. *J Hepatol* 2014;61:35–42.
- [333] Ariza X, Sola E, Elia C, Barreto R, Moreira R, Morales-Ruiz M, et al. Analysis of a urinary biomarker panel for clinical outcomes assessment in cirrhosis. *PLoS One* 2015;10:e0128145.
- [334] Puthumana J, Ariza X, Belcher JM, Graupera I, Ginès P, Parikh CR. Urine interleukin 18 and lipocalin 2 are biomarkers of acute tubular necrosis in patients with cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:1003–1013.
- [335] Huelin P, Elia C, Solà E, Solé C, Moreira R, Carol M. New diagnostic algorithm of acute kidney injury in cirrhosis that includes categorization of stage 1 and assessment of urine NGAL. Relevance for the differential diagnosis and clinical outcomes. *J Hepatol* 2017;66:S11.
- [336] Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N Engl J Med* 2014;371:58–66.
- [337] Trawale JM, Paradis V, Rautou PE, Francoz C, Escolano S, Sallee M, et al. The spectrum of renal lesions in patients with cirrhosis: a clinicopathological study. *Liver Int* 2010;30:725–732.
- [338] Wadei HM, Geiger XJ, Cortese C, Mai ML, Kramer DJ, Rosser BG, et al. Kidney allocation to liver transplant candidates with renal failure of undetermined etiology: role of percutaneous renal biopsy. *Am J Transplant* 2008;8:2618–2626.
- [339] Wong F, Nadim MK, Kellum JA, Salerno F, Bellomo R, Gerbes A, et al. Working Party proposal for a revised classification system of renal dysfunction in patients with cirrhosis. *Gut* 2011;60:702–709.
- [340] Stadlbauer V, Wright GA, Banaji M, Mukhopadhyaya A, Mookerjee RP, Moore K, et al. Relationship between activation of the sympathetic nervous system and renal blood flow autoregulation in cirrhosis. *Gastroenterology* 2008;134:111–119.
- [341] Wiest R, Lawson M, Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *J Hepatol* 2014;60:197–209.
- [342] Albillos A, de la Hera A, Gonzalez M, Moya JL, Calleja JL, Monserrat J, et al. Increased lipopolysaccharide binding protein in cirrhotic patients with marked immune and hemodynamic derangement. *Hepatology* 2003;37:208–217.
- [343] Navasa M, Follo A, Filella X, Jimenez 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.
- [344] Shah N, Dhar D, El Zahraa Mohammed F, Habtesion A, Davies NA, Jover-Cobos M, et al. Prevention of acute kidney injury in a rodent model of cirrhosis following selective gut decontamination is associated with reduced renal TLR4 expression. *J Hepatol* 2012;56: 1047–1053.
- [345] Shah N, Mohamed FE, Jover-Cobos M, Macnaughtan J, Davies N, Moreau R, et al. Increased renal expression and urinary excretion of TLR4 in acute kidney injury associated with cirrhosis. *Liver Int* 2013;33: 398–409.
- [346] Alobaidi R, Basu RK, Goldstein SL, Bagshaw SM. Sepsis-associated acute kidney injury. *Semin Nephrol* 2015;35:2–11.
- [347] Emler DR, Shaw AD, Kellum JA. Sepsis-associated AKI: epithelial cell dysfunction. *Semin Nephrol* 2015;35:85–95.

- [348] Prowle JR, Bellomo R. Sepsis-associated acute kidney injury: macrohemodynamic and microhemodynamic alterations in the renal circulation. *Semin Nephrol* 2015;35:64–74.
- [349] de Seigneux S, Martin PY. Preventing the progression of AKI to CKD: the role of mitochondria. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:1327–1329.
- [350] Bairaktari E, Liamis G, Tsolas O, Elisaf M. Partially reversible renal tubular damage in patients with obstructive jaundice. *Hepatology* 2001;33:1365–1369.
- [351] van Slambrouck CM, Salem F, Meehan SM, Chang A. Bile cast nephropathy is a common pathologic finding fo kidney injury associated with severe liver dysfunction. *Kidney Int* 2013;84:192–197.
- [352] Durand F, Graupera I, Gines P, Olson JC, Nadim MK. Pathogenesis of hepatorenal syndrome: implications for therapy. *Am J Kidney Dis* 2016;67:318–328.
- [353] Moreau R, Durand F, Poynard T, Duhamel C, Cervoni JP, Ichai P, et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and type I hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology* 2002;122: 923–930.
- [354] Ortega R, Gines 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.
- [355] Sanyal AJ, Boyer T, Garcia-Tsao G, Regenstein F, Rossaro L, Appenrodt B, et al. A randomized prospective double blind, placebo controlled study of terlipressin for type I hepatorenal syndrome. *Gastroenterology* 2008;134:1360–1368.
- [356] Martin-Llahi M, Pepin MN, Guevara M, Diaz F, Torre A, Monescillo A, et al. Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study. *Gastroenterology* 2008;134:1352–1359.
- [357] Boyer TD, Sanyal AJ, Wong F, Frederick RT, Lake JR, O’Leary JG, et al. REVERSE study investigators terlipressin plus albumin is more effective than albumin alone in improving renal function in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome type I. *Gastroenterology* 2016;150:1579–1589.
- [358] Rodriguez E, Elia C, Sola E, Barreto R, Graupera I, Andrealli A, et al. Terlipressin and albumin for type-I hepatorenal syndrome associated with sepsis. *J Hepatol* 2014;60:955–961.
- [359] Cavallin M, Kamath PS, Merli M, Fasolato S, Toniutto P, Salerno F, et al. Terlipressin plus albumin vs. midodrine and octreotide plus albumin in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized trial. *Hepatology*2015;62: 567–574.
- [360] Cavallin M, Piano S, Romano A, Fasolato S, Frigo AC, Benetti G, et al. Terlipressin given by continuous intravenous infusion vs. intravenous boluses in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized controlled study. *Hepatology* 2016;63:983–992.
- [361] Gluud LL, Christensen K, Christensen E, Krag A. Terlipressin for hepatorenal syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012:CD005162.
- [362] Facciorusso A, Chandar AK, Murad MH, Prokop LJ, Muscatiello N, Kamath PS. Singh SComparative efficacy of pharmacological strategies for management of type I hepatorenal syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*2017;2:94–102.
- [363] Narahara Y, Kanazawa H, Taki Y, Kimura Y, Atsukawa M, Katakura T, et al. Effects of terlipressin on systemic, hepatic and renal hemodynamics in patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24: 1791–1797.
- [364] Garcia-Martinez R, Caraceni P, Bernardi M, Gines P, Arroyo V, Jalan R. Albumin: pathophysiologic basis of its role in the treatment of cirrhosis and its complications. *Hepatology* 2013;58:1836–1846.
- [365] Gerbes AL, Huber E, Gulberg V. Terlipressin for hepatorenal syndrome: continuous infusion as an alternative to i.v. bolus administration. *Gastroenterology* 2009;137: 1179–1181.
- [366] Piano S, Morando F, Fasolato S, Cavallin M, Boscato N, Boccagni P, et al. Continuous recurrence of type I hepatorenal syndrome and long-term treatment with terlipressin and albumin: a new exception to MELD score in the allocation system to liver transplantation? *J Hepatol* 2011;55:491–496.
- [367] Gow PJ, Ardalan ZS, Vasudevan A, Testro AG, Ye B, Angus PW. Outpatient terlipressin infusion for the treatment of refractory ascites. *Am J Gastroenterol*2016;111:1041–1042.
- [368] Alessandria C, Ottobrelli A, Debernardi-Venon W, Todros L, Cerenzia MT, Martini S, et al. Noradrenalin vs terlipressin in patients with hepatorenal syndrome: a prospective, randomized, unblinded, pilot study. *J Hepatol*

- 2007;47:499–505.
- [369] Duvoux C, Zanditenas D, Hezode C, Chauvat A, Monin JL, RoudotThoraval F, et al. Effects of noradrenalin and albumin in patients with type I hepatorenal syndrome: a pilot study. *Hepatology* 2002;36:374–380.
- [370] Singh V, Ghosh S, Singh B, Kumar P, Sharma N, Bhalla A, et al. Noradrenaline vs. terlipressin in the treatment of hepatorenal syndrome: a randomized study. *J Hepatol* 2012;56:1293–1298.
- [371] Sharma P, Kumar A, Shrama BC, Sarin SK. An open label, pilot, randomized controlled trial of noradrenaline vs. terlipressin in the treatment of type 1 hepatorenal syndrome and predictors of response. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1689–1697.
- [372] Esrailian E, Pantangco ER, Kyulo NL, Hu KQ, Runyon BA. Octreotide/ Midodrine therapy significantly improves renal function and 30-day survival in patients with type 1 hepatorenal syndrome. *Dig Dis Sci* 2007;52:742–748.
- [373] Restuccia T, Ortega R, Guevara M, Gines 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.
- [374] Rodriguez E, Henrique Pereira G, Sola E, Elia C, Barreto R, Pose E, et al. Treatment of type 2 hepatorenal syndrome in patients awaiting transplantation: Effects on kidney function and transplantation outcomes. *Liver Transpl* 2015;21:1347–1354.
- [375] Boyer TD, Sanyal AJ, Garcia-Tsao G, Blei A, Carl D, Bexon AS, et al. Predictors of response to terlipressin plus albumin in hepatorenal syndrome (HRS) type 1: relationship of serum creatinine to hemodynamics. *J Hepatol* 2011;55:315–321.
- [376] Piano S, Schmidt HH, Ariza X, Amoros A, Romano A, Solà E, et al. Impact of Acute-on-Chronic Liver Failure on response to treatment with terlipressin and albumin in patients with type 1 hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 2017;66:S572.
- [377] Nazar A, Pereira GH, Guevara M, Martín-Llahi M, Pepin MN, Marinelli 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.
- [378] Brensing KA, Textor J, Perz J, Schiedermaier P, Raab P, Strunk H, et al. Long term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stentshunt in non-transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase II study. *Gut* 2000;47:288–295.
- [379] Guevara M, Gines P, Bandi JC, Gilabert 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.
- [380] Testino G, Ferro C, Sumberaz A, Messa P, Morelli N, Guadagni B, et al. Type-2 hepatorenal syndrome and refractory ascites: role of transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in eighteen patients with advanced cirrhosis awaiting orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 2003;37:1753–1755.
- [381] Keller F, Heinze H, Jochimsen F, Passfall J, Schuppan D, Buttner 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.
- [382] Sourianarayanan A, Raina R, Garg G, McCullough AJ, O’Shea RS. Management and outcome in hepatorenal syndrome: need for renal replacement therapy in non-transplanted patients. *Int Urol Nephrol* 2014;46:793–800.
- [383] Staufer K, Roedl K, Kivaranovic D, Drolz A, Horvatits T, RasoulRockenschaub S, et al. Renal replacement therapy in critically ill liver cirrhotic patients-outcome and clinical implications. *Liver Int* 2017;37:843–850.
- [384] Wu VC, Ko WJ, Chang HW, Chen YS, Chen YW, Chen YM, et al. Early renal replacement therapy in patients with postoperative acute liver failure associated with acute renal failure: effect on postoperative outcomes. *J Am Coll Surg* 2007;205:266–276.
- [385] Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, Martin-Lefevre L, Pons B, Boulet E, et al. Initiation strategies for renal-replacement therapy in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2016;375:122–133.
- [386] Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, Van Aken H, Wempe C, Pavenstadt H, et al. Effect of early vs delayed initiation of renal replacement therapy on mortality in critically ill patients with acute kidney injury: the elain randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315: 2190–2199.
- [387] Wong LP, Blackley MP, Andreoni KA, Chin H, Falk RJ, Klemmer PJ. Survival of liver transplant candidates with acute renal failure receiving renal replacement therapy. *Kidney Int* 2005;68:362–370.
- [388] Banares R, Nevens F, Larsen FS, Jalan R, Albillos A,

- Dollinger M, et al. Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: the RELIEF trial. *Hepatology* 2013;57:1153–1162.
- [389] Kribben A, Gerken G, Haag S, Herget-Rosenthal S, Treichel U, Betz C, et al. Effects of fractionated plasma separation and adsorption on survival in patients with acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterology* 2012;142:782–789.
- [390] Boyer TD, Sanyal AJ, Garcia-Tsao G, Regenstein F, Rossaro L, Appenrodt B, et al. Impact of liver transplantation on the survival of patients treated for hepatorenal syndrome type 1. *Liver Transpl* 2011;17: 1328–1332.
- [391] Gonwa TA, Klintmalm GB, Levy M, Jennings LS, Goldstein RM, Husberg BS. Impact of pretransplant renal function on survival after liver transplantation. *Transplantation* 1995;59:361–365.
- [392] Nadim MK, Sung RS, Davis CL, Andreoni KA, Biggins SW, Danovitch GM, et al. Simultaneous liver-kidney transplantation summit: current state and future directions. *Am J Transplant* 2012;12:2901–2908.
- [393] Francoz C, Nadim MK, Durand F. Kidney biomarkers in cirrhosis. *J Hepatol* 2016;65:809–824.
- [394] Angeli P, Gines P. Hepatorenal syndrome, MELD score and liver transplantation: an evolving issue with relevant implications for clinical practice. *J Hepatol* 2012;57:1135–1140.
- [395] Cillo U, Burra P, Mazzaferro V, Belli L, Pinna AD, Spada M, et al. A multistep, consensus-based approach to organ allocation in liver transplantation: toward a “blended principle model”. *Am J Transplant* 2015;1:2552–2561.
- [396] Akriviadis E, Botla 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.
- [397] Mathurin P, Louvet A, Duhamel A, Nahon P, Carbonell N, Boursier J, et al. Prednisolone with vs without pentoxifylline and survival of patients with severe alcoholic hepatitis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:1033–1041.
- [398] Parker R, Armstrong MJ, Corbett C, Rowe IA, Houlihan DD. Systematic review: pentoxifylline for the treatment of severe alcoholic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:845–854.
- [399] Allen AM, Kim WR. Epidemiology and healthcare burden of acute-on-chronic liver failure. *Semin Liver Dis* 2016;36:123–126.
- [400] Piano S, Tonon M, Vettore E, Stanco M, Pilutti C, Romano A, et al. Incidence, predictors and outcomes of acute-on-chronic liver failure in outpatients with cirrhosis. *J Hepatol* 2017;67:1177–1184.
- [401] Arroyo V, Jalan R. Acute-on-chronic liver failure: definition, diagnosis, and clinical characteristics. *Semin Liver Dis* 2016;36:109–116.
- [402] Sarin SK, Kedarisetty CK, Abbas Z, Amarapurkar D, Bihari C, Chan AC, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) 2014. *Hepatol Int* 2014;8:453–471.
- [403] Jalan R, Yurdaydin C, Bajaj JS, Acharya SK, Arroyo V, Lin HC, et al. Toward an improved definition of acute on chronic liver failure. *Gastroenterology* 2014;147:4–10.
- [404] Bajaj JS. Defining acute-on-chronic liver failure: will East and West ever meet? *Gastroenterology* 2013;144:1337–1339.
- [405] Kim TY, Song DS, Kim HY, Sinn DH, Yoon EL, Kim CW, et al. Characteristics and discrepancies in acute-on-chronic liver failure: need for a unified definition. *PLoS One* 2016;11:e0146745.
- [406] Arroyo V, Moreau R, Jalan R, Gines P. Acute-on-chronic liver failure: A new syndrome that will re-classify cirrhosis. *J Hepatol* 2015;62: S131–S143.
- [407] Jalan R, Pavesi M, Saliba F, Amoros A, Fernandez J, Holland-Fischer P, et al. The CLIF Consortium Acute Decompensation score (CLIF-C ADs) for prognosis of hospitalised cirrhotic patients without acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 2015;62:831–840.
- [408] Arroyo V, Moreau R, Kamath PS, Jalan R, Gines P, Nevens F, et al. Acute-on-chronic liver failure in cirrhosis. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16041.
- [409] Trebicka J. Predisposing factors in acute-on-chronic liver failure. *Semin Liver Dis* 2016;36:167–173.
- [410] Sarin SK, Choudhury A. Acute-on-chronic liver failure. *Curr Gastroenterol Rep* 2016;18:61.
- [411] Bajaj JS, O’Leary JG, Reddy KR, Wong F, Biggins SW, Patton H, et al. Survival in infection-related acute-on-chronic liver failure is defined by extrahepatic organ failures. *Hepatology* 2014;60:250–256.
- [412] Silva PE, Fayad L, Lazzarotto C, Ronsoni MF, Bazzo ML,

- Colombo BS, et al. Single-centre validation of the EASL-CLIF consortium definition of acute-on-chronic liver failure and CLIF-SOFA for prediction of mortality in cirrhosis. *Liver Int* 2015;35:1516–1523.
- [413] Li H, Chen LY, Zhang NN, Li ST, Zeng B, Pavesi M, et al. Characteristics, diagnosis and prognosis of acute-on-chronic liver failure in cirrhosis associated to hepatitis B. *Sci Rep* 2016;6:25487.
- [414] Shalimar, Saraswat V, Singh SP, Duseja A, Shukla A, Eapen CE, et al. Acute-on-chronic liver failure in India: The Indian National Association for Study of the Liver consortium experience. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31:1742–1749.
- [415] Shi Y, Yang Y, Hu Y, Wu W, Yang Q, Zheng M, et al. Acute-on-chronic liver failure precipitated by hepatic injury is distinct from that precipitated by extrahepatic insults. *Hepatology* 2015;62:232–242.
- [416] Shalimar, Kumar D, Vadiraja PK, Nayak B, Thakur B, Das P, et al. Acute on chronic liver failure because of acute hepatic insults: Etiologies, course, extrahepatic organ failure and predictors of mortality. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31:856–864.
- [417] Dhiman RK, Agrawal S, Gupta T, Duseja A, Chawla Y. Chronic liver failure-sequential organ failure assessment is better than the asiapacific association for the study of Liver criteria for defining acute-onchronic liver failure and predicting outcome. *World J Gastroenterol* 2014;20:14934–14941.
- [418] Pischke S, Suneetha PV, Baechlein C, Barg-Hock H, Heim A, Kamar N, et al. Hepatitis E virus infection as a cause of graft hepatitis in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2010;16:74–82.
- [419] Jalan R, Saliba F, Pavesi M, Amoros A, Moreau R, Gines P, et al. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 2014;61: 1038–1047.
- [420] McPhail MJ, Shawcross DL, Abeles RD, Chang A, Patel V, Lee GH, et al. Increased survival for patients with cirrhosis and organ failure in liver intensive care and validation of the chronic liver failure-sequential organ failure scoring system. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13: 1353–1360.
- [421] Lee M, Lee JH, Oh S, Jang Y, Lee W, Lee HJ, et al. CLIF-SOFA scoring system accurately predicts short-term mortality in acutely decompensated patients with alcoholic cirrhosis: a retrospective analysis. *Liver Int* 2015;35:46–57.
- [422] O’Leary JG, Reddy KR, Garcia-Tsao G, Biggins SW, Wong F, Fallon MB, et al. NACSELD acute-on-chronic liver failure (NACSELD-ACLF) score predicts 30-day survival in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology* 2018.
- [423] Choudhury A, Jindal A, Maiwall R, Sharma MK, Sharma BC, Pamecha V, et al. APASL ACLF Working Party Liver failure determines the outcome in patients of acute-on-chronic liver failure (ACLF): comparison of APASL ACLF research consortium (AARC) and CLIF-SOFA models. *Hepatology* 2017;11:461–471.
- [424] Hernaez R, Sola E, Moreau R, Gines P. Acute-on-chronic liver failure: an update. *Gut* 2017;66:541–553.
- [425] Gustot T, Fernandez J, Garcia E, Morando F, Caraceni P, Alessandria C, et al. Clinical Course of acute-on-chronic liver failure syndrome and effects on prognosis. *Hepatology* 2015;62:243–252.
- [426] Garg H, Sarin SK, Kumar M, Garg V, Sharma BC, Kumar A. Tenofovir improves the outcome in patients with spontaneous reactivation of hepatitis B presenting as acute-on-chronic liver failure. *Hepatology* 2011;53:774–780.
- [427] Lin B, Pan CQ, Xie D, Xie J, Xie S, Zhang X, et al. Entecavir improves the outcome of acute-on-chronic liver failure due to the acute exacerbation of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2013;7:460–467.
- [428] Zhang Y, Hu XY, Zhong S, Yang F, Zhou TY, Chen G, et al. Entecavir vs lamivudine therapy for naive patients with spontaneous reactivation of hepatitis B presenting as acute-on-chronic liver failure. *World J Gastroenterol* 2014;20:4745–4752.
- [429] Xiang-Hui Y, Lang X, Yan Z, Li Z, Xiao-Feng S, Hong R. Prediction of prognosis to lamivudine in patients with spontaneous reactivation of hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure: using virologic response at week 4. *Eur J Intern Med* 2014;25:860–864.
- [430] Chen JF, Wang KW, Zhang SQ, Lei ZY, Xie JQ, Zhu JY, et al. Dexamethasone in outcome of patients with hepatitis B virus-related acute-onchronic liver failure. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:800–806.
- [431] Guo YM, Li FY, Gong M, Zhang L, Wang JB, Xiao XH, et al. Short-term efficacy of treating hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure based on cold pattern differentiation with hot herbs: A randomized controlled trial.

- Chin J Integr Med 2016;22:573–580.
- [432] Garg V, Garg H, Khan A, Trehanpati N, Kumar A, Sharma BC, et al. Granulocyte colony-stimulating factor mobilizes CD34(+) cells and improves survival of patients with acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterology* 2012;142:505–512.
- [433] Finkenstedt A, Nachbaur K, Zoller H, Joannidis M, Pratschke J, Graziadei IW, et al. Acute-on-chronic liver failure: excellent outcomes after liver transplantation but high mortality on the wait list. *Liver Transpl* 2013;19:879–886.
- [434] Artru F, Louvet A, Ruiz I, Levesque E, Labreuche J, Ursic-Bedoya J, et al. Liver transplantation in the most severely ill cirrhotic patients: A multicenter study in acute-on-chronic liver failure grade 3. *J Hepatol* 2017;67:708–715.
- [435] Bouachour G, Tirot P, Gouello JP, Mathieu E, Vincent JF, Alquier P. Adrenocortical function during septic shock. *Intensive Care Med* 1995;21:57–62.
- [436] Marik PE, Pastores SM, Annane D, Meduri GU, Sprung CL, Arlt W, et al. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2008;36:1937–1949.
- [437] Tsai MH, Peng YS, Chen YC, Liu NJ, Ho YP, Fang JT, et al. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis, severe sepsis and septic shock. *Hepatology* 2006;43:673–681.
- [438] Acevedo J, Fernandez J, Prado V, Silva A, Castro M, Pavesi M, et al. Relative adrenal insufficiency in decompensated cirrhosis: Relationship to short-term risk of severe sepsis, hepatorenal syndrome, and death. *Hepatology* 2013;58:1757–1765.
- [439] Jang JY, Kim TY, Sohn JH, Lee TH, Jeong SW, Park EJ, et al. Relative adrenal insufficiency in chronic liver disease: its prevalence and effects on long-term mortality. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:819–826.
- [440] Tsai MH, Huang HC, Peng YS, Chen YC, Tian YC, Yang CW, et al. Critical illness-related corticosteroid insufficiency in cirrhotic patients with acute gastroesophageal variceal bleeding: risk factors and association with outcome. *Crit Care Med* 2014;42:2546–2555.
- [441] Fede G, Spadaro L, Tomaselli T, Privitera G, Scicali R, Vasianopoulou P, et al. Comparison of total cortisol, free cortisol, and surrogate markers of free cortisol in diagnosis of adrenal insufficiency in patients with stable cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:504–512.
- [442] Kim G, Huh JH, Lee KJ, Kim MY, Shim KY, Baik SK. Relative adrenal insufficiency in patients with cirrhosis: a systematic review and metaanalysis. *Dig Dis Sci* 2017;62:1067–1079.
- [443] Fede G, Spadaro L, Tomaselli T, Privitera G, Germani G, Tsochatzis E, et al. Adrenocortical dysfunction in liver disease: a systematic review. *Hepatology* 2012;55:1282–1291.
- [444] McNeilly AD, Macfarlane DP, O’Flaherty E, Livingstone DE, Mitic T, McConnell KM, et al. Bile acids modulate glucocorticoid metabolism and the hypothalamic–pituitary–adrenal axis in obstructive jaundice. *J Hepatol* 2010;52:705–711.
- [445] Worlicek M, Knebel K, Linde HJ, Moleda L, Scholmerich J, Straub RH, et al. Splanchnic sympathectomy prevents translocation and spreading of E coli but not S aureus in liver cirrhosis. *Gut* 2010;59:1127–1134.
- [446] Cholongitas E, Goulis I, Pagkalidou E, Haidich AB, Karagiannis AKA, Nakouti T, et al. Relative adrenal insufficiency is associated with the clinical outcome in patients with stable decompensated cirrhosis. *Ann Hepatol* 2017;16:584–590.
- [447] Trifan A, Chiriac S, Stanciu C. Update on adrenal insufficiency in patients with liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2013;19:445–456.
- [448] Galbois A, Rudler M, Massard J, Fulla Y, Bennani A, Bonnefont-Rousselot D, et al. Assessment of adrenal function in cirrhotic patients: salivary cortisol should be preferred. *J Hepatol* 2010;52:839–845.
- [449] Hamrahian AH, Oseni TS, Arafah BM. Measurements of serum-free cortisol in critically ill patients. *N Engl J Med* 2004;350:1629–1638.
- [450] Tan T, Chang L, Woodward A, McWhinney B, Galligan J, Macdonald GA, et al. Characterising adrenal function using directly measured plasma free cortisol in stable severe liver disease. *J Hepatol* 2010;53:841–848.
- [451] Coolens JL, Van Baelen H, Heyns W. Clinical use of unbound plasma cortisol as calculated from total cortisol and corticosteroid-binding globulin. *J Steroid Biochem* 1987;26:197–202.

- [452] le Roux CW, Sivakumaran S, Alagband-Zadeh J, Dhillon W, Kong WM, Wheeler MJ. Free cortisol index as a surrogate marker for serum free cortisol. *Ann Clin Biochem* 2002;39:406–408.
- [453] Arafah BM, Nishiyama FJ, Tlaygeh H, Hejal R. Measurement of salivary cortisol concentration in the assessment of adrenal function in critically ill subjects: a surrogate marker of the circulating free cortisol. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2965–2971.
- [454] Thevenot T, Borot S, Remy-Martin A, Sapin R, Cervoni JP, Richou C, et al. Assessment of adrenal function in cirrhotic patients using concentration of serum-free and salivary cortisol. *Liver Int* 2011;31:425–433.
- [455] Fernandez J, Escorsell A, Zabalza M, Felipe V, Navasa M, Mas A, et al. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis and septic shock: Effect of treatment with hydrocortisone on survival. *Hepatology* 2006;44: 1288–1295.
- [456] Arabi YM, AlJumah A, Dabbagh O, Tamim HM, Rishu AH, Al-Abdulkareem A, et al. Low-dose hydrocortisone in patients with cirrhosis and septic shock: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2010;182: 1971–1977.
- [457] Moller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy: a pathophysiological review of circulatory dysfunction in liver disease. *Heart* 2002;87:9–15.
- [458] Hunter JD, Doddi M. Sepsis and the heart. *Br J Anaesth* 2010;104:3–11.
- [459] Mehta G, Gustot T, Mookerjee RP, Garcia-Pagan JC, Fallon MB, Shah VH, et al. Inflammation and portal hypertension - the undiscovered country. *J Hepatol* 2014;61:155–163.
- [460] De BK, Majumdar D, Das D, Biswas PK, Mandal SK, Ray S, et al. Cardiac dysfunction in portal hypertension among patients with cirrhosis and non-cirrhotic portal fibrosis. *J Hepatol* 2003;39:315–319.
- [461] Karagiannakis DS, Vlachogiannakos J, Anastasiadis G, Vafiadis-Zouboulis I, Ladas SD. Diastolic cardiac dysfunction is a predictor of dismal prognosis in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Int* 2014;8:588–594.
- [462] Rabie RN, Cazzaniga M, Salerno F, Wong F. The use of E/A ratio as a predictor of outcome in cirrhotic patients treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Am J Gastroenterol* 2009;104: 2458–2466.
- [463] Grose RD, Nolan J, Dillon JF, Errington M, Hannan WJ, Bouchier IA, et al. Exercise-induced left ventricular dysfunction in alcoholic and nonalcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 1995;22:326–332.
- [464] Wong F, Girgrah N, Graba J, Allidina Y, Liu P, Blendis L. The cardiac response to exercise in cirrhosis. *Gut* 2001;49:268–275.
- [465] Bernardi M, Rubboli A, Trevisani F, Cancellieri C, Ligabue A, Baraldini M, et al. Reduced cardiovascular responsiveness to exercise-induced sympathoadrenergic stimulation in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1991;12:207–216.
- [466] Kim MY, Baik SK, Won CS, Park HJ, Jeon HK, Hong HI, et al. Dobutamine stress echocardiography for evaluating cirrhotic cardiomyopathy in liver cirrhosis. *Korean J Hepatol* 2010;16:376–382.
- [467] Krag A, Bendtsen F, Dahl EK, Kjaer A, Petersen CL, Moller S. Cardiac function in patients with early cirrhosis during maximal beta-adrenergic drive: a dobutamine stress study. *PLoS One* 2014;9:e109179.
- [468] Stanton T, Leano R, Marwick TH. Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009;2:356–364.
- [469] Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440–1463.
- [470] Stampehl MR, Mann DL, Nguyen JS, Cota F, Colmenares C, Dokainish H. Speckle strain echocardiography predicts outcome in patients with heart failure with both depressed and preserved left ventricular ejection fraction. *Echocardiography* 2015;32:71–78.
- [471] Chen Y, Chan AC, Chan SC, Chok SH, Sharr W, Fung J, et al. A detailed evaluation of cardiac function in cirrhotic patients and its alteration with or without liver transplantation. *J Cardiol* 2016;67:140–146.
- [472] Sampaio F, Pimenta J, Bettencourt N, Fontes-Carvalho R, Silva AP, Valente J, et al. Systolic and diastolic dysfunction in cirrhosis: a tissue Doppler and speckle tracking echocardiography study. *Liver Int* 2013;33:1158–1165.
- [473] Nazar A, Guevara M, Sitges M, Terra C, Sola E, Guigou C, et al. LEFT ventricular function assessed by

- echocardiography in cirrhosis: relationship to systemic hemodynamics and renal dysfunction. *J Hepatol* 2013;58:51–57.
- [474] Cesari M, Fasolato S, Rosi S, Angeli P. Cardiac dysfunction in patients with cirrhosis: is the systolic component its main feature? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015;27:660–666.
- [475] Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd 3rd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American society of echocardiography and the european association of cardiovascular imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:1321–1360.
- [476] Takemoto Y, Barnes ME, Seward JB, Lester SJ, Appleton CA, Gersh BJ, et al. Usefulness of left atrial volume in predicting first congestive heart failure in patients > or = 65 years of age with well-preserved left ventricular systolic function. *Am J Cardiol* 2005;96:832–836.
- [477] Valeriano V, Funaro S, Lionetti R, Riggio O, Pulcinelli G, Fiore P, et al. Modification of cardiac function in cirrhotic patients with and without ascites. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3200–3205.
- [478] Pozzi M, Carugo S, Boari G, Pecci V, de Ceglia S, Maggiolini S, et al. Evidence of functional and structural cardiac abnormalities in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology* 1997;26: 1131–1137.
- [479] Cazzaniga M, Salerno F, Pagnozzi G, Dionigi E, Visentin S, Cirello I, et al. Diastolic dysfunction is associated with poor survival in patients with cirrhosis with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut* 2007;56:869–875.
- [480] Ruiz-del-Arbol L, Achecar L, Serradilla R, Rodriguez-Gandia MA, Rivero M, Garrido E, et al. Diastolic dysfunction is a predictor of poor outcomes in patients with cirrhosis, portal hypertension, and a normal creatinine. *Hepatology* 2013;58:1732–1741.
- [481] Cesari M, Frigo AC, Tonon M, Angeli P. Cardiovascular predictors of death in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2017.
- [482] Merli M, Torromeo C, Giusto M, Iacovone G, Riggio O, Puddu PE. Survival at 2 years among liver cirrhotic patients is influenced by left atrial volume and left ventricular mass. *Liver Int* 2017;37:700–706.
- [483] Kozor R, Nordin S, Treibel TA, Rosmini S, Castelletti S, Fontana M, et al. Insight into hypertrophied hearts: a cardiovascular magnetic resonance study of papillary muscle mass and T1 mapping. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;18:1034–1040.
- [484] Ngu PJ, Butler M, Pham A, Roberts SK, Taylor AJ. Cardiac remodeling identified by cardiovascular magnetic resonance in patients with hepatitis C infection and liver disease. *Int J Cardiovasc Imaging* 2016;32:629–636.
- [485] Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C, Valer P, Gines P, Moreira V, et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 2005;42:439–447.
- [486] Zhang W, Xu X, Kao R, Mele T, Kvietys P, Martin CM, et al. Cardiac fibroblasts contribute to myocardial dysfunction in mice with sepsis: the role of NLRP3 inflammasome activation. *PLoS One* 2014;9:e107639.
- [487] Gaskari SA, Liu H, D’Mello C, Kunos G, Lee SS. Blunted cardiac response to hemorrhage in cirrhotic rats is mediated by local macrophagereleased endocannabinoids. *J Hepatol* 2015;62:1272–1277.
- [488] Liu H, Lee SS. Nuclear factor-kappaB inhibition improves myocardial contractility in rats with cirrhotic cardiomyopathy. *Liver Int* 2008;28:640–648.
- [489] Trevisani F, Di Micoli A, Zambruni A, Biselli M, Santi V, Erroi V, et al. QT interval prolongation by acute gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2012;32:1510–1515.
- [490] Zhao J, Qi X, Hou F, Ning Z, Zhang X, Deng H, et al. Prevalence, risk factors and in-hospital outcomes of QTc interval prolongation in liver cirrhosis. *Am J Med Sci* 2016;352:285–295.
- [491] Krag A, Bendtsen F, Mortensen C, Henriksen JH, Moller S. Effects of a single terlipressin administration on cardiac function and perfusion in cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:1085–1092.
- [492] Wannhoff A, Hippchen T, Weiss CS, Friedrich K, Rupp C, NeumannHaefelin C, et al. Cardiac volume overload and pulmonary hypertension in long-term follow-up of patients with a transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:955–965.
- [493] Busk TM, Bendtsen F, Henriksen JH, Fuglsang S, Clemmesen JO, Larsen FS, et al. Effects of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) on blood volume distribution in patients with cirrhosis. *Dig Liver Dis* 2017;49:1353–1359.

- [494] Raevens S, De Pauw M, Geerts A, Berrevoet F, Rogiers X, Troisi RI, et al. Prevalence and outcome of diastolic dysfunction in liver transplantation recipients. *Acta Cardiol* 2014;69:273–280.
- [495] Saner FH, Neumann T, Canbay A, Treckmann JW, Hartmann M, Goerlinger K, et al. High brain-natriuretic peptide level predicts cirrhotic cardiomyopathy in liver transplant patients. *Transpl Int* 2011;24:425–432.
- [496] Sampaio F, Pimenta J, Bettencourt N, Fontes-Carvalho R, Silva AP, Valente J, et al. Systolic dysfunction and diastolic dysfunction do not influence medium-term prognosis in patients with cirrhosis. *Eur J Intern Med* 2014;25:241–246.
- [497] Alexopoulou A, Papatheodoridis G, Pouriki S, Chrysohoou C, Raftopoulos L, Stefanadis C, et al. Diastolic myocardial dysfunction does not affect survival in patients with cirrhosis. *Transpl Int* 2012;25: 1174–1181.
- [498] Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ, Herve P, Fallon MB. ERS task force pulmonary-hepatic vascular disorders (PHD) scientific committee. Pulmonary-hepatic vascular disorders (PHD). *Eur Respir J* 2004;24: 861–880.
- [499] Machicao VI, Balakrishnan M, Fallon MB. Pulmonary complications in chronic liver disease. *Hepatology* 2014;59:1627–1637.
- [500] Kaymakoglu S, Kahraman T, Kudat H, Demir K, Cakaloglu Y, Adalet I, et al. Hepatopulmonary syndrome in noncirrhotic portal hypertensive patients. *Dig Dis Sci* 2003;48:556–560.
- [501] Fuhrmann V, Madl C, Mueller C, Holzinger U, Kitzberger R, Funk GC, et al. Hepatopulmonary syndrome in patients with hypoxic hepatitis. *Gastroenterology* 2006;131:69–75.
- [502] Rodríguez-Roisin R, Agustí AG, Roca J. The hepatopulmonary syndrome: new name, old complexities. *Thorax* 1992;47:897–902.
- [503] Fallon MB, Abrams GA. Pulmonary dysfunction in chronic liver disease. *Hepatology* 2000;32:859–865.
- [504] Voiosu AM, Daha IC, Voiosu TA, Mateescu BR, Dan GA, Bănicu CR, et al. Prevalence and impact on survival of hepatopulmonary syndrome and cirrhotic cardiomyopathy in a cohort of cirrhotic patients. *Liver Int* 2015;35:2547–2555.
- [505] Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome; a liver-induced lung vascular disorder. *N Engl J Med* 2008;358:2378–2387.
- [506] Schenk P, Schoniger-Hekele M, Fuhrmann V, Madl C, Silberhumer G, Muller C. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2003;125:1042–1052.
- [507] Swanson KL, Wiesner RH, Krowka MJ. Natural history of hepatopulmonary syndrome: impact of liver transplantation. *Hepatology* 2005;41:1122–1129.
- [508] Fallon MB, Krowka MJ, Brown RS, Trotter JF, Zacks S, Roberts KE, et al. Impact of hepatopulmonary syndrome on quality of life and survival in liver transplant candidates. *Gastroenterology* 2008;135:1168–1175.
- [509] Schraufnagel DE, Kay JM. Structural and pathologic changes in the lung vasculature in chronic liver disease. *Clin Chest Med* 2006;17:1–15.
- [510] Boryczka G, Hartleb M, Rudzki K, Janik MA. Influence of an upright body position on the size of intrapulmonary blood shunts in patients with advanced liver cirrhosis. *J Physiol Pharmacol* 2015;66:855–861.
- [511] Fallon MB, Abrams GA, Luo B, Hou Z, Dai J, Ku DD. The role of endothelial nitric oxide synthase in the pathogenesis of a rat model of hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 1997;113:606–614.
- [512] Luo B, Liu L, Tang L, Zhang J, Ling Y, Fallon MB. ET-1 and TNF- $\alpha$  in HPS: analysis in prehepatic portal hypertension and biliary and nonbiliary cirrhosis in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004;286:G294–G303.
- [513] Wiest R, Groszmann RJ. The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: too much, not enough. *Hepatology* 2002;35: 478–491.
- [514] Ling Y, Zhang J, Luo B, Song D, Liu L, Tang L, et al. The role of endothelin-1 and the endothelin B receptor in the pathogenesis of hepatopulmonary syndrome in the rat. *Hepatology* 2004;39:1593–1602.
- [515] Tang L, Luo B, Patel RP, Ling Y, Zhang J, Fallon MB. Modulation of pulmonary endothelial endothelin B receptor expression and signaling: implications for experimental hepatopulmonary syndrome. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007;292:L1467–L1472.
- [516] Frossard JL, Schiffer E, Cikiricioglu B, Bourquin BJ, Morel DR, Pastor MC. Opposite regulation of endothelial NO synthase by HSP90 and caveolin in liver and lungs of rats with hepatopulmonary syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007;293:G864–G870.
- [517] Rabiller A, Nunes H, Lebrec D, Tazi KA, Wartski M, Dulmet E, et al. Prevention of gram-negative translocation

- reduces the severity of hepatopulmonary syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166: 514–517.
- [518] Thenappan T, Goel A, Marsboom G, Fang YH, Toth PT, Zhang HJ, et al. A central role for CD68(1) macrophages in hepatopulmonary syndrome: reversal by macrophage depletion. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1080–1091.
- [519] Zhang J, Yang W, Luo B, Hu B, Maheshwari A, Fallon MB. The role of CX (3)CL1/CX(3)CR1 in pulmonary angiogenesis and intravascular monocyte accumulation in rat experimental hepatopulmonary syndrome. *J Hepatol* 2012;57:752–758.
- [520] Carter EP, Hartsfield CL, Miyazono M, Jakkula M, Morris Jr KG, McMurtry IF. Regulation of heme oxygenase-1 by nitric oxide during hepatopulmonary syndrome. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002;283:L346–L353.
- [521] Zhang J, Luo B, Tang L, Wang Y, Stockard CR, Kadish I, et al. Pulmonary angiogenesis in a rat model of hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 2009;136:1070–1080.
- [522] Zhang J, Yang W, Hu B, Wu W, Fallon MB. Endothelin-1 activation of the endothelin B receptor modulates pulmonary endothelial CX3CL1 and contributes to pulmonary angiogenesis in experimental hepatopulmonary syndrome. *Am J Pathol* 2014;184:1706–1714.
- [523] Zeng J, Chen L, Chen B, Lu K, Belguise K, Wang X, et al. MicroRNA-199 a- 5p Regulates the Proliferation of Pulmonary Microvascular Endothelial Cells in Hepatopulmonary Syndrome. *Cell Physiol Biochem* 2015;37:1289–1300.
- [524] Roberts KE, Kawut SM, Krowka MJ, Brown Jr RS, Trotter JF, Shah V, et al. Genetic risk factors for hepatopulmonary syndrome in patients with advanced liver disease. *Gastroenterology* 2010;39:130–139.
- [525] Chang CC, Wang SS, Hsieh HG, Lee WS, Chuang CL, Hc Lin, et al. Rosuvastatin improves hepatopulmonary syndrome through inhibition of inflammatory angiogenesis of lung. *Clin Sci* 2015;129:449–460.
- [526] Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ, Herve P, Fallon MB. ERS (European Respiratory Society) Task Force/PHD Scientific Committee. Highlights of the ERS task force on pulmonary-hepatic vascular disorders (PHD). *J Hepatol* 2005;42:924–927.
- [527] Arguedas MR, Singh H, Faulk DK, Fallon MB. Utility of pulse oximetry screening for hepatopulmonary syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:749–754.
- [528] Hoerning A, Raub S, Neudorf U, Muntjes C, Kathemann S, Lainka E, et al. Pulse oximetry is insufficient for timely diagnosis of hepatopulmonary syndrome in children with liver cirrhosis. *J Pediatr* 2014;164:546–552.
- [529] Horvatits T, Drolz A, Roedl K, Herkner H, Ferlitsch A, Perkmann T, et al. Von Willebrand factor antigen for detection of hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2014;61:544–549.
- [530] Köksal D, Kaçar S, Köksal AS, Tüfekçiođ lu O, Küçükay F, Okten S, et al. Evaluation of intrapulmonary vascular dilatations with high-resolution computed thorax tomography in patients with hepatopulmonary syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:77–83.
- [531] Lee KN, Lee HJ, Shin WW, Webb WR. Hypoxemia and liver cirrhosis (hepatopulmonary syndrome) in eight patients: comparison of the central and peripheral pulmonary vasculature. *Radiology* 1999;211:549–553.
- [532] Abrams GA, Jaffe CC, Hoffer PB, Binder HJ, Fallon MB. Diagnostic utility of contrast echocardiography and lung perfusion scan in patients with hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 1995;109: 1283–1288.
- [533] Wolfe JD, Tashkin DP, Holly FE, Brachman MB, Genovesi MG. Hypoxemia of cirrhosis: detection of abnormal small pulmonary vascular channels by a quantitative radionuclide method. *Am J Med* 1977;63:746–754.
- [534] Abrams GA, Nanda NC, Dubovsky EV, Krowka MJ, Fallon MB. Use of macroaggregated albumin lung perfusion scan to diagnose hepatopulmonary syndrome: a new approach. *Gastroenterology* 1998;114: 305–310.
- [535] Arguedas MR, Abrams GA, Krowka MJ, Fallon MB. Prospective evaluation of outcomes and predictors of mortality in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation. *Hepatology* 2003;37:192–197.
- [536] Kalambokis G, Tsianos EV. Pitfalls in the assessment of intrapulmonary shunt using lung perfusion scintigraphy in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2010;31:138–139.
- [537] Kochar R, Tanikella R, Fallon MB. Serial pulse oximetry in hepatopulmonary syndrome. *Dig Dis Sci* 2011;56:1862–1868.
- [538] Tanikella R, Philips GM, Faulk DK, Kawut SM, Fallon MB. Pilot study of pentoxifylline in hepatopulmonary syndrome. *Liver Transpl* 2008;14: 1199–1203.
- [539] Gupta LB, Kumar A, Jaiswal AK, Yusuf J, Metha V, Tyagi

- S, et al. Pentoxifylline therapy for hepatopulmonary syndrome: a pilot study. *Arch Intern Med* 2008;168:1820–1823.
- [540] De BK, Dutta D, Pal SK, Gangopadhyay S, Das Bakshi S, Pani A. The role of garlic in hepatopulmonary syndrome: a randomized controlled trial. *Can J Gastroenterol* 2010;24:183–188.
- [541] Shaikh SA, Tischer S, Choi EK, Fontana RJ. Good for the lung but bad for the liver? Garlic-induced hepatotoxicity following liver transplantation. *J Clin Pharm Ther* 2017;42:646–648.
- [542] Tsauo J, Weng N, Ma H, Jiang M, Zhao H, Li X. Role of transjugular intrahepatic portosystemic shunts in the management of hepatopulmonary syndrome: a systemic literature review. *J Vasc Interv Radiol* 2015;26:1266–1271.
- [543] Poterucha JJ, Krowka MJ, Dickson ER, Cortese DA, Stanson AW, Krom RA. Failure of hepatopulmonary syndrome to resolve after liver transplantation and successful treatment with embolotherapy. *Hepatology* 1995;21:96–100.
- [544] Krowka MJ, Mandell MS, Ramsay MA, Kawut SM, Fallon MB, Manzarbeitia C, et al. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: a report of the multicenter liver transplant database. *Liver Transpl* 2004;10:174–182.
- [545] Gupta S, Castel H, Rao RV, Picard M, Lilly L, Faughnan ME, et al. Improved survival after liver transplantation in patients with hepatopulmonary syndrome. *Am J Transplant* 2010;10:354–363.
- [546] Fallon MB, Mulligan DC, Gish RG, Krowka MJ. Model for end-stage liver disease (MELD) exception for hepatopulmonary syndrome. *Liver Transpl* 2006;12:S105–S107.
- [547] Iyer VN, Swanson KL, Cartin-Ceba R, Dierkhising RA, Rosen CB, Heimbach JK, et al. Hepatopulmonary syndrome: favorable outcomes in the MELD exception era. *Hepatology* 2013;57:2427–2435.
- [548] Goldberg DS, Krok K, Batra S, Trotter JF, Kawut SM, Fallon MB. Impact of the hepatopulmonary syndrome MELD exception policy on outcomes of patients after liver transplantation: an analysis of the UNOS database. *Gastroenterology* 2014;146:1256–1265.
- [549] Fleming GM, Cornell TT, Welling TH, Magee JC, Annich GM. Hepatopulmonary syndrome use of extracorporeal liver support for life-threatening hypoxia following liver transplantation. *Liver Transpl* 2008;14:966–970.
- [550] Monsel A, Mal H, Brisson H, Luo R, Eyraud D, Vénizet C, et al. Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to liver transplantation for acute respiratory distress syndrome-induced life-threatening hypoxemia aggravated by hepatopulmonary syndrome. *Crit Care* 2011;15:R234.
- [551] Chihara Y, Egawa H, Tsuboi T, Oga T, Handa T, Yamamoto K, et al. Immediate noninvasive ventilation may improve mortality in patients with hepatopulmonary syndrome after liver transplantation. *Liver Transpl* 2011;17:44–148.
- [552] McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol* 2009;53: 1573–1619.
- [553] Torregrosa M, Genesca J, Gonzalez A, Evangelista A, Mora A, Margarit C, et al. Role of Doppler echocardiography in the assessment of portopulmonary hypertension in liver transplantation candidates. *Transplantation* 2001;71:572–574.
- [554] Raevens S, Colle I, Reyntjens K, Geerts A, Berrevoet F, Rogiers X, et al. Echocardiography for the detection of portopulmonary hypertension in liver transplant candidates: an analysis of cutoff values. *Liver Transpl* 2013;19:602–610.
- [555] Cotton CL, Gandhi S, Vaitkus PT, Massad MG, Benedetti E, Mrtek RG, et al. Role of echocardiography in detecting portopulmonary hypertension in liver transplant candidates. *Liver Transpl* 2002;8:1051–1054.
- [556] Kawut SM, Krowka MJ, Trotter JF, Roberts KE, Benza RL, Badesch DB, et al. Clinical risk factors for portopulmonary hypertension. *Hepatology* 2008;48:196–203.
- [557] Paulus JK, Roberts KE. Oestrogen and sexual Dimorphism of pulmonary arterial hypertension; a transitional challenge. *Eur Respir J* 2013;41: 1014–1016.
- [558] Talwalkar JA, Swanson KL, Krowka MJ, Andrews JC, Kamath PS. Prevalence of spontaneous portosystemic shunts in patients with portopulmonary hypertension and effect on treatment. *Gastroenterology* 2011;141:1673–1679.
- [559] Hadengue A, Benhayoun MK, Lebrec D, Benhamou JP.

- Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: prevalence and relation to splanchnic hemodynamics. *Gastroenterology* 1991;100: 520–528.
- [560] Robalino BD, Moodie DS. Association between primary pulmonary hypertension and portal hypertension: analysis of its pathophysiology and clinical, laboratory and hemodynamic manifestations. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:492–498.
- [561] Swanson KL, Wiesner RH, Nyberg SL, Rosen CB, Krowka MJ. Survival in portopulmonary hypertension: Mayo Clinic experience categorized by treatment subgroups. *Am J Transplant* 2008;8:2445–2453.
- [562] Cartin-Ceba R, Krowka MJ. Portopulmonary hypertension. *Clin Liver Dis* 2014;18:421–438.
- [563] Condino AA, Ivy DD, O'Connor JA, Narkewicz MR, Mengshol S, Whitworth JR, et al. Portopulmonary hypertension in pediatric patients. *J Pediatr* 2005;147:20–26.
- [564] Le Pavec J, Souza R, Herve P, Lebrec D, Savale L, Tchekravian C, et al. Portopulmonary hypertension: survival and prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:637–643.
- [565] Krowka MJ, Cartin-Ceba R. Portopulmonary hypertension: formidable dual threat vs. hopeful dual therapy. *Liver Transpl* 2014;20:635–636.
- [566] Kawut SM, Horn EM, Berekashvili KK, Garofano RP, Goldsmith RL, Widlitz AC, et al. New predictors of outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2005;95:199–203.
- [567] Ricci GL, Melgosa MT, Burgos F, Valera JL, Pizarro S, Roca J, et al. Assessment of acute pulmonary vascular reactivity in portopulmonary hypertension. *Liver Transpl* 2007;13:1506–1514.
- [568] Provencher S, Herve P, Jais X, Lebrec D, Humbert M, Simonneau G, et al. Deleterious effects of beta-blockers on exercise capacity and hemodynamics in patients with portopulmonary hypertension. *Gastroenterology* 2006;130:120–126.
- [569] Halank M, Miehlke S, Hoeffken G, Schmeisser A, Schulze M, Strasser RH. Use of oral endothelin-receptor antagonist bosentan in the treatment of portopulmonary hypertension. *Transplantation* 2004;77:1775–1776.
- [570] Hoeper MM, Halank M, Marx C, Hoeffken G, Seyfarth HJ, Schauer J, et al. Bosentan therapy for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005;25:502–508.
- [571] Savale L, Magnier R, Le Pavec J, Jais X, Montani D, O'Callaghan DS, et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics of bosentan in portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2013;41:96–103.
- [572] Barth F, Gerber PJ, Reichen J, Dufour JF, Nicod LP. Efficiency and safety of bosentan in child C cirrhosis with portopulmonary hypertension and renal insufficiency. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:1117–1119.
- [573] Hoeper MM, Seyfarth HJ, Hoeffken G, Wirtz H, Spiekerkoetter E, Pletz MW, et al. Experience with inhaled iloprost and bosentan in portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:1096–1102.
- [574] Cartin-Ceba R, Swanson K, Iyer V, Wiesner RH, Krowka MJ. Safety and efficacy of ambrisentan for the treatment of portopulmonary hypertension. *Chest* 2011;139:109–114.
- [575] DuBrock HM, Channick RN, Krowka MJ. What's new in the treatment of portopulmonary hypertension? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;9:983–992.
- [576] Reichenberger F, Voswinckel R, Steveling E, Enke B, Kreckel A, Olschewski H, et al. Sildenafil treatment for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2006;28: 563–567.
- [577] Cadden IS, Greanya ED, Erb SR, Scudamore CH, Yoshida EM. The use of sildenafil to treat portopulmonary hypertension prior to liver transplantation. *Ann Hepatol* 2009;8:158–161.
- [578] Fisher JH, Johnson SR, Chau C, Kron AT, Granton JT. Effectiveness of phosphodiesterase-5 inhibitor therapy for portopulmonary hypertension. *Can Respir J* 2015;22:42–46.
- [579] Tzathas C, Christidou A, Ladas SD. Sildenafil (viagra) is a risk factor for acute variceal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1856.
- [580] Kuo PC, Johnson LB, Plotkin JS, Howell CD, Bartlett ST, Rubin LJ. Continuous intravenous infusion of epoprostenol for the treatment of portopulmonary hypertension. *Transplantation* 1997;63: 604–606.
- [581] Sussman N, Kaza V, Barshes N, Stribling R, Goss J, O'Mahony C, et al. Successful liver transplantation following medical management of portopulmonary hypertension: a single-center series. *Am J Transplant* 2006;6:2177–2182.
- [582] Fix OK, Bass NM, De Marco T, Merriman RB. Long-term follow-up of portopulmonary hypertension: effect of treatment with epoprostenol. *Liver Transpl* 2007;13:875–885.

- [583] Awdish RL, Cajigas HR. Early initiation of prostacyclin in portopulmonary hypertension: 10 years of a transplant center's experience. *Lung* 2013;191:593–600.
- [584] Melgosa MT, Ricci GL, Garcia-Pagan JC, Blanco I, Escribano P, Abrales JG, et al. Acute and long-term effects of inhaled iloprost in portopulmonary hypertension. *Liver Transpl* 2010;16:348–356.
- [585] 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.
- [586] Boyer TD, Haskal ZJ. American Association for the Study of Liver D. The Role of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS) in the Management of Portal Hypertension: update 2009. *Hepatology* 2010;51:306.
- [587] Yoshida EM, Erb SR, Pflugfelder PW, Ostrow DN, Ricci DR, Ghent CN, et al. Single-lung vs. liver transplantation for the treatment of portopulmonary hypertension—a comparison of two patients. *Transplantation* 1993;55:688–690.
- [588] Krowka MJ, Wiesner RH, Heimbach JK. Pulmonary contraindications, indications and MELD exceptions for liver transplantation: a contemporary view and look forward. *J Hepatol* 2013;59:367–374.
- [589] Kuo PC, Plotkin JS, Gaine S, Schroeder RA, Rustgi VK, Rubin LJ, et al. Portopulmonary hypertension and the liver transplant candidate. *Transplantation* 1999;67:1087–1093.
- [590] Krowka MJ, Plevak DJ, Findlay JY, Rosen CB, Wiesner RH, Krom RA. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. *Liver Transpl* 2000;6:443–450.
- [591] Mangus RS, Kinsella SB, Marshall GR, Fridell JA, Wilkes KR, Tector AJ. Mild to moderate pulmonary hypertension in liver transplantation. *J Surg Res* 2013;184:1150–1156.
- [592] Raevens S, De Pauw M, Reyntjens K, Geerts A, Verhelst X, Berrevoet F, et al. Oral vasodilator therapy in patients with moderate to severe portopulmonary hypertension as a bridge to liver transplantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25:495–502.
- [593] Ramsay MA, Simpson BR, Nguyen AT, Ramsay KJ, East C, Klintmalm GB. Severe pulmonary hypertension in liver transplant candidates. *Liver Transpl Surg* 1997;3:494–500.
- [594] Krowka MJ, Fallon MB, Mulligan DC, Gish RG. Model for end-stage liver disease (MELD) exception for portopulmonary hypertension. *Liver Transpl* 2006;12:S114–S116.
- [595] DuBrock HM, Goldberg DS, Sussman NL, Bartolome SD, Kadry Z, Salgia RJ, et al. Predictors of waitlist mortality in portopulmonary hypertension. *Transplantation* 2017;101:1609–1615.
- [596] Ramsay M. Portopulmonary hypertension and right heart failure in patients with cirrhosis. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010;23:145–150.
- [597] Paulsen AW, Whitten CW, Ramsay MA, Klintmalm GB. Considerations for anesthetic management during veno-venous bypass in adult hepatic transplantation. *Anesth Analg* 1989;68:489–496.
- [598] Ramsay MA, Spikes C, East CA, Lynch K, Hein HA, Ramsay KJ, et al. The perioperative management of portopulmonary hypertension with nitric oxide and epoprostenol. *Anesthesiology* 1999;90:299–301.
- [599] Stratta C, Lavezzo B, Ballaris MA, Panio A, Crucitti M, Andruetto P, et al. Extracorporeal membrane oxygenation rescue therapy in a case of portopulmonary hypertension during liver transplantation: a case report. *Transplant Proc* 2013;45:2774–2775.
- [600] Ashfaq M, Chinnakotla S, Rogers L, Ausloos K, Saadeh S, Klintmalm GB, et al. The impact of treatment of portopulmonary hypertension on survival following liver transplantation. *Am J Transplant* 2007;7:1258–1264.
- [601] Hollatz TJ, Musat A, Westphal S, Decker C, D'Alessandro AM, Keevil J, et al. Treatment with sildenafil and treprostinil allows successful liver transplantation of patients with moderate to severe portopulmonary hypertension. *Liver Transpl* 2012;18:686–695.
- [602] Khaderi S, Khan R, Safdar Z, Stribling R, Vierling JM, Goss JA, et al. Longterm follow-up of portopulmonary hypertension patients after liver transplantation. *Liver Transpl* 2014;20:724–727.
- [603] Goldberg DS, Batra S, Sahay S, Kawut SM, Fallon MB. MELD exceptions for portopulmonary hypertension: current policy and future implementation. *Am J Transplant* 2014;14:2081–2087.
- [604] Morando F, Maresio G, Piano S, Fasolato S, Cavallin M, Romano A, et al. How to improve care in outpatients with cirrhosis and ascites: a new model of care coordination by consultant hepatologists. *J Hepatol* 2013;59:257–264.