

肝肾综合征的发病机制及诊治的研究进展

彭阿平, 朱 萱

背景资料

我国是肝硬化高发区, 肝肾综合征(hepatorenal syndrome, HRS)是晚期肝硬化的严重并发症之一, 由于其高发生率及死亡率, 严重影响患者的生活质量。HRS的早期诊断仍较困难, 目前尚缺乏有效治疗手段, 临床上对于HRS的诊断及治疗仍是一个挑战。

彭阿平, 朱萱, 南昌大学第一附属医院消化内科 江西省南昌市 330006
彭阿平, 在读硕士, 主要从事肝脏疾病的研究。
国家自然科学基金资助项目, No. 81160061
作者贡献分布: 本文综述由彭阿平完成; 朱萱审核。
通讯作者: 朱萱, 教授, 主任医师, 330006, 江西省南昌市永外正街17号, 南昌大学第一附属医院消化内科。
jyyfyzx@163.com
电话: 0791-8692505
收稿日期: 2015-01-06 修回日期: 2015-01-27
接受日期: 2015-01-30 在线出版日期: 2015-03-28

Updates on pathogenesis, diagnosis and treatment of hepatorenal syndrome

A-Ping Peng, Xuan Zhu

A-Ping Peng, Xuan Zhu, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81160061
Correspondence to: Xuan Zhu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, 17 Yongwaizheng Street, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. jyyfyzx@163.com
Received: 2015-01-06 Revised: 2015-01-27
Accepted: 2015-01-30 Published online: 2015-03-28

Abstract

Hepatorenal syndrome (HRS) is one of the most detrimental conditions in patients with end stage liver cirrhosis and acute liver failure, with high morbidity and mortality. The pathophysiology of HRS is complex and has not been fully elucidated. The therapeutic approaches for HRS are limited, among them, terlipressin in combination with albumin infusion is the first line choice. Liver

transplantation remains the most effective treatment method. Patients with HRS often experience poor prognosis and have low survival, and early diagnosis of HRS may play a critical role in making treatment plans and improving the prognosis. Currently, it is needed to enhance the reliability of diagnostic methods and the feasibility of therapeutic regimens, which can improve the quality of life and reduce the family and social financial burden. The aim of this review is to summarize the recent advances in understanding the pathophysiology, diagnosis and management of HRS.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Cirrhosis; Hepatorenal syndrome; Acute kidney injury; Liver transplantation

Peng AP, Zhu X. Updates on pathogenesis, diagnosis and treatment of hepatorenal syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(9): 1440-1446 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1440.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i9.1440>

摘要

肝肾综合征(hepatorenal syndrome, HRS)是晚期肝硬化、急性肝衰竭的严重并发症之一。HRS发病率和死亡率高, 其病理生理学机制复杂, 具体机制尚未完全阐明, 且治疗手段有限, 其中, 特利加压素联合白蛋白可作为一线用药, 但肝移植仍是唯一有效的治疗方法。HRS预后差, 生存期短, 其早期诊断对诊疗方案的制订及预后改善有重要作用。目前, 需进一步完善诊断方法的可靠

同行评议者

兰英华, 副教授, 副主任医师, 哈尔滨医科大学附属第一医院感染科

性及治疗方案的可行性, 提高患者生活质量, 减轻家庭及社会经济负担。本文就近年来HRS的发病机制、诊断及治疗研究进展予以综述。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝硬化; 肝肾综合征; 急性肾损伤; 肝移植

核心提示: 肝肾综合征(hepatorenal syndrome, HRS)的确切发病机制尚不清楚, 存在多种因素相互作用, 死亡率高, 应积极预防和及时治疗诱因, 肝移植仍是唯一有效的治疗选择, HRS的早期诊断及可行性治疗方案的发展已成为目前研究的热点。

彭阿平, 朱莹. 肝肾综合症的发病机制及诊治的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(9): 1440-1446 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1440.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i9.1440>

0 引言

肝肾综合征(hepatorenal syndrome, HRS)是一种功能性肾疾病, 肾脏本身并无器质性改变, 伴随肝脏疾病进展出现血流动力学紊乱, 并通过一系列机制促使HRS的发生^[1]。在肝硬化住院患者中, 急性肾功能衰竭的发生率约为20%^[2]。目前认为, 内脏血管床扩张, 引起有效循环血容量减少、动脉血压降低, 致使血管活性系统激活, 最终导致肾血管收缩, 是HRS的主要病理生理机制^[3,4]。超过50%的HRS患者在应用药物治疗后肾功能可以逆转, 但仅能改善短期生存率, 在无法实施肝移植时, 患者的长期生存率极低^[5]。HRS治疗费用高, 且目前尚无有效治疗方法。肝移植可同时使肝脏、循环系统及肾脏功能恢复正常, 是当前最佳的治疗手段。因此, HRS的早期诊断及可行性治疗方案的发展已成为目前研究的热点。本文就HRS的发病机制、诊断及治疗的最新进展作一综述。

1 HRS的临床分类

HRS病情危重, 常伴有多器官功能衰竭, 以自发性少尿或无尿、氮质血症和血肌酐(serum creatinine, SCr)升高、稀释性低钠血症及低尿钠为主要表现。HRS有两种截然不同的临床类型^[6]。1型HRS为急进性肾功能衰竭, SCr水平急

剧升高, 2 wk内超过2.5 mg/dL, 预后极差, 其发生常有诱因, 通常与肾外器官包括心、脑、肝的功能迅速恶化有关, 中位生存期为2 wk^[7]。2型HRS为平稳或缓慢进展的肾功能衰竭, 伴有难治性腹水^[8,9], SCr水平通常在1.5-2.5 mg/dL之间, 中位生存期为4-6 mo。尽管HRS的两种类型差别显著, 但肾功能损害往往是渐进性的, 可视为连续, 大多数患者最初表现为2型HRS, 而在发生自发性细菌性腹膜炎、消化系出血等诱因之后进一步发展为1型HRS。

2 HRS的发病机制

2.1 内脏血管床扩张 目前认为, 内脏血管床扩张是HRS的主要发病机制, 与以下几方面相关。

2.1.1 门静脉高压: 肝硬化发展过程中, 再生结节及假小叶的形成, 致使门静脉阻力升高, 而导致血管扩张剂如一氧化氮(nitric oxide, NO)大量生成、门-腔侧支循环大量开放, 或通过上调血小板衍生因子等促进血管生成, 这些因素进一步降低内脏血管阻力, 使内脏血流量增加^[10,11]。

2.1.2 细菌易位: 细菌易位可能是肝硬化内脏血管扩张的机制之一^[12]。在肝硬化门脉高压症患者中, 肠道细菌常易位至门静脉系统, 激活固有免疫细胞, 导致肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)等细胞因子大量产生, 通过上调NO合成酶进一步促进血管内皮细胞产生NO增加。Francés等^[13]研究表明, 与不伴细菌易位的肝硬化患者相比, 合并细菌易位者内脏血管阻力更低, 患者的死亡率更高。Tahir等^[14]指出, TNF- α 拮抗剂如己酮可可碱的应用可使患者的死亡率明显降低, 并有可能延迟HRS的进展。

2.1.3 肾脏自身调节右移: 内脏血管扩张本身并不足以发展为HRS, 其他器官功能障碍协同促进HRS的发生。肾脏交感神经系统和其他血管收缩剂的激活, 使肝硬化患者肾血流量的自身调节右移。因此, 肾血流量更依赖于肝病进展时动脉血压的变化。Stadlbauer等^[15]研究表明肾血流量与肾灌注压有关, 与肝静脉压力梯度及血浆去甲肾上腺素水平成反比, 且与疾病严重程度密切相关, 从而导致肾血流量的自身调节右移和下移, 经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)可降低门静脉压力和血浆去甲肾上腺素

■研究前沿
HRS的发病机制研究仍不透彻, 内脏血管扩张及严重的全身炎症反应等可协同促使HRS的发生, 随着对其发病机制研究的不断深入, HRS的治疗将逐渐倾向于药物靶向治疗, 进而改善患者预后, 甚至阻止HRS发生。

□ 相关报道

Nassar等通过系统评价指出, 与特利加压素相比, 使用血管收缩剂去甲肾上腺素治疗HRS同样安全有效, 且价格低廉, 可以作为特利加压素的替代治疗, 但仍需要大样本随机对照试验进行验证。

水平。

2.2 全身炎症反应综合征 大量研究^[16,17]表明, 全身炎症反应假说可能为HRS的发病机制。肝脏缺血再灌注是围手术期急性肝衰竭的常见原因, 常见于肝移植、肝叶切除术、长时间门静脉阻塞等。肝脏缺血再灌注损伤发病机制复杂, 肝及肝外因素均起重要作用, 常致肾、肺和心等远隔脏器损伤^[18]。全身炎症反应综合征常发生于晚期肝硬化患者, 并与预后不良相关^[19]。

严重的炎症反应引起血管内皮广泛受损及血液动力学紊乱, 进一步使肝功能损害加剧, 也导致肝外器官受损, 最终形成炎症恶性循环和多器官衰竭。全身炎症反应假说可能对各种引起肝脏损伤的疾病发生HRS时, 但无内脏血管床扩张的现象提供依据, 具体机制有待进一步研究。

此外, 腹腔内高压可使肾血流量减少, 肾静脉压和肾血管阻力升高, 从而导致肾小球和肾小管功能受损及尿量减少, 认为腹腔内高压是HRS发生的独立危险因素^[20]。

3 HRS的诊断

国际腹水俱乐部制定的HRS的诊断标准要求SCr水平 $>1.5\text{ mg/dL}$ 。虽然此标准广泛应用于临床, 但主要存在两个缺点。首先, 没有考虑SCr的动态变化; 其次, SCr低于或等于 1.5 mg/dL 时, 肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)可显著下降。因此, 当已经发生肾功能衰竭时, 此标准不再适用^[21]。此外, 该标准不能区别原有肾实质疾病基础上发生的HRS和迅速发展的肝肾功能衰竭。Janičko等^[22]研究显示, 血钠水平及肌酐是预测HRS发生的重要因子, 其次是胆红素或MELD评分。

急性肾损伤协作组已提出了新的急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)诊断标准^[23], 这一标准的制定基于SCr发生的微小变化, 并且可使用此标准界定肝硬化患者的肾功能损伤^[24]。AKI的定义是指肾功能急剧下降, SCr至少达 0.3 mg/dL , 或者增加至少50%。多项研究^[25-27]表明, 此新标准能准确地发现早期肾功能障碍, 并已被肾脏病学家和重症监护专家广为采用。然而, 该AKI标准应用于肝硬化患者的价值和实用性仍不明确。

当前, 由于缺乏灵敏的临床生物标志物,

HRS的诊断仍较困难, 无法准确、快速地测定GFR并排除其他原因引起的肾功能衰竭等。下述几项指标可能对HRS的诊断有应用价值。

3.1 胱抑素C(cystatin C, Cys-C) 作为GFR血清标志物之一, 可自由通过肾小球基底膜并在肾近端小管细胞代谢, 而无肾外清除^[28]。与SCr不同, Cys-C与肌群、年龄及性别无关, 也不受炎症性疾病或恶性肿瘤的影响。Cys-C可替代SCr评估患者的肾功能, 能更准确的预测AKI的进展^[29]。但Inker等^[30]研究显示, Cys-C与SCr相结合的公式计算的GFR比单独运用Cys-C或SCr更敏感。

3.2 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL) NGAL, 也称为脂质运载蛋白或噬铁蛋白, 是另一个可替代肌酐评估肾功能并为临床应用的指标。NGAL由受损的肾小管表达, 可诱导上皮再生, 一般在损伤后2 h之内大量释放入血并从尿液排出。最近, Barreto等^[31]研究了132例肝硬化患者尿NGAL水平, 发现AKI患者的尿NGAL水平明显高于非AKI者, 且持续性AKI的NGAL水平显著高于一过性AKI, 还可用于区别HRS和其他原因引起的肾衰竭。NGAL可独立预测肾功能损害的不可逆性, 从而可能有利于患者的个体化管理及肝肾联合移植的可行性评估^[32], 并且有可能独立于其他常用危险因素预测患者的死亡率^[33]。然而, NGAL受全身感染的影响, 在少尿或无尿的患者中, 尿NGAL值也难以测量。此外, 尿IL-18在肾功能不全患者中也有所升高^[34]。其他检测肾功能的尿液指标, 还包括肝型脂肪酸结合蛋白等, 但肝硬化患者的这一系列标志物还有待进一步研究^[28]。

3.3 肾入球小动脉收缩严重程度的指标可用于HRS的诊断 Goyal等^[35]研究表明, 肝硬化患者早期肾功能损害或肾血管收缩可通过肾动脉阻力指数(resistance index, RI)进行预测。肝硬化患者RI显著高于健康对照组, 其中腹水患者显著高于无腹水患者, 认为 $RI>0.70$ 可作为后续HRS发展的独立预测因子, 可用于定期监测肝硬化患者的肾损害进展。其他指标还包括血浆去甲肾上腺素水平、血浆肾素活性等。

4 HRS治疗

目前, HRS的治疗方法有限, 旨在提高等待肝

移植患者的存活率, 包括预防和及时治疗诱因。

4.1 HRS的预防

4.1.1 避免使用肾毒性药物: 非类固醇消炎药通过抑制肾脏前列腺素的合成, 继而导致肾灌注减少, 有发生钠潴留、低钠血症和肾功能衰竭的高风险。血管紧张素转换酶抑制剂用于肝硬化腹水患者时, 即使予低剂量也可诱发动脉低血压和肾损伤。 α 受体阻滞剂, 如哌唑嗪, 可降低门静脉压力, 可进一步加重肾脏钠水潴留。这些药物与氨基糖苷类及造影剂等禁用或慎用于肝硬化腹水患者^[36]。

4.1.2 合理使用利尿剂: 利尿剂治疗期间, 理想的利尿效果为无水肿者每天体质量减轻0.5 kg及有水肿者减轻1 kg^[37]。长期治疗的目标是使用最低剂量的利尿剂维持患者无腹水状态。因此, 一旦腹水基本消退, 应减少利尿剂剂量, 甚至停用。Wu等^[38]研究表明, 利尿剂使用不当可导致急性肾损伤, 其最常见的病理损害类型为肾小管上皮细胞空泡变性。年龄、性别及RIFLE分级的严重程度可能是利尿剂相关AKI全因死亡率的预测因素。

4.1.3 慎用非选择性 β 受体阻滞剂: 非选择性 β 受体阻滞剂降低门静脉压力, 可减少肝硬化患者静脉曲张破裂出血的风险。然而, 肝硬化患者合并自发性细菌性腹膜炎时, 非选择性 β 受体阻滞剂的使用可增加血流动力学紊乱的比例及住院时间, 且有发生HRS的风险, 因此, 建议自发性细菌性腹膜炎患者应避免使用此类药物^[39]。

4.2 HRS的药物治疗 欧洲肝脏研究协会推荐联合使用特利加压素(1 mg/4-6 h静脉推注)与白蛋白输注作为1型HRS的一线治疗, 但对2型HRS的疗效欠佳^[37]。Narahara等^[40]研究显示, 应用特利加压素加输注白蛋白治疗后, 可使75%的患者SCr水平降至正常。Rodríguez等^[41]发现, 对合并脓毒症的1型HRS患者早期给予特利加压素和白蛋白也是安全有效的, 其治疗效果与慢加急性肝衰竭的严重程度有关。虽然特利加压素是HRS的有效治疗方法, 但因其价格昂贵而未能广泛应用于临床。Nassar Nassar Junior等^[42]通过系统评价分析了 α -肾上腺素能受体激动剂去甲肾上腺素治疗HRS的疗效及安全性, 认为与特利加压素相比, 去甲肾上腺素同样有效, 且不良反应少, 价格低廉, 可以作为特利加压素的替代治疗。是否应

使用此类血管收缩剂来治疗HRS仍需要进行大样本随机试验验证。去甲肾上腺素、米多君及奥曲肽和长效生长抑素类似物共同作为HRS的二线用药^[43]。一项随机试验研究结果^[44]表明, 米多君联合标准药物治疗HRS对全身血液动力学的改善优于单药治疗。国内也有相关研究^[45]表明, 奥曲肽联合前列地尔治疗肝硬化合并HRS具有良好的效果。

4.3 HRS的非药物治疗 肾脏替代治疗如血液透析、连续静脉-静脉血液滤过, 其疗效仍不确定, 因此, 仅用于HRS并发严重高钾血症、代谢性酸中毒、容量超负荷时的抢救治疗^[46]。有研究表明, 小儿HRS可从肾脏替代治疗中获益^[47]。分子吸附再循环系统是一种体外肝脏辅助治疗手段, 可通过白蛋白透析来清除蛋白结合毒素和水溶性毒素。研究^[48]显示, 分子吸附再循环系统只对部分I型HRS患者治疗有效, 即约40%的患者肾功能可得到明显改善, 今后还应进行大样本对照试验以评估其对肾功能恢复的作用, 从而进一步确定此方案的最佳治疗时机。TIPS可暂时降低门静脉压力, 并降低交感神经系统和肾素-血管紧张素-醛固酮活性, 增加心输出量, 扩张外周血管, 可致SCr水平显著降低, 尿量增加, 常用于肝移植患者过度治疗或作为病情稳定患者的长期治疗^[49]。对有肝移植适应症的HRS患者, 肝移植仍然是最有效的治疗措施。研究^[50]显示肝移植可使大多数患者的肝肾功能恢复至正常水平。移植前奥曲肽、米多君、白蛋白三联疗法的使用与否, 对肝移植后肾小球滤过率的改善无明显差别^[51]。

5 结论

本文总结了HRS目前已知的诊断及治疗方法。HRS的发病机制复杂, 内脏血管扩张、肠黏膜屏障破坏、细菌移位及严重的全身炎症反应可协同促使HRS的发生。新的生物标志物的出现, 有助于HRS的诊断。肝移植是HRS治疗的最佳选择, 但受供体器官的限制。随着对发病机制的研究不断深入, HRS的治疗将逐渐倾向于生理学方向如药物和靶向基因治疗的联合。

6 参考文献

- 1 Fagundes C, Ginès P. Hepatorenal syndrome:

创新盘点

目前, 由于缺乏灵敏的临床生物标志物, HRS的临床及鉴别诊断仍较困难, CYS-C、NGAL、肾动脉RI等指标可能对HRS的诊断有应用价值。

□应用要点

HRS花费重大, 给家庭及社会带来沉重的负担. 通过对HRS发病机制、诊断及治疗的深入了解, 对临床工作具有一定的指导意义, 做到早诊断、早治疗, 从而提高肝硬化患者的生存率.

- 1 a severe, but treatable, cause of kidney failure in cirrhosis. *Am J Kidney Dis* 2012; 59: 874-885 [PMID: 22480795 DOI: 10.1053/j.ajkd.2011.12.032]
- 2 Tsien CD, Rabie R, Wong F. Acute kidney injury in decompensated cirrhosis. *Gut* 2013; 62: 131-137 [PMID: 22637695 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301255]
- 3 Arroyo V, Fernández J. Management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 517-526 [PMID: 21826080 DOI: 10.1038/nrneph.2011.96]
- 4 Bolognesi M, Di Pascoli M, Verardo A, Gatta A. Splanchnic vasodilation and hyperdynamic circulatory syndrome in cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 2555-2563 [PMID: 24627591 DOI: 10.3748/wjg.v20.i10.2555]
- 5 Wadei HM, Gonwa TA. Hepatorenal syndrome in the intensive care unit. *J Intensive Care Med* 2013; 28: 79-92 [PMID: 21859679 DOI: 10.1177/0885066611408692]
- 6 Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007; 56: 1310-1318 [PMID: 17389705]
- 7 Fukazawa K, Lee HT. Updates on Hepato-Renal Syndrome. *J Anesth Clin Res* 2013; 4: 352 [PMID: 24459604 DOI: 10.4172/2155-6148.1000352]
- 8 Ginès P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med* 2009; 361: 1279-1290 [PMID: 19776409 DOI: 10.1056/NEJMra0809139]
- 9 Angeli P, Sanyal A, Moller S, Alessandria C, Gadano A, Kim R, Sarin SK, Bernardi M. Current limits and future challenges in the management of renal dysfunction in patients with cirrhosis: report from the International Club of Ascites. *Liver Int* 2013; 33: 16-23 [PMID: 22507181 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2012.02807.x]
- 10 Diao TJ, Chen X, Deng LH, Chen HX, Liang Y, Zhao XD, Wang QH, Yuan WS, Gao BC, Ye Y. Protective effect of nitric oxide on hepatopulmonary syndrome from ischemia-reperfusion injury. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 3310-3316 [PMID: 22783057 DOI: 10.3748/wjg.v18.i25.3310]
- 11 Møller S, Henriksen JH, Bendtsen F. Extrahepatic complications to cirrhosis and portal hypertension: haemodynamic and homeostatic aspects. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 15499-15517 [PMID: 25400435 DOI: 10.3748/wjg.v20.i42.15499]
- 12 Bruns T, Zimmermann HW, Stallmach A. Risk factors and outcome of bacterial infections in cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 2542-2554 [PMID: 24627590 DOI: 10.3748/wjg.v20.i10.2542]
- 13 Francés R, Zapater P, González-Navajas JM, Muñoz C, Caño R, Moreu R, Pascual S, Bellot P, Pérez-Mateo M, Such J. Bacterial DNA in patients with cirrhosis and noninfected ascites mimics the soluble immune response established in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2008; 47: 978-985 [PMID: 18306221 DOI: 10.1002/hep.22083]
- 14 Tahir F, Riaz H, Rehman A, Munir MB. Potential role of TNF alpha blockers in delaying the progression of hepato-renal syndrome. *Med Hypotheses* 2012; 78: 225-226 [PMID: 22094211 DOI: 10.1016/j.mehy.2011.10.030]
- 15 Stadlbauer V, Wright GA, Banaji M, Mukhopadhyaya A, Mookerjee RP, Moore K, Jalan R. Relationship between activation of the sympathetic nervous system and renal blood flow autoregulation in cirrhosis. *Gastroenterology* 2008; 134: 111-119 [PMID: 18166350 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.10.055]
- 16 Behroozian R, Bayazidchi M, Rasooli J. Systemic Inflammatory Response Syndrome and MELD Score in Hospital Outcome of Patients with Liver Cirrhosis. *Middle East J Dig Dis* 2012; 4: 168-172 [PMID: 24829652]
- 17 Wong F. Recent advances in our understanding of hepatorenal syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 382-391 [PMID: 22614754 DOI: 10.1038/nrgastro.2012.96]
- 18 Behrends M, Hirose R, Park YH, Tan V, Dang K, Xu F, Park SH, Niemann CU. Remote renal injury following partial hepatic ischemia/reperfusion injury in rats. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 490-495 [PMID: 17701074 DOI: 10.1007/s11605-007-0252-6]
- 19 Abdel-Khalek EE, El-Fakhry A, Helaly M, Hamed M, Elbaz O. Systemic inflammatory response syndrome in patients with liver cirrhosis. *Arab J Gastroenterol* 2011; 12: 173-177 [PMID: 22305496 DOI: 10.1016/j.ajg.2011.11.006]
- 20 Chang Y, Qi X, Li Z, Wang F, Wang S, Zhang Z, Xiao C, Ding T, Yang C. Hepatorenal syndrome: insights into the mechanisms of intra-abdominal hypertension. *Int J Clin Exp Pathol* 2013; 6: 2523-2528 [PMID: 24228115]
- 21 Belcher JM, Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Bhogal H, Lim JK, Ansari N, Coca SG, Parikh CR. Association of AKI with mortality and complications in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology* 2013; 57: 753-762 [PMID: 22454364 DOI: 10.1002/hep.25735]
- 22 Janičko M, Veselíny E, Abralde JG, Jarčuška P. Serum sodium identifies patients with cirrhosis at high risk of hepatorenal syndrome. *Z Gastroenterol* 2013; 51: 628-634 [PMID: 23696114 DOI: 10.1055/s-0032-1330676]
- 23 Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11: R31 [PMID: 17331245 DOI: 10.1186/cc5713]
- 24 Solà E, Cárdenas A, Ginès P. Results of pretransplant treatment of hepatorenal syndrome with terlipressin. *Curr Opin Organ Transplant* 2013; 18: 265-270 [PMID: 23652609 DOI: 10.1097/MOT.0b013e3283614c7a]
- 25 Wong F, O'Leary JG, Reddy KR, Patton H, Kamath PS, Fallon MB, Garcia-Tsao G, Subramanian RM, Malik R, Maliakkal B, Thacker LR, Bajaj JS. New consensus definition of acute kidney injury accurately predicts 30-day mortality in patients with cirrhosis and infection. *Gastroenterology* 2013; 145: 1280-1288.e1 [PMID: 23999172 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.08.051]
- 26 Joung KW, Jo JY, Kim WJ, Choi DK, Chin JH, Lee EH, Choi IC. Association of preoperative uric acid

- and acute kidney injury following cardiovascular surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2014; 28: 1440-1447 [PMID: 25245579 DOI: 10.1053/jjvca.2014.04.020]
- 27 Gómez Polo JC, Alcaraz Romero AJ, Gil-Ruiz Gil-Esparza MA, López-Herce Cid J, García San Prudencio M, Fernández Lafever SN, Carrillo Álvarez Á. Morbimortality associated to acute kidney injury in patients admitted to pediatric intensive care units. *Med Intensiva* 2014; 38: 430-437 [PMID: 24053902 DOI: 10.1016/j.medin.2013.07.002]
 - 28 Tsigou E, Psallida V, Demponeras C, Boutzouka E, Baltopoulos G. Role of new biomarkers: functional and structural damage. *Crit Care Res Pract* 2013; 2013: 361078 [PMID: 23476755 DOI: 10.1155/2013/361078]
 - 29 Slack AJ, McPhail MJ, Ostermann M, Bruce M, Sherwood R, Musto R, Dew T, Auzinger G, Bernal W, O'Grady J, Heneghan MA, Moore K, Wendon JA. Predicting the development of acute kidney injury in liver cirrhosis--an analysis of glomerular filtration rate, proteinuria and kidney injury biomarkers. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 989-997 [PMID: 23577724 DOI: 10.1111/apt.12299]
 - 30 Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, Kusek JW, Manzi J, Van Lente F, Zhang YL, Coresh J, Levey AS. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med* 2012; 367: 20-29 [PMID: 22762315 DOI: 10.1056/NEJMoa1114248]
 - 31 Barreto R, Elia C, Solà E, Moreira R, Ariza X, Rodríguez E, Graupera I, Alfaro I, Morales-Ruiz M, Poch E, Guevara M, Fernández J, Jiménez W, Arroyo V, Ginès P. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts kidney outcome and death in patients with cirrhosis and bacterial infections. *J Hepatol* 2014; 61: 35-42 [PMID: 24613364 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.02.023]
 - 32 Aberg F, Lempinen M, Hollmén M, Nordin A, Mäkisalo H, Isoniemi H. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin associated with irreversibility of pre-liver transplant kidney dysfunction. *Clin Transplant* 2014; 28: 869-876 [PMID: 24930480 DOI: 10.1111/ctr.12394]
 - 33 Gungor G, Ataseven H, Demir A, Solak Y, Gaipov A, Biyik M, Ozturk B, Polat I, Kiyici A, Cakir OO, Polat H. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in prediction of mortality in patients with hepatorenal syndrome: a prospective observational study. *Liver Int* 2014; 34: 49-57 [PMID: 23799980 DOI: 10.1111/liv.12232]
 - 34 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 [PMID: 24967242 DOI: 10.1155/2014/376795]
 - 35 Goyal S, Dixit VK, Jain AK, Shukla RC, Ghosh J, Kumar V. Intrarenal resistance index (RI) as a predictor of early renal impairment in patients with liver cirrhosis. *Trop Gastroenterol* 2013; 34: 235-239 [PMID: 25046885]
 - 36 Barbano B, Sardo L, Gigante A, Gasperini ML, Liberatori M, Giraldi GD, Lacanna A, Amoroso A, Cianci R. Pathophysiology, diagnosis and clinical management of hepatorenal syndrome: from classic to new drugs. *Curr Vasc Pharmacol* 2014; 12: 125-135 [PMID: 24678726]
 - 37 European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 53: 397-417 [PMID: 20633946 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.05.004]
 - 38 Wu X, Zhang W, Ren H, Chen X, Xie J, Chen N. Diuretics associated acute kidney injury: clinical and pathological analysis. *Ren Fail* 2014; 36: 1051-1055 [PMID: 24940940 DOI: 10.3109/0886022X.2014.917560]
 - 39 Mandorfer M, Bota S, Schwabl P, Bucsics T, Pfisterer N, Kruzik M, Hagmann M, Blacky A, Ferlitsch A, Sieghart W, Trauner M, Peck-Radosavljevic M, Reiberger T. Nonselective β blockers increase risk for hepatorenal syndrome and death in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 2014; 146: 1680-1690.e1 [PMID: 24631577 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.03.005]
 - 40 Narahara Y, Kanazawa H, Sakamoto C, Maruyama H, Yokosuka O, Mochida S, Uemura M, Fukui H, Sumino Y, Matsuzaki Y, Masaki N, Kokubu S, Okita K. The efficacy and safety of terlipressin and albumin in patients with type 1 hepatorenal syndrome: a multicenter, open-label, explorative study. *J Gastroenterol* 2012; 47: 313-320 [PMID: 22038555 DOI: 10.1007/s00535-011-0485-8]
 - 41 Rodríguez E, Elia C, Solà E, Barreto R, Graupera I, Andrealli A, Pereira G, Poca M, Sánchez J, Guevara M, Soriano G, Alessandria C, Fernández J, Arroyo V, Ginès P. Terlipressin and albumin for type-1 hepatorenal syndrome associated with sepsis. *J Hepatol* 2014; 60: 955-961 [PMID: 24447876 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.12.032]
 - 42 Nassar Junior AP, Farias AQ, D'Albuquerque LA, Carrilho FJ, Malbouisson LM. Terlipressin versus norepinephrine in the treatment of hepatorenal syndrome: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9: e107466 [PMID: 25203311 DOI: 10.1371/journal.pone.0107466]
 - 43 Singh V, Ghosh S, Singh B, Kumar P, Sharma N, Bhalla A, Sharma AK, Choudhary NS, Chawla Y, Nain CK. Noradrenaline vs. terlipressin in the treatment of hepatorenal syndrome: a randomized study. *J Hepatol* 2012; 56: 1293-1298 [PMID: 22322237 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.01.012]
 - 44 Singh V, Dhungana SP, Singh B, Vijayverghia R, Nain CK, Sharma N, Bhalla A, Gupta PK. Midodrine in patients with cirrhosis and refractory or recurrent ascites: a randomized pilot study. *J Hepatol* 2012; 56: 348-354 [PMID: 21749847 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.04.027]
 - 45 杨科, 杨启. 奥曲肽联合前列地尔治疗肝硬化合并肝肾综合症的疗效. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 2942-2945
 - 46 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

■名词解释

肝硬化: 是由一种或多种原因引起的、以肝组织弥漫性纤维化、假小叶和再生结节为组织学特征的进行性慢性肝病。早期无明显症状, 后期因肝脏变形硬化、肝小叶结构和血液循环途径显著改变, 临床以门静脉高压和肝功能减退为特征。

□ 同行评价

本文对肝肾综合征的发病机制和诊治进展作了较为详细的阐述, 条理清晰, 内容丰富, 参考文献较新.

- 47 Elizabeth Parsons C, Nelson R, Book LS, Kyle Jensen M. Renal replacement therapy in infants and children with hepatorenal syndrome awaiting liver transplantation: a case-control study. *Liver Transpl* 2014; 20: 1468-1474 [PMID: 25179803 DOI: 10.1002/lt.23987]
- 48 Lavayssière L, Kallab S, Cardeau-Desangles I, Nogier MB, Cointault O, Barange K, Muscari F, Rostaing L, Kamar N. Impact of molecular adsorbent recirculating system on renal recovery in type-1 hepatorenal syndrome patients with chronic liver failure. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 1019-1024 [PMID: 23425070 DOI: 10.1111/jgh.12159]
- 49 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 [PMID: 24627607 DOI: 10.3748/wjg.v20.i10.2704]
- 50 Wong F, Leung W, Al Beshir M, Marquez M, Renner EL. Outcomes of patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome type 1 treated with liver transplantation. *Liver Transpl* 2015; 21: 300-307 [PMID: 25422261 DOI: 10.1002/lt.24049]
- 51 Rice JP, Skagen C, Said A. Liver transplant outcomes for patients with hepatorenal syndrome treated with pretransplant vasoconstrictors and albumin. *Transplantation* 2011; 91: 1141-1147 [PMID: 21544034 DOI: 10.1097/TP.0b013e31821690bf]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

