

· 学术研讨 ·

制订中国知识产权肝硬化腹水和肝肾综合征诊疗指南的必要性和可行性

刘建军¹, 郑文凯¹, 高廷廷¹, 王江红¹, 任燕军¹, 刘建国², 刘常林²

1. 邯郸市第二医院消化内科, 河北 邯郸 056001; 2. 邯郸市肝病研究所, 河北 邯郸 056002

摘要: 目前国内对 2021 年美国肝病研究学会 (AASLD) 修订的《肝硬化腹水和肝肾综合征诊疗指南》(下称《指南》) 推荐意见出现较多争议, 认为部分条款缺乏理论依据。国内有研究结果显示, 限钠与负钠平衡是导致低钠血症的唯一原因, 钠潴留亢进是对低钠血症应激性保护反应机制, 并非限钠治疗的依据。本文辩证评估了周围循环功能障碍、肝肾综合征 (HRS) 发病机制与诊疗的关系, 认为《指南》已削弱了临床指导意义, 期待制订有中国知识产权、符合中国临床实际的腹水和 HRS 诊疗指南。

关键词: 肝硬化; 腹水; 肝肾综合征; 周围循环障碍; 限钠; 指南; 中国知识产权

中图分类号: R657.3⁺1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2023)12-1875-06

Necessity and feasibility of developing diagnosis and treatment guidelines for cirrhotic ascites and hepatorenal syndrome with Chinese intellectual property rights

LIU Jianjun*, ZHENG Wenkai, GAO Tingting, WANG Jianghong, REN Yanjun, LIU Jianguo, LIU Changlin

* Department of Gastroenterology, Second Hospital of Handan City, Handan, Hebei 056001, China

Abstract: At present, there are many controversies in China about the recommendations in *Diagnosis, Evaluation, and Management of Ascites, Spontaneous Bacterial Peritonitis and Hepatorenal Syndrome* (hereinafter referred to as the "Guidelines") revised in 2021, and it's believed that some clauses lack theoretical support. Some researches in China have showed that sodium restriction and negative sodium balance are the only reason for hyponatremia. Sodium retention is the stress protective reaction mechanism for hyponatremia, not the basis for sodium restriction treatment. This article dialectically evaluates the relationship between peripheral circulation dysfunction, hepatorenal syndrome pathogenesis and diagnosis and treatment, and believes that the AASLD Guidelines have weakened the clinical guiding significance, and looks forward to the development of ascites and hepatorenal syndrome diagnosis and treatment guidelines with Chinese intellectual property rights and in line with Chinese clinical practice.

Keywords: Liver cirrhosis; Ascites; Hepatorenal syndrome; Peripheral circulation dysfunction; Sodium restriction; Guideline; Chinese intellectual property right

目前国内对 2021 年美国肝病学会 (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD) 制订的《腹水和肝肾综合征诊疗指南》(以下称《指南》) 出现较多争议, 甚至对《指南》提出负面解读、商榷或质疑^[1-4]。因此, 迫切需要制订符合中国临床实际的肝硬化腹水、肝肾综合征 (hepatorenal syndrome, HRS) 诊疗指南, 以期更好的指导临床实践。现就以下问题进行讨论。

1 限钠治疗与钠潴留机制亢进关系

腹水和 HRS 患者钠潴留机制亢进为国内外普遍关注问题, 并作为限制钠盐摄入量^[5-8] 和使用袢利尿剂 (loop diuretics, LDs) 治疗依据, 但迄今不仅未见基于这一观点改善钠潴留亢进的报道, HRS 发病机制也仍未阐明, 故单纯功能性肾损伤的观点受到挑战^[9]。1994 年国内有人提出“对肝硬化腹水病人限钠问题进行了重新评价”^[10], 并在长期临床观察中证

实限制钠盐摄入量是导致低钠血症、激活肾素—血管紧张素—醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 的主要原因^[11], 而 RAAS 活性增强是对低钠血症应激性保护反应机制此时并非限钠依据。虽有指南^[8]引用了“严格限钠, 血浆低钠时 RAAS 活性增强, 尿钠排泄减少, 形成难以纠正的恶性循环”, 但没有辩证评估钠潴留机制亢进与限钠治疗关系^[12]。AASLD 和欧洲肝病学会 (European Association for the Study of the Liver, EASL) 亦未阐述如何从源头防止低钠血症与抑制 RAAS 活性的措施。为解决低钠血症导致水/钠比例失调推荐了分子吸附再循环系统 (molecular adsorbent recirculating system, MARS)^[13]、肾脏替代治疗 (renal replacement therapy, RRT)^[14] 及美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准的精氨酸血管加压素 V2 受体拮抗剂 (托伐普坦) 用于肝硬化腹水低钠血症^[15]。上述治疗方法虽仍在临床应用^[6-8], 但临床证实, 忽视因限钠及使用排钠利尿剂丢失氯化钠, 应用托伐普坦、MARS、RRT 及血液透析^[16] 等治疗缓解低钠血症病理生理学过程已不现实。肝硬化腹水及相关并发症患者限钠与补钠问题虽存在争议, 但限钠导致的低钠血症与周围循环功能障碍 (peripheral circulatory dysfunction, PCD)、HRS 发病机制及病理生理学过程与诊疗的重要关系, 应给予关注。

2 限钠与利尿剂抵抗

目前 AASLD^[7] 与 EASL^[6] 等指南根据腹水、HRS 患者钠潴留机制亢进, 要求保持“负钠平衡”, 推荐限钠治疗, 虽限钠范围不同, 但无明显差异。智红等^[17] 2000 年报道了血清钠对 LDs 作用的影响, 提出 Na⁺ 是利尿剂作用靶离子, 靶离子缺乏时利尿作用减弱或无应答, 证实顽固性腹水、HRS 及 PCD 患者存在利尿剂抵抗 (diuretic resistance, DR)。DR 指低钠血症患者对 LDs 作用减弱或无应答, 即使使用超常规剂量 LDs 仍很难发挥药理学意义的利尿作用。DR 原因主要与低钠血症有关, 而限钠、应用 LDs 是导致低钠血症唯一原因。笔者观察了高渗氯化钠对肝硬化腹水患者的消胀作用^[18], 结合吴杰等^[19] 做的不限钠与限钠治疗对肝硬化腹水合并低钠血症患者疗效 Meta 分析, 结果显示, 限钠治疗腹水消失时间延长, 相关不良事件发生率升高, 佐证了限钠治疗是诱发 DR 的主要原因。

1996 年国际腹水俱乐部 (International Ascites Club, ICA)^[20] 和 2010 年 EASL、2021 年 AASLD《指

南》对顽固性腹水患者推荐“最佳使用方法是将螺内酯增至 400 mg/d, 呋塞米 160 mg/d”, 但并未能解决 DR 问题, 原因: (1) DR 与低钠血症有关, 纠正低钠血症才能增强 LDs 敏感性, 缓解 DR; (2) 使用超常规剂量 LDs 不能发挥药理学意义利尿作用, 理论依据不明确; (3) 超常规剂量 LDs 加重低钠血症及相关不良事件。绕过纠正低钠血症, 改善 DR 已不现实。

预防和缓解 DR 措施主要包括补充因使用排钠利尿剂丢失 NaCl, 或静脉应用高渗 NaCl 纠正低钠血症, 从而使用常规剂量 LDs 即能收到理想利尿效果, 缓解 DR。

3 稀释性低钠血症与限钠治疗的关系

根据传统观念分析, 稀释性低钠血症 (dilutional hyponatremia, DH) 和低钠血症有着严格的区分条件。DH 原因包括: (1) 不能有效排出体内多余水分, 体内钠被稀释; (2) 肝硬化腹水患者精氨酸加压素 (AVP) 过度分泌, 水重吸收增加^[21]; (3) 医源性静脉输注过多低张力液体和使用垂体后叶素。低钠血症主要原因包括: (1) 呕吐及腹泻; (2) 大量出汗; (3) 使用排钠利尿剂及限制钠盐摄入量; (4) 排放腹水等。

从上述情况分析, 肝硬化腹水、HRS 患者不存在 DH 基础条件。同时需要说明的是, AVP 合成、释放与低钠血症导致血清渗透压下降有关, 并非存在丘脑视上核、室旁核神经合成与释放 AVP 增加的原发病变, 因此, 可排除抗利尿激素分泌不当综合征 (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH)。腹水和 HRS 患者 AVP 水平升高与血清钠及渗透压下降有关, 并不具备 DH 全部条件, 不应根据 DH 学说指导限钠治疗。腹水、HRS 患者限钠、使用排钠利尿剂、导泻、排放腹水及发汗等治疗导致血清钠下降, 实为低钠血症。有人曾将限钠导致的低钠血症称“非显性水中毒”^[17,22], 指在没有过度输液及 SIADH 情况下出现血清渗透压下降, 细胞外水分向细胞内转移, 诱发低渗性脑病, 纠正低钠血症可缓解其病理生理学过程^[23]。

根据上述情况分析, 腹水、HRS 患者 DH 学说不能作为限钠治疗依据。顽固性腹水、HRS 患者尿钠排泄减少是对低钠血症应激性保护性反应^[24], 不能误判为 DH 所致。

4 腹水、HRS 患者限钠与血管活性物质抵抗

腹水及并发的 PCD、HRS 患者多存在血管活性物质抵抗 (vasoactive substance resistance, VSR)^[25],

与PCD、HRS发病机制及病理生理学改变密切相关。血管活性物质异常分泌机制和PCD、HRS患者使用缩血管还是扩血管治疗等存在较多争议^[26],因此,探讨VSR原因对研究PCD及HRS发病机制有重要意义。VSR概念:(1)限钠及使用排钠利尿剂导致的血清钠及渗透压下降;(2)患者对自身合成血管活性物质和使用的血管活性药物敏感性降低或无应答;(3)存在血容量不足症状、体征,如血压下降、尿少、表情淡漠等。

血清钠是维持人体生命活动及心脏血管神经兴奋性的重要物质^[27],因限钠及“负钠平衡^[7]”导致血清钠降低后,心脏血管神经兴奋性降低,血管活性物质合成、释放增加或失衡,血管舒、缩功能障碍,内脏血管扩张和全身血管阻力降低^[28],如未能及时改善VSR原因,将使心脏与循环功能进一步恶化^[29],因此,探讨VSR与PCD、HRS发病机制有重要意义。VSR包括患者自身合成血管活性物质与对使用的血管活性药物反应性降低,包括:肾上腺素、去甲肾上腺素、特利加压素、AVP等。患者自身VSR是PCD、HRS的主要因素,并在发病机制过程中发挥主导作用。目前因周围血管扩张多强调使用缩血管药物治疗^[7,9,30-32],但在临床应用中证实,低钠血症纠正前患者对血管活性药物敏感性降低或无应答。因此,笔者将此种现象称血管活性药物抵抗,应用高渗NaCl纠正低钠血症后,血管活性药物抵抗缓解,敏感性增强,血压上升、尿量增加、腹水消失时间缩短^[33]。

5 限钠与腹水相关并发症诊疗的关系

腹水相关并发症发病机制是诊断和治疗的主要依据,但目前仍存在较多争议。现根据国内研究现状对AASLD《指南》诊断、治疗部分条款提出商榷。

5.1 腹水和HRS患者钠丢失原因与预后的质疑与关系 对肝硬化腹水患者应用LDs时可使祥升支对钠的重吸收由99.4%下降至70%~80%,24h尿钠排出约158mmol,占血清总钠量10%,24h血清钠下降14.6mmol/L左右^[4]。国内有研究认为,AASLD和EASL推荐限制钠盐摄入量不可能维持患者生命活动所需Na⁺浓度,是导致低钠血症和相关不良事件独立影响因子^[27,34-35]。

5.2 低钠血症与HRS诊断和治疗的关系 国内有关指南^[8]和AASLD《指南》均认为HRS发病原因仍未明确,因此推荐的诊断标准及治疗方法一直存在很多争议,笔者曾在2004年对AASLD推荐的HRS发病机制、诊断标准和治疗方法提出过商榷^[36],在国内

引起了关注。虽说AASLD《指南》不断更新,但对解决诊疗中的争议问题尚未提出具有指导意义的理论依据,未能根据PCD发病原因解释HRS病理生理过程,指导的治疗主要是使用超常规剂量人血白蛋白及缩血管药物,忽视了血清钠和渗透压下降相关周围循环血容量不足诱发HRS发病机制,未能收到理想效果及增加了费用负担。笔者应用高渗NaCl纠正HRS患者低钠血症,不仅收到明显扩容效果,同时改善了VSR和临床症状、体征,与应用超常规剂量人血白蛋白及缩血管药物相比有明显优势^[24]。

5.3 限钠与低渗性脑病 腹水和终末期肝病(end-stage liver disease, ESLD)电解质紊乱多认为是诱发肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)的重要因素^[37]。但在临床观察过程中发现,电解质紊乱并非诱发HE,而是低渗性脑病,两者发病原因、发病机制、诊断与治疗方法完全不同,因两者可出现重叠症状、体征,易将低渗性脑病误诊为HE。低渗性脑病发病机制与血清钠及渗透压下降,细胞外水分向细胞内转移,脑细胞和神经纤维水肿有关。临床应用高渗NaCl纠正血清低钠、低渗状态,细胞及神经纤维内多余水分向外转移,患者临床症状可缓解^[38-39],为HE与低渗性脑病鉴别诊断和治疗提供了依据,并提出HE患者伴低钠血症时应首先纠正低钠血症。

应用高渗NaCl纠正低钠血症是否存在脑桥中央髓鞘溶解^[40]和渗透性脱髓鞘综合征(osmotic demyelination syndrome, ODS)^[7]风险。笔者从1989年开始已对400余例患者应用高渗NaCl纠正低钠血症,过程中未发现诱发神经纤维脱髓鞘改变症状、体征,却缓解了乏力、嗜睡及意识障碍等^[18,38],佐证了高渗NaCl对PCD、HRS和低渗性脑病患者安全、有效,无禁忌证^[4],证实血浆钠及渗透压下降后细胞外水分向细胞内转移可诱发渗透性脑病,并非纠正低钠血症时诱发脱髓鞘改变。

5.4 ESLD低钠血症是否只有肝移植才是唯一有效方法 AASLD、EASL和相关研究推荐“ESLD并发低钠血症只有肝移植才是唯一有效方法”^[7,41-42],有人根据含钠ESLD模型新的肝移植器官分配系统可使低钠血症患者更早肝移植^[42],或考虑使用RRT作为肝移植前过渡期支持治疗^[14]。笔者对此提出质疑,在长期临床研究过程中发现ESLD并发的PCD和HRS与限钠导致的血清钠和渗透压下降有关,应用高渗NaCl纠正低钠血症即能收到理想扩容效果,改善患者临床症状、体征及PCD、HRS的病理生理过程^[18,27,33],使部分患者避免了肝移植。只有肝移植才

是纠正 ESLD 低钠血症唯一有效方法缺乏理论支持。笔者建议:肝移植前先应用高渗 NaCl 纠正低钠血症,或许可以避免肝移植。

5.5 PCD、HRS 患者扩容问题 PCD 及 HRS 患者扩容问题存在的争议较突出,主要包括:使用超常规剂量人血白蛋白理论依据是否充分^[7,9,43]? 怎样解决缩血管药物敏感性降低或无应答? 人血白蛋白联合特利加压素作用机制? 持续静脉滴注特利加压素不良反应等^[32,44]。笔者曾对这些问题提出过高榘^[1,2,4,25,27],并在长期的临床实践中证实,AASLD《指南》推荐扩容方法缺乏理论支持,其中包括:(1)使用超常规剂量人血白蛋白与 PCD、HRS 发病机制无关,临床证实不能改善发病机制及病理生理学过程^[12],并影响凝血功能、微循环功能,增加消化道出血风险,诱发弥漫性血管内凝血^[27];(2)因单纯使用特利加压素、去甲肾上腺素等缩血管药物,其敏感性降低或抵抗,并没有改善预后和降低病死率;(3)白蛋白联合缩血管药物可能增加两者“协同性”副作用,包括内脏血管收缩可导致器官灌注不足、缺血缺氧,诱发心肌梗死、缺血性肠炎、阴茎缺血^[45],并需要密切监测缺血相关肺水肿^[7]及容量过负荷^[9]风险因素。特利加压素治疗失代偿期肝硬化低钠血症存在两方面问题:(1)低钠血症患者特利加压素已出现抵抗,效果不理想及副作用增加;(2)高渗 NaCl 可直接纠正低钠血症,并改善特利加压素抵抗,与特利加压素相比有一定优势。

5.6 AVP V2 受体拮抗剂与高渗 NaCl 纠正低钠血症作用优势比较 ESLD 并发的 PCD 及 HRS 多存在低钠血症,限钠是低钠血症唯一原因。补充因使用排钠利尿剂丢失的 NaCl 不仅从源头解决了低钠血症,还能缓解 PCD、HRS 患者病理生理学变化,应用高渗 NaCl 纠正低钠血症与 AVP V2 受体拮抗剂(托伐普坦)相比,可直接纠正低钠血症,无副作用及禁忌证,价格低廉。托伐普坦纠正低钠血症效果远不如高渗 NaCl。腹水、HRS 患者限钠治疗时应用托伐普坦纠正低钠血症似乎是一种矛盾现象^[7,46],限钠时应用利尿剂(托伐普坦)不仅不能从源头解决低钠血症,反而使 PCD、HRS 循环血容量进一步减少。而托伐普坦安全性仅 $<30\text{ d}^{[7]}$,长期使用并未降低病死率^[15]。普坦类药物用于纠正腹水、HRS 患者低钠血症不仅存争议,且纠正低钠血症效果远不如高渗 NaCl。

5.7 高渗 NaCl 纠正低钠血症的安全性问题 AASLD《指南》叙述了纠正低钠血症方法,强调对严重低钠血症(血钠 $<120\text{ mmol/L}$)限水和补充白蛋白,

高渗盐水仅用于短期内进行肝移植患者。需要纠正低钠血症时,24 h 血清钠增加 4~6 mmol/L,不超过 8 mmol/L,以减少 ODS 发生^[7]。国内研究现状与 AASLD《指南》有明显差距,其中包括:(1)AASLD《指南》推荐补钠量小于应用 LDs 丢失的 NaCl,不能收到理想效果;(2)腹水、HRS 患者多为慢性低钠血症,从源头防止低钠血症发生,并非血清钠 $<120\sim 125\text{ mmol/L}$ 才采取措施;(3)血清钠及渗透压下降后,细胞外水分向细胞内转移,仍可诱发 ODS。纠正低钠血症可防止或缓解 ODS 病理生理学过程,而并非纠正低钠血症时诱发 ODS^[25,27]。有人应用高渗 NaCl 治疗低渗性脑病,显著改善了患者乏力、嗜睡及昏迷等意识障碍精神症状、体征,无 1 例加重^[39,47],证实其安全、效果显著。

高渗 NaCl 纠正低钠血症除改善渗透性脑病外,对缓解 PCD、DR、VSR 及 HRS 患者病理生理学改变均有显著效果^[27],与 AASLD《指南》推荐意见相比有一定优势。

6 小结与展望

目前,AASLD 和 EASL 推荐的《指南》虽不断更新,但相关并发症发病机制仍未明确,病死率仍未降低,在临床应用中出现了较多争议,包括:(1)“负钠平衡”激活的钠潴留亢进机制是否作为限钠依据;(2)补充因限钠、利尿丢失的 NaCl 是否能缓解 DR 和 VSR;(3)限钠导致的低钠血症与 PCD、HRS 发病机制的关系;(4)如何辩证评估腹水、HRS 发病机制与诊疗关系等。

国内研究结果对 AASLD、EASL 推荐《指南》提出质疑,提出基于国内临床实践结果、具有一定创新性的观点。因此,亟待制订符合中国临床实际的腹水、HRS 诊疗指南。

利益冲突 无

参考文献

- [1] 刘建军.对 2004 年美国肝病学会关于肝硬化腹水治疗推荐意见的高榘[J].肝脏,2005,10(4):345-346.
Liu JJ. Discussion on the recommendation of American Hepatology Association on the treatment of ascites due to cirrhosis in 2004[J]. Chin Hepatol, 2005, 10(4): 345-346.
- [2] 刘建军,智红,闫晓英.对 2009 年《美国成人肝硬化腹水诊疗指南》的几点评介[J].中西医结合肝病杂志,2010,20(4):251-252.
Liu JJ, Zhi H, Yan XY. Review of the 2009 "Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update"[J]. Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis, 2010, 20(4): 251-252.

- [3] Runyon BA. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012[J]. *Hepatology*, 2013, 57(4): 1651-1653.
- [4] 刘建军,郑文凯,王江红,等.对2021年美国肝病学会腹水和肝肾综合征的诊断、评估和管理指南的质疑与临床实践[J].*胃肠病学和肝病学杂志*,2022,31(2):121-125.
Liu JJ, Zheng WK, Wang JH, et al. Questioning and clinical practice of the 2021 American Association for the Study of Liver Disease: guidelines for the diagnosis, evaluation and management of ascites and hepatorenal syndrome[J]. *Chin J Gastroenterol Hepatol*, 2022, 31(2): 121-125.
- [5] Alukal JJ, John S, Thuluvath PJ. Hyponatremia in cirrhosis: an update[J]. *Am J Gastroenterol*, 2020, 115(11): 1775-1785.
- [6] 高方博,白朝辉,林苏,等.《2020年英国胃肠病学学会与英国肝病学会指南:肝硬化腹水管理》摘译[J].*临床肝胆病杂志*,2021,37(2):302-303.
Gao FB, Bai ZH, Lin S, et al. An excerpt of BSG/BASL: guidelines on the management of ascites in cirrhosis[J]. *J Clin Hepatol*, 2021, 37(2): 302-303.
- [7] Biggins SW, Angeli P, Garcia-Tsao G, et al. Diagnosis, evaluation, and management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome: 2021 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases[J]. *Hepatology*, 2021, 74(2): 1014-1048.
- [8] 中华医学会肝病学会.肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南[J].*临床肝胆病杂志*,2017,33(10):1847-1863.
Chinese Society of Hepatology. Guidelines on the management of ascites and complications in cirrhosis[J]. *J Clin Hepatol*, 2017, 33(10): 1847-1863.
- [9] Angeli P, Garcia-Tsao G, Nadim MK, et al. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: a step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document[J]. *J Hepatol*, 2019, 71(4): 811-822.
- [10] 刘建军,吴晓英,魏兆林,等.对肝硬化腹水病人限钠问题的重新评价[J].*中国医刊*,1994,29(1):62.
Liu JJ, Wu XY, Wei ZL, et al. Re-evaluation of sodium limitation in patients with ascites due to liver cirrhosis[J]. *Chin J Med*, 1994, 29(1): 62.
- [11] 刘建军,吴晓英.重新认识与评价肝硬化腹水的几个问题[J].*中华消化杂志*,2007,27(5):330-331.
Liu JJ, Wu XY. Re-understanding and evaluation of ascites due to liver cirrhosis[J]. *Chin J Dig*, 2007, 27(5): 330-331.
- [12] 刘建军.如何理解肝硬化腹水患者限钠与补钠问题[J].*中华肝胆病杂志*,2009,17(4):317.
Liu JJ. Sodium restriction or supplement on cirrhotic patients with ascites [J]. *Chin J Hepatol*, 2009, 17(4):317.
- [13] Kade G, Lubas A, Spaleniak S, et al. Application of the molecular adsorbent recirculating system in type I hepatorenal syndrome in the course of alcohol-related acute on chronic liver failure[J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e923805.
- [14] Park GC, Hwang S, Jung DH, et al. Is renal replacement therapy necessary in deceased donor liver transplantation candidates with hepatorenal syndrome? : a 2-year experience at a high-volume center [J]. *Ann Surg Treat Res*, 2020, 98(2): 102-109.
- [15] Wong F, Watson H, Gerbes A, et al. Satavaptan for the management of ascites in cirrhosis: efficacy and safety across the spectrum of ascites severity[J]. *Gut*, 2012, 61(1): 108-116.
- [16] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2018, 69(2):406-460.
- [17] 智红,刘建军,王立峰,等.血浆钠对利尿剂作用的影响[J].*中国医院药学杂志*,2000,20(4):224-225.
Zhi H, Liu JJ, Wang LF, et al. Effects of plasma na on diuretics action[J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2000, 20(4): 224-225.
- [18] 刘建军,吴晓英,智红,等.高渗氯化钠对肝硬化腹水病人消涨作用的临床研究[J].*中国全科医学*,1999,2(2):118-119.
Liu JJ, Wu XY, Zhi H, et al. Clinical observation on elimination of swelliug of cirrhotic hydroperitoneum by hypertonic NaCl[J]. *Chin Gen Pract*, 1999, 2(2): 118-119.
- [19] 吴杰,李京涛,刘永刚,等.不限钠与限钠治疗对肝硬化腹水合并低钠血症患者疗效的 Meta 分析[J].*中西医结合肝病杂志*, 2021,31(11):1017-1021.
Wu J, Li JT, Liu YG, et al. Meta-analysis of the therapeutic efficacy of unrestricted and sodium restricted for patient with liver cirrhosis ascites combined with hyponatremia[J]. *Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis*, 2021, 31(11): 1017-1021.
- [20] Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis[J]. *Hepatology*, 1996, 23(1): 164-176.
- [21] 方嘉庆,谢渭芬,陈岳祥.肝硬化患者稀释性低钠血症的发生机制及治疗进展[J].*国际消化病杂志*,2010,30(2):71-72,89.
Fang JQ, Xie WF, Chen YX. Pathogenesis and treatment progress of diluted hyponatremia in patients with liver cirrhosis[J]. *Int J Dig Dis*, 2010, 30(2): 71-72, 89.
- [22] 刘建军,智红.略谈肝硬化腹水并发稀释性低钠血症的几个问题[J].*深圳中西医结合杂志*,2003,13(3):139-140,143.
Liu JJ, Zhi H. A brief talk on several problems of diluted hyponatremia complicated by ascites in cirrhosis[J]. *Shenzhen J Integr Tradit Chin West Med*, 2003, 13(3): 139-140, 143.
- [23] 刘建军,任燕军,刘研,等.低钠血症对终末期肝病患者多器官毒性作用与临床经验[J].*中国中西医结合消化杂志*,2022,30(8):598-602.
Liu JJ, Ren YJ, Liu Y, et al. Clinical experience on multi-organ toxicity of hyponatremia in patients with end-stage liver disease[J]. *Chin J Integr Tradit West Med Dig*, 2022, 30(8): 598-602.
- [24] 刘建军,牛蓓.对2017年《肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南》的解读与商榷[J].*新医学*,2018,49(1):1-5.
Liu JJ, Niu B. Interpretation and discussion of Guidelines for diagnosis and management of ascites and associated complications in 2017[J]. *J N Med*, 2018, 49(1): 1-5.
- [25] 刘建军,郑文凯,王江红,等.终末期肝病血管活性物抵抗发生机制与诊疗关系的争议和对策[J].*临床肝胆病杂志*,2022,38(10):2408-2411.

- Liu JJ, Zheng WK, Wang JH, et al. Vasoactive substance resistance mechanisms in diagnosis and treatment of end-stage liver diseases: disputes and counter-measurement [J]. *J Clin Hepatol*, 2022, 38(10): 2408-2411.
- [26] 李晓芸, 华静. 肝肾综合征的治疗: 缩血管还是扩血管治疗? [J]. *临床肝胆病杂志*, 2020, 36(11): 2419-2422.
Li XY, Hua J. Treatment of hepatorenal syndrome: vasoconstriction or vasodilation? [J]. *J Clin Hepatol*, 2020, 36(11): 2419-2422.
- [27] 郑文凯, 刘建军, 刘研, 等. 终末期肝病周围循环功能障碍发生原因和机制与临床关系 [J]. *肝脏*, 2022, 27(5): 606-609.
Zheng WK, Liu JJ, Liu Y, et al. Causes and mechanism of peripheral circulatory dysfunction in end-stage liver disease and its clinical relationship [J]. *Chin Hepatol*, 2022, 27(5): 606-609.
- [28] Ginès P, Solà E, Angeli P, et al. Hepatorenal syndrome [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4: 23.
- [29] Kazory A, Ronco C. Hepatorenal syndrome or hepatocardiorenal syndrome: revisiting basic concepts in view of emerging data [J]. *Cardiorenal Med*, 2019, 9(1): 1-7.
- [30] Sanyal AJ, Boyer TD, Frederick RT, et al. Reversal of hepatorenal syndrome type 1 with terlipressin plus albumin vs. placebo plus albumin in a pooled analysis of the OT-0401 and REVERSE randomised clinical studies [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017, 45(11): 1390-1402.
- [31] Wang L, Long Y, Li KX, et al. Pharmacological treatment of hepatorenal syndrome: a network meta-analysis [J]. *Gastroenterol Rep*, 2020, 8(2): 111-118.
- [32] Kevin M, Khurram J, Katharina V, et al. Real-world treatment patterns and outcomes using terlipressin in 203 patients with the hepatorenal syndrome [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2020, 52(2): 351-358.
- [33] 刘建军, 智红, 刘芙蓉. 肝肾综合征发病机制与高渗氯化钠溶液的应用 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2001, 17(1): 60-61.
Liu JJ, Zhi H, Liu FR. Pathogenesis of hepatorenal syndrome and application of hypertonic sodium chloride solution [J]. *J Clin Hepatol*, 2001, 17(1): 60-61.
- [34] 张俊勇, 秦成勇, 贾继东, 等. 肝硬化患者血清钠特点及含钠终末期肝病模型对预后的判断价值 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2012, 20(2): 108-111.
Zhang JY, Qin CY, Jia JD, et al. Serum sodium concentration profile for cirrhotic patients and its effect on the prognostic value of the MELD score [J]. *Chin J Hepatol*, 2012, 20(2): 108-111.
- [35] Adebayo D, Neong SF, Wong F. Refractory ascites in liver cirrhosis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2019, 114(1): 40-47.
- [36] 刘建军, 吴晓英. 对肝肾综合征几个问题的重新评价 [J]. *肝脏*, 2004, 9(1): 42-43.
Liu JJ, Wu XY. Re-evaluation of several issues in hepatorenal syndrome [J]. *Chin Hepatol*, 2004, 9(1): 42-43.
- [37] 中华医学会肝病学分会. 肝硬化肝性脑病诊疗指南 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2018, 34(10): 2076-2089.
Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guidelines on the management of hepatic encephalopathy in cirrhosis [J]. *J Clin Hepatol*, 2018, 34(10): 2076-2089.
- [38] 刘建军, 吴晓英, 智红, 等. 肝硬化腹水限钠治疗诱发低渗性脑病临床分析 [J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 1998, 7(2): 178-180.
Liu JJ, Wu XY, Zhi H, et al. Clinical analysis of hypotonic cerebropathy due to treatment of cirrhosis ascites with regimen of sodium restriction [J]. *Chin J Gastroenterol Hepatol*, 1998, 7(2): 178-180.
- [39] 刘建军, 刘广林, 王红敏, 等. 肝硬化并发肝性脑病与低渗性脑病的鉴别诊断和治疗问题 [J]. *中西医结合肝病杂志*, 2018, 28(2): 123-124.
Liu JJ, Liu GL, Wang HM, et al. Differential diagnosis and treatment of liver cirrhosis complicated with hepatic encephalopathy and hypotonic encephalopathy [J]. *Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis*, 2018, 28(2): 123-124.
- [40] Caraceni P, Riggio O, Angeli P, et al. Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): an open-label randomised trial [J]. *Lancet*, 2018, 391(10138): 2417-2429.
- [41] Adebayo D, Neong S, Wong F. Refractory ascites in liver cirrhosis [J]. *Am J Gastroenterol*. 2019, 114(1): 40-47.
- [42] Utako P, Emyoo T, Anothaisintawee T, et al. Clinical outcomes after liver transplantation for hepatorenal syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 5362810.
- [43] Fernández J, Clària J, Amorós A, et al. Effects of albumin treatment on systemic and portal hemodynamics and systemic inflammation in patients with decompensated cirrhosis [J]. *Gastroenterology*, 2019, 157(1): 149-162.
- [44] Arora V, Maiwall R, Rajan V, et al. Terlipressin is superior to noradrenaline in the management of acute kidney injury in acute or chronic liver failure [J]. *Hepatology*, 2020, 71(2): 600-610.
- [45] Kulkarni AV, Kumar P, Rao NP, et al. Terlipressin-induced ischaemic skin necrosis [J]. *BMJ Case Rep*, 2020, 13(1): e233089.
- [46] 王淑珍, 丁惠国. 肝硬化顽固性腹水新的治疗模式及理念 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2017, 25(4): 249-253.
Wang SZ, Ding HG. New therapeutic paradigm and concepts for patients with cirrhotic refractory ascites [J]. *Chin J Hepatol*, 2017, 25(4): 249-253.
- [47] 刘建军, 刘常林, 闫爱英, 等. 对《肝硬化肝性脑病诊疗指南》中一个问题的商榷 [J]. *肝脏*, 2019, 24(6): 713-714.
Liu JJ, Liu CL, Yan AY, et al. Discussion on a question in the "Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatic encephalopathy in cirrhosis" [J]. *Chin Hepatol*, 2019, 24(6): 713-714.

收稿日期: 2023-08-16 编辑: 王国品