



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.06.004

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.06.004

· 综述与讲座 ·

肝肺综合征诊治的若干问题

何权瀛

【摘要】 肝肺综合征(HPS)临床上以肝功能不全、肺血管扩张、进行性呼吸困难和低氧血症为主要表现,常具有慢性肝病、肺血管扩张和低氧血症三联征。本文简述 HPS 的患病率、病因、病理生理改变、发病机制、临床症状及体征、诊断线索及诊断标准、治疗原则及预后等,今后需要不断提高本病的诊治水平,以期提高患者的生存率。

【关键词】 肝肺综合征; 诊断; 治疗; 预后

【中图分类号】 R575, R563

【文献标识码】 A

肝肺综合征(HPS)是指在不合并心肺疾病情况下,慢性肝脏疾病和(或)门脉高压引起广泛肺血管扩张和氧合功能异常导致低氧血症为主的相关临床症状和一系列病理生理改变,临床上以肝功能不全、肺血管扩张、进行性呼吸困难和低氧血症为主要表现,常具有慢性肝病、肺血管扩张和低氧血症三联征。1977 年 Kennedy 等^[1]报道了 1 例酒精性肝病患者门体静脉分流后出现呼吸困难和低氧血症,提出 HPS 的概念。1988 年 Eriksoh 提出将肝硬化患者伴肺内分流和肺内灌注障碍发生的低氧血症命名为“肝肺综合征”,确定了临床 HPS 的诊断。本文对 HPS 的患病率、病因、病理生理改变、发病机制、临床表现、诊断和治疗等进行介绍。

一、HPS 的患病率

HPS 是严重肝脏疾病使肺血管扩张(IPVD)和动静脉分流导致气体交换异常引起的以低氧血症及相关症状和体征为临床表现的综合征。其中动脉血氧分压(PaO_2) $< 70 \text{ mmHg}$ 是确诊 HPS 的主要依据。不同文献对 HPS 患病率的报告结果并不一致,终末期肝脏疾病成人患者 HPS 的发病率为 4% ~ 47%^[2],在所有肝硬化患者中 HPS 的患病率为 20%^[3],而其他文献报道的 HPS 患病率为 10% ~ 17%^[4]。肝硬化需行肝移植评估的患者中 HPS 患病率约为 5% ~ 30%^[5],而在接受肝移植的患者中 HPS 患病率为 20% ~ 30%^[3]。

二、HPS 的病因

HPS 常见于肝炎后肝硬化、酒精性肝硬化、坏死后肝硬化、原发性胆汁性肝硬化、非硬化性门脉高压(门静脉血栓、先天性肝纤维变性、Budd-Chiari 综合征)、

急、慢性肝炎、 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶缺乏症、Wilson 病和酪氨酸血症等。各种原因所导致的肝硬化是 HPS 最常见的病因,而非硬化性门脉高压甚至急慢性肝炎中也有 HPS 的报道,表明肝病病因与疾病的进展并不是 HPS 发生的必需因素,HPS 患者肺病变的发生或许是肝功能不全引起的全身血液循环障碍在肺部的表现^[6]。

三、HPS 的病理生理改变

1. 肺血管扩张:虽然 HPS 的原发疾病表现不一,但 IPVD 是 HPS 共同的病理生理过程,主要表现为弥漫性毛细血管扩张及动静脉交通支形成。正常的肺毛细血管径由 8 ~ 15 μm 扩张至 15 ~ 500 μm ,同时扩张的毛细血管数量明显增加,结果导致肺泡通气量/肺血流量(VA/Q)比例失调、肺弥散功能障碍和肺内动静脉分流。一些 HPS 患者还可建立食管-冠状动脉门静脉系统与肺循环系统的肺外静脉交通支,部分 HPS 患者的肺内动脉高压可能与肺血管扩张及动静脉分流使肺内血容量增加、门-肺静脉分流使肺淤血或肺栓塞有关。HPS 患者大多处于循环高动力状态,其心排出量增加、肺血管阻力降低,而肺动脉压正常或升高。

2. 肺血管扩张发生机制:研究表明 IPVD 形成与多种血管活性物质有关^[7],如内皮素(ET)、一氧化氮(NO)、心房利钠肽、P 物质、前列腺素、雌激素、肿瘤坏死因子(TNF)等未经肝脏代谢进入体循环造成肺血管扩张。相关研究显示,HPS 患者呼出气中 NO 水平升高,而他们接受肝移植后 NO 水平恢复正常^[8]。肺内皮型一氧化氮合酶(eNOS)和诱导型一氧化氮合酶(iNOS)活性增高诱导肺产生过多 NO 使肺血管异常扩张导致 HPS 发生^[11]。研究还发现,肝脏产生的 ET-1 未经肝脏代谢释放入血,在肺部通过内皮素 B (ETB)受体诱导肺血管 eNOS 表达增高,引起 NO 增高性肺血管扩

张^[10]。Sztrymf 等^[11]认为发生 HPS 时肝脏功能障碍使肠道细菌内毒素清除障碍导致内毒素血症,肺血管内巨噬细胞激活,产生促炎因子如 TNF- α 进而激活 iNOS 使 NO 生成增加。动物模型研究提示,血管内皮生长因子(VEGF)介导的血管生成是 HPS 发生的另一重要机制^[12]。肺内单核巨噬细胞和内皮细胞的环状趋化因子配体-1(CX3CL1)和趋化因子受体-1(CX3CR1)表达水平增高,CX3CL1 通过 CX3CR1 调节巨噬细胞聚集、VEGFA 激活,促进血管生成。Lee 等^[13]发现 VEGFA 通过激活 PI3K/eNOS 信号通路调节巨噬细胞和内皮细胞增殖活化,催化 NO 产生,调节正常和病理性血管生成。此外,ET-1 诱导 CX3CL1/CX3CR1 mRNA 和蛋白质表达增加,说明与 ET-1 和巨噬细胞聚集及血管生成相关^[14]。研究发现,肺血管新生可能是导致 HPS 发生的又一重要机制,肠道细菌易位、肝功能障碍导致内毒素血症,募集单核细胞和活化的巨噬细胞至肺,与 TNF- α 等炎症因子共同激活 VEGF 信号通路,促进肺血管生成^[15]。此外,Raevens 等^[16]研究表明肺部产生过多促血管生成胎盘生长因子也与 HPS 发病密切相关。

四、HPS 的发病机制

生理状态下,肺内存在解剖分流和生理分流,通常仅占心输出量的 2% ~ 3%,HPS 时肺内分流量增加,可达到心输出量的 7.2% ~ 31.5%,这是由于肺内扩张血管因子增多,肺血管扩张同时,毛细血管前交通支开放,动静脉出现分流,呈现蜘蛛状毛细血管丛,并延伸至毛细血管床的远端,这种分流可使 VA/Q 比例失调,肺泡动脉氧分压差增大导致低氧血症。发生 HPS 时肺血管扩张,肺毛细血管直径由 8 ~ 15 μm 扩张至 15 ~ 500 μm ,导致 VA/Q 比例失调、动脉氧合功能障碍及弥散功能障碍。

1. VA/Q 比例失调:(1)肺内动静脉解剖分流(VA/Q = 0):慢性肝病患者肺动静脉间存在直接交通支,甚至比扩张的毛细血管更多,血液流经肺时通过这些交通支导致其未得到充分氧合,引起低氧血症,通常吸氧后无法纠正;(2)肺内功能性分流(VA/Q < 0.8):IPVD 是功能性分流的解剖学基础,血管扩张使血流量明显增加,VA/Q 下降,血流未得到充分氧合导致血氧降低。功能性分流导致的低氧血症为体位性缺氧,直立位时重力作用导致肺下部血流增加,而肺泡通气未相应增加导致 VA/Q 比例更低;(3)肺内氧合不充分:HPS 患者高排低阻的高循环动力状态使血液快速通过肺毛细血管床,氧合时间变短,血液未能充分氧合;(4)肺外分流:门-肺静脉分流,门静脉血液经食管静脉至冠状静脉汇入肺静脉;(5)肺动脉高压:肺内外动-静脉分流、门-肺静脉分流等肝-肺之间复杂的血管网及慢性肝脏病的

高循环动力状态使 HPS 患者最终发展为肺动脉高压。

2. 氧合功能障碍:肺内外解剖和功能性分流使动脉氧合功能障碍,出现缺氧表现如低氧血症、发绀、胸闷及杵状指等。

3. 弥散障碍:肺血管扩张、肺间质水肿、肺纤维化等使呼吸膜厚度增加,肺泡与血红蛋白弥散距离增大。

五、HPS 的临床症状和体征

HPS 临床表现包括慢性肝病和呼吸系统改变。肝脏疾病的临床表现包括恶心、厌食油腻、食欲差、肝病面容、乏力易疲劳、肝脏肿大、门静脉高压、肝功能异常、蜘蛛痣及肝掌、消化道出血、腹腔积液、腹壁或食管静脉曲张。有研究表明,HPS 的发生与肝病病因和程度无直接相关性,与食管静脉曲张和蜘蛛痣密切相关^[17]。呼吸系统的临床表现中,最常见及特征性表现为直立位呼吸困难和低氧血症,由肺基底部血管扩张使肺部分流异常所致。早期多无明显肺部症状,起病缓慢,随病情发展出现胸闷、气促、发绀、呼吸困难及低氧血症,活动后加重,25% 的 HPS 患者出现直立性呼吸困难,改为平卧位后呼吸困难减轻、PaO₂ 上升,为本病特征之一。HPS 患者 PaO₂ 平均每年下降 5.2 mmHg^[18],从出现呼吸系统症状到确诊 HPS 的平均时间为 2.7 年。长期缺氧患者可见肺性骨关节病及杵状指等。缺氧严重者可引起脑水肿及晕厥,并加重肝脏损害,使肝病进一步发展恶化。晚期患者静息状态即可出现呼吸困难。多数 HPS 患者肝病程度分级为 Child-Pugh C 级,但肝功能指标中 ALT、AST、血清胆红素、白蛋白、凝血酶原时间等与 HPS 严重程度均无明显相关性。

六、HPS 的提示诊断线索

1. 不明原因的低氧血症患者体格检查时如发现蜘蛛痣及杵状指时,应高度警惕 HPS。

2. 直立性呼吸困难或低氧血症,即患者由仰卧位变为直立位时,出现呼吸困难或呼吸困难加重[肺泡气氧分压(PAO₂)下降 >5% 或 >4 mmHg]。

3. 慢性肝病患者出现呼吸困难、紫绀、蜘蛛痣及杵状指时,应考虑 HPS,应进行脉搏血氧饱和度(SpO₂)及动脉血气分析。

4. HPS 患者由于低氧血症会引发红细胞增多,但肝硬化患者中常常出现红细胞减少,因此,如果肝硬化患者红细胞水平不低或轻度升高时应怀疑该病^[19]。

5. 对于 PaO₂ < 70 mmHg 的肝硬化患者,SpO₂ < 96% 作为阈值筛查 HPS 具有较高的敏感度(100%)和特异度(88%)及成本效益^[20]。

七、HPS 的诊断

1. 诊断标准:(1)存在慢性肝病(慢性活动性肝炎、

Budd-Chiari 综合征、酒精性肝硬化、坏死后肝硬化、原发性胆汁性肝硬化等),伴或不伴门静脉高压和严重肝功能障碍;(2)除外原发性心肺疾病,可行⁹⁹锝白蛋白大聚体(⁹⁹TC^m-MAA)肺外静脉放射性同位素标记物扫描或超声心动图检查确诊有无 HPS;(3)有直立位低氧血症($\text{PaO}_2 < 70 \text{ mmHg}$)或肺泡-动脉氧分压差 $[\text{P}(\text{A-a})\text{O}_2] > 15 \text{ mmHg}$ [年龄 > 64 岁患者 $\text{P}(\text{A-a})\text{O}_2 > 20 \text{ mmHg}$]、发绀、气短、伴或不伴平卧呼吸;(4)肺气体交换异常,伴或不伴低氧血症,但 $\text{P}(\text{A-a})\text{O}_2$ 升高 $[\text{P}(\text{A-a})\text{O}_2 > 15 \text{ mmHg}]$;(5)经⁹⁹TC^m-MAA 肺外静脉放射性同位素标记物扫描或对比增强超声心动图阳性证实肺血管扩张,尤其是肺基底部分^[21]。

2. 严重程度分级:HPS 的严重程度分级由低氧血症程度决定,欧洲呼吸学会提出 $\text{PAO}_2 \geq 80 \text{ mmHg}$ 为轻度, $60 \text{ mmHg} \leq \text{PAO}_2 < 80 \text{ mmHg}$ 为中度, $50 \text{ mmHg} \leq \text{PAO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ 为重度, $\text{PAO}_2 < 50 \text{ mmHg}$ 为极重度。

3. 实验室检查:(1)动脉血气分析:研究表明,测定仰卧位和直立位 SpO_2 差异是判断肺氧合障碍简单、无创的方法。 $\text{SpO}_2 < 96\%$ 患者的诊断敏感度为 100% ,特异度为 88% ^[22]。此时患者的 $\text{PaO}_2 < 70 \text{ mmHg}$ 、氧合指数 $< 300 \text{ mmHg}$, $\text{P}(\text{A-a})\text{O}_2 > 15 \text{ mmHg}$ 。血气分析还可鉴别肺内解剖分流和功能性分流(VA/Q 比例失调);(2)肺功能检查(PFTs):HPS 患者肺弥散功能检查结果为正常至严重障碍;(3)胸部 X 线检查:HPS 患者胸部 X 线检查表现为正常或伴肺间质结节状阴影;(4)胸部 CT 检查:HPS 患者胸部 CT 检查结果表现为广泛的肺血管扩张,提示 HPS 诊断。高分辨率 CT 可排除其他疾病所致肺纤维化引起低氧血症,提示肺血管扩张;(5)肺动脉造影:为有创检查,主要适用于 HPS 的分型或鉴别肺动脉高压及肺栓塞患者。通过血管造影肺血管扩张状态和患者纯氧治疗把 HPS 分为两种类型:I 型较为多见,表现为弥漫性“蜘蛛样”或“海绵状”肺血管扩张,肺内功能性分流,吸入纯氧后低氧血症可明显缓解,肝移植预后较好;II 型少见,表现为散在的血管畸形或交通支,孤立的动-静脉分流,常伴严重的低氧血症,吸入纯氧后低氧血症不能缓解;(6)⁹⁹TC^m-MAA 动态肺灌注显像:正常情况下静脉(直径 $> 20 \mu\text{m}$)注射的⁹⁹TC^m-MAA 积聚在肺毛细血管床(直径 $< 8 \sim 15 \mu\text{m}$)处。HPS 时放射性核素检测到⁹⁹TC^m-MAA 通过扩张的肺毛细血管床聚积于肺外器官,如脑、肾脏、肝脏等。此法为侵入性检查,可对肺内分流进行量化;(7)超声心动图:该技术是诊断肺血管扩张的金标准。较 MAA 检查更敏感且能分辨心脏和肺血管分流,也可判断肺动脉高压。把生理盐水或吲哚美辛震荡形成的微泡沫注射到外周静脉(直径 $> 10 \mu\text{m}$),在正常人体内这种微泡沫由体循环回流右心进入肺循环时在肺毛细血管床(直

径 $< 8 \sim 15 \mu\text{m}$)被肺泡吸收而不进入左心,在 HPS 患者体内,微泡沫通过扩张的肺毛细血管床或动静脉分流回流入右心房后经过 $3 \sim 6$ 个心脏周期即出现在左心房,在超声心动图上显示云雾状阴影。此方法比测定 PaO_2 更灵敏可靠,可早期发现肺血管扩张。如微泡沫进入右心房后立即在左心房显现则提示房间隔缺损。

八、HPS 的治疗

1. 肝移植:随着对 HPS 的深入研究,肝移植手术及围手术期器官保护技术的不断提高,HPS 患者进行肝移植后疗效确切,逐渐成为治疗 HPS 的唯一有效手段,但术后短期病死率较高。HPS 引起的重度低氧血症($\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$)应为肝移植的指征,应优先考虑。有研究认为 $\text{PaO}_2 > 44 \text{ mmHg}$ 的患者应尽早进行肝移植,但 $\text{PaO}_2 \leq 44 \text{ mmHg}$ 的患者则不建议行肝移植^[22]。研究报道结果显示,接受肝移植后 80% 的 HPS 患者 HPS 症状完全缓解^[23], 85% 的 HPS 患者肝移植后低氧血症明显改善^[24]。但其氧合作用恢复缓慢,一般需要 $6 \sim 12$ 个月甚至更久,HPS 患者肝移植后病死率为 $16\% \sim 38\%$,主要死因是肝脏疾病引起的消化道大出血、肾功能衰竭及脓毒血症,而不是肺部疾病^[24]。若肝移植前患者 $\text{PaO}_2 \leq 50 \text{ mmHg}$ 或⁹⁹TC^m-MAA 肺分流 $\geq 20\%$,术后病死率更高^[25]。研究结果显示,HPS 患者并发肺动脉高压的发生率常 $> 4\%$,肺动脉高压患者肝移植后病死率较单纯 HPS 患者高^[26]。已有报道显示体外膜氧合(ECMO)有助于改善肝移植围手术期患者的难治性低氧血症,减少并发症,提高肝移植生存率^[27]。

2. 吸氧及高压氧舱治疗:氧疗可增加肺泡内氧分压和浓度,有助于提高 VA/Q 比例,改善功能性分流,维持 $\text{SaO}_2 \geq 88\%$ 可以改善 HPS 患者的肝功能指标。肺血管造影 HPS I 型患者氧疗效果较好,而 II 型患者氧疗后低氧血症仍无法有效改善,与肺内动静脉短路真性分流有关。

3. 栓塞治疗:适用于 HPS II 型患者,通过“圈状栓塞术”治疗孤立的肺动静脉交通支,改善其低氧血症。

4. 经颈静脉肝内门体分流术(TIPS):TIPS 可改善患者氧合功能,提高 PaO_2 和肺泡动脉氧分压,使呼吸困难症状好转,同时可有效降低门静脉压力,调节血流动力学参数,减少肠道菌群易位,降低血管活性物质对肺组织的影响,减轻肺血管扩张,并对原发性肝病也有一定益处。但 TIPS 也可能加重高循环动力状态使血管扩张、动静脉分流及低氧血症加重,造成 HPS 恶化。

5. 药物治疗:目前认为 HPS 的发病机制与 NO 及 CO 导致肺血管扩张和血管再生有关,药物作用靶点主要集中于上述信号通路,但尚无确切治疗 HPS 的药物。普萘洛尔、生长抑素类似物、环氧化酶抑制剂、血管加压

素、烯丙哌三嗪、雌激素拮抗剂、糖皮质激素、L-NAME、亚甲蓝、抗菌药物、化疗药物、血浆置换等均无肯定疗效。有研究结果显示, NO 拮抗剂或 NO 合酶抑制剂(亚甲蓝/L-NAME)可抑制 NO 产生, 收缩肺血管增加血管阻力, 减轻 HPS 患者低氧血症和肺血管扩张, 但其临床应用仍需探讨^[28]。此外, 国内还有研究报道了胆红素吸附联合血浆置换术治疗 HPS 所致呼吸衰竭患者, 疗效确切^[29]。

九、HPS 的预后

一项回顾性研究结果报道, 111 例肝硬化患者中 27 例(24%) 合并 HPS, 合并 HPS 患者中位生存时间为 10.6 个月, 明显低于无 HPS 患者(40.8 个月)^[30]。还有研究发现在肝功能异常程度相似的情况下, 发生 HPS 的肝硬化患者病死率远高于无 HPS 的患者^[31]。HPS 患者 1、3、5 年累积生存率分别为 65.9%、59.3% 和 56.0%, 死亡原因主要为多器官功能衰竭、肺部感染和脑血管事件等^[30]。目前认为肝移植是 HPS 唯一具有确切疗效的治疗方法, 但术后病死率较高, 术后 1 年病死率为 16%~38%^[5]。Kaplan-Meier 生存曲线分析结果显示, HPS 患者肝移植手术后生存率仍显著低于非 HPS 患者($P < 0.05$)^[30]。相关研究结果显示, 未接受肝移植的 HPS 患者平均生存期仅为 24 个月, 5 年生存率约为 23%, 而接受肝移植患者 5 年生存率约为 76%, 无 HPS 的肝硬化伴门静脉高压患者平均生存期可达 87 个月, 5 年生存率约为 63%^[32]。

综上所述, HPS 是慢性肝病引起的肺部疾病, 临床症状主要表现为低氧血症等缺氧症状, 常可导致组织缺氧, 进一步发展可恶化肝脏功能, 目前尚无有效的内科治疗, 肝移植手术疗效确切, 可使病情得到部分缓解或治愈。HPS 的发病机制可能与慢性肝病引起的体内多种细胞因子释放导致肺血管扩张和血管生成有关。我们还需进一步了解 HPS 的发生、发展过程、检查诊断和治疗措施, 不断提高患者的生存率。

参 考 文 献

- [1] Kennedy TC, Knudson RJ. Exercise-aggravated hypoxemia and orthodeoxia in cirrhosis[J]. Chest, 1977, 72(3): 305-309.
- [2] Varghese J, Ilias-basha H, Dhanasekaran R, et al. Hepatopulmonary syndrome-Past to present[J]. Ann Hepatol, 2007, 6(3): 135-142.
- [3] Søren M, Aleksander K, Madsen JL, et al. Pulmonary dysfunction and hepatopulmonary syndrome in cirrhosis and portal hypertension[J]. Liver Int, 2009, 29(10): 1528-1537.
- [4] Audimoolam VK, Mcphail MJ, Wendon JA, et al. Lung injury and its prognostic significance in acute liver failure[J]. Crit Care Medicine, 2014, 42(3): 592-600.
- [5] Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome-aliver-induced lung vascular disorder[J]. N Engl J Med, 2008, 358(22): 2378-2378.
- [6] Borkar VV, Poddar U, Kapoor A, et al. Hepatopulmonary Syndrome in children: a comparative study of non-cirrhotic vs. cirrhotic portal hypertension[J]. Liver Int, 2015, 35(6): 1665-1672.
- [7] Raevens S, Geets A, VanSteenkiste C, et al. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: recent knowledge in Pathogenesis and

- overview of clinical assessment[J]. Liver Int, 2015, 35(6): 1646-1660.
- [8] Karnatovskaia LV, Matharu J, Burger C, et al. Inhaled nitric oxide as a potential rescue therapy for persistent hepatopulmonary syndrome after liver transplantation[J]. Transplantation, 2014, 98(6): e64-e66.
- [9] Zhang J, Ling Y, Luo B, et al. Analysis of pulmonary heme oxygenase-1 and nitric oxide synthase alterations in experimental hepatopulmonary syndrome[J]. Gastroenterology, 2003, 125(5): 1441-1451.
- [10] Zhang M, Luo B, Chen SJ, et al. Endothelin-1 stimulation of endothelial nitric oxide synthase in the pathogenesis of hepatopulmonary syndrome[J]. Am J Physiol, 1999, 277(5 Pt 1): G944-G952.
- [11] Sztrymf B, Libert JM, Mougeot C, et al. Cirrhotic rats with bacterial translocation have higher incidence and severity of hepatopulmonary syndrome[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2005, 20(10): 1538-1544.
- [12] Coulon S, Heindryckx F, Geerts A, et al. Angiogenesis in chronic liver disease and its complications[J]. Liver Int, 2011, 31(2): 146-162.
- [13] Lee HP, Lin CY, Shih JS, et al. Adiponectin promotes VEGF-A-dependent angiogenesis in human chondrosarcoma through PI3K, Akt, mTOR, and HIF- α pathway[J]. Oncotarget, 2015, 6(34): 36746-36761.
- [14] Zhang J, Yang W, Hu B, et al. Endothelin-1 activation of the endothelin B receptor modulates pulmonary endothelial CX3CL1 and contributes to pulmonary angiogenesis in experimental hepatopulmonary syndrome[J]. Am J Pathol, 2014, 184(6): 1706-1714.
- [15] Soulaïdopoulos S, Cholongitas E, Giannakoulas G, et al. Review article: update on current and emergent data on hepatopulmonary syndrome[J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(12): 1285-1298.
- [16] Raevens S, Geerts A, Paridaens A, et al. Placental growth factor inhibition targets pulmonary angiogenesis and represents a novel therapy for hepatopulmonary syndrome in mice[J]. Hepatology, 2018, 68(2): 634-651.
- [17] Silverio AO, Guimaraes DC, Elias LF, et al. Arteriovenous skin markers of hepatopulmonary syndrome? [J]. Arq Gastroenterol, 2013, 50(3): 175-179.
- [18] Swanson KL, Wiesner RH, Krowka MJ. Natural history of hepatopulmonary syndrome: Impact of liver transplantation[J]. Hepatology, 2005, 41(5): 1122-1129.
- [19] Garcia-Gasasola G, Nacher J, Fernandez C, et al. Severe polycythemia as the first clinical presentation of hepatopulmonary syndrome[J]. J Clin Gastroenterol, 2003, 37(1): 89-91.
- [20] Arguedas MR, Singh H, Faulk DK, et al. Utility of pulse oximetry screening for hepatopulmonary syndrome[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2007, 5(6): 749-754.
- [21] Krowka MJ, Fallon MB, Kawut SM, et al. International Liver transplant Society Practice Guidelines: diagnosis and management of hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension[J]. Transplantation, 2016, 100(7): 1440-1452.
- [22] Grace JA, Angus PW. Hepatopulmonary syndrome: update on recent advances in pathophysiology, investigation, and treatment[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2013, 28(2): 213-219.
- [23] Herve P, Le Pavec J, Sztrymf B, et al. Pulmonary vascular abnormalities in cirrhosis[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2007, 21(1): 141-159.
- [24] Deberaldini M, Arcanjo AB, Melo E, et al. Hepatopulmonary syndrome: morbidity and survival after liver transplantation[J]. Transplant Proc, 2008, 40(10): 3512-3516.
- [25] Swanson KL, Wiesner RH, Krowka MJ. Natural history of hepatopulmonary syndrome: Impact of liver transplantation[J]. Hepatology, 2005, 41(5): 1122-1129.
- [26] Møller S, Krag A, Madsen JL, et al. Pulmonary dysfunction and hepatopulmonary syndrome in cirrhosis and portal hypertension[J]. Liver Int, 2009, 29(10): 1528-1537.
- [27] Stratta C, Lavezz B, Ballaris MA, et al. Extracorporeal membrane oxygenation rescue therapy in a case of portopulmonary hypertension during liver transplantation: a case report[J]. Transplant Proc, 2013, 45(7): 2777-2777.
- [28] Groneberg DA, Fischer A. Methylene blue improves the hepatopulmonary syndrome[J]. Ann Intern Med, 2001, 135(5): 380-381.
- [29] 孔爱华. 胆红素吸附联合血浆置换术治疗肝肺综合征所致呼吸衰竭的临床疗效[J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24(6): 118-120.
- [30] 何金丹, 李世朋, 王振, 等. 肝肺综合征患者肝移植术后长期随访结果和预后分析[J]. 中华肝胆外科杂志, 2017, 23(3): 152-155.
- [31] Fallon MB, Krowka MJ, Brown RS, et al. Impact of hepatopulmonary syndrome on quality of life and survival in liver transplant candidates[J]. Gastroenterology, 2008, 135(4): 1168-1175.
- [32] Swanson KL, Wiesner RH, Krowka MJ. Natural history of hepatopulmonary syndrome: Impact of liver transplantation[J]. Hepatology, 2005, 41(5): 1122-1129.

(收稿日期: 2021-04-13)

(本文编辑: 余晓曼)