



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.06.003

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.06.003

· 综述与讲座 ·

肝功能衰竭与急性肾损伤

吕佳璇 李月红

【摘要】 急性肾损伤 (AKI) 是肝功能衰竭 (简称肝衰竭) 患者严重的并发症, 表现为短期内肾功能急剧下降或丧失的临床综合征。本文对肝衰竭患者 AKI 的诊断标准、发病机制、生物标志物、临床特点等进行综述, 目的为预防并发症, 提高生存率, 改善肝肾预后。

【关键词】 肝功能衰竭; 急性肾损伤

【中图分类号】 R692.5

【文献标识码】 A

肝功能衰竭 (简称肝衰竭) 是由肝炎病毒、药物、酒精等引起严重肝脏损伤的临床症候群^[1], 临床表现为凝血障碍、黄疸、肝性脑病和腹水等。肝衰竭通常合并脓毒症, 炎性介质使肾功能短时间内迅速恶化, 导致急性肾损伤 (AKI), 是肝衰竭患者严重的并发症^[2]。肝衰竭可发生在 11% 的上消化道出血患者、34% 的自发性细菌性腹膜炎 (SBP) 患者、27% 的非 SBP 细菌感染患者、24% 的肝硬化首次出现腹水 1 年内患者及 40% ~ 49% 需强化治疗的肝硬化患者中, 病死率极高^[2]。早期诊断及治疗 AKI 可降低肝衰竭病死率, 改善患者预后。

一、肝衰竭患者 AKI 诊断

AKI 是由肾小球、肾小管、肾间质或血管等病变引起的肾功能在短期内急剧下降或丧失的临床综合征。2012 年改善全球肾脏病预后组织 (KDIGO) 提出 AKI 的诊断标准^[3], 将其定义为 48 小时内血清肌酐 (SCr) 增加 $\geq 0.3 \text{ mg/dl}$ ($26.5 \mu\text{mol/L}$) 或 7 天内 SCr 增加 $>$ 基线 50% (1.5 倍基线值以上), 或尿量 $< 0.5 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 维持 6 小时以上。KDIGO 标准同时根据 SCr 和尿量将 AKI 分为 3 期: 1 期: SCr 增加 $> 0.3 \text{ mg/dl}$ ($26.5 \mu\text{mol/L}$) 或升高至 1.5 ~ 1.9 倍基线值, 尿量 $< 0.5 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, 持续时间为 6 ~ 12 小时; 2 期: SCr 升高至 2.0 ~ 2.9 倍基线值, 尿量 $< 0.5 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, 持续时间 > 12 小时; 3 期: SCr 增加 $> 4.0 \text{ mg/dl}$

($353.6 \mu\text{mol/L}$), 或升高至 3.0 倍基线值及以上, 或需启动肾脏替代治疗 (RRT), 尿量 $< 0.35 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, 持续时间 ≥ 24 小时或无尿时间 ≥ 12 小时。除年龄、性别和饮食因素外, 因肝功能减退、营养不良、肌肉消耗等多因素导致肝硬化患者 SCr 生成减少, 血浆胆红素升高、肾小管上皮细胞过量分泌及血容量分布不均等均可导致 SCr 检测值偏低, 出现肝硬化患者肾小球滤过率假性增高情况。失代偿期肝硬化患者常有水钠储留及尿量减少, 尤其是顽固性腹水对利尿剂无反应的患者, SCr 水平却相对稳定, 但尿量低于 KDIGO 的 AKI 诊断标准, 导致肝衰竭患者 AKI 诊断率下降^[4]。

国际腹水协会 (ICA) 多次修正肝硬化 AKI 的诊断标准, 于 2014 年发布了 ICA-AKI 标准 (表 1)^[5], 提高了肝衰竭患者 AKI 诊断率。ICA-AKI 标准与 KDIGO 诊断标准有以下区别: (1) 弃去了尿量标准; (2) 引入动态 SCr 值的概念并进行 AKI 分期; (3) 若无过去 7 天内 SCr 值, 则将过去 3 个月内 SCr 作为基线值, 不再使用 MDRD 公式估算出的 SCr 值^[3]。考虑到限盐饮食、使用利尿剂及肝硬化腹水等均会影响尿量而使其不够准确, 在 ICA-AKI 标准中未采纳尿量这一指标。但有研究发现, 将尿量纳入 AKI 诊断后, AKI 诊断率升高 1.4 倍; 若仅使用 SCr 作为判定标准, 接近 61% 患者 AKI 分期被低估, 这部分 AKI 患者住院期间病死率是无 AKI 患者的 3 倍, 表明尿量减少与病死率密切相关^[6]。

二、肝衰竭患者并发 AKI 的危险因素及预后

肝衰竭患者并发 AKI 最常见的危险因素有全身血流动力学改变、系统性炎症/免疫功能紊乱、细菌感染引起的循环功能障碍、因胃肠道出血、利尿、腹泻、大量放腹水导致的二次体液丢失致低血容量、胆汁型肾

基金项目: 首都卫生发展科研专项 (首发 2022-3-2243); 教育部科技发展中心“天诚汇智”创新促教基金 (2018A01005); 北京清华长庚医院青年基金 (12019C1001)

作者单位: 102218 北京, 清华大学临床医学院 北京清华长庚医院肾内科

通讯作者: 李月红, E-mail: lyha01051@bthc.edu.cn

病、中毒性肾损伤或肾小管损伤(造影剂或药物等)、合并慢性肾脏病(CKD)等^[7]。相关研究表明终末期肝衰竭患者机体免疫功能低下,肠道黏膜屏障功能减退,肠道菌群失衡易发生感染^[8]。腹腔感染是诱发感染相关 AKI 的首要病因^[9-10],与感染引发肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素(IL)等炎性介质释放有关。国内一项回顾性研究分析了 115 例肝衰竭患者的临床资料,结果显示与非 AKI 组比较,AKI 组年龄、WBC 计数、中性粒细胞计数、腹水、腹腔感染和肺部感染率及终末期肝病模型(MELD)评分均显著增高,血清白蛋白水平显著降低,提示肝衰竭患者 AKI 与感染和全身炎症反应综合征(SIRS)密切相关^[11]。

表 1 ICA2014 年肝硬化 AKI 诊断与分期标准(ICA-AKI 标准)

项目	定义
基线 SCr	近 3 个月内 SCr 值;如近 3 个月内有多次 SCr 值,选取离住院日最近的 1 次; 如患者不能提供既往 SCr 值,选取入院时测定的 SCr 值
AKI 定义	48 小时内 SCr 增加 $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$,或在 前 7 天内 SCr 水平比已知或推测的基线 SCr 增加 $\geq 50\%$ 以上
AKI 分期	
1 期	SCr 增加 $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$;或 SCr 比基线值升高 1.5 ~ 2.0 倍
2 期	SCr 比基线值升高 2 ~ 3 倍
3 期	SCr 比基线值升高 3 倍以上;或 SCr $\geq 353.6 \mu\text{mol/L}$ 并伴有 48 小时内 SCr 增加 $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$;或需要 RRT
AKI 进展	
进展	AKI 进展至更高一级和(或)需要 RRT
好转	AKI 降回至更低一级
治疗反应	
无应答	AKI 无任何好转
部分应答	AKI 好转,SCr 水平下降,但仍高于基线值 $26.5 \mu\text{mol/L}$ 以上
完全应答	SCr 水平下降,但仍高于基线值 $26.5 \mu\text{mol/L}$ 以内

AKI 按发病原因分为肾前性[包含肝肾综合征(HRS)-AKI]、肾性及肾后性。相关研究结果表明,住院肝硬化患者 AKI 发病率约 19%,肾前性占 60% ~ 70%,病因以低血容量和低灌注为主;其次为急性肾小管坏死(ATN,32%)和 HRS(23%),肾后性因素如急性梗阻性肾病较少见。30% ~ 50% 的 AKI 患者需行 RRT,发生 AKI 的患者病死率明显增高^[12-13]。一项肝硬化合并 AKI 患者 3 个月生存率的研究结果显示,病因为 CKD 的患者 3 个月生存率为 73%,病因为低血容量的患者 3 个月生存率为 46%,病因为细菌感染的患者 3 个月生存率为 31%,病因为 HRS 的患者 3 个月生存率为 15%,需行 RRT 治疗及伴有细菌感染的肝衰竭患者预后最差^[2,12]。

三、肝衰竭患者并发 AKI 的发病机制

既往研究结果认为肝衰竭合并 AKI 的发病机制为内脏动脉血管扩张等导致全身循环功能障碍,肾脏血流灌注减少。近年研究结果发现炎症导致促炎因子和趋化因子增高,在 AKI 发生发展的过程中具有重要作用,肝硬化患者中来自病原体及活化免疫细胞释放的炎症因子引起微循环障碍,毛细血管血流缓慢,肾小管周围血循环异常引起氧化应激和肾小管损伤,导致 AKI 发生^[14]。炎症和微血管功能障碍间的协同作用,使病原体和损伤分子作用于近端肾小管上皮细胞的信号被放大,线粒体介导的代谢功能下调^[15];钠和氯重吸收功能受损,启动肾素-血管紧张素-醛固酮系统,进一步降低肾小球滤过率(GFR);严重胆汁淤积通过炎症和(或)血管功能障碍,使肾小管功能损伤,进一步加重肾功能受损。

四、HRS 研究进展

HRS 是肝病患者 AKI 的特殊形式,占肝硬化患者 AKI 的 20%,病死率达 50% ~ 90%^[6,15]。既往研究结果认为 HRS 是功能性肾衰竭,内脏和全身血管舒张引起动脉充盈不足,常伴高心输出量。循环障碍使血管收缩介质释放,肾血管严重收缩^[5]。HRS 分为 1 型和 2 型,1 型 HRS 为肾衰竭进展迅速,2 周内 SCr 快速升高 1 倍以上至 $>2.5 \text{ mg/dl}$ ($226 \mu\text{mol/L}$),常由感染诱发,尤其是 SBP,预后差;2 型 HRS 为肾衰竭进展缓慢,SCr 维持在 $1.5 \sim 2.5 \text{ mg/dl}$ ($133 \sim 226 \mu\text{mol/L}$),出现利尿剂抵抗性难治性腹水^[5]。与 2 型 HRS 相比,未经治疗的 1 型 HRS 患者生存率极低;与仅有腹水但不合并 HRS 的患者相比,2 型 HRS 患者生存期通常较短。

对 AKI 的病理生理机制深入研究,发现 HRS 发病机制除血流动力学外,还有炎症因素。肝衰竭合并 AKI 患者因凝血功能障碍、贫血等原因导致肾穿刺难以实施,不能排除器质性肾损伤。在 2015 年新修订的 ICA-AKI 诊断标准中,废除了原先 1 型和 2 型 HRS 分类,具体为:(1)肝硬化腹水;(2)符合 IQA-AKI 诊断标准;(3)对停止利尿剂及应用白蛋白 1 g/kg 扩容治疗 2 天无反应;(4)无休克;(5)当前或近期未使用肾毒性药物(非甾体类抗炎药、氨基糖苷类药物、碘造影剂等);(6)无肉眼可见的肾实质损伤、无蛋白尿、无镜下血尿、肾脏超声检查正常^[5]。根据新标准原先 1 型 HRS 归为 AKI-HRS^[16],即 HRS-AKI;2 型 HRS 定义为非 AKI-HRS(NAKI),即符合 HRS 标准但不是 AKI^[5]。

五、肝衰竭并发 AKI 的新型生物标志物

肝病患者 AKI 最常见的病因是 HRS 和 ATN,多个

生物标志物有潜在鉴别 AKI 病因的作用,包括血清胱抑素 C(Cys-C)和中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)、白细胞介素(IL)-18、肾损伤分子(KIM)-1、肝型脂肪酸结合蛋白(L-FABP)和组织抑制剂金属蛋白酶(TIMP)等,在 SCr 升高前上述指标水平就开始升高,具有早期诊断 AKI 的价值。

Cys-C 是一种小分子非糖基化碱性蛋白质,可自由通过肾小球滤过,肾脏是其唯一清除器官,反映肾脏滤过功能^[17]。相关研究结果显示,SCr 水平正常的急性肝衰竭患者血清 Cys-C 显著高于健康对照组和慢性乙型肝炎组,提示 SCr 水平正常的肝衰竭患者已存在早期肾损伤,随肝衰竭病情加重,Cys-C 水平进一步升高^[18]。NGAL 属载脂蛋白超家族成员,在缺血性或肾毒性物质刺激后在肾脏中表达上调^[19],损伤早期即可在血液、尿液中检出,NGAL 水平随 AKI 严重程度增加而升高^[20-21]。肾小管细胞受到刺激后 NGAL 产生和释放均明显增加,对肾损伤起到一定的保护作用^[22]。NGAL 不仅能早期诊断 AKI,也有鉴别 AKI 病因的作用(HRS 与 ATN)^[23-24]。IL-18 是一种前炎症细胞因子,在健康人体远端肾小管上皮细胞中表达。缺血性肾损伤、尿路感染及慢性肾脏疾病急性发作时,其表达水平急剧增加,尿液中可检测到 IL-18 水平明显升高,是诊断缺血性肾损伤的敏感标志物,但有一定的假阳性。KIM-1 是一种由近曲小管分泌的 I 型跨膜蛋白质,在正常肾脏不表达,特征性表达于缺氧损伤后的肾近曲小管上皮细胞顶膜。发生肾损伤时尿 KIM-1 早于 SCr 水平增高,比 NGAL 更特异,KIM-1 表达水平与肾小管损伤呈正相关,尿 KIM-1 高表达提示预后差。L-FABP 主要由肝脏合成,通过结合、转运游离脂肪酸调节脂代谢,经肾小球滤过在近端肾小管被重吸收,有抗氧化效能,是一种肾脏保护性蛋白^[25]。在缺血再灌注损伤、造影剂相关性肾病、败血症及感染性休克等近端肾小管细胞受损时,L-FABP 从尿液中大量溢出,尿 L-FABP 反映了 AKI 时肾脏近端小管损伤程度,不受血浆水平影响^[26]。TIMP 是相对分子量为 21 kd 的非糖基化蛋白质,TIMP-2 参与细胞凋亡、炎症、再生及细胞周期停滞等过程,是一种新型的 AKI 标志物,肾小管上皮细胞损伤后 TIMP-2 分泌增多,表达增强,能预测 AKI 发生^[27]。生物标志物在鉴别 AKI 病因方面仍处于研究阶段,未来可用于初始诊断、分期、鉴别诊断及预后评估。

六、肝衰竭并发 AKI 的治疗

肝衰竭并发 AKI 病死率高,需早期识别和尽早干预^[5]。其治疗方法强调内科综合治疗、并发症防治、病因治疗、人工肝及肝肾移植等。一旦确诊 AKI 应尽

早启动治疗并查找病因,识别并纠正导致肾损伤的可逆因素如低血容量、感染、尿路梗阻等,改善肝功能和门静脉高压,防止食管胃静脉曲张破裂出血,避免过度利尿和大量排放腹腔积液,积极纠正血容量绝对或相对不足,改善肾脏低灌注状态。避免使用有潜在肾毒性的药物(如非甾体类抗炎药、氨基糖苷类、造影剂)、血管扩张剂和 β 受体阻滞剂^[5]。2018 年欧洲肝病学会(EASL)肝硬化指南中有关 AKI 推荐意见见表 2^[28]。

表 2 2018 年 EASL 肝硬化指南中有关 AKI 的推荐意见

1. 一旦确诊 AKI,应尽早调查其病因以预防 AKI 进展;即使没有明显原因,也应立即开始管理;应最大程度关注感染的筛查和治疗(Ⅱ-2;1)
2. 应立即停止使用利尿剂和(或) β 受体阻滞剂及其他可能与 AKI 发生相关的药物,如血管扩张药、非甾体抗炎药和肾毒性药物(Ⅱ-2;1)
3. 应根据液体损失原因和严重程度补充血容量(Ⅱ-2;1)
4. 在无明显 AKI 病因,AKI 分期 >1 A 或感染诱导的 AKI 情况下,应给予白蛋白 1 g/kg(日最大剂量 100 g)连续使用 2 天(Ⅲ;1)
5. 在 AKI 和张力性腹水患者中,即使去除少量腹水,治疗性腹腔穿刺时也应给予白蛋白输注(Ⅲ;1)

AKI-HRS 治疗目标是促进全身血流动力学稳定,提高平均动脉压和恢复有效循环血容量,以改善肾脏灌注状况^[29]。目前较常用治疗肝衰竭并发 AKI 的方法包括应用缩血管药物、RRT、经颈静脉肝内门体分流术及分子吸附再循环系统(MARS)等。无论 1 型还是 2 型 HRS,血管收缩药物是其优先的选择,能有效改善肝硬化 HRS 患者的肾功能并提高短期生存率^[30-31],包括特利加压素、去甲肾上腺素及多米君等^[32]。特利加压素选择性收缩胃肠道毛细血管而不影响肾脏血管,可以降低血浆肾素浓度,减少血管紧张素 II 产生。联合白蛋白可以升高血浆胶体渗透压、扩充血容量、减轻组织水肿^[33],进而达到改善肾功能的目的。EASL 指南将特利加压素(每 4~6 小时用药 1 mg)联合白蛋白推荐为治疗 1 型 HRS 的一线药物,治疗目标使 SCr < 133 $\mu\text{mol/L}$;特利加压素治疗 2 型 HRS 的有效率为 60%~70%。按 ICA-AKI 标准,对 AKI 治疗部分应答(SCr 下降幅度 >50% 但最终仍 >1.5 mg/dl)及无应答的患者,要大剂量特利加压素连续治疗 14 天^[28]。

对血管收缩剂治疗无应答的患者可考虑启用 RRT 治疗,可改善患者短期生存率,帮助其过渡到肝移植。AKI 患者采用 RRT 的目的是维护水、电解质和酸碱平衡及机体内环境稳定,提供重要脏器功能和生命支持,促进肾功能恢复。对于非肝移植等待者,RRT 无法改善长期预后。有队列研究结果发现早期 RRT 可降低 28% 的死亡风险^[34]。对于血流动力学不稳定、有颅内压升高风险的肝衰竭患者,建议使用连续性 RRT,缓慢持续减少容量负荷,血流动力学耐受性更

好。MARS 是一种改良后的特殊类型血液净化技术, MARS 和 RRT 仅起到净化作用, 是肝衰竭并发 HRS 患者肝移植的一种过渡性支持治疗。

经颈静脉肝内门体分流术可降低门静脉压力, 改善肾血流量, 利于肾功能恢复, 常用于改善难治性胸腹水、静脉曲张出血及需手术进行门静脉减压的患者。肝移植是治疗肝衰竭最有效的手段, 移植术后长期生存率约为 65%^[35]。移植前 SCr 水平是术后病死率 and 是否并发肾功能不全的重要预测因素。有学者建议, 出现肾脏结构性损伤(最好由肾组织病理证实)、CKD 且 GFR < 30 ml/min、HRS 需要透析且 6~8 周后无恢复迹象的患者均需肝肾联合移植^[35]。

总之, AKI 是肝衰竭患者常见并发症, 患者预后差, 早期诊断和治疗极其重要。肝硬化合并 AKI 主要采用 ICA-AKI 标准进行诊断和分期, 肾损伤生物标志物检查是预测 AKI 的重要手段。采用血管收缩剂、白蛋白、RRT 治疗、颈静脉肝内门体分流术及肝移植等治疗, 可积极预防并发症等, 提高患者生存率, 改善肾脏及整体预后。

参 考 文 献

- [1] Arroyo V, Moreau R, Kamath PS, et al. Acute-on-chronic liver failure in cirrhosis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2016, 2: 16041-16058.
- [2] Carvalho GC, Regis Cde A, Kalil JR, et al. Causes of renal failure in patients with decompensated cirrhosis and its impact in hospital mortality[J]. Ann Hepatol, 2012, 11(1): 90-95.
- [3] Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury[J]. Kidney Int Suppl, 2012, 2(1): 1-138.
- [4] Rosi S, Piano S, Frigo AC, et al. New ICA criteria for the diagnosis of acute kidney injury in cirrhotic patients; Can we use an imputed value of serum creatinine? [J]. Liver Int, 2015, 35(9): 2108-2114.
- [5] Angeli P, Ginès P, Wong F, 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(4): 968-974.
- [6] Roland A, Ali A, Sileanu FE, et al. Significance of oliguria in critically ill patients with chronic liver disease[J]. Hepatology, 2017, 66(5): 1592-1600.
- [7] Maiwall R, Sarin SK, Moreau R. Acute kidney injury in acute on chronic liver failure[J]. Hepatol Int, 2016, 10(2): 245-257.
- [8] Bajaj JS, O' Leary JC, Wong F, et al. Bacterial infections in end-stage liver disease: current challenges and future directions[J]. Gut, 2012, 61(8): 1219-1225.
- [9] 王成成, 黄芬. 慢加急性(亚急性)肝衰竭及慢性肝衰竭预后危险因素分析[J]. 临床内科杂志, 2015, 32(2): 112-115.
- [10] Zhang LF, Wang JF. Analysis of related factors of HBV-ACLF patients occurred AKI[J]. Chin Hepatol, 2015, 20(8): 606-609.
- [11] Jing C. Clinical features of patients with acute/subacute liver failure complicated by acute kidney injury[J]. Linchuang Gandanbing Zazhi, 2018, 34(2): 364-367.
- [12] Hartleb M, Gutkowski K. Kidneys in chronic liver diseases[J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(24): 3035-3049.
- [13] Huang Z, Lin C, Fang J, et al. Acute kidney injury in hepatitis B-related acute-on-chronic liver failure without preexisting liver cirrhosis [J]. Hepatol Int, 2015, 9(3): 416-423.
- [14] De Seigneux S, Martin PY. Preventing the Progression of AKI to CKD: The Role of Mitochondria[J]. J Am Soc Nephrol, 2017, 28(5): 1327-1329.
- [15] Tandon P, James MT, Abalde JG, et al. Relevance of New Definitions

- to Incidence and Prognosis of Acute Kidney Injury in Hospitalized Patients with Cirrhosis: A Retrospective Population-Based Cohort Study [J]. PLoS One, 2016, 11(8): e0160394.
- [16] Song TX, Qi XS, Gao F, et al. Advances in diagnosis and treatment of hepatorenal syndrome type of acute kidney injury in patients with liver cirrhosis[J]. J Clin Hepatol, 2017, 33(3): 572-576.
- [17] Peco-Antić A, Ivanišević I, Vulićević I, et al. Biomarkers of acute kidney injury in pediatric cardiac surgery[J]. Clin Biochem, 2013, 46(13-14): 1244-1251.
- [18] Wan ZH, Wang JJ, Xie GM, et al. Significance of serum cystatin C level for early diagnosis of acute kidney injury in patients with acute-on-chronic liver failure[J]. J Clin Hepatol, 2014, 30(7): 666-669.
- [19] Treeprasertsuk S, Wongkarnjana A, Jaruvongvanich V, et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a diagnostic and prognostic marker for acute kidney injury (AKI) in hospitalized cirrhotic patients with AKI-prone conditions[J]. BMC Gastroenterol, 2015, 15: 140.
- [20] Zhang Y, Xu QY, Liu XD, et al. The expression levels of the serum NGAL in the kidney after ischemia-reperfusion injury in rats[J]. J Clin Exp Med, 2014, 13(3): 165-168.
- [21] Luo JH, Wu N, Li J. Significance of serum NGAL and KIM-1 levels in elderly patients with acute kidney injury undergoing continuous renal replacement therapy[J]. Chin J Med Offic, 2014, 42(11): 1118-1121.
- [22] Gómez-Casado C, Roth-Walter F, Jensen-Jarolim E, et al. Modeling iron-catecholates binding to NGAL protein[J]. J Mol Graph Model, 2013, 45: 111-121.
- [23] Puthumana J, Ariza X, Belcher JM, et al. Urine Interleukin 18 and Lipocalin 2 are Biomarkers of Acute Tubular Necrosis in Patients With Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2017, 15(7): 1003-1013, e3.
- [24] Francoz C, Nadim MK, Durand F. Kidney biomarkers in cirrhosis [J]. J Hepatol, 2016, 65(4): 809-824.
- [25] Manabe K, Kamihata H, Motohiro M, et al. Urinary liver-type fatty acid-binding protein level as a predictive biomarker of contrast-induced acute kidney injury[J]. Eur J Clin Invest, 2012, 42(5): 557-563.
- [26] Susantitaphong P, Siribamrungwong M, Doi K, et al. Performance of urinary liver-type fatty acid-binding protein in acute kidney injury: a meta-analysis[J]. Am J Kidney Dis, 2013, 61(3): 430-439.
- [27] Melanie M, Christoph S, Hugo VA, et al. Urinary TIMP-2 and IGFBP7 as Early Biomarkers of Acute Kidney Injury and Renal Recovery following Cardiac Surgery[J]. PLoS One, 2014, 9(3): e93460.
- [28] 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.
- [29] Durand F, Graupera I, P Ginès, et al. Pathogenesis of Hepatorenal Syndrome: Implications for Therapy [J]. Am J Kidney Dis, 2015, 67(2): 318-328.
- [30] Cavallin M, Kamath PS, Merli M, et al. Terlipressin given by continuous intravenous infusion versus intravenous boluses in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized controlled study[J]. Hepatology, 2016, 63(3): 983-992.
- [31] Facciorusso A, Chandar AK, Murad MH, et al. Comparative efficacy of pharmacological strategies for management of type 1 hepatorenal syndrome: a systematic review and network meta-analysis [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2017, 2(2): 94-102.
- [32] Boyer TD, Sanyal AJ, Wong F, et al. Terlipressin plus albumin is more effective than albumin alone in improving renal function in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome type 1 [J]. Gastroenterology, 2016, 150(7): 1579-1589, e2.
- [33] Boyer TD, Sanyal AJ, Garcia-TG, et al. Predictors of response to terlipressin plus albumin in hepatorenal syndrome (HRS) type 1: relationship of serum creatinine to hemodynamics [J]. J Hepatol, 2011, 55(2): 315-321.
- [34] Sourianarayanan A, Garg G, O' Shea R. Management and outcome in hepatorenal syndrome: need for renal replacement therapy in non-transplanted patients[J]. Gastroenterology, 2014, 144(5): 793-800.
- [35] Francoz C, Durand F, Genyk YS, et al. Acute Kidney Injury in Cirrhosis [M]. Critical Care Nephrology (Third Edition), 2019: 263-271.

(收稿日期: 2022-02-07)

(本文编辑: 余晓曼)