

• 综 述 •

肝硬化急性肾损伤的研究进展*

徐 红¹, 罗新华^{2△}, 徐天宇³, 曾小飞¹

(1. 遵义医科大学, 贵州 遵义 563006; 2. 贵州省人民医院, 贵州 贵阳 550002;

3. 贵州医科大学, 贵州 贵阳 550001)

[摘 要] 肝硬化患者的急性肾损伤(AKI), 包括肝肾综合征(HRS), 是常见且严重的并发症, 显著增加发病率和死亡率。AKI 分为非 HRS-AKI 和 HRS-AKI 两类。最新的定义和诊断标准有助于 AKI 的诊断和预后。非 HRS-AKI 和 HRS 的病理生理学机制复杂, 涉及多个过程。常用肾损伤生物标志物在肝硬化患者中存在局限, 新型生物标志物具有潜力但需进一步研究。非 HRS-AKI 和 HRS-AKI 的整体管理需系统方法, 理想治疗方案为肝移植, 可单独或同时进行肾移植。该文综述了肝硬化中 AKI 的当前指南和研究成果。

[关键词] 急性肾损伤; 肝肾综合征; 肝硬化; 治疗; 生物标志物; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2025.11.028

中图法分类号:R575.2;R692

文章编号:1009-5519(2025)11-2649-07

文献标识码:A

Research progress on acute kidney injury in liver cirrhosis*

XU Hong¹, LUO Xinhua^{2△}, XU Tianyu³, ZENG Xiaofei¹

(1. Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou 563006, China; 2. Guizhou Provincial

People's Hospital, Guiyang, Guizhou 550002, China; 3. Guizhou Medical

University, Guiyang, Guizhou 550001, China)

[Abstract] Acute kidney injury(AKI) in patients with liver cirrhosis, including hepatorenal syndrome (HRS) is a common and serious complication that significantly increases morbidity and mortality. AKI is classified into non-HRS-AKI and HRS-AKI. The latest definitions and diagnostic criteria facilitate the diagnosis and prognosis of AKI. The pathophysiological mechanisms of non-HRS-AKI and HRS are complex and involve multiple processes. Commonly used biomarkers of kidney injury have limitations in patients with liver cirrhosis, while novel biomarkers show potential but require further research. The overall management of non-HRS-AKI and HRS-AKI requires a systematic approach. The ideal treatment is liver transplantation, and kidney transplantation can be performed alone or simultaneously. This article reviews the current guidelines and research findings of AKI in cirrhosis.

[Key words] Acute kidney injury; Hepatorenal syndrome; Liver cirrhosis; Treatment; Biomarkers; Prognosis

急性肾损伤(AKI)是指肾小球滤过功能的相对下降, 在患者中较为常见。肝硬化患者在急性失代偿期间入院时, AKI 的发生率高达 20%~50%^[1]。AKI 显著增加了肝硬化患者的发病率和死亡率, 无论是在住院期间还是出院后, 死亡率均较高^[2]。肝硬化本身是一个复杂的疾病过程, 由于体液转移和血管扩张增加, 进一步提高了急性肾损伤的发病率。肾功能障碍为肝硬化患者增加了另一层复杂性, 在评估肝移植(LT)时必须考虑^[3]。在终末期肝病模型(MELD)评分中, 肾功能是一个加权参数^[4]。通过考虑肌酐水平, MELD 评分使得肾衰竭(急性或慢性)患者能够及时接受肝移植^[5]。随着 2 型糖尿病、肥胖和慢性肝病

的患病率和发病率上升, 肾脏疾病已成为日益沉重的医疗负担^[6]。

20 世纪 60 年代, HECKER 和 SHERLOCK 描述了晚期肝硬化合并腹水时的肾功能障碍, 并将其定义为肝肾综合征(HRS)^[7]。HRS 是由肝硬化引起的门静脉高压影响全身血流动力学, 进而导致肾功能障碍^[8]。肝硬化相关的急性肾损伤被分为非 HRS-AKI 和 HRS 两类。HRS 进一步分为 1 型 HRS(即 HRS-AKI)和 2 型 HRS(即 HRS-CKD)。本文就当前关于肝硬化患者中 AKI 和 HRS 的最新研究进展进行综述。

1 HRS 的病理生理学机制

HRS 被认为由多种机制引起, 最被广泛理解的

* 基金项目: 贵州省科技厅项目(黔科合基础-ZK[2021]重点 013)。

△ 通信作者, E-mail: luoxh09@163.com。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20251009.1219.012\(2025-10-09\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20251009.1219.012(2025-10-09))

假说涉及内脏血管扩张变化,导致外周血管收缩增加。此外,还有其他过程的证据。已知肝细胞和星状细胞产生血管扩张介质,包括一氧化氮、前列环素、一氧化碳、内源性大麻素^[9-10]。肝细胞破坏导致这些产物大量释放到内脏循环中,引起显著的动脉血管扩张。这反过来也降低了系统平均动脉压,导致交感神经系统代偿性激活,从而持续释放去甲肾上腺素、血管紧张素Ⅱ和抗利尿激素^[11]。这些过程通过多种生理机制触发肾动脉的无对抗性血管收缩,以抵消内脏血管扩张并保护肾功能。随着肝硬化进展,系统血管阻力降低到心脏输出量增加无法充分补偿以维持充足器官灌注的程度^[12]。肝硬化患者体内,由于门静脉高压与高动力循环状态并存,致使内脏动脉显著扩张,进而引发有效循环血容量的显著降低。这一生理变化促使肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)被反射性地激活,导致心排出量不足。此外,肝脏的炎症反应、肠道菌群的移位及并发的感染情况,共同促进了大量炎症因子的释放与内毒素血症的形成。这些病理过程严重干扰了肾脏的微循环功能,最终诱发了肾功能的损伤^[13]。这一现象被称为肝硬化性心肌病,与持续性门静脉高压直接相关。每次治疗 AKI 时,都必须考虑自发性细菌性腹膜炎(SBP)的可能性^[14-15]。

2 非 HRS AKI 的病理生理学机制

非 HRS-AKI 的典型形式包括肾前性氮质血症(PRA)、肾实质疾病和药物性肾损伤。在肝硬化患者中,肾前性 AKI 占有 AKI 病例的 60%^[16]。肝硬化患者发生 AKI 的最常见原因包括血容量不足、SBP、细菌感染(除 SBP 外)、败血症、上消化道出血和休克。感染和败血症(如尿路感染、肺炎、皮肤感染或 SBP)会导致肾血管血流量减少,从而使本已对血容量变化敏感的肝硬化患者出现肾损伤^[17]。频繁的大量放腹水可引起血容量不足,加之第三间隙液体增多和血流动力学不稳定而加重。上消化道出血同样会导致血容量不足,并常与肾功能障碍相关。在肝硬化中,可导致 AKI 的常见药物包括利尿剂和泻药,尤其是乳果糖。约 30% 的肝硬化 AKI 病例存在内在肾功能障碍^[18]。内在肾疾病也在 AKI 的发病中起作用。多种与肝硬化相关的病因可同时累及肝脏及肾脏功能,导致急性或慢性肾脏疾病。常见病因包括自身免疫性疾病、药物性肝损伤、乙型肝炎病毒及丙型肝炎病毒感染^[19]。

在非酒精性脂肪性肝炎(NASH)患者中,研究显示约 28% 的患者肾功能恶化^[20]。NASH/非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)和慢性肾脏病(CKD)患者已显示会改变肾素-血管紧张素系统^[21]。在代谢综合征和 NAFLD 患者中,肾素/血管紧张素Ⅱ受体激活增加(由血管紧张素转换酶-2 激活增加引起)的肾素-血管紧张素系统改变与肝脂肪变性、纤维化及最终导致

NASH 肝硬化有关。这一过程已明确会引起肾脏的生理变化,如出球小动脉血管收缩,最初导致肾小球高灌注,随后导致肥大并最终形成瘢痕^[22]。NASH 肝硬化患者的其他机制包括 5'腺苷单磷酸(AMP)激活的蛋白激酶激活、脂蛋白代谢紊乱和通过沉默信息调节因子 1(sirtuin-1)下调引起的氧化损伤^[23]。NAFLD/NASH 患者常合并高血压和糖尿病等共病,且易发生 AKI。

在病毒性肝炎中,最常见的肾损伤机制涉及与病毒、针对感染肝细胞的抗体或直接细胞病变影响形成免疫复合物^[24]。乙型肝炎病毒感染与结节性多动脉炎(PAN)、膜性肾病和膜增生性肾小球肾炎相关。在病理学上,肾活检通常显示免疫复合物沉积,尤其是膜性肾病中的乙型肝炎病毒包膜抗原。慢性丙型肝炎病毒感染也常与肾小球疾病相关。最常见的肾功能障碍原因包括混合性冷球蛋白血症、PAN 和膜性肾病^[25]。

3 非 HRS-AKI 的诊断

在肝硬化患者的临床评估中,若其血清肌酐(sCr)水平在 48 h 内升高达到或超过 0.3 mg/dL(即 26.5 μ mol/L),或在 7 d 内较基线值上升至少 50%,同时伴随尿量持续 6 h 或更长时间低于 0.5 mL/(kg·h),则可确诊为 AKI。国际上,针对 AKI 的诊断与分期,众多学术组织已提出了一系列标准和建议^[13]。2002 年,国际急性透析质量指导组(ADQI)率先引入了急性肾衰竭的 RIFLE 标准。随后,2004 年 ADQI 与相关协会共同提出了 AKI 的概念。2005 年,急性肾脏损伤网络(AKIN)专家组进一步细化了 AKI 的分期标准,主要依据血肌酐和尿量变化。至 2021 年,改善全球肾脏病预后组织(KIDGO)则采用了更为全面的分期体系,不仅考虑血肌酐和尿量,还纳入了估算的肾小球滤过率(eGFR)作为评估指标。此外,自 2015 年起,国际腹水俱乐部(ICA)提出了基于血清肌酐水平的 AKI 分期方法,这一方法至今已被欧洲、美国及中国的相关指南所采纳^[26]。

肝肾综合征被明确划分为 2 型:1 型为急进型(HRS-AKI),2 型则为缓进型且非 AKI 相关(HRS-NAKI)。对于 HRS-AKI 的诊断,需满足以下条件:首先,患者需患有肝硬化并伴有腹水;其次,其 AKI 的诊断需符合既定标准,即 48 h 内 sCr 上升 ≥ 0.3 mg/dL(或 26.5 μ mol/L),或 7 d 内 sCr 较基线值升高 $\geq 50\%$;再者,患者在连续停用利尿剂并接受白蛋白(剂量为 1 g/kg)扩容治疗后,48 h 内未见病情改善;同时,需排除休克状态;近期内未使用肾毒性药物,如非甾体类抗炎药、氨基糖苷类抗生素、碘化造影剂等;且患者无肾实质病变的表现,如蛋白尿(< 500 mg/d)及微量血尿(每高倍视野红细胞 < 50 个),肾脏超声检查结果亦显示正常^[27]。

4 HRS 的诊断

HRS 定义为慢性肝病(通常为严重或晚期肝硬化)或急性肝衰竭中的肾功能障碍^[27]。HRS 主要被

视为一种排除性诊断,具有表 3 中解释的特定标准,其 2 种类型通常通过疾病病程来区分。然而,可能与急性肾小管坏死(ATN)难以区分。2015 年,1 型和 2 型 HRS 被重新命名为 HRS-AKI 和 HRS-CKD。先前 1 型 HRS 与 HRS-AKI 诊断之间最显著的差异在于去除了 2.5 mg/dL 的绝对 sCr 水平要求^[28]。

5 AKI 诊断的生物标志物

在治疗患者时,AKI 的早期识别及肝硬化患者肾功能的准确评估至关重要。然而,由于肝硬化患者基线异常的存在,AKI 常常被漏诊。在肝硬化患者中,尿量并不能准确反映患者的肾功能或肾小球滤过率。第三间隙效应会导致尿量减少,从而低估肾功能;同时,利尿剂的使用则可能导致肾功能的高估。

血清肌酐是评估 GFR 最常用的实验室指标,因其检测便捷、成本低廉且结果可靠^[29]。然而,sCr 水平受多种非肾脏因素影响,包括种族、年龄、性别及肌肉含量等^[30]。肝硬化患者常伴营养不良、恶病质和肌肉减少症,导致蛋白质摄入不足,并与肌肉消耗相关^[31]。此类患者特异性因素可导致其肌酐水平偏低,从而使基于 GFR 估算值高于实际水平,造成肾功能评估偏差。此外,高胆红素血症可干扰 Jaffe 动力学法对血清肌酐(sCr)的测定,导致结果偏低,进而影响 sCr 与 GFR 的相关性。尽管新型生物标志物(如胱抑素 C、NGAL 等)的研究尚处于实验阶段^[32],sCr 目前仍是评估肝硬化患者肾功能的核心指标。尿钠浓度及尿钠排泄分数(FeNa)可作为辅助指标,主要用于鉴别肝肾综合征与肾前性氮质血症^[33]。

6 AKI 诊断的新型生物标志物

鉴于 sCr 可能无法及时评估 AKI 的程度或时机,目前正在评估一些有前景的新型生物标志物。胱抑素 C 是一种由所有有核细胞产生的低分子量蛋白质,其经肾小球滤过并主要在近端小管重吸收^[34]。胱抑素 C 检测不如 sCr 易得且价格更高。尽管存在局限性的影响,但胱抑素 C 不受年龄、肌肉量、恶性肿瘤或炎症的影响。与 sCr 不同,胱抑素 C 的测定不受高血清胆红素水平的影响。既往研究尚未发现胱抑素 C 相对于 sCr 的明显优势。然而,结合 sCr 和胱抑素 C 的公式优于单独使用 sCr^[35]。胱抑素 C 是 AKI 和包括死亡率在内的预后的独立预测因子。其他受关注的生物标志物包括中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)、白细胞介素-18(IL-18)、肾损伤分子-1(KIM-1)和肝型脂肪酸结合蛋白(L-FABP)^[36]。

NGAL 是一种由肾脏、肺、胃和结肠产生的小蛋白^[37]。2003 年,FUKUDA 等^[37]使用小鼠和大鼠模型证明,在肾前性 AKI 和 ATN 情况下,NGAL 表达上调,且尿 NGAL 可在肾损伤发生后 2 h 内检测到水平升高。多项研究评估了尿 NGAL 在肝硬化合并 AKI 患者中的有效性和实用性。当使用尿 NGAL 来定义和预测 AKI 的发病率时,作者得出结论,与 PRA

或 HRS-AKI 相比,ATN 患者的尿 NGAL 水平升高。然而,其应用中最显著的混杂因素是 ATN 较低值与 HRS 较高值或 PRA 之间的重叠^[38]。在诊断 AKI 或 ATN 的实用性方面,尿 NGAL 优于胱抑素 C。相反,ZHAO 等^[39]研究了 132 例因感染住院的肝硬化患者,发现对于持续性 AKI 患者,88% 的患者可通过尿 NGAL 值(低于 86 $\mu\text{g/g}$ 肌酐)准确预测 HRS-AKI。尿 NGAL 在肝硬化患者 AKI 的诊断、预测或预后评估中尚未确立明确作用,但大规模研究中的更有前景的结果可能会改变这一现状。另一个显著的局限性是检测费用较高。

IL-18 是在近端小管表达的促炎细胞因子,当 AKI 时细胞受损时,其会释放到尿液中^[40]。AKI 患者,尤其是缺血性损伤患者,尿 IL-18 水平升高;但在尿路感染、肾毒性损伤和慢性肾脏病(CKD)等情况下,尿 IL-18 水平并不升高。2013 年,QIN 等^[41]评估了 168 例合并 AKI 和重症败血症的肝硬化患者的临床结局,发现 ATN 患者的尿 IL-18 水平显著高于功能性 AKI 患者,并提出以 708.5 pg/mg 肌酐作为区分 2 组的截断值。尿 IL-18 被证明是比血清 IL-18 更强的 ATN 预测因子。然而,作者无法得出尿 IL-18 能否区分 ATN 和 HRS-AKI 的结论。临床上,他们发现尿 IL-18 水平升高与医院死亡率升高相关。

KIM-1 在近端小管缺血性损伤所致的 AKI 中升高^[42]。BRILLAND 等^[43]评估了其他病因(PRA、ATN 和 HRS)所致 AKI 患者的 KIM-1 水平,发现 ATN 患者的 KIM-1 水平最高,且与 HRS 有重叠。其他研究发现,在肝硬化患者中,尿 KIM-1 水平升高主要见于 ATN,与 AKI 表现相比,可作为预后指标^[44]。

L-FABP 是一种存在于近端肾小管上皮中的小蛋白,当在近端肾小管重吸收时,其会与游离脂肪酸结合^[45]。在败血症和特定病因的慢性肾脏病(如糖尿病肾病或肾小球肾炎)中,L-FABP 水平可能升高。WANG 等^[46]在动物模型和人类模型(12 例肾移植患者)中研究了 L-FABP 对 AKI 的反应。在小鼠模型中,随着肾脏缺血时间的延长,尤其是缺血性再灌注损伤期间,L-FABP 水平增加。OKUDA 等^[47]评估了 145 只小鼠和 145 例伴有 AKI 的脓毒症休克患者的尿 L-FABP。在伴有 AKI 的脓毒症休克患者中,L-FABP 水平较高,且在未存活患者中更高。L-FABP 的研究不仅限于肝硬化中的 HRS 和 AKI,还涉及急性肝衰竭和慢性肝病。血清 L-FABP 在急性和慢性肝病(包括 AKI)中可能具有多种临床用途;然而,应进行更多大规模研究以确定其确切的临床实用性。

7 肝肾综合征的治疗

7.1 肝硬化 AKI 初始治疗 在 AKI 损伤中,临床医生必须尽早识别并进行干预。在肝硬化患者中,必须及时识别所有可能导致 AKI 的因素。应停止并完全

避免使用所有不必要的肾毒性药物,如非甾体抗炎药等。应评估用于静脉曲张预防或其他合并症的 β 受体阻滞剂的风险与益处^[48]。在有肾性贫血(PRA)或脱水的患者中,应首先停用利尿剂,因为过度利尿是肝硬化患者肾功能障碍的常见原因。胃肠道出血患者应根据指征进行输血。患者应进行感染性病因筛查,一旦确诊感染,应立即使用抗生素,并适当补充血容量^[49]。临床医生应尝试对患者进行容量扩张试验,但晶体液、胶体液或血液制品的选择取决于病因和临床判断。如果患者需要大量放腹水,应在放出 5 L 液体后,每升液体给予 6~8 g 清蛋白。

治疗反应定义为血清肌酐改善至接近基线的至少 0.3 mg/dL。然而,即使改善充分,也应频繁筛查以防止复发。目前的建议包括出院后 2~4 d 进行初次筛查,并在出院后前 6 个月内每 2~4 周进行 1 次随访^[50]。应怀疑 2 期或 3 期 AKI 患者为 HRS-AKI,并启动 HRS-AKI 管理。

7.2 HRS 的药物治疗 若患者停用所有肾毒性药物,并接受以 1 g/(kg·24 h)速率进行的 48 h 容量扩张后,其肌酐水平仍未见改善,则符合 HRS 的诊断标准^[51]。此类患者需尽早启动药物治疗,包括应用血管收缩剂(如特利加压素、去甲肾上腺素、奥曲肽或米多君)联合白蛋白输注,以防止心排出量或有效循环血量的进一步下降^[52]。治疗目标是将 sCr 水平降低至 1.5 mg/dL 或更低,且至少降低 50%。在 3 种血管收缩剂治疗中,特利加压素的研究最为广泛,且在治疗 HRS-AKI 方面的疗效证据最为充分,已知其优于奥曲肽和米多君^[53]。特利加压素持续输注比单次推注给药更有效,且不良反应更少。

去甲肾上腺素具有 α 肾上腺素能特性,可促进血管收缩,对收缩力的影响较小。使用去甲肾上腺素的患者需要中心静脉通路,并需要在 ICU 进行密切、频繁的监测^[22]。在他们的前瞻性研究中,OLSON 等^[54]发现去甲肾上腺素是 30 例患者 HRS 逆转的有效治疗方法^[55]。多项随机对照试验比较了去甲肾上腺素和特利加压素^[56-57]。覃艳新等^[58]通过 Meta 分析综合评估了 298 例患者的数据,结果表明,去甲肾上腺素与特利加压素在治疗 HRS 的临床疗效与安全性方面显示出等效性。ARORA 等^[59]评估了去甲肾上腺素与特利加压素,发现它们在改善 HRS 肾功能方面具有可比的疗效和安全性。第 3 种常用的血管收缩剂治疗是米多君联合白蛋白和奥曲肽。米多君是一种 α 肾上腺素能激动剂,常用于直立性低血压患者,而奥曲肽是一种生长抑素类似物,生理上旨在拮抗 HRS 的主要病理生理机制^[60]。

7.3 经颈静脉肝内门体分流术 经颈静脉肝内门体分流术已被考虑用于 HRS,尤其是 HRS 伴 AKI 的治疗。一项最广泛的前瞻性研究比较了 31 例不符合移植条件的 HRS 患者(14 例 HRS-AKI 和 17 例 HRS

非 AKI)接受 TIPS 治疗与 10 例未接受 TIPS 治疗的不符合移植条件患者的疗效。3 个月生存率在 TIPS 治疗组为 81%,而在不符合 TIPS 治疗条件组为 10%^[61]。

7.4 肾脏替代治疗(RRT) RRT 并非 HRS-AKI 的治疗手段,而仅作为等待肝功能恢复或肝移植(LT)前的过渡支持手段。肝硬化患者的 RRT 推荐指征与一般人群相同(难治性容量过载、难治性电解质紊乱、难治性酸中毒、尿毒症或中毒)^[62]。GAUDRY 等^[63]在一项回顾性研究中评估了对药物治疗无反应的 1 型 HRS 患者接受 RRT 的疗效,研究结论显示 RRT 并未改善死亡率(30 d 或 180 d 生存率)。

7.5 分子吸附再循环系统 分子吸附再循环系统(MARS)是一种白蛋白透析方式,通过循环白蛋白去除细胞因子和细菌产物以对抗血管扩张^[64]。2010 年的一项纳入 189 例急性慢性肝衰竭患者(50%伴有 HRS-AKI)的随机对照试验(RCT)显示,与药物治疗相比,MARS 能显著降低 sCr 水平。然而,HRS-AKI 患者的 28 d 总死亡率并无显著差异^[65]。

另一种为肝硬化患者过渡到移植或恢复所研究的方法是生物人工肝支持系统。存在多种类型,但通常都涉及将动物或人肝细胞整合到生物反应器中以过滤毒素。这些技术仍在临床和临床前试验中研究,并在急性肝衰竭方面显示出一定的前景。然而,需要大规模对照试验来更好地理解其在急性慢性肝衰竭患者 AKI 治疗中的作用。

7.6 移植治疗 对药物治疗难治的 HRS,唯一确定性治疗是 LT。MELD 评分中肌酐的使用已表明,对于肾功能不全(HRS-AKI 或 HRS-CKD)的患者,进行 LT 的重要性增加。在 HRS 背景下,KOSCIELS-KA 等^[66]报告,与仅使用特利加压素治疗的患者相比,特利加压素联合 LT 治疗的 HRS 患者生存率优势为 100% vs. 34%。尽管 LT 仍是 HRS-AKI 的唯一确定性治疗,但在非 HRS-AKI 背景下,肝脏甚至同时肝肾移植(SLK)的作用仍不明确。一项大型回顾性研究比较了 HRS-AKI 患者接受 SLK 与肝硬化非 HRS-AKI 患者接受相同治疗的生存率。结果显示,HRS-AKI 患者移植后的生存率显著高于非 HRS-AKI 组^[67]。

7.7 预防 多项研究评估了预防 HRS 患者发生常见病因的可能机制。在治疗肝硬化患者的感染时,有证据表明白蛋白给药可能对预防 HRS 具有保护作用。当前预防 SBP 中 HRS 的建议是第 1 天给予 1.5 g/kg 白蛋白,第 3 天给予 1 g/kg^[68]。已发现这种白蛋白给药方案能降低 SBP 中 HRS 的发生率和总死亡率。

8 预 后

肝硬化合并 AKI 的死亡率较高,26%的患者在出院前死亡。多项研究表明,其临床病程与预后受多种因素影响,包括肾损伤的病因、是否合并多器官功

能障碍、诊断时 AKI 的分期及进展情况,以及治疗反应性等^[68]。RIPOLL 等^[69]使用 RIFLE 标准发现,重症监护室(ICU)收治的 134 例肝硬化患者中,无 AKI 患者的死亡率为 32.1%,RIFLE-R 级患者为 68.8%,RIFLE-I 级患者为 71.4%,RIFLE-F 级患者则高达 94.8%。然而,由于 ICU 收治的患者通常伴有多器官功能障碍,因此该结果并不可靠。AKI 分期与住院死亡率和移植后死亡率直接相关。GOMES 等^[70]发现,未从 AKI 中恢复的患者 30 d 死亡率为 80%,而恢复的患者仅为 15%。HUELIN 等^[71]在一项包含 547 例患者的队列研究中发现,无 AKI 患者的 90 d 无移植生存率为 89%,而 1A 期 AKI 患者为 84%,1B 期 AKI 患者为 58%,2 期 AKI 患者为 48%,3 期 AKI 患者则为 43%。2020 年,HUELIN 等^[72]对 30 项选定研究中的 18 747 例肝硬化患者进行了荟萃分析,发现合并 AKI 的患者住院死亡率高达未合并 AKI 患者的 6 倍。重要的风险因素包括 MELD 评分、Child-Pugh Turcotte C 级、腹水及败血症(伴或不伴休克)。

一旦诊断为任何类型的 HRS,其预后均较差,HRS 合并 AKI(HRS-AKI)和非 AKI 的 HRS(HRS-NAKI)的中位生存期分别为约 1.0 个月和 6.7 个月^[73]。重要的是,在所有评估肝硬化合并 AKI 死亡率的研究中,死亡率最高的 2 种 AKI 类型是 HRS-AKI 和 ATN。STRICKLER 等^[74]还使用急性肾损伤网络(AKIN)分期研究了住院的肝硬化合并腹水和 AKI 患者,并发现符合 HRS-AKI 国际腹水俱乐部(ICA)标准的患者死亡率最高,HRS 或感染相关性 AKI 患者的死亡率最高。

9 小 结

无论类型如何,AKI 仍是肝硬化患者的严重并发症,对负责治疗的医生而言是一项重大挑战。随着定义的变化以识别和考虑肝硬化中特有的临床和实验室异常,其发病率有所增加。区分 HRS-AKI 和非 HRS-AKI 至关重要,因为治疗方法不同,且早期干预可能改善预后。肝移植仍是 HRS-AKI 的唯一确定性治疗方法,因为需要更多数据来支持经颈静脉肝内门体分流术和肝脏替代治疗等微创策略的使用。

参考文献

[1] NADIM M K, GARCIA-TSAO G. Acute kidney injury in patients with cirrhosis[J]. N Engl J Med, 2023, 388(8): 733-745.

[2] NADIM M K, KELLUM J A, FORNI L, et al. Acute kidney injury in patients with cirrhosis: acute disease quality initiative(ADQI) and International Club of Ascites(ICA) joint multidisciplinary consensus meeting[J]. J Hepatol, 2024, 81(1): 163-183.

[3] GUPTA K, BHURWAL A, LAW C, et al. Acute kidney injury and hepatorenal syndrome in cirrhosis[J]. World J Gastroenterol, 2021, 27(26): 3984-4003.

[4] FLAMM S L, WONG F, AHN J, et al. Aa clinical practice update on the evaluation and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: expert review[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2022, 20(12): 2707-2716.

[5] MACDONALD A J, NADIM M K, DURAND F, et al. Acute kidney injury in cirrhosis: implications for liver transplantation[J]. Curr Opin Crit Care, 2019, 25(2): 171-178.

[6] CULLARO G, KANDURI S R, VELEZ J. Acute kidney injury in patients with liver disease[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2022, 17(11): 1674-1684.

[7] SIMONETTO D A, GINES P, KAMATH P S. Hepatorenal syndrome: pathophysiology, diagnosis, and management[J]. BMJ, 2020, 370: m2687.

[8] BELCHER J M. Hepatorenal syndrome: pathophysiology, diagnosis, and treatment[J]. Med Clin North Am, 2023, 107(4): 781-792.

[9] POSE E, PIANO S, JUANOLA A, et al. Hepatorenal syndrome in cirrhosis[J]. Gastroenterology, 2024, 166(4): 588-604. e1.

[10] KHAN S L M D, MANAGEMENT O A. Spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome[J]. Cleve Clin J Med, 2023, 90(4): 209-213.

[11] BUCCHERI S, DA B L. Hepatorenal syndrome: definitions, diagnosis, and management[J]. Clin Liver Dis, 2022, 26(2): 181-201.

[12] EGEROD ISRAELSEN M, GLUUD L L, KRAG A. Acute kidney injury and hepatorenal syndrome in cirrhosis[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2015, 30(2): 236-243.

[13] 韩芳, 李佳峥, 南月敏. 肝硬化并发急性肾损伤诊治进展[J]. 实用肝脏病杂志, 2022, 25(6): 768-771.

[14] 郭雪云, 钟璇, 章婷婷, 等. 失代偿期肝硬化合并急性肾损伤患者入院后 30 天内死亡的危险因素及列线图预测模型构建[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(11): 2221-2228.

[15] 相伟英, 李杭剑, 童铭炯. 慢性乙型肝炎肝硬化失代偿期继发 AKI 的危险因素分析[J]. 中国现代医生, 2024, 62(32): 56-60.

[16] MOLITORIS B A. Low-flow acute kidney injury: the pathophysiology of prerenal azotemia, abdominal compartment syndrome, and obstructive uropathy[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2022, 17(7): 1039-1049.

[17] OKAMURA K, LU S Z, HE Z B, et al. IL-6 mediates the hepatic acute phase response after prerenal azotemia in a clinically defined murine model[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2023, 325(3): F328-F344.

[18] GU Y Z, VLASAKOVA K, DARBES J, et al. Urine kidney safety biomarkers improve understanding of indirect intra-renal injury potential in dogs with a drug-induced prerenal azotemia[J]. Toxicology, 2020, 439: 152462.

[19] LIAO T Y, LIAW C C. Retrospective analysis of mortality cases in advanced and metastatic solid tumors with concurrent prerenal azotemia[J]. In Vivo, 2020, 34(3): 1515-1519.

[20] Kidney Disease: Improving Global Outcomes. (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2024 clinical practice guideline

- for the evaluation and management of chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2024, 105(4S): S117-S314.
- [21] NEYRA J A, CHAWLA L S. Acute kidney disease to chronic kidney disease[J]. *Crit Care Clin*, 2021, 37(2): 453-474.
- [22] ARORA V, MAIWALL R, RAJAN V, et al. Terlipressin is superior to noradrenaline in the management of acute kidney injury in acute on chronic liver failure[J]. *Hepatology*, 2020, 71(2): 600-610.
- [23] NABER T, PUROHIT S. Chronic kidney disease; role of Diet for a reduction in the severity of the disease[J]. *Nutrients*, 2021, 13(9): 3277.
- [24] 褚雪倩, 周炜, 黄萱, 等. 乙型肝炎肝硬化腹水患者发生急性肾损伤的影响因素及预测模型[J]. *临床肾脏病杂志*, 2024, 24(8): 623-628.
- [25] 王健, 郁毅刚, 林庆斌, 等. 急性上消化道出血继发急性肾损伤和病情进展危险因素分析[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2024, 33(3): 215-219, 232.
- [26] LEE H A, SEO Y S. Current knowledge about biomarkers of acute kidney injury in liver cirrhosis[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2022, 28(1): 31-46.
- [27] BASTHI MOHAN P, NAGARAJU S P, RANGASWAMY D, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin; acute kidney injury in liver cirrhosis[J]. *Clin Chim Acta*, 2021, 523: 339-347.
- [28] CSAK T, BERNSTEIN D. Hepatorenal syndrome; pathophysiology[J]. *Clin Liver Dis*, 2022, 26(2): 165-179.
- [29] 卫李鸽. 胱抑素 C 对肝硬化失代偿患者急性肾损伤及短期死亡率的预测价值[D]. 长春: 吉林大学, 2024.
- [30] WONG F. Acute kidney injury in liver cirrhosis; new definition and application[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2016, 22(4): 415-422.
- [31] 林尚明, 刘林华, 刘蒙, 等. 乙型肝炎肝硬化发生急性肾损伤的影响因素及列线图预测模型构建[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2024, 34(3): 215-218.
- [32] 潮燕, 陈聪. 基于 Nomogram 建立肝硬化并发急性肾损伤的风险评估模型[J]. *中南医学科学杂志*, 2023, 51(5): 771-774.
- [33] CHEN S N, CHEN L, JIANG H L. Prognosis and risk factors of chronic kidney disease progression in patients with diabetic kidney disease and non-diabetic kidney disease; a prospective cohort CKD-ROUTE study[J]. *Ren Fail*, 2022, 44(1): 1309-1318.
- [34] PATIDAR K R, BELCHER J M, REGNER K R, et al. Incidence and outcomes of acute kidney injury including hepatorenal syndrome in hospitalized patients with cirrhosis in the US[J]. *J Hepatol*, 2023, 79(6): 1408-1417.
- [35] LIZAOLA-MAYO B, VARGAS H E. Hepatorenal Syndrome-Acute kidney injury in liver transplantation[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2023, 21(10S): S20-S26.
- [36] YOON S Y, KIM J S, JEONG K H, et al. Acute kidney injury; Biomarker-Guided diagnosis and management[J]. *Medicina(Kaunas)*, 2022, 58(3): 340.
- [37] FUKUDA M O, SUETSUGU K, TAJIMA S, et al. Neutrophil Gelatinase-Associated lipocalin is not associated with Tacrolimus-Induced acute kidney injury in liver transplant patients who received mycophenolate mofetil with delayed introduction of tacrolimus[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(12): 3103.
- [38] YÜRÜK YILDIRIM Z, NAYIR A, YILMAZ A, et al. Neutrophil Gelatinase-Associated lipocalin as an early sign of diabetic kidney injury in children[J]. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2015, 7(4): 274-279.
- [39] ZHAO S P, WEI Y J, XU D M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin attenuates injury in the rat cecal ligation and puncture model of sepsis via apoptosis inhibition[J]. *Nephrology(Carlton)*, 2015, 20(9): 646-653.
- [40] NOZAKI Y, HINO S, RI J H, et al. Lipopolysaccharide-Induced acute kidney injury is dependent on an IL-18 receptor signaling pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(12): 2777.
- [41] QIN Z, LI H C, JIAO P C, et al. The value of urinary interleukin-18 in predicting acute kidney injury; a systematic review and meta-analysis[J]. *Ren Fail*, 2022, 44(1): 1717-1731.
- [42] STANSKI N L, RODRIGUES C E, STRADER M, et al. Precision management of acute kidney injury in the intensive care unit; current state of the art[J]. *Intensive Care Med*, 2023, 49(9): 1049-1061.
- [43] BRILLAND B, BOUD' HORS C, WACRENIER S, et al. Kidney injury molecule 1(KIM-1); a potential biomarker of acute kidney injury and tubulointerstitial injury in patients with ANCA-glomerulonephritis[J]. *Clin Kidney J*, 2023, 16(9): 1521-1533.
- [44] XAVIER JÚNIOR F A F, MORAIS G B, SILVEIRA J A M, et al. Kidney injury molecule-1 and urinary gamma-glutamyl transferase as biomarkers of acute kidney injury in Cats[J]. *J Small Anim Pract*, 2022, 63(3): 203-210.
- [45] WILNES B, CASTELLO-BRANCO B, BRANCO B C, et al. Urinary L-FABP as an early biomarker for pediatric acute kidney injury following cardiac surgery with cardiopulmonary bypass; a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(9): 4912.
- [46] WANG L Y, MA P, CHEN H, et al. Rapid and ultrasensitive detection of acute kidney injury biomarkers CH3L1 and L-FABP using surface-enhanced Raman spectroscopy[J]. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 2023, 295: 122604.
- [47] OKUDA H, OBATA Y, KAMIJO-IKEMORI A, et al. Quantitative and qualitative analyses of urinary L-FABP for predicting acute kidney injury after emergency laparotomy[J]. *J Anesth*, 2022, 36(1): 38-45.
- [48] DELLAVOLPE J, AL-KHAFAJI A. Acute kidney injury before and after liver transplant[J]. *J Intensive Care Med*, 2019, 34(9): 687-695.
- [49] DONG V, NADIM M K, KARVELLAS C J. Post-Liver transplant acute kidney injury[J]. *Liver Transpl*, 2021, 27(11): 1653-1664.
- [50] THAPA P, KC S, HAMAL A B, et al. Prevalence of acute kidney injury in patients with liver cirrhosis[J]. *JN-*

- MA J Nepal Med Assoc, 2020, 58(228): 554-559.
- [51] DUAH A, DUAH F, AMPOFO-BOOBI D, et al. Acute kidney injury in patients with liver cirrhosis: prevalence, predictors, and In-Hospital mortality at a district hospital in Ghana[J]. Biomed Res Int, 2022, 2022: 4589767.
- [52] MATUSZKIEWICZ-ROWIŃSKA J, MAŁYSZKO J. Acute kidney injury, its definition, and treatment in adults: guidelines and reality[J]. Pol Arch Intern Med, 2020, 130(12): 1074-1080.
- [53] TABER-HIGHT E, SHAH S. Acute kidney injury in pregnancy[J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2020, 27(6): 455-460.
- [54] OLSON J C, SUBRAMANIAN R M. Comparative efficacy of terlipressin and norepinephrine for treatment of hepatorenal syndrome-acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2024, 19(1): e0296690.
- [55] FUTIER E, LEFRANT J Y, GUINOT P G, et al. Effect of individualized vs standard blood pressure management strategies on postoperative organ dysfunction among High-Risk patients undergoing major surgery: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2017, 318(14): 1346-1357.
- [56] AL-HUSINAT L, ALSABBAH A, HMAID A A, et al. Norepinephrine May exacerbate septic acute kidney injury: a narrative review[J]. J Clin Med, 2023, 12(4): 1373.
- [57] GARCIA-TSAO G, ABRALDES J G, RICH N E, et al. Aa clinical practice update on the use of vasoactive drugs and intravenous albumin in cirrhosis: expert review[J]. Gastroenterology, 2024, 166(1): 202-210.
- [58] 覃艳新, 龙富立, 毛德文, 等. 去甲肾上腺素或特利加压素联合白蛋白治疗 1 型肝肾综合征效果及安全性比较的 Meta 分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(10): 2266-2271.
- [59] ARORA V, 吕聪, 胡玉琳. 治疗慢加急性肝衰竭伴急性肾损伤: 特利加压素优于去甲肾上腺素[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(1): 196.
- [60] 张晶巧, 祁兴顺. 特利加压素治疗慢加急性肝衰竭合并急性肾损伤的疗效优于去甲肾上腺素[J]. 临床肝胆病杂志, 2018(9): 1998.
- [61] JAGARLAMUDI N, WONG F. Acute kidney injury: prediction, prognostication and optimisation for liver transplant[J]. Hepatol Int, 2020, 14(2): 167-179.
- [62] SHAIKHOUNI S, YESSAYAN L. Management of acute kidney injury/renal replacement therapy in the intensive care unit[J]. Surg Clin North Am, 2022, 102(1): 181-198.
- [63] GAUDRY S, HAJAGE D, MARTIN-LEFEVRE L, et al. Comparison of two delayed strategies for renal replacement therapy initiation for severe acute kidney injury (AKIKI 2): a multicentre, open-label, randomised, controlled trial[J]. Lancet, 2021, 397(10281): 1293-1300.
- [64] TRAUTMAN C L, KHAN M, BAKER L W, et al. Kidney outcomes following utilization of molecular adsorbent recirculating system[J]. Kidney Int Rep, 2023, 8(10): 2100-2106.
- [65] REIS T, RAMÍREZ-GUERRERO G, PECOITS-FILHO R, et al. Iodinated contrast adsorption in cartridges with Styrene-Divinylbenzene sorbent[J]. Artif Organs, 2025, 49(5): 813-819.
- [66] KOSCIELSKA M, MATUSZKIEWICZ-ROWINSKA J, GIERCUSZKIEWICZ D, et al. Simultaneous liver-kidney transplantation and the use of intraoperative dialysis: a monocenter study[J]. Transplant Proc, 2022, 54(4): 1002-1006.
- [67] EMARA M M, DIAB D G, YASSEN A M, et al. Mannitol for prevention of acute kidney injury after liver transplantation: a randomized controlled trial[J]. BMC Anesthesiol, 2022, 22(1): 393.
- [68] MA A T, SOLÉ C, JUANOLA A, et al. Prospective validation of the EASL management algorithm for acute kidney injury in cirrhosis[J]. J Hepatol, 2024, 81(3): 441-450.
- [69] RIPOLL C, PLATZER S, FRANKEN P, et al. Liver-HE-RO: hepatorenal syndrome-acute kidney injury (HRS-AKI) treatment with transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with cirrhosis-a randomized controlled trial[J]. Trials, 2023, 24(1): 258.
- [70] GOMES C G D O, DE ANDRADE M V M, RESENDE GUEDES L, et al. Clinical aspects and prognosis evaluation of cirrhotic patients hospitalized with acute kidney injury[J]. Can J Gastroenterol Hepatol, 2019, 2019: 6567850.
- [71] ALESSANDRIA C, OZDOGAN O, GUEVARA M, et al. MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: relevance to liver transplantation[J]. Hepatology, 2005, 41(6): 1282-1289.
- [72] HUELIN P, PIANO S, SOLÀ E, et al. Validation of a staging system for acute kidney injury in patients with cirrhosis and association with acute-on-chronic liver failure[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2017, 15(3): 438-445. e5.
- [73] GAUDRY S, GROLLEAU F, BARBAR S, et al. Continuous renal replacement therapy versus intermittent hemodialysis as first modality for renal replacement therapy in severe acute kidney injury: a secondary analysis of AKIKI and IDEAL-ICU studies[J]. Crit Care, 2022, 26(1): 93.
- [74] STRICKLER J H, CERCEK A, SIENA S, et al. Tucatinib plus trastuzumab for chemotherapy-refractory, HER2-positive, RAS wild-type unresectable or metastatic colorectal cancer (MOUNTAINEER): a multicentre, open-label, phase 2 study[J]. Lancet Oncol, 2023, 24(5): 496-508.