

【参考文献】

- [1] Sander HS, Jones RN. Comprehensive in vitro evaluation of cefepime combined with aztreonam or ampicillin/ sulbactam against multi - drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2005, 25 (5): 380-384.
- [2] Luzzaro F, Endimiani A, Docquier JD, et al. Prevalence and characterization of metallo- β - lactamases in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2004, 48 (2): 131-135.
- [3] 杨春霞, 王清涛, 栗方, 等. 北京地区五家医院获得性铜绿假单胞菌对碳氢酶类抗菌药物耐药机制研究[J]. *中华检验医学杂志*, 2009, 32 (5): 538-542.
- [4] 王静, 李端, 徐德忠. 多重耐药铜绿假单胞菌院内感染的危险因素及药物敏感分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2009, 19 (1): 125-128.
- [5] 魏树全, 赵子文, 钟维农, 等. 泛耐药铜绿假单胞菌肺炎危险因素的病例对照研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2009, 19 (6): 673-676.
- [6] Goossens H. Susceptibility of multi - drug - resistant *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care units : results from European MYSTIC study group [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2003, 9 (9): 980-983.
- [7] Landman D, Bratu S, Kochar S, et al. Evolution of antimicrobial resistance among *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae* in Brooklyn, NY [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2007, 60 (1): 78-82.
- [8] Livermore DM. Multiple Mechanisms of Antimicrobial Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: Our Worst Nightmare [J]? *Clin Infect Dis*, 2002, 34 (5): 634-640.
- [9] 王辉, 陈民钧. 1994 ~ 2001 年中国重症监护病房非发酵糖细菌的耐药变迁 [J]. *中国医学杂志*, 2003, 83 (5): 385-389.
- [10] 于亮, 王梅, 袁军, 等. 2001 ~ 2006 年医院重症监护病房铜绿假单胞菌耐药性的变迁 [J]. *中华医药感染学杂志*, 2008, 18 (3): 437-439.
- [11] 李家泰, 李耘, 王进, 等. 我国医院和社区获得性感染革兰阴性杆菌耐药性监测研究 [J]. *中华医学杂志*, 2003, 83 (12): 1035-1045.
- [12] 赵宗琰, 万建华, 陈佰义. 1999 ~ 2004 年医院铜绿假单胞菌分离率及耐药性分析 [J]. *第四军医大学学报*, 2006, 27 (17): 1606-1608.
- [13] 毛春燕, 刘玲丽, 符新颖, 等. 1096 株铜绿假单胞菌的耐药性分析 [J]. *中国热带医学*, 2008, 8 (3): 472-473.
- [14] Drago L, Deveceni E, Nicola L, et al. In vitro selection of resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp by levofloxacin and ciprofloxacin alone and in combination with β -lactams and amikacin [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2005, 56 (2): 353-359.
- [15] 杨启文, 王辉, 徐英春, 等. 环丙沙星或阿米卡星联合 β -内酰胺类抗生素对多重耐药铜绿假单胞菌的体外联合抗菌效应研究 [J]. *中国实用内科杂志*, 2006, 26 (9): 685-687.
- [16] 郑荣, 曹伟, 李彩霞. 体外联合用药对多重耐药铜绿假单胞菌抗菌活性的研究 [J]. *中国现代医学杂志*, 2008, 18 (6): 813-815.

文章编号: 1672-3384 (2010) -03-0028-04

肝硬化顽固性腹水的药物治疗

【作者】 陈玉梅 冯志杰*

河北医科大学第二医院消化内科 (石家庄 050000)

【摘要】 肝硬化顽固性腹水患者容易出现并发症, 约占肝硬化腹水的 5%~10%, 临床治疗效果差, 预后不佳。本文综述了肝硬化顽固性腹水的药物治疗进展, 包括针对病原的治疗、改善有效循环血容量、抗感染、合理应用利尿药以及中西医结合治疗等措施。

【关键词】 肝硬化; 顽固性腹水; 药物治疗

【中图分类号】 R574.2

【文献标识码】 A

肝硬化顽固性腹水是指经严格限钠、水摄入,

常规剂量利尿药利尿后仍不能缓解的腹水, 是肝硬

* 通讯作者: email: zhijiefeng2005@126.com

化失代偿期肝功能明显障碍的表现。肝硬化顽固性腹水占肝硬化腹水的5%~10%,易出现各种并发症,预后较差,也是肝硬化治疗中的难点。肝硬化顽固性腹水的发生主要与以下因素有关:①原有的肝炎病毒感染没有得到有效控制;②有效血容量不足;③腹腔感染等。随着研究的不断进展,国内外学者对肝硬化顽固性腹水的治疗,提出了一些新的观点和方法,本文就目前的药物治疗进展进行综述。

1 针对病原的治疗

我国肝硬化大多由乙型、丙型肝炎病毒引起,因此对于处于病毒活跃期的肝硬化腹水患者,需要进行抗病毒治疗。冷狂风等^[1]对乙型肝炎肝硬化腹水患者应用拉米夫定治疗,发现拉米夫定治疗可以缩短腹水消退时间,改善肝功能,降低腹水复发率,提高远期疗效,并改善患者生活质量,提高生存率。如果应用拉米夫定出现病情反弹,可改用阿德福韦酯或恩替卡韦继续抗病毒治疗。Hann等^[2]也提出,如果患者一旦HBV-DNA值高于标准检测应进行抗病毒治疗,迅速抑制HBV复制,这可减轻肝细胞的进一步损伤,从而使肝功能得到改善,减少并发症发生,腹水也得到相应控制。鉴于肝硬化出现顽固性腹水的患者肝功能损伤明显,应禁用干扰素抗病毒治疗。

2 改善有效循环血容量

有效血容量不足或肾灌注不足是引起肝硬化难治性腹水的常见原因之一,如继续使用强利尿药或大量放腹水,往往使有效血容量及肾血流量更加减少,并可导致肝肾综合征、电解质严重紊乱等严重并发症,危及患者生命。肝硬化患者因外周血管扩张,导致有效血容量减少,尤其是肾脏血流量不足,会造成肾小球滤过率、滤过分数和尿量显著减少,致使腹水难以消退。米多君(midodrine)是 α_1 -肾上腺素能激动药,能作用于外周血管的 α 受体,引起血管收缩,增加肝硬化腹水患者的平均动脉压,改善肾脏血流量。国外学者通过应用米多君对

肝硬化腹水患者进行治疗,发现其能改善全身血流动力学状态,抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性,促进尿 Na^+ 排泄,达到治疗腹水的目的^[3-4]。近来研究发现,血管升压素通过收缩外周血管改善全身有效循环血量,有望成为今后治疗顽固性腹水的一种新药。Krag等^[5]通过随机对照研究发现,血管升压素 V_1 受体激动剂特利升压素(terlipressin)能够收缩外周血管,改善肝硬化腹水患者的肾功能,增加肾小球滤过率,降低血浆肾素水平,诱导尿 Na^+ 排出,起到减轻腹水的作用。Kalambokis^[6]对2例顽固性腹水患者进行皮下注射奥曲肽治疗,发现能改善患者全身血流动力学紊乱,明显减少肾素和醛固酮分泌,奥曲肽可成为肝硬化顽固性腹水患者有价值的治疗药物。前列地尔(alprostadil)可扩张内脏血管,降低肾血管阻力,改善肾脏微循环,消除腹水及防止肝肾综合征。小剂量多巴胺($2 \sim 5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)具有扩张血管作用,可以明显改善肾脏血流灌注,其主要是通过激动肾小管多巴胺受体起作用。有人应用前列地尔联合小剂量多巴胺,对16例肝硬化顽固性腹水患者进行治疗,有效率达到93.7%^[7],尽管治疗例数不多,但提供了一种新的方法。

补充血容量可改善肾脏灌注。甘露醇和低分子右旋糖酐均具有提高血浆渗透压、扩充血容量、扩张肾血管、增加肾血流、提高肾小球滤过率及阻止电解质在肾小管重吸收等作用,两药联合应用可进一步增加肾小球滤过率,加强腹水的排出。游旭东等^[8]总结了在甘露醇和低分子右旋糖酐联合应用的基础上加用呋塞米治疗肝硬化顽固性腹水患者152例,其中显效119例,有效29例,总有效率为97.13%,治疗中未发生明显不良反应。

3 抗感染

顽固性腹水可能是由于伴有自发性细菌性腹膜炎(SBP)所致,对于此类患者应该首先从源头寻找致病菌,积极抗感染治疗,当感染得到控制,腹水就自然减轻或消退。Syed等^[9]证实,及早应用头

孢噻肟治疗自发性细菌性腹膜炎可以降低患者的死亡率,改善肝硬化预后。郝云鞍^[10]对18例感染性腹水患者,采用大剂量第三代头孢菌素,能使腹水感染得以控制,辅之保肝和全身营养支持(如输注清蛋白和新鲜血浆等),适当抽放腹水和使用利尿药,治愈率达到72.2%。

4 合理应用利尿药物

对于顽固性腹水患者,单纯应用大剂量利尿药不仅不能达到治疗效果,还会造成机体电解质紊乱。近几年的研究提示,利尿药与其他药物联合应用往往会起到显著的治疗效果。大剂量呋塞米和高渗盐水联合静脉注射与大量放腹水相比,更有利于控制腹水和减轻水肿,是治疗顽固性腹水安全有效的方法^[11]。Lenaerts^[12]通过研究证实,可乐定联合螺内酯能够起到长期控制腹水的作用,其机制为可乐定通过降低交感神经活性,抑制肾素醛固酮的释放,与螺内酯共同发挥利尿作用。多巴胺是去甲肾上腺素的前体,能兴奋肾、肠系膜等多脏器的多巴胺受体而使血管扩张,肾血管的扩张,尤其肾脏入球小动脉的扩张,使肾小球滤过率明显提高,肾脏排尿量增多。国内学者报道,使用小剂量多巴胺可使肾血流量增加79%,肾小球滤过率增加50%,应用多巴胺和呋塞米联合腹腔内注射,治疗肝硬化顽固性腹水,疗效可靠,方法简便易行,无明显的毒副作用^[13-14]。

5 中西医结合治疗

近年来,国内学者对肝硬化顽固性腹水进行了大量的研究,在中西医结合治疗方面取得了一定的经验。采用中西医结合治疗具有以下优点:①中药可充分调整机体自身免疫能力,有利于祛除水湿之邪;②调节肾小管对水的重吸收,减少细胞内的渗出;③避免利尿药引起的电解质紊乱;④有利于肝脏功能的修复,促进肝细胞的再生,防止病变加重。高风琴等^[15]对58例肝硬化顽固性腹水患者进行随机对照研究,治疗组在应用螺内酯(80mg, tid)、氢氯噻嗪(50mg, tid)的基础上,加用温阳利水、活

血行气消胀之中药治疗,中药组方:制附片10~20g,云苓40g,生白术60~100g,白芍15g,生姜10g,车前子30~60g,大腹皮20g,厚朴10g,生黄芪60~120g,鸡内金15g,丹参30g,泽兰10g,每日1剂,1次200mL, tid。对照组联合应用螺内酯和呋塞米,同时配合排放腹水治疗,两组疗程均为1个月,结果显示治疗组对顽固性腹水有效率为93.18%,对照组为73.33% ($P < 0.05$),表明中西医结合治疗顽固性腹水效果显著。张武等^[16]采用多巴胺和呋塞米腹腔内注射,同时加用中药对78例患者进行治疗,方药组成:猪苓、茯苓、车前子、白术、大腹皮、炙黄芪、茵陈、白茅根、丹参各20g,党参、莪术、仙灵脾、五味子各15g,柴胡9g,醋鳖甲10g,每日1剂,水煎服,两组均以8周为1个疗程,总有效率为88%。对照组联合应用多巴胺和呋塞米腹腔内注射,总有效率79%,研究显示,治疗组疗效略优于对照组。傅海根等^[17]对45例住院的顽固性腹水患者采用中西医结合治疗方法,总有效率达88.8%,也说明了中西医结合治疗肝硬化顽固性腹水具有较好的疗效。

值得指出的是,肝硬化顽固性腹水的药物治疗虽然取得了一定的进展,但仅限于对腹水在一定时期内的控制,还不能从根本上解决问题,目前肝移植是唯一可以根治的方法,但由于条件所限,难以广泛应用。因此,对于肝硬化顽固性腹水的治疗,仍需广大医务工作者不断探索,力求寻找一种行之有效的药物或方法。

【参考文献】

- [1] 冷狂风,张秀芳. 拉米夫定治疗乙型肝炎肝硬化腹水疗效观察[J]. 亚太传统医药,2008,4(3):67-68.
- [2] Hann HW, Fontana RJ, Wright T, et al. A United States compassionate use study of lamivudine treatment in nontransplantation candidates with decompensated hepatitis B virus-related cirrhosis[J]. Liver Transpl, 2003, 9(1):49-56.
- [3] Kalambokis G, Fotopoulos A, Economou M, et al. Effects of a 7-day

(下转第57页)

三代头孢菌素,必要时可以加用甲硝唑注射液。若体温仍不降,可予以地塞米松静注,待细菌培养和药敏试验结果后针对性选择抗菌药。这里需注意鉴别发热病因,排除非胆系感染来源,包括警惕是否药物过敏反应所致发热,以免延误病情。

总之,T管造影时严格规范操作,造影过程坚持无菌原则,遵循造影时的“三不”:速度不能过快、压力不能过大、药量不能过多;造影后的“三要”:要立即吸出胆管内造影剂、要放松夹子继续引流、要密切观察病人反应,可以有效地减少不良反应发生率。在此基础上根据T管造影后发生不良反应的原因,在T管造影前、中、后合理应用药物干预,既能减少T管造影后不良反应、减少病人痛苦,又可以提高T管造影准确率,避免资源浪费,保证了造影的安全性,有较强的实用性,值得在各级医

院推广应用。

【参考文献】

- [1]王继英,张超,王旺河,等.腹腔镜胆囊切除术后胆道动力障碍的研究[J].中华肝胆外科杂志,2001,7(7):400-402
- [2]吴孟超.肝脏外科学[M],上海:科学技术文献出版社,2000:246-247.
- [3]周光礼,左翔.碘造影剂副反应的预防与处理[J].中原医刊,2005,32(3):69.
- [4]王志刚,黄汉涛,杨勇,等.T形管胆道造影不良反应的预防及治疗[J].临床外科杂志,2006,14(11):751-752.
- [5]曹红勇,井清源,江滨.胆道压力流量测定及动态胆道造影在胆总管下端残石诊断中的应用[J].铁道医学,1996,24(3):159-160.
- [6]李德挂,李德超,陈苓,等.预防T管造影术后反应的疗效观察[J].中华医院感染学杂志,2001,11(2):42.

(上接第30页)

- treatment with midodrine in non-azotemic cirrhotic patients with and without ascites[J]. J Hepatol,2007,46(2):213-221.
- [4]Tandon P,Tsuyuki RT,Mitchell L,et al. The effect of 1 month of therapy with midodrine, octreotide-LAR and albumin in refractory ascites:a pilot study[J]. Liver Int,2009,29(2):169-174.
 - [5]Krag A,Møller S,Henriksen JH,et al. Terlipressin improves renal function in patients with cirrhosis and ascites without hepatorenal syndrome[J]. Hepatology,2007,46(6):1863-1871.
 - [6]Kalambokis G,Fotopoulos A,Economou M,et al. Octreotide in the treatment of refractory ascites of cirrhosis[J]. Scand J Gastroenterol,2006,41(1):118-121.
 - [7]胡海波,王韶峰,闫秀英.肝硬化顽固性腹水16例治疗体会[J].基层医学论坛,2008,12(11):1005-1006.
 - [8]游旭东,马新桥.甘露醇、低分子右旋糖酐治疗肝硬化顽固性腹水的疗效评价[J].中原医刊,2003,30(14):38-39.
 - [9]Syed VA,Ansari JA,Karki P,et al. Spontaneous bacterial peritonitis (SBP) in cirrhotic ascites:a prospective study in a tertiary care hospital, Nepal[J]. Kathmandu Univ Med J(KUMJ),2007,5(1):48-59.
 - [10]郝云鞍.肝硬化腹水感染18例诊治体会[J].局解手术学杂

志,2008,17(1):69-70.

- [11]Licata G,Tuttolomondo A,Licata A,et al. High dose furosemide plus small volume hypertonic saline solutions (HSS) vs repeated paracentesis as treatment of refractory ascites:a randomized pilot study. Aliment Pharmacol Ther,2009,30(3):227-235.
- [12]Lenaerts A,Codden T,Henry JP,et al. Comparative pilot study of repeated large volume paracentesis vs the combination on clonidine-spironolactone in the treatment of cirrhosis-associated refractory ascites[J]. Gastroenterol Clin Biol,2005,29(11):1137-1142.
- [13]孙东臣,徐海山.多巴胺及速尿腹腔内注射治疗顽固性肝硬化腹水疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2003,12(16):1745.
- [14]王志敏,陈智鹭,钟文英.肝硬化顽固性腹水39例临床治疗观察[J].宜春学院学报,2007,29(6):116.
- [15]高凤琴,李煜国,田莉婷.中西医结合治疗顽固性肝硬化腹水58例[J].浙江中西医结合杂志,2003,135(5):277-278.
- [16]张武,李雄,苏海飞.中西医结合治疗顽固性肝硬化腹水体会[J].现代中西医结合杂志,2005,14(16):2149.
- [17]傅海根.中西医结合治疗顽固性肝硬化腹水45例[J].实用中西医结合临床,2003,3(5):18.