

肝硬化所引發腹水的治療

黃嘉鵬

大林慈濟醫院藥劑科

前言

肝硬化為肝臟的慢性發炎反應，造成功能性肝臟細胞 (hepatocyte) 擴散性壞死，細胞的再生與置換被纖維化組織所取代，隨著肝臟細胞逐漸減少而纖維化組織聚集成塊的過程即稱為肝硬化；就組織學的角度來看，肝硬化被定義為正常的肝臟組織轉變成不正常小塊的纖維化過程¹。

造成肝硬化的原因有很多種，大致上可歸為七大類 (表 1)¹，而肝硬化所導致的併發症有腹水、自發性腹膜炎 (spontaneous bacterial peritonitis; SBP)、門脈高血壓、靜脈曲張、肝腦病變 (hepatic encephalopathy)、肝腎症候群、肝肺症候群、凝血因子缺乏及內分泌功能異常等。其中腹水是肝硬化中最主要也是最常見的併發症，大約有 50 % 的病患在被診斷出有肝硬化後十年內便會有腹水的產生，通常腹水的病患約有 20-50 % 在一年內可能轉變成難治性腹水 (refractory ascites)，而約有 50 % 的病患只有兩年的存活率。腹水也會引起自發性腹膜炎及肝腎症候群的併發症，所以在肝硬化的過程當中腹水的嚴重程度是非常重要的指標，常常被用來做為是否需要肝臟移植的標準。所以該如何有效的緩解肝硬化病患腹水及其併發症的產生是非常重要的。

機轉

腹水的形成機轉到目前為止尚未被完全的了解，眾說紛紜，但大多數認為腹水的形成乃是由於肝臟硬化造成門脈壓升高，導致全身的動脈血管擴張而使得體內血流的循環動力增加，進而促使血管擴張因子像 nitric oxide (NO)、glucagon、substance P 及 prostaglandin 的釋出，有效的降低動脈的血流量，進而活化 renin-angiotensin aldosterone system 造成鈉水滯留，最後形成腹水 (圖 1)¹。

診斷

通常腹水的病患其腰圍及體重會不正常的快速增加，當敲擊病患的側腹可聽到濁音，也可藉由肝功能指數的檢測幫忙診斷。腹水的容量小於 1500 ml 便很難被診斷出來，這時便需要利用斷層攝影

(computed tomography) 及超音波攝影 (sonography) 做進一步的診斷。診斷性腹膜穿刺是目前用來辨別腹水最可靠的方法，藉由計算 SAG (serum-ascites albumin gradient) 來辨別腹水的成因，若計算出其 SAG 值大於 1.1 g/dl 則幾乎有 97% 的準確率可以判定其腹水是由肝臟硬化或門脈高血壓所引起，若小於 1.1 g/dl 則表示其腹水的形成與肝臟無關，這時若使用限鈉飲食及利尿劑治療並不會有太大的效果 (表 2)^{2,3}。

治療

通常腹水的病患因為腹部或小腿腫脹常造成病患不安、食慾喪失及呼吸困難，進而造成病患生活上的不便，甚至腹水所引起的併發症更是嚴重危害到病患的生命，所以在腹水的治療上主要是以預防併發症的產生及提升病患的生活品質為主要目標；腹水的治療也有其危險性，根據治療的過程及目標，常見的副作用包括電解質不平衡、酸鹼異常、肝腦病變、血容量下降及腎功能不全等。在治療肝硬化所引起腹水的方式有降低造成肝硬化的危險因子、臥床、限鈉飲食、限制水份攝取及利尿劑等，其中臥床及限制水份攝取在腹水的治療上並沒有太大的臨床意義且在實行上也有其困難性，所以目前還是以限鈉飲食及利尿劑為主要的治療方式⁴。

降低造成肝硬化的危險因子

有報告指出限制喝酒能有效的改善酒精性肝臟疾病及減少門脈壓，甚至能提高對於藥物治療的反應性；但不管造成肝硬化的病因為何，對於所有肝硬化的病患都應該限制喝酒甚至是含有酒精的藥物及那些所謂不含酒精的啤酒等。

限鈉飲食

鈉離子滯留是形成腹水的主因，所以腹水的病患都必須限制鈉的攝取，通常每天最多只可攝取 2 g 的鹽或 88 mmol 的鈉離子。而對於那些嚴重鈉離子排泄困難及難治性腹水的病患，鈉離子每天的攝取量則必須限制在 44 mmol 甚至到 22 mmol。通常腹水病患每天所排出的鈉離子含量約小於 20 mmol，所以仍需要

表 1. 造成肝硬化的原因²

分類	疾病項目
慢性中毒傷害	Alcohol
慢性病毒感染	Hepatitis B、hepatitis C
遺傳性代謝性疾病	Wilson's disease、hemochromatosis、 α 1-antitrypsin deficiency
次發性代謝性疾病	Secondary hemosiderosis
自體免疫異常	Chronic autoimmune hepatitis
慢性膽汁異常	Primary biliary cirrhosis、secondary biliary cirrhosis、primary sclerosing cholangitis、biliary atresia、alagille syndrome、carolis syndrome、cystic fibrosis
其他	Cryptogenic cirrhosis、congenital hepatic fibrosis

表 2. 藉由血清白蛋白及腹水白蛋白濃度的比值 (SAG) 來判定腹水的成因²

High gradient (>1.1 g/dL)	High gradient (<1.1 g/dL)
Cirrhosis	Peritoneal carcinomatosis
Alcoholic hepatitis	Tuberculous peritonitis(without cirrhosis)
Congestive/restrictive heart failure	Pancreatic ascites(without cirrhosis)
Massive hepatic	Bile leak
Fluminant hepatic failure	Nephrotic syndrome
Budd-Chiari syndrome	Systemic lupus erythematosus
Veno-occlusive disease	Bowel obstruction or infarction
Portal vein occlusion	
Acute fatty liver of pregnancy	
Myxedema	

併用利尿劑治療，只有每天鈉離子排出量大於 78 mmol 的腹水病患才可單獨使用限鈉飲食治療，而腹水病患平常應該避免食用含有鉀離子的鹽類取代物，尤其是那些有接受保鉀利尿劑治療的病患更應該小心，以避免高鉀血症的產生。

有實驗報告指出，對於那些有接受限鈉飲食及沒有接受限鈉飲食治療的病患，在使用利尿劑的治療上並沒有顯示出有特別的益處，但對於限鈉飲食的病患卻能減少完全緩解腹水的時間，甚至可以有效的降低利尿劑的使用量⁴。腹水的病患並不需要限制水份的攝取，因為通常鈉離子減少便會伴隨著水份的流失，除非病患產生稀釋性低鈉血症才必須要限制每天水份的攝取量約 1000 ml 到 1500 ml⁵。

利尿劑

腹水的病患除了需要限鈉飲食之外還必須要併用利尿劑治療，通常利尿劑的使用是以每天減少腹水病患以不超過 1 kg 的體重為主要的治療目標，而最常用來治療腹水的利尿劑為 spironolactone 及 furosemide⁵。

Spironolactone 是屬於保鉀利尿劑常被用來做為治療腹水的的首選藥，它主要是作用在遠端腎小管阻斷 aldosterone receptor 來減少鈉離子的再吸收及鉀離子的分泌，其在單獨使用時利尿效果不佳，所以需要與 loop 類利尿劑合併使用。在劑量的使用上建議起始使用劑量為每天 100 mg，最大劑量為每天 400 mg 且與食物併服能增加其吸收，常見的副作用有高鉀血症及男性女乳症等。Spironolactone 的利尿效果於 48 小

時內便可見到，但對於肝硬化的病患因為代謝功能較差，所以需經過兩個禮拜才會達到最大利尿效果，而且半衰期會延長到五天以上，因此約一個禮拜調整一次劑量即可。通常 spironolactone 在劑量使用上一開始為每天 100 mg，然後以每 7-10 天增加 100 mg 劑量調整方式直到病患有副作用產生，或者達到病患適當的體重流失量或是已經使用到 spironolactone 的最大劑量才停止。^{4,5} 某些對於 spironolactone 耐受性不佳的病患我們可以使用 amiloride 來取代，雖然 amiloride 的半衰期較短且作用也較 spironolactone 快，但是由於其價錢較貴而且利尿效果也沒有較 spironolactone 好，所以在臨床上較少被使用。

Furosemide 是屬於強效的利尿劑，它主要是作用在亨利氏環 (loop of Henle) 的上支行，藉由抑制該部位鈉離子的再吸收以達到利尿的效果。雖然其利尿效果較強但單獨使用於腹水病患時並沒有像 spironolactone 效果那麼好；furosemide 的口服吸收率佳，通常於口服三十分鐘內便有明顯的利尿效果產生，約一到二小時可達到最大利尿效果，藥效可維持四小時。較不建議靜脈注射給予 furosemide 因為有可能會造成病患腎絲球過濾速率下降。

根據 AASLD (American Association for the Study of Liver Disease) 對於腹水治療所訂定的準則，建議腹水病患每天早上服用 spironolactone 100 mg 及 furosemide 40 mg 做為起始治療，以達到每天最大 0.5 kg 的體重流失量為目標；倘若病患症狀無法受到控制則再以 100 比 40 的比率增加劑量，以減少副作用的

產生，每日最大使用劑量為 spironolactone 400 mg 及 furosemide 160 mg³。如果病患腹水情況嚴重時，則必須先實施 4-6 L 的腹膜穿刺（paracentesis）而後再使用限鈉飲食及利尿劑治療¹。

監測病患對於限鈉飲食及利尿劑的反應性

我們可藉由病患每天的體重及尿液中鈉離子的含量來評估病患對於藥物的反應性及遵醫囑性，一般腹水病患若有實施限鈉飲食且體重每天減少 0.5 kg，則其尿液中所含的鈉離子含量約為 150 mmol。倘若病患尿液中鈉離子含量足夠但體重卻沒有下降，則表示病患並沒有限鈉飲食；如果尿液中鈉離子含量不足夠，則表示病患對於利尿劑的反應性不佳可能需要增加劑量。假如病患血清中鈉離子濃度小於 120 mmol/L 或血清中 creatinine 大於 2.0 mg/dL 或有肝腦病變症狀時，則必須停止利尿劑的治療。

難治性腹水 (Refractory Ascites)

發生於 5-10% 的腹水病患，定義為在高劑量利尿劑（每天 400 mg 的 spironolactone 加上 furosemide 160 mg）治療下仍無法產生臨床反應⁶。臨床上難治性腹水主要可分為利尿劑抗藥性腹水（diuretic-resistant ascites）及利尿劑棘手性腹水（diuretic-intractable ascites）等兩大類（表 3）¹。利尿劑抗藥性腹水病患通常需要使用最大劑量利尿劑治療並觀察數週，來判定是否對其產生抗藥性，而這類病患對於限鈉飲食及利尿劑的治療反應性差或不反應。利尿劑棘手性腹水為病患因使用利尿劑而導致併發症（如：肝腦病變、低血鈉症、高血鉀及氮血症），所以無法使用有效劑量的利尿劑治療。因為難治性腹水病患其預後效果較差，所以在治療上大多採用第二線治療，如：大容量腹膜穿刺術（large-volume paracentesis）、腹膜靜脈分流術（peritoneovenous shunts）、經頸靜脈肝內肝門靜脈造流術（transjugular intrahepatic portosystemic shunts；TIPS）及肝臟移植等。

表 3. 難治性腹水的定義⁴

利尿劑抗藥性腹水	利尿劑棘手性腹水
每日攝取 50 mmol 鈉離子仍無反應 (weight loss < 200 g/day and urinary sodium excretion < 50 mmol/day)	因使用利尿劑而產生電解質異常、腎臟損害或肝腦病變等併發症，而無法使用有效劑量利尿劑治療
使用最大劑量利尿劑 (spironolactone 400 mg/day and furosemide 160 mg/day) 治療兩星期仍無反應	

大容量腹膜穿刺術

有報告指出對於緊張性腹水病患反覆施行 4-6 L 的大容量腹膜穿刺，比使用大劑量利尿劑治療更有效且安全，並且可降低電解質異常、腎功能損害及肝腦病變的副作用。而在施行大容量腹膜穿刺的過程當中也有其危險性約有 1% 會產生腹腔壁血腫、0.01% 會造成腹膜積血及 0.01% 會有醫源性的感染產生；常見的併發症為循環機能障礙，主要是由於腎臟功能衰竭及神經荷爾蒙的活化所造成。而對於有纖維蛋白溶解及彌漫性血管內凝血（disseminate intravascular coagulation）的病患是絕對禁止使用腹膜穿刺。

由於在使用大量的腹腔放液後 (> 5-6 L) 會造成血管內容積減少，進而使血管收縮系統活化造成低鈉血症及腎衰竭，所以必須同時使用血漿擴張劑來減少併發症的產生。目前臨床上使用的血漿擴張劑有 albumin、dextran 70 及 polygelin。其中以 albumin 在臨床上最常被使用，通常在使用腹腔放液時每排除一公升的腹水就必須給予 6-8 g 的 albumin。有報告指出使用 albumin 其產生循環機能障礙併發症的比率較 dextran 70 及 polygelin 低，且在對於低鈉血症及腎衰竭的預防上也較其他兩種來的有效⁴。

腹膜靜脈分流術

主要是藉由手術的方式沿著皮下組織插入導管連接腹腔及上腔靜脈，將腹水引流回到循環系統中。AASLD 建議腹膜靜脈分流術只可使用在利尿劑抗性腹水病患，並具有下列三種情況：(1) 病患無法做肝臟移植 (2) 由於連續的腹膜穿刺造成癥瘕，而無法再做腹腔放液 (3) 醫師判定病患不能做腹膜穿刺。

經頸靜脈肝內肝門靜脈造流術

TIPS 是一種側端對側端的門脈下腔靜脈分流術（圖 2），主要是藉由減少門脈循環的壓力來改善內臟的循環動力並降低 renin 及 aldosterone 的濃度，進而使 creatinine 清除率及尿鈉排泄增加。在早期 TIPS 是為了降低難治性靜脈曲張出血病患的門脈壓，但後來卻意外發現能有效減少病患的腹水而成為難治性腹水的另一種治療方式。晚期發現，TIPS 有 30% 會產生肝腦病變的併發症，而約有 40% 會有內皮增生阻塞分流管的現象，所以下列情況的病患是絕對禁止使用 TIPS：(1) 血清中膽紅素濃度大於 5 mg/dL；(2) INR 值大於 2；(3) 腎臟功能性異常並伴隨血清中 creatinine 濃度大於 2.8 mg/dL；(4) 具有腎臟疾病並伴隨尿蛋白含量 24 小時內大於 500 mg；(5) 第三期

或第四期肝腦病變；(6) 心臟疾病；(7) 肝門靜脈栓塞及 (8) 癌症。

肝臟移植

通常肝臟移植用來作為腹水治療的最後手段，在對於肝硬化引起腹水的病患因為其預後較差，所以在施行前必須要審慎評估是否適合肝臟移植，而在做肝臟移植前也必須盡力改善病患的腎功能，以提高移植的成功率。一般而言，具有腎功能異常(GFR < 50 ml/min)、平均動脈壓小於 82 mm-Hg、尿液中鈉離子的排泄每日小於 1.5 mEq、病患營養狀況差、肝腫大及血清中白蛋白濃度小於 25 g/L 等因素的病患其移植預後較差。

結論

腹水是肝硬化病患最常見的併發症，臨床上對於輕度或中度腹水病患實施限鈉飲食及利尿劑來控制腹水的徵狀，但對於難治性腹水病患由於其腹水無法移除，所以必須使用腹膜穿刺、TIPS 或腹膜靜脈分流術來治療，嚴重時甚至必須做肝臟移植。目前除了肝臟移植之外，其餘的治療方式並無法有效明顯提高肝硬化病患的存活率，但肝臟移植限制條件多且需要合適的捐贈者才可施行困難度高，所以一些新的療法如 TIPS 便成為病患等待肝臟移植間提升存活率的暫代治療方式。

參考文獻

1. Timm EG, Stragand JJ. Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach. 5th ed. Stamford, CT: Appleton & Lange; 2002:pp 671-676, 681-p683.
2. Stewart CA, Luey MR. Approach to the patient with chronic liver disease and fulminant hepatic failure In: Kelley's Textbook of Internal Medicine. 4th ed Lippincott Williams & Wilkins, 2000. <http://pco.ovid.com/lrppco/index.html>
3. Runyon BA. Management of adult patients with ascites caused by cirrhosis. Hepatology. 1998; 27:264-272.
4. Yeung E, Wong FS. The management of cirrhotic ascites. Medscape General Medicine. 2002; 4(4):8. <http://www.medscape.com/viewarticle/442364>
5. Ghalib J. Liver Disease In: The Washington Manual of Medical Therapeutics. 29th ed. Philadelphia, 1998:pp 390-391.
6. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. Hepatology 1996;23:164-76.

圖 1. 腹水形成機轉¹

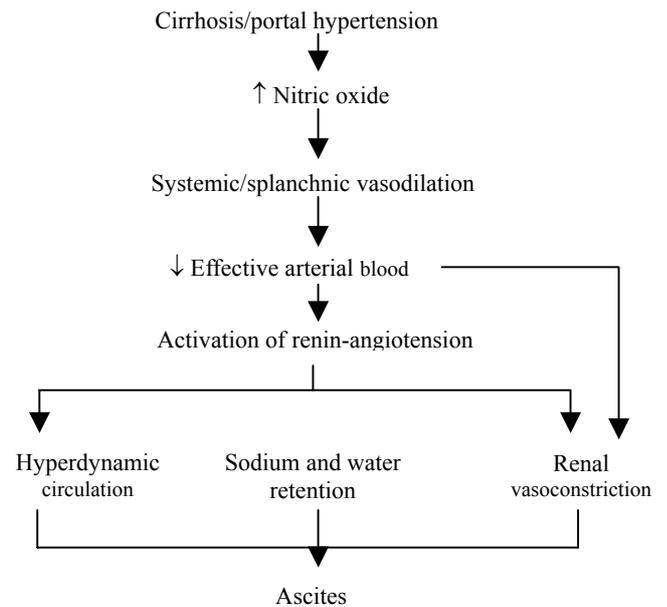


圖 2 經頸靜脈肝內肝門靜脈造流術 (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts ; TIPS)¹

