

失代偿性肝硬化合并肾损伤的最新分型与HRS的诊治进展

周 炜, 李素华*

新疆医科大学第一附属医院, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年1月14日; 录用日期: 2023年2月7日; 发布日期: 2023年2月14日

摘 要

由于失代偿性肝硬化患者特殊的病理生理状况, 他们更容易出现肾脏损伤, 从而影响其生活质量。类型包括急性肾损伤、急性肾脏病、慢性肾脏病, 还包含了一种特殊的急性肾损伤, 即肝肾综合征, 以肝肾综合征的死亡率最高。近年来, 完善并更新了失代偿性肝硬化患者合并肾损伤的相关诊断标准和治疗指南, 本文重点阐述了失代偿性肝硬化合并肾损伤的最新临床分型、诊断标准以及肝肾综合征的发病机理、治疗方法, 为失代偿肝硬化合并肾损伤的诊断及防治给予理论依据。

关键词

肝硬化, 急性肾损伤, 肾功能不全, 分型, 肝肾综合征

Recent Classification of Decompensated Cirrhosis with Renal Injury and Progress in Diagnosis and Treatment of HRS

Wei Zhou, Suhua Li*

Kidney Disease Center, First Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Jan. 14th, 2023; accepted: Feb. 7th, 2023; published: Feb. 14th, 2023

Abstract

Due to the specific pathophysiological condition of patients with decompensated cirrhosis, they are more likely to develop kidney injury, which affects their quality of life. Types include acute

*通讯作者。

kidney injury, acute kidney disease, chronic kidney disease, and also include a specific type of acute kidney injury, namely hepatorenal syndrome, with hepatorenal syndrome having the highest mortality rate. In recent years, relevant diagnostic criteria and treatment guidelines for patients with decompensated cirrhosis combined with kidney injury have been improved and updated. This article focuses on the latest clinical typology and diagnostic criteria of decompensated cirrhosis combined with kidney injury, as well as the pathogenesis and treatment of hepatorenal syndrome, giving a theoretical basis for the diagnosis and prevention of decompensated cirrhosis combined with kidney injury.

Keywords

Liver Cirrhosis, Acute Kidney Injury, Renal Insufficiency, Classification, Hepatorenal Syndrome

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肾功能不全是失代偿性肝硬化患者常见且危及生命的并发症。研究显示, 在住院的失代偿性肝硬化患者中, 急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)的患病率约为 20%~50% [1], 2005 年提示慢性肾脏病(CKD)患病率约为 1%, 2019 年升至 46.8% [2] [3], 而作为 AKI 的特殊类型肝肾综合征(HRS)往往在疾病诊断 3 个月后死亡率就接近 90%。国内外对肝硬化肾损伤的研究表明, 肾损伤近似是一个动态演变的过程, 根据肾功能及损害的持续时间可定义为 AKI、AKD (急性肾脏病)、CKD [4]。本文将重点阐述失代偿性肝硬化患者合并肾损伤的临床分型、诊断标准以及 HRS 的研究进展。

2. 失代偿期肝硬化患者肾损伤的临床分型及诊断标准

2.1. AKI

在 1996 年, 西班牙学者 Arroyo 提出了肝硬化患者急性肾衰竭的传统诊断标准[5]。2002 年, AKI 的概念首次被倡议(Acute Dialysis Quality Initiative, ADQI)提出, 制定相应的诊断标准并取代了传统的急性肾衰竭概念[6]。2012 年改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)指南又对 AKI 的诊断标准及其特征性进行了新的描述[7]。随后国际腹水俱乐部(ICA)在 2012 年 KDIGO 指南的基础上制定了 AKI 的诊断标准, 删除了尿排出量的指标, 分别在 2015 年及 2019 年更新了肝硬化患者的 AKI 定义[8] [9]。表 1 为 ICA 最新修订的 AKI 诊断和分期标准。

Table 1. Stages of AKI in cirrhosis [9]

表 1. 肝硬化 AKI 的分期[9]

项目	定义
SCr 基线值	如果基线血清肌酐(SCr)能够获取, 则以入院前 3 个月以内的 SCr 作为基线 SCr; 若近 3 个月以内有多个 SCr, 则以离入院时最近的 SCr 作为基线 SCr; 如不能获取, 则以入院后第一次测定的 SCr 作为基线 SCr
AKI 诊断	48 h 内 SCr 较基线升高 $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ (0.3 mg/dL), 或 7 天内 SCr 升高较已知或推断的基线值 $\geq 50\%$

Continued

AKI 分期	
1 期	SCr 升高 ≥ 0.3 mg/dL (26.5 μ mol/L)或 SCr 升高至 1.5~2 倍基线值; 诊断时 SCr < 1.5 mg/dL 为 1A, 诊断时 SCr ≥ 1.5 mg/dL 为 1B
2 期	SCr 升高 $> 2\sim 3$ 倍基线值
3 期	SCr 升高至 > 3 倍基线值或 SCr 升高 ≥ 4.0 mg/dL (353.6 μ mol/L), 且急性上升 ≥ 0.3 mg/dL (26.5 μ mol/L) 或开始接受肾脏替代治疗

2022 年 9 月, 美国胃肠病学会(AGA)对肝硬化合并 AKI 的临床实践建议进行了更新, 指出若 SCr 在 48 h 内升高 ≥ 0.3 mg/dl, 或比 SCr 基线增长 $\geq 50\%$, 或超过 6 h 以上尿量 < 0.5 ml/kg/hr, 则诊断 AKI [10]。

2.2. AKD

一些患者可能在临床上出现肾脏功能上以及结构上的变化, 但是并不符合 AKI 或 CKD 的诊断标准, 为避免发生不良后果, 在 2012 年, KDIGO 在第一次 AKI 临床指南中提出关于 AKD 的诊断标准, 定义为: 符合 AKI 的诊断或在 3 个月以内肾小球滤过率(GFR) < 60 ml/min/1.73m², 或 GFR 降低 $\geq 35\%$, 或 SCr 增加 $> 50\%$, 此定义也同样适用于失代偿性肝硬化患者[11]。

2.3. CKD

依据 KDIGO 的诊断标准, 定义为: GFR < 60 ml/min/1.73m², 持续时间大于 3 个月, 有或没有持续超过 3 个月的肾脏结构损伤(蛋白尿、血尿、影像学检查异常), 此诊断标准对于失代偿性肝硬化患者也可适用[11]。

2.4. HRS

1978 年, 在意大利的萨萨里(Sassari)召开了共识会议, 率先提出 HRS 的诊断标准[5]。随后于 1996 年 ICA 制定了 HRS 的诊断标准[5] (详见表 2); 但是, 上述诊断标准暂未能考虑到患者的基线 SCr 水平及 SCr 其动态变化的情况, 很难鉴别 AKI 及 CKD, 且标准要求的血肌酐水平为静态值, 多数患者的 GFR 可能已经减少, 不易及时发现肾损伤。因此, ICA 分别于 2015 年、2019 年对于 HRS 的诊断标准做出了更新。更新后的 HRS-AKI 大致等同于既往的 I 型 HRS, 如果在 AKD、CKD 的基础之上同时能够满足 HRS 的诊断标准, 就可以诊断为 HRS-NAKI, 这大概相当于传统的 II 型 HRS。关于 HRS 的最新诊断标准及分类总结见表 3 及表 4 [8] [9]。

Table 2. 1996 ICA Diagnostic Criteria for HRS [5]**表 2.** 1996 年 ICA 关于 HRS 的诊断标准[5]

诊断标准	
必备条件	至少停用利尿剂 2 天, 使用白蛋白扩张血容量后 SCr 无明显改善 排除休克 排除使用肾毒性药物和/或肾脏超声影像学异常等
分型及定义	I 型: 2 周以内 SCr 升高超过基线水平 2 倍或 > 226 μ mol/L (2.5 mg/dl), 或 GFR 下降 50% 以上至 < 20 ml/min II 型: SCr 在数周以内缓慢升高至 133 μ mol/L (1.5 mg/dl)到 226 μ mol/L (2.5 mg/dl)

Table 3. 2019 ICA New Diagnostic Criteria for HRS-AKI [9]**表 3.** 2019 年 ICA 关于 HRS-AKI 的新诊断标准[9]

诊断标准
<ul style="list-style-type: none"> 肝硬化伴或不伴腹水；急性肝衰竭；慢加急性肝衰竭 根据 ICA 共识文件，48 h 内血清肌酐增加≥ 0.3 mg/dl 或较基线值升高$\geq 50\%$和/或 尿量 < 0.5 ml/kg/h 超过 6 h* 停止利尿剂并用白蛋白扩容至少 2 d 后，没有完全或部分反应。白蛋白的推荐剂量为 1 g/kg/d 体重，最大为 100 g/d 无休克 当前或近期无肾毒性药物的使用 无肾实质疾病，表现为蛋白尿 > 500 mg/d，微量血尿(每个高倍视野> 50 个红细胞)，尿生物标志物异常(如果可测)和/或肾脏超声检查异常**。 FENa $< 0.2\%$时提示肾脏血管收缩(若$< 0.1\%$具有高度预测性)

*此项指标用于使用导尿管的患者；**此标准不包括有已知的结构性慢性肾病患者(如糖尿病或高血压肾病)。AKI：急性肾损伤；FENa：钠排泄分数；HRS：肝肾综合征；ICA：国际腹水俱乐部。(表内黑色加粗字体是在 2015 年 ICA 指南基础上新增建议的说明)。

Table 4. A new definition of HRS typing [9]**表 4.** HRS 分型的新定义[9]

原分型	新分型	标准
HRS-1[#]	HRS-AKI	① 48 h 内血清肌酐增加 ≥ 0.3 mg/dl 和/或 ② 尿量 ≤ 0.5 ml/kg/h 超过 6 h* 或 ③ 血清肌酐增加 $\geq 50\%$ ，以 3 个月内门诊血清肌酐的最后可用值作为基线值
HRS-2[#]	HRS-NAKI	① eGFR < 60 ml/min/1.73m ² ，排除其他(结构性)原因，持续 < 3 个月 ② 以 3 个月内门诊 SCr 的最后可用值作为基线，SCr 增加 $< 50\%$ 的肾功能不全
	HRS-AKD	
	HRS-CKD	eGFR < 60 ml/min/1.73m ² ，排除其他(结构性)原因，持续 ≥ 3 个月

AKD，急性肾脏疾病；AKI，急性肾损伤；CKD，慢性肾脏病；eGFR，估计肾小球滤过率；HRS，肝肾综合征；SCr，血清肌酐。[#]符合国际腹水俱乐部诊断 HRS 的所有最新标准(表 2)。*此项指标的评估需要通过导尿管获得。

综上所述，若在临床中发现失代偿性肝硬化患者中有肾功能异常情况时，首先应确定肾功能不全属于何种类型(AKI、AKD 或 CKD)，然后在这个基础之上再进一步判断是否合并 HRS [12]。AKI 的主要病因是由肾前性 AKI 和急性肾小管坏死(ATN)组成的。肾前性 AKI 两个主要原因是低血容量和 HRS-AKI。其中 ATN 的常见原因是脓毒血症和低血容量性休克，不大常见的病因是肾毒性药物。大型研究中表明，27%~50%的 AKI 由低血容量引起，15%~43%由 HRS 引起，14%~35%由 ATN 引起，目前对 AKI、HRS 和 ATN 的鉴别诊断在临床实践中仍然具有挑战性，需要按照相关共识标准进行鉴别[13]。

3. 肝肾综合征

3.1. 发病机制

3.1.1. 全身循环功能障碍

再生结节的生长改变了肝脏的正常结构，导致肝内血管阻力增加，进一步增大门静脉压力。门脉高

压可使血管扩张介质增多,如一氧化碳、内源性大麻素前列腺素等,这些舒张血管的介质部分作用于内脏血管,使血管明显扩张。随后出现有效平均动脉血压的下降,激活局部和全身代偿性神经激素机制,包括肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)、交感神经系统(sympathetic nervous system, SNS)、中枢神经系统,非渗透抗利尿激素(anti-diuretic hormone, ADH)的分泌、腺苷、胰高血糖素和其他调节剂的生成,以维持血容量,保持动脉血压的稳定。随着疾病的进展,这些血管收缩激素分泌量增加,最终肾脏血管强烈收缩,导致 GFR 降低和 HRS 的发展[14]。

3.1.2. 肝硬化性心脏病

在晚期肝硬化中,50%~60%的肝硬化患者会并发肝硬化性心脏病,可引起收缩期和舒张期心脏功能紊乱和传导异常,导致心输出量下降,心血管功能紊乱进一步恶化,并进一步激活神经激素轴,导致 HRS。有学者在 2019 年提出了新的概念,即心肾综合征,认为心脏与肾脏之间互相调节和相互作用的,因此出现心脏功能障碍时,可能会导致部分肝硬化患者的肾损伤,即通过心肾通路来影响肾脏。新概念的出现有助于警示临床医生,重视心肾途径可以起到积极预防及治疗,并且对于预后的评估有着重要的意义[15]。

3.1.3. 全身炎症反应

最近关于对慢加急肝衰竭(ACLF)的研究表明,由病原体相关分子模式(PAMP)或损伤相关分子模式(DAMPs)导致的全身性炎症在肝硬化 HRS 的发生和急性失代偿(AD)的进展中有着非常重要的作用[16]。PAMP 和 DAMP 是两组分子,它们在没有明显细菌感染的情况下通过激活模式识别受体即 toll 样受体(TLR),释放促炎细胞因子及动脉分泌血管扩张剂来驱动肝硬化患者发生炎症。PAMP 包括导致肠道细菌易位的细菌成分,即脂多糖,而 DAMP 包括细胞内成分,即 ATP、高活力组蛋白 B1、受损肝细胞释放的热休克蛋白,从而导致促炎反应[17],炎症反应可引起肾脏微循环障碍及肾小管功能的损害,从而进一步激活肾内的 RAAS 系统,使 GFR 逐渐下降,导致 AKI 的发生。Cristina Solé 等人的一项研究结果也表明,HRS-AKI 与全身性炎症显著相关,低血容量相关 AKI 患者和无 AKI 的失代偿性肝硬化患者相比,促炎细胞因子(IL-6、TNF- α 和血管细胞粘附分子 1 (VCAM-1))水平明显升高[18]。

3.1.4. 相对肾上腺功能不全

相对肾上腺功能不全(RAI)在失代偿性肝硬化患者中总体患病率为 25%~30%,可见于非危重症患者,但更常见于脓毒血症患者[19]。RAI 患者发生 HRS 的可能性较高,3 个月死亡率较大。导致 RAI 的机制尚未完全明确,这可能是由于 RAI 诱导的 β -肾上腺素受体减少及心肌对儿茶酚胺的异常反应进一步损害了心功能,并进一步加剧了循环功能障碍。与肾上腺功能完整的患者相比,研究证明 RAI 的发生与较低的平均动脉压(MAP)和血管收缩机制激活有关,其血浆肾素活性的基线和去甲肾上腺素水平均较高[20]。

3.1.5. 胆汁性(或胆汁管型)肾病

晚期肝病患者常出现黄疸,其胆汁成分的毒性作用和肾小管内胆管管型的形成会损害肾小管导致 AKI 的发生[21]。研究显示胆汁酸可通过氧化应激引起肾小管损伤,尸检中见远端和近端肾小管空泡化和坏死,伴有间质性水肿、炎性细胞浸润和肾小球充血,基底膜损伤导致小管渗漏[22]。通过血管活性分子的释放使氧化应激和 ROS 产生影响血管功能,从而间接影响肾功能[23]。

3.1.6. 腹腔内高压

正常腹内压(IAP)为 0~5 mmHg。腹腔内压力升高(>12 毫米汞柱)是一个未被重视的原因,可能在难治性腹水患者发生 HRS 当中起一定的作用,特别是当 IAP 高于 20 mmHg 时,容易发展为腹腔室综合征[20]。一项关于评估 HRS 患者穿刺术短期效果的小型研究显示,在降低腹内压力后,肌酐清除率会明显改善[24]。

3.2. 治疗

血管收缩剂仍然是目前治疗 HRS 的一线药物, 特别是特利加压素及白蛋白的联合使用。2022 年 09 月 14 日特利加压素成为首个被 FDA 批准用于治疗 HRS 的药物, 并授予孤儿药称号[25]。其他治疗方法还包括经颈静脉肝内门静脉分流术(TIPS)、分子吸附再循环系统(MARS)、肝肾联合移植等。

3.2.1. 药物治疗

1) 特利加压素 是一种加压素类似物, 常与白蛋白一起用药, 血管被其平滑肌细胞的 V1 受体中诱导收缩, 减少门静脉血流和肝内阻力从而降低门脉压, 随后将血容量重新分配到体循环使平均动脉血压升高和肾脏循环改善[24]。它被 FDA 批准用于治疗 HRS 与一项多中心的随机双盲研究结果密切相关。结果显示, 特利加压素组分别在肾功能缓解率、血肌酐数值达标率、HRS 病情逆转率、系统性炎症反应的改善率以及 HRS 不再复发率方面均高于对照组[26]。基于该研究结果, 美国更新了特利加压素的药品说明书, 建议起始剂量为 0.85 mg/次, 每 6 h 注射 1 次。第 1~3 d 时, 每次静注时间应>2 min。第 4 d 后, 应根据 SCr 水平调整使用剂量[27]。

2) 去甲肾上腺素 是一种 α 激动剂, 它能够激活血管平滑肌细胞上的 α -1 肾上腺素能受体, 通过增加外周血管阻力来提高平均动脉压和肾脏灌注压[24]。此药需要在心电监护条件下经中心静脉导管给药, 多用于 ICU 患者, 限制了在临床上的广泛使用。使用剂量为 0.5~3.0 mg/h 由中心静脉进行连续性输入, 治疗效果跟特利加压素大致相当, 高于米多君/奥曲肽。在一项对 60 名患有 HRS 的 ICU 患者随机试验中发现, 去甲肾上腺素和白蛋白的联合使用比米多君与奥曲肽联合白蛋白的治疗在改善肾功能方面更有效[28]。

3) 米多君和奥曲肽 米多君是一种口服 α -1 激动剂, 与去甲肾上腺素的作用机制相类似。奥曲肽是一种生长抑素类似物, 可直接作为肠系膜血管收缩剂, 抑制胰高血糖素(内脏血管扩张剂)的分泌。米多君与奥曲肽联合白蛋白输注治疗能够有效改善 HRS 的病情[29]。米多君口服起始剂量 7.5 mg, 最大剂量为 15 mg, 一天三次, 奥曲肽皮下注射, 起始剂量 100 μ g, 最大剂量 200 μ g, 一天三次。一项关于 HRS-1 患者生存率的回顾性研究发现, 与安慰剂相比, 米多君和奥曲肽治疗显著降低了治疗组的 30 天死亡率(43% vs 71%, $P < 0.05$), 且 sCr 持续改善[30]。

4) 新兴疗法 重组人松弛素 2 是最近研发的一种新药, 主要作用于肾血管系统, 能够使肾血管阻力降低、肾脏血流量升高、恢复内皮功能紊乱[24]。己酮可可碱对氧化性肾细胞损伤具有保护作用, 并且在几个酒精性肝炎试验中显示了预防 HRS 的临床疗效, 其预防作用还需进一步研究[30]。

3.2.2. 经颈静脉肝内门体分流术(TIPS)

TIPS 目的是在门静脉和肝静脉之间放置支架, 以形成肝内门体分流, 降低门静脉压力, 改善循环障碍, 增加肾脏血液灌注的一种治疗方法。TIPS 可改善 1 型 HRS 患者的肾功能, 也可用于治疗 2 型 HRS 患者的难治性腹水。由于 TIPS 禁忌证与并发症较多, 2022 年 9 月, AGA 指出 TIPS 不应作为 HRS-AKI 的特异性治疗方法[10]。

3.2.3. 肾脏替代治疗(RRT)与分子吸附再循环系统(MARS)

RRT 不应被视为 AKI-HRS 患者的一线治疗, 对于药物治疗没有反应得患者应考虑 RRT [14]。它被认为是肝脏移植候选者通往肝移植的桥梁。行 RRT 期间可能出现血液动力学不稳定、潜在的出血和感染等并发症, 会进一步加重肾功能不全, 因此, 应根据患者情况个体化治疗。MARS 是利用白蛋白透析液透析的一种形式, 它通过循环白蛋白来清除细胞因子和细菌产物, 以对抗血管扩张[19]。2013 年, Lavayssière 等人的一项试验研究了 MARS, 发现与对照组相比, MARS 能够降低胆红素和 SCr [31]。然

而, 许多研究并没有显示 MARS 治疗后 SCr 或 GFR 有任何明显改善。与药物治疗相比, RELIEF 试验也未能显示两者在死亡率方面有显著改善[32]。由于所有评估 MARS 的试验结果暂不明确, 欧洲肝脏研究协会(EASL)建议 MARS 用于治疗 HRS 仍需要进一步研究潜在益处。

3.2.4. 肝移植与肝肾联合移植(SLKT)

肝移植是 HRS-AKI 患者的最佳治疗选择, 它可以纠正潜在的门静脉高压症和肝功能障碍, 恢复正常的全身和内脏循环逆转肾功能。在肝硬化和 HRS 患者中, 必须鉴别 AKI 是非结构性损伤还是实质结构损伤, 因为实质结构损伤会影响肾功能的恢复程度和移植类型[33]。对于移植前血肌酐水平较高, HRS-AKI 持续时间较长, 移植前透析持续时间较长的 HRS-AKI 患者, 移植后预后往往较差。Wong 等人报告显示, 移植前若透析每增加一天, 肾功能无法恢复的风险就会升高约 6% [34]。虽然 SLKT 的适应证仍存在争议, 但对于持续 AKI 或 CKD 的患者, 可考虑肝脏和肾脏联合移植, 同时注意 AKI 持续时间、透析需求和 CKD 证据等因素。

3.3. 预防

HRS 的预防措施包括控制代偿性肝硬化患者的病程进展, 逆转晚期肝硬化患者的代谢失调, 避免使用加重 AKI 的药物, 减少进一步损害循环状态和减少肾脏灌注的因素[35]。输注白蛋白可增加渗透压, 有助于保持有效循环量、钠潴留和肾灌注, 其另一个被提出的预防机制涉及抗炎特性, 可逆抑制细胞因子, 如肿瘤坏死因子 α 和补体因子。用喹诺酮类和其他抗生素对肠道进行选择净化可防止细菌易位和 HRS 的发生[30]。研究结果显示, 在肝硬化伴自发性细菌性腹膜炎的患者中进行静脉注射白蛋白和抗生素, 可显著降低 HRS 的发生率和死亡率[36]。

4. 总结与展望

失代偿性肝硬化患者发生肾损伤的发病机制相对复杂, 识别不同类型的肾损伤仍然是目前临床实践中的一个挑战。其中 HRS-AKI 关于 SCr 的定义由过去的静态阈值更新为动态变化的考量, 这更有助于早发现、早诊断及早治疗疾病, 使临床医生能够及时提供干预, 改变疾病预后。目前 FDA 已经明确特利加压素是用于治疗 HRS 的一线药物。系统性炎症对于 HRS 的影响仍值得我们进一步研究, 且失代偿性肝硬化患者合并 AKD 及 CKD 的相关发病机制及危险因素研究较少, 流行病学证据也暂不充足, 未来可能需要更多的讨论及临床研究去证实肝硬化肾损伤的影响。

参考文献

- [1] Gupta, K., Bhurwal, A., Law, C., *et al.* (2021) Acute Kidney Injury and Hepatorenal Syndrome in Cirrhosis. *World Journal of Gastroenterology*, **27**, 3984-4003. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i26.3984>
- [2] Péron, J.M., Bureau, C., Gonzalez, L., *et al.* (2005) Treatment of Hepatorenal Syndrome as Defined by the International Ascites Club by Albumin and Furosemide Infusion According to the Central Venous Pressure: A Prospective Pilot Study. *The American Journal of Gastroenterology*, **100**, 2702-2707. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.00271.x>
- [3] Wong, F., Reddy, K.R., O'Leary, J.G., *et al.* (2019) Impact of Chronic Kidney Disease on Outcomes in Cirrhosis. *Liver Transplantation*, **25**, 870-880. <https://doi.org/10.1002/lt.25454>
- [4] Tonon, M., Rosi, S., Gambino, C.G., *et al.* (2021) Natural History of Acute Kidney Disease in Patients with Cirrhosis. *Journal of Hepatology*, **74**, 578-583. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.08.037>
- [5] Arroyo, V., Ginès, P., Gerbes, A.L., *et al.* (1996) Definition and Diagnostic Criteria of Refractory Ascites and Hepatorenal Syndrome in Cirrhosis. *Hepatology*, **23**, 164-176. <https://doi.org/10.1002/hep.510230122>
- [6] Nadim, M.K., Kellum, J.A., Davenport, A., *et al.* (2012) Hepatorenal Syndrome: The 8th International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical Care (London, England)*, **16**, R23. <https://doi.org/10.1186/cc11188>
- [7] Kellum, J.A., Lameire, N., Aspelin, P., *et al.* (2012) Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO) Acute

- Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International Supplements*, **2**, 28.
- [8] Angeli, P., Ginès, P., Wong, F., *et al.* (2015) Diagnosis and Management of Acute Kidney Injury in Patients with Cirrhosis: Revised Consensus Recommendations of the International Club of Ascites. *Journal of Hepatology*, **62**, 968-974. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.12.029>
- [9] Angeli, P., Garcia-Tsao, G., Nadim, M.K., *et al.* (2019) News in Pathophysiology, Definition and Classification of Hepatorenal Syndrome: A Step beyond the International Club of Ascites (ICA) Consensus Document. *Journal of Hepatology*, **71**, 811-822. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.07.002>
- [10] Flamm, S.L., Wong, F., Ahn, J., *et al.* (2022) AGA Clinical Practice Update on the Evaluation and Management of Acute Kidney Injury in Patients with Cirrhosis: Expert Review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **20**, 2707-2716. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.08.033>
- [11] Khwaja, A. (2012) KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Nephron Clinical Practice*, **120**, c179-c184. <https://doi.org/10.1159/000339789>
- [12] Piano, S., Rosi, S., Maresio, G., *et al.* (2013) Evaluation of the Acute Kidney Injury Network Criteria in Hospitalized Patients with Cirrhosis and Ascites. *Journal of Hepatology*, **59**, 482-489. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.03.039>
- [13] Biggins, S.W., Angeli, P., Garcia-Tsao, G., *et al.* (2021) Diagnosis, Evaluation, and Management of Ascites, Spontaneous Bacterial Peritonitis and Hepatorenal Syndrome: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, **74**, 1014-1048. <https://doi.org/10.1002/hep.31884>
- [14] Juanola, A., Solé, C., Toapanta, D., *et al.* (2021) Monitoring Renal Function and Therapy of Hepatorenal Syndrome Patients with Cirrhosis. *Clinics in Liver Disease*, **25**, 441-460. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2021.01.011>
- [15] Kazory, A. and Ronco, C. (2019) Hepatorenal Syndrome or Hepatocardiorenal Syndrome: Revisiting Basic Concepts in View of Emerging Data. *Cardiorenal Medicine*, **9**, 1-7. <https://doi.org/10.1159/000492791>
- [16] Trebicka, J., Amoros, A., Pitarch, C., *et al.* (2019) Addressing Profiles of Systemic Inflammation across the Different Clinical Phenotypes of Acutely Decompensated Cirrhosis. *Frontiers in Immunology*, **10**, 476. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00476>
- [17] Hasan, I., Rashid, T., Chirila, R.M., *et al.* (2021) Hepatorenal Syndrome: Pathophysiology and Evidence-Based Management Update. *Romanian Journal of Internal Medicine*, **59**, 227-261. <https://doi.org/10.2478/rjim-2021-0006>
- [18] Solé, C., Solà, E., Huelin, P., *et al.* (2019) Characterization of Inflammatory Response in Hepatorenal Syndrome: Relationship with Kidney Outcome and Survival. *Liver International*, **39**, 1246-1255. <https://doi.org/10.1111/liv.14037>
- [19] Chanchaoenthana, W. and Leelahavanichkul, A. (2019) Acute Kidney Injury Spectrum in Patients with Chronic Liver Disease: Where Do We Stand? *World Journal of Gastroenterology*, **25**, 3684-3703. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i28.3684>
- [20] Csak, T. and Bernstein, D. (2022) Hepatorenal Syndrome: Pathophysiology. *Clinics in Liver Disease*, **26**, 165-179. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2022.01.013>
- [21] Fickert, P. and Rosenkranz, A.R. (2020) Cholemic Nephropathy Reloaded. *Seminars in Liver Disease*, **40**, 91-100. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1698826>
- [22] Tinti, F., Umbro, I., D'Alessandro, M., *et al.* (2021) Cholemic Nephropathy as Cause of Acute and Chronic Kidney Disease. Update on an Under-Diagnosed Disease. *Life (Basel, Switzerland)*, **11**, 1200. <https://doi.org/10.3390/life11111200>
- [23] Liu, J., Qu, J., Chen, H., *et al.* (2021) The Pathogenesis of Renal Injury in Obstructive Jaundice: A Review of Underlying Mechanisms, Inducible Agents and Therapeutic Strategies. *Pharmacological Research*, **163**, Article ID: 105311. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105311>
- [24] Simonetto, D.A., Gines, P. and Kamath, P.S. (2020) Hepatorenal Syndrome: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *BMJ*, **370**, m2687. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2687>
- [25] FDA Announcement (2022) FDA Approves Treatment to Improve Kidney Function in Adults with Hepatorenal Syndrome. <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-treatment-improve-kidney-function-adults-hepatorenal-syndrome>
- [26] ClinicalTrials.gov. (2022) Study to Confirm Efficacy and Safety of Terlipressin in Hepatorenal Syndrome (HRS) Type I. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02770716>
- [27] FDA Approved (2022) Terlipressin Label and Prescribing Information. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/022231s000lbl.pdf
- [28] El-Desoki Mahmoud, E.I., Abdelaziz, D.H., Abd-Elsalam, S., *et al.* (2021) Norepinephrine Is More Effective than Midodrine/Octreotide in Patients with Hepatorenal Syndrome-Acute Kidney Injury: A Randomized Controlled Trial.

Frontiers in Pharmacology, **12**, Article ID: 675948. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.675948>

- [29] Subedi, A., Kumar, V.C.S., Subedi, A.S., *et al.* (2021) A Review of Hepatorenal Syndrome. *Cureus*, **13**, e16084. <https://doi.org/10.7759/cureus.16084>
- [30] Buccheri, S., Da, B.L. (2022) Hepatorenal Syndrome: Definitions, Diagnosis, and Management. *Clinics in Liver Disease*, **26**, 181-201. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2022.01.002>
- [31] Lavayssiere, L., Kallab, S., Cardeau-Desangles, I., *et al.* (2013) Impact of Molecular Adsorbent Recirculating System on Renal Recovery in Type-1 Hepatorenal Syndrome Patients with Chronic Liver Failure. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **28**, 1019-1024. <https://doi.org/10.1111/jgh.12159>
- [32] Bañares, R., Nevens, F., Larsen, F.S., *et al.* (2013) Extracorporeal Albumin Dialysis with the Molecular Adsorbent Recirculating System in Acute-on-Chronic Liver Failure: The Relief Trial. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, **57**, 1153-1162. <https://doi.org/10.1002/hep.26185>
- [33] Habas, E., Ibrahim, A.R., Moursi, M.O., *et al.* (2022) Update on Hepatorenal Syndrome: Definition, Pathogenesis, and Management. *Arab Journal of Gastroenterology*, **23**, 125-133. <https://doi.org/10.1016/j.ajg.2022.01.005>
- [34] Sanchez, L.O. and Francoz, C. (2021) Global Strategy for the Diagnosis and Management of Acute Kidney Injury in Patients with Liver Cirrhosis. *United European Gastroenterology Journal*, **9**, 220-228. <https://doi.org/10.1177/2050640620980713>
- [35] Francoz, C., Durand, F., Kahn, J.A., *et al.* (2019) Hepatorenal Syndrome. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **14**, 774-781. <https://doi.org/10.2215/CJN.12451018>
- [36] Ginès, P., Solà, E., Angeli, P., *et al.* (2018) Hepatorenal Syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*, **4**, Article No. 23. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0022-7>