

誌 謝

行醫十年，再重拾課本，內心有萬分的惶恐，在大家長蔡董事長（長海）的勉勵及林院長（正介）和陳所長（偉德）的鼓勵下使我有信心再度面對課業和研究的挑戰。

恩師陳祖裕不辭辛勞百忙中常常抽空指導課業及研究的方向和論文的書寫。盧敏吉老師對於研究及論文口試的指導。伍偉華主任在工作上的幫忙及論文口試的指導。對於這些老師的教導和幫忙，在這兒要獻上我最由衷的感謝。另外感謝內科部消化系同仁在工作上的體諒、包含和幫忙及好友占先的幫忙使我能順利的完成學業及論文的書寫。

最後謹以此論文獻給我的雙親、岳母及愛妻維君，由於你們的體諒及支持使我沒有後顧之憂，勇敢的向前面對課業和研究的挑戰，才能順利完成此論文。對於所有曾教導和幫助我的老師、同學、朋友和家人，再次致上最深的感謝，謝謝你們。

中文摘要

背景 肝腎症候群為急性或慢性肝病引發重度肝衰竭和門脈高壓所引起的功能性腎衰竭，當患者發生肝腎症候群時，常表示其肝功能已到了嚴重衰竭的時候，大多數患者在很短的時間內便會死亡。目前對於肝腎症候群仍未有理想的治療方法。近年來門脈高壓導致內臟動脈血管擴張便被視為肝腎症候群的起步點，基於此一理論，內臟血管收縮藥物加上血容積的補充便成為目前對肝腎症候群最有效的藥物治療。本研究的目的，是要探討內臟血管收縮劑及配合白蛋白的補充之外，在不同時間加上另一種作用位置不同的藥物，是否更有利於治療。

方法 自 2000 年 7 月至 2002 年 3 月間在中國醫藥學院附設醫院住院的肝硬化病患如併發第一型肝腎症候群者而符合收納標準者都列為研究對象。在治療前 5 天停止利尿劑的使用，然後以隨機分組接受不同的治療：第一組：先以 dopamine 2-4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 持續注射 5 天，後以 octreotide 100 μg 注射後，25 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 持續注射 5 天，這 10 天中每天注射 20% 白蛋白 50 至 100 毫升。第二組：先以同上劑量 octreotide 注射 5 天，再以 dopamine 注射 5 天，這 10 天中每天也注射同劑量的白蛋白。第三組：以 dopamine 2-4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 持續注射 10 天。第四組：不注射 octreotide 或 dopamine，觀察 10 天。

結果 共有 24 名患者符合本研究的納入標準並同意接受治療，每組個案各為 6 人，平均年齡為 50.0 至 55.0 歲（從 36 歲至 69 歲），4 組之間之基本資料、肝硬化的成因、治療前的肝功能和腎功能並無差異。經過治療之後，血尿素氮濃度在第一，二組均有顯著下降而第三、四組卻均有惡化，但第一、二組血尿素氮之改善程度並未達到明顯的不同。肌酸酐在第一，二組均有顯著下降而第三、四組則均有惡化，且第二組肌酸酐下降程度顯著地超過第一組（ $p < 0.05$ ）。雖然第一、二組病患在接受治療後腎功能皆有改善，但無論是血尿素氮或肌酸酐，其顯著改善的時刻都是出現在使用 octreotide 的時候。PRA、皮質醛酮及 ADH 在第一，二組均隨著腎功能的改善而顯著下降。而 30 天存活率在第一組為 100%（6/6）、第二組為 83%（5/6），第三組為 67%（4/6），第 4 組為 33%（2/6）。

結論 以 octreotide 配合白蛋白的補充而繼之以 dopamine 來治療第一型肝腎症候群是一個安全而有效的療法；藥物治療 10 天以後可扭轉肝腎症候群的進展；單獨使用 dopamine 治療不能改善患者的腎功能，但可短暫性地增加尿量及尿鈉排泄量；進一步的研究仍有必要。

目 錄

	頁數
誌謝	1
中文摘要	2
目錄	4
表目錄	6
圖目錄	7
符號與縮寫	8
第一章 前言	9
第一節 何謂肝腎症候群	9
第二節 歷史回顧	10
第三節 流行病學	12
第四節 臨床表徵	13
第五節 發病原理	15
第六節 診斷	20
第七節 治療	21
第八節 本研究所探討之假說	26
第九節 研究目的	27
第二章 研究方法	28

第一節	研究設計	28
第二節	材料	29
第三節	方法	30
第四節	統計分析	32
第三章	研究結果	33
第四章	討論	36
	參考文獻	55
	英文摘要	65
	作者簡歷	67
	著作權聲明	68

表 目 錄

	頁數
表 1：肝腎症候群兩個臨床類型的特色	41
表 2：肝腎症候群、腎前氮血症、急性腎衰竭 在尿液生化學及常規檢查上的異同	42
表 3：肝腎症候群的診斷標準	43
表 4：四組接受不同治療之肝腎症候群患者的基本資料	44
表 5：四組接受不同治療之肝腎症候群患者的腎功能變化和預後	45

圖目錄

圖 1：由周邊血管擴張理論所推演出的肝腎症候群病理機轉 和它的治療方式	46
圖 2：接受 Dopamine 及 Octreotide 治療的患者尿素氮的變化	47
圖 3：接受 Dopamine 及 Octreotide 治療的患者肌酸酐的變化	48
圖 4：接受 Dopamine 及 Octreotide 治療的患者肌酸酐廓清率 的變化	49
圖 5：接受 Dopamine 及 Octreotide 治療的患者 24 小時尿量 的變化	50
圖 6：接受 Dopamine 及 Octreotide 治療的患者 24 小時尿液 鈉離子排泄量的變化	51
圖 7：接受 Dopamine 及 Octreotide 治療的患者血清 renin 活性 的變化	52
圖 8：接受 Dopamine 及 Octreotide 治療的患者 aldosterone 的變化	53
圖 9：接受 Dopamine 及 Octreotide 治療的患者血清 antidiuretic hormone 活性的變化	54

符號與縮寫

ADH: anti-diuretic hormone

ALT: alanine aminotransferase

AST: aspartate aminotransferase

BUN: blood urea nitrogen

Cr: creatinine

GFR : glomerular filtration rate

IL-6: interleukin 6

MARS: molecular adsorbent recirculating system

NO: nitric oxide

NOS: nitric oxide synthase

NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs

PRA: plasma renin activity

PT: prothrombin time

RAAS: renin-angiotensin-aldosterone system

RIA: radioimmunoassay

SBP: spontaneous bacterial peritonitis

SSTR: somatostatin receptor

TIPS: transjugular intrahepatic portosystemic shunt

TNF: tumor necrosis factors,

第一章 前言

第一節 何謂肝腎症候群

急性肝衰竭（包括猛暴性肝炎及慢性肝炎急性惡化）與末期肝硬化的患者可發生不明原因的少尿性腎衰竭（oliguric renal failure），患者在臨床上、實驗室或解剖學上並無證據顯示有引發腎衰竭的其他原因，而腎臟的組織學變化通常是正常的。這種情形被稱為肝腎症候群（hepatorenal syndrome）〔1-3〕。

1994年國際腹水研究俱樂部（International Ascites Club）曾為肝腎症候群下一個定義〔4〕：肝腎症候群為急性或慢性肝病引發重度肝衰竭和門脈高壓所引起的功能性腎衰竭及其伴隨的症候群稱之。肝腎症候群患者的主要特徵為全身動脈循環之不正常和內生性血管活躍系統（endogenous vasoactive systems）的活性增加。在腎臟方面主要發生腎血管的收縮，進而造成腎絲球濾過率（glomerular filtration rate, GFR）降低。然而，在腎臟以外的全身循環則呈現不同的變化：由於周邊動脈血管的擴張造成全身血管阻力降低，因而引起低血壓。

當患者發生肝腎症候群時，常表示其肝功能已到了嚴重衰竭的時候，大多數患者在很短的時間內便會死亡。而目前對於肝腎症候群仍未有理想的治療方法。

第二節 歷史回顧

在 19 世紀末、Frerichs 和 Flint 最早描述慢性肝病合併腎功能不全的現象，並提出相關生理變化的論點〔5〕。他們主要的發現是部分慢性肝病的病人會合併少尿症，但是他們的腎臟在組織學上是正常的，且沒有蛋白尿的情形。直至 1956 年 Hecker 和 Sherlock 詳細地描述肝腎症候群的變化，他們認為這個症候群最主要是因為肝衰竭引起全身循環的變化所致，而且預後極差〔6〕。到了 1960 年代，更多的研究顯示末期肝硬化患者在肝臟機能日益惡化時會伴隨腎臟血流減少而 GFR 下降，最終進展成肝腎症候群〔7-12〕。由於患者體內之血漿總容積是增加的，故認為腎功能惡化是因有效血容積（effective blood volume）不足所致〔13〕。基於此一假設，在 1960 及 1970 年代肝腎症候群的治療方式大多著眼於增加循環中的血液容積。其中如 LeVeen 分流管就是其中的代表〔14〕，但由於其併發症過多且分流管容易閉塞而不被廣泛地採用。

在 1970 至 1990 年間，醫學界對肝腎症候群的致病機制有更多的認知。經由對肝硬化合併腹水患者的內生性血管活性系統（endogenous vasoactive systems）的研究顯示，肝腎症候群是由於腎臟血管收縮因子，包括 renin-angiotensin-aldosterone 系統（RAAS）、交感神經系統和抗利尿激素（anti-diuretic hormone, ADH）等的活性上升；而腎臟

血管擴張因子，包括前列腺素（ prostaglandins ）及 bradykinin 等減少而形成之失衡現象所致〔 15-23 〕。

其後從動物及人體的研究發現，肝硬化患者在血液循環所呈現之異常變化並不是由於血液容積降低所造成，而是因為動脈血管擴張所致〔 24-26 〕；並且在 1980 年代末期有研究者提出「周邊動脈血管擴張學說」（“peripheral arterial vasodilatation theory”）〔 27 〕。

在 1990 年代早期，則有研究者認為一氧化氮（ nitric oxide, NO ）在肝硬化患者的循環異常扮演著重要的角色〔 27-29 〕，而血管擴張的位置就在內臟的血液循環中。因此，門脈高壓導致內臟動脈血管擴張便被視為肝腎症候群的起步點。基於此一理論，能令內臟血管收縮的藥物便開始被試用於肝腎症候群的治療〔 30-32 〕。自此，對於從前被認為預後極差的肝腎症候群，似乎又重燃希望。

第三節 流行病學

台灣是 B 型肝炎的流行區，成年人口中約五分之一為慢性肝炎帶原者，約佔三百萬人口〔33,34〕。此外 C 型肝炎在台灣地區亦十分常見，它的盛行率在都會區的正常成人約佔 1% 左右〔35,36〕，但在較偏遠地區則盛行率超過 10%，而且仍在蔓延中〔37,38〕。因此，肝硬化及其併發症始終保持在我國十大死亡原因的榜單之上〔39〕。而根據衛生署西元 2001 年的統計，肝癌佔台灣地區男性癌症死亡率之第一位，女性則佔第三位，而國人十大死亡原因以惡性腫瘤為榜首；慢性肝疾病及肝硬化則佔十大死亡原因第六位。又根據統計，肝硬化合併腹水的患者中每年約有 8% 可發生肝腎症候群〔40〕，因此肝腎症候群是國內肝病醫學界一個並不罕見而又難以處理的狀況。

第四節 臨床表徵

肝腎症候群的臨床表徵可分三大方面：(1) 肝衰竭；(2) 全身循環異常；及(3) 腎衰竭。

在肝衰竭方面，所有肝腎症候群的患者都有腹水，而且通常是非常大量，並且呈現其它門脈高壓的臨床特徵。至於黃疸或肝腦病變的程度，則在患者之間有極大的差異。在發生肝腎症候群之前，病人可能曾遭遇一些會令有效血液容積下降的情況，如大量放出腹水、使用大量利尿劑來治療腹水、併發自發性細菌性腹膜炎（spontaneous bacterial peritonitis, SBP），或消化道出血等。這些情況到底是誘發肝腎症候群的因素抑或只是患者因肝衰竭合併大量腹水所引起的伴隨狀況卻是難以定論。在全身循環異常方面，肝腎症候群的患者常有高的心輸出量（cardiac output）〔41,42〕、低的動脈壓（患者平均動脈壓在 60 至 80 mmHg 之間）〔43〕和全身血管阻力（systemic vascular resistance）減少，這會造成血管收縮系統（如：RAAS 和交感神經系統）的活性。另外在腎血管方面會增加腎血管的阻力，最近更發現在上肢和下肢血管及腦循環方面也會增加血管阻力〔44,45〕。因此大多數患者的血壓都會稍為偏低，到了末期更會發生顯著的血壓下降。在腎衰竭方面，肝腎症候群的患者常合併鈉和水份在身體內堆積，形成腹水、水腫和稀釋性低血鈉血症（dilutional hyponatremia）。患者腎

功能惡化的速度可以非常快速，有些病人原先的腎功能本在正常範圍以內，卻會在數天內急速惡化。患者的預後甚差，存活時間常在數週以內，這些病患被歸類為第一型肝腎症候群〔10〕。一些在非肝病引起的急性腎衰竭常見到的情況，如：嚴重高血鉀血症，嚴重代謝性酸中毒及肺水腫等，在第一型肝腎症候群的患者是較少見的。直至10年以前，醫界仍以為只要發生肝腎症候群，病人大多快速死亡。若能僥倖存活者，便要懷疑病人的腎功能衰竭並非由於肝腎症候群所致，因為認為肝腎症候群之存活者是非常罕見的，甚至值得作病例報告〔46〕。然而在近幾年來陸續有報告提出有些肝腎症候群的患者其腎功能的惡化速度較為緩慢，存活時間可達數個月以上，這種情況被歸類為第二型肝腎症候群（表1）。

病患在臨床上除了表現出少尿性腎衰竭之外，最大特色是在尿液檢查的特徵。患者尿液中的鈉含量甚低而腎仍具有某一程度之濃縮功能，在尿液生化學檢查與血容積過低（hypovolemia）所造成的腎前氮血症（prerenal azotemia）不易區分（表2）。唯一不同者是對於治療的反應：腎前氮血症患者在給予體液的補充之後，腎功能可獲得改善，而肝腎症候群者則不會改善。

第五節 發病原理 (pathogenesis)

有關肝腎症候群的發病原理至今仍未完全明瞭，但基於下列三個理由，研究者皆認為肝腎症候群是屬於功能性的腎衰竭，在腎絲球或腎小管處並無病灶或損傷：(1) 肝腎症候群患者的腎臟組織學檢查完全正常；(2) 若將肝腎症候群患者的腎臟移植至沒有罹患肝病的腎衰竭病人身上，腎臟即可發揮功能〔 47 〕；(3) 肝腎症候群患者接受肝臟移植成功後，其腎功能可逐漸恢復正常〔 48 〕。在目前，一般以為肝腎症候群與門脈高壓造成之周邊動脈血管擴張甚有關聯〔 27 〕。

1. 周邊動脈血管擴張學說〔 4 〕

肝硬化的併發症，包括消化道靜脈曲張出血、肝腦病變、腹水、肝腎症候群及肝肺症候群等，除了與肝細胞數目不足導致功能衰竭有關外，另一重要的機制就是門脈壓力上升。而門脈高壓引發上述的併發症，則是透過周邊動脈血管擴張所引發的連鎖效應而來。

周邊動脈血管擴張學說是敘述肝硬化發生之後，因門脈高壓導致側枝循環，原先該由肝臟代謝的物質自側枝循環流去而沒有進入肝臟，因而在體循環的血液中濃度上升，這些物質可直接或間接地引起周邊血管擴張，導致有效血容積下降。因此，在血流動力學上出現兩個現象：(1) 血壓下降；(2) 周邊血管阻力下降。

為要因應這些變化所帶來的負面效應，身體便會做出代償反應，其中包括：(1) 增加交感神經系統活性—在心臟的效應是增加心輸出率，而在皮膚及內臟之血管則會收縮。(2) RAAS 活性增加，將水分和鈉儲留體內，以補充身體的有效血容積。但由於體內的水分和鈉的總量增加，便造成腹水更加嚴重〔16,49,50〕。

2. 在腎臟引起的效應

由於周邊動脈血管擴張，導致全身血流動力學的連串變化，每一個環節都可能對腎臟造成影響：

- a. 血壓下降：由於平均動脈壓下降，腎的灌注壓也跟著下降，造成腎血流降低。
- b. 交感神經活性增加：會引起腎臟血流及腎絲球率過濾降低。阻斷腎臟交感神經系統，則可獲得改善〔51〕。
- c. RAAS 活性增強：除了因 aldosterone 引發留水留鈉的效應外，具有強力血管收縮功能的 angiotensin II 會造成腎臟血管的收縮，使腎血流量銳減。

3. 伴隨狀況對腎臟的影響

- a. 從周邊動脈血管擴張理論可知，門脈高壓可造成水份和鈉堆積於體內，因而引發惡性循環，門脈壓力更高，可導致消化道靜脈曲張出血，情況大多嚴重，常造成血壓下降，腎臟灌

流降低而致腎臟受損。

- b. 由於腹水的積聚，病人常會接受利尿劑或大量放水治療，可導致腎臟受損。
- c. 伴有大量腹水的肝硬化患者，較一般人容易發生菌血症或自發性細菌性腹膜炎，常需使用 aminoglycosides 等抗生素，可能導致腎功能受損。

4. 腎臟本身的代償作用

由於上述的各種狀況，重度肝衰竭或末期肝硬化的患者，其腎臟經常處於容易受損的狀況。臨床上發生肝腎症候群的患者絕大多數伴隨有嚴重的腹水；反之，有嚴重腹水的肝病患者卻不一定有腎功能障礙。由此可以推斷，患有重度肝病及伴隨大量腹水的患者，其腎臟雖處於危機四伏的環境，但若有充分的代償機制來避免腎臟血流及腎絲球過濾率的減少，便不會出現腎功能惡化的情形。但若此代償機制失效，則因腎臟血管過度收縮而終至發生肝腎症候群。

這些代償機制包括：

- a. 前列腺素（prostaglandins）：代償不良的肝硬化患者中，腎功能正常者其腎臟產生之前列腺素增加〔21,22,52〕。但在發生肝腎症候群的患者，其尿中前列腺素 E2 和 prostacyclin

的代謝物 6-oxo-PGF1 α 均減少〔 53,54 〕。此外，使用非類固醇抗發炎藥（non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs）可能導致伴有大量腹水的肝硬化病人出現腎功能衰竭〔 55 〕。

- b. Kallikrein-kinin 系統：腎臟產生 kallikrein 是防範肝腎症候群發生的代償機制之一，若 kallikrein 產生不足，便可能導致腎功能的衰竭〔 23 〕。

5. 參與肝硬化患者腎灌流調節的其他重要因子

- a. NO：在 1990 年代 NO 被視為引發肝硬化患者循環異常的重要因素〔 28,29,56 〕。它會引起內臟循環之動脈血管擴張，但卻在肌肉、皮膚、腎臟及腦部呈現血管收縮〔 44,57-59 〕。肝硬化患者內臟血管內皮細胞之 NO 合成？（nitric oxide synthase, NOS）活性增加，因而產生較多的 NO〔 60 〕。對正常動物和人類短時間地抑制 NOS 活性會引起腎血管收縮和腎血流減少〔 61,62 〕；但在肝硬化合併腹水的老鼠，抑制 NOS 的活性並不會影響腎血流和腎功能〔 63,64 〕。這是由於肝硬化老鼠的 NOS 受抑制時腎臟會產生較多的 prostacyclin 作為代償；若同時抑制 NO 及 prostacyclin 則會令腎臟血流明顯下降〔 63 〕。由此可知，在發生肝硬化時，

身體的腎臟血流係由 prostacyclin 及 NO 來合作維持。

研究顯示，nitrite 在門脈高壓老鼠腎絲球的合成增加〔 65 〕，在肝臟患者尤其合併腹水者的尿中 nitrate 的分泌也上升〔 66 〕。並有證據指出肝硬化合併腹水的病人腎臟微循環（microcirculation）的 NO 是不敏感的〔 28 〕。對於肝硬化合併腹水的患者，注射一氧化氮的類似物 L-arginine 會引起 natriuresis，並且會增加尿液中的 nitrate 及 nitrite〔 67 〕。

b. Natriuretic peptides：肝硬化患者在腎功能仍正常時，血中 natriuretic peptides 濃度上升〔 68 〕。在動物實驗中，正常老鼠的 natriuretic peptides 受體（receptor）若被阻斷，其腎臟血流將會減少；而此種情況在肝硬化合併腹水的老鼠則更為嚴重〔 69 〕。若使用 acetylcysteine 使 natriuretic peptides 增加，則可使肝腎症候群患者腎血流增加而腎功能改善〔 70 〕。

c. Endothelin-1：曾有研究報告指出 endothelin 與肝硬化及肝腎症候群有關〔 71,72 〕，然而，endothelin 卻與這些病患腎功能惡化並無關聯〔 73 〕。使用經頸肝內門脈全身分流（transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS）治療後，腎功能改善與 endothelin 也沒有相關性〔 74 〕。

第六節 診斷

肝腎症候群並無特異性的診斷方法 (specific diagnostic tests), 其診斷的標準如表 3 所示 (4)。依據診斷標準, 患者除罹患急性或慢性肝病並導致嚴重肝衰竭 (常伴隨大量腹水) 和門脈高壓外, 還須符合下列各項 : (1) 腎絲球濾過率下降、血肌酸酐值大於 1.5 mg/dl 或在沒有利尿劑的治療作用下 24 小時肌酸酐清除率小於 40 ml/min; (2) 必須排除其它引起腎衰竭的原因, 如: 休克、細菌性感染、大量體液流失、最近使用腎毒性藥物 (如非類固醇抗發炎藥或 aminoglycosides)。 (3) 即使給予大量輸液或血漿製劑注射亦無法改善腎功能。 (4) 每天排泄的尿蛋白小於 500 毫克, 且沒有阻塞性腎病變或間質性腎疾病。但必須注意的是, 由於末期肝硬化患者常伴隨營養不良, 全身的肉質顯著減少, 故血中肌酸酐濃度在腎功能正常時便低於常人。因此, 若以血清肌酸酐濃度來作為腎功能的指標, 常會低估腎功能惡化的程度。

以上是診斷的主要條件, 必須全部符合。此外, 還有一些附加條件, 雖然在診斷上不需完全符合, 但可加強診斷的支持度。附加條件包括 : (1) 每天尿量小於 500 毫升 ; (2) 尿中鈉含量小於 10 meq/l ; (3) 尿中滲透壓大於血漿中滲透壓 ; (4) 每一高倍鏡視野下尿中紅血球數小於 50 ; (5) 血漿中鈉的濃度小於 130 meq/l。

第七節 治療

在 1990 年代中期以前，醫學界均認為肝腎症候群是一種預後極差且無法以藥物來治癒的「不可逆」情況。過去數十年來曾經被嘗試使用的藥物包括：dopamine〔75〕、前列腺素〔76,77〕、misoprostol〔77〕、norepinephrine〔78〕、metaraminol〔79〕，以及 fenoldopan、saralasin、phentolamine、dazoxiban 和 ocatpressin 等〔80〕血管活性藥物，但均無法顯著或持續地改善患者的腎功能。故一般認為肝臟移植是肝腎症候群最有效的治療方式〔48,81〕。然而，由於肝腎症候群患者接受肝臟移植的併發症較多而存活較低〔82,83〕，並不能讓人滿意；加上對肝腎症候群的發病原理有更深入的了解而令研究者對藥物治療的發展較具信心，故近年來醫學界對於肝腎症候群的處理又再燃起新的希望，因此不斷地嘗試用內科治療方式來改善肝腎症候群病患的腎功能，使病患的肝臟移植的成功率較高或是使病患等待較適宜的肝臟來移植。

目前對於肝腎症候群的治療可分為四類：（1）藥物治療、（2）TIPS、（3）分子吸附劑再循環系統（molecular adsorbent recirculating system, MARS）（4）肝臟移植。（圖 1）

1. 藥物治療

基於周邊動脈血管擴張學說，肝腎症候群的起源是因門脈高

壓導致內臟血管擴張而造成全身有效血容積不足，故補充血容積再配合血管收縮劑（ volume expansion and vasoconstrictors ）便成了目前對肝腎症候群藥物治療的主流，曾被使用的藥物包括 vasopressin、ornipressin、terlipressin 及 octreotide 等，其療效及副作用分述如下：

a. Ornipressin

Ornipressin 為 vasopressin-1 receptor agonist，是最早被用作治療肝腎症候群的腸繫膜血管收縮劑〔30-32,75,84〕，通常合併血漿容積擴張劑（如 albumin）來使用。Ornipressin 能有效地抑制 RAAS 和交感神經系統，長時間注射雖能改善腎血流量和腎功能，但是由於有血管缺血的副作用（包括內臟缺血及致命性的心律不整）而限制了它的臨床使用〔75,84〕。

b. Terlipressin

Terlipressin 也是 vasopressin-1 receptor agonist，短期的治療即能增加肌酸肝的廓清率和增加每日之尿排出量〔85〕，經過 5 至 15 天治療之後，RAAS 的活性也被抑制，而且病人沒有血管缺血的副作用〔86,87〕，部分患者在停藥後沒有復發〔87〕，因此認為 terlipressin 的安全性比 ornipressin 好。在 2001 年，Ginés 等人〔88〕研究發現使用 terlipressin 來治療肝腎症候

群必須配合白蛋白的補充才能發揮效果。

c. Vasopressin

由於 terlipressin 及 ornipressin 均具有療效，故理論上以 vasopressin 來治療肝腎症候群也應有效。但從使用 terlipressin 及 vasopressin 來治療食道及胃靜脈曲張的經驗，vasopressin 之安全性及方便性均比不上 terlipressin〔89-91〕，故目前僅有以低劑量及短療程的臨床試驗，顯示治療後病人尿液排出有明顯改善〔92〕。

d. Octreotide

Octreotide 為長效型的 somatostatin 衍生物，它作用在 somatostatin receptor 1 (SSTR1) 和 SSTR4，使血管平滑肌收縮〔93,94〕。由於它可選擇性地使腸繫膜血管收縮，因此能降低門脈壓，使血液回流至全身血管中。單獨使用 octreotide 來治療肝腎症候群，能令肌酸酐和肌酸酐廓清率皆有改善，但是停藥後肝腎症候群容易得復發〔95〕。若以 octreotide 合併 midodrine（一種 α -adrenergic agonist）和白蛋白來治療，則較 dopamine 合併白蛋白更能明顯地增加患者的腎血流量和腎絲球濾過率、降低 RAAS 的活性，而且沒有血管缺血的副作用〔96〕。

從上述研究可推斷：(1) 合併使用靜脈注射白蛋白和血管收

縮劑能使第一型肝腎症候群情況逆轉；(2) 但單獨使用任何一種均無效；(3) ornipressin 會併發缺血性併發症；(4) 這些治療方法可增進存活率及使較多的病人能等到肝臟移植〔3〕。

2. TIPS

由於門脈高壓被認為是肝腎症候群的起始步驟，以分流方法降低門脈壓力來作為治療肝腎症候群是一個合理的構思。雖然曾經有些病例報告敘述有病人在接受分流手術之後其肝腎症候群得到改善〔97,98〕，但肝腎症候群患者大多數無法承受這些重大的手術。因此，TIPS 被引用至臨床治療之後，便受到評估是否適合用來治療肝腎症候群。

當 TIPS 成功地置入之後，除了可以降低門脈壓，並且可以改善病人的腎功能、〔74,99-103〕，但約有近半的患者產生肝腦病變或原有的肝腦病變呈現惡化。雖然初步的研究顯示 TIPS 與藥物治療均可改善肝腎症候群，但至於何者較優及如何選擇病患，則仍有待進一步的研究。

3. 分子吸附劑再循環系統

MARS 是一種特殊的透析方法，利用含有白蛋白的透析液選擇性地移除與白蛋白結合的物質，包括許多毒素及腫瘤壞死因子 (tumor necrosis factors, TNF) 和第六間白質 (interleukin 6, IL-6)

等細胞激素（cytokines）〔104,105〕。傳統的透析對肝腎症候群並無顯著效益，而接受有 MARS 相輔的透析者除了血清膽紅素下降外，腎功能及存活時間均獲改善〔106〕。然而，由於 MARS 耗費甚高且效果短暫，目前僅考慮作為等候肝臟移植的橋樑及仍規範於臨床試驗中使用。

4. 肝臟移植

肝臟移植仍是肝腎症候群的首選療法〔81,107-110〕。在移植手術完成之後，患者的腎功能會更為惡化，其中約有三分之一需要透析治療。肝腎症候群患者在肝臟移植之後會較沒有肝腎症候群的患者有較高之術後死亡率，但在情況穩定之後其長期存活率則不差，三年存活率可達 60%〔81,107-110〕。但由於第一型肝腎症候群患者常在兩週內死亡，能等到捐贈的肝臟機會甚微，因此，仍必須研發其他有效的治療來延長這類病人的生命，使能有較大的機會接受肝臟移植。

第八節 本研究所探討之假說

從過往研究所得的結論包括：

- (1) 第一型肝腎症候群患者常在兩週內死亡，能等到捐贈的肝臟機會甚微，因此，有效的藥物療法仍亟待研發。
- (2) 合併使用靜脈注射白蛋白和血管收縮劑是目前已知最能使第一型肝腎症候群情況逆轉之搭配。但單獨使用任何一種均無效。
- (3) 如 ornipressin 及 vasopressin 會併發缺血性併發症，選擇用藥時必須考慮安全性。
- (4) 這些治療方法似乎可以增進存活率及使較多的病人能等到肝臟移植，但目前的藥物搭配仍未達理想。

基於上述論點，我們有下列兩個假設：

- (1) 最佳的藥物搭配組合除了包括一種安全而有效的內臟血管收縮劑及配合白蛋白的補充之外，還應加上另一種作用位置不同的藥物（圖 1）。
- (2) 兩類藥物並非必須同時給予，應按照其作用機制來考量用藥的時機。

第九節 研究目的

- (1) 研發對第一型肝腎症候群更有效的藥物治療(使用 octreotide 及低劑量 dopamine)。

第二章 研究方法

第一節 研究設計

本研究是採前瞻性隨機控制研究。

第二節 材料

1. 病人

自 2000 年 7 月至 2002 年 3 月間在中國醫藥學院附設醫院住院的肝硬化病患如併發第一型肝腎症候群者都列為研究對象。肝硬化的診斷主要是根據臨床症狀、實驗室數據、腹部超音波或電腦斷層，第一型肝腎症候群的診斷則如前所述（表 3）〔4〕。患者如有下列情形，則排除在本研究之外：

- 甲、患者最近有腸胃道出血，肝腦病變，感染等併發症。
- 乙、發現肝癌或其它器官之惡性腫瘤。
- 丙、出現嚴重心衰竭，非常難控制的糖尿病或其它非常嚴重的全身性疾病。
- 丁、不願配合本研究流程的患者。
- 戊、患者有休克，大量體液流失，最近使用腎毒性藥物治療。

2. 藥物

除了給予白蛋白的補充外，用作治療的藥物包括：

- 甲、Octreotide（諾華、巴塞爾、瑞士）
- 乙、Dopamine（Orion、Espoo、芬蘭）

第三節 方法

對於符合條件的患者，先予病人或家屬解釋本研究的醫療過程，待獲得同意並簽署同意書後以隨機分配方式分為四組，在治療前 5 天停止利尿劑的使用，然後接受不同的治療：

第一組：先以 dopamine 2-4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 持續注射 5 天，後以 octreotide 100 μg 注射後，25 $\mu\text{g}/\text{hr}$ 持續注射 5 天，這 10 天中每天注射 20% 白蛋白 50 至 100 毫升。

第二組：先以同上劑量 octreotide 注射 5 天，再以 dopamine 注射 5 天，這 10 天中每天也注射同劑量的白蛋白。

第三組：以 dopamine 2-4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 持續注射 10 天。

第四組：不注射 octreotide 或 dopamine，觀察 10 天

四組病人均於治療前後抽血檢查肝功能和腎功能，包括氨基丙酸胺基轉移酵素（alanine aminotransferase, ALT）、天門冬酸胺基轉移酵素（aspartate aminotransferase, AST）、膽紅素（bilirubin）、凝血酵素原時間（prothrombin time, PT）、白蛋白（albumin）和氨（ammonia）；以及血尿素氮（blood urea nitrogen, BUN）、肌酸酐（creatinine, Cr）和肌酸酐清除率等。並且計算病人的每日尿液總量。第一、二組加抽血液測定血漿腎素活性（plasma renin activity, PRA）、皮質醛酮（aldosterone）、抗利尿賀爾蒙（anti-diuretic hormone, ADH）濃度，

並留 24 小時尿液來測算尿鈉含量。

在治療期間的追蹤包括：每 6 小時測量病人血壓、心跳；每天計算病人尿液總量；每天測量病人體重並記錄病人的副作用，第 5 天和第 10 天抽血追蹤病人的肝功能和腎功能。在治療期間，鹽份和水份的攝取均予嚴格限制（水每天 \leq 1 公升，鈉 \leq 40 meq/天），若需要腹水釋放，則每天以小於 5 公升為原則，且每釋放 1 公升腹水，必需注射 5 公克白蛋白。

PRA、aldosterone 及 ADH 血中濃度的偵測係以放射免疫分析法（radioimmunoassay, RIA）測量。其中 PRA、ADH 之檢體收集方式為：抽血（PRA 3 ml，ADH 10 ml）置入 EDTA 管在 4℃ 保存，後用 3000xg 離心 15 分鐘，取 plasma。Aldosterone 之檢體收集方式為：抽血 3 ml 置入 SST Gel 管，在室溫下用 3000xg 離心 15 分鐘，取 serum。

測 aldosterone 的試劑為 SPAC-S Aldosterone Kit (Daichii, 日本)

測 PRA 的試劑為 plasma renin activity RIA Kit (Dia Sorin, 日本)

測 ADH 的試劑為 ADH RIA Kit (Dia Sorin, 日本)

第四節 統計分析

1. t 檢定 (Student's t test) : 檢定兩組間連續數據的差異。
2. 配對 t 檢定 (Paired t test) : 檢定同一組別在治療過程中連續數據的變化。
3. Kruskal-Wallis ANOVA : 檢定各組間連續數據的差異。
4. Student-Newman-Keuls method: 各組間以 ANOVA 檢定呈 p 值 < 0.05 時採用為組與組間相互多次比較。
5. p 值 < 0.05 視為具有統計學的意義 , 連續數據以 mean \pm SD 來表示。

第三章 研究結果

一、病人的基本資料及狀況

共有 24 名患者符合本研究的納入標準並同意接受治療，經隨機分配每組個案各為 6 人（表 4）。其中 21 名為男性，3 名為女性；平均年齡為 50.0 至 55.0 歲（從 36 歲至 69 歲），4 組之間並無差異。肝硬化的成因中 12 名為 B 型肝炎，5 名為 C 型肝炎，7 名為酒精性肝炎，在 4 組中肝硬化的原因沒有明顯的差別。住院時 4 組的肝功能（ALT、AST、白蛋白、膽紅素、凝血酵素原時間）及腎功能（血尿素氮，肌酸酐）均沒有明顯差異（表 4）。

二、腎功能之變化

四組接受不同治療的患者其腎功能變化如表 5 所示。血尿素氮濃度在第一，二組均有顯著下降而第三、四組則均有惡化。但第一、二組血尿素氮濃度之改善程度並未達到明顯的不同。但在肌酸酐方面，同樣是在第一，二組均有顯著下降而第三、四組則均有惡化，與血尿素氮不同的是第二組肌酸酐之下降程度顯著地超過第一組（ $p < 0.05$ ）。雖然第一、二組病患在接受治療後腎功能皆有改善，但無論是血尿素氮或肌酸酐，其顯著改善的時刻都是出現在使用 octreotide 的時候。如第一組在前 5 天接受 dopamine 治療，在第 5 天

之血尿素氮濃度、肌酸酐濃度和肌酸酐清除率等均與治療前並無顯著差異，直至使用 octreotide 5 天之後，此 3 項腎功能檢查才明顯地進步（圖 2 - 4）。第二組患者在前 5 天使用 octreotide，在第 5 天之血尿素氮濃度、肌酸酐濃度和肌酸酐清除率均較治療前呈現顯著改善，在第 6 至 10 日使用 dopamine，則各項腎功能指標呈現繼續進步的趨勢（圖 2 - 4）。

雖然第一組患者在前 5 日使用 dopamine 時各項腎功能指標並未進步，但患者的排尿量與尿鈉排泄量均已顯著上升；而無論在第一或第二組，這兩項指標的改善程度在使用 octreotide 時尤為顯著（圖 5、6）。

三、相關激素的變化

無論是 PRA、皮質醛酮或 ADH，其中的變化與腎功能的變化相似：如第一組在前 5 天接受 dopamine 治療，在第 5 天之 PRA、皮質醛酮和 ADH 均與治療前並無顯著差異，直至使用 octreotide 5 天之後，此 3 項檢查才明顯地進步（圖 7 - 9）。第二組患者在前 5 天使用 octreotide，在第 5 天之 PRA、皮質醛酮和 ADH 均較治療前呈現顯著改善，在第 6 至 10 日使用 dopamine，則各項指標呈現繼續進步的趨勢（圖 7 - 9）。

四、預後

在治療期間沒有一人發生任何不良副作用和併發症。雖然 4 組患者的住院平均天數沒有明顯差異(表 5),但 30 天存活率則並不相同：第一組有 6 位 (100%)、第二組 5 位 (83%)、第三組 4 位 (67%)、第 4 組 2 位(33%)。而存活大於 6 個月以上者，第一組有 3 位(50%)、第二組 3 位 (50%)、第三組 1 位 (17%)、第 4 組 0 位。

第四章 討論

依據周邊動脈血管擴張學說〔4〕及過去幾年來以內臟血管收縮劑治療肝腎症候群的療效〔31-33,81-86,90,93,94〕，本研究的假設是（1）肝腎症候群的理想藥物治療應包括血液容積的補充（靜脈注射白蛋白）加上兩種作用機制不同的藥物治療。（2）藥物給予的時間並非一定要同時給予，可依其作用機制不同而在不同時機給藥。

接受治療的四組病人之中以第二組療效最為顯著，他們是先接受 5 天的 octreotide 然後再接著接受 5 天的 dopamine。在注射 octreotide 期間無論是腎功能（血尿素氮、肌酸酐及肌酸酐清除率）、尿量及尿鈉排泄量，以及相關的激素（PRA、aldosterone 及 ADH）均有顯著的改善，顯見 octreotide 對肝腎症候群是具有療效的。在隨後的 5 天，給予低劑量的 dopamine，結果顯示病患的腎功能等繼續獲得改善，可見肝腎症候群患者在接受門靜脈減壓之後接著使用增加腎臟血流的藥物，後者仍能發揮治療的效果。而相對地，第一組患者在前 5 天接受 dopamine 及第三組病患連續 10 天使用 dopamine 的期間，均未見腎功能獲得明顯的改善，再度證實單獨使用 dopamine 來配合白蛋白的補充，並不能產生實際療效〔71〕。

較為特別的發現，是第一組患者在前 5 天使用 dopamine 時，雖然腎功能並沒有改善，但亦未有顯著惡化，在第 6 至 10 天使用

octreotide 後腎功能即有明顯好轉的現象，而且預後並不比第二組差，顯示當肝腎症候群發病之初，使用低劑量 dopamine 仍具有短暫保護腎臟的效用，待加上或改用內臟血管收縮劑時情況便得到改善。但發生肝腎症候群至開始使用內臟血管收縮劑的時間間格不宜過長，否則在發病 10 天以後腎功能便更益惡化，此時預後便會更差。

此外，另一個顯示 dopamine 具有潛在保護效益的證據是在使用 dopamine 期間病人的尿量及尿鈉排泄量會增加，但這種保護的效益能維持多久仍有待進一步的探討。

本研究的血管收縮劑採用 octreotide 主要是基於安全性的考量。由於 ornipressin 會引起缺血性併發症的機率頗高，已被認為不宜廣泛地使用〔81,82〕；而 vasopressin 具有相同的不良副作用，故亦少被採用。目前報告得最多的是 terlipressin，主要是因其安全性及方便性皆優於 ornipressin 和 vasopressin〔84,85,87-89〕。至於另一種到近年才被用作治療消化道靜脈曲張出血的藥物 octreotide，目前全世界對其使用於治療肝腎症候群的經驗十分有限，而且並未有比較其與 terlipressin 對肝腎症候群治療的效益及副作用的研究報告。但基於使用 octreotide 及 terlipressin 來治療消化道靜脈曲張出血的經驗，octreotide 的安全性優於 terlipressin，而且價格比較便宜，因此我們採用 octreotide〔111,112〕。而從本研究的結果顯示，octreotide 的安全

性甚高，受試患者中並無一人發生血管缺血的副作用。

雖然在過去的研究顯示，單獨使用 dopamine 並不能扭轉肝腎症候群患者的預後〔71〕，但低劑量的 dopamine 能增加腎臟的血流卻是不爭的事實〔113-115〕。本研究採用 dopamine 作為輔助藥物，發現在使用血管收縮劑（octreotide）5 天之後，在門脈高壓下降及腎功能漸漸改善的時候換用 dopamine 繼續使用 5 天，竟能令腎功能持續地進步，前後用藥共 10 天，大多數病患的病情都能逆轉回來。至於可否採用其他能改善腎臟血流的藥物來取代 dopamine 以期產生相同或更佳的效果，則有待進一步的探討。

就以往的經驗顯示，無論是採用任何一種血管收縮劑，少於 5 天的治療只能令肝臟症候群患者的情況暫為的改善，不久即會再度惡化〔81,93〕。故一般建議用藥起碼要超過 5 天，甚至用到 15 天。然而，上述提及曾用來治療肝腎症候群的血管收縮劑均非常昂貴；而且，大多有缺血性的併發症，若使用 10 天或更久，則除了醫療費用大增之外，亦可能增加副作用的機會。因此，若從本研究的結果推論，使用 octreotide 10 天甚有可能發揮與第二組用藥同樣的療效，但在醫療花費及副作用的考量下似乎並不值得推薦。

此外，還有一種用藥在搭配沒有在本研究中採用，就是在最初開始治療的 5 天即合併使用 octreotide 及 dopamine。此種合併用藥的可

能優點有兩個：(1) 療效更快出現，便可減少病人住院的天數；(2) 療效更加顯著，增進病人的預後。但從本研究的結果顯示，雖然四組患者的預後不同，但住院天數相近，正反映出發生肝腎症候群的病患，除了腎功能衰竭之外，還有許多與肝衰竭相關的情況需要照顧，除了死亡病例以外，大多數不會在短期內出院。因此，合併使用 octreotide 和 dopamine 恐怕不容易達成減少住院天數的目標。而在第一和第二組病人的預後來看，以這兩種組合治療的效果已經很好，故同時使用 octreotide 及 dopamine 似難有更佳的結果。然而，本研究當初設計時並沒有採用同時使用 octreotide 及 dopamine 的主要理由是希望能更明確地釐清兩種藥物各自的治療效益，故會在第一和第二組分開用藥的時間。當然，如果加入第五組來採用同時合併治療將會有更確實的數據支持我們上述的論點，但由於在設計本研究時已考量到病患的收納不容易，若分為 5 組則可能無法在預訂期間內完成計畫，故仍只分為四組。在未來的研究中我們將會把此一議題加以進一步的評估。雖然本研究的結果能清楚地呈現出 octreotide 及 dopamine 的療效，但因個案數目仍嫌偏低，故必須有進一步較大規模的研究來確認及推廣本研究的及對肝腎症候群的致病機制。

本研究的結論為：(1) 以 octreotide 配合白蛋白的補充及繼之以 dopamine 來治療第一型肝腎症候群是一個安全而有效的療法；(2)

藥物治療 10 天以後可扭轉肝腎症候群的進展;(3)單獨使用 dopamine 治療不能改善患者的腎功能，但可短暫性地增加尿量及尿鈉排泄量；
(4) 進一步的研究仍有必要。

表 1. 肝腎症候群兩個臨床類型的特色

第一型肝腎症候群

腎功能快速惡化

兩星期內血漿肌酸酐升至 2.5 mg/dl 以上或 24 小時肌酸酐廓清

率小於 20 ml/min

存活時間約數週

第二型肝腎症候群

腎功能慢慢惡化

存活時間約數個月

表 2. 肝腎症候群，腎前氮血症，急性腎衰竭在尿液生化學及常規檢查上的異同

	肝腎症候群	腎前氮血症	急性腎衰竭
尿鈉濃度(meq/l)	<10	<10	>30
尿/血漿肌酸酐比例	>30 : 1	>30 : 1	<20 : 1
尿液滲透度	比血漿滲透度至少超過 100 mOsm	比血漿滲透度至少超過 100 mOsm	與血漿滲透度相同
尿液沈澱物	正常	無顯著異常	有細胞柱及壞死物

表 3. 肝腎症候群的診斷標準[4]*

主要條件

低的腎絲球濾過率，血漿中肌酸肝大於 1.5 mg/dl 或 24 小時肌酸酐清除率小於 40 ml/min

沒有休克，細菌性感染，大量體液流失，最近使用腎毒性的藥物
停用利尿劑和血漿製劑注射 1.5 公升後，腎功能沒有改善（肌酸酐沒有小於 1.5 mg/dl 或 24 小時肌酸酐清除率沒有大於 40 ml/min）

蛋白尿小於 500 毫克/天，且沒有阻塞性腎病變或間質性腎疾病

附加條件

每天尿量小於 500 毫升

尿中鈉含量小於 10 meq/l

尿中滲透壓大於血漿中滲透壓

每一高倍鏡視野下尿中紅血球數小於 50

血漿中鈉的濃度小於 130 meq/l

*主要條件必須全部符合，附加條件在診斷上不需要符合但可加強診斷支持度

表 4. 四組接受不同治療之肝腎症候群患者的基本資料

項目	第一組 (n=6)	第二組 (n=6)	第三組 (n=6)	第四組 (n=6)	p 值
年齡	55.0 ± 12.4	50.7 ± 12.3	50.0 ± 8.4	51.7 ± 9.3	N.S.
性別 (男/女)	5 / 1	6 / 0	5 / 1	5 / 1	
肝硬化病因					
B 型肝炎	3	3	3	3	
C 型肝炎	2	1	1	1	
酒精性肝病	1	2	2	2	
住院時之肝功能					
白蛋白 (g/dL)	2.4 ± 0.1	2.4 ± 0.3	2.3 ± 0.3	2.3 ± 0.2	N.S.
膽紅素 (mg/dL)	12.8 ± 3.1	13.9 ± 6.0	11.6 ± 3.8	13.3 ± 3.4	N.S.
凝血酵素原時間 (秒)	20.5 ± 1.5	21.2 ± 2.9	18.4 ± 0.9	18.7 ± 2.1	N.S.
ALT (U/L)	60.4 ± 18.4	48.8 ± 17.0	53.8 ± 17.9	61.2 ± 18.7	N.S.
AST (U/L)	57.2 ± 19.5	75.5 ± 30.9	61.3 ± 17.4	57.8 ± 14.3	N.S.
住院時之腎功能					
血尿素氮 (mg/dL)	49.2 ± 9.0	44.8 ± 12.5	40.3 ± 2.9	49.7 ± 5.7	N.S.
肌酸酐 (mg/dL)	3.0 ± 0.3	2.9 ± 0.2	3.1 ± 0.4	3.2 ± 0.3	N.S.

N.S. = 未達具統計意義之差異；ALT = alanine aminotransferase；AST = aspartate aminotransferase。

表 5. 四組接受不同治療之肝腎症候群患者的腎功能變化和預後

項目	第一組 (n=6)	第二組 (n=6)	第三組 (n=6)	第四組 (n=6)	<i>p</i> 值
血尿素氮之變化 (mg/dL)	-12.77	-14.00	12.67 ^{a,b}	11.83 ^{a,b}	0.009
肌酸酐之變化 (mg/dL)	-0.88	-1.30 ^c	1.92 ^{c,d}	2.02 ^{c,d}	< 0.001
住院天數 (日)	18.0 ± 2.4	24.3 ± 12.6	26.2 ± 16.6	20.7 ± 6.6	N.S.
預後 (存/歿)					
30 天	6/0	5/1	4/2	2/4	
6 個月	3/3	3/3	1/5	0/6	

a 與第一組血尿素氮之變化相較 *p* 值<0.05; b 與第二組血尿素氮之變化相較 *p* 值<0.05; c 與第一組肌酸酐之變化相較 *p* 值<0.05; d 與第二組肌酸酐之變化相較 *p* 值<0.05。

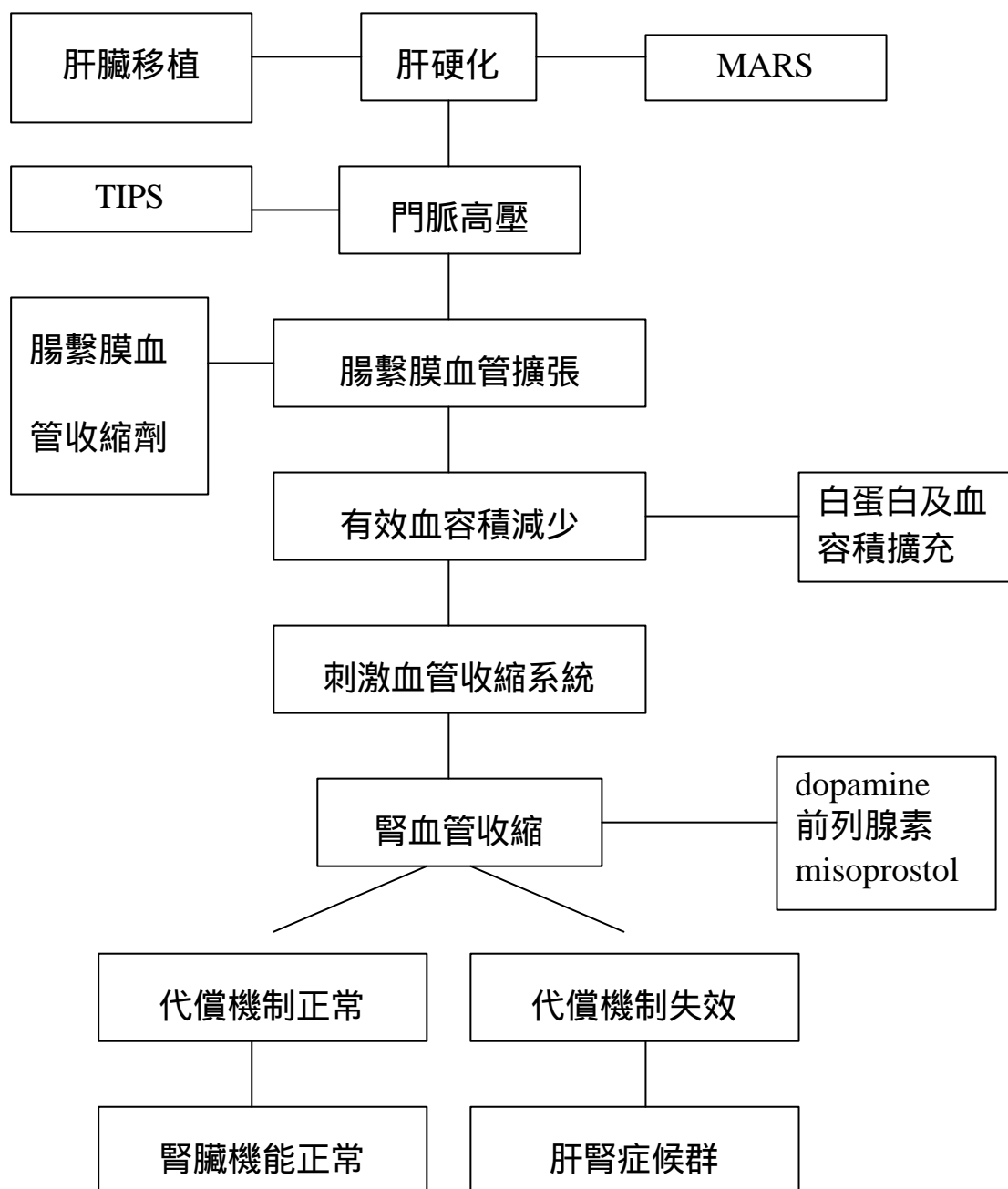


圖 1. 由周邊血管擴張理論所推演出的肝腎症候群病理機轉和它的治療方式。MARS=molecular absorbent recirculating system。



參考文獻

1. Helwing FC, Schutz CB. A liver—kidney syndrome. *Surg Gynecol Obstet* 1932;55:570-80.
2. Conn HO. A rational approach to the hepatorenal syndrome. *Gastroenterology* 1973;65:321-40.
3. Arroyo V, Guevara M, Ginès P. Hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathogenesis and treatment. *Gastroenterology* 2002;122:1658-76.
4. Arroyo V, Ginès P, Gerbes A, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, *et al.* Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996;23:164-76.
5. Arroyo V, Batalleer R. Historical notes on ascites in cirrhosis. In: Arroyo V, Ginès P, Rodes J, Schrier RW, eds. *Ascites and Renal Dysfunction in Liver Disease: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment*. Malden, MA: Blackwell Science, 1999:3-13.
6. Hecker R, Sherlock S. Electrolyte and circulatory changes in terminal liver failure. *Lancet* 1956;2:1221-5.
7. Lancestremere RG, Davidson PL, Earley LE, O' Brien FJ, Papper S. Renal failure in Laennec' s cirrhosis. II. Simultaneous determination of cardiac output and renal hemodynamics. *J Clin Invest* 1962;41:1922-7.
8. Baldus WP, Summerskill WHJ, Hunt JC. The kidney in cirrhosis. II. Disorders in renal function. *Ann Intern Med* 1964;60:366-77.
9. Baldus WP, Summerskill WHJ, Hunt JC, Maher FT. Renal circulation in cirrhosis: observations based on catheterization of renal vein. *J Clin Invest* 1964;43:1090-7.
10. Shear L, Hall WP, Gabuzda GJ. Renal failure in patients with cirrhosis of the liver. II. Factors influencing maximal urinary flow rate. *Am J Med* 1965;39:199-209.
11. Schroeder ER, Shear L, Sancetta SM, Gabuzda GJ. Renal failure in patients with cirrhosis of the liver. Evaluation of intrarenal blood flow by para-aminohippurate extraction and response to angiotensin. *Am J Med* 1967;43:887-96.
12. Epstein M, Berk DP, Hollenberg NK, Adams DF, Chalmers TC, Abrams HL, Merrill JP. Renal failure in the patient with cirrhosis. The role of active vasoconstriction. *Am J Med* 1970;49:175-85.
13. Lieberman FL, Reynolds TB. Plasma volume in cirrhosis of the liver.

- Its relation to portal hypertension, ascites and renal failure. *J Clin Invest* 1967;46:1293-308.
14. LeVeen HH, Christoudias G, Ip M, Luft R, Falk G, Gorsberg S. Peritoneo-venous shunting for ascites. *Ann Surg* 1974;180:580-90.
 15. Schroeder ET, Eich RH, Smulyan H, Gould AB, Gabuzda GJ. Plasma renin levels in hepatic cirrhosis. Relationship to functional renal failure. *Am J Med* 1970;49:186-91.
 16. Arroyo V, planas R, Gaya J, Deulofeu R, Rimola A, Pérez-Ayuso RM, *et al.* Sympathetic nervous activity, renin-angiotensin system and renal excretion of prostaglandin E2 in cirrhosis. Relationship to functional renal failure and sodium and water excretion. *Eur J Clin Invest* 1983;13:271-8.
 17. Ring-Larsen H, Hesse B, Henriksen JH, Christensen NJ. Sympathetic nervous activity and renal and systemic hemodynamics in cirrhosis: plasma norepinephrine concentration, hepatic extraction, and renal release. *Hepatology* 1982;2:304-10.
 18. Bichet DG, Van Putten VJ, Schrier RW. Potential role of increased sympathetic activity in impaired sodium and water excretion in cirrhosis. *N Engl J Med* 1982;307:1552-7.
 19. Zipser RD, Hoefs JC, Speckart PF, Zia PK, Horton R. Prostaglandins: modulators of renal function and pressor resistance in chronic liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;8:895-900.
 20. Rimola A, Ginès P, Arroyo V, Camps J, Pérez-Ayuso RM, Quintero E, *et al.* Urinary excretion of 6-keto-prostaglandin F1-alpha, thromboxane B2 and prostaglandin E2 in cirrhosis with ascites. Relationship to functional renal failure (hepatorenal syndrome). *J Hepatol* 1986;3:111-7.
 21. Pérez-Ayuso RM, Arroyo V, Camps J, Rimola A, Gaya J, Costa J, *et al.* Evidence that renal prostaglandins are involved in renal water metabolism in cirrhosis. *Kidney Int* 1984;26:72-80.
 22. Arroyo V, Ginès P, Rimola A, Gaya J. Renal function abnormalities prostaglandins and effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cirrhosis with ascites. An overview with emphasis on pathogenesis. *Am J Med* 1986;81:104-22.
 23. Pérez-Ayuso RM, Arroyo V, camps J, Rimola A, Costa J, Gaya J, *et al.* Renal kallikrein excretion in cirrhotics with ascites: relationship to renal hemodynamics. *Hepatology* 1984;4:247-52.
 24. Jiménez W, Martinex A, Arroyo V, Bruix J, Rimola A, Gaya J, *et al.*

- Temporal relationship between hyperaldosteronism, sodium retention and ascites formation in rats with experimental cirrhosis. *Hepatology* 1985;5:245-50.
25. Camps J, Sola J, Arroyo V, Pérez-Ayuso RM, Gaya J, Rivera F, Rodés J. Temporal relationship between the impairment of free water excretion and antidiuretic hormone hypersecretion in rats with experimental cirrhosis. *Gastroenterology* 1987;93:498-505.
26. López C, Jiménez W, Arroyo V, Clariá J, Lavilla G, Albert M, *et al.* Temporal relationship between the decrease in arterial pressure and sodium retention in hypertensive rats with carbon tetrachloride induced cirrhosis. *Hepatology* 1991;13:585-9.
27. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodés J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988;8:1151-7.
28. Martin PY, Ginés P, Schrier RW. Role of nitric oxide as mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. *N Engl J Med* 1998;339:533-41.
29. Wiest R, Groszmann RJ. Nitric oxide and portal hypertension: its role in the regulation of intrahepatic and splanchnic vascular resistance. *Semin Liver Dis* 1999;19:411-26.
30. Lenz K, Druml W, Kleinberger G, Hortnagl H, Laggner A, Schneeweiss B, Deutsch E. Enhancement of renal function with ornipressin in a patient with decompensated cirrhosis. *Gut* 1985;26:1385-6.
31. Lenz K, Hortnagl H, Druml W, Grimm G, Laggner A, Schneeweiss B, Kleinberger G. Beneficial effect of 8-ornithine vasopressin on renal dysfunction in decompensated cirrhosis. *Gut* 1989;30:90-6.
32. Lenz K, Hortnagl H, Druml W, Reither H, Schmid R, Schneeweiss B, *et al.* Ornipressin in the treatment of functional renal failure in decompensated liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1991;101:1060-7.
33. Chen DS, Sung JL. Hepatitis B virus infection on Taiwan. *N Engl J Med* 1997;297:668-9.
34. Chen DS, Sung JL. Hepatitis B virus infection and its sequelae in Taiwan. *Gastroenterol Jpn* 1984;19:363-6.
35. Lee SD, Chan CY, Wang YJ, Wu JC, Lai KH, Tsai YT, Lo KJ. Seroepidemiology of hepatitis C virus infection in Taiwan. *Hepatology* 1991;13:830-3.

36. Chen DS, Wang JT, Chen PJ, Wang TH, Sung JL. Hepatitis C virus infection in Taiwan. *Gastroenterol Jpn* 1991;26(suppl 3):164-6.
37. Chang SJ, Chen HC, Ying J, Lu CF, Ko YC. Risk factors of hepatitis C virus infection in a Taiwanese aboriginal community. *Kaohsiung J Med Sci* 1996;12:241-7.
38. Lu SN, Chue PY, Chen IL, Wang JH, Huang JF, Peng CF, et al. Incidence of hepatitis C infection in a hepatitis C endemic township in southern Taiwan. *Kaohsiung J Med Sci* 1997;13:605-8.
39. Lee SD, Lo KJ. Control of hepatitis b virus infection by vaccination : the Taiwan experience. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1998;61:501-6.
40. Ginés A, Escorsell A, Ginés P, Salo J, Jimenez W, Inglada L, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gastroenterology* 1993;105:229-36.
41. Bernardi M, Fornale L, Di Marco C, Trevisani F, Baraldin M, Gasberrini A, De Collibus C. Hyperdynamic circulation of advanced cirrhosis: a re-appraisal based on posture-induced changes in hemodynamic. *J Hepatol* 1995;22:309-18.
42. Groszmann RJ. Hyperdynamic circulation of liver disease 40 years later: pathophysiology and clinical consequences. *Hepatology* 1994;20:1359-63.
43. Albillos A, Colombato LA, Groszmann RJ. Vasodilation and sodium retention in prehepatic portal hypertension. *Gastroenterology* 1992;102:931-5.
44. Maroto A, Ginès P, Arroyo V, Ginès A, Salo J, Claria J, Jimenez W, et al. Brachial and femoral artery blood flow in cirrhosis: relationship to kidney dysfunction. *Hepatology* 1993; 17:788-793.
45. Guevara M, Bru C, Ginès P, Fernandez-Esparrach G, Sort P, Bataller R, Jimenez W. Increased cerebrovascular resistance in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 1998;28:39-44.
46. Goldstein H, Boyle JD. Spontaneously recovery from the hepatorenal syndrome. Report of four cases. *N Engl J Med* 1965; 272:895.
47. Koppel MH, Coburn JN, Mims MM, Goldstein H, Boyle H, Rubini ME. Transplantation of cadaveric kidneys from patients with hepatorenal syndrome. Evidence for the functional nature of renal failure in advanced liver disease. *N Engl J Med* 1969;280:1367-71.
48. Iwatsuki S, Popovtzer MM, Corman JL, Ishikawa M, Putnam CW, Katz FH, Starzl TE. Recovery from hepatorenal syndrome after orthotopic liver transplantation. *N Engl J Med* 1973;289:1155-9.

49. Bosch J, Arroyo V, Betriu A, Mas A Carrilho F, Rivera F, *et al.* Hepatic hemodynamics and the renin-angiotensin aldosterone system in cirrhosis. *Gastroenterology* 1992;102:2114-9.
50. Arroyo V, Bosch J, Mauri M, Viver J, Mas A, Rivera F, Rodès J. Renin, aldosterone and renal hemodynamics in cirrhosis with ascites. *Eur J Clin Invest* 1979;9:69-73.
51. Solis-Herruzo JA, Duran A, Favela G, Castellano G, Madrid JL, Munoz-Yague MT, *et al.* Effects of lumbar sympathetic block on kidney function in cirrhotic patients with hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 1987;5:167-73.
52. Laffi G, La Villa G, Pinzani M, Ciabattini G, Patrignani P, Mannelli M, *et al.* Altered renal and platelet arachidonic acid metabolism in cirrhosis. *Gastroenterology* 1986;90:274-82.
53. Moore K, Ward PS, Taylor GW, Williams R. Systemic and renal production of thromboxane A₂ and prostacyclin in decompensated liver disease and hepatorenal syndrome. *Gastroenterology* 1991; 100:1069-77.
54. Govindarajan S, Nast CC, Smith WL, Koyle MA, Daskalopoulos G, Zipser RD. Immunohistochemical distribution of renal prostaglandin endoperoxidase synthase and prostacyclin synthase: diminished endoperoxidase synthase in the hepatorenal syndrome. *Hepatology* 1987;7:654-9.
55. Boyer T, Zia P, Reynolds TB. Effect of indomethacin and prostaglandin A₁ on renal function and plasma rennin activity in alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1979;77:215-22.
56. Bomzon A, Blendis LM. The nitric oxide hypothesis and the hyperdynamic circulation in cirrhosis. *Hepatology* 1994;20:1343-50.
57. Vorobioff J, Bredfeldt JE, Groszmann RJ. Increased blood flow through the portal system in cirrhotic rats. *Gastroenterology* 1984;87:1120-6.
58. Kotelanski B, Groszmann RJ, Cohn JN. Circulation times in the splanchnic and hepatic beds in alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1972;63:102-11.
59. Fernández-Seara J, Prieto J, Quiroga J, Zozaya JM, Cobos MA, Rodriguez-Eire JL, *et al.* Systemic and regional hemodynamics in patients with liver cirrhosis and ascites with and without functional renal failure. *Gastroenterology* 1989;97:1304-12.
60. Guarner C, Soriano G, Tomas A, Bulbena O, Novella MT, Balanzo J, *et al.* Increased serum nitrite and nitrate levels in patients with cirrhosis: relationship to endotoxemia. *Hepatology* 1993;18:1139-43.
61. Rajj L, Baylis C. Glomerular actions of nitric oxide. *Kidney Int*

- 1995;48:20-32.
62. Bech JN, Nielsen CB, Pedersen EB. Effects of systemic nitric oxide synthesis inhibition on renal plasma flow, glomerular filtration rate, urinary sodium excretion, and vasoactive hormones in healthy humans. *Am J Physiol* 1996;270:F845-51.
 63. Ros J, Claria J, Jimenez W, Bosch-Marce M, Angeli P, Arroyo V, *et al.* Role of nitric oxide and prostacyclin in the control of renal perfusion in experimental cirrhosis. *Hepatology* 1995;22:915- 20.
 64. Atucha NM, Garcia-Estan J, Ramirez MC, Perez MC, Quesada T, Romero JC. Renal effects of nitric oxide synthesis inhibition in cirrhotic rats. *Am J Physiol* 1994;267:R1454-60.
 65. Criado M, Flores O, Ortiz MC, Hidalgo F, Rodriguez-Lopez AM, Eleno N, *et al.* Elevated glomerular and blood mononuclear lymphocyte nitric oxide production in rats with chronic bile duct ligation: role of inducible nitric oxide synthase activation. *Hepatology* 1997;26:268-76.
 66. Campillo B, Bories PN, Benvenuti C, Dupeyron C. Serum and urinary nitrate levels in liver cirrhosis: endotoxemia, renal function and hyperdynamic circulation. *J Hepatol* 1996;24:707-14.
 67. Tajiri K, Miyakawa H, Izumi N, Marumo F, Sato C. Systemic hyoptensoin and diuresis by L-arginine in cirrhotic patients with ascites: role of nitric oxide. *Hepatology* 1995;22:1430-5.
 68. Gülberg V, Moller S, Henriksen JH, Gerbes AL. Increased renal production of C-type natriuretic peptide (CNP) in patients with cirrhosis and functional renal failure. *Gut* 2000;47:852-7.
 69. Angeli P, Jimenez W, Arroyo V, Mackenzie HS, Zhang PL, Claria J, *et al.* Renal effects of natriuretic peptide receptor blockade in cirrhotic rats with ascites. *Hepatology* 1994;20:948-51
 70. Holt S, Goodier D, Marley R, Patch D, Burroughs A, Fernando B, Harry D, Moore K. Improvement in renal function in hepatorenal syndrome with N-acetylcysteine. *Lancet* 1999;353:294-5.
 71. Uchihara M, Izumi N, Sato C, Marumo F. Clinical significance of elevated plasma endothelin concentration in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1992;16:75-99.
 72. Moore K, Wendon J, Frazer M, Karani J, Williams R, Badr K. Plasma endothelin immunoreactivity in liver disease and the hepatorenal syndrome. *N Engl J Med* 1992; 327:1774-8.
 73. Salo J, Fernandez-Esparrach G, Ginés P, Ginés A, Guevara M, Sort P *et al.* Urinary endothelin like immunoreactivity in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1997; 27: 810-6.
 74. Guevara M, Ginés P. Bandi JC, Gilabert R, Sort P, Jinénez W, *et al.*

- Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effect on renal function and vasoactive systems. *Hepatology* 1998; 28: 416-422.
75. Gülberg V, Bilzer M, Gerbes AL. Long-term therapy and retreatment of hepatorenal syndrome type 1 with ornipressin and dopamine. *Hepatology* 1999;30:870-5.
 76. Zusman RM, Axelrod L, Tolkoﬀ-Rubin N. The treatment of hepatorenal syndrome with intra-renal administration of prostaglandin E1. *Prostaglandins* 1977;13:819-30.
 77. Ginès A, Salmeron JM, Ginès P, Arroyo V, Jimènez W, Rivera F, Rodés J. Oral misoprostol or intravenous prostaglandin E2 do not improve renal function in patients with cirrhosis and ascites with hyponatremia or renal failure. *J Hepatol* 1993;17:220-6.
 78. Badalamenti S, Borroni G, Lorenzano E, Incerti P, Salerno F. Renal effects in cirrhotic patients with avid sodium retention of atrial natriuretic factor injection during norepinephrine infusion. *Hepatology* 1992;15:824-9.
 79. Lancestremere RG, Klinger EL, Jr, Frisch E, Papper S. Simultaneous determinations of cardiac output and renal function in patients with Laennec's cirrhosis during the administration of the pressor amine, metaraminol. *J Lab Clin Med* 1963;61:820-5.
 80. Arroyo V. Treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. In: Arroyo V, ed. *Ascites and Renal Dysfunction in Liver Disease*. Malden, MA: Blackwell Science, 1999;492-510.
 81. Gonwa TA, Morris CA, Goldstein RM, Husberg BS, Klintmalm GB. Long-term survival and renal function following liver transplantation in patients with and without hepatorenal syndrome: experience in 300 Patients. *Transplantation* 1991;51:428-30.
 82. Brown RS Jr, Lombardero M, Lake JR. Outcome of patients with renal insufficiency undergoing liver or liver-Kidney transplantation. *Transplantation* 1996;62:1788-93.
 83. Jeyarajah DR, Gonwa TA, McBride M, Testa G, Abbasoglu O, Husberg BS, *et al.* Hepatorenal syndrome: combined liver kidney transplants versus isolated liver transplant. *Transplantation* 1997;64:1760-5.
 84. Guevara M, Ginés P, Fernandez-Esparrach G, Sort P, Salmeron JM, Jimenez W, *et al.* Reversibility of hepatorenal syndrome by prolonged administration of ornipressin and plasma volume expansion. *Hepatology* 1998;27:35-41.
 85. Hadengue A, Gadano A, Moreau R, Giostra E, Durand F, Valla D, *et al.* Beneficial effects of the 2-day administration of terlipressin in patients

- with cirrhosis and hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 1998;29:565-70.
86. Uriz J, Ginés P, Cárdenas A, Sort P, Jiménez W, Salmerón JM, Bataller R, *et al.* Terlipressin plus albumin infusion: an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 2000;33:43-48.
 87. Mulkay JP, Louis H, Donckter V, Bourgeois N, Adler M, Deviere J, Le Moine O. Long-term terlipressin administration improves renal function in cirrhotic patients with type 1 hepatorenal syndrome: a pilot study. *Acta Gastroenterol Belg* 2001;64:15-9.
 88. Ginés P, Ortega R, Uriz J, Calahorra B, Cárdenas A, De Las Heras D, *et al.* Effect of terlipressin administration with and without albumin in hepatorenal syndrome. A phase-II study. *Hepatology* 2001;34:186(A).
 89. Freeman JG, Cobden I, Lishman AH, Record CO. Controlled trial of terlipressin ('Glypressin') versus vasopressin in the early treatment of oesophageal varices. *Lancet* 1982;2:66-8.
 90. D'Amico G, Traina M, Vizzini G, Tine F, Politi F, Montalbano L, *et al.* Terlipressin or vasopressin plus transdermal nitroglycerin in a treatment strategy for digestive bleeding in cirrhosis. A randomized clinical trial. Liver Study Group of V. Cervello Hospital. *J Hepatol* 1994;20:206-12.
 91. Chiu KW, Sheen IS, Liaw YF. A controlled study of glypressin versus vasopressin in the control of bleeding from oesophageal varices. *J Gastroenterol Hepatol* 1990;5:549-53.
 92. Eisenman A, Armali Z, Enat R, Bankir L, Baruch Y. Low-dose vasopressin restores diuresis both in patients with hepatorenal syndrome and in anuric patients with end-stage heart failure. *J Int Med* 1999;246:183-190.
 93. Lamberts SW, van der Lely AJ, de Herder WW, Hofland LJ. Octreotide. *N Engl J Med* 1996;334:246-54.
 94. Chatila R, Ferayorni L, Gupta T, Groszmann RJ. Local arterial vasoconstriction induced by octreotide in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2000;31:572-6.
 95. Kaffy F, Borderie C, Chagneau C, Ripault MP, Larzilliere I, Silvain C, Beauchant M. Octreotide in the treatment of the hepatorenal syndrome in cirrhotic patients. *J Hepatol* 1999;30:174.
 96. Angeli P, Volpin R, Gerunda G, Craighero R, Romero P, Merenda R, *et al.* Reversal of type 1 hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide. *Hepatology* 1999;29:1690-7.
 97. Schroeder ET, Numann PJ, Chamberlain BE. Functional renal failure in cirrhosis. Recovery after portacaval shunt. *Ann Intern Med* 1970;72:293-8.
 98. Ariyan S, Sweeney T, Kerstein MD. The hepatorenal syndrome:

- recovery after portacaval shunt. *Ann Surg* 1975;181:847-9.
99. Brensing KA, Textor J, Perz J, Schiedermaier P, Raab P, Strunk H, *et al.* Long term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase II study. *Gut* 2000;47:288-95.
 100. Brensing KA, Textor J, Strunk H, Klehr HU, Schild H, Sauerbruch T. Transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt for hepatorenal syndrome. *Lancet* 1997;349:697-8.
 101. Spahr L, Fenyves D, N' Guyen VV, Roy L, Legault L, Dufresne MP, Pomier-Layrargues G. Improvement of hepatorenal syndrome by transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1169-71.
 102. Alam I, Bass NM, LaBerge JM, Ring E, Somberg KA. Treatment of hepatorenal syndrome with the transjugular intrahepatic shunt (TIPS). *Gastroenterology* 1995;108:A1024.
 103. Ochs A, Rössle M, Haag K, Gerbes A, Morgenroth A, Deibert P, *et al.* TIPS for hepatorenal syndrome. *Hepatology* 1994;20:114A.
 104. Awad SS, Sawada S, Soldes OS, Ricj PB, Klein R, Alarcon WH, Bartlett RH. Can the clearance of tumor necrosis factor and interleukin 6 be enhanced using an albumin dialysate hemodiafiltration system *ASAIO J* 1999;45:47-9.
 105. Rahman TM, Hodgson HJF. Liver support systems in acute hepatic failure. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1255-72.
 106. Mitzner SR, Stange J, Klammt S, Risler T, Erley CM, Bader BD, *et al.* Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective randomized, controlled clinical trial. *Liver Transpl* 2000;6:277-86.
 107. Lerut J, Goffette P, Laterre PF, Donataccio M, Reynaert MS, Otte JB. Sequential treatment of hepatorenal syndrome and posthepatic cirrhosis by intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) and liver transplantation. *Hepatogastroenterology* 1995;42:985-7.
 108. Gonwa TA, Klintmalm GB, Jennings LS, Goldstein RM, Husberg B. Impact of pretransplant renal function on survival after liver transplantation. *Transplantation* 1995;59:361-5.
 109. Seu P, Wilkinson AH, Shaked A, Busuttil BW. The hepatorenal syndrome in liver transplant recipients. *Am Surg* 1991;57:806-9.
 110. Rimola A, Gavalier JS, Schade RR, el-Lankany S, Starzl TE, van Thiel DH. Effects of renal impairment on liver transplantation. *Gastroenterology* 1987;93:148-5.
 111. Pedretti G, Elia G, Calzetti C, Magnani G, Fiaccadori F. Octreotide versus terlipressin in acute variceal hemorrhage in liver

- cirrhosis. Emergency control and prevention of early rebleeding. *Clin Investig* 1994;72:653-9.
112. Silvain C, Carpentier S, Sautereau D, Czernichow B, Metreau JM, Fort E, *et al.* Terlipressin plus transdermal nitroglycerin vs. octreotide in the control of acute bleeding from esophageal varices: a multicenter randomized trial. *Hepatology*1993;18:61-5.
113. Lin SM, Lee CS, Kao PF. Low-dose dopamine infusion in cirrhosis with refractory ascites. *Int J Clin Pract* 1998; 52:533-6.
114. Bennett WM, Keeffe E, Melnyk C, Mahler D, Rosch J, Porter GA. Response to dopamine hydrochloride in the hepatorenal syndrome *Arch Intern Med* 1975;135:964-71.
115. Barnardo DE, Baldus WP, Maher FT. Effects of dopamine on renal function in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 1970;58:524-31.

英文摘要

Background Hepatorenal syndrome (HRS), a clinical condition that occurs in cirrhotic patients with advanced hepatic failure and portal hypertension, is characterized by impaired renal function and marked abnormalities in the arterial circulation and activity of the endogenous vasoactive systems. The prognosis of HRS is very poor and there is no satisfactory medical treatment. According to the arterial vasodilatation theory, splanchnic vasodilatation (due to portal hypertension) has been considered to be the start point of HRS. Therefore, volume expansion and vasoconstrictors has become the mainstay of therapy for HRS. We conduct this study to evaluate the additional benefit of low dose to a regimen that included octreotide and plasma volume expansion.

Methods From July 2000 to March 2002, cirrhotic patients with type I hepatorenal syndrome are considered to be candidates of this study. The enrolled patients would be divided into 4 groups to receive different regimens: Group 1: intravenous (IV) infusion of dopamine 2-4 μ g/kg/min for 5 days and then gave IV octreotide in the following 5 days with a bolus dose of 100 μ and then 50 μ g/hr. Group 2: octreotide for 5 days and then dopamine for the next 5 days, the dosages were the same as those of the Group 1. Group 3: dopamine for 10 days. Group 4: supportive treatment, neither dopamine nor octreotide was given.

Results Totally, 24 patients (6 in each group) were enrolled into this study. Among these groups, there was no significant difference in age, etiologies of liver disease, baseline liver functions and baseline renal functions. After the treatment, the BUN level significantly decreased in

groups 1 and 2 but increased in groups 3 and 4. There was no difference in reduction of BUN level between groups 1 and 2. The serum creatinine decreased significantly in groups 1 and 2 but increased in groups 3 and 4, however, the reduction of creatinine level in group 2 was significantly more than in group 1. In both groups, the improvement of renal function was only seen during the administration of octreotide. Plasma renin activity, aldosterone and antidiuretic hormone were all decreased in parallel to the improvement of renal function. The 30-day survivals in groups 1 to 4 were 100% (6/6), 83% (5/6), 67% (4/6); and 33% (2/6), respectively.

Conclusions Our study showed that the combination of octreotide, low-dose dopamine and albumin infusion is an effective and safe regimen for the treatment of HRS. The duration of treatment should be at least 10 days. Only administration of dopamine could not improve patient's renal function, but could transiently increase urine amount and the excretion of sodium from urine. Further investigation is necessary.

作者簡歷

姓名：曾旭平

籍貫：台灣省南投縣

出生年月日：54年8月11日

學歷：南投縣南投國小畢業（1971-1977）

台中市私立衛道中學畢業（1977-1980）

台灣省立台中一中畢業（1980-1983）

中國醫藥學院畢業（1984-1991）

中國醫藥學院醫學研究所畢業（2000-2002）