

肝肺综合症的诊疗进展

赵 凯, 田德安



华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科 (武汉 430030)

【摘要】肝肺综合征 (hepatopulmonary syndrome, HPS) 是晚期肝病常见的肺部并发症, 是在急慢性肝病或门静脉高压基础上, 肺内血管扩张引起的肺通气/灌注比例失调, 临床常表现为呼吸困难和低氧血症。肝肺综合征早期不易诊断、治疗手段有限, 严重影响患者的生存率和生存质量。本文对肝肺综合征的病因、发病机制、临床表现、诊断和治疗等进行概述, 以期加深对肝肺综合征的理解, 提高其诊疗水平。

【关键词】肝肺综合征; 肺血管扩张; 诊断; 治疗

Advance in diagnosis and treatment of hepatopulmonary syndrome

Kai ZHAO, De-An TIAN

Department of Gastroenterology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Corresponding author: De-An TIAN, E-mail: datian@tjh.tjmu.edu.cn

【Abstract】Hepatopulmonary syndrome (HPS) is a common pulmonary complication of advanced liver disease. The disturbance of pulmonary ventilation/blood perfusion due to intrapulmonary vascular dilatations on the basis of acute/chronic liver disease or portal hypertension leads to dyspnea and hypoxemia. The early diagnosis rate of HPS is low, and the treatment is limited, which seriously affects the survival rate and quality of life of patients. In this article, we summary pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and treatment progress of HPS, in order to improve the clinical understanding and diagnosis level of HPS.

【Keywords】Hepatopulmonary syndrome; Intrapulmonary vascular dilatations; Diagnosis; Treatment

肝肺综合征 (hepatopulmonary syndrome, HPS) 由 Kennedy 和 Knudson 于 1977 年首次提出^[1], 是一种肺内血管扩张导致动脉氧合功能障碍的临床综合征, 临床表现为活动后呼吸困难和直立位呼吸困难^[2]。不同文献报道的 HPS 患病率并不一致, 成人 HPS 患病率为 4%~47%, 儿童为 3%~20%, 在接受肝移植的患者中, HPS 的患病率为 5%~32%^[2-4]。HPS 显著降低了患者的预后和生存质量^[5], 动脉血氧分压 (pressure of arterial

oxygen, PaO₂) < 50 mmHg (1 mmHg ≈ 0.133 kPa) 的 HPS 患者预后最差。在肝硬化程度相似的患者中, HPS 患者死亡率是非 HPS 患者的两倍^[6]。因此, 有必要进一步提高临床医生对 HPS 的认识, 提高 HPS 的早期诊断率, 进而延缓患者病情的进展。

1 病因、发病机制与临床表现

HPS 常见于肝硬化和 (或) 门静脉高压患者, 也可见于急慢性肝炎、急性肝衰竭、Wilson 病、

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202106002

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81974071)

通信作者: 田德安, 博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, E-mail: datian@tjh.tjmu.edu.cn

非肝硬化性门静脉高压（布-加综合征、门静脉血栓等）、阻碍肝静脉回流的血管异常（腔肺分流、Abernethy 畸形）等^[7-8]。肝性脑病、低白蛋白血症、脾大、终末期肝病模型联合血清钠（model for end-stage liver disease-Na, MELD-Na）评分较高、呼出气一氧化氮（fractional exhaled nitric oxide, FeNO）水平升高、肺一氧化碳弥散量 $< 80\%$ 等是 HPS 的危险因素，而慢性肝病病因与 HPS 并不相关^[9-10]。

目前，HPS 的发病机制尚不明确，多数研究认为肺内血管扩张（intrapulmonary vascular dilatations, IPVD）是 HPS 的主要发病机制。大鼠胆总管结扎（common bile duct ligation, CBDL）模型显示，肝源性内皮素-1（endothelin-1, ET-1）、肺内趋化因子 CX3CL1 激活肺血管内皮一氧化氮合酶（endothelial nitric oxide synthase, eNOS），导致一氧化氮合成增加，促进肺血管扩张^[11]。研究发现，HPS 患者通过肝移植后，其 FeNO 水平较术前明显下降^[12]。肺血管新生可能是 HPS 形成和发展的另一重要机制^[13]。CBDL 模型中，CX3CL1 通过抑制 AKT/ERK 信号通路促进肺血管生成^[11]。肝脏产生的因子对调节肺血管生成至关重要，肝细胞源性因子（miR-194、miR-145-5p 抑制剂）通过调节肺微血管内皮细胞促进血管生成^[14-15]。CBDL 模型显示抗胎盘生长因子可阻碍 HPS 的发展，通过减少肺内分流而改善气体交换^[16]。

大多数 HPS 患者早期无明显肺部临床表现，多表现为肝病相关的症状和体征，如纳差、乏力、蜘蛛痣、脾大等。随着疾病的进展，患者出现活动后呼吸困难、杵状指和口唇紫绀等症状^[17]，严重者出现直立位呼吸困难。当患者从仰卧位换为直立位时可出现低血氧症的临床表现， PaO_2 明显下降（ $> 5\%$ 或 4 mmHg ），重力作用下血液涌向肺下叶导致肺通气/灌注（ventilation/perfusion, V/Q）不匹配，进而出现呼吸困难^[10]。此外，肝硬化患者合并贫血、胸腹水、脾肿大可导致膈肌上移，门静脉性肺动脉高压（portopulmonary hypertension, POPH）及其他心肺疾病患者也会出现呼吸困难或低氧血症，应注意鉴别。

2 诊断

HPS 的诊断主要依据其临床三联征：①急慢

性肝炎、门静脉高压或先天性肝内门体分流的情况下出现 IPVD 导致的动脉血氧合异常；② IPVD 检查阳性，即对比增强超声心动图（contrast enhanced transthoracic echocardiography, CE-TTE）阳性或^{99m}Tc 标记的聚合白蛋白（macroaggregated albumin, MAA）灌注扫描阳性；③肺气体交换异常导致的动脉氧合障碍， $\text{PaO}_2 < 80 \text{ mmHg}$ 或肺泡-动脉血氧分压差（ $\text{P}_{\text{A-a}}\text{O}_2$ ） $\geq 15 \text{ mmHg}$ ，或年龄 ≥ 65 岁时 $\text{P}_{\text{A-a}}\text{O}_2 \geq 20 \text{ mmHg}$ ^[18]。HPS 诊断需注意与 POPH 相鉴别，后者是在门静脉高压基础上以肺动脉高压为特点的疾病。少数患者 POPH 和 HPS 可同时存在。有病例报告显示，使用肺血管扩张剂可致 POPH 患者发生 HPS^[19]。

2.1 胸部X片

通常 HPS 患者的胸部 X 片无明显异常，部分患者双肺基底呈结节状或网格状改变^[20]，可初步评估患者是否存在其他肺部疾病。

2.2 血气分析

对于出现呼吸困难、杵状指、紫绀等低氧血症及等候肝移植的患者，应注意筛查是否合并 HPS。指端血氧饱和度是一种简便、无创的 HPS 筛查方法，但并不适用于儿童患者^[21]。此外，血氧饱和度监测对肝移植的 HPS 患者效果不佳，不易发现轻中度 HPS 患者^[22]。因此，对具有以下临床表现之一的患者：①低氧血症（ $\text{SpO}_2 < 96\%$ ）的肝病与肝移植患者；② $\text{PaO}_2 < 80 \text{ mmHg}$ 或 $\text{P}_{\text{A-a}}\text{O}_2 \geq 15 \text{ mmHg}$ ；③年龄 ≥ 65 岁且 $\text{P}_{\text{A-a}}\text{O}_2 \geq 20 \text{ mmHg}$ ，建议进一步完善动脉血气（arterial blood gas, ABG）分析以评估动脉缺氧程度。

ABG 分析是评价氧合障碍及低氧血症最敏感的指标，是诊断 HPS 的必备条件。随着病程的发展，85% 的患者 PaO_2 逐渐下降，平均每年下降 5 mmHg ^[23]。根据 ABG 的 PaO_2 水平将 HPS 分为轻度（ $\text{PaO}_2 \geq 80 \text{ mmHg}$ ）、中度（ $60 \text{ mmHg} \leq \text{PaO}_2 < 80 \text{ mmHg}$ ）、重度（ $50 \text{ mmHg} \leq \text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ ）、极重度（ $\text{PaO}_2 < 50 \text{ mmHg}$ ）四个等级。HPS 严重程度对评估患者预后，确定治疗方案、肝移植时间及手术风险具有重要意义^[18]。与轻、中、重度 HPS 患者相比，极重度 HPS 患者肝移植后机械通气时间、住院时间和呼吸机脱机时间明显更长^[24]。

此外，氧解离曲线（oxygen dissociation curve, ODC）也可评估肺内分流和 V/Q 比例失调程度。

理论上,肺内右向左分流导致动脉血氧饱和度降低,不能通过吸氧纠正,ODC 曲线较正常下移,而 V/Q 比例失调可通过吸氧进行调节,导致曲线右移,因此可通过 ODC 曲线下移和右移的程度评估肺内分流和 V/Q 比例失调程度。研究发现,应用 ODC 曲线评估肺内分流程度与 $^{99}\text{mTc-MAA}$ 具有较好的相关性,可作为一种评估肺内分流的无创方法^[25]。

2.3 对比增强超声心动图

CE-TTE 是检测 IPVD 的首选方法和金标准^[18],且有助于排除心脏结构异常的患者^[26]。但 CE-TTE 诊断 HPS 的特异度较低^[4],许多肝硬化患者可能存在一定程度的肺内分流,但由于缺乏低氧血症的表现而不满足 HPS 的诊断标准。

2.4 ^{99}mTc 标记的聚合白蛋白扫描

$^{99}\text{mTc-MAA}$ 是一种定量检测肺内血管扩张的方法。非 HPS 患者 $^{99}\text{mTc-MAA}$ 扫描常呈阴性^[27],一般脑摄取 $\geq 6\%$ 为阳性。有研究显示, $^{99}\text{mTc-MAA}$ 检测 IPVD 时全身摄取 ($>42.5\%$) 优于脑摄取 ($>5.7\%$)^[28]。 $^{99}\text{mTc-MAA}$ 扫描的敏感度较 CE-TTE 低,难以识别轻中度成人 HPS 患者,且不能区分心内分流和肺内分流,但对合并肺部疾病的患者,其阳性结果可提示合并 HPS,具有较高的特异度^[29]。此外, $^{99}\text{mTc-MAA}$ 对儿童 HPS 患者的敏感度可能高于 CE-TTE。此外, $^{99}\text{mTc-MAA}$ 扫描可作为 CE-TTE 的补充检查手段用于以下两种临床情况:①合并其他肺部疾病的 HPS 患者,脑摄取 $>6\%$ 提示肺内分流是造成患者低氧血症的主要原因;②评估 HPS 和重度低氧血症 ($\text{PaO}_2 < 50 \text{ mmHg}$) 患者肝移植术后的预后,脑摄取 $>20\%$ 提示肝移植预后不良^[27]。

2.5 肺血管造影

肺血管造影是一种有创的检查方式,较难发现小血管畸形,易出现假阴性结果,临床应用存在一定的局限。建议仅在严重低氧血症、吸入 100% 氧气效果差及高度疑似动静脉分流需栓塞治疗时进行此项检查。

2.6 生物标志物

尽管指南推荐 CE-TTE、 $^{99}\text{mTc-MAA}$ 作为诊断 HPS 的首选方法^[18,27],但其存在侵入性强、耗时昂贵等缺点,难以在临床上广泛应用,而血氧饱和度筛查 HPS 的敏感度较差,因此急需简单、无创的手段用于 HPS 的筛查。血管生成在 HPS

形成和发展过程中起重要作用,越来越多的研究开始关注影响内皮功能障碍和血管生成的标志物是否可用于肝硬化患者合并 HPS 的筛查^[30]。有研究发现,血管细胞黏附分子-1、细胞间黏附分子-3^[31]、血管性血友病因子^[31]、ET-1^[32] 等可用于肝硬化患者是否合并 HPS 的早期筛查,但仍需开展大量的临床研究来验证其临床价值。

3 治疗

3.1 基础治疗

HPS 的基础治疗主要针对原发肝病及其并发症,以延缓原发病的发展,如积极改善肝功能、降低门静脉压力、预防和控制感染、纠正水电解质和酸碱平衡紊乱、营养支持等。

3.2 氧疗

HPS 患者可通过持续低流量吸氧 (2~4 L/min) 以缓解缺氧状态,同时一定程度上改善肝功能^[33]。目前指南建议对 HPS 患者进行长期氧疗且维持 $\text{SpO}_2 > 88\%$ ^[27]。

3.3 药物治疗

目前 FDA 尚未批准任何药物用于 HPS 的治疗^[18]。虽然大剂量雷帕霉素、褪黑素、索拉非尼、左氧氟沙星等已用于临床试验,但效果不佳。

3.4 介入治疗

门静脉高压与 HPS 的发生可能相关,因此降低门静脉压力被认为是 HPS 的一种姑息性治疗方法,经颈静脉肝内门体分流术 (transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS),通过增加心输出量和重新分配血流来调节 V/Q。研究显示,HPS 患者在门静脉减压后动脉氧合得到短暂改善。由于 TIPS 并不能逆转肺血管扩张,目前指南暂不推荐其作为 HPS 的治疗手段^[18,27],但可作为晚期 HPS 患者等待肝移植时的临时桥接治疗方法^[34-35]。有研究显示,HPS 患者经栓塞肺动静脉瘘后氧合功能得到显著改善,但其远期效果尚不明确^[36]。

3.5 肝移植

肝移植是指南推荐唯一有效的 HPS 治疗方法^[27,33]。对于 $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ 且无其他肝移植禁忌证的患者可接受肝移植治疗,在 MELD-Na 评分相同的情况下 HPS 患者优先接受肝移植治疗^[37]。与未接受肝移植的 HPS 患者相比,接受了肝移植 HPS 患者的生存率和生活质量得到了

显著改善,但总体上改善程度仍劣于无 HPS 的肝移植患者。随着 HPS 患者低氧血症严重程度的增加,肝移植后患者死亡率上升,极重度低氧血症患者肝移植术后死亡率较高^[38]。研究发现,术前 $\text{PaO}_2 < 50 \text{ mmHg}$ 和 (或) $^{99}\text{Tc-MAA}$ 灌注扫描脑摄取 $> 20\%$ 提示 HPS 患者肝移植术后预后不良^[23, 27]。但也有研究认为, HPS 患者的病情严重程度与肝移植后的生存率无关^[39]。因此, HPS 的严重程度不应成为肝移植禁忌证,对于重度 HPS 患者应当积极给予肝移植治疗,以改善其远期预后。在等待肝移植期间,指南建议 HPS 患者应每半年进行一次 ABG 分析评估低氧血症的程度,以便能够优先进行肝移植治疗^[27, 40]。

肝移植术后 HPS 患者氧合功能逐渐恢复,但 6%~21% 的患者会出现严重的低氧血症,因此加强 HPS 术后的早期管理有助于改善预后^[41]。HPS 患者术后通过 Trendelenburg 体位、面罩吸氧、无创通气或吸入血管扩张药物可改善氧合功能^[42]。对于重度低氧血症的患者,体外膜肺氧合 (ECMO) 可作为改善氧合的重要手段之一,同时建议肝移植术后的 HPS 患者定期监测血氧饱和度以评估氧合功能。除有临床指征外,指南尚不推荐肝移植术后的 HPS 患者常规复查 CE-TTE 或 $^{99}\text{Tc-MAA}$ ^[18]。

4 结语

HPS 是终末期肝病严重的肺部并发症,严重影响患者的预后和生存质量。对于慢性肝病或门静脉高压患者出现低氧血症 ($\text{SpO}_2 < 96\%$) 和呼吸困难时,要注意筛查是否合并 HPS,做到早发现、早治疗,以延缓病情进展。目前尚缺乏有效的药物,肝移植仍是 HPS 首选疗法。未来仍需不断深入对 HPS 发病机制的研究,完善诊断和治疗手段,提高 HPS 患者的生存率和生存质量。

参考文献

- 1 Kennedy TC, Knudson RJ. Exercise-aggravated hypoxemia and orthodeoxia in cirrhosis[J]. *Chest*, 1977, 72(3): 305-309. DOI: [10.1378/chest.72.3.305](https://doi.org/10.1378/chest.72.3.305).
- 2 Weinfurter K, Forde K. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: current status and implications for liver transplantation[J]. *Curr Hepatol Rep*, 2020, 19(3): 174-185. DOI: [10.1007/s11901-020-005](https://doi.org/10.1007/s11901-020-005)

- 32-y.
- 3 Noli K, Solomon M, Golding F, et al. Prevalence of hepatopulmonary syndrome in children[J]. *Pediatrics*, 2008, 121(3): e522-527. DOI: [10.1542/peds.2007-1075](https://doi.org/10.1542/peds.2007-1075).
- 4 Warner S, McKiernan PJ, Hartley J, et al. Hepatopulmonary syndrome in children: a 20-year review of presenting symptoms, clinical progression, and transplant outcome[J]. *Liver Transpl*, 2018, 24(9): 1271-1279. DOI: [10.1002/lt.25296](https://doi.org/10.1002/lt.25296).
- 5 Cartin-Ceba R, Krowka MJ. Pulmonary complications of portal hypertension[J]. *Clin Liver Dis*, 2019, 23(4): 683-711. DOI: [10.1016/j.cld.2019.06.003](https://doi.org/10.1016/j.cld.2019.06.003).
- 6 Fallon MB, Krowka MJ, Brown RS, et al. Impact of hepatopulmonary syndrome on quality of life and survival in liver transplant candidates[J]. *Gastroenterology*, 2008, 135(4): 1168-1175. DOI: [10.1053/j.gastro.2008.06.038](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.06.038).
- 7 Borkar VV, Poddar U, Kapoor A, et al. Hepatopulmonary syndrome in children: a comparative study of non-cirrhotic vs. cirrhotic portal hypertension[J]. *Liver Int*, 2015, 35(6): 1665-1672. DOI: [10.1111/liv.12708](https://doi.org/10.1111/liv.12708).
- 8 Machicao VI, Balakrishnan M, Fallon MB. Pulmonary complications in chronic liver disease[J]. *Hepatology*, 2014, 59(4): 1627-1637. DOI: [10.1002/hep.26745](https://doi.org/10.1002/hep.26745).
- 9 Pandey S, Sood V, Khanna R, et al. Natural history, risk factors, and outcome of hepatopulmonary syndrome in pediatric liver diseases[J]. *Indian J Gastroenterol*, 2020, 39(1): 66-74. DOI: [10.1007/s12664-020-01015-0](https://doi.org/10.1007/s12664-020-01015-0).
- 10 Kiangte B, Kothakota SR, Sasidharan M, et al. Prevalence and determinants of hepatopulmonary syndrome in decompensated chronic liver disease[J]. *Indian J Gastroenterol*, 2020, 39(4): 362-369. DOI: [10.1007/s12664-020-01052-9](https://doi.org/10.1007/s12664-020-01052-9).
- 11 Gu HJ, Zuo S, Liu HY, et al. CX3CR1 participates in pulmonary angiogenesis in experimental hepatopulmonary syndrome mice through inhibiting AKT/ERK signaling pathway and regulating NO/NOS release[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(15): 6645-6656. DOI: [10.26355/eurrev_201908_18555](https://doi.org/10.26355/eurrev_201908_18555).
- 12 Rolla G, Brussino L, Colagrande P, et al. Exhaled nitric oxide and impaired oxygenation in cirrhotic patients before and after liver transplantation[J]. *Ann Intern Med*, 1998, 129(5): 375-378. DOI: [10.7326/0003-4819-129-5-199809010-00005](https://doi.org/10.7326/0003-4819-129-5-199809010-00005).

- 13 Zhang J, Luo B, Tang L, et al. Pulmonary angiogenesis in a rat model of hepatopulmonary syndrome[J]. *Gastroenterology*, 2009, 136(3): 1070–1080. DOI: [10.1053/j.gastro.2008.12.001](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.12.001).
- 14 Chen Y, Yang C, Li Y, et al. MiR145–5p inhibits proliferation of PMVECs via PAI–1 in experimental hepatopulmonary syndrome rat pulmonary microvascular hyperplasia[J]. *Biol Open*, 2019, 8(11): bio044800. DOI: [10.1242/bio.044800](https://doi.org/10.1242/bio.044800).
- 15 Chen L, Han Y, Li Y, et al. Hepatocyte–derived exosomal MiR–194 activates PMVECs and promotes angiogenesis in hepatopulmonary syndrome[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(11): 853. DOI: [10.1038/s41419-019-2087-y](https://doi.org/10.1038/s41419-019-2087-y).
- 16 Raevens S, Geerts A, Paridaens A, et al. Placental growth factor inhibition targets pulmonary angiogenesis and represents a therapy for hepatopulmonary syndrome in mice[J]. *Hepatology*, 2018, 68(2): 634–651. DOI: [10.1002/hep.29579](https://doi.org/10.1002/hep.29579).
- 17 Low ES, Patwala K, Apostolov R. Dyspnoea, clubbing, cirrhosis, and bubbles in both sides of the heart suggests hepatopulmonary syndrome[J]. *Lancet*, 2019, 394(10197): 510. DOI: [10.1016/s0140-6736\(19\)31720-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)31720-9).
- 18 Krowka MJ, Fallon MB, Kawut SM, et al. International liver transplant society practice guidelines: diagnosis and management of hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension[J]. *Transplantation*, 2016, 100(7): 1440–1452. DOI: [10.1097/tp.0000000000001229](https://doi.org/10.1097/tp.0000000000001229).
- 19 Olsson KM, Meyer K, Berliner D, et al. Development of hepatopulmonary syndrome during combination therapy for portopulmonary hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2019, 53(1): 1801880. DOI: [10.1183/13993003.01880-2018](https://doi.org/10.1183/13993003.01880-2018).
- 20 Iqbal S, Smith KA, Khungar V. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: implications for liver transplantation[J]. *Clin Chest Med*, 2017, 38(4): 785–795. DOI: [10.1016/j.ccm.2017.08.002](https://doi.org/10.1016/j.ccm.2017.08.002).
- 21 Hoerning A, Raub S, Neudorf U, et al. Pulse oximetry is insufficient for timely diagnosis of hepatopulmonary syndrome in children with liver cirrhosis[J]. *J Pediatr*, 2014, 164(3): 546–552.e1–e2. DOI: [10.1016/j.jpeds.2013.10.070](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.10.070).
- 22 Forde KA, Fallon MB, Krowka MJ, et al. Pulse oximetry is insensitive for detection of hepatopulmonary syndrome in patients evaluated for liver transplantation[J]. *Hepatology*, 2019, 69(1): 270–281. DOI: [10.1002/hep.30139](https://doi.org/10.1002/hep.30139).
- 23 Raevens S, Boret M, De Pauw M, et al. Pulmonary abnormalities in liver disease: relevance to transplantation and outcome[J]. *Hepatology*, 2021, 74(3): 1674–1686. DOI: [10.1002/hep.31770](https://doi.org/10.1002/hep.31770).
- 24 Turine Neto P, Seda Neto J, da Fonseca EA, et al. Impact of hypoxemia on pediatric liver transplantation for hepatopulmonary syndrome[J]. *Pediatr Transplant*, 2021, 25(5): e13968. DOI: [10.1111/ptr.13968](https://doi.org/10.1111/ptr.13968).
- 25 Russell–Jones E, Grammatikopoulos T, Greenough A, et al. Non–invasive assessment of intrapulmonary shunt and ventilation to perfusion ratio in children with hepatopulmonary syndrome before and after liver transplantation[J]. *Respir Med*, 2021, 180: 106372. DOI: [10.1016/j.rmed.2021.106372](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106372).
- 26 Abrams GA, Jaffe CC, Hoffer PB, et al. Diagnostic utility of contrast echocardiography and lung perfusion scan in patients with hepatopulmonary syndrome[J]. *Gastroenterology*, 1995, 109(4): 1283–1288. DOI: [10.1016/0016-5085\(95\)90589-8](https://doi.org/10.1016/0016-5085(95)90589-8).
- 27 European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2018, 69(2): 406–460. DOI: [10.1016/j.jhep.2018.03.024](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.024).
- 28 Zhao H, Tsauo J, Zhang XW, et al. Technetium–99m–labeled macroaggregated albumin lung perfusion scan for diagnosis of hepatopulmonary syndrome: a prospective study comparing brain uptake and whole–body uptake[J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(10): 1088–1097. DOI: [10.3748/wjg.v26.i10.1088](https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i10.1088).
- 29 Martinez G, Barberà JA, Navasa M, et al. Hepatopulmonary syndrome associated with cardiorespiratory disease[J]. *J Hepatol*, 1999, 30(5): 882–889. DOI: [10.1016/s0168-8278\(99\)80143-3](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(99)80143-3).
- 30 Raevens S, Geerts A, Devisscher L, et al. Recent advances in the approach to hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension[J]. *Acta Gastroenterol Belg*, 2021, 84(1): 95–99. DOI: [10.51821/84.1.200](https://doi.org/10.51821/84.1.200).
- 31 Horvatits T, Drolz A, Roedl K, et al. Von Willebrand factor antigen for detection of hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2014, 61(3): 544–549. DOI: [10.1016/j.jhep.2014.04.025](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.04.025).
- 32 Darmadi D, Ruslie RH. Endothelin–1 level as a predictor

- of hepatopulmonary syndrome in liver cirrhosis[J]. *Med Glas (Zenica)*, 2020, 17(2): 389–394. DOI: [10.17392/1177-20](https://doi.org/10.17392/1177-20).
- 33 Nanchal R, Subramanian R, Karvellas CJ, et al. Guidelines for the management of adult acute and acute-on-chronic liver failure in the ICU: cardiovascular, endocrine, hematologic, pulmonary, and renal considerations[J]. *Crit Care Med*, 2020, 48(3): e173–e191. DOI: [10.1097/ccm.0000000000004192](https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000004192).
- 34 Tsauo J, Zhao H, Zhang X, et al. Changes in arterial oxygenation after portal decompression in Budd–Chiari syndrome patients with hepatopulmonary syndrome[J]. *Eur Radiol*, 2019, 29(6): 3273–3280. DOI: [10.1007/s00330-018-5840-1](https://doi.org/10.1007/s00330-018-5840-1).
- 35 Tsauo J, Zhao H, Zhang X, et al. Effect of transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation on pulmonary gas exchange in patients with hepatopulmonary syndrome: a prospective study[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2019, 30(2): 170–177. DOI: [10.1016/j.jvir.2018.09.017](https://doi.org/10.1016/j.jvir.2018.09.017).
- 36 Sonavane AD, Bagde A, Raut V, et al. Therapeutic coil embolization of dominant shunt in hepatopulmonary syndrome enhances post-liver transplant respiratory recovery[J]. *Pediatr Transplant*, 2020, 24(6): e13729. DOI: [10.1111/ptr.13729](https://doi.org/10.1111/ptr.13729).
- 37 Fallon MB, Mulligan DC, Gish RG, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) exception for hepatopulmonary syndrome[J]. *Liver Transpl*, 2006, 12(12 Suppl 3): S105–107. DOI: [10.1002/lt.20971](https://doi.org/10.1002/lt.20971).
- 38 Goldberg DS, Krok K, Batra S, et al. Impact of the hepatopulmonary syndrome MELD exception policy on outcomes of patients after liver transplantation: an analysis of the UNOS database[J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(5): 1256–1265.e1. DOI: [10.1053/j.gastro.2014.01.005](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.01.005).
- 39 Kim KY, Kim TH, Lee JM, et al. Clinical outcomes and risk factors of hepatopulmonary syndrome in children[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 4134. DOI: [10.1038/s41598-021-83785-x](https://doi.org/10.1038/s41598-021-83785-x).
- 40 Sendra C, Carballo–Rubio V, Sousa JM. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: management in liver transplantation in the horizon 2020[J]. *Transplant Proc*, 2020, 52(5): 1503–1506. DOI: [10.1016/j.transproceed.2020.02.057](https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2020.02.057).
- 41 Nayyar D, Man HS, Granton J, et al. Proposed management algorithm for severe hypoxemia after liver transplantation in the hepatopulmonary syndrome[J]. *Am J Transplant*, 2015, 15(4): 903–913. DOI: [10.1111/ajt.13177](https://doi.org/10.1111/ajt.13177).
- 42 Gupta S, Tang R, Al–Hesayen A. Inhaled nitric oxide improves the hepatopulmonary syndrome: a physiologic analysis[J]. *Thorax*, 2021, 76(11): 1142–1145. DOI: [10.1136/thoraxjnl-2020-216128](https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-216128).

收稿日期: 2021 年 06 月 01 日 修回日期: 2021 年 06 月 20 日

本文编辑: 桂裕亮 黄 笛

引用本文: 赵凯, 田德安. 肝肺综合征的诊疗进展 [J]. 医学新知, 2021, 31(6): 472–477. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202106002](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202106002)
Zhao K, Tian DA. Advance in diagnosis and treatment of hepatopulmonary syndrome[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2021, 31(6): 472–477. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202106002](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202106002)