

特利加压素治疗肝肾综合征患者临床有效性及安全性的Meta分析

陈振娟, 吴安城, 李金金, 刘晓明, 曲乃方 (青岛市第六人民医院 肝病一区, 山东 青岛 266033)

摘要: 目的 从循证医学的角度对特利加压素治疗肝肾综合征的有效性和安全性进行分析, 以期为临床应用提供医学依据。方法 以“特利加压素”、“肝肾综合征”为关键词检索, 检索时间截至2016年1月, 检索数据库为CNKI、万方、PubMed、CBM、Embase、CCTR及Medline; 采用Cochrane系统评价方法, 对符合筛选标准的文献进行评价, 采用Review Manager6.0软件进行Meta分析。结果 在检索出的51篇文献中符合纳入标准的共4篇英文文献, 包括234例HRS患者, 均为随机对照临床试验。按照Cochrane质量评价标准, 纳入的文献均为B级。Meta分析结果显示: 特利加压素治疗HRS患者的有效率与对照组相比差异有统计学意义 ($OR = 6.85$, $95\%CI: 3.47 \sim 13.55$, $P < 0.00001$)。各项研究的Meta分析不存在显著的发表偏倚, 结果较为稳定。采用特利加压素治疗的部分HRS患者出现不良反应, 但耐受性均较好, 一般可自行缓解, 稍严重的经对症干预后均得到有效缓解。结论 特利加压素可显著提高HRS患者的生存率, 降低肌酐水平, 增加尿量, 改善肾脏功能, 有效性及安全性良好。

关键词: 肝肾综合征; 特利加压素; Meta分析

Clinical efficacy and safety of Terlipressin in treatment of hepatorenal syndrome: a Meta-analysis

CHEN Zhen-juan, WU An-cheng, LI Jin-jin, LIU Xiao-ming, QU Nai-fang (Department of Liver Diseases, the Sixth People's Hospital of Qingdao, Qingdao 266033, Shandong Province, China)

Abstract: **Objective** To analyze the clinical efficacy and safety of Terlipressin in treatment of hepatorenal syndrome (HRS) from the aspect of evidence-based medicine in order to provide medical evidence for clinical application. **Methods** Terlipressin and hepatorenal syndrome were retrieved in CNKI, Wanfang Data, PubMed, CBM, Embase, CCTR and Medline, the retrieval time was up to January 2016. Cochrane system evaluation method was used to evaluate the papers which were conformed to the selection criteria. Meta-analysis was carried out by Review Manager 6.0 software. **Results** Total of 4 English randomized comparison clinical trial (RCT) articles out of 51 retrieved papers were conformed to the selection criteria, which included 234 patients with HRS. According to the Cochrane quality evaluation criteria, the 4 RCT articles were all class B. Meta-analysis showed that the efficacy of terlipressin in patients with HRS was statistically different from that of the control group ($OR = 6.85$, $95\%CI: 3.47 \sim 13.55$, $P < 0.00001$). There was no significant publication bias in Meta-analysis and the results were stable. Part of the HRS patients treated with terlipressin showed adverse reactions, but they were well tolerated and usually relieved by themselves, and some serious adverse reactions were effectively relieved after symptomatic intervention. **Conclusions** Terlipressin can significantly increase the survival rate of patients with HRS. It can also decrease the creatinine levels, increase the urine output, improve the renal function and has good efficacy and safety.

Key words: Hepatorenal syndrome; Terlipressin; Meta analysis

肝肾综合征 (hepatorenal syndrome, HRS) 是一种功能性肾衰竭疾病, 常见于肝病的终末期, 病死率较高^[1]。HRS的最大特点是急性肾功能衰竭为功能性, 在病理学方面无急性肾小管坏死或其他明

显的形态学异常。失代偿期肝硬化或重症肝炎出现大量腹腔积液时, 由于有效循环血容量不足、肾内血流分布、内毒素血症及前列腺素减少等因素, 可发生肝肾综合征。严重肝硬化或肝癌晚期肝细胞广泛受损导致肝功能严重损害时, 腹腔积液、脱水、上消化道出血及放腹腔积液等均可导致有效循环血

容量减少,反射性引起交感-肾上腺髓质系统兴奋性增高,使入球小动脉收缩,肾素的合成和分泌增多,血中儿茶酚胺浓度升高,致肾小球滤过率下降,诱发功能性肾功能衰竭。肝硬化患者10年后约一半会发展为肝硬化腹水,而肝硬化腹水患者在1年内约20%将患有HRS并逐年递增,5年后这一比例约为40%^[2]。目前有关肝硬化患者发生HRS的报道较少,但肝硬化腹水患者出现HRS较无腹水患者的可能性更大^[3]。在肝硬化腹水患者中,HRS是急性肾功能损害的常见原因之一^[4]。治疗HRS的药物种类繁多,对HRS的疗效也不尽相同^[5]。特利加压素是目前较常见的治疗HRS的药物,其能收缩过度扩张的血管床,提高肾小球滤过率,改善肾功能^[6]。本研究检索了特利加压素治疗HRS相关的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)研究,从循证医学的角度对其有效性和安全性进行分析,为临床应用提供帮助。

1 资料与方法

1.1 检索策略 根据本次研究的目的对研究因素进行分析整理并制定出合理的检索策略。以“特利加压素”和“肝肾综合征”为关键词进行检索,采用Cochrane系统评价方法,检索时间截至2016年1月,检索的数据库为CNKI、万方、PubMed、CBM、Embase、CCTR及Medline^[7],为避免出现可能遗漏的研究,查阅检索所得文献的英文文献及其相应的参考文献。

1.2 文献纳入标准和排除标准 ①检索公开发表的特利加压素治疗HRS方面的RCTs。纳入标准:采用随机对照试验,试验组使用特利加压素。排除标准:质量评价等级不高的文献以及原始文献无详细摘要的文献^[8]。②研究对象为HRS确诊患者。诊断标准为:慢性或急性肝病伴进行性肝功能衰竭和门静脉高压;停止使用利尿剂后2天血清肌酐水平无改善;肾小球滤过率减低,血清肌酐 $> 1.5 \text{ mg/dl}$;无休克、进行性细菌感和当前或最近使用肾毒性药物的证据;超声检查无肾实质病变^[9]。③干预措施:试验组与对照组采用不同的干预措施,对照组采用安慰剂,试验组采用特利加压素。④结局指标:不良反应发生率和肾功能恢复的有效率。

1.3 资料提取 按照纳入标准,根据Meta分析的PICO原则,由3名研究者对所有检索文献进行筛选,提取文献所有有价值的内容,包括:①期刊名称;②第一作者;③发表时间;④试验设计;⑤特利加压素组和对照组的例数及各组病情缓解的例数^[10]。

1.4 论文质量评价 以改良Jadad评价量表^[11]为评价

标准,独立评价每篇RCT论文的质量:①基线可比性;②分配隐藏;③意向性治疗分析;④试验随机对照;⑤双盲;⑥失访或退出报道。满足6项质量标准评价为A级;满足上述3~5项质量标准评价为B级;满足2项或以下的质量标准评价为C级。

1.5 统计学分析 采用Review Manager 6.0软件对符合筛选标准的文献进行Meta分析。研究的效应指标采用二分类资料的效应量(OR)及其95%CI进行分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。异质性采用 χ^2 检验,若 $I^2 < 50\%$,表明同质性较好,数据合并采用固定效应模型,否则数据合并采用随机效应模型。

2 结果

2.1 纳入研究的基本特征 根据关键词对各电子数据库进行检索,共检索出特利加压素治疗HRS文献51篇,根据纳入和排除标准,对无对照组和非随机对照的临床试验进行剔除,最终符合要求的为4篇英文文献^[10,12,13,14],共包括234例HRS患者。符合要求的4项研究的分组方法均为随机平均分组;3项研究^[10,12,14]中的患者诊断为HRS I型,另一项研究^[13]中患者诊断为HRS I型和HRS II型;4篇文献均为RCT研究,其中3项研究^[10,13,14]RCT疗程为2周,另一项研究^[12]RCT疗程为3周;4项研究均存在不良反应,但症状较轻,一般不做处理均可自行有效缓解,见表1。

2.2 纳入研究的质量评价 共纳入4项研究,其中1项为双盲试验^[10]、1项为单盲试验^[14],2项未采用盲法^[12,13];2项采用计算机随机法^[10,12],2项采用随机数字表法^[13,14];均未提及分配隐藏;两组患者的肾功能、尿量、肌酐及平均动脉压等基线资料差异均无统计学意义,具有可比性;4项研究均对结果进行了意向性治疗分析;3项研究报道了退出及失访情况^[10,12,13]。按照Cochrane质量评价标准,纳入的4篇英文文献均为B级,得到的结论具有良好的临床实用性,见表2。

2.3 纳入研究的Meta分析 4项RCT研究中,共纳入患者234例,接受安慰剂治疗的患者117例,接受特利加压素治疗的患者117例。由于各研究间无异质性($\chi^2 = 3.96$, $df = 3$, $P = 0.27$, $I^2 = 24\%$),故Meta分析时采用固定效应模型。结果显示,特利加压素治疗治疗HRS患者的有效率与安慰剂组相比差异有统计学意义($OR = 6.85$, 95%CI: 3.47~13.55, $P < 0.00001$),见图1。

2.4 发表偏倚 纳入的4篇RCT研究的Meta分析不存在显著的发表偏倚,结果较为稳定。

表 1 纳入研究的基本特征

文献	例数（试验组/对照组）	诊断类型	特利加压素用法	疗程（天）
Neri S 2008 ^[12]	52（26/26）	HRS I 型	1 mg/8 h 5天+0.5 mg/8 h 14天	21
Sanyal AJ 2008 ^[10]	112（56/56）	HRS I 型	1 mg/6 h	14
Martin-Llahi M 2008 ^[13]	46（23/23）	HRS I 型	1~2 mg/4 h	14
		HRS II 型		
Solanki P 2003 ^[14]	24（12/12）	Scr > 175μmol/L HRS I 型	1 mg/12 h	14

文献	随访时间（天）	有效率[例（%）]		不良反应
		试验组	对照组	
Neri S 2008 ^[12]	180	21/26（80.8）	5/26（19.2）	腹泻、胸痛等
Sanyal AJ 2008 ^[10]	180	19/56（33.9）	7/56（12.5）	呼吸窘迫、非致命性心肌梗死等
Martin-Llahi M 2008 ^[13]	90	10/23（43.5）	2/23（8.7）	心率失常、疑似肠缺血等
Solanki P 2003 ^[14]	90	5/12（41.7）	1/12（8.3）	心率失常、腹痛等

表 2 纳入文献的质量评价

文献	试验组与对照组患者的基线资料	意向治疗分析	随机方法	盲法	分配隐藏	失访/退出报道	评价
Neri S 2008 ^[12]	无统计学差异	是	计算机随机	未采用	未提及	充分	B级
Sanyal AJ 2008 ^[10]	无统计学差异	是	计算机随机	双盲	未提及	充分	B级
Martin-Llahi M 2008 ^[13]	无统计学差异	是	随机数字表	未采用	未提及	充分	B级
Solanki P 2003 ^[14]	无统计学差异	是	随机数字表	单盲	未提及	不充分	B级

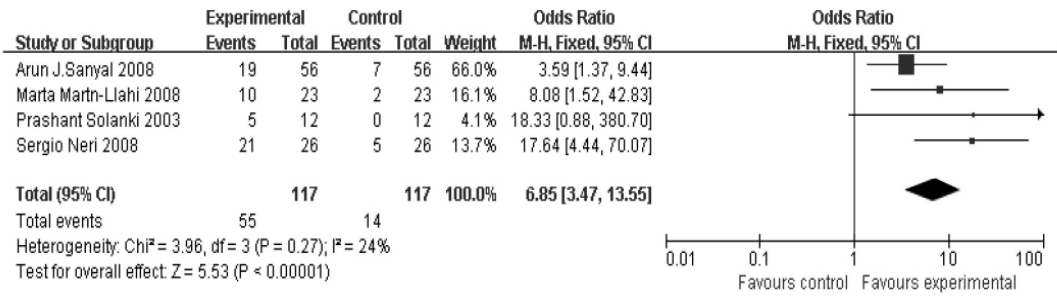


图 1 纳入研究的 Meta 分析

2.5 不良反应 纳入的4篇文献均有不良反应，总计234例患者，在使用特利加压素治疗过程中，部分患者出现腹痛、胸痛、呼吸窘迫、非致命性心肌梗死和心率失常等不良反应，但耐受性较好，一般不进行处理即可自行缓解，稍严重的经对症干预后也可得到有效缓解。

3 讨论

特利加压素分子结构具有选择性的特性，可选择性不收缩肾脏血管，同时收缩胃肠道血管床，降低血浆肾素浓度，从而减少血管紧张素的产生，增加了肾脏血流灌注，可显著增加患者肾小球滤过率^[15,16]。通常情况下，血管收缩剂常伴有强烈的不良反应，但特利加压素的缺血反应较轻，对患者具有很好的治疗效果^[17,18]。本研究进行的Meta分析共纳入符合检索条件的RCT文献4篇，所

纳入的文献均对特利加压素治疗HRS的疗效及安全性进行了评价，并从肾功能缓解率和不良反应等方面评价试验组与对照组是否存在差异。Meta分析的结果表明，特利加压素治疗在提高HRS患者的生存率、改善肾功能和不良反应等方面均优于对照组，且不良反应均较轻微，如腹痛、胸痛、呼吸窘迫、非致命性心肌梗死及心率失常等，大都不需进行特殊处理即可好转。特利加压素是唯一被证实能延长食管静脉曲张出血患者生存时间的药物，也已被证实可改善肾功能，减轻腹水，并且能够有效逆转肝肾综合征从而延长肝移植的等待时间。特利加压素在肝病患者的治疗中发挥出了巨大作用，目前已经被广泛应用于肝病患者的临床治疗中。

Meta分析具有可提高统计作用的特点，常用于

纳入文献之间不一致性的评价^[19,20]。作为观察性研究的Meta分析,其结果的可靠性对纳入文献的质量依赖性强,本身具有一定的局限性^[20,21]。本次Meta分析结果显示,试验组有效率显著高于对照组,但本次纳入的部分文献存在不明确的盲法和分配隐藏处理,导致研究质量下降,并且各文献研究对象及HRS的诊断标准略有不同,导致各结果间存在一定的异质性,另外,符合要求文献的较少,影响了本次Meta分析结果的准确性^[22,23]。

综上所述,特利加压素治疗HRS患者在肾功能缓解率和不良反应等方面显著优于对照组。但由于纳入文献量较少,对Meta分析结果的准确性有一定的影响。因此,特利加压素治疗HRS的分析研究仍有待大样本、随机、双盲对照试验加以验证^[24,26]。

参考文献

- [1] Nguyen GC, Sergev DL, Thuluvath PJ. Nationwide increase in hospitalizations and hepatitis among inpatients with cirrhosis and sequelae of portal hypertension[J]. Clin Gastroenterol Hepatol,2012,5(9):1092-1099.
- [2] Schrier RW, Arroyo V, Bemardi M, et al. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis[J]. Hepatology,2011,8(5):1151-1157.
- [3] Ortega R, Ginès P, Uriz J, et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study[J]. Hepatology,2012,36(4 Pt 1):941-948.
- [4] Angeli P, Volpin R, Gerunda G, et al. Reversal of type 1 hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide[J]. Hepatology,1999,29(6):1690-1697.
- [5] Singh V, Ghosh S, Singh B, et al. Noradrenaline vs. terlipressin in the treatment of hepatorenal syndrome: a randomized study[J]. J Hepatol,2012,56(6):1293-1298.
- [6] Runyon BA, AASLD Practice Guidelines Committee. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update[J]. Hepatology,2009,49(6):2087-2107.
- [7] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis[J]. J Hepatol,2010,53(3):397-417.
- [8] Salemo F, Gerbes A, Ginès P, et al. Diagnosis, prevention and treatment of the hepatorenal syndrome in cirrhosis[J]. Gut,2007,56(9):1310-1318.
- [9] Fernandez-Seara J, Prieto J, Quiroga J, et al. Systemic and regional hemodynamics in patients with liver cirrhosis and ascites with and without functional renal failure[J]. Gastroenterology,1989,97(5):1304-1312.
- [10] Sanyal AJ, Boyer T, Garcia-Tsao G, et al. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome[J]. Gastroenterology,2008,134(5):1360-1368.
- [11] Uriz J, Ginès P, Cárdenas A, et al. Terlipressin plus albumin infusion is an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome[J]. J Hepatol,2000,33(1):43-48.
- [12] Neri S, Pulvirenti D, Malaguarnera M, et al. Terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type I hepatorenal syndrome[J]. Dig Dis Sci,2008,53(3):830-835.
- [13] Martín-Llahi M, Pépin MN, Guevara M, et al. Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study[J]. Gastroenterology,2008,134(5):1352-1359.
- [14] Solanki P, Chawla A, Garg R, et al. Beneficial effects of terlipressin in hepatorenal syndrome: a prospective, randomized placebo-controlled clinical trial[J]. J Gastroenterol Hepatol,2003,18(2):152-156.
- [15] Velez JC, Nietert PJ. Therapeutic response to vasoconstrictors in hepatorenal syndrome parallels increase in mean arterial pressure: a pooled analysis of clinical trials[J]. Am J Kidney Dis,2014,58(6):928-938.
- [16] Escobedo-Meléndez G, Fierro NA, Roman S, et al. Prevalence of hepatitis A, B and C serological markers in children from western Mexico[J]. Ann Hepatol,2012,11(2):194-201.
- [17] Dobre M, Demirjian S, Sehgal AR, et al. Terlipressin in hepatorenal syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. Int Urol Nephrol,2013,43(1):175-184.
- [18] Gluud LL, Christensen K, Christensen E, et al. Systematic review of randomized trials on vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome[J]. Hepatology,2010,51(2):576-584.
- [19] Fabrizi F, Dixit V, Messa P, et al. Terlipressin for hepatorenal syndrome: A meta-analysis of randomized trials[J]. Int J Artif Organs,2009,32(3):133-140.
- [20] 陈苏兰. 肝硬化腹水患者并发肝肾综合征低钠血症的护理干预研究[J]. 当代医学,2014,20(29):112-113.
- [21] Ginès P. Hepatorenal syndrome, pharmacological therapy, and liver transplantation[J]. Liver Transpl,2011,17(11):1244-1246.
- [22] Briceño J, Ciria R, de la Mata M, et al. Extended criteria donors in liver transplant candidates with hepatorenal syndrome[J]. Clin Transplant, 2011,25(3):E257-E263.
- [23] Boyer TD, Sanyal AJ, Garcia-Tsao G, et al. Impact of liver transplantation on the survival of patients treated for hepatorenal syndrome type 1[J]. Liver Transpl,2011,17(11):1328-1332.
- [24] Piano S, Morando F, Fasolato S, et al. Continuous recurrence of type 1 hepatorenal syndrome and long-term treatment with terlipressin and albumin: a new exception to MELD score in the allocation system to liver transplantation[J]. J Hepatol,2011,55(2):491-496.
- [25] Narahara Y, Kanazawa H, Sakamoto C, et al. The efficacy and safety of terlipressin and albumin in patients with type 1 hepatorenal syndrome: a multicenter, open-label, explorative study[J]. J Gastroenterol,2012,47(3):313-320.
- [26] 张磊,章锐,刘飞龙,等. 特利加压素联合生长抑素治疗门静脉高压食管胃底曲张静脉破裂出血[J]. 中国普外基础与临床杂志,2014,12(11):1436-1438.

收稿日期: 2016-04-19

陈振娟, 吴安城, 李金金, 等. 特利加压素治疗肝肾综合征患者临床有效性及安全性的Meta分析[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2016,8(4):22-25.