

特利加压素联合前列地尔对肝硬化顽固性腹水患者肝功能和肾功能的影响

蒙冠龙, 陶雪娥, 覃冠 (河池市第一人民医院 消化内科, 广西壮族自治区 河池, 546300)

摘要: 目的 研究特利加压素联合前列地尔对肝硬化顽固性腹水患者肝功能和肾功能的影响。方法 随机选取自2014年12月到2015年8月于本院进行肝腹水治疗的肝硬化顽固性腹水患者56例, 随机分为观察组和对照组, 每组28例。观察组患者采用饮食营养指导、限制钠盐及摄入量、保肝、利尿等传统方法进行治疗, 对照组患者在传统治疗基础上加用特利加压素联合前列地尔进行治疗, 治疗周期为21天, 观察两组患者治疗前后肝功能和肾功能的变化。结果 治疗前, 两组患者的肝功能和肾功能差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 与对照组相比, 观察组治疗后肝硬化患者腹水量显著减少, 肝功能及肾功能显著改善, 与治疗前相比, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 特利加压素联合前列地尔能够有效降低肝硬化顽固性腹水患者腹水量并显著改善肝功能和肾功能。

关键词: 特利加压素; 前列地尔; 腹水, 顽固性; 肝功能; 肾功能

Effects of terlipressin combined with alprostadil on liver and renal function of patients with intractable ascites of cirrhosis

MENG Guan-long, TAO Xue-e, QIN Guan (Department of Internal Medicine, The First People's Hospital of Hechi, Hechi City 546300, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China)

Abstract: Objective To investigate the effects of terlipressin combined with alprostadil on liver and renal function of patients with intractable ascites of cirrhosis. **Methods** Total of 56 patients with intractable ascites of cirrhosis from December 2014 to August 2015 in our hospital were randomly selected and divided into observation group and control group, 28 cases in each group. Patients in observation group were treated with terlipressin combined with alprostadil on the basis of traditional treatment which included traditional dietary guidelines, sodium restriction and water intake, hepatoprotective and diuretic methods, while patients in control group were only given traditional treatment. The function of liver and renal in both groups were observed after treatment for 21 days. **Results** Before treatment, the differences of liver and renal function between the two groups had no statistical significance ($P < 0.05$). After treatment, the ascites volume of patients in observation group decreased significantly, and the function of liver and renal improved significantly ($P < 0.05$). **Conclusion** Terlipressin combined with alprostadil can effectively reduce the ascites and improve liver and kidney function of patients with intractable ascites of cirrhosis.

Key words: Terlipressin; Alprostadil; Ascites, refractory; Liver function; Renal function

我国的肝硬化主要以肝炎后肝硬化为主, 酒精性肝硬化和血吸虫性肝硬化在我国所占比例较少。腹水是肝脏病变的晚期表现^[1], 其成因较多: 首先, 当肝脏内压力升高时, 肝脏循环系统内部组织液吸收减少, 肝脏表面的组织液不能有效被吸收从而进入腹腔, 形成肝腹水^[2,3]; 其次, 由于饮食不均

衡, 机体无法正常吸收食物中有利于健康的物质, 造成蛋白质低下而导致血液流出^[4,5]; 另外, 当组织液进入淋巴系统时就形成了淋巴液, 过多的淋巴液超过了吸收范围, 从腹腔内溢出形成腹水^[6]。特利加压素可使内脏血管有效收缩, 同时减少肝脏内血液流动^[7]; 前列地尔能够稳定肝脏系统的组织细胞膜, 有使肝细胞再生之功能, 从而修复受损肝的细胞^[8]。基于此, 本研究对特利加压素联合前列地尔

对肝硬化顽固性腹水患者肝功能和肾功能的影响进行探讨。

1 资料与方法

1.1 一般资料 随机选取自2014年12月到2015年8月于本院进行治疗的肝硬化顽固性腹水患者56例，将所有患者随机分为观察组和对照组，每组28例。两组患者均患有顽固性腹水，依据顽固性肝硬化诊断标准^[9]：肝硬化顽固性肝腹水是指腹水量大，连续4个月以上，常规利尿法对其已无治疗价值，或经手术治疗后腹水又很快复发。

1.2 治疗方法 对照组患者采用保守治疗，主要包括：合理饮食，严格控制钠、水的摄入量，进行营养支撑，同时施行保肝措施以及采用利尿剂的方式减少腹水并对患者讲解传统治疗的注意事项，使其积极配合治疗。观察组患者在采用上述保守治疗方案的同时注射特利加压素（国药准字H2009384，深圳市浩宇药业有限公司），9小时/次，1.5 mg/次，并辅助前列地尔（国药准字H10980023，北京泰德股份制药有限公司）10 μg/次，每日1次。

1.3 观察指标 1个疗程（21天）结束后，抽取所有患者的静脉血进行血常规、肝功能、肾功能、白蛋白、电解质及BNP等相关生物化学指标的检测，同时记录患者24小时尿量以及腹水量。

1.4 统计方法 采用SPSS 20.0数据处理软件对所得数据资料进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 t 检验进行比较，计数资料以百分比表示，采用 χ^2 检验进行比较。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组肝硬化顽固性腹水患者的基本资料 观察组患者共28例，其中男性14例，女性14例，平均年龄（53.7 ± 4.2）岁，平均病程（10.23 ± 2.58）个月；对照组患者共28例，其中男性17例，女性11例，平均年龄（52.6 ± 2.8）岁，平均病程（11.72 ± 3.21）个月。两组患者在年龄、性别、肝硬化病程及肝硬化病因方面差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ），见表1。

2.2 两组肝硬化顽固性腹水患者治疗前后肝功能的变化 治疗后，两组患者肝功能均显著好转，观察组患者的ALT水平由治疗前的（199.25 ± 7.97）U/L下降至（61.25 ± 6.82）U/L，AST水平由治疗前的（70.28 ± 5.35）U/L下降至（25.17 ± 2.56）U/L，ALB水平由治疗前的（27.18 ± 3.56）g/L增高至（31.56 ± 3.27）g/L，TBIl水平由治疗前的（145.69 ± 4.67）μmol/L下降至（75.99 ± 6.98）μmol/L，各指标治疗前后差异均有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；对照组患者的ALT水平由治疗前的（178.86 ± 6.98）U/L下降至（74.65 ± 8.98）U/L，AST水平由治疗前的（71.23 ± 5.56）U/L下降至（61.23 ± 5.56）U/L，ALB水平由治疗前的（26.98 ± 4.18）g/L增高至（29.28 ± 4.16）g/L，TBIl水平由治疗前的（144.85 ± 5.12）μmol/L下降至（86.36 ± 4.98）μmol/L，各指标治疗前后差异均有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；两组患者治疗后ALT、AST、ALB及TBIl水平差异也有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表2。

2.3 两组肝硬化顽固性腹水患者治疗前后肾功能的变化 经治疗，观察组患者的BUN水平由治疗前的（11.87 ± 1.97）μmol/L下降至（6.25 ± 1.62）μmol/L，Scr水平由（170.28 ± 15.35）μmol/L下降至（105.17 ± 12.56）μmol/L；对照组患者BUN水平由治疗前的（12.16 ± 1.98）μmol/L下降至（9.65 ± 2.98）μmol/L，Scr水平由（171.23 ± 14.56）μmol/L下降至（129.76 ± 11.88）μmol/L。治疗后观察组患者肾功能改善情况优于对照组，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表3。

2.4 两组肝硬化顽固性腹水患者治疗前后尿量及腹水深度的变化 经治疗，观察组患者尿量由（823.56 ± 145.45）ml增加至（1400.32 ± 318.32）ml，腹水深度由（70.28 ± 16.15）mm下降至（32.89 ± 13.48）mm；对照组尿量由（821.56 ± 145.68）ml增加至（1000.23 ± 125.86）ml，腹水深度由（71.23 ± 15.56）mm下降至（58.76 ± 12.88）mm。治疗后观察组患者尿量较对照组显著增加，腹水量显著减少，差异有统计

表1 两组肝硬化顽固性腹水患者的基本资料

组别	例数	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	男/女 (例)	病程 ($\bar{x} \pm s$, 月)	病因[例(%)]			
					脑炎性肝硬化	酒精性肝硬化	血吸虫性肝硬化	其他
观察组	28	53.7 ± 4.2	14/14	10.23 ± 2.58	21 (75.00)	4 (14.29)	2 (7.14)	1 (3.57)
对照组	28	52.6 ± 2.8	17/11	11.72 ± 3.21	19 (67.86)	6 (21.43)	2 (7.14)	1 (3.57)
统计量值	-	$t = 1.456$	$\chi^2 = 0.623$	$t = 3.571$	$\chi^2 = 4.412$	$\chi^2 = 3.234$	$\chi^2 = 0.356$	$\chi^2 = 0.134$
P值	-	0.658	0.756	0.065	0.564	0.321	0.426	0.213

注：“-”为无相关数据

学意义 ($P < 0.05$)，见表4。

2.5 药物不良反应 在特利加压素的使用过程中，个别患者出现不常见的不良反应，如腹绞痛、头痛、短时间脸部苍白、发热感及有不适感，经过有效处理后症状均有所缓解，不影响药物的继续使用。在前列地尔的使用过程中，患者有时会出现脸面潮红、心悸及头晕的症状，但在可以接受的范围内，不影响正常治疗。

表 2 两组肝硬化顽固性腹水患者治疗前后肝功能的变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	ALT (U/L)	AST (U/L)	ALB (g/L)	TBil ($\mu\text{mol/L}$)
观察组 ($n = 28$)				
治疗前	199.25 \pm 7.97	70.28 \pm 5.35	27.18 \pm 3.56	145.69 \pm 4.67
治疗后	61.25 \pm 6.82	25.17 \pm 2.56	31.56 \pm 3.27	75.99 \pm 6.98
t 值	1.256	1.668	1.437	1.821
P 值	0.038	0.028	0.019	0.027
对照组 ($n = 28$)				
治疗前	178.86 \pm 6.98 ^a	71.23 \pm 5.56 ^b	26.98 \pm 4.18 ^c	144.85 \pm 5.12 ^d
治疗后	74.65 \pm 8.98 ^e	61.23 \pm 5.56 ^f	29.28 \pm 4.16 ^g	86.36 \pm 4.98 ^h
t 值	2.134	1.367	1.778	1.904
P 值	0.021	0.033	0.041	0.035

注：与观察组治疗前相比：^a $t = 3.185$ ，^a $P = 0.0194$ ；^b $t = 3.028$ ，^b $P = 0.0294$ ；^c $t = 3.104$ ，^c $P = 0.0351$ ；^d $t = 3.004$ ，^d $P = 0.0481$ ；与观察组治疗后相比：^e $t = 2.947$ ，^e $P = 0.031$ ；^f $t = 2.884$ ，^f $P = 0.004$ ；^g $t = 3.119$ ，^g $P = 0.041$ ；^h $t = 3.607$ ，^h $P = 0.037$

表 3 两组肝硬化顽固性腹水患者治疗前后肾功能的变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	BUN ($\mu\text{mol/L}$)	Scr ($\mu\text{mol/L}$)
观察组 ($n = 28$)		
治疗前	11.87 \pm 1.97	170.28 \pm 15.35
治疗后	6.25 \pm 1.62	105.17 \pm 12.56
t 值	2.689	2.879
P 值	0.024	0.032
对照组 ($n = 28$)		
治疗前	12.16 \pm 1.98 ^a	171.23 \pm 14.56 ^b
治疗后	9.65 \pm 2.98 ^c	129.76 \pm 11.88 ^d
t 值	3.013	3.187
P 值	0.041	0.033

注：与观察组治疗前相比：^a $t = 3.051$ ，^a $P = 0.0194$ ；^b $t = 2.917$ ，^b $P = 0.0367$ ；与观察组治疗后相比：^c $t = 3.994$ ，^c $P = 0.037$ ；^d $t = 2.841$ ，^d $P = 0.024$

表 4 两组肝硬化顽固性腹水患者治疗前后尿量及腹水深度的变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	尿量 (ml)	腹水深度 (mm)
观察组 ($n = 28$)		
治疗前	823.56 \pm 145.45	70.28 \pm 16.15
治疗后	1400.32 \pm 318.32	32.89 \pm 13.48
t 值	7.345	7.817
P 值	0.004	0.011
对照组 ($n = 28$)		
治疗前	821.56 \pm 145.68 ^a	71.23 \pm 15.56 ^b
治疗后	1000.23 \pm 125.86 ^c	58.76 \pm 12.88 ^d
t 值	7.341	7.592
P 值	0.021	0.034

注：与观察组治疗前相比：^a $t = 1.674$ ，^a $P = 0.0482$ ；^b $t = 2.609$ ，^b $P = 0.0384$ ；与观察组治疗后相比：^c $t = 2.119$ ，^c $P = 0.003$ ；^d $t = 3.107$ ，^d $P = 0.009$

3 讨论

肝硬化顽固性腹水的发生率为5%~10%^[10], 治疗周期长, 疗效不明显, 治疗费用高, 采用限钠、限水以及利尿剂治疗效果不明显。肝硬化顽固性腹水不仅严重影响肝功能, 还会对肾脏造成严重负担, 影响机体循环^[11-14], 危及患者生命。特利加压素可治疗静脉曲张出血, 维持机体稳定, 不良反应较小, 其通过对肠道血管和内脏器官血管的收缩作用降低内脏血液流量, 控制肾素排放量^[15,16], 造成肾素血管紧张素醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 失活的同时减少肾血管通透的阻力, 从而减少肝腹水量^[17]。前列地尔是以脂微球为药物载体的静脉注射剂, 是一种内源性物质, 能够使受破坏的肝组织细胞重新生长, 在促进腹水吸收的同时还可防止腹水形成^[18]。

本研究发现采用特利加压素联合前列地尔治疗顽固性肝硬化腹水患者后, 其肝功能和肾功能均比仅在传统饮食等方面进行控制的患者有较大改善。机体注射特利加压素后, 三甘氨酸基被机体内的酶切除并以恒定的速率释放出赖氨酸加压素, 通常在注射后的25~40分钟开始起作用, 持续2~10小时, 分布半衰期为8~9分钟, 分布容积约0.6~0.9 L/kg, 通过肝脏和肾脏代谢, 代谢产物是具活性的赖氨酸加压素, 清除半衰期为51~66分钟。

综上, 特利加压素联合前列地尔能够有效修复受损肝脏, 改善肝功能, 减少腹水量^[19], 增加排尿量, 降低肾脏受压迫程度, 改善了患者的肾脏功能^[20,21]。由于本研究观察的病例数较少, 二者联合的确切疗效以及安全性仍需更多的临床试验进行证实。

参考文献

- Nichols I, Humphrey JP. The efficacy off upper arm placement of peripherally inserted central using bedside ultrasound and microitroducer technique[J]. J Infus Nurs,2008,31(3):165-176.
- 张黎. 前列地尔治疗慢性乙型肝炎重型的临床疗效观察[J]. 肝脏,2012,17(9):681-682.
- Boyer TD, Sanyal AJ, Garcia-Tsao G, et al. Impact of liver transplanation on the survival of patients treated for hepatorenal syndrome type-1[J]. Liver Transpl,2011,17(11):1328-1332.
- 唐东, 吴建新, 朱长红, 等. 特利加压素联合白蛋白治疗 I 型肝肾综合症的疗效和安全性的评价[J]. 胃肠病学和肝病杂志,2010,19(10):875-879.
- Morelli A, Donati A, Ertmer C, et al. Short-term effects of terlipression bolus infusion on sublinggual microcirculatory blood flow during septicshock[J]. Intensive Care Med,2011,37(6):963-969.
- 陈宇, 周永华, 韩晓俊, 等. 2型糖尿病患者血清胆红素水平与糖尿病肾病关系的研究[J]. 临床荟萃,2011,26(4):292-295.
- Cotogni P, Pittiruti M, Barbero C, et al. Catheter-related complications in cancer patients on home parenteral nutrition: A prospective study of over 51000 catheter days[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr,2013,37(3):375-383.
- 邓恩平, 梁一江, 黄汉光. 缬沙坦和前列地尔联合治疗糖尿病肾病的疗效的研究[J]. 国际医药卫生报道,2011,17(7):829-832.
- 李东月, 吴博, 尹逊海, 等. 特利加压素治疗失代偿期肝硬化疗效观察[J]. 实用肝脏病杂志,2012,15(1):59-60.
- SONG R, BIAN HN, LAI W, et al. Normal skin and hypertrophic scar fibroblasts differentially regular collagen and fibronectin expression as well as mitochondrial membrane potential in response to basic fibroblast growth factor[J]. Braz J Med Biol Res,2011,44(5):402-410.
- 高玉萍, 陈郅春, 秦红芳. 自制烧伤药治疗 II、III度烧烫伤106例疗效观察[J]. 新中医,2011,43(3):66-67.
- 王海燕. 译后评论: 我国慢性肾脏病的新数据及其警示[J]. 英国学杂志(中文版),2014,9(3):136.
- Modi RM, Patel N, Metwally SN, et al. Outcomes of liver transplantation in patients with hepatorenal syndrome[J]. World J Hepatol,2016,8(24):999-1011.
- LIU X, SUN N, DONG Y, et al. Anticancer ellects of adenovirus mediated calreticulin and melanoma-associated antigen 3 expression on non-small cell lung cancer cells[J]. Int Immunopharmacol,2015,25(2):416-424.
- 吴杏, 叶任高, 汪涛, 等. 腹膜透析与血液透析病人生活质量与营养状况的关系[J]. 中山大学学报(医学科学版),2003,24(4):401-403,410.
- Jessica A. Kahn, Victoria Chiou BA, Jennifer D. et al. Beliefs about Papanicolaou smears and compliance with papanicolaou smear follow-up in adolescents[J]. Arch Pediatr Adolesle Med,1999,153(10):1046-1054.
- Kugler C, Vlaminc H, Haverich A, et al. Noncompliance with diet and fluid restrictions among having hemodialysis[J]. J Nurs Scholarsh,2005,37(1):25-29.
- Wadei HM. Hepatorenal syndrome: a critical update[J]. Semin Respir Crit Care Med,2012,33(1):55-69.
- 倪燕娜, 郭传勇. 肝肾综合征早期诊断和预后评估研究进展[J]. 胃肠病学和肝病杂志,2011,20(10):975-978.
- Bengus A, Babiuc RD. Hyponatremia - predictor of adverse prognosis in cirrhosis[J]. J Med Life,2012,5(2):176-178.
- Olteanu D, Lupu D. The kidney in cirrhosis with portal hypertension[J]. J Med Life,2010,3(2):175-177.

收稿日期: 2016-04-20

蒙冠龙, 陶雪娥, 覃冠. 特利加压素联合前列地尔对肝硬化顽固性腹水患者肝功能和肾功能的影响[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2016,8(4):44-47.