

托伐普坦治疗伴低钠血症肝硬化腹水患者的疗效

徐力力, 苏良, 王晨, 李新立 (济南市传染病医院 肝病科, 山东 济南 250021)

摘要: **目的** 探讨托伐普坦治疗伴低钠血症肝硬化腹水患者的临床疗效。**方法** 选取2013年10月至2017年10月济南市传染病医院收治的124例伴低钠血症肝硬化腹水患者为研究对象, 采用随机数字表法分为治疗组(59例)和对照组(65例)。在常规综合治疗的基础上, 治疗组患者给予托伐普坦15 mg/d, 对照组患者给予螺内酯400 mg/d、呋塞米160 mg/d, 疗程均为5天。观察两组患者腹水体征的改善及治疗前后肝功能、肾功能和生物化学指标的变化。**结果** 治疗后, 治疗组患者24小时尿量显著高于对照组($t = 21.02$, $P = 0.0002$), 体重和腹围显著低于对照组(t 值分别为14.06、12.59, P 值均为0.02)。治疗后治疗组患者血钠水平显著高于治疗前($t = 29.14$, $P = 0.002$), 两组患者治疗后血钠水平的差异有统计学意义($t = 27.69$, $P = 0.003$)。治疗组中39例(66.1%, 39/59)患者治疗后血钠恢复正常或接近正常, 对照组中仅6例(0.09%, 6/65)患者血钠恢复或接近正常, 差异有统计学意义($\chi^2 = 27.69$, $P = 0.003$)。**结论** 托伐普坦治疗伴低钠血症肝硬化腹水患者的疗效较好。

关键词: 托伐普坦; 低钠血症; 肝硬化; 腹水

Therapeutic effects of tolvaptan on patients of cirrhosis, ascites complicated with hyponatremia

XU Li-li, SU Liang, WANG Chen, LI Xin-li (Department of Liver Diseases, Jinan Infectious Disease Hospital, Jinan 250021, Shandong Province, China)

Abstract: **Objective** To investigate the therapeutic effects of tolvaptan on patients of cirrhosis, ascites complicated with hyponatremia. **Methods** Total of 124 patients of cirrhosis, ascites complicated with hyponatremia in Jinan Infectious Disease Hospital from October 2013 to October 2017 were selected and divided into treatment group (59 cases) and control group (65 cases) according to random digital table method. On the basis of conventional comprehensive therapy, patients in treatment group were given torvalptan (15 mg/d) and patients in control group were given spironolactone (400 mg/d) and furosemide (160 mg/d). The course of treatment was 5 days. The improvement of ascites symptoms and the level of biochemical indexes before and after treatment were observed. **Results** After treatment, 24-hour urine volume of patients in treatment group was significantly higher than those in control group ($t = 21.02$, $P = 0.0002$), the body weight and circumference of abdomen were significantly lower than those in control group ($t = 14.06, 12.59$; $P = 0.02$). After treatment, the serum sodium level of patients in treatment group was significantly higher than that before treatment ($t = 29.14$, $P = 0.002$), and the difference of blood sodium level between the two groups before and after treatment was statistically significant ($t = 27.69$, $P = 0.003$). After treatment, the blood sodium level of 39 patients (66.1%, 39/59) in treatment group and 6 patients (0.09%, 6/65) in control group returned to normal or close to normal, the difference was statistically significant ($\chi^2 = 27.69$, $P = 0.003$). **Conclusion** Torvalptan is effective in the treatment of patients of cirrhosis, ascites complicated with hyponatremia.

Key words: Tolvaptan; Hyponatremia; Cirrhosis; Ascites

腹水是肝硬化患者常见的并发症之一, 传统的治疗方法(如低钠饮食、应用排钠利尿剂)对顽固性腹水治疗效果不理想, 并可能增加并发低钠血症的风险。而低钠血症又可能诱发脑水肿和肝性脑

病, 严重影响患者预后。为了探讨托伐普坦治疗伴低钠血症肝硬化腹水患者的临床疗效, 本研究以2013年10月至2017年10月济南市传染病医院收治的124例伴低钠血症肝硬化腹水患者为研究对象, 在常规综合治疗的基础上应用托伐普坦治疗, 取得了良好疗效, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择济南市传染病医院2013年10月至2017年10月收治的伴低钠血症的肝硬化腹水患者124例为研究对象,其中男性99例,女性25例;年龄38~70岁,平均年龄(58.8 ± 6.4)岁。其中乙型肝炎肝硬化88例,丙型肝炎肝硬化13例,酒精性肝硬化23例。Child-Pugh B级55例, C级69例。诊断均符合《慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)》、《丙型肝炎防治指南》和《酒精性肝病诊疗指南》中的诊断标准^[1-3]。研究方案获本院伦理委员会批准,受试者均签署书面知情同意书。

1.2 治疗方法

1.2.1 用药及疗程 按随机数字表法将患者分为两组,治疗组59例,对照组65例。所有患者均低盐饮食,每日可用食盐控制在2 g以下,控制饮水量及静脉液体输入量,给予相应的病因治疗以及常规保肝、对症支持治疗,病因治疗包括抗病毒治疗及戒酒,保肝支持治疗包括还原型谷胱甘肽、五酯胶囊、人血白蛋白及血浆。治疗组给予托伐普坦片15 mg/d口服,对照组给予螺内酯400 mg/d、呋塞米160 mg/d口服^[4]。疗程均为5天。

1.2.2 观察项目及疗效判定指标 观察记录患者治疗期间24小时尿量,每日测量患者体重、腹围,治疗第0天、3天、6天分别行肝功能(ALT、TBil、ALB)、肾功能(BUN、Cr)、血清钾、钠和氯检测。

1.3 统计学处理 采用SPSS 20.0软件对数据进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,组内两两比较采用方差分析;计数资料以百分比表示,采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的一般资料 两组患者的性别、年龄、基础疾病、Child-Pugh分级及腹胀、腹水体征等临床表现的差异无统计学意义(P 均 > 0.05),具有可比性,见表1。

2.2 治疗前后两组患者尿量、体重和腹围 所有患者均观察至研究结束,中途无患者中断治疗。治疗前两组患者24小时尿量、体重和腹围的差异均无统计学意义(t 值分别为2.32、3.16、2.75, P 值分别为0.31、0.44、0.42);治疗后治疗组患者24小时尿量显著高于对照组($t = 21.02$, $P = 0.0002$),体重和腹围显著低于对照组(t 值分别为14.06、12.59, P 值均为0.02),见表2。

2.3 治疗前后两组患者肝功能、肾功能及生物化学指标 两组患者治疗前后肝功能和肾功能无显著变化(P 均 > 0.05)。两组患者治疗前血清钠水平差异无统计学意义($t = 1.03$, $P = 0.77$),治疗后治疗组患者血清钠水平显著高于治疗前及对照组($t = 29.14$, $P = 0.002$; $t = 27.69$, $P = 0.003$),见表1。治疗组中39例(66.1%, 39/59)患者治疗后血钠恢复正常或接近正常,对照组仅6例(0.09%, 6/65)血钠恢复或接近正常,差异有统计学意义($\chi^2 = 27.69$, $P = 0.003$),见表2。

3 讨论

在正常生理情况下,人体腹腔内有少量液体起润滑作用,一般 < 200 ml。病理状态下,腹腔内液体超过200 ml即为腹水。腹水是失代偿期肝硬化最常见的并发症之一,伴有腹水的失代偿期肝硬化患者病死率1年约15%,5年约44%~85%^[5,6],故对于腹水的治疗成为临床研究的热点问题。肝硬化患者腹水的成因包括门静脉高压、肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性增强、血管活性物质分泌增多且活性增强、低白蛋白血症及淋巴回流受阻等^[7]。针对腹水的治疗有病因治疗、限水限盐、保护肾功能,经颈静脉肝内门体静脉分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)、腹水浓缩回输、腹腔 α -引流泵、腹腔静脉Denver分流甚至肝移植,在放腹水的同时可补充血浆和人血白蛋白^[8-12],治疗的主要药物为缩血管活性药物及利尿剂。虽然治疗方法较多,但对于顽固性腹水,尤其是对伴低钠血症肝硬化腹水患者的治疗目前仍是临床上难点之一^[13]。

表1 患者的一般资料

组别	性别 (男/女, 例)	年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	基础疾病	Child-Pugh分级(例)		腹水征	腹胀(例)	
				B级	C级		有	无
治疗组($n = 59$)	48/11	57.6 ± 7.8	无	26	33	阳性	50	9
对照组($n = 65$)	51/14	59.4 ± 6.6	无	29	36	阳性	54	10
统计量值	$\chi^2 = 1.66$	$t = 2.57$	-	$\chi^2 = 2.33$		-	$\chi^2 = 7.15$	$\chi^2 = 3.75$
P 值	0.67	0.32	-	0.87		-	0.44	0.87

注:“-”为无相关数据

表2 两组患者治疗前后各指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	24小时尿量 (ml)		体重 (kg)		腹围 (cm)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组 (n = 59)	1573 ± 933	2950 ± 1069	66.6 ± 5.7	62.4 ± 5.8	90.3 ± 3.5	85.1 ± 4.1
对照组 (n = 65)	1557 ± 899	1765 ± 965	66.2 ± 5.6	65.5 ± 4.7	90.9 ± 4.3	89.5 ± 4.5
t值	2.32	21.02	3.16	14.06	2.75	12.59
P值	0.31	0.0002	0.44	0.02	0.42	0.02

组别	ALT (U/L)		TBil (μmol/L)		ALB (g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组 (n = 59)	90.3 ± 27.2	88.6 ± 30.7	50.3 ± 22.1	45.8 ± 20.6	28.9 ± 2.7	30.1 ± 3.3
对照组 (n = 65)	91.2 ± 26.6	89.2 ± 28.1	51.2 ± 21.7	46.5 ± 25.3	29.2 ± 2.5	31.1 ± 2.3
t值	5.33	4.12	2.56	1.16	6.01	5.75
P值	0.23	0.45	0.24	0.66	0.32	0.18

组别	BUN (mmol/L)		Cr (μmol/L)		Na ⁺ (mmol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组 (n = 59)	5.7 ± 2.3	5.6 ± 2.5	90.1 ± 25.2	86.2 ± 21.3	126.4 ± 5.3	133.5 ± 5.9
对照组 (n = 65)	5.8 ± 2.6	5.5 ± 2.4	88.5 ± 26.2	85.3 ± 23.3	126.7 ± 5.5	128.3 ± 6.7
t值	1.98	4.55	3.44	0.88	1.03	27.69
P值	0.17	0.26	0.09	0.33	0.77	0.003

低钠血症是失代偿期肝硬化患者常见的一种电解质紊乱状态^[14], 对患者的预后有不影响, 与血钠正常的患者相比, 伴低钠血症失代偿期肝硬化患者的病死率可增加2.9倍^[15,16]。出现低钠血症提示晚期疾病伴有严重的心血管功能障碍, 其与肝性脑病、顽固性腹水、Child-Pugh分级、肾功能衰竭、并发细菌感染和胸腔积液的风险增加密切相关^[17-19]。托伐普坦是选择性血管加压素V₂受体拮抗剂, 可特异性拮抗精氨酸加压素, 用于治疗高容或等容性低钠血症伴心功能衰竭、肝硬化和抗利尿激素分泌异常综合征^[20]。托伐普坦可增加游离水的排泄, 从而缓解高容量低钠血症, 并有可能改善这些患者的预后^[21-23]。有研究表明, 托伐普坦15 mg/d治疗4天时疗效达高峰, 之后疗效维持或有下降趋势^[24], 目前普遍认为7.5 mg/d是安全有效的剂量, 多数患者均可耐受, 7.5~30 mg/d, 对常规利尿治疗疗效差的患者均能取得满意的效果, 但随着用药剂量的增加, 不良反应也有增加趋势^[25-27]。一项对伴低钠血症肝硬化腹水患者应用普坦类药物 [包括托伐普坦 (tolvaptan)、沙特伐普坦 (satavaptan) 和利希伐普坦 (lixivaptan)] 的临床荟萃分析中共纳入12项临床试验, 共2266例患者, 分析结果显示, 应用普坦类药物治疗后患者体重下降, 血清钠水平升高, 腹腔穿刺放液频率下降, 但此研究同时对应用普坦类药物和常规利尿剂治疗的肝硬化腹水患者自发性细菌

性腹膜炎、肝性脑病的发生率以及病死率的数据进行统计分析, 结果发现差异无统计学意义^[28], 因此结合本研究, 笔者认为不宜对普通肝硬化腹水患者常规使用普坦类药物。同时, 本研究还表明, 伴低钠血症肝硬化腹水患者经过托伐普坦 (15 mg/d) 5天治疗, 尿量增加, 腹水量减少, 低钠血症得到了改善, 疗效较好。

综上, 托伐普坦治疗伴低钠血症肝硬化腹水患者的疗效肯定, 但对于疗程、剂量的个体化用药以及用药安全性方面, 仍须进一步扩大样本数进行深入研究。

参考文献

- [1] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2010, 3(1): 40-56.
- [2] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会传染病与寄生虫病学分会. 丙型肝炎防治指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2004, 12(4): 194-198.
- [3] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 酒精性肝病诊疗指南[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2010, 2(4): 49-53.
- [4] Runyon BA, AASLD. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012[J]. Hepatology, 2013, 57(4): 1651-1653.
- [5] Planas R, Montoliu S, Ballesté B, et al. Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2006, 4(11): 1385-1394.
- [6] Krag A, Bendtsen F, Henriksen JH, et al. Low cardiac output predicts development of hepatorenal syndrome and survival in patients with

- cirrhosis and ascites[J]. Gut,2010,59(1):105-110.
- [7] 中华医学会肝病学会. 肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南[J]. 中华肝脏病杂志,2017,25(9):664-677.
- [8] Pateria P, Jeffrey GP1,2, Garas G, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: Indications, complications, survival and its use as a bridging therapy to liver transplant in Western Australia[J]. J Med Imaging Radiat Oncol,2017,61(4):441-447.
- [9] Bureau C, Thabut D, Oberti F, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts with covered stents increase transplant-free survival of patients with cirrhosis and recurrent ascites[J]. Gastroenterology,2017,152(1):157-163.
- [10] Tapping CR, Ling L, Razack A. PleurX drain use in the management of malignant ascites: safety, complications, long-term patency and factors predictive of success[J]. Br J Radiol,2012,85(1013):623-628.
- [11] Boyer TD, sanyal AJ, wong F, et al. Terlipressin plus albumin is more effective than albumin alone in improving renal function in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome type I [J]. Gastroenterology, 2016,150(7):1579-1589.e2.
- [12] 顾生旺, 蒋兆荣. 晚期肝硬化行超量腹水浓缩回输18次1例[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2011,3(3):14-15.
- [13] Zhang X, Wang SZ, Zheng JF, et al. Clinical efficacy of tolvaptan for treatment of refractory ascites in liver cirrhosis patients[J]. World J Gastroenterol,2014,20(32):11400-11405.
- [14] Heidebaugh JJ, Bruderly M. Cirrhosis and chronic liver failure: part I. Diagnosis and evaluation[J]. Am Fam Physician,2006,74(5):756-762.
- [15] 杨志国, 沈敏, 陈晓慧, 等. 肝硬化患者血钠水平与病情严重程度的关系探讨[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2015,(2):53-55.
- [16] Wong VW, Chim AM, Wong GL, et al. Performance of the new MELD-Na score in predicting 3-month and 1-year mortality in Chinese patients with chronic hepatitis B[J]. Liver Transpl,2007,13(9):1228-1235.
- [17] Jenq CC, Tsai MH, Tian YC, et al. Serum sodium predicts prognosis in critically ill cirrhotic patients[J]. Clin Gastroenterology, 2010,44(3):220-226.
- [18] Guevara M, Baccaro ME, Torre A, et al. Hyponatremia is a risk factor of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a prospective study with time-dependent analysis[J]. Gastroenterol, 2009,104(6):1382-1389.
- [19] Follo A, Llovet JM, Navasa M, et al. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis[J]. Hepatology,1994,20(6):1495-1501.
- [20] Iwasa M, Ishihara T, Hasegawa H, et al. Cirrhosis-related hyponatremia and the role of tolvaptan[J]. Hepatology Res,2015,45(10):E163-E165.
- [21] Barakat AA, Metwaly AA, Nasr FM, et al. Impact of hyponatremia on frequency of complications in patients with decompensated liver cirrhosis[J]. Electron Physician,2015,7(6):1349-1358.
- [22] Hirai K, Shimomura T, Moriaki H, et al. Risk factors for hyponatremia in patients with short- and long-term tolvaptan treatment[J]. Eur J Clin Pharmacol,2016,72(10):1177-1183.
- [23] Tanabe N, Takami T, Fujisawa K, et al. Effectiveness of tolvaptan monotherapy and low-dose furosemide/tolvaptan combination therapy for hepatoprotection and diuresis in a rat cirrhotic model[J]. J Clin Biochem Nutr,2017,61(1):53-59.
- [24] 刘彩峰, 汪明明, 李新立, 等. 托伐普坦治疗肝硬化顽固性腹水并低钠血症的疗效[J]. 山东大学学报(医学版),2016,1(54):33-37.
- [25] Okita K, Kawazoe S, Hasebe C, et al. Dose-finding trial of tolvaptan in liver cirrhosis patients with hepatic edema:A randomized, double-blind placebo-controlled trial[J]. Hepatol Res,2014,44(1):83-91.
- [26] Sakaida I, Kawazoe S, Kajimura K, et al. Tolvaptan for improvement of hepatic edema: a phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Hepatol Res,2014,44(1):73-82.
- [27] Ogihara Y, Yamada N, Dohi K, et al. Effects of low-dose tolvaptan on electrolyte abnormality and hemodynamic parameters in a liver cirrhosis-associated portopulmonary hypertension patient: A case report[J]. Exp Ther Med,2017,13(1):269-272.
- [28] Okita K, Sakaida I, Okada M, et al. A multicenter, open-label, dose-ranging study to exploratively evaluate the efficacy, safety, and dose-response of tolvaptan in patients with decompensated liver cirrhosis[J]. Gastroenterol,2010,45(9):979-987.

收稿日期: 2018-02-08

徐力力, 苏良, 王晨, 等. 托伐普坦治疗伴低钠血症肝硬化腹水患者的疗效[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2018,10(2):87-90.