[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2022.10.013
http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.10.013

· 论著 ·

特利加压素治疗肝硬化顽固性腹腔积液临床疗效的 Meta 分析

张鑫赫　田昊宇　李异玲

[摘要]　**目的**　探讨特利加压素治疗肝硬化顽固性腹腔积液(RA)的临床疗效。**方法**　计算机检索中英文数据库,筛选特利加压素治疗肝硬化 RA 的随机对照试验,采用 RevMan5.4 软件进行 Meta 分析,并选取于中国医科大学附属第一医院住院的肝硬化 RA 患者,比较特利加压素治疗前后相关指标变化。**结果**　纳入 13 项研究,共 1 304 例肝硬化 RA 患者,Meta 分析结果显示,使用特利加压素能够明显提高肝硬化 RA 的治疗有效率,体重、腹围、白蛋白、24 h 尿量、尿钠及血肌酐水平均有明显的改善($P<0.001$)。特利加压素治疗后患者体重、腰围、血肌酐及血尿素氮均较治疗前明显下降,而 24 h 尿量、白蛋白、血钠及肾小球滤过率均较治疗前明显升高($P<0.001$)。**结论**　特利加压素能够明显改善肝硬化 RA 患者的临床症状及相关指标。

[关键词]　特利加压素;　肝硬化;　顽固性腹腔积液;　Meta 分析
[中图分类号]　R657.3+1　　[文献标识码]　A

腹腔积液是肝硬化失代偿期患者严重的并发症之一,每年约 7% ~10% 的肝硬化患者发生腹腔积液[1],其中 15% ~20% 的腹腔积液患者对大剂量利尿剂无应答反应,被认定为顽固性腹腔积液(RA)。特利加压素属于一种新型改良的血管加压素,常被应用于上消化道出血的治疗[2],目前将其应用于 RA 临床治疗的研究也相继展开。本研究通过 Meta 分析,全面筛选相关的随机对照试验,探讨特利加压素治疗 RA 的实际效果,并结合本院研究数据进行分析,为 RA 的临床治疗提供新思路。

资料与方法

1. 文献检索:检索 PubMed、EmBase、Cochrane Library、Web of Science、中国知网、万方数据库、维普数据库等,中文数据库使用主题词与关键词进行检索,检索词包括:特利加压素、顽固性腹腔积液、难治性腹腔积液。英文数据库使用主题词和自由词进行检索,自由词通过 PubMed 数据库确定,检索词包括:cirrhosis、refractory ascites、intractable ascites、Triglycylvasopressin、terlipressin、Glycylpressin、Glipressin、Glypressin、China、Chinese。检索时间为 2010 年 ~2020 年。

2. 文献纳入与排除标准:纳入标准:(1)研究对象均为肝硬化 RA 患者,诊断符合 2017 年《肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南》中对 RA 的定义[3]:①较大剂量利尿药物(螺内酯 160 mg/d、呋塞米 80 mg/d)治疗至少 1 周或间断治疗性放腹腔积液(每次 4 000 ~5 000 ml)联合白蛋白(20 ~40 g 每日 1 次)治疗 2 周后腹腔积液无治疗性应答;②出现难控制的利尿药物相关并发症或不良反应。(2)研究类型为随机对照试验。(3)干预措施为特利加压素治疗。(4)研究指标中包括有效率、体重、腹围、24 h 尿量、白蛋白、尿钠、血肌酐。排除标准:(1)除 RA 外合并其他疾病。(2)非随机对照试验。(3)综述、动物实验、重复发表的文献。(4)无法获取全文。(5)无相关数据。

3. 文献获取与质量评价:由两名检索人员分别根据检索要求和标准检索相关数据库,采用 Endnote 软件去除重复文献,并将最终纳入文献通过 Cochrane 风险偏移评估工具完成质量评价。提取纳入文献的相关数据,包括作者、发表时间、特利加压素用法、用量及疗程、结局指标等。

4. 研究对象及方法:选取 2019 年 6 月 ~2020 年 6 月于中国医科大学第一附属医院住院的肝硬化腹腔积液患者,给予常规保肝利尿抽腹腔积液输入白蛋白等治疗,若患者应答较差,则给予大剂量利尿剂治疗

基金项目:吴阶平医学基金会肝病医学部肝硬化门脉高压并发症科研项目(LDWJPMF-MMGY-2016004)

作者单位:110001 沈阳,中国医科大学附属第一医院消化内科(张鑫赫、李异玲);中国医科大学(田昊宇)
通讯作者:李异玲,E-mail:lyl-72@163.com

1 周或放腹腔积液联合白蛋白治疗 2 周，评估患者症状与指标，若符合《肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南》中的 RA 标准，则纳入本次研究中。同时排除严重脏器病变、妊娠期及哺乳期女性等。纳入患者给予特利加压素（特利加压素 1 mg 溶入 0.9% NaCl 注射液静脉泵入，每日 2 次）。治疗 2 周后比较治疗前后患者的体重、腰围、24 h 尿量、血生化指标（血钠、血肌酐、白蛋白、肾小球滤过率及血尿素氮）。体重为晨起空腹值，腰围为晨起空腹状态卧位时采用皮尺测量的最大腰围。

5. 统计学处理：应用 RevMan 5.4 软件进行 Meta 分析，计量资料采用加权均差（WMD）进行结局变量的比较。森林图中若合并结果落在无效线左侧，则说明试验组发生事件少或试验组指标小于对照组，右侧则相反。通过 I^2 检验法进行异质性检验，当 $I^2 \leqslant 50\%$，异质性可接受；若 $I^2 > 50\%$，则需进行敏感性分析并采用随机效应模型来判断异质性来源并处理异质性。使用 SPSS 23.0 软件进行统计分析，计数资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用配对样本 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结　果

1. 检索结果：初步共检索文献 188 篇，其中中文 134 篇，英文 54 篇，经严格筛选，除去重复文献 61 篇，通过阅读标题和摘要去除了 106 篇文献，排除综述 6 篇以及非随机对照试验 2 篇，最终纳入 13 篇文献共 1 304 例患者进行 Meta 分析。其中对照组 616 例，试验组 688 例，纳入文献基本特征详见表 1。

2. Meta 分析结果

（1）有效率：纳入的 13 篇文献中有 6 篇[5-6,8-9,13-14]比较了试验组与对照组的有效率差异，共 749 例患者，其中对照组 369 例，试验组 380 例，异质性检验结果为无异质性（$I^2 = 45\%$）。Meta 分析结果显示，使用特利加压素的有效率明显高于一般治疗组（$MD = 3.74$，95% CI 2.36 ~ 5.91，$P < 0.001$）。见图 1。

（2）体重：10篇文献[4-6,10-16]报道了患者的体重变化，共 894 例患者，其中对照组 418 例，试验组 476 例，异质性检验结果为轻度异质性（$I^2 = 45\%$）。Meta 分析结果显示，使用特利加压素组患者体重相比治疗前下降更明显（$MD = -3.32$，95% CI −4.28 ~ −2.36，$P < 0.001$）。见图 2。

表 1　纳入文献的基本特征

研究者	年份	样本量（T/C）	性别（男/女）	疗程	结局指标
沈宝玉等[4]	2013	48/52	–	2 w	①②③④⑤⑥
刘旭玲[5]	2020	40/40	45/35	2 w	①②③④⑤⑥
王坤[6]	2019	38/37	43/32	2 w	①②⑤
关润年等[7]	2019	49/48	60/37	2 w	②③④⑤⑥
赵春红等[8]	2020	38/38	41/35	2 w	④⑤⑥
张会涛等[9]	2018	121/111	134/98	15 d	②③④⑤⑥
崔粤平[10]	2020	30/30	38/22	2 w	①②③④⑤⑥
魏云[11]	2016	40/40	37/43	2 w	①②④⑤⑥
陈思等[12]	2014	24/22	31/15	2 w	①②③
刘岩[13]	2015	61/61	81/41	2 w	①⑤
李兴海[14]	2016	82/82	123/41	15 d	①②③⑥
杨军[15]	2015	32/29	42/19	15 d	①②③④⑤⑥
邢枫等[16]	2019	85/26	61/50	2 w	①②③④⑥

注：T：试验组；C：对照组；①体重；②腰围；③24 h 尿量；④白蛋白；⑤尿钠；⑥血肌酐

（3）腰围：11 篇文献[4-7,9-12,14-16]记录了腰围的变化值，共 1021 例患者，其中对照组 476 例，试验组 545 例，异质性检验结果为无异质性（$I^2 = 22\%$）。Meta 分析结果显示，使用特利加压素组患者腰围下降更明显（$MD = -4.76$，95% CI −5.65 ~ −3.88，$P < 0.001$）。见图 3。

（4）白蛋白：9 篇文献[4-5,7-11,15-16]记录了白蛋白的数值变化，共 897 例患者，其中对照组 414 例，试验组 482 例，异质性检验结果为轻度异质性（$I^2 = 47\%$），异质性可接受。Meta 分析结果显示，使用特利加压素组患者白蛋白升高程度明显高于对照组（$MD = 1.28$，95% CI 0.58 ~ 1.99，$P < 0.001$）。见图 4。

（5）24 h 尿量、尿钠、血肌酐：24 h 尿量（$I^2 = 94\%$）、尿钠（$I^2 = 96\%$）及血肌酐（$I^2 = 93\%$）的异质性检验结果均为高度异质性，经敏感性分析后异质性均无改变，因此做描述性分析，9篇文献[4-5,7,9-10,12,14-16]与10篇文

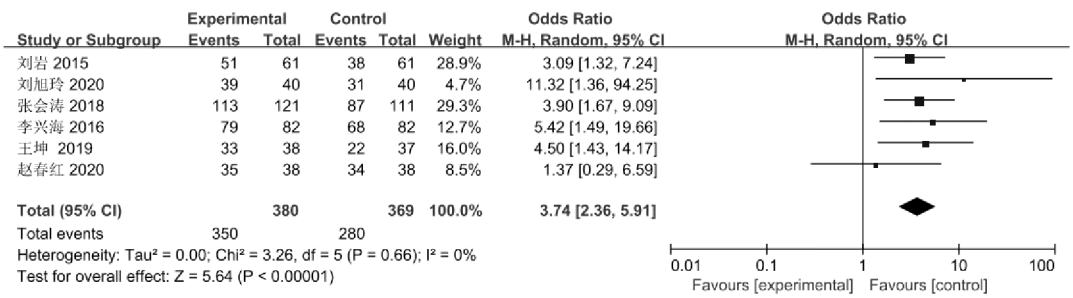

图 1　两组治疗有效率 Meta 分析森林图

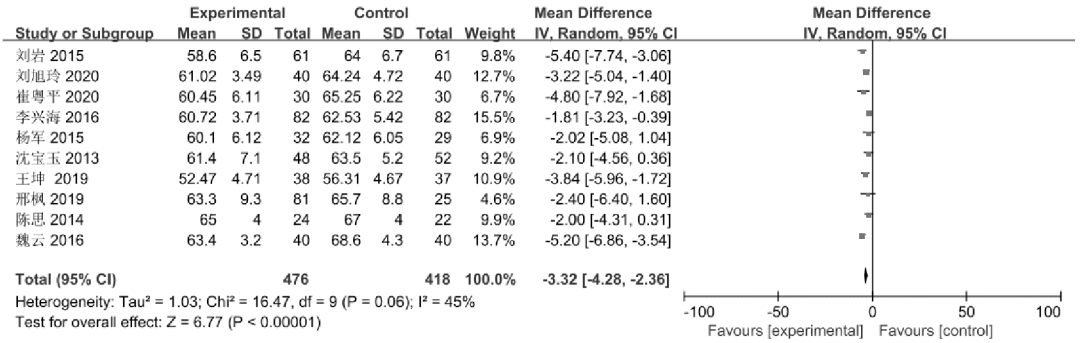

图 2　两组体重改变 Meta 分析森林图

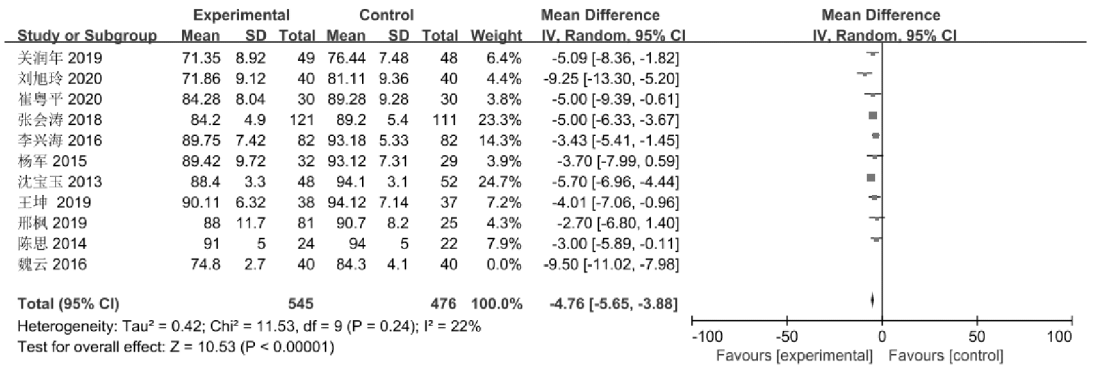

图 3　两组腰围改变 Meta 分析森林图

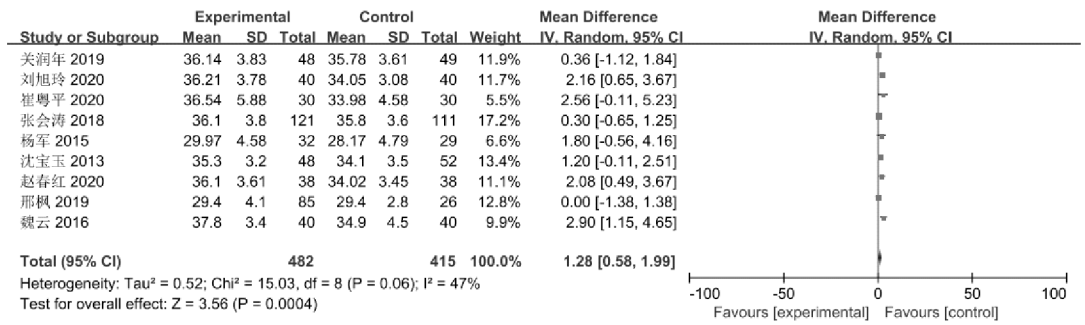

图 4　两组白蛋白改变 Meta 分析森林图

表 2　特利加压素治疗前后肝硬化 RA 患者各项指标比较($\bar{x} \pm s$)

时间	例数	体重 (kg)	腰围 (cm)	24 h 尿量 (ml)	白蛋白 (g/L)	血钠 (mmol/L)	血尿素氮 (mmol/L)	肾小球滤过率 (ml/min)	血肌酐 (μmol/L)
治疗前	24	66.88 ± 9.22	97.92 ± 8.85	1 200.00 ± 243.67	33.11 ± 6.24	135.85 ± 5.63	10.42 ± 6.46	77.93 ± 33.61	100.04 ± 15.48
治疗后	24	63.00 ± 8.72	90.71 ± 8.53	1 654.58 ± 163.47	36.70 ± 6.07	138.42 ± 5.24	8.50 ± 5.66	89.05 ± 28.97	87.41 ± 9.23
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

献[4-11,13,15]结果分别表明,使用特利加压素组患者 24 h 尿量、尿钠水平明显高于一般治疗组($P<0.05$)。10 篇文献[4,5,7-11,14-16]结果均表明使用特利加压素相比于一般治疗明显可降低血肌酐水平($P<0.05$)。

3. 特利加压素治疗前后肝硬化 RA 患者各项指标比较:共纳入 24 例肝硬化 RA 患者,其中男 14 例,女 10 例,平均年龄(63.71 ± 10.26)岁。治疗后体重、腰围、血肌酐及血尿素氮水平较治疗前均明显下降,而 24 h 尿量、白蛋白、血钠及肾小球滤过率较治疗前均明显升高($P<0.001$)。见表 2。

讨　论

肝硬化 RA 属于临床危症重症之一,其主要是由于肝脏结构改变造成门静脉高压和白蛋白合成减少,使内脏毛细血管压力升高,渗透性增加,血浆胶体渗透压降低,从而导致血管内液体直接漏出至组织间隙,形

成腹腔积液。门静脉压力增高使扩血管物质释放增加,导致内脏血管和系统动脉血管扩张,平均动脉压下降,从而刺激交感神经系统及肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)释放抗利尿的物质,导致肾脏血管收缩、钠水潴留,易造成肾损伤[17-19]。当代偿系统不能扩充循环血量时,肾脏灌注量进一步降低,导致钠水进一步在体内潴留,钠在体内被稀释而引起低钠血症,从而限制利尿剂的作用。

特利加压素是一种血管加压素,通过与血管平滑肌的 V_1 受体结合,收缩内脏血管,有效地增加内脏血流量,提高平均动脉压,从发病机制上改善患者由于腹腔积液导致的腹胀,同时降低 RAAS 活性,有效改善肾脏循环,减轻肝硬化对肾脏造成的损伤[20-21]。Krag 等[22]通过随机对照试验,发现特利加压素相比于安慰剂能够明显增加尿钠水平,降低血浆去甲肾上腺素和肾素含量,明显改善患者肾功能。本研究结果也证实特利加压素能够显著降低血肌酐和血尿素氮水平,增加肾小球滤过率。RA 患者易发生肝肾综合征、自发性腹膜炎等并发症,而正因为特利加压素能够改善患者肾功能,所以可用来预防患者发生肝肾综合征。

除此之外,对本院患者的研究发现,24 例肝硬化 RA 患者使用特利加压素能够明显升高血钠水平,这与 McClure 等[23]的研究结果一致,目前特利加压素对血钠的影响还在进一步探索中。赵文敏等[24]比较了 58 例 RA 患者使用特利加压素治疗前后的血钠变化,结果显示差异无统计学意义($P = 0.34$)。由于肝硬化 RA 患者本身易出现低钠血症,而特利加压素能够和肾脏集合管的 V_2 受体结合,激活腺苷酸环化酶,从而激活 cAMP-PKA 通路,开放集合管水通道,重吸收大量自由水,可能加重低钠血症。然而特利加压素激活 V_2 受体的抗利尿作用并不是很强,相关研究结果显示肝功能不佳的患者在特利加压素治疗期间更易发生低钠血症[25],因此特利加压素对血钠的影响需要进一步的大样本探索。

综上所述,特利加压素对肝硬化 RA 治疗有效,但由于研究的局限性,仍需要大样本高质量的随机对照试验来更好地评估特利加压素的治疗效果。

参　考　文　献

[1] 彭真,宁会彬,李宽,等. 肝硬化腹水及顽固性腹水的临床进展[J]. 临床内科杂志,2019,36(12):803-805.

[2] 程然,徐小元. 肝硬化消化道出血的临床进展[J]. 临床内科杂志,2019,36(12):793-795.

[3] 沈宝玉,杨育林,杨法根. 特利加压素对肝硬化顽固性腹水的临床疗效观察[J]. 中国中西医结合消化杂志,2013,21(6):319-320.

[4] 徐小元,丁惠国,李文刚,等. 肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南(2017,北京)[J]. 中华胃肠内镜电子杂志,2018,5(1):1-17.

[5] 刘旭玲. 利加压素联合人血白蛋白治疗肝硬化顽固性腹水的临床疗效[J]. 健康必读,2020,2(1):123-124.

[6] 王坤. 特利加压素 + 人血白蛋白治疗肝硬化顽固性腹水[J]. 中国继续医学教育,2019,11(17):123-125.

[7] 关润年,陈璐. 特利加压素结合人血白蛋白治疗肝硬化顽固性腹水的效果及对患者血清生化指标的影响[J]. 海峡药学,2019,31(7):122-123.

[8] 赵春红,李楠. 特利加压素结合人血白蛋白治疗肝硬化顽固性腹水的效果[J]. 医学信息,2020,33(6):150-151.

[9] 张会涛,李秋雅,吕文浩,等. 特利加压素联合人血白蛋白治疗肝硬化顽固性腹水的临床疗效观察[J]. 实用医院临床杂志,2018,15(6):115-117.

[10] 崔粤平. 特利加压素联合人血白蛋白治疗肝硬化顽固性腹水的应用价值[J]. 数理医药学杂志,2020,33(3):398-400.

[11] 魏云. 特利加压素治疗肝硬化顽固性腹水的疗效[J]. 世界最新医学信息文摘,2016,16(69):189-189,192.

[12] 陈思,孙长宇. 特利加压素治疗肝硬化顽固性腹水疗效观察[J]. 中国实用医刊,2014,41(8):121-122.

[13] 刘岩. 特利加压素治疗肝硬化顽固性腹水临床疗效评述[J]. 临床医药文献电子杂志,2015,2(25):5267-5267,5270.

[14] 李兴海. 注射用特利加压素治疗肝硬化顽固性腹水的疗效观察[J]. 中国医药指南,2016,14(1):131.

[15] 杨军. 注射用特利加压素治疗肝硬化顽固性腹水临床观察[J]. 药物流行病学杂志,2015,24(2):75-77.

[16] 邢枫,李爽,张建军,等. 特利加压素对顽固性肝硬化腹水的治疗作用与效应特点观察[J]. 中华肝脏病杂志,2019,27(12):982-988.

[17] Neong SF, Adebayo D, Wong F. An update on the pathogenesis and clinical management of cirrhosis with refractory ascites[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol,2019,13(4):293-305.

[18] 王京京,苏云娟,曹颖,等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值的变化对失代偿期肝硬化合并自发性腹膜炎患者不良预后的预测价值[J]. 中国医药,2021,16(8):1204-1208.

[19] 徐航飞,李鹏,张月宁,等. 肝静脉压力梯度测定在非肝硬化门脉高压中的应用价值分析[J]. 临床内科杂志,2021,38(6):426-427.

[20] Wang H, Liu A, Bo W, et al. Terlipressin in the treatment of hepatorenal syndrome: A systematic review and meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore),2018,97(16):e0431

[21] Allegretti AS, Israelsen M, Krag A, et al. Terlipressin versus placebo or no intervention for people with cirrhosis and hepatorenal syndrome[J]. Cochrane Database Syst Rev,2017,6(6):CD005162.

[22] Krag A, Moller S, Henriksen JH, et al. Terlipressin improves renal function in patients with cirrhosis and ascites without hepatorenal syndrome[J]. Hepatology,2007,46(6):1863-1871.

[23] McClure T, Chapman B, Hey P, et al. Long-term continuous terlipressin infusion in cirrhotic patients with hepatorenal syndrome or refractory ascites awaiting liver transplantation is associated with an increase in plasma sodium[J]. United European Gastroenterol J, 2019, 7(9): 1271-1273.

[24] 赵文敏,曾阿娟,范春蕾,等. 特利加压素治疗肝硬化顽固性腹水合并肾功能不全的疗效及安全性分析[J]. 北京医学,2019,41(6):451-454.

[25] 祁兴顺,周新苗,许向波,等. 肝硬化患者应用特利加压素治疗期间发生低钠血症的现状研究[J]. 医学信息,2018,31(9):1-3,196.

(收稿日期:2020-10-17)
(本文编辑:余晓曼)