

# 肝硬化低钠血症与Vaptans

向慧玲

## ■背景资料

肝硬化患者低钠血症的出现往往提示预后不良,而顽固性腹水的利尿剂治疗又进一步加重了低钠血症的发生,目前临床治疗有效手段不多。AVP V<sub>2</sub>受体拮抗剂(Vaptans)的出现部分改变了肝硬化腹水治疗的困境。在天津市第三中心医院进行的Tolvaptan的2期临床试验在肝硬化顽固性腹水患者中显示出良好的疗效。

向慧玲,天津市第三中心医院消化内科 天津市人工细胞重点实验室 天津市 300170

通讯作者: 向慧玲, 300170, 天津市, 天津市第三中心医院消化内科, 天津市人工细胞重点实验室. huilingxiang@163.com

电话: 022-84112209

收稿日期: 2010-01-20 修回日期: 2010-04-08

接受日期: 2010-04-13 在线出版日期: 2010-04-28

## Hyponatremia in cirrhosis and vaptans

Hui-Ling Xiang

Hui-Ling Xiang, Department of Gastroenterology, Tianjin Third Central Hospital; Tianjin Key Laboratory of Artificial Cell, Tianjin 300170, China

Correspondence to: Hui-Ling Xiang, Department of Gastroenterology, Tianjin Third Central Hospital; Tianjin Key Laboratory of Artificial Cell, Tianjin 300170, China. huilingxiang@163.com

Received: 2010-01-20 Revised: 2010-04-08

Accepted: 2010-04-13 Published online: 2010-04-28

## Abstract

Hyponatremia is a common problem in patients with advanced cirrhosis. Hyponatremia in cirrhosis includes two distinct types: hypovolemic hyponatremia, and hypervolemic or dilutional hyponatremia. The former is characterized by low blood sodium, low blood volume, dehydration and prerenal renal dysfunction, not accompanied by edema and ascites, while the latter is characterized by insufficient circulatory volume and dilutional hyponatremia, accompanied by edema and ascites. Hyponatremia is closely related to various complications of cirrhosis and to early mortality after liver transplantation. Vaptans, a class of selective non-peptide arginine vasopressin (AVP) receptor antagonists, act by antagonizing specifically the effects of AVP V<sub>2</sub> receptor located in the renal collecting tubules to inhibit water reabsorption without affecting electrolytes excretion. Vaptans has been evaluated by several clinical trials for their role in the management of hyponatremia. The short-term treatment with vaptans is associated with a marked increase in renal solute-free water excretion and improvement of hyponatremia with no apparent adverse reactions. The discovery

of vaptans is considered a new milestone in the management of hyponatremia in cirrhosis.

**Key Words:** Cirrhosis; Hyponatremia; Vaptans

Xiang HL. Hyponatremia in cirrhosis and vaptans. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(12): 1244-1249

## 摘要

低钠血症是晚期肝硬化的常见并发症,包括:低血容量性低钠血症和高血容量性,即稀释性低钠血症。前者以低血钠、低血容量、脱水及肾前性肾功能不全为特征,不伴浮肿和腹水;后者以有效血循环不足,稀释性低血钠为特征,伴有浮肿和腹水。低钠血症与肝硬化的各种并发症及肝移植术后近期死亡率密切相关。Vaptans是一类选择性非肽类精氨酸加压素(AVP)受体拮抗剂类药物,通过与肾脏集合管上AVP V<sub>2</sub>竞争性结合,抑制肾脏集合管对水的重吸收,达到排水利尿作用(水利尿),不增加电解质的排泄。已有多项临床试验评价Vaptans在低钠血症中的作用。短期应用Vaptans可以显著增加患者无溶质水的排出,纠正低钠血症,没有明显不良反应。Vaptans被认为是肝硬化低钠血症治疗上的里程碑。

**关键词:** 肝硬化; 低钠血症; Vaptans

向慧玲. 肝硬化低钠血症与Vaptans. *世界华人消化杂志* 2010; 18(12): 1244-1249

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/1244.asp>

## 0 引言

低钠血症是失代偿肝硬化的常见并发症之一。尽管在50多年前就有学者提出低钠血症的概念<sup>[1]</sup>,但低钠血症的临床意义一直被临床医生忽略。19世纪70-80年代,对低钠血症的研究得到一定发展,发现低钠血症与肝硬化预后密切相关<sup>[2]</sup>。近年来的研究还表明,低钠血症是肝移植预后的一个重要指标<sup>[3-7]</sup>。随着精氨酸加压素受体拮抗剂(vaptans)的出现,低钠血症再一次引起了肝病学者的重视。Vaptans是一类选择性非肽类血

## ■同行评议者

唐世刚,教授,大连大学附属中山医院内科

管精氨酸加压素(arginine vasopressin, AVP) $V_2$ 受体拮抗剂, 通过与AVP  $V_2$ 受体的竞争性结合, 抑制肾脏集合管对水的重吸收, 促进自由水的排出, 从而达到排水利尿作用(水利尿), 并且不伴有电解质排泄的增加. Vaptans的疗效已经在心功能衰竭、抗利尿激素分泌失调及肝硬化低钠血症患者中得到验证<sup>[8-15]</sup>. 本文就肝硬化低钠血症的发病机制、临床表现及治疗的最新进展进行综述.

## 1 低钠血症的定义和发病率

低钠血症是指血清钠浓度低于130 mmol/L, 血浆渗透压低于280 mmol/L, 可伴或不伴有细胞外液容量的改变<sup>[4,16]</sup>. 综合国内报道, 肝硬化腹水患者并发低钠血症的比例在50%-60%<sup>[17]</sup>, 国外报道的比例在30%左右<sup>[18]</sup>.

## 2 低钠血症的临床类型

肝硬化低钠血症可分为两大类<sup>[4]</sup>: (1)低血容量性低钠血症. 这部分患者低钠血症的发生与细胞外液的大量丢失有关, 或因使用利尿剂造成细胞外液从肾脏大量丢失, 或因呕吐腹泻等从胃肠道丢失, 水和钠的同时丧失导致血容量绝对减低和低钠血症. 这类低钠血症以低血钠、低血容量、脱水及肾前性肾功能不全为特征, 不伴有浮肿和腹水. 这类低钠血症患者由于血浆渗透压迅速下降导致脑功能障碍容易继发肝性脑病. (2)高容量性低钠血症或稀释性低钠血症. 这部分患者低钠血症的发生与肝硬化高动力循环及体液的再分配有关, 有效血循环不足导致肾素-血管紧张素-醛固酮系统被激活, 引起肾脏对水的重吸收超过钠的重吸收造成稀释性低钠血症<sup>[19]</sup>. 这类低钠血症, 由于体内细胞外液绝对增多, 在出现低钠血症的同时常合并浮肿和腹水. 以下重点讲述稀释性低钠血症.

## 3 肝硬化稀释性低钠血症的发病机制

正常人通过位于下丘脑的渗透压感受器来调节全身体液的平衡. 肝硬化时肝功能受损, 肝脏对雌激素、抗利尿剂激素和醛固酮灭活减少, 致肾脏对水的重吸收超过钠的重吸收; 严重肝硬化时, 由于内脏循环血管持续扩张, 导致有效血容量不足, 刺激垂体神经部血管加压素持续高分泌, 肾脏自由水清除障碍, 最终导致机体内总水量严重潴留, 而钠的潴留相对不足, 临床表现为稀释性低钠血症<sup>[19]</sup>.

## 4 脑组织对低钠血症的反应

血钠浓度升高时, 血浆渗透压升高, 水从细胞内向细胞外移动, 导致细胞脱水 and 皱缩. 反之, 当血钠浓度降低时, 水从细胞外向细胞内移动, 引起细胞水肿<sup>[20]</sup>. 当脑细胞水肿时, 由于受到颅骨容量的限制, 脑组织将启动自身的调节机制来防止颅内容量的进一步增加, 脑细胞将会适应性的排出细胞内溶质, 使得细胞内渗透压下降, 从而限制脑水肿的进一步发展. 首先, 通常在低钠血症发生的24 h内, 脑组织排出细胞内的K离子以降低细胞内渗透压; 随后, 随着脑水肿进一步加剧, 细胞内的低分子有机溶质如肌醇、谷氨酰胺、胆碱及牛磺酸等被排出细胞外以有效调节细胞内渗透压避免脑水肿进展过快<sup>[21-24]</sup>. 这种调节机制的效能与低钠血症进展的速度和严重程度密切相关. 脑组织对慢性低钠血症的适应性明显高于急性低钠血症. 肝硬化患者脑组织对低钠血症的适应机制类似.

低钠血症对脑组织的损伤还见于低钠血症恢复过程. 随着血钠浓度的逐渐纠正, 脑细胞内电解质和渗透压也逐渐恢复, 电解质恢复较快, 渗透压恢复相对较慢, 低钠血症持时越长, 渗透压恢复越慢<sup>[25]</sup>. 如果低钠血症纠正过快, 脑细胞难以适应细胞外液渗透压的快速变化, 从而发生脱髓鞘反应, 即渗透性脱髓鞘综合征<sup>[23,25,26]</sup>.

## 5 低钠血症的临床意义

目前临床上根据患者血钠水平将肝硬化腹水低钠血症分为轻、中、重3度, 即125-130 mmol/L为轻度, 120-125 mmol/L(包含125 mmol/L)为中度,  $\leq 120$  mmol/L为重度. 然而, 肝硬化腹水患者低钠血症的临床表现往往缺乏特异性, 并易为原发病肝硬化所掩盖. 这主要取决于其血钠水平下降的程度及速度.

**5.1 低钠血症与神经系统功能** 低钠血症常伴发广泛的与脑水肿相关的神经系统症状如头痛、定向力障碍、意识混乱、癫痫发作甚至脑疝. 急性低钠血症发生神经系统症状的机率远高于慢性低钠血症. 肝硬化低钠血症发生神经系统症状的机会相对较低, 可能与低钠血症进展缓慢有关. 最近有研究者研究低钠血症致肝昏迷机制时提出“轻度脑水肿”学说<sup>[27]</sup>, 该学说认为肝硬化时增高的血氨及其他神经毒性物质如谷氨酰胺等进入脑组织使得脑细胞内渗透压升高从而引起轻度脑星形胶质细胞肿胀, 这种轻度的水肿不至于引起颅内压升高, 但足以构成

### ■ 研发前沿

目前Vaptans类药物的研究主要集中在充血性心力衰竭、多囊肾、低钠血症等方面, 关于肝硬化腹水的研究尚在2、3期临床试验中, 关于Vaptans长期使用的不良反应及与常规利尿剂连用仍是亟待解决的问题.

## ■创新盘点

本文的亮点在于结合作者临床试验的初步印象,重点分析Vaptans类药物在肝硬化腹水合并低钠血症中的意义。

表 1 Vaptans的临床研究进展状态

名称	剂型	作用受体	临床研究状态	针对肝硬化研究
Conivaptan	针剂	V1a/V <sub>2</sub>	已经被美国批准上市用于治疗住院的低钠血症患者	无
Lixivaptan	片剂	V <sub>2</sub>	2期临床试验中	有 <sup>[47-49]</sup>
Satavaptan	片剂	V <sub>2</sub>	3期临床试验中	有 <sup>[50,51]</sup>
Tolvaptan	片剂	V <sub>2</sub>	3期临床试验中	有 <sup>[38-41]</sup>
Mozavaptan	片剂	V <sub>2</sub>	已经被日本批准上市用于治疗抗利尿激素分泌失调患者	有 <sup>[52]</sup>

神经系统损伤的基础,在这种背景下,低钠血症的出现将对脑胶质细胞造成二次打击,造成胶质细胞水肿进一步加重诱发肝性脑病。有很多线索支持这个假设: (1)磁共振成像显示低钠血症时脑组织存在不同程度的水肿<sup>[28,29]</sup>。 (2)血钠浓度与血NH<sub>3</sub>是决定肝硬化患者脑电图的两个独立因素<sup>[30]</sup>。 (2)接受TIPS治疗患者,低钠血症是肝昏迷的首要独立危险因素<sup>[31]</sup>。 (3)使用利尿剂患者极易发生肝性脑病,而众所周知,利尿剂是引起低钠血症最常见的诱因。 (4)一项肝硬化的前瞻性研究提示血钠是发生肝昏迷的独立预测因素<sup>[32]</sup>。

5.2 低钠血症与肝硬化并发症 除肝昏迷以外,低钠血症还与肝硬化其他并发症<sup>[33]</sup>有关: (1)与肝性脑病、肝肾综合征、细菌感染的发生呈正相关; (2)血钠越低,Child-Pugh(CPS)分级病情越严重; (3)与不合并低钠血症的肝硬化腹水相比,合并有低钠血症的患者其腹水治疗效果差得多,而且往往为顽固性腹水; (4)Borroni等<sup>[34]</sup>通过研究191例肝硬化腹水伴或不伴低钠血症的患者发现,血钠水平越低,预后越差,病死率(尤其是短期死亡率)越高; (5)严重低钠血症患者脑组织内水、钠、钾、氯进入脑脊液,过快纠正血钠水平容易导致渗透性脱髓鞘综合征的发生<sup>[26]</sup>。 (6)最近两项关于肝硬化的大规模人群研究表明低钠血症是健康相关生活质量的独立预测因素,并且与Child-Pugh及MELD分值无关<sup>[35]</sup>。

5.3 低钠血症和肝移植 低钠血症患者肝移植后发生中枢神经系统脱髓鞘反应的危险性增加<sup>[36,37]</sup>。最近2项研究表明移植前低钠血症不仅与移植后神经系统功能失调有关,而且与肝移植后肾功能衰竭及感染的发生、血制品使用增多、住院时间延长和移植术后近期死亡率密切相关<sup>[6,36,37]</sup>。

## 6 低钠血症的治疗

从治疗角度讲,区分不同类型低钠血症十分重要。低容量性低钠血症应积极补充丧失的水和

电解质,而高容量性低钠血症则应增加肾脏自由水的排出,降低扩张的血容量。

6.1 常规治疗 入量限制(1 000-1 500 mL/d),通常被作为高容量性低钠血症的标准措施,但疗效有限。高张盐水由于有增加腹水和浮肿的危险而不被推荐用来治疗肝硬化高容量性低钠血症。腹水回输不仅可以缓解肝硬化患者腹水症状,而且可以增加患者尿量,改善肾功能,还能降低单纯大量放腹水导致急性失钠的可能,使低钠血症得到一定的改善,但不适用于感染性和癌性腹水,且需要住院治疗,患者耐受性差。静脉输注白蛋白等血制品能改善肝硬化患者低钠血症,但费用昂贵,来源紧张,且存在感染输血相关性疾病的危险而受到一定限制。

6.2 Vaptans 随着Vaptans类药物的出现,肝硬化低钠血症的治疗有了一个巨大的飞跃。Vaptans是一类具有口服活性的选择性非肽类精氨酸加压素(AVP)V<sub>2</sub>-受体拮抗剂,通过抑制肾脏集合管对水的重吸收,达到排水利尿作用(水利尿)。在健康志愿者,Vaptans诱导明显的剂量依耐性尿量增加,伴有尿渗透压下降,自由水排出增加。与传统利尿剂相比,Vaptans不增加健康志愿者尿钠的排泄<sup>[11]</sup>。Vaptans已开发的适应证为治疗等容量性和高容量性低钠血症<sup>[10-13,38-41]</sup>,并作为利尿疗法的辅助药物来治疗失代偿性心力衰竭患者的容量负荷增加,也用于治疗心源性水肿<sup>[14]</sup>。在多囊性肾脏疾病的研究也在进行中<sup>[42-44]</sup>,但在肝硬化腹水患者中的资料相对较少(表1)<sup>[45,46]</sup>。

6.2.1 Vaptans在肝硬化患者中的作用: (1)短期作用: Vaptans治疗肝硬化腹水的研究表明,短期(1-2 wk)给予Vaptans可以增加肝硬化腹水患者尿渗透压,尿自由水排出加快,尿钠没有明显改变,尿量在服药后1-2 h开始增加,持续4-12 h,并且与剂量相关,但患者尿量从无增加到4-6 L/d,差异较大<sup>[38-41,45-52]</sup>。多项Vaptans治疗肝硬化低钠血症的研究表明可以明显改善血钠水平,血钠

浓度升高发生在服药开始的几天后, 平均升高2-7 mmol/L, 27%-54%患者血钠水平恢复正常, 短期治疗对肾功能、循环功能及RAA系统无影响<sup>[38-41,47-52]</sup>。(2)长期作用: 到目前为止, 仅有为数不多的几项研究报道了Vaptan治疗肝硬化低钠血症患者1年结果, 研究表明Vaptan治疗可以长期改善肝硬化低钠血症, 并无明显不良反应<sup>[53,54]</sup>。不良反应: 大部分的研究表明Vaptans的作用安全有效, 并且没有严重不良反应。在国外以健康成人、淤血性心功能衰竭、低钠血症、多囊肾为对象进行临床试验中, 最常见的主要不良反应为口渴, 发生率约为29%, 其他不良反应有尿频、口干、眩晕、疲劳、头痛、多尿。理论上还可能出现的、需要引起重视的不良反应包括: 高钠血症、血钠浓度升高过快和肾功能衰竭等。现有的短期报道显示高钠血症(血钠超过145 mmol/L)发生机率极低(2%-4%), 且多见于神志不清不能自由饮水的患者<sup>[38-54]</sup>。有几项研究发现4%-14%的患者治疗最初几天内血钠浓度升高超过8 mmol/L, 但未见到中枢神经系统脱髓鞘改变<sup>[53,54]</sup>。但是, 仍需注意在纠正低钠血症过程中, 应使血钠缓慢上升, 以不超过24 h 12 mmol/L为宜, 对有中枢神经系统脱髓鞘危险因素患者, 更应控制血钠上升速度在24 h 8-10 mmol/L<sup>[55]</sup>。短期研究未有肾功能不全的报道。但这些研究都是在住院患者中进行的短期(1-2 wk)研究, 患者均接受严格的血压、血电解质等监测, 并且使用剂量相对较小, 进一步的安全性还需要大规模长期的研究证实。需要注意的是, Vaptans能引起强力的水利尿作用, 故可能会导致体液的快速重分配, 因此需要密切监测患者各项指标尤其是在用药的最初几天内。并且, 现有的研究中, 与Vaptans联用的传统利尿剂剂量相对较小, 关于与其他利尿剂联用的问题还需要进一步的临床研究。

**6.2.2 Vaptans治疗肝硬化腹水:** Vaptans能减少肝硬化腹水患者的腹水量。现在, 已有多项关于Vaptans预防肝硬化腹水形成及大剂量放腹水后复发的II期临床试验正在进行中, 我们的tolvaptan II期临床研究初步的结果显示tolvaptan可以减少腹水的生成和降低放腹水后腹水的复发率(结果尚未发表)。目前已经有试验进入到III期临床, 结果值得期待。

**6.2.3 Vaptans在肝硬化低钠血症治疗中的优势:** Vaptans类药物在肝硬化低钠血症治疗中存在其独特的优势: (1)低钠血症的扭转使得患者可以

不必严格限制水的摄入, 从而改善患者生活质量。(2)与常规利尿剂联用可减少尿钠的排出, 避免低钠血症的出现。(3)随着低钠血症的改善, 肝性脑病的发生将减少。(4)移植前改善低钠血症可以减少移植后中枢神经系统并发症。

## 7 结论

低钠血症是晚期肝硬化的常见严重并发症之一, 与肝硬化的各种并发症及肝移植术后近期死亡率密切相关。Vaptans是一类选择性AVP V<sub>2</sub>受体拮抗剂, 可以抑制肾脏集合管对水的重吸收, 而不增加尿钠排泄。Vaptans类药物的出现奠定了肝硬化腹水及低钠血症治疗新的里程碑。

## 8 参考文献

- 1 Elsenmenger WJ, Blondheim SH, Bongiovanni AM, Kunkel HG. Electrolyte studies on patients with cirrhosis of the liver. *J Clin Invest* 1950; 29: 1491-1499
- 2 Arroyo V, Rodés J, Gutiérrez-Lizárraga MA, Revert L. Prognostic value of spontaneous hyponatremia in cirrhosis with ascites. *Am J Dig Dis* 1976; 21: 249-256
- 3 Ruf AE, Kremers WK, Chavez LL, Descalzi VI, Podesta LG, Villamil FG. Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone. *Liver Transpl* 2005; 11: 336-343
- 4 Ginès P, Guevara M. Hyponatremia in cirrhosis: pathogenesis, clinical significance, and management. *Hepatology* 2008; 48: 1002-1010
- 5 Ackermann D. [Treatment of ascites, hyponatremia and hepatorenal syndrome in liver cirrhosis] *Ther Umsch* 2009; 66: 747-751
- 6 Londoño MC, Guevara M, Rimola A, Navasa M, Taurà P, Mas A, García-Valdecasas JC, Arroyo V, Ginès P. Hyponatremia impairs early posttransplantation outcome in patients with cirrhosis undergoing liver transplantation. *Gastroenterology* 2006; 130: 1135-1143
- 7 Londoño MC, Cárdenas A, Guevara M, Quintó L, de Las Heras D, Navasa M, Rimola A, García-Valdecasas JC, Arroyo V, Ginès P. MELD score and serum sodium in the prediction of survival of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. *Gut* 2007; 56: 1283-1290
- 8 Ginès P. Vaptans: a promising therapy in the management of advanced cirrhosis. *J Hepatol* 2007; 46: 1150-1152
- 9 Decaux G, Soupart A, Vassart G. Non-peptide arginine-vasopressin antagonists: the vaptans. *Lancet* 2008; 371: 1624-1632
- 10 Olszewski W, Gluszek J. [Vasopressin antagonists in treatment of hyponatremia] *Pol Arch Med Wewn* 2007; 117: 356-362
- 11 Ali F, Guglin M, Vaitkevicius P, Ghali JK. Therapeutic potential of vasopressin receptor antagonists. *Drugs* 2007; 67: 847-858
- 12 Shackel N, McCaughan G. Treatment for cirrhosis-associated hyponatremia? Vaptans and aquaresis. *Hepatology* 2007; 45: 1080-1081
- 13 Gross P. Treatment of hyponatremia. *Intern Med*

## ■名词解释

精氨酸加压素(AVP): 也叫抗利尿激素, 是一种神经肽激素, 由位于视丘下部核团的神经元细胞体合成通过轴突运送到垂体后叶并在此入血。他不仅有增高血压的作用, 还有明显的抗利尿作用。当血浆晶体渗透压增高和循环血量减少时, AVP分泌释放增加, 以促进肾脏远曲小管对水的重吸收, 使尿量减少, 是调节身体水平衡的重要激素。

## ■同行评价

本文文笔比较流畅,对临床肝硬化低钠血症及其并发症的治疗有一定的实际指导和应用价值。

- 2008; 47: 885-891
- 14 Oghlakian G, Klapholz M. Vasopressin and vasopressin receptor antagonists in heart failure. *Cardiol Rev* 2009; 17: 10-15
- 15 O'Donoghue D, Trehan A. SIADH and hyponatraemia: foreword. *NDT Plus* 2009; 2: iii1-iii4
- 16 陈灏珠. 实用内科学. 第10版. 北京: 人民卫生出版社, 1997: 794-797
- 17 徐晓光, 蔡洪培. 肝硬化低钠血症研究进展. *中华消化杂志* 2002; 22: 560-561
- 18 Ginès P, Jiménez W. Aquaretic agents: a new potential treatment of dilutional hyponatremia in cirrhosis. *J Hepatol* 1996; 24: 506-512
- 19 Ginès P, Berl T, Bernardi M, Bichet DG, Hamon G, Jiménez W, Liard JF, Martin PY, Schrier RW. Hyponatremia in cirrhosis: from pathogenesis to treatment. *Hepatology* 1998; 28: 851-864
- 20 Verbalis JG, Gullans SR. Hyponatremia causes large sustained reductions in brain content of multiple organic osmolytes in rats. *Brain Res* 1991; 567: 274-282
- 21 Sterns RH, Silver SM. Brain volume regulation in response to hypo-osmolality and its correction. *Am J Med* 2006; 119: S12-S16
- 22 Ayus JC, Achinger SG, Arief A. Brain cell volume regulation in hyponatremia: role of sex, age, vasopressin, and hypoxia. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 295: F619-F624
- 23 Restuccia T, Gómez-Ansón B, Guevara M, Alessandria C, Torre A, Alayrach ME, Terra C, Martín M, Castellvi M, Rami L, Sainz A, Ginès P, Arroyo V. Effects of dilutional hyponatremia on brain organic osmolytes and water content in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2004; 39: 1613-1622
- 24 Cordoba J, Gottstein J, Blei AT. Glutamine, myo-inositol, and organic brain osmolytes after portocaval anastomosis in the rat: implications for ammonia-induced brain edema. *Hepatology* 1996; 24: 919-923
- 25 Soupart A, Decaux G. Therapeutic recommendations for management of severe hyponatremia: current concepts on pathogenesis and prevention of neurologic complications. *Clin Nephrol* 1996; 46: 149-169
- 26 Verbalis JG, Gullans SR. Rapid correction of hyponatremia produces differential effects on brain osmolyte and electrolyte reaccumulation in rats. *Brain Res* 1993; 606: 19-27
- 27 Häussinger D. Low grade cerebral edema and the pathogenesis of hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Hepatology* 2006; 43: 1187-1190
- 28 Córdoba J, Alonso J, Rovira A, Jacas C, Sanpedro F, Castells L, Vargas V, Margarit C, Kulisevsky J, Esteban R, Guardia J. The development of low-grade cerebral edema in cirrhosis is supported by the evolution of (1)H-magnetic resonance abnormalities after liver transplantation. *J Hepatol* 2001; 35: 598-604
- 29 Kale RA, Gupta RK, Saraswat VA, Hasan KM, Trivedi R, Mishra AM, Ranjan P, Pandey CM, Narayana PA. Demonstration of interstitial cerebral edema with diffusion tensor MR imaging in type C hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2006; 43: 698-706
- 30 Zwingmann C, Leibfritz D. Ammonia toxicity under hyponatremic conditions in astrocytes: de novo synthesis of amino acids for the osmoregulatory response. *Neurochem Int* 2005; 47: 39-50
- 31 Torre Delgadillo A. [Refractory ascites and dilutional hyponatremia: current management and new aquaretics] *Rev Gastroenterol Mex* 2005; 70: 299-311
- 32 Guevara M, Baccaro ME, Torre A, Gómez-Ansón B, Ríos J, Torres F, Rami L, Monté-Rubio GC, Martín-Llahí M, Arroyo V, Ginès P. Hyponatremia is a risk factor of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a prospective study with time-dependent analysis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1382-1389
- 33 Wu CC, Yeung LK, Tsai WS, Tseng CF, Chu P, Huang TY, Lin YF, Lu KC. Incidence and factors predictive of acute renal failure in patients with advanced liver cirrhosis. *Clin Nephrol* 2006; 65: 28-33
- 34 Borroni G, Maggi A, Sangiovanni A, Cazzaniga M, Salerno F. Clinical relevance of hyponatraemia for the hospital outcome of cirrhotic patients. *Dig Liver Dis* 2000; 32: 605-610
- 35 Angeli P, Wong F, Watson H, Ginès P. Hyponatremia in cirrhosis: Results of a patient population survey. *Hepatology* 2006; 44: 1535-1542
- 36 Cárdenas A, Ginès P. [Dilutional hyponatremia, hepatorenal syndrome and liver transplantation] *Gastroenterol Hepatol* 2008; 31: 29-36
- 37 Yun BC, Kim WR, Benson JT, Biggins SW, Therneau TM, Kremers WK, Rosen CB, Klintmalm GB. Impact of pretransplant hyponatremia on outcome following liver transplantation. *Hepatology* 2009; 49: 1610-1615
- 38 Berl T, Quittnat-Pelletier F, Verbalis JG, Schrier RW, Bichet DG, Ouyang J, Czerwiec FS. Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 705-712
- 39 Boyer TD. Tolvaptan and hyponatremia in a patient with cirrhosis. *Hepatology* 2010; 51: 699-702
- 40 Plosker GL. Tolvaptan. *Drugs* 2010; 70: 443-454
- 41 Wong F, Blei AT, Blendis LM, Thuluvath PJ. A vasopressin receptor antagonist (VPA-985) improves serum sodium concentration in patients with hyponatremia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2003; 37: 182-191
- 42 Gattone VH 2nd, Wang X, Harris PC, Torres VE. Inhibition of renal cystic disease development and progression by a vasopressin V2 receptor antagonist. *Nat Med* 2003; 9: 1323-1326
- 43 Torres VE, Wang X, Qian Q, Somlo S, Harris PC, Gattone VH 2nd. Effective treatment of an orthologous model of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Med* 2004; 10: 363-364
- 44 Belibi FA, Edelstein CL. Novel targets for the treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Expert Opin Investig Drugs* 2010; 19: 315-328
- 45 Guyader D, Patat A, Ellis-Grosse EJ, Orczyk GP. Pharmacodynamic effects of a nonpeptide antidiuretic hormone V2 antagonist in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 2002; 36: 1197-1205
- 46 Thuluvath PJ, Maheshwari A, Wong F, Yoo HW, Schrier RW, Parikh C, Steare S, Korula J. Oral V2 receptor antagonist (RWJ-351647) in patients with cirrhosis and ascites: a randomized, double-blind, placebo-controlled, single ascending dose study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 973-982
- 47 Gerbes AL, Güllberg V, Ginès P, Decaux G, Gross P, Gandjini H, Djan J. Therapy of hyponatremia in cirrhosis with a vasopressin receptor antagonist: a randomized double-blind multicenter trial.



- Gastroenterology* 2003; 124: 933-939
- 48 Ginès P, Wong F, Watson H, Milutinovic S, del Arbol LR, Olteanu D. Effects of satavaptan, a selective vasopressin V(2) receptor antagonist, on ascites and serum sodium in cirrhosis with hyponatremia: a randomized trial. *Hepatology* 2008; 48: 204-213
- 49 Ku E, Nobakht N, Campese VM. Lixivaptan: a novel vasopressin receptor antagonist. *Expert Opin Investig Drugs* 2009; 18: 657-662
- 50 Schrier RW, Gross P, Gheorghiade M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, Orlandi C. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2099-2112
- 51 Ginès P, Wong F, Watson H, Terg R, Bruha R, Zarski JP. Clinical trial: short-term effects of combination of satavaptan, a selective vasopressin V receptor antagonist, and diuretics on ascites in patients with cirrhosis without hyponatremia - a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010 Jan 22. [Epub ahead of print]
- 52 Lemmens-Gruber R, Kamyar M. [Pharmacology and clinical relevance of vasopressin antagonists] *Internist (Berl)* 2008; 49: 628, 629-630, 632-634
- 53 Soupart A, Gross P, Legros JJ, Alföldi S, Annane D, Heshmati HM, Decaux G. Successful long-term treatment of hyponatremia in syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion with satavaptan (SR121463B), an orally active nonpeptide vasopressin V2-receptor antagonist. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 1154-1160
- 54 Decaux G. Long-term treatment of patients with inappropriate secretion of antidiuretic hormone by the vasopressin receptor antagonist conivaptan, urea, or furosemide. *Am J Med* 2001; 110: 582-584
- 55 Decaux G, Soupart A. Treatment of symptomatic hyponatremia. *Am J Med Sci* 2003; 326: 25-30

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

### 汤姆森 - 路透公布 2008 年 *WJG* 影响因子 2.081

**本刊讯** 据汤姆森-路透科技信息集团2009-06-19发布《期刊引证报告》(*Journal Citation Reports*)的统计结果: *World Journal of Gastroenterology(WJG)*的总被引次数(TC): 10 822; 影响因子(IF): 2.081; 即年指数: 0.274; 论文数量: 1112; 半衰期: 3.1; 特征因子(EF): 0.05006. 特征因子这个指标是今年期刊引证报告里新加的一个指标. 与影响因子不同的是, 这个指标不仅考察了引文的数量, 而且考虑了施引期刊的影响力, 即: 某期刊如果越多地被高影响力的期刊引用, 则该期刊的影响力也越高. 正如Google考虑超链接的来源, 特征因子也充分考虑引文的来源, 并在计算中赋予不同施引期刊的引文以不同的权重. 特征因子分值的计算基于过去5年中期刊发表的论文在期刊引证报告统计当年的被引用情况. 与影响因子比较, 期刊特征因子分值的优点主要有: (1)特征因子考虑了期刊论文发表后5年的引用时段, 而影响因子只统计了2年的引文时段, 后者不能客观地反映期刊论文的引用高峰年份; (2)特征因子对期刊引证的统计包括自然科学和社会科学, 更为全面、完整; (3)特征因子的计算扣除了期刊的自引; (4)特征因子的计算基于随机的引文链接, 通过特征因子分值可以较为合理地测度科研人员用于阅读不同期刊的时间. 在55种国际胃肠病学和肝病学期刊中, *WJG*的EF, TC和IF分别名列第6, 9, 32位. (*WJG*编辑部主任: 程剑侠 2009-06-19)