

奥曲肽联合前列地尔治疗肝硬化合并肝肾综合征的疗效

杨科, 杨启

■背景资料

肝肾综合征属于肝硬化末期的一种并发症, 主要是由于腹水伴内脏血管扩张以及有效血容量的不足, 导致肾血管的急速收缩, 引起肾小球滤过率下降、肾皮质灌注不足, 最终导致急性肾损伤。临床中常常单一用药, 效果并不是很理想。因此, 本研究重点探讨联合用药的可行性和临床疗效。

杨科, 杨启, 河南省南阳市中心医院肝脏普外科 河南省南阳市 473000

杨科, 副主任医师, 主要从事普外科的临床研究。

作者贡献分布: 本研究由杨科完成; 文章撰写由杨科完成; 杨启参与研究过程。

通讯作者: 杨科, 副主任医师, 473000, 河南省南阳市工农路312号, 河南省南阳市中心医院肝脏普外科. 370550489@qq.com

收稿日期: 2014-04-28 修回日期: 2014-05-25

接受日期: 2014-06-06 在线出版日期: 2014-07-18

Octreotide combined with alprostadil for treatment of cirrhosis with hepatorenal syndrome

Ke Yang, Qi Yang

Ke Yang, Qi Yang, Department of Hepatic General Surgery, Nanyang Central Hospital, Nanyang 473000, He'nan Province, China

Correspondence to: Ke Yang, Associate Chief Physician, Department of Hepatic General Surgery, Nanyang Central Hospital, 312 Gongnong Road, Nanyang 473000, He'nan Province, China. 370550489@qq.com

Received: 2014-04-28 Revised: 2014-05-25

Accepted: 2014-06-06 Published online: 2014-07-18

Abstract

AIM: To evaluate the efficacy of octreotide combined with alprostadil in the treatment of cirrhosis with hepatorenal syndrome (HRS).

METHODS: Seventy-eight cirrhotic patients with HRS were randomly divided into two groups: a control group ($n = 38$) and an observation group ($n = 40$). On the basis of albumin infusion, nutrition support and other conventional therapies, the observation group was given octreotide and alprostadil, and the control group was given alprostadil only. After treatment, liver and kidney function indicators and clinical symptoms were observed and compared between the two groups.

RESULTS: In the observation group, 14 (35.0%) cases showed significant improvement, 19 (47.5%) cases showed moderate improvement, and 7 (17.5%) cases showed no improvement; the corresponding figures in the control group

were 10 (26.3%), 12 (31.6%) and 16 (42.1%), respectively. The total response rate in the observation group was significantly higher than that in the control group (82.5% vs 57.9%, $P < 0.05$). In addition, liver and kidney function indicators in the observation group showed significant improvement compared with the control group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Octreotide combined with alprostadil is effective in the treatment of cirrhosis with HRS.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Octreotide; Alprostadil; Cirrhosis with hepatorenal syndrome

Yang K, Yang Q. Octreotide combined with alprostadil for treatment of cirrhosis with hepatorenal syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(20): 2942-2945
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2942.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i20.2942>

摘要

目的: 观察和评价奥曲肽联合前列地尔治疗肝硬化合并肝肾综合征(hepatorenal syndrome, HRS)的疗效。

方法: 选取78例肝硬化合并肝肾综合征患者, 将其随机分为观察组和对照组, 其中观察组患者共计有40例, 对照组患者共计有38例, 在进行白蛋白输注、营养支持、血管加压素、保肝等常规治疗的前提下, 观察组患者使用奥曲肽联合前列地尔进行治疗, 对照组仅使用前列地尔进行治疗。在经过有效的治疗之后, 对两组患者的肝肾功能指标、腹水减少情况以及临床症状进行观察和对比。

结果: 在观察组当中有14例显效, 占患者总数的35.0%, 有19例患者有效, 占患者总数的47.5%, 有7例患者无效, 占患者总数的17.5%, 总有效率达82.5%; 而对照组患者当中有10例显效、占患者总数的26.3%, 有12例患者有效, 占患者总数的31.6%, 有16例患者无效, 占患

■同行评议者

陈红松, 研究员, 北京大学肝病研究所, 北京大学人民医院

者总数的42.1%, 总有效率达57.9%。相对于对照组的有效率而言, 观察组患者的总有效率明显要高, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。相对于对照组的有效率而言, 观察组患者的前后肝肾功能变化差异显著, 具有统计学意义($P<0.05$)。

结论: 奥曲肽联合前列地尔治疗肝硬化合并肝肾综合征具有良好的效果。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 奥曲肽; 前列地尔; 肝硬化合并肝肾综合征

核心提示: 临床中对于肝硬化合并肝肾综合征患者实施奥曲肽联合前列地尔治疗方案是可行的, 能够提高其临床治疗效果, 且对改善患者治疗前后的肝功能指标也具有明显的优势。同时, 整个联合治疗方案能够增加药物的协同作用, 更好的发挥其临床效果。

杨科, 杨启. 奥曲肽联合前列地尔治疗肝硬化合并肝肾综合征的疗效. 世界华人消化杂志 2014; 22(20): 2942-2945 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2942.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i20.2942>

0 引言

肝肾综合征属于肝硬化末期的一种并发症, 具有生命危险。其主要是由于腹水伴内脏血管扩张以及有效血容量的不足, 导致肾血管的急速收缩, 引起肾小球滤过率下降、肾皮质灌注不足, 最终导致急性肾损伤, 也成为急性肾功能衰竭^[1]。通过临床比较, 发现奥曲肽联合前列地尔在治疗肝肾综合征方面的疗效显著, 具有推广意义。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2011-01/2014-02南阳市中心医院收治的肝硬化合并肝肾综合征患者78例作为研究对象, 所有研究对象都与国际上对肝肾综合征的诊断标准相符合: (1)出现肝硬化腹水; (2)具有 $>133 \mu\text{mol/L}$ 血清肌酐; (3)患者停止使用利尿剂至少2 d, 同时血清肌酐在白蛋白扩容之后没有出现改善的状况; (4)没有出现休克的症状; (5)近期或者现在没有肾毒性药物使用史; (6)没有器质性肾脏疾病, 比如异常的肾脏超声改变、镜下血尿(在高倍显微镜中 >50 个红细胞)、以及 $>500 \text{ mg/d}$ 的尿蛋白。随机的将这些病例分为对照组以及观察组, 其中对照组患者一共有38例,

有10例女性患者以及28例男性患者, 年龄39-66岁, 平均年龄为54.9岁; 在对照组患者当中有2例酒精性肝硬化患者, 2例丙型肝炎肝硬化患者以及34例乙型肝炎肝硬化患者; 腹水1-3年, 平均时间为2年; 观察组患者共有40例, 其中有8例女性患者以及32例男性患者, 年龄36-64岁, 平均年龄为53.8岁; 其中有6例酒精性肝硬化患者, 2例丙型肝炎肝硬化患者以及32例乙型肝炎肝硬化患者腹水持续1-3年, 平均持续2年。在腹水持续时间、病因、性别以及年龄等各方面两组患者差异不显著无统计学意义, 具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 均采用以下的基础治疗方法针对观察组以及对照组两组患者进行治疗: (1)让患者进行卧床休息, 采取清淡的饮食, 对患者的饮水予以严格的限制; (2)采用血管加压素针对患者进行治疗; (3)每天给与患者50 mL的20%白蛋白^[2]; (4)针对合并自发性腹膜炎者采取氨曲南予以治疗, 在基础治疗的基础之上针对对照组患者采用0.1 mg/12 h的奥曲肽进行皮下注射。在对照组的基础之上针对观察组患者加用20 $\mu\text{g/d}$ 前列地尔, 采用静脉滴注的方式, 一个疗程为2 wk^[3]。

1.2.2 观察指标: 对两组治疗前后24 h的肝肾功能变化情况、体质量以及尿量等进行观察^[4]。

1.2.3 疗效评定标准: 显效: 增加1000-1500 mL的尿量, 减少20%以上的腹围及体质量以及全部或大部分恢复正常的肝功能: 血清肌酐、丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)以及总胆红素(total bilirubin, TBIL), 上述为显著临床疗效; 有效: 尿量增加500-1000 mL、减少10%以上的体质量以及得到明显改善的肝功能(血清肌酐 $<133 \mu\text{mol/L}$ 的、ALT $<80 \text{ U/L}$ 及TBIL $<34 \mu\text{mol/L}$), 上述为有临床疗效; 无效则为无法达到上述标准^[5]。

统计学处理 采取SPSS19.0的统计学软件进行数据分析与处理, 计量资料采取mean \pm SD进行表示, 独立样本采取 t 进行检验, 计数资料采取 χ^2 进行检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者有效率的比较 观察组: 显效14例, 比例35.0%, 有效19例, 比例47.5%, 无效7例, 比例17.5%, 总有效率82.5%; 对照组: 显效10例, 比例26.3%, 显效12例, 比例31.6%, 无效16例, 比例42.1%, 总有效率为57.9%。观察组患者的总有效率明显高于对照组($P<0.05$)(表1)。

■研究前沿

肝肾综合征在临床中常常采取卧床休息和食入清淡的饮食, 且给予血管加压素进行治疗, 但是总体效果并不是很理想。临床中多数学者认为, 较好的改善患者微循环, 促进其肝功能的恢复, 对该病的治疗具有重大的意义。但是, 传统的治疗方法效果并不理想。因此, 如何更加的提高临床治疗效果是医生们关注的重点。

■相关报道

临床中对于肝肾综合征患者常常采取加压素进行治疗, 并且具有一定的效果。但是, 多数研究显示, 传统的单一用药效果并不理想。临床资料显示, 奥曲肽联合呋塞米及清蛋白治疗肝肾综合征, 并且取得了较好的效果。进一步提示, 临床中联合用药的效果明显的优于单一用药。

■创新盘点

本次的临床研究中,采取的是奥曲肽联合前列地尔治疗方案,这种联合治疗与临床中相关的研究一致,均认为能够提高患者的临床治疗效果。但是,本研究中重点从肝功能的角度进行分析,从而了解到联合治疗方法对改善患者的肝功能具有明显的优势,从而提高临床治疗效果。

表 1 两组患者有效率的比较 $n(\%)$

分组	n	显效	有效	无效	总有效率(%)
观察组	40	14(35.0)	19(47.5)	7(17.5)	82.5
对照组	38	10(26.3)	12(31.6)	16(42.1)	57.9
χ^2 值					4.5525
P 值					0.0329

表 2 两组治疗前后肝肾功能变化

分组	n	时间	ALT(U/L)	TBIL(μ mol/L)	血肌酐(μ mol/L)
观察组	40	治疗前	357.01 \pm 29.29	103.49 \pm 20.09	238.48 \pm 52.41
		治疗后	52.11 \pm 21.29 ^a	35.39 \pm 10.29 ^a	100.09 \pm 35.38 ^a
对照组	38	治疗前	363.39 \pm 28.18	104.61 \pm 21.88	253.27 \pm 44.47
		治疗后	83.13 \pm 31.34 ^{ac}	55.65 \pm 13.46 ^{ac}	130.88 \pm 41.74 ^{ac}

^a $P < 0.05$ vs 治疗前; ^c $P < 0.05$ vs 观察组。ALT: 丙氨酸转氨酶; TBIL: 总胆红素。

2.2 治疗前后两组患者肝肾功能的变化 治疗前观察组和对照组ALT、TBIL、血肌酐比较无明显的差异($P > 0.05$),无统计学意义。治疗后观察组和对照组ALT、TBIL、血肌酐较治疗前有明显的改善,且观察组改善明显的优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)(表2)。

3 讨论

肝肾综合征是临床中常见的疾病之一,其临床中常常表现为心输出量下降、外周动脉血压降低等,属于肝硬化末期的一种常见并发症,严重的影响患者的身体健康,甚至威胁其生命。该病的发生主要由于腹水伴内脏血管扩张以及有效血容量的不足,导致肾血管的急速收缩,引起肾小球滤过率下降和肾皮质灌注不足,最终导致急性肾损伤。临床研究显示,该病发生的因素体现体液调节、肾脏神经异常、心脏病变、血性液循环功能障碍、门静脉高压以及肝功能损害等^[6]。

奥曲肽是一种生长抑素八肽的化合物,在临床中具有较好的应用效果。其半衰期比较短,一般在1-2 min。该药物能够促进内脏血管收缩,降低门脉主干血流量和门脉压。且能够间接的增加肾脏血流,促进微循环,并对增进组织的血流灌注也具有明显的优势^[7-9]。前列地尔主要是以脂微球为药物载体的静脉注射用前列地尔制剂,具有较好的扩张血管和抑制血小板凝集的效果。同时,对抑制内皮素和解除肾血管的痉挛具有明显的优势,从而不断地促进肾血流的

增加^[10-12]。同时,该药物在血管紧张素-醛固酮系统、前列腺素系统、激肽系统以及肾素的平衡中发挥作用,调整血压,抑制血小板的聚集,从而改善红细胞变形能力。另外,还可以增加肾血流量,改善肾脏微循环,最终调解水钠平衡,达到对肾脏的保护^[13,14]。

总之,临床中应用前列地尔与奥曲肽联合治疗肝硬化合并肝肾综合征是可行的,能够提高临床疗效,且进一步改善患者的肾功能,且不良反应少,值得临床中应用与推广。

4 参考文献

- 王吉耀. 由临床病例讨论肝肾综合征识别和防治难点. 临床肝胆病杂志 2011; 27: 1019-1021
- 闫勇, 柏涛. 特利加压素联合白蛋白治疗肝肾综合征35例. 中西医结合肝病杂志 2012; 22: 377-378
- 苏春芝. 中西医结合治疗难治性腹水疗效观察. 辽宁中医杂志 2010; 35: 1383-1384
- 张达荣, 萧树东, 李继强, 袁济民, 李文美, 张丽冬, 巨卫平, 王少先, 王瑞明, 朱志仁, 江绍基. 奥曲肽和垂体后叶素对门脉高压血流动力学的影响. 中华消化杂志 1995; 15: 85-88
- 刘宪玲. 奥曲肽联合米多君治疗肝肾综合征30例疗效观察. 国外医学·消化系疾病分册 2012; 20: 161
- 裴荣光, 于明忠, 宋慧芳, 冯绍明. 奥曲肽联合米多君治疗肝肾综合征30例疗效观察. 中国煤炭工业医学杂志 2010; 13: 866-867
- 黄丽彬, 严瑾, 王玉芳, 张燕. 前列地尔治疗肝硬化失代偿期合并肝肾综合征的疗效观察. 华西药学期刊 2005; 20: 178-179
- 闫彩文, 郭霞, 王韶峰, 闫庆忠, 杜月清. 前列地尔联合中药保留灌肠治疗肝肾综合征的疗效观察. 中国中西医结合肾病杂志 2009; 10: 733
- Khunvirojanich M, Wattanasirichaigoon S, Pradidarcheep W. Expressional changes of carbamoyl phosphate synthetase and glutamine synthetase in

■应用要点

经过本次的临床研究分析,临床中采取奥曲肽联合前列地尔治疗肝硬化合并肝肾综合征具有重要的指导意义。进一步提示,临床中采取联合用药治疗对改善患者的临床症状和提高临床疗效明显的优于单一用药的效果。由于本次的临床样本数少,依然需要更多大型研究分析,并从多个临床指标分析其优越性。

- the liver of rat with thioacetamide-induced cirrhosis. *J Med Assoc Thai* 2013; 96 Suppl 1: S71-S77 [PMID: 23724459]
- 10 Sirinthornpunya S, Luangvichcharoen K. Effect of 4% gelofusine plus antibiotics on renal impairment and mortality in high-risk cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *J Med Assoc Thai* 2013; 96 Suppl 3: S77-S83 [PMID: 23682527]
- 11 林金球. 奥曲肽联合泮托拉唑治疗肝硬化上消化道出血32例临床分析. *医学信息* 2014; 7: 348-349
- 12 赵春明, 周建红, 陆敏学, 薛珊, 邢芳芳. 国产特利加压素治疗肝硬化肝肾综合征的疗效研究. *临床合理用药杂志* 2014; 7: 27-29
- 13 彭侠彪. 前列地尔对肝肾综合征患者肝肾功能的保护及微炎症状态的影响. *中国现代医药杂志* 2010; (7): 9-10
- 14 庞永立, 王雪梅, 白飞雄, 李晓川, 白晓玲, 胡鹏娟. 奥曲肽联合多巴胺治疗肝肾综合征的临床研究. *内蒙古医学杂志* 2009; 41: 917-919

■同行评价

本研究从临床角度分析, 阐述了肝硬化合并肝肾综合征患者联合用药的优越性, 改变传统单一用药的方式, 具有一定临床指导意义。

编辑 田滢 电编 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标。静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, 1cpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60=Bq, pH不能写PH或P^H, *H. pylori*不能写成HP, T_{1/2}不能写成tl/2或T, V_{max}不能V_{max}, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数K; 一些统计学符号(如样本数n, 均数mean, 标准差SD, F检验, t检验和概率P, 相关系数r); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如N, O, P, S, d, l)如n-(normal, 正), N-(nitrogen, 氮), o-(ortho, 邻), O-(oxygen, 氧, 习惯不译), d-(dextro, 右旋), p-(para, 对), 例如n-butyl acetate(醋酸正丁酯), N-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), o-cresol(邻甲酚), 3-O-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), d-amphetamine(右旋苯丙胺), l-dopa(左旋多巴), p-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写in vitro, in vivo, in situ; Ibid, et al, po, vs; 用外文字母代表的物理量, 如m(质量), V(体积), F(力), p(压力), W(功), v(速度), Q(热量), E(电场强度), S(面积), t(时间), z(酶活性, kat), t(摄氏温度, °C), D(吸收剂量, Gy), A(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), c(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), w(质量分数, mg/g), b(质量摩尔浓度, mol/g), l(长度), b(宽度), h(高度), d(厚度), R(半径), D(直径), T_{max}, C_{max}, V_d, T_{1/2} CI等. 基因符号通常用小写斜体, 如ras, c-myc; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白。