

托伐普坦片治疗 肝硬化腹水、低钠血症的效果及安全性

施淑华, 何道兴, 林赛金

[摘要] 目的 评价在常规治疗基础上应用托伐普坦治疗肝硬化合并腹水、低钠血症的效果和安全性。方法 纳入 2018 年 8 月—2019 年 10 月在我院治疗的 30 例肝硬化合并腹水、低钠血症患者, 按照随机数字表法分为托伐普坦组 (15 例) 和对照组 (15 例)。托伐普坦组患者在常规治疗基础上服用托伐普坦片, 15 mg/d; 对照组患者在常规治疗基础上给予输入托拉塞米注射液 20 mg/d 和 (0.9%NaCl 100 ml+10%NaCl 30 ml)/d。观察 2 组患者体质量、尿液、腹围、血钠变化, 记录不良反应发生情况, 评估疗效及安全性。结果 治疗第 7 d, 托伐普坦组血钠升高幅度明显高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗第 2 d, 托伐普坦组尿量增加量明显高于对照组 ($P < 0.05$)。部分患者出现口渴症状。结论 托伐普坦能有效纠正肝硬化腹水患者低钠血症, 增加尿量, 减少腹水量, 耐受性良好, 无严重不良反应。

[关键词] 托伐普坦; 低钠血症; 腹水; 肝硬化

[中国图书资料分类号] R575.2; R977.7

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-8134(2021)03-0246-04

DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2021.03.011

Efficacy and safety of tolvaptan in treatment of cirrhosis patients with ascites and hyponatremia

SHI Shu-hua*, HE Dao-xing, LIN Sai-jin

Physical Examination Center of Nanping First Hospital Affiliated to Fujian Medical University, 353000, China

*Corresponding author, E-mail: 38926165@qq.com

[Abstract] **Objective** To evaluate the efficacy and safety of tolvaptan based on conventional treatment in cirrhosis patients with ascites and hyponatremia. **Methods** Thirty cirrhosis patients with ascites and hyponatremia were enrolled from our hospital from August 2018 to October 2019 and randomly assigned to tolvaptan group ($n=15$) and control group ($n=15$). The patients in tolvaptan group received tolvaptan tablets 15 mg/d in addition to conventional treatment, while the patients in control group were given torasemide injection 20 mg/d and (0.9%NaCl 100 ml + 10%NaCl 30 ml)/d. The patients' body weight, volume of urine, abdominal circumference and change of serum sodium were observed and adverse events were monitored, so as to evaluate the efficacy and safety. **Results** The increment of serum sodium was significantly higher in tolvaptan group than that in control group on 7 days after treatment ($P < 0.05$). In addition, the increasing volume of urine in tolvaptan group was significantly higher than that in control group on 2 days after treatment ($P < 0.05$). Some patients showed symptoms of thirst. **Conclusions** Tolvaptan can effectively correct hyponatremia, increase the volume of urine, reduce the volume of ascites in cirrhosis patients with ascites. It shows good tolerance and no serious adverse events.

[Key words] tolvaptan; hyponatremia; ascites; cirrhosis

腹水、电解质紊乱是肝硬化失代偿期患者比较常见的并发症, 而伴有腹水的患者最常见的电解质紊乱是低钠血症。血钠对于维持血管内外液体容量以及渗透压很重要, 其平衡的紊乱可导致一系列症状: 从轻度的认知运动障碍直至痉挛、昏迷和死亡。肝硬化腹水患者的治疗为病因治疗及合理限盐, 并应用利尿药物、放腹水及补充人血白蛋白, 而利尿治疗往往会加重或导致低钠血症的发生。托伐普坦片是一类选择性血管加压素 II 型受体 (V2 受体) 拮抗剂^[1], 为世界上首个口服普坦类药物, 既是目前惟一获得批准治疗低钠血症的药物, 也是中国市场首个和惟一的 V2 受体拮抗剂。托伐普坦是一种利尿剂, 利尿的作用远远大于利钠的作用, 主要治疗较明显的高容量性

或者是正常容量性的低钠血症, 对大量腹水也有明显的疗效, 目前临床上作为肝硬化腹水的二线治疗药物。本研究观察口服托伐普坦片对肝硬化合并腹水、低钠血症患者的疗效及安全性。

1 对象和方法

1.1 对象 将 2018 年 8 月—2019 年 10 月在福建医科大学附属南平第一医院诊治的 30 例肝硬化合并腹水 2 级 (中量) 患者纳入研究。诊断符合 2017 年中华医学会肝病学分会发布的《肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南》^[2] 中的相关诊断标准。采用随机数字表法将 30 例患者分为托伐普坦组和对照组, 每组各 15 例。排除标准: ①伴有上消化道出血; ②血尿素氮 > 18 mmol/L, 血肌酐 > 220 μ mol/L; ③肝性脑病; ④尿钠浓度 < 20 mmol/L; ⑤充血性心力衰竭及其他血容量过多的患者。本研究获得我院伦理委员会批准, 所有患者均签署知情同意书。

[作者单位] 353000 南平, 福建医科大学附属南平第一医院体检中心 (施淑华), 感染疾病科 (何道兴、林赛金)

[通信作者] 施淑华, E-mail: 38926165@qq.com

1.2 方法 托伐普坦组患者在接受常规治疗基础上服用托伐普坦片（浙江大冢制药有限公司，15 mg/片，批号 H20110115），15 mg，1次/d，上午8时前后口服。对照组患者在接受常规治疗基础上采用托拉塞米注射液（南京优科制药有限公司，批号 H20040846），20 mg，1次/d，莫非氏管给药+0.9%NaCl 100 ml+10%NaCl 30 ml，1次/d，静脉滴注。常规治疗包括常规保肝、退黄、抗病毒药物及人血白蛋白（10 g，1次/d，静脉滴注）。2组患者均完成7 d的治疗，治疗后24 h、第5 d、第7 d测定血钠，治疗7 d内维持剂量不变，如患者服药第1 d的血钠增加速度过快（>12 mmol/L·d），将不计入本次研究统计。研究期间患者未使用其他利尿药及有利尿作用的药物如甘露醇、低分子右旋糖酐等，托伐普坦组患者治疗期间未输入含

钠液体。治疗期间，患者均接受医院提供的少盐饮食，未进食其他含盐成分高的食品和饮料。

1.3 统计学处理 用CHISS 2004软件处理数据。计量资料呈正态分布，用 $\bar{x}\pm s$ 表示，2组间比较用成组 t 检验（组间方差齐）；同组治疗前后比较用自身配对 t 检验。2组计数资料比较用四格表 χ^2 检验或确切概率检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 托伐普坦组患者中男13例，女2例，平均年龄（46.9±13.4）岁；对照组患者中男12例，女3例，平均年龄（47.3±14.5）岁。30例患者均完成了7 d治疗。治疗前2组患者的性别、年龄、体质量、腹围、24 h尿量、肝功能、CRE、电解质等指标之间差异均无统计学意义（ P 均>0.05）。见表1。

表1 2组年龄、性别以及治疗前各指标比较（ $n=15$ ）

Table 1 Comparison of age, sex and indexes between 2 groups before treatment($n=15$)

组别	性别(男/女)(例)	年龄(岁)	ALT(IU/L)	TBIL(μ mol/L)	INR	CRE(μ mol/L)
托伐普坦组	13/2	46.9±13.4	80.7±18.1	78.9±18.8	1.4±0.4	92.2±16.5
对照组	12/3	47.3±14.5	68.9±20.7	80.1±17.9	1.5±0.3	99.0±11.6
t/χ^2 值		0.078	1.662	0.179	0.775	1.306
P 值	0.665*	0.938	0.107	0.859	0.445	0.202

组别	24 h 尿量(ml)	体质量(kg)	腹围(cm)	血钠(mmol/L)	血钾(mmol/L)	血氨(mmol/L)
托伐普坦组	1379.6±531.9	65.8±10.3	86.8±12.3	127.7±5.6	3.9±0.5	86.7±8.1
对照组	1345.4±495.8	67.6±10.9	85.8±10.3	125.4±3.5	3.8±0.6	87.5±8.1
t/χ^2 值	0.182	0.465	0.241	0.913	0.496	0.270
P 值	0.857	0.464	0.811	0.369	0.624	0.789

注：*.确切概率检验；INR. 国际标准化比值

2.2 治疗前后肝功能及CRE比较 治疗第7 d 2组患者的ALT、TBIL、国际标准化比值(international standarization ratio, INR)及CRE等指标与治疗前比较，差异均无统计学意义（ P 均>0.05）；且2组上述指标的变化幅度相比较，差异亦无统计学意义（ P 均>0.05）。见表2。

表2 2组治疗前后ALT、TBIL、INR及CRE比较（ $\bar{x}\pm s$ ， $n=15$ ）
Table 2 Comparison of ALT, TBIL, INR, CRE levels between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$ ， $n=15$)

组别	ALT(IU/L)	TBIL(μ mol/L)	INR	CRE(μ mol/L)
托伐普坦组				
治疗前	80.7±18.1	78.9±18.8	1.4±0.4	92.2±16.5
治疗后	70.5±12.6	71.9±20.6	1.5±0.5	96.0±13.6
治疗前后差值 d	10.0±18.2	4.9±9.6	0.1±0.2	6.4±15.2
自身配对 t 值	2.123	1.965	1.840	1.625
自身配对 P 值	0.052	0.070	0.087	0.126
对照组				
治疗前	68.9±20.7	80.1±17.9	1.5±0.3	99.0±11.6
治疗后	71.4±28.3	85.2±20.0	1.6±0.2	98.5±12.9
治疗前后差值 d	2.5±10.6	4.9±15.8	0.1±0.2	0.7±2.1
自身配对 t 值	0.927	1.209	1.871	1.384
自身配对 P 值	0.370	0.247	0.082	0.188
2组差值比较 t 值	2.301	2.053*	0.289	1.426
2组差值比较 P 值	0.059	0.052	0.775	0.174*

注：*. t 检验

2.3 治疗过程中尿量、体质量、腹围变化 托伐普坦组治疗第2 d尿量增加到2761.1 ml，以后在2500~2800 ml之间波动，第2 d尿量明显高于治疗前水平，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）；对照组第2 d尿量增加到1956.2 ml，以后在1900~2000 ml之间波动，第2 d尿量明显高于治疗前水平，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）；托伐普坦组第2 d尿液增加量（前后差值 d ）大于对照组，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）。2组治疗前后以及组间在体质量和腹围方面变化的差异均无统计学意义（ P 均>0.05）。见表3、表4。

2.4 治疗前后电解质水平 治疗第7 d，托伐普坦组的血钠水平明显高于治疗前，升高幅度大于对照组（ $P<0.05$ ）。2组的血氯和血钾水平与治疗前比较，差异均无统计学意义；2组的变化幅度比较，差异亦无统计学意义（ P 均>0.05）。见表5。

2.5 不良反应 托伐普坦组治疗过程中患者出现口渴3例次，程度均为轻度，适量饮水后缓解。对照组出现低钾血症1例次，为轻度低钾血症，补钾治疗后恢复正常。未见其他皮疹、恶心、呕吐、腹痛、腹泻、头晕及发热等不良反应，心电图及尿检验指标与服药前无明显变化。

表 3 2 组治疗 7 d 内血钠、24 h 尿量、体质量、腹围比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=15$)

Table 3 Comparison of level of serum sodium, 24-hour urine volume, body weight and abdominal circumference between 2 groups within 7 days after treatment($\bar{x}\pm s$, $n=15$)

指标	组别	基线	第 2 d	第 3 d	第 4 d	第 5 d	第 6 d	第 7 d
24 h 尿量 (ml)	托伐普坦组	1379.6±531.9	2761.1±817.3	2755.6±938.2	2557.8±650.8	2617.8±724.1	2568.5±689.2	2654.3±756.2
	对照组	1345.4±495.8	1956.2±767.5	1978.5±809.4	1998.5±811.2	1933.8±788.9	1978.9±813.8	1909.3±759.5
体质量 (kg)	托伐普坦组	65.8±10.3	-	64.9±10.1	-	64.4±10.2	-	63.9±9.7
	对照组	67.6±10.9	-	66.8±10.4	-	66.6±10.5	-	65.2±10.1
腹围 (cm)	托伐普坦组	86.8±12.3	-	85.6±12.1	-	84.1±11.4	-	81.8±11.0
	对照组	85.8±10.3	-	84.5±10.1	-	83.1±9.6	-	82.1±9.3
血钠 (mmol/L)	托伐普坦组	127.7±5.6	130.3±6.6	-	-	132.2±6.4	-	135.7±7.2
	对照组	125.4±3.5	126.8±3.7	-	-	128.5±4.8	-	130.8±5.1

注: -, 未检测

表 4 2 组治疗前后 24 h 尿量、体质量、腹围比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=15$)

Table 4 Comparison of 24-hour urine volume, body weight and abdominal circumference between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$, $n=15$)

指标	组别	基线	治疗后	前后差值 d	自身配对 t 值	自身配对 P 值
24 h 尿量 (ml)	托伐普坦组	1379.6±531.9	2761.1±817.3	1381.3±340.3	15.720	0.000
	对照组	1345.4±495.8	1956.2±767.5	611.3±359.1	6.593	0.000
	成组 t 值			6.027		
	成组 P 值			0.000		
体质量 (kg)	托伐普坦组	65.8±10.3	63.9±9.7	1.9±3.8	1.905	0.077
	对照组	67.6±10.9	65.2±10.1	2.3±4.9	2.060	0.059
	成组 t 值			0.312		
	成组 P 值			0.758		
腹围 (cm)	托伐普坦组	86.8±12.3	81.8±11.0	3.5±5.8	1.993	0.066
	对照组	85.8±10.3	82.1±9.3	2.3±4.4	2.045	0.060
	成组 t 值			0.353		
	成组 P 值			0.727		

注: 尿量为第 2 d 数据, 体质量、腰围为第 7 d 数据

表 5 2 组治疗前后电解质比较 ($\bar{x}\pm s$, mmol/L, $n=15$)

Table 5 Comparison of electrolytes between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$, mmol/L, $n=15$)

组别	血钠	血氯	血钾
托伐普坦组			
治疗前	127.7±5.6	86.7±8.1	3.9±0.5
治疗后	135.7±7.2	88.5±7.8	4.0±0.7
前后差值 d	8.0±2.9	1.8±7.4	0.1±0.4
自身配对 t 值	10.858	0.947	1.044
自身配对 P 值	0.000	0.359	0.314
对照组			
治疗前	125.4±3.5	87.5±8.1	3.8±0.6
治疗后	130.8±5.1	90.3±8.2	4.1±0.7
前后差值 d	5.3±3.5	2.7±7.3	0.3±0.6
自身配对 t 值	5.837	1.453	1.735
自身配对 P 值	0.000	0.168	0.105
2 组差值比较 t 值	2.272	0.349	0.936
2 组差值比较 P 值	0.031	0.730	0.358

3 讨 论

肝硬化腹水患者易并发电解质紊乱, 尤其是低钠血症, 而传统肝硬化腹水治疗方案中的低盐饮食, 长期大剂量使用利尿剂, 反复放腹水会进一步加重低钠血症的发生。血钠下降可导致: ①降低利尿剂排钠利尿作用, 使腹水消退减慢, 甚至造成顽固性腹水; ②诱发或加重肝肾综合征^[3]; ③诱

发肝性脑病^[4]。低钠血症形成过程中往往伴有腹水持续形成或顽固性腹水的发生, 对肝硬化腹水患者的病情进展有较大的影响^[5]。有研究显示, 血钠<125 mmol/L 时, 肝硬化患者肝性脑病、肝肾综合征发生率明显上升^[6]。因此, 在肝硬化腹水治疗过程中, 除积极治疗原发疾病外, 还要积极预防和纠正低钠血症。目前临床低钠血症治疗方法主要是输入高钠液体, 但效果较差, 且传统观念认为肝硬化腹水是钠水潴留导致的低钠血症, 大部分是稀释性的, 补钠会加重腹水, 因此应限钠、限水、加强利尿。本研究中对托伐普坦注射液联合高钠组液体治疗肝硬化腹水并低钠血症患者, 腹水消退及低钠血症纠正不理想, 疗效有限。

托伐普坦是一种新型的血管加压素 V2 受体拮抗剂, 药理研究显示其排游离水, 不伴有电解质丧失, 因此, 托伐普坦是治疗低钠血症及腹水的更有效途径, 可减少常规利尿剂导致的不良反应。现有利尿剂均通过抑制钠的重吸收来增加尿量, 故在低钠血症时不推荐使用^[7]。有研究显示, 托伐普坦对肝硬化腹水伴低钠血症的患者治疗有效, 但低血钠水平与对托伐普坦治疗无反应有关; 托伐普坦治疗 1 个月后血钠水平升高可能对降低低

钠血症肝硬化患者的死亡风险有积极影响^[8]。最近有真实世界研究表明,托伐普坦治疗肝硬化腹水有明显的效果,且患者耐受性较好^[9]。有研究应用托伐普坦治疗失代偿期肝硬化患者,治疗 6 个月后,患者的血钠从 138 mEq/L 上升至 139 mEq/L,虽提升不明显,但未见肝肾功能损害等不良反应的发生^[10]。也有研究报道,应用托伐普坦治疗肝硬化低钠血症能显著提升血清钠水平,但消化道出血的比例与对照组相比有一定程度的增加^[11],故有静脉曲张或有上消化道出血史患者应慎用。

本研究主要是观察托伐普坦治疗肝硬化腹水、低钠血症的安全性和有效性,结果显示,应用托伐普坦治疗 7 d 后大多数患者血钠水平恢复正常,治疗 24 h 后尿液增加的量以及腹水减少的量均比对照组要多,在减轻腹水和改善低钠血症方面要优于托拉塞米联合高钠液体治疗方案,且无严重并发症发生,为临床进一步应用托伐普坦提供了临床数据。合并用药对托伐普坦的影响以及托伐普坦对其他药物的影响有待于继续研究。

【参考文献】

- [1] Bhatt PR, McNeely EB, Lin TE, *et al.* Review of tolvaptan's pharmacokinetic and pharmacodynamic properties and drug interactions [J]. *J Clin Med*, 2014, 3(4):1276–1290.
- [2] 中华医学会肝病学分会. 肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2017, 33(10):158–174.
- [3] Wong F, Blendis L. New challenge of hepatorenal syndrome: prevention and treatment [J]. *Hepatology*, 2001, 34(6):1242–1251.
- [4] 陈刚. 肝硬化低钠血症临床分析 [J]. *实用肝脏病杂志*, 2007, 10(3):190–191.
- [5] Moore KP, Wong F, Gines P, *et al.* The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the international ascites club [J]. *Hepatology*, 2003, 38(1):258–266.
- [6] 鲁建国, 邓玉花, 彭吉芳. 失代偿肝硬化患者合并低钠血症 172 例临床分析 [J]. *实用肝脏病杂志*, 2006, 9(3):369–370.
- [7] 江冬青. 托伐普坦的国内外临床研究进展 [J]. *临床合理用药*, 2014, 7(3):176–178.
- [8] Sakaida I, Terai S, Kurosaki M, *et al.* Real-world effectiveness and safety of tolvaptan in liver cirrhosis patients with hepatic edema: results from a post-marketing surveillance study (START study) [J]. *J Gastroenterol*, 2020, 55(8):800–810.
- [9] Hayashi M, Abe K, Fujita M, *et al.* Association between the serum sodium levels and the response to tolvaptan in liver cirrhosis patients with ascites and hyponatremia [J]. *Intern Med*, 2018, 57(17):2451–2458.
- [10] Kogiso T, Tokushige K, Hashimoto E, *et al.* Safety and efficacy of long-term tolvaptan therapy for decompensated liver cirrhosis [J]. *Hepatol Res*, 2016, 46(3):e194–e200.
- [11] Cárdenas A, Ginès P, Marotta P, *et al.* Tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in the treatment of hyponatremia in cirrhosis [J]. *J Hepatol*, 2012, 56(3):571–578.

(2021-04-07 收稿 2021-06-04 修回)
(本文编辑 赵雅琳)

(上接第 231 页)

- [4] Zheng JD, Gui X, Cao Q, *et al.* A Clinical study of acquired immunodeficiency syndrome associated *Penicillium marneffei* infection from a non-endemic area in China [J]. *PLoS One*, 2015, 10(6):e0130376.
- [5] 张东伟, 蓝冰, 叶萍, 等. 马尔尼菲青霉菌病感染 160 例临床分析 [J]. *中国医药导报*, 2017, 14(32):116–119.
- [6] 莫冬冬, 曹存巍, 余进. 实时荧光定量 PCR 方法诊断马尔尼菲青霉菌病方法的建立 [J]. *广西医科大学学报*, 2014, 31(3):515–516.
- [7] 李凌华, 肖赛银, 何艳, 等. 血清 Mp1p 抗原检测对艾滋病合并马尔尼菲蓝状菌病的诊断价值 [J]. *中华传染病杂志*, 2017, 35(3):157–160.
- [8] Zhu YM, Ai JW, Xu B, *et al.* Rapid and precise diagnosis of disseminated *T. marneffei* infection assisted by high-throughput sequencing of multifarious specimens in a HIV-negative patient: a case report [J]. *BMC Infect Dis*, 2018, 18(1):379. DOI: 10.1186/s12879-018-3276-5.
- [9] Pruksaphon K, Intaramat A, Ratanabanangkoon K, *et al.* Diagnostic laboratory immunology for talaromycosis (penicilliosis): review from the bench-top techniques to the point-of-care testing [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2020, 96(3):114959. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2019.114959.
- [10] 王庚, 赵天赐, 张小江, 等. 外周血涂片检出马尔尼菲蓝状菌 2 例 [J]. *临床检验杂志*, 2019, 37(1):75–76.
- [11] Othman J, Brown CM. *Talaromyces marneffei* and dysplastic neutrophils on blood smear in newly diagnosed HIV [J]. *Blood*, 2018, 131(2):269. DOI: 10.1182/blood-2017-10-809285.
- [12] 张文萍, 张仲明, 张秋萍, 等. 深圳市 122 例获得性免疫缺陷综合征患者的血液学特点 [J]. *中华实验和临床感染病杂志 (电子版)*, 2016, 10(6):690–697.
- [13] 王静, 朱海燕, 金霞霞, 等. 重症急性胰腺炎患者外周血有核红细胞产生的影响因素及其与死亡率的关系 [J]. *临床检验杂志*, 2019, 37(5):369–372.
- [14] Kuert S, Holland LT, Friesen J, *et al.* Association of nucleated red blood cells in blood and arterial oxygen partial tension [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2011, 49(2):257–63.
- [15] 何小庆, 鲁雁秋, 周怡宏, 等. 重庆地区 56 例 AIDS 合并播散性马尔尼菲篮状菌病患者临床特征及死亡危险因素分析 [J]. *传染病信息*, 2018, 31(6):47–50.

(2020-06-16 收稿 2021-04-18 修回)
(本文编辑 闫晶晶)