

- tomography after mild traumatic brain injury: screening value of clinical findings and S100B protein levels [J]. *Brain INJ*, 2016, 30(2): 172 – 178
- 10 Jonsson H, Johnsson P, Hoglund P, *et al.* Elimination of S100B and renal function after cardiac surgery [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2000, 14(6): 698 – 701
- 11 Heidari K, Asadollahi S, Jamshidian M, *et al.* Prediction of neuropsychological outcome after mild traumatic brain injury using clinical parameters, serum S100B protein and findings on computed tomography [J]. *Brain INJ*, 2015, 29(1): 33 – 40
- 12 Thelin EP, Nelson DW, Bellander BM. Secondary peaks of S100B in serum relate to subsequent radiological pathology in traumatic brain injury [J]. *Neurocrit Care*, 2014, 20(2): 217 – 229
- 13 何文根, 刘瑶, 金玲江. S100B 蛋白与脑血管病的研究进展 [J]. *医学研究杂志*, 2013, 42(12): 147 – 149
- 14 李季林, 盛罗平, 陈仁辉, 等. S100B 蛋白浓度的测定对颅脑损伤分型与判断预后的意义 [J]. *中华全科医学*, 2013, 11(10): 1509 – 1510, 1626
- 15 Reid H, Rahul J. Conduits between cancer cells and astrocytes [J]. *Neurosurgery*, 2016, 79(4): 16 – 17
- 16 Dai W, Zhu H, Chen G, *et al.* Orchestration of the crosstalk between astrocytes and cancer cells affects the treatment and prognosis of lung cancer sufferers with brain metastasis [J]. *J Thorac Dis*, 2016, 8(11): E1450 – E1454
- 17 Malladi S, Macalinao DG, Jin X, *et al.* Metastatic latency and immune evasion through autocrine inhibition of wnt [J]. *Cell*, 2016, 165(1): 45 – 60
- 18 梅芬, 卢忠心. 肺癌脑转移与血清肿瘤标志物水平的关系 [J]. *临床与实验病理学杂志*, 2016, 32(1): 96 – 98
- 19 石远凯, 孙燕, 于金明, 等. 中国肺癌脑转移诊治专家共识(2017 年版) [J]. *中国肺癌杂志*, 2017, 20(1): 1 – 13

(收稿日期: 2018 – 03 – 12)

(修回日期: 2018 – 04 – 09)

奥曲肽联合前列地尔治疗肝硬化合并 HRS 疗效与安全性的 Meta 分析

石万红 田瑞清 胡苹苹 梅昆有 王峻峰

摘要 目的 系统评价奥曲肽联合前列地尔治疗肝硬化合并肝肾综合征(HRS)的疗效及安全性。**方法** 检索 PubMed、EMbase、Cochrane Library、中国知网、万方数据库、维普及中国生物医学文献数据库(CBM)从建库到 2017 年 12 月前发表的有关奥曲肽联合前列地尔治疗肝硬化合并 HRS 的随机对照试验(RCT)。严格按照纳入和排除标准进行文献筛选,评价纳入研究的方法学质量,提取符合纳入标准的数据,采用 RevMan 5.1 软件进行 Meta 分析,发表偏倚采用 STATA 12.1 软件进行分析。**结果** 最终纳入 11 篇 RCT 共 766 例患者,其中治疗组有 386 例,对照组有 380 例。Meta 分析结果显示,与单用奥曲肽或单用前列地尔或常规治疗相比,奥曲肽联合前列地尔可明显提高患者的临床总有效率:(OR = 3.65, 95% CI: 2.52 ~ 5.28, $P = 0.000$);改善患者的肝肾功能指标:ALT(MD = 28.79, 95% CI: 2.44 ~ 55.14, $P = 0.03$)、TBiL(MD = 23.74, 95% CI: 14.40 ~ 33.09, $P = 0.000$)、24h 尿量(MD = -480.35, 95% CI: -568.96 ~ -391.73, $P = 0.000$)、Scr(MD = 27.96, 95% CI: 25.75 ~ 30.18, $P = 0.000$)、BUN(MD = 4.08, 95% CI: 3.18 ~ 4.97, $P = 0.000$),以及减小门静脉内径和脾静脉内径:DSV(MD = 1.16, 95% CI: 0.68 ~ 1.63, $P = 0.000$)、DPV(MD = 1.28, 95% CI: 0.77 ~ 1.78, $P = 0.000$);而对平均动脉压和心率无影响:MAP(MD = -1.70, 95% CI: -3.46 ~ 0.06, $P = 0.06$)、HR(MD = 1.35, 95% CI: -0.30 ~ 3.00, $P = 0.11$),且不良反应少,安全性高。**结论** 奥曲肽联合前列地尔治疗肝硬化合并 HRS 可明显提高患者的临床总有效率,改善其肝肾功能,如 ALT、TBiL、24h 尿量、Scr、BUN;减小 DSV 和 DPV;对 MAP 和 HR 无影响且不良反应少,安全性高。

关键词 奥曲肽 前列地尔 肝硬化合并肝肾综合征 Meta 分析

中图分类号 R575.5; R692.5

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.01.015

Therapeutic Efficacy and Safety of Octreotide Combined with Alprostadil in the Treatment of Liver Cirrhosis with Hepatorenal Syndrome: A Meta – analysis. Shi Wanhong, Tian Ruiqing, Hu Pingping, *et al.* Department of Hepatobiliary Surgery, The First People's Hospital of Yunnan Province, Yunnan 650100, China

基金项目:云南省卫生和计划生育委员会医学学科带头人培养计划项目(D – 201658);云南省科技惠民专项基金资助项目(2016RA011)

作者单位:650100 昆明,云南省第一人民医院肝胆外科

通讯作者:王峻峰,副主任医师,硕士生导师,电子信箱:18987173605@qq.com

Abstract Objective To evaluate the clinical effectiveness and safety treatment of liver cirrhosis with HRS by octreotide combining with alprostadil. **Methods** With computer, we retrieval PubMed, EMBASE, Cochrane Library, China national Knowledge Internet, Wanfang, Vip and China Biology medicine disc (CBM) databases to find all of the randomized controlled trials about the effectiveness and safety of octreotide combining with alprostadil in the treatment of liver cirrhosis with HRS. The retrieval time was from the establishment of database to December, 2017. Literature screening was based on strict inclusion criteria and exclusion criteria. Meta-analysis was carried out using RevMan 5.1 software and publication bias using STATA12.1 software to evaluate the quality of the methodology of the study and extract the data that met the inclusion criteria. **Results** Eleven articles were included in the study, a total of 766 patients. The meta-analysis showed that octreotide combining with alprostadil significantly improved the clinical total effective rate compared with single use octreotide or alprostadil or conventional therapy: (OR = 3.65, 95% CI: 2.52 - 5.28, $P < 0.05$); improved liver and kidney function of patients: ALT (MD = 28.79, 95% CI: 2.44 - 55.14, $P = 0.03$), TBiL (MD = 23.74, 95% CI: 14.40 - 33.09, $P = 0.000$), Scr (MD = 27.96, 95% CI: 25.75 - 30.18, $P = 0.000$), 24h urine volume (MD = -480.35, 95% CI: -568.96 - -391.73, $P = 0.000$), BUN (MD = 4.08, 95% CI: 3.18 - 4.97, $P = 0.000$), and reduced the diameters of portal vein and splenic vein: DSV (MD = 1.16, 95% CI: 0.68 - 1.63, $P = 0.000$), DPV (MD = 1.28, 95% CI: 0.77 - 1.78, $P = 0.000$); and had no effect mean artery pressure and heart rate: MAP (MD = -1.70, 95% CI: -3.46 - 0.06, $P = 0.06$), HR (MD = 1.35, 95% CI: -0.30 - 3.00, $P = 0.11$); and less adverse reactions and high safety. **Conclusion** Octreotide combining with alprostadil can significantly improve the clinical total effective rate, the liver and kidney function in patients of liver cirrhosis with HRS, such as ALT, TBiL, 24h urine volume, Scr, BUN; reduce DSV and DPV. However, MAP and HR were without impact. Hence, Octreotide combining with alprostadil is more effective and safe for treatment of liver cirrhosis with HRS.

Key words Octreotide; Alprostadil; Liver cirrhosis with hepatorenal syndrome; Meta-analysis

肝肾综合征 (hepatorenal syndrome, HRS) 是终末期肝病中发现的功能性肾损伤的独特形式, 主要发生在 18% 的失代偿肝硬化患者中^[1]。导致内脏和全身性血管舒张和肾血管收缩的异常血流动力学改变, 从而导致肾功能损害^[2]。以前 HRS 有两种类型被确定, HRS 1 型的特征是肾功能迅速恶化, 不治疗的中位生存期约为 2 周; HRS 2 型通常与难治性腹腔积液相关, 进展相对较慢, 生存期较长, 平均中位生存期约 6 个月^[3]。最近定义的 HRS 3 型是先天性疾病合并肾功能障碍和 HRS 4 型急性肝衰竭^[3]。奥曲肽是人工合成的生长抑素 8 肽衍生物, 其理化性质与生长抑素类似。奥曲肽可以下调循环中炎性介质, 抑制其内毒素水平, 具有保护细胞的作用, 可能与减轻肝组织内质网应激反应机制有关^[4]。前列地尔具有扩张血管, 改善肾脏微循环, 加强肾脏血流灌注, 有效改善肾脏功能, 还有抑制炎症反应、稳定溶酶体膜、保护肝细胞等功能^[5]。鉴于肝硬化合并 HRS 的严重性, 临床上迫切需要有效的药物干预来延长晚期肝硬化合并 HRS 患者的生存期, 提高患者的生活质量。本研究主要对奥曲肽联合前列地尔治疗肝硬化合并 HRS 的疗效及安全性进行 Meta 分析, 探讨联合用药的优越性, 为临床药物治疗提供可靠依据。

资料与方法

1. 检索策略: 计算机检索 PubMed、EMBASE、Cochrane Library、中国知网、万方、维普及生物医学文献

数据库 (CBM)。检索时间从建库到 2017 年 12 月。中文检索词: 肝硬化合并肝肾综合征, 奥曲肽, 前列地尔, 前列腺素 E₁, 治疗, 随机对照试验; 英文检索词: octreotide, sandostatin, octreotide acetate, octreotide acetate salt, alprostadil, PGE1 alpha, prostaglandin E-1alpha, PGE1, Lipo PGE1, Prostaglandin E1, Liver cirrhosis, liver fibrosis, hepatic cirrhosis, cirrhosis of the liver, hepatorenal syndrome, HRS, treatment, therapy, randomized controlled trial。用以上检索词作为主题词或自由词, 运用逻辑运算符制定检索式。通过人工检索部分纳入文献的相关参考文献, 纳入所缺失的文献, 有疑问或数据缺失的联系通讯作者。

2. 纳入和排除标准: (1) 纳入标准: ①研究类型: 国内外期刊公开发表的关于奥曲肽联合前列地尔治疗肝硬化合并肝肾综合征的随机对照试验 (RCT)。文种限定中文和英文; ②研究对象: 所有肝硬化合并 HRS 患者均符合《慢性乙型肝炎防治指南 (2015 年版)》、《丙型肝炎防治指南 (2015 年更新版)》和《酒精性肝病诊疗指南》中的肝硬化诊断标准和 2007 年国际腹水俱乐部 HRS 诊断标准^[6-9]; ③干预措施: 治疗组采用治疗奥曲肽联合前列地尔治疗肝硬化合并 HRS, 对照组采用单用奥曲肽或者单用前列地尔或者常规用药治疗肝硬化合并 HRS; ④结局指标包括以下至少 1 种: 临床总有效率、24h 尿量、血肌酐 (Scr)、尿素氮 (BUN)、丙氨酸转氨酶 (ALT)、总胆红素

(TBiL)、心率(HR)、门静脉内径(DSV)、脾静脉内径(DPV)、平均动脉压(MAP)。(2)排除标准:①原发性肾病或药物所致的急性肾损伤或肾衰竭或其他器质性肾病;②对奥曲肽或者前列地尔药物存在过敏者或精神异常者;③合并其他严重心脑血管系统性疾病者;④研究中的治疗组未进行奥曲肽联合前列地尔治疗肝硬化合并 HRS 的文献及分组或干预措施不明确的文献;⑤非 RCT 类文献,如回顾性研究、观察性研究、实验设计;⑥重复发表或资料不全的文献;⑦动物研究或细胞研究等非临床试验研究;⑧综述、文摘、病例报告、经验总结类文献;⑨未公开发表的研究;⑩无法获得全文的文献。

3. 纳入文献的筛选及数据提取:由两名研究者独立按照文献纳入、排除标准对文献进行筛选,对入选文献进行阅读,提取相关的研究数据,对存在分歧的地方进行讨论并由第 3 名研究者判定。(1)基本信息:第一作者、发表时间、样本量。(2)研究信息:治疗组与对照组人数、奥曲肽和前列地尔的剂量、服药频次、疗程。(3)结局指标:临床总有效率、24h 尿量、Scr、BUN、ALT、TBiL、HR、DSV、DPV、MAP。如纳入结局指标的计量单位不同,则换算成统一单位。当进行 Meta 分析时,对于每项研究必须有治疗效应(即治疗前后测量指标差值的均数)及其标准差,若未给出连续性变量差值的均数及其标准差,则按下列公式进行换算,公式 1: $\bar{X} = \bar{X}_2 - \bar{X}_1$, 公式 2: $S = \sqrt{S_1^2 + S_2^2 - 2 \times R \times S_1 \times S_2}$, $\bar{X}$ 为治疗效应,即差值的均数; $\bar{X}_1$ 为治疗前的均数, $\bar{X}_2$ 为治疗后的均数, S 为差值的标准差, S_1 为治疗前的标准差, S_2 为治疗后的标准差, R 取 0.4^[10]。由第 3 名研究者对文献纳入、统计学方法的选取及分析进行核实及校对。

4. 纳入文献的质量评价:根据 Cochrane 协作网 RCT 评价手册的改良 Jadad 量表评估纳入研究的方法学质量,具体内容包括:①随机分配方法;②分配隐藏;③是否采用盲法;④撤出与退出;对于每项纳入的研究,按以上方面将纳入的文献分为 3 个等级^[10]。A 级:完全满足以上质量评价标准,提示低偏倚的可能性;B 级:其中 1 条或多条质量评价标准部分满足或不清楚,提示中度偏倚的可能性;C 级:其中 1 条或多条质量评价标准完全不满足,提示高度偏倚的可能性。其中低质量(1~3 分)和高质量(4~7 分)。

5. 统计学方法:采用 Review Manager 5.1 统计学软件进行统计分析,实验组与对照组数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。连续型变量采用加权均数差

(WMD)及其 95% 置信区间(95% CI)描述,二分类变量采用比值比(OR)及其 95% CI 描述。纳入研究异质性评价采用 Q 检验,用 I^2 来表示,当 $P > 0.1$, $I^2 < 50\%$ 时,则表示不存在异质性,采用固定效应模型进行分析;当 $P < 0.1$, $I^2 > 50\%$ 时,则表示存在异质性,应尽可能找出其异质性来源,严格遵照纳入及排除标准。当排除可能异质性来源后采用随机效应模型进行分析。采用 STATA 12.1 软件评价发表偏倚,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 文献检索结果:通过计算机检索到 74 篇文献,通过剔除重复发表的文献及对照不符的文献,阅读题目及摘要后有 14 篇文献入选,进一步全文阅读后,最终有 11 篇文献入选^[11~21]。11 篇文献均为中文文献。文献发表时间为 2012~2017 年,包括肝硬化合并 HRS 患者人数为 766 例,其中治疗组 386 例,对照组 380 例。入选文献基本特征见表 1,质量评价见图 1。

2. 临床总有效率:临床总有效率(%) = (显效例数 + 有效例数) / 总例数 × 100%。①显效:治疗后患者 24h 尿量增加 > 1000ml,腰围、体质量减少 > 20%,Scr、ALT、BUN 和白蛋白等测得值恢复正常范围者;②有效:治疗后患者 24h 尿量增加 > 500ml,腰围、体重减少 > 10%,Scr、ALT 和 BUN 等测得值明显改善者;③无效,治疗后患者未达到治疗有效的标准者。10 个研究均报道了显效、有效、无效例数及总有效率。异质性检验结果为 $P = 0.98$, $I^2 = 0\%$,无统计学异质性,故采用固定效应模型进行合并分析。结果显示,OR = 3.65, 95% CI: 2.52 ~ 5.28, $P = 0.000$,两组比较差异有统计学意义,见图 2^[11~19,21]。

3. 24h 尿量:7 篇文献均报道了治疗前后 24h 尿量的变化^[11, 12, 14, 15, 17, 20, 21]。异质性检验结果为 $P = 0.000$, $I^2 = 96\%$,有统计学异质性,故采用随机效应模型进行合并分析。结果显示,MD = -480.35, 95% CI: -568.96 ~ -391.73, $P = 0.000$,两组比较差异有统计学意义,见图 3。

4. Scr:9 篇文献均报道了治疗前后 Scr 水平的变化^[11, 12, 14~17, 19~21]。异质性检验结果为 $P = 0.32$, $I^2 = 13\%$,无统计学异质性,故采用固定效应模型进行合并分析。结果显示,MD = 27.96, 95% CI: 25.75 ~ 30.18, $P = 0.000$,两组比较差异有统计学意义,见图 4。

表 1 纳入文献的基本特征

第一作者	年份 (年)	样本量(<i>n</i>)		干预措施		疗程	观察指标
		治疗组	对照组	治疗组	对照组		
刘德孔 ^[11]	2017	46	46	对照组基础上 + 奥曲肽 0.1 毫克/次,每天两次,皮下注射	常规治疗 + 前列地尔 10 ~ 20μg/d,静脉滴注	2 周	①③④⑨⑩
宋保华 ^[12]	2017	40	40	对照组基础上 + 奥曲肽 0.05 毫克/次,每天两次,皮下注射 + 前列地尔 10 微克/次,每天 1 次,静脉注射	常规治疗	2 周	①②③④⑨
孟娜娜 ^[13]	2016	37	37	对照组基础上 + 奥曲肽 0.1 毫克/次,每天 3 次,皮下肌内注射	常规治疗 + 前列地尔 10 微克/次,每天 1 次,静脉注射	2 周	①②③④⑨
于凤芹 ^[14]	2016	21	21	对照组基础上 + 奥曲肽 0.1 毫克/次,每天 3 次,皮下注射	常规治疗 + 前列地尔 10 微克/天,静脉滴注	2 周	①②③④
李小燕 ^[15]	2015	36	36	对照组基础上 + 奥曲肽 0.1 毫克/次,每天 3 次,肌内注射	常规治疗 + 前列地尔 10 微克/次,每天 1 次,静脉注射	2 周	①②③④⑥⑦⑧
杨科 ^[16]	2014	40	38	对照组基础上 + 前列地尔 20μg/d,静脉滴注	常规治疗 + 奥曲肽 0.1 毫克/次,每天两次,皮下注射	2 周	①③⑨⑩
刘剑 ^[17]	2014	30	30	对照组基础上 + 奥曲肽 100 微克/次,每天 3 次,肌内注射	常规治疗 + 前列地尔 10 微克/次,每天 1 次,静脉注射	2 周	①②③④⑤⑥⑦⑧
蒋峰 ^[18]	2014	75	75	对照组基础上 + 奥曲肽 0.1mg/h,皮下注射	常规治疗 + 前列地尔 20 微克/天,静脉滴注	1 周	①③⑨⑩
余春四 ^[19]	2013	20	19	对照组基础上 + 前列地尔 20μg/d,静脉滴注	常规治疗 + 奥曲肽 0.1 毫克/次,每天两次,皮下注射	2 周	①⑨⑩
邓长卿 ^[20]	2013	20	20	对照组基础上 + 奥曲肽 0.1 毫克/次,每天 3 次,皮下注射 + 前列地尔 20 微克/次,每天 1 次,静脉滴注	常规治疗	1 周	②③④
巩林强 ^[21]	2012	21	18	对照组基础上 + 奥曲肽 100 微克/次,每天 3 次,肌内注射	常规治疗 + 前列地尔 10 微克/次,每天 1 次,静脉注射	2 周	①③④⑤⑥⑦⑧

①临床总有效率;②24h 尿量;③血肌酐(Scr);④尿素氮(BUN);⑤平均动脉压(MAP);⑥心率(HR);⑦门静脉内径(DSV);⑧脾静脉内径(DPV);⑨ALT;⑩TBiL

5. BUN:7 篇文献均报道了治疗前后 BUN 水平的变化^[11, 12, 14, 15, 17, 20, 21]。异质性检验结果为 $P = 0.84, I^2 = 0\%$, 无统计学异质性,故采用固定效应模型进行合并分析。结果显示,MD = 4.08, 95% CI: 3.18 ~ 4.97, $P = 0.000$, 两组比较差异有统计学意义,见图 5。

6. ALT:4 篇文献均报道了治疗前后 ALT 水平的变化^[11, 12, 16, 19]。异质性检验结果为 $P = 0.000, I^2 = 96\%$, 有统计学异质性,故采用随机效应模型进行合并分析。结果显示,MD = 28.79, 95% CI: 2.44 ~ 55.14, $P = 0.03$,

两组比较差异有统计学意义,见图 6。

7. TBiL:3 篇文献均报道了治疗前后 TBiL 水平的变化^[11, 16, 19]。异质性检验结果为 $P = 0.01, I^2 = 76\%$, 有统计学异质性,故采用随机效应模型进行合并分析。结果显示,MD = 23.74, 95% CI: 14.40 ~ 33.09, $P = 0.000$, 两组比较差异有统计学意义。

8. HR:3 篇文献均报道了治疗前后 HR 的变化^[15, 17, 21]。异质性检验结果为 $P = 1.00, I^2 = 0\%$, 无统计学异质性,故采用固定效应模型进行合并分析。结果显示,MD = 1.35, 95% CI: -0.30 ~ 3.00, $P =$

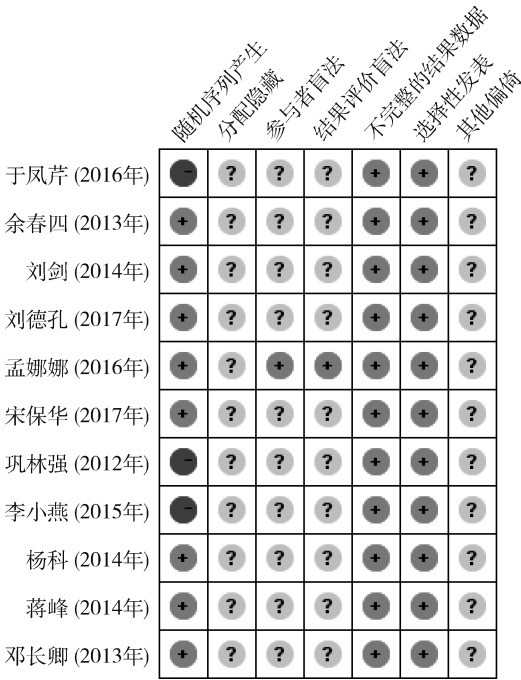


图 1 方法学质量评价汇总表

0.11, 两组比较差异无统计学意义。

9. DSV: 3 篇文献均报道了治疗前后 DSV 的变化^[15, 17, 21]。异质性检验结果为 $P = 1.00, I^2 = 0\%$, 无统计学异质性, 故采用固定效应模型进行合并分析。结果显示, $MD = 1.16$, $95\% CI: 0.68 \sim 1.63$, $P = 0.000$, 两组比较差异有统计学意义。

10. DPV: 3 篇文献均报道了治疗前后 DPV 的变化^[15, 17, 21]。异质性检验结果为 $P = 0.94, I^2 = 0\%$, 无统计学异质性, 故采用固定效应模型进行合并分析。结果显示, $MD = 1.28$, $95\% CI: 0.77 \sim 1.78$, $P = 0.000$, 两组比较差异有统计学意义。

11. MAP: 2 篇文献均报道了治疗前后 MAP 的变化^[17, 21]。异质性检验结果为 $P = 1.00, I^2 = 0\%$, 无统计学异质性, 故采用固定效应模型进行合并分析。结果显示, $MD = -1.70$, $95\% CI: -3.46 \sim 0.06$, $P = 0.06$, 两组比较差异无统计学意义。

12. 发表偏倚分析: 以效应指标比值比为横坐标, 以比值比对数标准误为纵坐标绘制倒漏斗图(图 7),

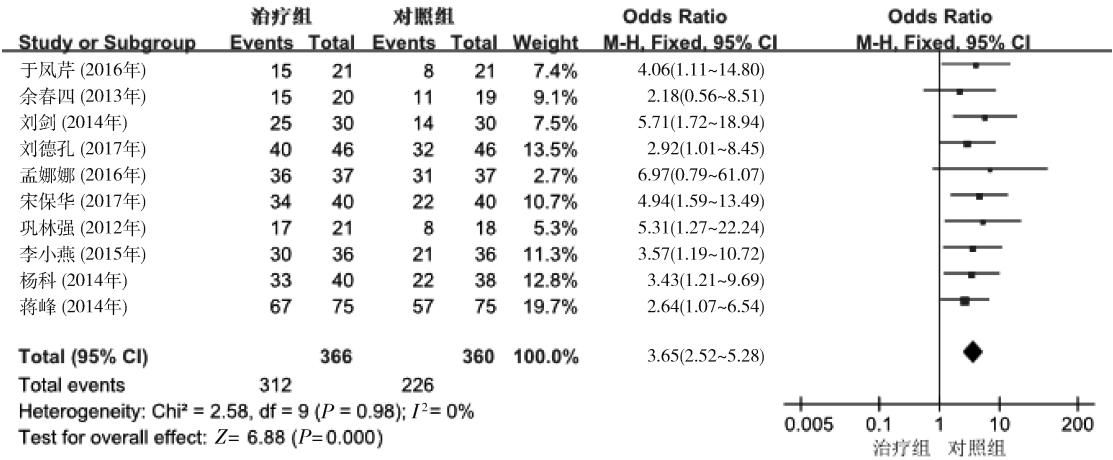


图 2 两组临床总有效率的 Meta 分析森林图

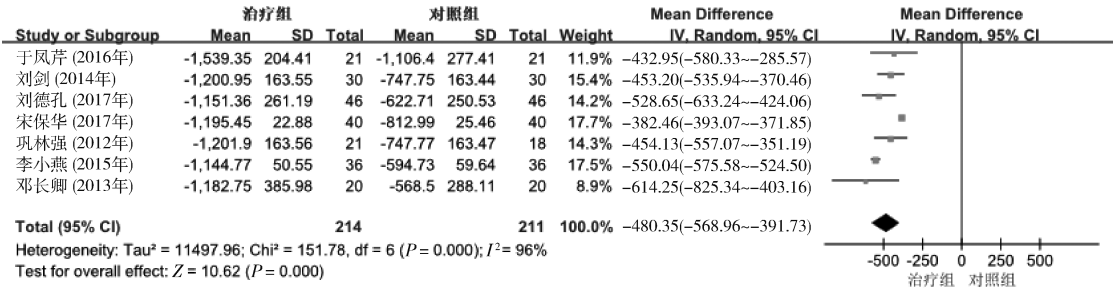


图 3 两组治疗后 24h 尿量的 Meta 分析森林图

结果显示漏斗图左右对称性较好, 提示本研究纳入的文献不存在明显的发表偏倚。对漏斗图进行 *Egger's*

检验, 结果显示, $t = 2.07, P = 0.072$, 漏斗图对称性较好, 发表偏倚得到有效控制(表 2)。

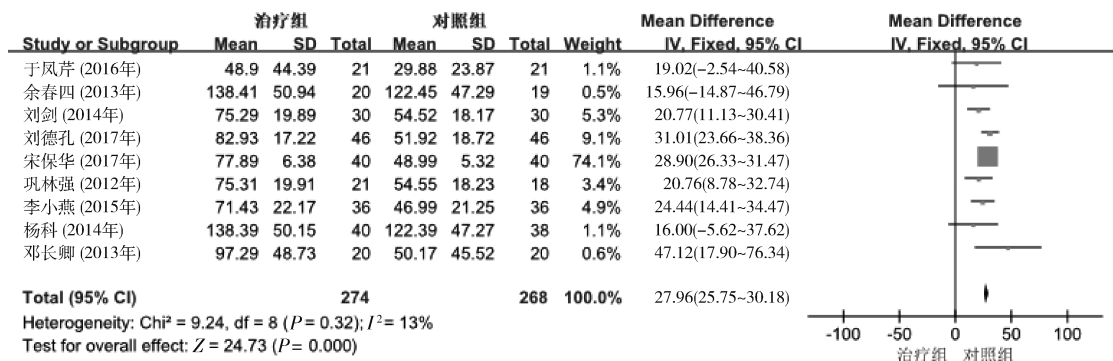


图4 两组治疗后 Scr 水平的 Meta 分析森林图

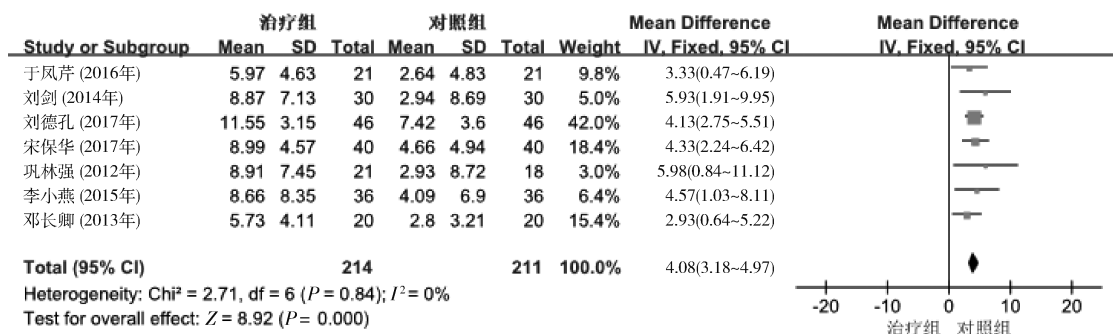


图5 两组治疗后 BUN 水平的 Meta 分析森林图

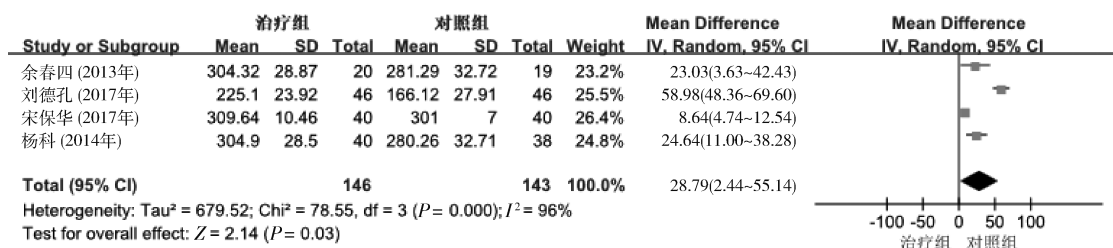


图6 两组治疗后 ALT 水平的 Meta 分析森林图

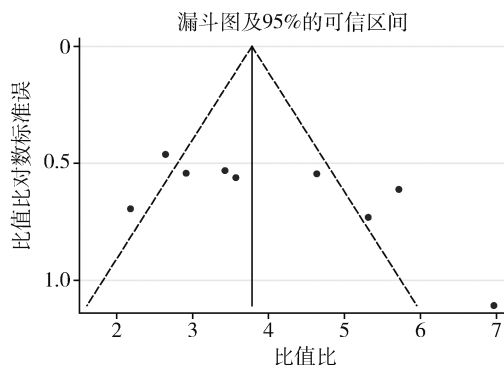


图7 两组患者临床总有效率的漏斗图

表2 两组患者临床总有效率的 Egger's 检验

标准化效应尺度	截距	标准误差	t	P > t	95% CI
斜率	0.339	1.707	0.20	0.847	-3.598 ~ 4.276
偏倚	5.910	2.853	2.07	0.072	-0.670 ~ 12.490

讨论

肝硬化合并 HRS 的发病机制复杂, HRS 预后差, 2 周内病死率高达 80%^[22]。据估计, 大约有 40% 的肝硬化和腹腔积液患者 5 年内发展为 HRS, 50% 的住院患者出现肝硬化并发症, 并且一般在几天内发展为肾损伤^[22]。因此, 迫切需要药物临床干预挽救患者生命。奥曲肽保留了天然生长抑素的药理活性, 且半衰期长, 能明显减少内脏血流量, 改善有效循环血量, 并且能减少血管紧张素和肾素的分泌, 降低门脉压力以及具有抗损伤和保护肝细胞的作用^[23]。前列地尔的主要成分是前列腺素 E₁, 具有很强的扩血管作用, 可靶向性的作用于肝肾血管, 降低门静脉压力, 改善高动力循环, 促进肝细胞再生和肝功能恢复; 提高血浆胶体渗透压, 增加有效循环血量; 降低内毒素、血栓素、白三烯等缩血管物质对肾血管的作用, 并可扩张

肾血管,加强缓激肽的扩血管作用,增加肾血流量,改善肾功能^[24]。据相关报道,前列地尔所致的不良反应常发生在用药前 3 天,主要有静脉炎、皮疹、瘙痒、皮肤红肿、头晕、头痛、心慌、胸闷、心悸、腹泻、腹痛、四肢疼痛、四肢肿胀等^[25]。

研究表明,奥曲肽联合前列地尔治疗肝硬化合并 HRS 具有更好的治疗效果,但是缺乏足够的循证医学证据。本研究纳入 11 个 RCTs,总样本量 766 例,其中联合用药组 386 例,对照组 380 例。Meta 分析结果显示,奥曲肽联合前列地尔治疗肝硬化合并 HRS 能提高患者临床总有效率,同时改善其肝肾功能指标,如显著降低患者 ALT、TBiL、DSV、DPV 水平及提高治疗后患者的 24h 尿量,差异有统计学意义($P < 0.05$);但对 HR 和 MAP 无影响,差异无统计学意义($P > 0.05$)。然而,对 TBiL、HR、DSV、DPV 和 MAP 的 Meta 分析中,TBiL、HR、DSV 和 DPV 的纳入文献仅有 3 篇,MAP 纳入的文献仅有 2 篇,因此,纳入的文献及样本量不足,结果可能存在一定的偏倚。所有文献中,联合用药组仅 3 例出现恶心和 1 例出现面部潮红的不适^[13, 15];而对照组 2 例出现面部潮红不适^[15]。所有患者耐受性较好、未停药。漏斗图显示所有研究左右基本对称,表明本研究不存在发表偏倚。进一步采用 Egger's 检验显示, $t = 2.07$, $P = 0.072$,说明本研究不存在发表偏倚。纳入的所有研究中,除了 24h 尿量、ALT 和 TBiL 的结局指标异质性较大外($I^2 > 75\%$),其他结局指标均不存在较大的异质性($I^2 < 25\%$)。异质性来源可能为患者的病情、病程、疗程、给药剂量和常规治疗方案等方面存在差异。但各研究指标的结果均提示联合用药比单用药具有更好的临床治疗有效性。

本研究存在一定的局限性,在全面检索了中英文权威数据库的情况下,严格按照纳入排除标准,纳入的文献全部为中文文献,未检索到相关的外文文献,文献质量不高,质量等级多为 C 级。所有纳入研究未详细介绍分配隐藏方法,导致研究结果具有一定的局限性。虽然 Egger's 检验显示本研究纳入的文献不存在明显的发表偏倚,但在所有文献中,只有孟娜娜的研究提到了双盲,刘德孔和刘剑的研究按随机数字表法的分配,李小燕、于凤芹和巩林强的研究按入院顺序或按治疗用药分配,分配方式不合理。其余的研究中只提到了随机,未详细说明采用具体方法。对 ALT、TBiL、MAP、HR、DSV、DPV 评价时,纳入的文献数量较少,样本量小,且疗程不均一。特别是 24h 尿

量、ALT、TBiL 存在较大的统计学异质性,且严格遵照其纳入排除标准异质性均不能消除。因此,有必要更多关注国内外相关文献来完善系统评价。

综上所述,奥曲肽联合前列地尔能明显提高肝硬化合并 HRS 患者的临床总有效率,改善其肝肾功能,降低 ALT、TBiL、Scr、BUN 水平及提高患者治疗后 24h 尿量。并且可减小患者的 DSV 和 DPV,但对 MAP 和 HR 无影响。虽然个别研究报道了不良反应的发生,但仍不能忽视联合治疗中的不良反应。因此,奥曲肽联合前列地尔治疗肝硬化合并 HRS 的疗效及安全性还需进一步大样本、多中心、高质量、双盲、随机对照试验来加以验证。

参考文献

- 1 Srivastava S, Shalimar, Vishnubhatla S, *et al.* Randomized controlled trial comparing the efficacy of terlipressin and albumin with a combination of concurrent dopamine, furosemide, and albumin in hepatorenal syndrome[J]. J Clin Exp Hepatol, 2015, 5(4):276-285
- 2 Seetani NK, Memon AR, Iftikhar F, *et al.* Hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis of liver according to 2007 International Ascites Club Criteria[J]. J Ayub Med Coll Abbottabad, 2016, 28(3):578-581
- 3 Arab JP, Claro JC, Arancibia JP, *et al.* Therapeutic alternatives for the treatment of type 1 hepatorenal syndrome: a Delphi technique - based consensus[J]. World J Hepatol, 2016, 8(25):1075-1086
- 4 张慧平, 张超, 李方跃, 等. 奥曲肽通过抑制内质网应激减轻肝纤维化大鼠肝损伤[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(13):2113-2116
- 5 薛扬. 连续性肾代替辅助前列地尔治疗重型肝炎合并肝肾综合征临床效果观察[J]. 现代诊断与治疗, 2017, 28(9):1663-1664
- 6 中华医学会肝病学会. 慢性乙型肝炎防治指南. 2015 年版[J]. 中国肝胆病杂志:电子版, 2015, 19(5):1-19
- 7 中华医学会肝病学会. 丙型肝炎防治指南. 2015 年更新版[J]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版, 2015, 29(5):1-19
- 8 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 酒精性肝病诊疗指南[J]. 中华肝胆病杂志, 2010, 18(3):167-170
- 9 Salerno F, Gerbes A, Gines P, *et al.* Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis[J]. Gut, 2008, 84(998):662-670
- 10 Higgins J, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0 [updated March 2011][J]. Wiley-Blackwell, 2011, 5(14):102-108
- 11 刘德孔, 沈家豪, 凌月成. 奥曲肽联合前列地尔治疗肝硬化合并肝肾综合征疗效及对患者肝肾功能影响[J]. 浙江中西医结合杂志, 2017, 27(6):487-489
- 12 宋保华. 前列地尔与奥曲肽联用对肝硬化伴肝肾综合征患者的临床疗效评价[J]. 抗感染药学, 2017, 14(1):227-229
- 13 孟娜娜. 奥曲肽联合前列地尔治疗肝肾综合征的临床效果分析[J]. 中国实用医药, 2016, 11(16):136-137
- 14 于凤芹. 前列地尔联合奥曲肽治疗肝肾综合征[J]. 中国医药指