

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2020.05.20

❖ 论著 ❖

前列地尔联合醋酸奥曲肽治疗乙肝合并肝肾综合症的疗效及其 sIL-2R、 β_2 -MG 水平和肾血流情况的影响

周西豫¹, 吴荣², 赵淑静¹, 王婷¹, 武军³

(1. 武警陕西总队医院肾脏内科, 陕西 西安 710061; 2. 陕西中医药大学第一附属医院肾病科, 陕西 咸阳 712000; 3. 陕西省核工业二一五医院肾内科, 陕西 咸阳 712021)

【摘要】目的: 探讨前列地尔联合醋酸奥曲肽治疗乙肝合并肝肾综合征(HRS)的疗效及其对血清可溶性白细胞介素-2受体(sIL-2R)、 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)水平和肾血流情况的影响。**方法:** HRS患者86例,采用随机数字表法将其分为对照组和观察组,每组各43例,分别给予醋酸奥曲肽注射液和前列地尔注射液联合醋酸奥曲肽注射液治疗,连续治疗2周。常规检测血生化指标,采用ELISA法检测血清sIL-2R、 β_2 -MG,采用超声检测肾血流。**结果:** 观察组治疗有效率显著高于对照组($\chi^2 = 4.501, P = 0.034$);治疗后,观察组血清尿素氮(BUN)、肌酐(Scr)、胱抑素C(CysC)、 β_2 -MG、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)、凝血酶原活动度(PTA)、sIL-2R、NO、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、自动显示搏动指数(PI)、阻力指数(RI)、收缩期最高峰值(PS)、舒张期最低峰值(PD)、PS/PD显著低于对照组($P < 0.05$)。**结论:** 前列地尔联合醋酸奥曲肽治疗HRS患者疗效显著,可恢复肝肾功能指标,降低血清sIL-2R、 β_2 -MG水平,改善肾血流紊乱。

【关键词】 肝肾综合征;前列地尔;醋酸奥曲肽;白细胞介素-2受体; β_2 微球蛋白;肾血流;治疗

【中图分类号】 R512.6 **【文献标志码】** A

Efficacy of alprostadil combined with octreotide acetate in the treatment of hepatitis B with hepatorenal syndrome and its effects on sIL-2R, β_2 -MG levels and renal blood flow

ZHOU Xi-yu¹, WU Rong², ZHAO Shu-jing¹, WANG Ting¹, WU Jun³

(1. Department of Nephrology, Shaanxi General Hospital of Armed Police, Xi'an 710061; 2. Department of Nephrology, the First Affiliated Hospital of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang 712000; 3. Department of Nephrology, Shaanxi Nuclear Industry 215 Hospital, Xianyang 712021, Shaanxi, China)

【Abstract】Objective: To investigate the efficacy of alprostadil combined with octreotide acetate in the treatment of hepatitis B with hepatorenal syndrome (HRS) and its effects on serum soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R), β_2 microglobulin (β_2 -MG) levels and renal blood flow. **Methods:** 86 HRS patients were divided into control group and observation group by random number table, 43 cases in each group. They were given octreotide acetate injection and alprostadil injection combined with octreotide acetate injection, respectively. The treatment was treatment continuously for 2 weeks. Blood biochemical indicators were routinely tested, serum sIL-2R and β_2 -MG were detected by ELISA, and renal blood flow was detected by ultrasound. **Results:** The effective rate of the observation group was significantly higher than that of the control group ($\chi^2 = 4.501, P = 0.034$). After treatment, the serum urea nitrogen (BUN), creatinine (Scr), Cystatin C (CysC), β_2 -MG, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin (TBIL), prothrombin activity (PTA), sIL-2R, NO, tumor necrosis factor- α (TNF- α), automatic display of pulsatility index (PI), resistance index (RI), and blood pressure were measured. The peak systolic (PS), lowest diastolic peak (PD) and PS/PD were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Alprostadil combined with octreotide acetate has a significant effect on patients with HRS, can restore liver and kidney function indexes, reduce serum sIL-2R and β_2 -MG levels, and improve renal blood flow disorders.

【Key words】 HRS; Alprostadil; Octreotide acetate; sIL-2R; β_2 -MG; Renal blood flow; Treatment

肝肾综合征 (hepatorenal syndrome, HRS) 是临床常见的肝硬化末期并发症之一, 是肝脏疾病死亡

的重要诱因^[1]。目前,临床多以垂体后叶分泌激素的类似物联合白蛋白治疗 HRS 患者,以有效改善肾功能^[2]。醋酸奥曲肽能有效改善 HRS 患者的血流动力学,但其疗效存在个体差异^[3]。前列地尔能较好地解除肾血管痉挛作用,保护肾脏微循环,还能有效地扩张血管,抑制血小板凝集,促进肾血流增加^[4]。本研究采用前列地尔联合醋酸奥曲肽治疗 HRS 患者,观察疗效及其对血清可溶性白细胞介素-2 受体 (sIL-2R)、 β_2 微球蛋白 (β_2 -MG) 水平和肾血流情况的变化。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 12 月至 2019 年 9 月武警陕西总队医院收治的 86 例 HRS 患者。乙肝诊断标准参照《慢性乙型肝炎防治指南》^[5],肝肾综合征参照 2007 年国际腹腔积液研究小组制定的肝肾综合征诊断标准^[6]。排除标准:(1)器质性肾脏疾病或其他疾病引起的肾损伤或衰竭;(2)有休克或服用肾毒性药物史者;(3)重度心力衰竭者;(4)前列地尔及醋酸奥曲肽过敏史者;(5)精神病及认知障碍者;(6)妊娠期或哺乳期。本院伦理委员会批准同意。采用随机数字表法将 86 例患者随机分为观察组和对照组,每组各 43 例。其中对照组男性 23 例,女性 20 例;年龄 35 ~ 58 岁,平均 (42.9 ± 4.8) 岁;BMI 23.1 ~ 28.7 kg/m²,平均 (24.8 ± 1.2) kg/m²;肝炎肝硬化 20 例,酒精性肝硬化 15 例,原发性胆汁性肝硬化 8 例;肝功能 A 级 15 例,B 级 10 例,C 级 18 例。观察组男性 22 例,女性 21 例;年龄 35 ~ 58 岁,平均 (42.9 ± 4.8) 岁;BMI 23.1 ~ 28.7 kg/m²,平均 (24.8 ± 1.2) kg/m²;肝炎肝硬化 20 例,酒精性肝硬化 16 例,原发性胆汁性肝硬化 7 例;肝功能 A 级 13 例,B 级 15 例,C 级 15 例。两组基线资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.2 治疗方法

给予两组患者常规基础治疗,包括抗炎、保肝等对症治疗和预防感染,限制饮水量,保持规律的作息時間等。对照组给予前列地尔注射液 10 μ g,溶于 10 mL 0.9% 氯化钠注射液静脉注射,1 次/d;观察组在对照组治疗的基础上予以醋酸奥曲肽注射液 0.05 mg,皮下注射,3 次/d。两组均连续治疗 2 周。

1.3 疗效评定标准

根据《肝衰竭防治指南》和 2007 年国际腹腔积液研究小组制定的肝肾综合征诊断标准,将疗效分为显效、有效和无效。显效:患者腹水、门静脉高压、腹围增加等临床体征显著改善,24 h 尿量高于 1 500

mL;有效:患者腹水、门静脉高压、腹围增加等临床体征有所改善,800 mL < 24 h 尿量 < 1 500 mL;无效:患者腹水、门静脉高压、腹围增加等临床体征无改善迹象,甚至恶化,24 h 尿量小于 800 mL。总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数。

1.4 检测指标

全自动生化仪(美国贝克曼库尔特有限公司, AU5800)及其配套试剂测定血生化指标;ELISA 法检测血清 sIL-2R、 β_2 -MG 水平(武汉博士德生物工程有限公司);彩色多普勒超声仪检测肾血流情况(美国惠普公司,HP5500)。

1.5 统计学分析

应用 SPSS 21.0 软件处理和分析。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用 t 检验;计数资料以 [$n(\%)$] 表示,率的比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后,观察组有效率显著高于对照组 ($\chi^2 = 4.501, P = 0.034$)。见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较 [$n(\%)$]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组 ($n = 43$)	18 (41.8)	22 (51.1)	3 (7.1)	40 (92.9) *
对照组 ($n = 43$)	11 (25.6)	14 (32.6)	18 (41.8)	25 (58.2)

* $P < 0.05$, 与对照组比较。

2.2 两组肾功能指标比较

治疗后,观察组患者肾功能指标 BUN、Scr、CysC、 β_2 -MG 显著低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组肾功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	BUN (mmol/L)	Scr (μ mol/L)	CysC (mg/L)	β_2 -MG (mg/L)
观察组 ($n = 43$)				
治疗前	11.2 ± 1.5	151.6 ± 26.4	5.7 ± 0.6	6.3 ± 0.7
治疗后	7.5 ± 1.1 *	91.6 ± 11.2 *	3.2 ± 0.4 *	4.2 ± 0.4 *
对照组 ($n = 43$)				
治疗前	11.7 ± 1.8	147.3 ± 31.9	5.5 ± 0.8	6.1 ± 0.5
治疗后	9.3 ± 1.4	121.4 ± 13.7	3.9 ± 0.4	5.3 ± 0.5

* $P < 0.05$, 与对照组比较。

2.3 两组患者肝功能指标比较

治疗后,观察组患者 ALT、AST、TBIL 显著低于对照组,PTA 显著高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 两组患者血清指标 sIL-2R、NO、TNF- α 比较

治疗后,观察组患者 sIL-2R、NO、TNF- α 水平显著低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 两组肝功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBIL(μ mol/L)	PTA(%)
观察组 (n = 43)				
治疗前	296.4 \pm 37.7	166.4 \pm 21.4	324.8 \pm 55.2	38.5 \pm 5.3
治疗后	89.5 \pm 19.4*	57.6 \pm 9.2*	115.2 \pm 16.3*	70.2 \pm 8.2*
对照组 (n = 43)				
治疗前	301.5 \pm 39.1	168.0 \pm 22.3	330.5 \pm 60.2	40.2 \pm 6.31
治疗后	138.2 \pm 41.2	84.2 \pm 12.7	154.9 \pm 25.4	56.9 \pm 7.3

* $P < 0.05$, 与对照组比较。表 4 两组患者血清指标 sIL-2R、NO、TNF- α 的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	sIL-2R(U/ μ L)	NO(μ mol/L)	TNF- α (μ g/L)
观察组 (n = 43)			
治疗前	486.2 \pm 46.1	216.3 \pm 37.7	1.3 \pm 0.2
治疗后	274.2 \pm 36.5*	114.2 \pm 27.4*	0.5 \pm 0.1*
对照组 (n = 43)			
治疗前	492.1 \pm 50.4	210.1 \pm 38.5	1.2 \pm 0.1
治疗后	322.1 \pm 41.6	165.3 \pm 30.5	0.7 \pm 0.2

* $P < 0.05$, 与对照组比较。

2.5 两组患者超声肾血流结果的比较

治疗后,观察组患者 PI、RI、PS、PD、PS/PD 显著低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 两组患者超声肾血流结果的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	PI	RI	PS	PD	PS/PD
观察组 (n = 43)					
治疗前	1.4 \pm 0.3	0.7 \pm 0.1	45.6 \pm 9.5	14.0 \pm 3.1	3.3 \pm 0.7
治疗后	0.9 \pm 0.1*	0.5 \pm 0.1*	33.9 \pm 7.5*	10.8 \pm 2.3*	2.9 \pm 0.5*
对照组 (n = 43)					
治疗前	1.3 \pm 0.3	0.7 \pm 0.1	44.8 \pm 10.3	13.8 \pm 3.3	3.2 \pm 0.6
治疗后	1.1 \pm 0.2	0.6 \pm 0.1	39.2 \pm 8.8	13.2 \pm 2.8	3.1 \pm 0.4

* $P < 0.05$, 与对照组比较。

3 讨论

随着重型肝炎发病率逐年升高,HRS 的发病率也逐步攀升。据报道^[7],每年失代偿肝硬化患者并发 HRS 后存活率很低,预后差,加之 HRS 临床治疗主要以针对原发病为基础,尚无特别有效的治疗方案。国内外学者^[8]认为,HRS 发病的中心环节为肾脏受损和门静脉高压致内脏血管舒张等一些列病变引起的肾小球滤过率下降。因此,HRS 患者的治疗应以改善肾功能和降低水钠潴留为主。醋酸奥曲肽可通过作用于球旁细胞生长抑素受体和肾单位集合管而改善血流动力学紊乱^[9]。对 HRS 患者,应用前列地尔则可有效平衡醛固酮、前列腺素等系统,改善和调节肾脏微循环^[10]。

HRS 患者由于动脉循环不足导致肾脏低灌注,血液无法进入全身动脉循环,不仅可导致血液灌流紊乱,肾功能下降,亦可被氧化而产生生活性氧,破坏机体的氧化-抗氧化系统,进而对肝细胞生物膜造成损伤,影响肝功能^[11]。醋酸奥曲肽为天然生长抑素的同系物,其结构中含有八肽环状化合物,其可增加肾脏血流量和组织血流灌注,原理在于醋酸奥曲肽可通过促进患者体内血管收缩,降低门静脉压力,改善肾血流,提高肾脏功能^[12]。前列地尔可通过稳定肝细胞膜和溶酶体膜,加速清除肝细胞的代谢产物,抑制细胞杀伤因子的释放而能改善肝脏微循环和肝功能^[13]。 β_2 -MG 可有效反映肾小管功能损伤以及肾小球滤过功能的下降。本研究结果显示,观察组有效率显著高于对照组,提示前列地尔联合醋酸奥曲肽是治疗 HRS 患者的有效方案。治疗后,观察组血清肝功能指标、BUN、Scr、CysC、 β_2 -MG 水平低于对照组,可能与前列地尔和醋酸奥曲肽联合使用可更好地改善肝肾功能有关。

炎症反应加重与 HRS 的发生、发展密切相关。内毒素可激活单核细胞而导致 sIL-2R、NO、TNF- α 等炎症因子大量释放^[14]。sIL-2R 可抑制 IL-2 的生物活性并起到稳定 IL-2 的作用,在肝细胞的损伤中起着重要作用;而高水平的 NO 会导致内脏血管扩张,引发高动力循环状态,导致 HRS 发生;TNF- α 是激活单核巨噬细胞参与免疫调节,但浓度过高易引起免疫损伤^[15-17]。本研究结果显示,在治疗后观察组患者 sIL-2R、NO、TNF- α 水平显著低于对照组。因前列地尔不仅改善肾组织血流灌注效果显著,亦可降低各项炎症反应因子水平对肝脏器官的损伤,同时抑制相关抑制组织因子表达,降低巨噬细胞数量,抑制内皮细胞分泌,进而减少促炎因子和炎症递质释放,有效减轻患者炎症反应,降低血清炎症水平^[18-19]。前列地尔可通过抑制血栓素 A2 的合成及分泌扩张肾动脉,显著性促进肾小管排钠利尿的功能,最终使肾功能逐渐恢复到正常水平^[20]。此外,前列地尔还可通过调节水钠平衡,解除肾血管痉挛,促进肾血流增加,改善患者肾功能^[21]。本研究发现,治疗后观察组患者 PI、RI、PS、PD、PS/PD 显著低于对照组。说明前列地尔联合醋酸奥曲肽能够有效改善 HRS 患者肾血流及肾功能。

综上所述,前列地尔联合醋酸奥曲肽治疗可降低 HRS 患者血清 sIL-2R、 β_2 -MG 水平,有效减轻机体炎症反应并改善肾血流,值得临床进一步研究。

参考文献

[1] JD K, Handa P, Kowdley KV, et al. A Clinical Risk Prediction

- Model to Identify Patients with Hepatorenal Syndrome at Hospital Admission[J]. *International journal of clinical practice*, 2019, 10(5):133-136.
- [2] 徐曼曼, 陈煜, 李爽. 特利加压素联合白蛋白输注治疗肝肾综合征患者疗效及尿 NGAL 和 KIM-1 对疗效的预测价值[J]. *实用肝脏病杂志*, 2019, 22(3):385-388.
- [3] Abdel-Razik A, Khoo T, Nguyen S, et al. Endothelin-1/Nitric Oxide Ratio as a Predictive Factor of Response to Therapy With Terlipressin and Albumin in Patients With Type-1 Hepatorenal Syndrome[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11(2):9-13.
- [4] Charilaou P, Imprialos K, Dimakopoulou A, et al. Inpatient Mortality Benefit with Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt for Hospitalized Hepatorenal Syndrome Patients[J]. *Dig Dis Sci*, 2020, 98(2):115-120.
- [5] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)[J]. *实用肝脏病杂志*, 2011, 14(2):81-89.
- [6] Seetlani 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*, 2016, 28(3):578-581.
- [7] 王小华, 王伟, 张妮, 等. 血清 NGAL 联合肌酐早期判断乙型肝炎肝硬化患者并发肝肾综合征的临床价值分析[J]. *实用肝脏病杂志*, 2018, 21(5):685-688.
- [8] Velez JG, Therapondos LA, Juncos, et al. Author Correction: Reappraising the spectrum of AKI and hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2020, 16(3):186-189.
- [9] Sole C, Poustchi H, Hemming K, et al. Lack of evidence for a continuum between hepatorenal syndrome and acute tubular necrosis[J]. *J Hepatol*, 2020, 72(3):581-582.
- [10] Facciorusso A. Hepatorenal Syndrome Type 1: Current Challenges And Future Prospects[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2019, 15(5):1383-1391.
- [11] 李英宽, 索明果, 高聪聪, 等. 血清 NGAL 和 Cys C 对慢加急性肝衰竭患者并发肝肾综合征早期诊断价值研究[J]. *实用肝脏病杂志*, 2018, 21(4):577-580.
- [12] 王月圆, 王燕, 张丹丹. 奥曲肽辅助特利加压素治疗失代偿期肝硬化并发肝肾综合征患者疗效分析[J]. *实用肝脏病杂志*, 2019, 22(5):684-687.
- [13] Garcia-Tsao G, Younossi Z, Lavine JE, et al. Reply to: "Lack of evidence for a continuum between hepatorenal syndrome and acute tubular necrosis"[J]. *J Hepatol*, 2020, 72(3):582-583.
- [14] Trojnar E. Cannabinoid-2 receptor activation ameliorates hepatorenal syndrome[J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 25(3):655-662.
- [15] Koshy AN, Oranu A, Khungar V. Impaired Cardiac Reserve on Dobutamine Stress Echocardiography Predicts the Development of Hepatorenal Syndrome[J]. *Am J Gastroenterol*, 2020, 115(3):388-397.
- [16] Adebayo D, Neong F, Wong F. Ascites and Hepatorenal Syndrome[J]. *Clin Liver Dis*, 2019, 23(4):659-682.
- [17] Thomson MJ, Vonghia L, Francque SM, et al. Limited Progress in Hepatorenal Syndrome (HRS) Reversal and Survival 2002-2018: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Dig Dis Sci*, 2019, 69(3):35-40.
- [18] Nand N, Paschos P, Athyros VG, et al. Verma and D. Jain, Comparative Evaluation of Continuous Veno-venous Hemodiafiltration and Continuous Arterio-Venous Hemodiafiltration in Patients of Hepatic Failure and/or Hepatorenal Syndrome[J]. *J Assoc Physicians India*, 2019, 67(8):39-42.
- [19] Best LM, Baek SY, Jang EJ, et al. Treatment for hepatorenal syndrome in people with decompensated liver cirrhosis: a network meta-analysis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 9:131-134.
- [20] Velez J, Găman A, Trașcă D, et al. Point-of-Care Echocardiography Unveils Misclassification of Acute Kidney Injury as Hepatorenal Syndrome[J]. *Am J Nephrol*, 2019, 50(3):204-211.
- [21] Trivedi PS, Fuchs M, Freilich B, et al. Gender Disparity in Inpatient Mortality After Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Creation in Patients Admitted With Hepatorenal Syndrome: A Nationwide Study[J]. *J Am Coll Radiol*, 2020, 17(2):231-237.
- (收稿日期:2020-04-26 学术编辑:罗蕾)

(上接第 824 页)

- [11] 朱璐, 张堃, 尹天雷, 等. 超声评价复方丹金丸治疗非酒精性脂肪性肝病疗效及其与中医证候疗效相关性研究[J]. *中国中西医结合影像学杂志*, 2015, 13(1):37-39, 43.
- [12] 叶俊钊, 钟碧慧. 非酒精性脂肪性肝病的影像学评估[J]. *临床肝胆病杂志*, 2016, 32(8):1477-1482.
- [13] Alwis NMW, Day C P. Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears[J]. *Journal of Hepatology*, 2008, 48(Suppl 1):S104-S112.
- [14] Jorissen RN, Walker F, Pouliot N, et al. Epidermal growth factor receptor: mechanisms of activation and signaling[J]. *Exp Cell Res*, 2003, 284(1):31-53.
- [15] 陈爱琴, 陈心春, 董常峰, 等. 声速匹配技术对人体正常组织器官成像的应用价值研究[J]. *实用医学杂志*, 2014, 30(19):3139-3141.
- [16] 周淑香, 王建华. 正常人肝脏区域速度指数的检测方法和影响因素的初步研究[J]. *中华超声影像学杂志*, 2013, 22(2):127-129.
- [17] 董常峰, 刘映霞, 李汉英, 等. 声速匹配技术定量诊断非酒精性单纯性脂肪肝[J]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2017, 9(1):32-35.
- [18] Boozari B, Potthoff A, Mederacke I, et al. Evaluation of sound speed for detection of liver fibrosis: prospective comparison with transient dynamic elastography and histology[J]. *Ultrasound Med*, 2010, 29(11):1581-1588.
- [19] 黄国庆, 高枫, 俞波, 等. 声速匹配组织量化技术对非酒精性脂肪性肝炎定量评价的初步应用研究[J]. *浙江医学*, 2016, 38(2):96-98, 101.
- [20] 余珊珊, 姜乐, 李小鹏, 等. 声速匹配技术对儿童及青少年脂肪肝诊断价值的初探[J]. *中国超声医学杂志*, 2014, 30(6):528-531.
- (收稿日期:2020-02-15 学术编辑:刘健)