

■ 专题主编

祁兴顺,男,医学博士,博士后,沈阳军区总医院消化内科,副主任医师,中国医师协会整合医学分会消化专业委员会委员,中华中医药学会中药制剂与合理用药分会青年委员会副主委,中华医学会消化病学分会第十一届委员会青年委员会委员,中国研究型医院学会肝病青年委员会委员,主要从事消化系统疾病的临床工作,尤其擅长肝硬化及其相关并发症的诊治。研究方向:肝硬化、肝癌、门静脉高压、门静脉血栓、Budd-Chiari 综合征的病因及诊治的临床研究。

■ 专题委员

李顶春 修朋程 王利娜 崔康健 张黎 许向波

·终末期肝病的诊断与治疗专题·

肝硬化患者应用特利加压素治疗期间发生低钠血症的现状研究

祁兴顺¹,周新苗^{1,2},许向波^{1,3},郭晓钟¹

(1.沈阳军区总院消化内科,辽宁 沈阳 110840;

2.锦州医科大学研究生院,辽宁 锦州 121000;

3.沈阳药科大学研究生院,辽宁 沈阳 110016)

摘要:特利加压素已广泛被用于肝硬化合并食管胃底急性静脉曲张破裂出血及肝肾综合征的患者。然而,特利加压素可导致严重低钠血症,出现癫痫发作、渗透性脱髓鞘综合征及不可逆的神经系统并发症。本文着重述评肝硬化患者应用特利加压素治疗期间并发低钠血症的发生机制、发生率、相关危险因素、预后及处理方法。

关键词:门静脉高压;肝硬化;食管静脉曲张出血;肝肾综合征;低钠血症

中图分类号:R575.2

文献标识码:A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2018.09.001

文章编号:1006-1959(2018)09-0001-03

特利加压素是血管加压素的前体药物,静脉注射后,在体内经氨基肽酶水解掉三个甘氨酸残基,缓慢地转换为有生物活性的赖氨酸加压素,主要作用于内脏循环动脉血管平滑肌 V1 受体,选择性收缩内脏血管,降低门静脉血流量及压力,从而起到控制食管胃底急性静脉曲张破裂出血(AVB)的作用^[1-3]。此外,特利加压素也已广泛被用于治疗肝肾综合征(HRS)^[4-6]。近年来,一些研究^[7-10]发现,特利加压素治疗期间部分患者血清钠水平明显下降,甚至导致癫痫发作、渗透性脱髓鞘综合征及不可逆的神经系统并发症。本文旨在述评肝硬化患者应用特利加压素治疗期间并发低钠血症的研究现状。

1 特利加压素导致低钠血症的发生机制

除作用于 V1 受体之外,特利加压素也可激活血管加压素 V2 受体,通过增加顶端质膜中的水通道蛋白-2 水通道的数量,进而介导肾集合管对水的重吸收,最终可能导致稀释性低钠血症^[3]。然而,这种激活血管加压素 V2 受体介导的抗利尿作用较弱,仅为抗利尿作用的 3%。

2 特利加压素治疗期间低钠血症的发生率

不同研究中,患者的特征、低钠血症或血钠浓度降低的定义、特利加压素的适应症、使用方法、持续时间及剂量不同,低钠血症的发生率也不同。有关特利加压素治疗的随机对照试验中,低钠血症定义为血清钠浓度 <130 mmol/L,发生率为 0-6%^[15-18]。

3 特利加压素治疗期间低钠血症的危险因素

基线血清钠水平高和肝功能好,特利加压素治疗期间发生低钠血症的风险则更高。这可能与特利加压素治疗前肾血管加压素 V2 受体被占据的程度有关。失代偿期肝硬化患者和血清钠水平较低的患者,门脉压力可能更高,诱发内源性血管加压素释放增多,肾血管加压素 V2 受体可能被内源性血管加压素所占据。因此,在这些人群中,特利加压素对 V2 受体的激动作用以及抗利尿作用被削弱。相反,肝功能较好和血清钠水平正常的患者中,V2 受体未被内源性血管加压素所占据,特利加压素会导致无溶质水分的重吸收^[9,10]。因此,肝功能差的患者在特利加压素治疗期间发生低钠血症的风险较肝功能良好的患

者更高。另外,特利加压素剂量及持续时间也可能影响低钠血症的发生^[19]。

4 特利加压素治疗期间并发低钠血症对患者预后的影响

Sola 等^[9]发现,特利加压素使用后,较基线血钠下降 $<5\text{ mmol/L}$ 的患者院内死亡率为 53%,较基线血钠下降 $5\sim 10\text{ mmol/L}$ 的患者院内死亡率为 28%,较基线血钠下降 $>10\text{ mmol/L}$ 的患者院内死亡率为 10%($P<0.0016$)。这些研究结果提示,特利加压素治疗期间血钠浓度变化与生存期呈负相关,发生低钠血症的患者与未发生低钠血症的患者相比,预后更好。也有研究表明^[21],特利加压素治疗期间发生低钠血症的患者肝功能更好,生存率更高。Kim 等^[8]也发现,发生低钠血症组的住院病死率显著低于未发生低钠血症组(6.8% vs 35.8%; $P<0.001$)。

5 特利加压素治疗期间并发低钠血症的处理

5.1 立即停用特利加压素 停用特利加压素 2~5 d 后,大多数患者血钠浓度可恢复至基线水平。Hyun 等^[22]报道了 1 例 53 岁 AVB 男性患者,基线血清钠水平为 141 mmol/L ,特利加压素治疗 4 d 后,下降至 114 mmol/L 。尽管使用高渗盐,低钠血症仍无法纠正。然而,停用特利加压素后的第 2 天,血清钠水平显著增加至正常范围。Dunwoodie 等^[23]报道了 1 例 46 岁 AVB 女性患者,内镜套扎后的 26 h 内接受特利加压素治疗,血清钠浓度从 132 mmol/L 降至 115 mmol/L ,患者出现强直性阵挛性发作,停用特利加压素治疗并给予 0.9%生理盐水,12 h 后血钠浓度恢复至基线水平。

5.2 补充氯化钠溶液 失代偿期肝硬化患者在特利加压素治疗期间发生严重低钠血症,可用高渗盐水纠正,以防发生不可逆的神经系统并发症;但应避免过快纠正,以免渗透性脱髓鞘综合征所致严重危害。Sola 等^[9]的研究中,1 例 AVB 患者在特利加压素治疗期 48 h 内血清钠浓度从 135 mmol/L 降至 117 mmol/L ,出现精神状态改变。特利加压素停药和给予高渗盐水后,精神状态恢复至正常。另 1 例 AVB 患者在特利加压素治疗后的 24 h 内血清钠浓度从 130 mmol/L 降至 114 mmol/L ,发生神经系统并发症及昏迷,并需行气管插管。尽管给予高渗盐水,神经系统并发症并未改善,患者因多器官衰竭而死亡。第 3 例 AVB 患者应用特利加压素治疗的第 5 天血清钠浓度从 136 mmol/L 降至 109 mmol/L ,发生渗透性脱髓鞘综合征,磁共振成像检查诊断为癫痫发作

和意识丧失。停用特利加压素及给予高渗盐水 24 h 后,血清钠上升至 128 mmol/L ,3 个月后患者神经系统完全恢复。

5.3 限制液体 失代偿期肝硬化患者应用特利加压素期间可能出现稀释性低钠血症,治疗上应严格限制液体入量,以免加重稀释性低钠血症。一旦发生低钠血症,合并腹水的失代偿期肝硬化患者应合理、规范使用利尿剂,谨慎穿刺抽放大量腹水。

5.4 联用白蛋白 联合使用白蛋白可减少甚至改善低钠血症的发生。Sharma 等报道^[24],47 例 AVB 患者接受内镜下套扎和特利加压素治疗(起始 48 h 给予 2 mg/6 h ,之后 3 d 给予 1 mg/6 h),并未发生严重低钠血症。其中,34 例患者接受白蛋白治疗,特利加压素治疗 2~5 d 血钠水平反而较基线上升。

6 总结

特利加压素可诱发血钠浓度降低,部分患者可诱发严重低钠血症,甚至不可逆的神经系统并发症。相关的危险风险因素包括特利加压素持续时间、剂量、给药方式、基线血清钠水平、基线血清肌酐水平、肝功能等。临床工作中,我们应注意到这一并发症,应用特利加压素的失代偿期肝硬化患者应密切监测血清电解质,如发生严重低钠血症,及时作出正确的处理。

参考文献:

- [1]de Franchis R.Revising consensus in portal hypertension:report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension[J].Journal of Hepatology,2010,53(4):762-768.
- [2]Garcia -Tsao G,Sanyal AJ,Grace ND,et al.Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis[J].Hepatology,2007,46(3):922-938.
- [3]de Franchis R.Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop:Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension [J].Journal of Hepatology,2015,63(3):743-752.
- [4]Angeli P,Gines P,Wong F,et al.Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis:revised consensus recommendations of the International Club of Ascites [J].Gut, 2015,64(4):531-537.
- [5]Moreau R,Durand F,Poynard T,et al.Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome:a retrospective multicenter study[J].Gastroenterology,2002,122(4):923-930.
- [6]Rodriguez E,Elia C,Sola E,et al.Terlipressin and albumin for type-1 hepatorenal syndrome associated with sepsis[J].Journal of Hepatology,2014,60(5):955-961.

- [7]Kang YJ,Bae EJ,Hwang K,et al.Initial serum sodium concentration determines the decrease in sodium level after terlipressin administration in patients with liver cirrhosis [J].Springerplus, 2013,2(1):519.
- [8]Kim SE,Jung DM,Park JW,et al.Baseline Renal Function Predicts Hyponatremia in Liver Cirrhosis Patients Treated with Terlipressin for Variceal Bleeding [J].Gastroenterol Res Pract, 2017,2017:7610374.
- [9]Sola E,Lens S,Guevara M,et al.Hyponatremia in patients treated with terlipressin for severe gastrointestinal bleeding due to portal hypertension[J].Hepatology,2010,52(5):1783-1790.
- [10]Yim SY,Seo YS,Jung CH,et al.Risk Factors for Developing Hyponatremia During Terlipressin Treatment:A Retrospective Analyses in Variceal Bleeding [J].Journal of Clinical Gastroenterology,2015,49(7):607-612.
- [11]Hansen EF,Strandberg C,Hojgaard L,et al.Splanchnic haemodynamics after intravenous terlipressin in anaesthetised healthy pigs[J].Journal of Hepatology,1999,30(3):503-510.
- [12]Boyer TD,Sanyal AJ,Garcia-Tsao G,et al.Predictors of response to terlipressin plus albumin in hepatorenal syndrome (HRS)type 1:relationship of serum creatinine to hemodynamics [J].Journal of Hepatology,2011,55(2):315-321.
- [13]Krag A,Bendtsen F,Pedersen EB,et al.Effects of terlipressin on the aquaretic system:evidence of antidiuretic effects[J].American Journal of Physiology Renal Physiology,2008,295(5):F1295-F1300.
- [14]Angeli P,Wong F,Watson H,et al.Hyponatremia in cirrhosis: Results of a patient population survey[J].Hepatology,2006,44(6): 1535-1542.
- [15]D'Amico G,Pagliaro L,Bosch J.Pharmacological treatment of portal hypertension:an evidence-based approach [J].Seminars in liver disease,1999,19(4):475-505.
- [16]Escorsell A,Ruiz del Arbol L,Planas R,et al.Multicenter randomized controlled trial of terlipressin versus sclerotherapy in the treatment of acute variceal bleeding:the TEST study[J].Hepatology,2000,32(3):471-476.
- [17]Feu F,Ruiz del Arbol L,Banares R,et al.Double-blind randomized controlled trial comparing terlipressin and somatostatin for acute variceal hemorrhage.Variceal Bleeding Study Group[J].Gastroenterology,1996,111(5):1291-1299.
- [18]Lo GH,Chen WC,Wang HM,et al.Low-dose terlipressin plus banding ligation versus low-dose terlipressin alone in the prevention of very early rebleeding of oesophageal varices [J].Gut,2009,58(9):1275-1280.
- [19]Bruha R,Marecek Z,Prochazka V,et al.Double-blind randomized multicenter study comparing the efficacy and safety of 10-day to 5-day terlipressin treatment of bleeding esophageal varices[J].Hepato-gastroenterology,2009,56(90):390-394.
- [20]Chang TT,Lee FY,Tsai YT,et al.A randomized controlled study of low-dose and high-dose terlipressin in the control of acute oesophageal variceal haemorrhage [J].Journal of Gastroenterology and Hepatology,1991,6(5):481-484.
- [21]Zaki SA.Terlipressin-induced hyponatremic seizure in a child[J].Indian Journal of Pharmacology,2013,45(4):403-404.
- [22]Hyun JJ,Seo YS,Lee KG,et al.Terlipressin-induced hyponatremic seizure [J].Scandinavian Journal of Gastroenterology, 2010,45(4):501-504.
- [23]Dunwoodie E,Jowett S.Terlipressin causing a hyponatraemic seizure [J].Scandinavian Journal of Gastroenterology,2007,42(5): 665.
- [24]Sharma P,Singh S,Sarin SK.Hyponatremia in patients with acute variceal bleeding treated with terlipressin [J].Hepatology, 2011,53(2):714.

编辑/杨倩