

# 前列地尔对终末期肝病患者肾脏保护作用的临床观察

周祖莲(重庆市黔江区中心医院肾内科 409000)

**【摘要】 目的** 观察前列地尔注射液对终末期肝病患者肾脏的保护作用。**方法** 75 例患者按使用剂量分为 4 组,观察各组患者治疗前、后的临床症状、尿量,检测血肌酐清除率,并对各组结果进行对比。**结果** 疗程结束时,各组患者临床症状有不同程度改善,表现为尿量和肌酐清除率增加,其中每天使用前列地尔每天 80  $\mu\text{g}$  前列地尔,可达到治疗的最佳效果。**结论** 临床观察结果表明,前列地尔对肝病患者特别是终末期肝病患者的肾脏具有一定的疗效,每天 80  $\mu\text{g}$  前列地尔为最佳治疗剂量。

**【关键词】** 前列地尔注射液; 终末期肝病; 肝肾综合征

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2011.21.005 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2011)21-2569-02

**Observation on the protection effect of alprostadil on kidney of the end stage hepatopath** ZHOU Zu-lian (Department of Nephrology, Qianjiang Central Hospital, Chongqing 409000, China)

**【Abstract】 Objective** To observe the protection effect of the alprostadil on renal function of end stage hepatopath. **Methods** 75 patients were divided into 4 distinct deferent group according to dose of alprostadil. In the treat duration, we observed the symptom urine output and CCr and compared the results in different groups. **Results** After the treatment, all the patients of 4 group were well in symptom, and the urine output and CCr was increased too. With the alprostadil dose of 80  $\mu\text{g}$ , it was of good efficacy. **Conclusion** The alprostadil has conspicuous efficacy on protection of the kidney of the end stage hepatopath.

**【Key words】** alprostadil injection; end stage liver disease; hepatorenal syndrome

肝肾综合征(HRS)是各种肝硬化晚期常见的并发症,在临床上缺乏确切有效的治疗手段。一旦发生,病情进展迅速,尽管肝移植已证明是治疗 HRS 最为有效的方法,但是由于受到种种条件的限制,很多患者都在等待进行肝移植的过程中死亡。因此,探讨 HRS 的治疗方法,积极改善终末期肝病患者的肾脏功能,特别是防止 HRS 的发生是减少终末期肝病的病死率,延长生存期,为肝移植争取时间的关键。前列地尔注射液(PGE1)是近年来发现的一种活性极强的生理活性物质,可以调节前列环素(PGI<sub>2</sub>)与血栓素 A<sub>2</sub>(TXA<sub>2</sub>)的平衡,而 TAX<sub>2</sub> 有强烈的缩血管作用,PGI<sub>2</sub> 作用则与其相反。PGE1 不仅可以降低异常升高的 TAX<sub>2</sub>,同时还能升高 PGI<sub>2</sub>,增加 PGI<sub>2</sub> 与 TAX<sub>2</sub> 比值<sup>[1-3]</sup>,同时还能直接作用于血管平滑肌,扩张肾动脉和抗血小板聚集<sup>[4]</sup>,从而发挥调节肾血流量和增加肾小球滤过率的作用。根据终末期肝病患者的血流动力学特征,即肾血流量明显下降,本文应用 PGE1 脂微球载体制剂治疗 HRS 并与治疗前比较,获得良好效果。由于 PGE1 具有明显的剂量依赖性,所以本研究观察了不同剂量的 PGE1 对患者早期肾功能的保护作用,通过统计分析探讨 PGE1 用于终末期肝硬化患者肾功能保护所需的适合剂量和可行性,旨在根据不同病情选择适合的防治剂量,同时也可减少患者的经济负担。

## 1 资料与方法

**1.1 病例选择和分组** 从 2000 年 1 月至 2008 年 2 月本院消化内科因终末期肝硬化住院患者中选择病例,入选标准:(1)年龄 15~65 岁;(2)患者无原发性肾病、含药物性肾脏损害(可诱发急性肾小管坏死)、肾前性氮质血症、相关性膜性或膜增殖性肾小球肾炎、IgA 肾病等;(3)病史中无高血压、心脏病及糖尿病;(4)肝功能分级为 B 级或者 C 级(Child-Puge 评分 8~12 分)。按标准共有 75 例患者纳入研究。按治疗时间顺序随机分为 4 组,A 组(2002 年 1 月至 2004 年 1 月)15 例,B 组(2004

年 2 月至 2006 年 2 月)20 例,C 组(2006 年 3 月至 2007 年 3 月)25 例,D 组(2007 年 4 月至 2008 年 2 月)15 例。

**1.2 治疗方法** 所有终末期肝病除一般内科护肝,支持及对症和利尿治疗外,给予不同日剂量 PGE1, A 组 10  $\mu\text{g}$ , B 组 40  $\mu\text{g}$ , C 组 80  $\mu\text{g}$ , D 组 100  $\mu\text{g}$ , 疗程为 2 个月,观察各组治疗后肾功能的变化。

**1.3 观察指标** 治疗前一般情况包括性别、年龄、血清胆红素、血尿素氮、肌酐、肌酐清除率及尿量等。治疗后观察患者的尿量和肌酐清除率的变化。

**1.4 统计学方法** 计量数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,计数资料采取  $\chi^2$  检验,计量资料经 One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test 进行正态性检验,非正态分布两组比较时采用秩和检验(Wilcoxon Mann and Whitney Test),多组比较时采用 Kruskal-Wallis Test,符合正态分布计量资料采用 *t* 检验或单因素方差分析,组间多重比较采用重复测量的双因素方差分析,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。全部资料的统计学分析均采用 SPSS16.0 统计软件在计算机上分析完成。

## 2 结果

**2.1** 4 组患者的一般情况和治疗前的各项指标经比较差异无统计学意义,见表 1。

**2.2** 治疗后 4 组患者的血肌酐均有明显下降,肌酐清除率明显上升,通过两两比较,本文发现 A 组和 B 组之间, C 组和 D 组之间肌酐清除率、尿量差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),但 A、B 两组和 C、D 两组在指标上均存在组间差别,说明 C、D 两组在各指标改善程度均大于 A、B 两组,见表 2、3。

**2.3 临床症状的改善。** 治疗期及观察期间,本研究发现患者恶心、腹胀、乏力、纳差等症状均得到不同程度的改善,约一半以上患者腹水有减少趋势。A 组患者有 2 例出现肝性昏迷,1 例出现上消化道大出血, C 组患者有 1 例死亡, D 组有 1 例发

生上消化道出血,但数量都较少,差异无统计学意义,说明 PGE1 能有效改善患者病情。

表 1 4 组患者一般情况和治疗前有关指标比较

项目	A 组(15 例)	B 组(20 例)	C 组(25 例)	D 组(15 例)	P
性别	男 8 例,女 7 例	男 12 例,女 8 例	男 19 例,女 6 例	男 8 例,女 7 例	0.241
年龄	44.00±10.20	49.00±19.60	45.00±10.32	40.00±11.29	0.521
体质量(kg)	69.00±10.30	67.00±18.50	54.00±16.41	62.00±21.04	0.576
病史(年)	15.00±2.40	14.00±3.80	19.00±6.23	17.00±4.21	0.372
Child-Pugh	8.00±3.70	6.00±3.20	9.00±3.16	10.00±2.19	0.131
meld 指数	12.80±3.90	7.80±3.20	13.00±4.90	12.00±4.76	0.438
上消化道出血	有 4 例,无 11 例	有 4 例,无 16 例	有 4 例,无 21 例	有 4 例,无 11 例	0.656
腹膜炎	有 15 例,无 5 例	有 5 例,无 15 例	有 7 例,无 18 例	有 6 例,无 9 例	0.317
白细胞( $\times 10^9/L$ )	2.32±0.91	3.12±0.82	2.42±0.92	2.12±0.42	0.442
血小板( $\times 10^9/L$ )	3.74±0.99	4.29±1.11	3.25±1.51	3.29±0.98	0.312
血钾(mmol/L)	4.34±1.22	4.08±0.87	4.41±1.70	4.55±1.22	0.081
血钠(mmol/L)	126.80±10.3	139.20±17.1	143.20±34.12	139.20±17.10	0.431
血氧(mm Hg)	74.87±8.35	84.14±8.22	74.14±6.82	78.94±13.20	0.281
尿量(mL)	1 287.00±321.00	1 147.00±191.00	965.00±278.00	1 032.00±423	0.625
尿素氮(mmol/L)	5.27±2.19	7.43±4.31	5.80±1.22	8.97±2.33	0.332
肌酐( $\mu\text{mol/L}$ )	102.41±30.94	88.90±23.71	95.71±39.04	104.55±19.23	0.198

表 2 4 组患者治疗前后尿量的变化 (mL/d)

组别	n	治疗前	治疗后	P
A 组	15	1 287±321	1 387±314	0.042
B 组	20	1 147±191	1 421±341	0.131
C 组	25	965±278	1 891±582	0.038
D 组	15	1 032±423	1 987±737	0.029

表 3 4 组患者治疗前后肌酐清除率的变化 (mL/min)

组别	n	治疗前	治疗后	P
A 组	15	56.23±22.49	60.93±29.02	0.043
B 组	20	67.15±17.31	65.38±18.40	0.071
C 组	25	57.91±28.40	110.88±36.57	0.008
D 组	15	69.06±25.48	112.31±41.61	0.004

### 3 讨 论

终末期肝病患者因腹水、低蛋白以及激素紊乱等原因,使肾有效循环血量显著减少而引起肾脏的功能下降,早期为功能性,如得不到有效的治疗,则很快转为器质性病变。特别是 HRS 病情进展迅速。因患者的起病原因在于患者的肝功能,如肝功能无法恢复,则肾功能可能在一段时期内发生器质性改变,这类患者最好短期内行肝移植,可由于患者预期生存时间短以及供体限制很难实现。因此,不论移植与否,晚期肝病患者均应对患者肾功能进行保护性治疗,即可在一定程度上预防甚至逆转肾功能不全的发生,并显著提高生存率,为患者争取行肝移植治疗的可能。目前一般治疗为在清蛋白扩容的基础上,加强利尿,大多数患者应用小剂量多巴胺等扩张肾血管药物,或者是多巴胺与速尿(二者最大剂量分别为 200 mg)联合

治疗,本研究观察到治疗后部分患者可出现暂时性尿量增加,尿素氮、血肌酐下降,但肝功能改善并不明显,特别是不能提高肾灌注,因此疗效短暂,并且这类药物对肾功能有一定的损害,最终结果是病死率更高。因此目前的传统药物治疗并不能获得满意的治疗效果。

PGE1 化学名:(1R,2R,3R)-3-羟基-2-[(E)-(3S)-3-羟基-1-辛烯基]-5-氧代环戊烷庚酸,本品主要成分 PGE1 是一种活性极强的生理活性物质,有明显的扩张血管、抑制血小板聚集的药理作用。然而,PGE1 在体内代谢很快,在肺部氧化酶作用下,每通过一次肺循环,即有 60%~90% 失去活性,为了保持药效,通常采用大剂量 5 h 以上持续静脉给药的方法。凯时注射液则是一种将 PGE1 封入直径为 0.2  $\mu\text{m}$  的脂微球中,脂微球是理想的药物载体,对病变血管有特殊亲和性,可将 PGE1 运送到特定的病变部位,同时在脂微球的屏障保护下,PGE1 在肺部的失活率明显降低。给药剂量仅为 PGE1 粉针剂的 1/10,从而极大地降低了不良反应。由于增加了肾脏血流灌注,可显著增加患者的肾小球滤过率,国内外已有使用 PGE1 治疗肝肾综合征患者并取得较好疗效的报道。此外 PGE1 还具有扩张血管、抑制血小板聚集、增强红细胞变形能力、防止再灌注损伤及稳定溶酶体膜、拮抗内皮素等作用<sup>[5-6]</sup>。本次研究也说明,采用 PGE1 可以显著逆转肾功能,改善尿量,降低血清肌酐水平,为终末期肝病等待肝移植患者赢得了宝贵的时间。近年来许多研究发现,肾功能不全的患者常伴有代谢异常,导致亚麻酸转化为 PGE1 的功能受损及自身分泌功能的降低<sup>[7]</sup>。因此,适当补充外源性的 PGE1 是治疗肾功能不全的一种有效方法。

本研究的目的是比较 4 种不同浓度的 PGE1 治疗方法在临床上是否存在显著差异,结果显示,每天 80  $\mu\text{g}$  PGE1 的剂量在疗效可以达到最佳效果,在此基础上继续(下转第 2572 页)

30 d 以上。所有项目的高、中、低 3 种水平的质控血清中,因低水平质控血清的分析物浓度低 CV 最大而普遍表现出最先达到校准周期,高水平的质控血清累积 CV 最后达到校准周期。因此,在确立检测系统的校准周期时,一定要选用接近于检测下限的质控血清,选用高浓度的质控血清可能会造成确立的校准周期过长。

表 1 各项目判断标准及校准周期

项目	判断标准(CV%)	校准周期	项目	判断标准(CV%)	校准周期
Cr	2.50	8 h	ALB	1.67	8 d
K <sup>+</sup>	0.09	12 h	TP	1.67	9 d
Na <sup>+</sup>	0.06	12 h	GLU	1.67	14 d
Cl <sup>-</sup>	0.83	12 h	TG	4.17	17 d
BUN	1.50	3 d	TC	1.67	19 d
UA	2.83	4 d	ALT	3.33	>30 d
Mg	4.17	7 d	AST	3.33	>30 d

注:判断标准为 CLIA'88 可接受性能的 1/6。

### 3 讨 论

只要按照试剂厂家要求的储存条件来保存试剂,试剂的稳定时间基本上都能达到试剂的有效期。不同项目或厂家的试剂开启以后在生化分析仪上表现出来稳定的差异,主要是由于试剂的组成不同及实验条件的差异造成的。苦味酸法的 R1 试剂主要成分为氢氧化钠,在空气中吸收了二氧化碳后 pH 下降很快,故校准周期只有 8 h;二甲苯胺蓝比色法的镁试剂虽然 pH 达 11.5,但由于缓冲系统的存在,其上机后的稳定性表现优于 Cr;ISE 法离子项目不稳定性主要是由于电极处于不断老化的过程中,再加上其判断标准较其他项目低造成的<sup>[3]</sup>;而酶类项目由于反应条件较温和,又有缓冲体系存在,其判断标准也较宽,故校准周期可长达 30 d 以上。

日立 7600 生化仪检测系统的校准周期既能避免不必要的校准、节省检验工作的时间和成本<sup>[4]</sup>,又可保证患者结果的准确性。科学地确立校准周期对检测系统进行定期校准,是保证生化项目检测结果可靠性的基本措施。需要说明的是,以上校

准周期的确立是在不添加试剂的情况下进行的,如有添加试剂的种类或批号应重新进行校准。室内质控若反映出异常的趋势或偏移,或有些干扰不可避免地存在时<sup>[5]</sup>,超出实验室的接受限,经采取一般性纠正措施后,还不能识别问题和纠正问题时,需重新进行校准。本实验确立的生化项目校准周期与其报道基本一致<sup>[6]</sup>。

日立 7600 生化分析仪对质控血清的检测,利用校准周期图,科学合理地确立各检测项目的校准周期,既可避免不必要的校准,节省检验工作的时间和成本,又能使生化结果获得准确可靠的检测结果,是保证生化检验项目检测结果可靠性的有效的保障措施。

### 参考文献

- [1] 焦连亭.我国生化分析仪临床应用中应注意的若干问题[J].中华检验医学杂志,2005,28(5):472-274.
- [2] 冯仁丰.临床检验质量管理技术基础[M].2版.上海:上海科技文献出版社,2007:81.
- [3] National Committee for Clinical Laboratory Standard. EP6-A:Evaluation of the linearity of quantitative measurement procedures; a statistical approach. Approved guideline[S]. Wayne, Pennsylvania: NCCLS, 2003:100.
- [4] 陈唐勇,章登珊,万腊根.生化仪检测系统精密度的评估方法与结果分析[J].实验与检验杂志,2009,27(5):461-462.
- [5] 李浩.生化自动分析仪分析顺序对测定结果的影响[J].临床检验杂志,2001,19(4):212.
- [6] 鄢斌.生物化学常规项目校准时限周期的探讨[J].检验医学与临床,2008,5(8):469-470.

(收稿日期:2011-06-21)

(上接第 2570 页)

增加并不能使患者肾功能获得进一步改善。通过这研究也找出一种更为完善更为效的治疗方法,很显然如果治疗的费用相对较高,在临床上就会有一定的局限性。

在治疗期间,本研究也发现如下问题:(1)大量放腹水、肺部感染和上消化出血是 HRS 的促发因素,在治疗中应尽量避免和防止此类情况发生;(2)Child 评分是影响患者预后的高危险因素,如评分高于 8 分的患者应纳入肝移植等待名单;(3)在 PGE1 使用过程中有时出现胸部发紧感,血压下降、发红、血管炎、脸面潮红、心悸等症状,可能与 PGE1 的扩血管作用有关,一般不影响使用,而且发生率极低,本试验中只有 2 例发生上述症状。

总之,对于终末期肝病患者肾功能进行早期积极治疗是减少 HRS 发生,降低病死率和稳定过渡到肝移植的重要手段之一。同时采用 PGE1 进行治疗是一种切实可行的措施,相信通过经验的积累,临床疗效会得到进一步提高。

### 参考文献

- [1] 何长伦,向居正,吴力克,等.前列腺素 E1 对重型慢性活动性肝炎血浆脂质过氧化物水平的影响[J].第三军医大学学报,1991,13(2):110-113.

- [2] Andersen S, Jacobsen P, Tarnow L, et al. Time course of the antiproteinuric and antihypertensive effect of losartan in diabetic nephropathy [J]. Nephrol Dial Transplant, 2003,18(2):293-297.
- [3] Buter H, Navis G, Dullaart RP, et al. Time course of the antiproteinuric and renal haemodynamic responses to losartan in microproteinuric IDDM [J]. Nephrol Dial Transplant, 2001,16(4):771-775.
- [4] Kawachi S, Moncada M, Wakabayashi G, et al. Intraportal infusion of prostaglandinE1 improve Graft viability after orthotopic liver transplantation in pigs [J]. Transplantation, 1997,64(2):205-209.
- [5] 赵石,史永林,张金黎.前列地尔治疗慢性肾功能不全临床研究[J].中华临床新医学,2002,2(4):52-53.
- [6] 孙雪峰,周希静,王力宁,等.糖尿病肾病与凝血纤溶的异常[J].中华肾脏病杂志,2003,19(4):251-253.
- [7] 孙雪峰,焦凯,赵柏山,等.前列腺素对慢性肾功能衰竭患者肾血流和血浆内皮素及降钙素基因相关肽的影响[J].中华肾脏病杂志,2001,17(2):132-133.

(收稿日期:2011-06-23)