

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.13.019

# 前列地尔联合特利加压素对高龄肝肾综合征患者血栓素 B2 和 6-酮-前列腺素 F1 $\alpha$ 表达的影响

毛迎春<sup>1</sup>, 罗俊华<sup>2△</sup>

1. 广东技术师范大学门诊部, 广东广州 510665; 2. 解放军中部战区总医院干部病房一科, 湖北武汉 430070

**摘 要:**目的 观察前列地尔联合特利加压素对高龄肝肾综合征(HRS)患者血栓素 B2(TXB2)和 6-酮-前列腺素 F1 $\alpha$ (6K-PGF1 $\alpha$ )表达的影响。**方法** 将 28 例高龄 HRS 患者分为 HRS 非治疗组(12 例)和 HRS 治疗组(16 例),另选 16 例非 HRS 患者为对照组。对照组及 HRS 非治疗组给予常规治疗,HRS 治疗组在常规治疗基础上,联合使用特利加压素和前列地尔,连续使用 7~14 d。测定所有研究对象治疗前后血清中 TXB2、6K-PGF1 $\alpha$  的水平。**结果** 治疗前,HRS 治疗组和 HRS 非治疗组患者 TXB2 水平、TXB2/6K-PGF1 $\alpha$  明显高于对照组患者( $P<0.05$ )。HRS 治疗组治疗后 TXB2 水平较治疗前明显降低,6K-PGF1 $\alpha$  升高,TXB2/6K-PGF1 $\alpha$  显著下降( $P<0.05$ )。治疗后,HRS 治疗组 TXB2、6K-PGF1 $\alpha$  水平与 HRS 非治疗组比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 前列地尔联合特利加压素能有效改善高龄 HRS 患者 TXB2、6K-PGF1 $\alpha$  的水平,从而改善肾功能,值得临床推广使用。

**关键词:**前列地尔; 特利加压素; 肝肾综合征; 血栓素 B2; 6-酮-前列腺素 F1 $\alpha$

中图法分类号:R692

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)13-1863-04

## Effects of alprostadil combined with terlipressin on thromboxane B2 and 6-keto-prostaglandin F1 $\alpha$ in the elderly patients with hepatorenal syndrome

MAO Yingchun<sup>1</sup>, LUO Junhua<sup>2△</sup>

1. Department of Outpatient, Guangdong Polytechnic Normal University, Guangzhou, Guangdong 510665, China; 2. Department of Geriatrics, General Hospital of Central Command, PLA, Wuhan, Hubei 430070, China

**Abstract: Objective** To observe effects of alprostadil combined with terlipressin on thromboxane B2 (TXB2) and 6-keto-prostaglandin F1 $\alpha$  (6K-PGF1 $\alpha$ ) in the elderly patients with hepatorenal syndrome (HRS). **Methods** A total of 28 cases of elderly patients with HRS were divided into HRS non-treatment group (12 cases) and HRS treatment group (16 cases) and 16 cases of patients with non-HRS were selected as control group. The control group and the HRS non-treatment group were treated with conventional treatment. On the basis of conventional treatment, the HRS treatment group was given with terlipressin and alprostadil. The levels of TXB2 and 6K-PGF1 $\alpha$  were measured respectively. **Results** TXB2 and TXB2/6K-PGF1 $\alpha$  levels in patients of HRS treatment group and HRS non-treatment group were significantly higher than of control group ( $P<0.05$ ). Compared with those before therapy, TXB2 level and TXB2/6K-PGF1 $\alpha$  of patients were significantly declined ( $P<0.05$ ), 6K-PGF1 $\alpha$  was significantly increased in the HRS treatment group after therapy ( $P<0.05$ ). After therapy, differences of TXB2 and 6K-PGF1 $\alpha$  levels of HRS treatment group and HRS non-treatment group were statistically significant ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Combination of terlipressin and alprostadil could effectively regulate TXA2 and 6K-PGF1 $\alpha$  levels, improve renal perfusion and recover kidney function, which is worthy of promotion in clinic.

**Key words:** alprostadil; terlipressine; hepatorenal syndrome; thromboxane B2; 6-keto-prostaglandin F1 $\alpha$

肝肾综合征(HRS)是失代偿期肝硬化、重型肝炎等终末期肝病患者常见的严重并发症之一,病理特征表现为内源性血管活性异常、肾血管舒张和收缩平衡

失调、肾血流灌注减少等。HRS 病死率极高,特别是高龄患者,HRS 一旦发生,存活期一般不超过两周<sup>[1]</sup>,而 HRS 尚无有效的治疗方法。本课题组前期研究表

明,采用前列地尔联合特利加压素,能明显改善高龄 HRS 患者的生存情况<sup>[2]</sup>。本研究拟通过测定血栓素 B2(TXB2)和 6-酮-前列腺素 F1 $\alpha$ (6K-PGF1 $\alpha$ )的水平,探讨前列地尔联合特利加压素治疗高龄 HRS 的可能机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 12 月至 2018 年 10 月解放军中部战区总医院干部病房一科收治的 64 例终末期肝病患者为研究对象,其中确诊为 HRS 的病例共 28 例,均为老年男性,年龄 72~97 岁,平均(83.4 $\pm$

10.8)岁。HRS 诊断符合 2005 年第 56 届美国肝病年会(AASLD)上提出的 HRS 诊断标准<sup>[3]</sup>。按治疗方法将上述 28 例患者分为 HRS 非治疗组( $n=12$ )和 HRS 治疗组( $n=16$ ),另从 36 例终末期肝病患者中选择 16 例男性非 HRS 患者作为对照组。所有患者对本研究均知情同意,且本研究通过医学伦理委员会批准。3 组年龄、腹水程度、Child-Pugh 分级、病因、平均动脉压、腹腔穿刺次数等指标差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。见表 1。

表 1 3 组临床资料比较

| 组别         | <i>n</i> | 年龄(岁, $\bar{x}\pm s$ ) | 腹水<br>(Ⅱ/Ⅲ, <i>n/n</i> ) | Child-Pugh 分级<br>(B/C, <i>n/n</i> ) | 病因( <i>n</i> ) |            |             |            |               |
|------------|----------|------------------------|--------------------------|-------------------------------------|----------------|------------|-------------|------------|---------------|
|            |          |                        |                          |                                     | 乙型肝炎后<br>肝硬化   | 酒精性<br>肝硬化 | 肝硬化<br>合并肝癌 | 晚期血<br>吸虫病 | 原发性胆汁<br>性肝硬化 |
| 对照组        | 16       | 82.9 $\pm$ 10.7        | 6/10                     | 7/9                                 | 5              | 2          | 6           | 1          | 2             |
| HRS 非治疗组   | 12       | 83.1 $\pm$ 10.9        | 5/7                      | 5/7                                 | 4              | 2          | 4           | 1          | 1             |
| HRS 治疗组    | 16       | 83.5 $\pm$ 11.3        | 6/10                     | 6/10                                | 4              | 2          | 7           | 1          | 2             |
| $\chi^2/t$ |          | 1.139                  | 0.129                    | 0.050                               |                |            | 0.243       |            |               |
| <i>P</i>   |          | 0.248                  | 0.714                    | 0.565                               |                |            | 0.993       |            |               |

1.2 方法 HRS 非治疗组与对照组患者均给予内科常规综合治疗(包括维持水、电解质和酸碱平衡,保肝,补充清蛋白,利尿,抗感染,营养支持等)。HRS 治疗组在综合治疗基础上,加用前列地尔注射液(凯时,北京泰德制药有限公司,规格:每支 5  $\mu$ g。批号:H10980023)10  $\mu$ g/d 静脉滴注,同时给予特利加压素注射液(可利新,德国辉凌制药有限公司,规格:每支 1 mg。批号:H20091056)1 mg 溶于 0.9%氯化钠注射液 45 mL 中,4 mL/h 持续微量泵入,根据患者病情使用,1~2 次/天。疗程均为 7~14 d。

1.3 观察指标 观察 HRS 患者临床症状,收集患者 24 h 尿量,检测肝、肾功能的变化。采集所有患者治疗前后空腹静脉血,分离出血清,于-70  $^{\circ}$ C 冰箱保存备用,用于检测 TXB2 和 6K-PGF1 $\alpha$ 。TXB2 和 6K-PGF1 $\alpha$  采用放射免疫法检测,试剂盒购自武汉博士德生物工程公司,按试剂盒说明操作。肝、肾功能指标采用全自动生化分析仪及其配套试剂检测。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件对数据进行分析,计数资料采用百分数表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;正态分布计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,多组间比较采用方差分析,治疗前后比较采用配对 *t* 检验。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组 HRS 患者临床症状的改善情况 与 HRS 非治疗组比较,治疗组患者恶心、呕吐、腹胀、纳差、乏力、腹水等症状改善率较高( $P<0.05$ )。所有患者肝功能复查均无明显恶化。见表 2。

2.2 两组 HRS 患者治疗前后尿量及血清总胆红素(TBIL)、肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)水平的比较 治疗前两组患者尿量及 TBIL、Cr、BUN 水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后 HRS 治疗组较 HRS 非治疗组尿量明显增加( $P<0.05$ ),TBIL、Cr、BUN 水平明显降低( $P<0.05$ )。见表 3。

表 2 HRS 非治疗组和 HRS 治疗组患者治疗后临床症状改善情况比较[%(*n/n*)]

| 组别       | <i>n</i> | 恶心          | 呕吐        | 腹胀          | 纳差          | 乏力          | 腹水          |
|----------|----------|-------------|-----------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| HRS 非治疗组 | 12       | 30.0(3/10)  | 33.3(2/6) | 22.2(2/9)   | 41.7(5/12)  | 40.0(4/10)  | 33.3(4/12)  |
| HRS 治疗组  | 16       | 85.7(12/14) | 88.9(8/9) | 86.7(13/15) | 81.3(13/16) | 80.0(12/15) | 72.2(13/16) |
| $\chi^2$ |          | 7.726       | 5.000     | 9.967       | 4.680       | 4.167       | 4.434       |
| <i>P</i> |          | 0.009       | 0.025     | 0.003       | 0.031       | 0.041       | 0.035       |

**2.3 3 组患者治疗前后血清 TXB2、6K-PGF1α 及 TXB2/6K-PGF1α 的比较** HRS 非治疗组患者与 HRS 治疗组患者治疗前 TXB2、6K-PGF1α 水平及 TXB2/6K-PGF1α 差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后, HRS 治疗组 TXB2 水平明显降低, 6K-PGF1α 水平升高, TXB2/6K-PGF1α 显著下降, 且与

HRS 非治疗组比较, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗前, HRS 非治疗组和 HRS 治疗组患者 TXB2 水平较对照组明显升高( $P<0.05$ ), 3 组 6K-PGF1α 水平比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 而 HRS 非治疗组和 HRS 治疗组 TXB2/6K-PGF1α 均高于对照组患者( $P<0.05$ )。见表 4。

表 3 两组患者治疗前后尿量及 TBIL、Cr、BUN 水平的比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别       | n  | 尿量(mL/d)      |                 | TBIL( $\mu$ mol/L) |              | Cr( $\mu$ mol/L) |              | BUN(mmol/L) |            |
|----------|----|---------------|-----------------|--------------------|--------------|------------------|--------------|-------------|------------|
|          |    | 治疗前           | 治疗后             | 治疗前                | 治疗后          | 治疗前              | 治疗后          | 治疗前         | 治疗后        |
| HRS 非治疗组 | 12 | 680.42±128.85 | 720.53±97.84    | 320.54±108.12      | 299.02±76.28 | 192.25±22.15     | 179.19±20.85 | 21.58±4.61  | 19.04±4.12 |
| HRS 治疗组  | 16 | 678.03±110.52 | 2 040.21±150.17 | 335.41±118.25      | 115.08±97.28 | 201.48±23.47     | 101.32±12.08 | 20.98±5.08  | 11.08±2.55 |
| t        |    | 2.038         | 7.418           | 2.339              | 2.894        | 2.032            | 2.714        | 2.318       | 2.607      |
| P        |    | 0.081         | <0.001          | 0.055              | 0.018        | 0.091            | 0.034        | 0.068       | 0.045      |

表 4 3 组患者治疗前后血清 TXB2、6K-PGF1α 水平及 TXB2/6K-PGF1α 的比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别       | n  | TXB2(pg/mL)                    |                 | 6K-PGF1α(pg/mL)    |                     | TXB2/6K-PGF1α            |              |
|----------|----|--------------------------------|-----------------|--------------------|---------------------|--------------------------|--------------|
|          |    | 治疗前                            | 治疗后             | 治疗前                | 治疗后                 | 治疗前                      | 治疗后          |
| 对照组      | 16 | 5 241.00±2 814.00              | —               | 33 124.00±7 025.00 | —                   | 0.158±0.101              | —            |
| HRS 非治疗组 | 12 | 7 328.00±2 061.00 <sup>△</sup> | 6 425±2 159.00  | 31 986.00±6 541.00 | 32 817.00±6 309.00  | 0.229±0.115 <sup>△</sup> | 0.196±0.097  |
| HRS 治疗组  | 16 | 7 298.00±3 182.00 <sup>△</sup> | 3 014±1 983.00* | 31 859.00±6 604.00 | 49 176.00±5 827.00* | 0.229±0.108 <sup>△</sup> | 0.061±0.034* |

注:—表示该项无数据;与 HRS 非治疗组比较,\* $P<0.05$ ;与对照组比较,<sup>△</sup> $P<0.05$ 。

3 讨 论

HRS 是以动脉循环、内源性血管活性系统及肾功能显著异常为主要特征的临床综合征, HRS 一旦出现, 病情进展迅速, 预后极差。迄今为止, HRS 形成的具体机制尚不明确, 普遍认为肝衰竭和内脏血管扩张引起有效血容量降低, 是 HRS 发病的始动环节, 而 HRS 的发生与进展更取决于肾血管的状态。肾血管收缩和舒张平衡失调, 尤其是肾血管收缩能力增强导致肾灌注不足可能是 HRS 发生、发展的主要原因<sup>[4]</sup>。研究表明, 针对以上环节进行积极治疗, 可在一定程度上缓解 HRS 并显著提高生存率<sup>[5]</sup>。

特利加压素是合成的抗利尿激素类似物, 其半衰期长, 作用持久。它在体内经氨基酸酶作用, 缓慢释放出具活性的赖氨酸加压素, 能使动脉血压升高, 减轻肾血管收缩, 增加肾小球的滤过率, 2005 年国际腹水俱乐部将特利加压素与清蛋白联合应用推荐为 I 型 HRS 的一线治疗用药<sup>[6]</sup>。FABRIZI 等<sup>[7]</sup>荟萃分析结果显示, 在特利加压素与清蛋白联合治疗 I 型 HRS 患者中, 52% 的患者肾功能恢复正常。前列地尔是一种具有靶向治疗作用的前列腺素 E1 脂微球制剂, 其主要成分是前列腺素 E1。有研究表明, 前列腺素可直接作用于痉挛的肾小球动脉, 降低肾血管阻力, 增加肾血流量, 与此同时, 抑制肾素-醛固酮系统活性, 使肾小球滤过率提高; 能抑制血栓素 A2(TXA2) 合成,

改善微循环; 能促进肝功能的恢复及清蛋白的合成, 提高血浆胶体渗透浓度, 增加有效循环血容量<sup>[8]</sup>。也有学者发现, 前列地尔对 HRS 有一定的治疗作用<sup>[9]</sup>。

由于前列地尔与特利加压素能通过不同机制改善 HRS 患者肾功能, 近年来, 本课题组在临床上将二者联合用于治疗高龄 HRS 患者。本研究结果表明, 采用前列地尔联合特利加压素, 患者临床症状如腹胀、纳差及乏力等得到明显改善, 而且尿量明显增加, TBIL、Cr、BUN 水平较前显著下降( $P<0.05$ ), 明显优于常规保肝、护肾、利尿等治疗。说明前列地尔与特利加压素联合应用是治疗高龄 HRS 的一种有效方法。

TXA2 及前列腺素 I2(PGI2) 是体内重要的生物活性物质, TXA2 主要是由血小板微粒体合成、释放, 具有强烈收缩血管作用<sup>[10]</sup>, 而 PGI2 则是由血管内皮细胞合成、释放, 是主要的肾血管舒张因子。生理情况下, TXA2 及 PGI2 的产生与释放处于动态平衡, 从而维持内环境的稳定。而在 HRS 患者中, TXA2 产生明显增多, 且不能合成足够的 PGI2 与 TXA2 进行作用, TXA2-PGI2 平衡失调, 肾血管强烈收缩, 肾血流量急剧减少, 从而导致肾功能的恶化<sup>[11]</sup>。由于 TXA2 与 PGI2 较不稳定, 因此, 研究中多测定其代谢产物 TXB2 和 6K-PGF1α 的水平, 从而间接反映 TXA2 及 PGI2 的水平<sup>[12]</sup>。本研究发现, 与对照组患

者比较, HRS 患者 TXB2 水平明显升高( $P < 0.05$ )。同时, 与 HRS 非治疗组患者相比, 治疗后, HRS 治疗组患者 TXB2 水平下降, 6K-PGF1 $\alpha$  水平升高, TXB2/6K-PGF1 $\alpha$  水平降低( $P < 0.05$ )。说明前列地尔与特利加压素联合应用能减少 HRS 患者缩血管物质 TXA2 的产生, 增加舒血管物质 PGI2 的合成, 恢复 TXA2 和 PGI2 平衡, 从而使患者肾血管舒张, 肾脏血流动力学改善, 病情得到逆转。

但由于本研究纳入病例少, 观察时间短, 对前列地尔及特利加压素最佳治疗剂量、疗程、远期疗效, 以及药物干预 TXA2、PGI2 合成的具体机制等, 还有待进一步研究。

## 参考文献

- [1] FABRIZI F, AGHEMO A, MESSA P. Hepatorenal syndrome and novel advances in its management[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2013, 37(6):588-601.
- [2] 罗俊华, 李曙平, 姜辉, 等. 特利加压素联合前列地尔治疗高龄患者肝肾综合征疗效观察[J]. *中国药师*, 2013, 16(1):107-109.
- [3] 王静艳, 狄佳, 窦晓光. 肝肾综合征的诊断及治疗[J]. *中国实用内科杂志*, 2010, 30(11):983-985.
- [4] NANDA A, REDDY R, SAFRAZ H, et al. Pharmacological Therapies for Hepatorenal Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2018, 52(4):360-367.

- [5] ZHANG J, MARTIN R, ZHOU X. Terlipressin for the treatment of hepatorenal syndrome: An overview of current evidence[J]. *Curr Med Res Opin*, 2018, 35(4):1-22.
- [6] RAJEKAR H, CHAWLA Y. Terlipressin in hepatorenal syndrome: Evidence for present indications[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 26(1):109-114.
- [7] FABRIZI F, DIXIT V, MARTIN P. Meta-analysis: terlipressin therapy for the hepatorenal syndrome[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006, 24(6):935-944.
- [8] 贾美英. 前列地尔联合厄贝沙坦治疗慢性肾小球肾炎的疗效观察[J/CD]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2019, 7(16):181-183.
- [9] 覃艳新, 龙富立, 毛德文, 等. 去甲肾上腺素或特利加压素联合白蛋白治疗 I 型肝肾综合征效果及安全性比较的 Meta 分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(10):2266-2271.
- [10] 程磊. 血浆血栓素 B2 和 6-酮-前列腺素 F1 $\alpha$  检测诊断尿毒症和肾病综合征的意义[J]. *检验医学与临床*, 2011, 8(24):3037-3038.
- [11] 黄华兰, 聂鑫, 贺勇, 等. 内毒素和前列腺素 I2/血栓素 A2 与 I 型肝肾综合征的关系[J]. *世界华人消化杂志*, 2013, 21(29):3132-3138.
- [12] 冯剑, 王毓国, 许成勇, 等. 清热解毒凉血法改善急性辐射损伤大鼠凝血功能及微循环状态的作用机制研究[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(1):355-358.

(收稿日期:2019-11-10 修回日期:2020-03-12)

(上接第 1862 页)

评分、DAS28 评分较低, 与治疗前及对照组治疗后比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ), 试验组总有效率高于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 证实西医联合补肾祛湿通络汤治疗类风湿关节炎的效果较佳。

综上所述, 西医联合补肾祛湿通络汤治疗类风湿关节炎, 可明显改善相关炎症因子及血液流变学指标, 减少患者痛苦, 治疗效果较好, 值得在临床中推广应用。

## 参考文献

- [1] 徐丹, 高明利, 于静, 等. 中西医结合治疗类风湿性关节炎的疗效[J]. *世界中医药*, 2018, 13(1):83-87.
- [2] 解春霞, 刘敏, 江芳超, 等. 中西医结合治疗对类风湿性关节炎并发肺间质纤维化患者肺功能和血气指标的影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2017, 44(11):2362-2364.
- [3] 夏阳, 邬学斌. 中西医结合治疗类风湿性关节炎的疗效观察[J]. *实用医学进修杂志*, 2017, 45(2):113-117.
- [4] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002:115.

- [5] 张晓奇, 楚中亚. 中西医结合治疗类风湿性关节炎的临床效果分析[J]. *河南医学研究*, 2017, 26(13):2397-2398.
- [6] 李娟. 中西医结合治疗类风湿性关节炎患者的临床疗效探讨[J]. *中国实用医药*, 2019, 14(5):151-152.
- [7] 李晶. 中西医结合治疗类风湿性关节炎临床观察[J]. *实用中医药杂志*, 2018, 34(9):1096-1097.
- [8] 王永康, 颜敏琴, 宋仙芝. 中西医结合治疗类风湿性关节炎临床研究[J]. *新中医*, 2017, 49(10):69-72.
- [9] 李军, 李振华. 中西医结合与单纯西医治疗类风湿性关节炎疗效对比[J]. *临床研究*, 2018, 26(6):22-23.
- [10] 余冬冬. 类风湿性关节炎寒湿痹温经散寒通络汤联合针灸治疗的临床分析[J]. *中国医药科学*, 2017, 7(9):201-203.
- [11] 杨欣悦. 中西医结合治疗类风湿性关节炎的疗效及 CRP、RF 的影响研究[J]. *云南中医中药杂志*, 2017, 38(2):24-25.
- [12] 温小红, 王亮, 王星. 温经散寒通络汤治疗寒湿痹阻型类风湿性关节炎的效果观察[J]. *内蒙古中医药*, 2017, 36(20):71-72.

(收稿日期:2019-12-08 修回日期:2020-04-09)