

托伐普坦治疗肝硬化腹水伴低钠血症疗效与安全性的Meta分析

李春杏*, 刘桦[#](航天中心医院药剂科, 北京 100049)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)06-0833-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.06.26

摘要 目的:系统评价托伐普坦治疗肝硬化腹水伴低钠血症的疗效和安全性,为临床用药提供参考。方法:计算机检索Cochrane图书馆、PubMed、中国知网(CNKI)以及万方数据库等,收集托伐普坦联合常规治疗方案(试验组)对比单纯常规方案加或不加安慰剂(对照组)治疗肝硬化腹水伴低钠血症的随机对照试验(RCT),提取相关资料并按照改良的Jadad评分量表评价纳入研究质量,采用Rev Man 5.3统计软件对数据进行Meta分析。结果:共纳入16项RCT,合计1 271例患者。Meta分析结果显示,试验组患者血钠浓度[MD=6.51, 95%CI(4.64, 8.39), $P<0.001$], 24 h尿量[MD=1.36, 95%CI(1.01, 1.70), $P<0.001$], 腹水及水肿治疗总有效率[RD=0.27, 95%CI(0.20, 0.35), $P<0.001$], 体质量改善[MD=-1.11, 95%CI(-1.31, -0.91), $P<0.001$]和腹围改善[MD=-2.13, 95%CI(-2.96, -1.31), $P<0.001$]均显著优于对照组,差异均有统计学意义。两组患者治疗前后及组间比较,血钾、血压、心率、总胆红素、血肌酐和尿素氮水平,差异均无统计学意义($P>0.05$);试验组患者丙氨酸转氨酶水平显著低于对照组,差异有统计学意义($P=0.003$)。亚组分析显示,仅对照组使用传统利尿药或两组均未使用传统利尿药时,两组24 h尿量比较差异无统计学意义($P>0.05$),其余亚组试验组患者血钠浓度和24 h尿量均显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.001$)。试验组患者口渴、口干、尿频和失眠等不良反应发生率显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);总不良反应发生率较对照组稍高,但差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:托伐普坦治疗肝硬化腹水伴低钠血症疗效较好,可以显著改善患者血钠浓度、24 h尿量、腹水及水肿、体质量及腹围,且几乎不影响血钾、心率、血压和肝肾功能,但应注意口渴等不良反应的发生。

关键词 托伐普坦;肝硬化腹水;低钠血症;有效性;安全性;系统评价

Efficacy and Safety of Tolvaptan in the Treatment of Liver Cirrhosis Ascites with Hyponatremia: a Meta-analysis

LI Chunxing, LIU Hua (Dept. of Pharmacy, Aerospace Center Hospital, Beijing 100049, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the efficacy and safety of tolvaptan in the treatment of liver cirrhosis ascites with hyponatremia systematically, in order to provide reference for clinical drug use. METHODS: Retrieved from The Cochrane Library, PubMed, CNKI and Wanfang database, etc., randomized controlled trials (RCTs) about tolvaptan combined with routine treatment plan (trial group) versus routine treatment plan with or without placebo (control group) in the treatment of liver cirrhosis ascites with hyponatremia were collected. The qualities of included studies were evaluated according to modified Jadad scale after extracting data. Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.3 statistical software. RESULTS: A total of 16 RCTs were included, involving 1 271 patients. The results of Meta-analysis showed that serum sodium concentration [MD=6.51, 95%CI(4.64, 8.39), $P<0.001$], 24 h urine volume [MD=1.36, 95%CI(1.01, 1.70), $P<0.001$], response rate of ascites and edema [RD=0.27, 95%CI(0.20, 0.35), $P<0.001$], body weight improvement [MD=-1.11, 95%CI(-1.31, -0.91), $P<0.001$] and abdomen circumference improvement [MD=-2.13, 95%CI(-2.96, -1.31), $P<0.001$] of trial group were significantly superior to those of control group, with statistical significance. There was no statistical significance in the levels of blood potassium, blood pressure, heart rate, TBiL, Scr or BUN between 2 groups before and after treatment ($P>0.05$). The level of ALT in trial group was significantly lower than control group, with statistical significance ($P=0.003$). Subgroup analysis showed that there was no statistical significance in 24 h urine volume when traditional diuretics were given only in control group or not used in two groups ($P>0.05$); the serum sodium concentration and 24 h urine volume of other subgroups were significantly higher than those of control group, with statistical significance ($P<0.001$). The incidence of ADR in trial group was higher than control group as dry mouth, thirst, frequent urination, insomnia, with statistical significance ($P<0.05$). Total incidence of ADR in trial group was slightly higher than control group, without statistical significance ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Tolvaptan has good therapeutic efficacy for liver cirrhosis ascites with hyponatremia, can effectively improves serum sodium concentration, 24 h urine volume, ascites and edema, body weight and abdomen circumference, but rarely

*药师, 硕士。研究方向:临床药学。电话:010-59971487。E-mail:2008yuejuan@163.com

[#]通信作者:主任药师, 硕士。研究方向:医院药学。电话:010-59972028。E-mail:zflhzflh@sina.com

affects blood potassium, heart rate, blood pressure, liver and renal function. However, ADR as thirst should be paid attention.

KEYWORDS Tolvaptan; Liver cirrhosis ascites; Hyponatremia; Effectiveness; Safety; Systematic evaluation

低钠血症在晚期肝硬化患者中非常常见,住院和门诊肝硬化患者中低钠血症的发生率分别为57%和40%^[1]。低钠血症是终末期肝病评分的独立预测因子,同时也是影响肝脏移植预后的预测因子,可引发和加重肝性脑病^[2]。晚期肝硬化患者发生低钠血症时通常合并腹水,这一直以来都是临床上的治疗难点。原因在于虽然利尿药是目前治疗肝硬化腹水的主要手段,但利尿药会降低血液中钠离子浓度,从而加重低钠血症;反过来,若患者受到长时间低钠血症的影响,对一般利尿药的治疗敏感性会下降,又可影响腹水的治疗;而且,肝硬化低钠血症合并严重腹水后需停止使用利尿药,又大大增加了治疗难度^[3]。

托伐普坦作为一种新型非肽类选择性血管加压素V₂受体拮抗药,已获美国食品药品监督管理局(FDA)批准,适用于治疗各种疾病引起的高溶性和等溶性低钠血症,且是欧洲肝病协会(EASL)治疗肝硬化低钠血症的推荐指导用药^[4]。与传统利尿药不同,托伐普坦可以升高血浆中钠离子浓度,帮助多余的水分从尿液排出,增强肾脏处理水的能力^[5],给肝硬化腹水合并低钠血症患者带来新的选择。

托伐普坦作用机制新颖独特,但其是否能解决肝硬化腹水合并低钠血症的治疗难点尚不确定,目前其用于临床的疗效和安全性等也暂无大规模的临床研究或循证医学证据支持。为此,本研究采用Meta分析方法系统评价了托伐普坦治疗肝硬化腹水伴低钠血症的疗效与安全性,旨在为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照研究(RCT)试验。语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 明确诊断的肝硬化腹水伴低钠血症患者,年龄>18周,性别不限。

1.1.3 干预措施 对照组患者根据不同疾病种类给予常规治疗加或不加安慰剂;试验组患者在常规治疗的基础上加用托伐普坦,剂量为7.5~60 mg/d,疗程为5~14 d。

1.1.4 结局指标 ①血钠浓度,②24 h尿量,③腹水及水肿治疗总有效率,④体质量改善情况,⑤腹围改善情况,⑥血钾浓度,⑦收缩压(SBP),⑧舒张压(DBP),⑨心率,⑩丙氨酸转氨酶(ALT),⑪总胆红素(TBIL),⑫血肌酐(Scr),⑬尿素氮(BUN)。

腹水及水肿疗效判定标准^[6]——显效:临床症状明显减轻,精神好转,腹水消失或基本消失;有效:临床症状有所改善,腹水减少超过50%;无效:临床症状无改善或进一步加重。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.2 排除标准

排除仅有摘要的研究、病例报告、综述、回顾性研究、非随机或随机情况未交待、不设对照的研究。

1.3 文献检索策略

计算机检索Cochrane图书馆、PubMed、中国知网(CNKI)、万方数据库等,检索时限均为各数据库建库起至2017年10月。中文检索词为“托伐普坦”“肝硬化”“腹水”“低钠血症”;英文检索词为“Liver cirrhosis”“Cirrhosis”“Hepatic cirrhosis”“Ascites”“Hyponatremia”“Tolvaptan”。

1.4 资料提取与质量评价

由两位研究者按照纳入与排除标准独立筛选文献,如遇分歧则讨论解决或由第三方协助裁定。按照预先设计好的表格提取资料,包括第一作者、发表时间、研究对象、干预措施、结局指标等内容。采用改良的Jadad量表评价研究的质量,具体包括随机序列的产生(2分)、分配隐藏(2分)、盲法(2分)、退出与失访(1分),每部分按标准划分为0~2分,总分为7分;得1~3分为低质量研究,4~7分为高质量研究^[7]。

1.5 统计学方法

采用Rev Man 5.3统计软件对纳入研究进行异质性检验。若各研究结果间无统计学异质性($P>0.10$, $I^2\leq 50\%$),采用固定效应模型进行分析;反之,则采用随机效应模型进行分析。结局指标为连续变量者采用均数差(MD)表示;分类变量采用率差(RD)或比值比(OR)表示;两者效应量均用95%置信区间(CI)表示。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选流程与纳入研究基本信息

初步检索得到88篇文献,剔除72篇重复的、综述、病例报告或不符合纳入标准的研究,最终纳入16篇研究^[6,8-22]。其中,中文文献14篇^[6,8-20],英文文献2篇^[21-22],合计1 271例患者。文献筛选流程见图1。纳入研究基本信息见表1。

2.2 纳入研究质量评价结果

16项研究均为RCT, Jadad评分见表1。5项研究^[10-13,20]为2分,4项研究^[6,8-9,19]为3分,4项研究^[14-15,17-18]为4分,1项研究^[16]为5分,2项研究^[21-22]为7分。9项研究为低质量,7项研究为高质量。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 血钠浓度 13项研究^[6,8-13,15-17,20-22]报道了血钠浓度,各研究间有统计学异质性($P<0.001$, $I^2=84\%$),采用随机效应模型进行分析,详见图2。Meta分析结果显示,试验组患者血钠浓度显著高于对照组,差异有统计学意义[MD=6.51, 95%CI(4.64, 8.39), $P<0.001$]。

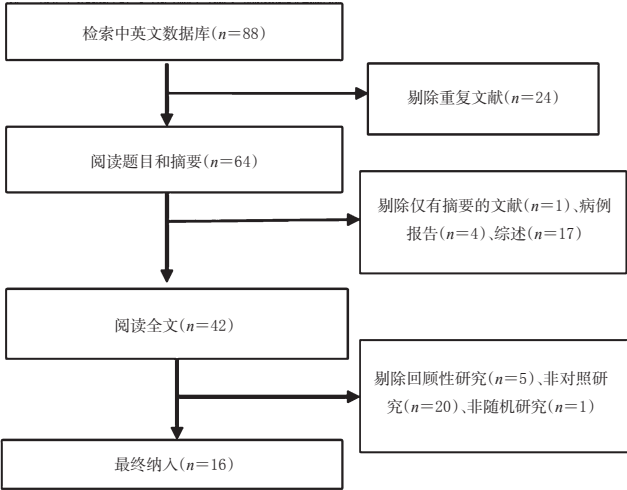


图1 文献筛选流程

Fig 1 The flow chart of literature screening

表1 纳入文献基本信息及质量评价结果

Tab 1 General information and quality evaluation of included studies

第一作者及发表年份	年龄,岁	研究对象	样本量(试验组/对照组),例	干预措施		结局指标	Jadad评分
				试验组	对照组		
施骅2017 ^[8]	40~75	肝硬化腹水低钠血症	36/36	托伐普坦(15 mg,qd)+常规治疗,疗程7 d	常规治疗(保肝、输注白蛋白、补钠),疗程7 d	①③②③	3
古丽孜热·毛拉2016 ^[9]	30~76	肝硬化腹水低钠血症	56/56	托伐普坦(15 mg,qd)+常规治疗,疗程7 d	常规治疗(保肝、支持),疗程7 d	①⑥①①	3
刘映川2014 ^[10]	不详	肝硬化腹水低钠血症	27/27	托伐普坦(15 mg或30 mg,qd)+常规治疗,疗程10 d	常规治疗(输注白蛋白、支持),疗程10 d	①②	2
郑东阳2016 ^[11]	18~80	肝硬化腹水并发低钠血症	55/55	托伐普坦(15~60 mg,qd)+常规治疗,疗程7 d或8 d	常规治疗(保肝、输注白蛋白、补钠、利尿),疗程7 d或8 d	①②⑥⑦⑧	2
孙磊2013 ^[12]	不详	肝硬化腹水并发低钠血症	42/40	托伐普坦(15~60 mg,qd)+常规治疗,疗程7 d或8 d	常规治疗(保肝、输注白蛋白、补钠、利尿),疗程7 d或8 d	①②④⑥⑦⑧⑨	2
陈武2013 ^[13]	不详	肝硬化腹水并发低钠血症	35/35	托伐普坦(15 mg,qd)+常规治疗,疗程5 d	补钠+常规治疗(保肝、支持、输注白蛋白),疗程5 d	①	2
张琳2015 ^[14]	不详	肝硬化腹水并发低钠血症	34/34	托伐普坦(15 mg,qd)+常规治疗,疗程5 d或7 d或14 d	安慰剂+常规治疗(保肝、支持、输注白蛋白、利尿),疗程5 d或7 d或14 d	②	4
马燕2015 ^[15]	18~80	肝硬化腹水并发低钠血症	35/29	托伐普坦(15 mg,qd)+常规治疗,疗程5 d或7 d或14 d	安慰剂+常规治疗(保肝、支持、输注白蛋白、利尿),疗程5 d或7 d或14 d	①	4
赵海明2015 ^[16]	60~75	肝硬化腹水并发低钠血症	21/20	托伐普坦(15 mg,qd)+常规治疗,疗程5 d或7 d或14 d	安慰剂+常规治疗(保肝、支持、输注白蛋白、利尿),疗程5 d或7 d或14 d	①②③④⑥⑦⑨⑫⑬	5
唐飞2014 ^[17]	32~65	肝硬化腹水并发低钠血症	20/20	托伐普坦(15~60 mg,qd)+常规治疗,疗程7 d	安慰剂+常规治疗(保肝、支持、输注白蛋白、利尿),疗程5 d或7 d或14 d	①②④⑦⑧⑨	4
阙晓2013 ^[18]	30~76	肝硬化腹水并发低钠血症	56/40	托伐普坦(15~60 mg,qd)+常规治疗,疗程7 d	安慰剂+常规治疗(保肝、支持、利尿),疗程7 d	②⑥①②③	4
王艳红2017 ^[19]	46~69	肝硬化腹水并发低钠血症	47/45	托伐普坦(15 mg,qd)+常规治疗,疗程7 d	利尿剂+常规治疗(保肝、输注白蛋白、支持、利尿),疗程7 d	②①①②③	3
刘彩峰2016 ^[20]	41~71	肝硬化顽固性腹水并低钠血	32/30	托伐普坦(15 mg或60 mg,qd)+常规治疗,疗程7 d	利尿剂+常规治疗(保肝、支持),疗程7 d	①②④⑤⑥①①②③	2
李长安2016 ^[6]	34~66	肝硬化顽固性腹水并低钠血	50/46	托伐普坦(15 mg或60 mg,qd)+常规治疗,疗程7 d	利尿剂+常规治疗(保肝、支持),疗程7 d	①②③②	3
Okita K 2014 ^[21]	20~80	肝硬化腹水低钠血症	25/25	托伐普坦(15 mg或7.5 mg,qd)+常规治疗,疗程7 d	安慰剂+常规治疗(支持、利尿),疗程7 d	①④⑤	7
Sakaial I 2014 ^[22]	20~80	肝硬化腹水低钠血症	82/80	托伐普坦(15 mg或7.5 mg,qd)+常规治疗,疗程7 d	安慰剂+常规治疗(支持、利尿),疗程7 d	①③④⑤	7

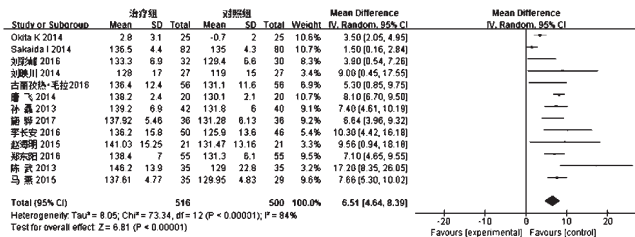


图2 两组患者血钠浓度的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of serum sodium concentration in 2 groups

结果显示,试验组患者体质量改善情况显著优于对照组,差异有统计学意义[MD=-1.11,95%CI(-1.31,-0.91), $P<0.001$]。

2.3.2 24 h尿量变化 9项研究^[6,10-13,16-17,19-20]报道了24 h尿量变化,各研究间有统计学异质性($P<0.001,I^2=95\%$),采用随机效应模型进行分析,详见图3。Meta分析结果显示,试验组患者24 h尿量显著高于对照组,差异有统计学意义[MD=1.36,95%CI(1.01,1.70), $P<0.001$]。

2.3.3 腹水及水肿治疗总有效率 6项研究^[6,8,14,16,18,22]报道了腹水及水肿治疗有效率,各研究间无统计学异质性($P=0.80,I^2=0$),采用固定效应模型进行分析,详见图4。Meta分析结果显示,试验组患者腹水及水肿治疗总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义[RD=0.27,95%CI(0.20,0.35), $P<0.001$]。

2.3.4 体质量改善情况 6项研究^[12,16-17,20-22]报道了体质量改善情况,各研究间无统计学异质性($P=0.69,I^2=0$),采用固定效应模型进行分析,详见图5。Meta分析

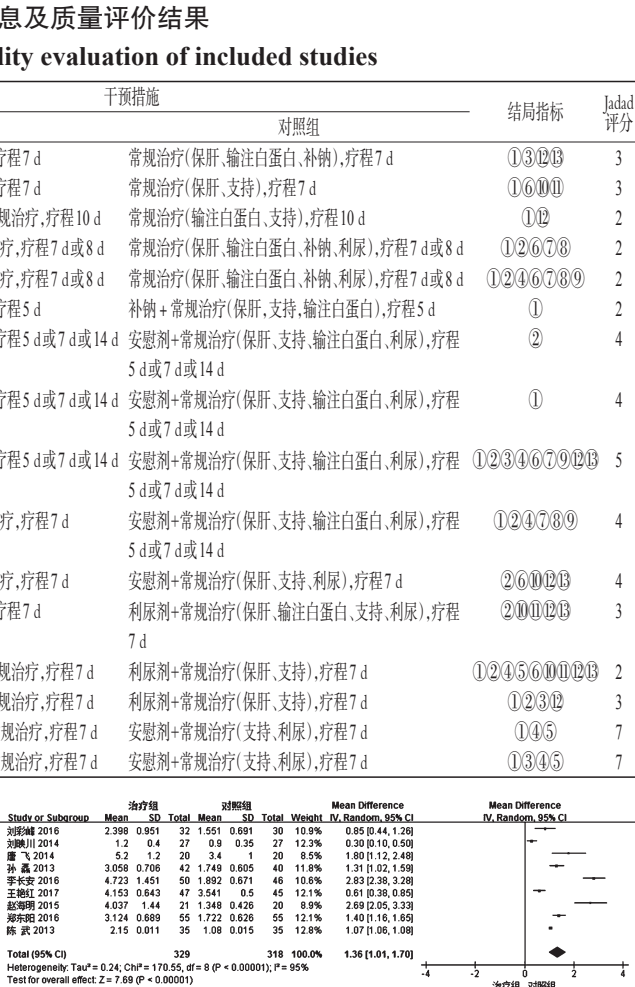


图3 两组患者24 h尿量变化的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of 24 h urine volume in 2 groups

2.3.5 腹围改善情况 3项研究^[20-22]报道了腹围改善情况,各研究间无统计学异质性($P=0.36,I^2=1\%$),采用固定效应模型进行分析,详见图6。Meta分析结果显示,试验组患者腹围情况改善显著优于对照组,差异有统计

学意义 [MD= - 2.13, 95% CI (- 2.96, - 1.31) , $P < 0.001$]。

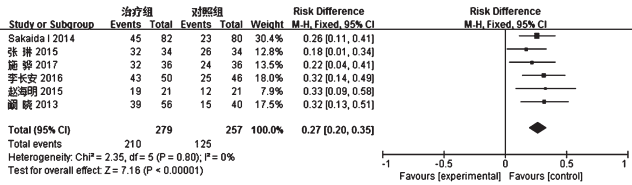


图4 两组患者腹水及水肿治疗总有效率的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of total response rate of ascites and edema in 2 groups

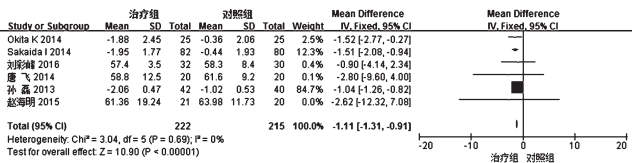


图5 两组患者体质量改善情况的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of body weight improvement in 2 groups

表2 其他指标的Meta分析结果
Tab 2 Meta-analysis of other indexes

项目	指标	研究	样本量	治疗前		治疗后		异质性检验	分析模型	MD	95%CI	P
				试验组	对照组	试验组	对照组					
血钾	血钾	6项 ^[9,11-12,16,20]	503	3.42~4.05	3.57~4.29	3.80~4.08	3.64~3.91	$P=0.23, I^2=28\%$	固定效应	0	-0.08, 0.09	0.97
血压、心率	SBP	4项 ^[11-12,16-17]	273	113~136.80	115~131.79	116~133	117~132	$P=0.78, I^2=0$	固定效应	-0.02	-1.90, 1.86	0.98
	DBP	3项 ^[11-12,17]	232	78~80	78~80	78~79	79	$P=0.91, I^2=0$	固定效应	-0.15	-1.79, 1.50	0.86
	心率	3项 ^[12,16-17]	163	67~68	68~72	67~68	68~70	$P=0.73, I^2=0$	固定效应	-1.07	-3.53, 1.40	0.4
肝功能	ALT	5项 ^[9,16,18-20]	403	46.2~93.4	45.4~97.5	45.2~72.0	43.6~74.0	$P<0.001, I^2=80\%$	随机效应	-4.75	-7.90, -1.59	0.003
	TBIL	4项 ^[9,18-20]	362	52.3~58.8	53.1~60.9	43.6~58.3	46.5~57.0	$P=0.90, I^2=0$	固定效应	-2.87	-6.10, 0.36	0.08
肾功能	Scr	7项 ^[6,8,10,16,18-20]	513	78.2~151.4	71.5~145.1	82.8~156.2	74.5~154.8	$P=0.94, I^2=0$	固定效应	-1.46	-5.66, 2.74	0.5
	BUN	4项 ^[6,8,19-20]	267	5.8~9.81	5.6~9.97	5.5~10.53	5.5~10.42	$P=0.99, I^2=0$	固定效应	-0.03	-0.52, 0.46	0.91

质量等指标有一定影响,因此本研究按照利尿药使用情况分为两组均使用利尿药、仅对照组使用利尿药和两组均未使用利尿药3个亚组,分组后分别对患者血钠浓度和24 h尿量进行Meta分析。结果表明,合用或不合用传统利尿药,试验组患者血钠浓度均显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者均使用传统利尿药时,试验组患者24 h尿量显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.001$);仅对照组使用传统利尿药或两组均未使用传统利尿药时,虽试验组患者24 h尿量高于对照组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。又根据患者基线血钠浓度将患者分成轻度、中度、重度、低钠血症(血钠浓度分别为131~135、121~130、 ≤ 120 mmol/L)3个亚组^[11]。结果显示,各亚组中试验组患者血钠浓度和24 h尿量均显著高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.001$),与全组分析一致。亚组分析结果见表3。

2.3.8 安全性 对托伐普坦的常见不良反应——口渴、口干、尿频、失眠及总不良反应等作Meta分析。结果显示,试验组患者口渴、口干、尿频和失眠等不良反应发生

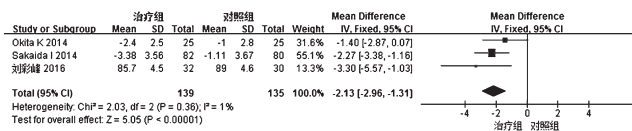


图6 两组患者腹围改善情况的Meta分析森林图
Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of abdomen circumference improvement in 2 groups

2.3.6 其他效应指标 对血钾、SBP、DBP、心率、ALT、TBIL、Scr和BUN等指标进行Meta分析,结果见表2。由表2可见,两组患者治疗前后及组间比较,血钾、血压、心率、TBIL、Scr和BUN水平差异均无统计学意义($P > 0.05$);而试验组ALT水平显著低于对照组,差异有统计学意义($P = 0.003$)。

2.3.7 亚组分析 如表1所示,患者的常规治疗有保肝、限制液体、补充营养、输注白蛋白、联用或不联用利尿药等;利尿药的使用主要有呋塞米40~120 mg/d、螺内酯40~400 mg/d、氢氯噻嗪25 mg/d,可以单用也可以两种利尿药合用。因传统利尿药对血钠浓度、尿量、腹水、体

率显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);试验组患者总不良反应发生率较对照组稍高,但差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表4。

2.4 发表偏倚及敏感性分析

以血钠浓度、24 h尿量、腹水及水肿治疗总有效率、体质量改善等4个指标绘制倒漏斗图,进行发表偏倚分析,详见图7。结果显示,散点呈一定的偏态分布,提示本研究可能存在一定的发表偏倚。逐个排除纳入研究,对上述所有指标进行敏感性分析,结果显示均较稳定。

3 讨论

低钠血症是肝硬化患者极易出现的并发症之一,尤其是伴腹水患者更易并发低钠血症。肝硬化腹水伴低钠血症的治疗关键在于促进机体内滞留过多的水排出,改善低钠血症。常规的治疗方式如限制液体摄入、口服或静脉补钠、补充白蛋白、使用利尿药等均不能取得理想的临床效果,甚至可能加重腹水和低钠血症。因此,临床把注意力转向新型伐普坦(Vaptans)类药物^[23]。托伐普坦作为新型Vaptans类代表药,为非肽类选择性精氨

表3 亚组分析结果

Tab 3 Subgroup analysis

指标	分组依据	亚组	研究	样本量,例	异质性检验	分析模型	MD	95%CI	P
血钠浓度	全组分析		13项 ^[6,8-13,15-17,20-22]	991	$P<0.001, I^2=84\%$	随机效应	6.93	4.83, 9.03	<0.001
	利尿药使用情况	两组均使用利尿药	9项 ^[6,11-12,15-17,20-22]	683	$P<0.001, I^2=88\%$	随机效应	6.52	3.97, 9.07	<0.001
		仅对照组使用利尿药	2项 ^[6,20]	158	$P=0.06, I^2=71\%$	随机效应	6.63	0.42, 12.83	0.04
		两组均未使用利尿药	4项 ^[8-10,13]	308	$P=0.11, I^2=49\%$	固定效应	7.1	4.95, 9.25	<0.001
	血钠浓度	轻度低钠血症	5项 ^[11-12,17-18,20]	294	$P=0.16, I^2=42\%$	固定效应	7.4	6.34, 8.46	<0.001
		中度低钠血症	2项 ^[8,15]	136	$P=0.58, I^2=0$	固定效应	7.21	5.44, 8.99	<0.001
		重度低钠血症	4项 ^[6,10,13,16]	262	$P=0.52, I^2=0$	固定效应	11.18	7.37, 14.99	<0.001
24 h尿量	全组分析		9项 ^[6,11-13,16-17,19-20]	647	$P<0.001, I^2=96\%$	随机效应	1.36	1.01, 1.70	<0.001
	利尿药使用情况	两组均使用利尿药	7项 ^[6,11-12,16-17,19-20]	523	$P<0.001, I^2=94\%$	随机效应	1.61	1.05, 2.17	<0.001
		仅对照组使用利尿药	2项 ^[6,20]	158	$P<0.001, I^2=98\%$	随机效应	1.84	-0.11, 3.78	0.06
		两组均未使用利尿药	2项 ^[10,13]	124	$P<0.001, I^2=98\%$	随机效应	0.69	-0.06, 1.45	0.07
	血钠浓度*	轻度低钠血症	4项 ^[11-12,17,20]	294	$P=0.06, I^2=59\%$	随机效应	1.29	1.01, 1.58	<0.001
		重度低钠血症	4项 ^[6,10,13,16]	261	$P<0.001, I^2=98\%$	随机效应	1.67	0.88, 2.46	<0.001

注: *纳入的研究中无中度低钠血症患者24 h尿量数据

Note: * no 24 h urine data of patients with moderate hyponatremia in the included studies

表4 不良反应Meta分析结果

Tab 4 Meta-analysis of ADR

不良反应类型	研究	异质性检验	分析模型	OR	95%CI	P
总不良反应	2项 ^[21-22]	$P=0.52, I^2=0$	固定效应	1.68	0.91, 3.11	0.1
口渴	7项 ^[11,12,15-16,19,21-22]	$P=0.02, I^2=62\%$	随机效应	18.34	4.27, 78.74	<0.001
口干	4项 ^[9,11-12,16]	$P=0.02, I^2=71\%$	随机效应	10.16	1.01, 102.64	0.05
尿频	3项 ^[19,21-22]	$P=0.31, I^2=14\%$	固定效应	6.84	1.54, 30.46	0.01
失眠	2项 ^[21-22]	$P=0.92, I^2=0$	固定效应	8.22	1.41, 48.02	0.02

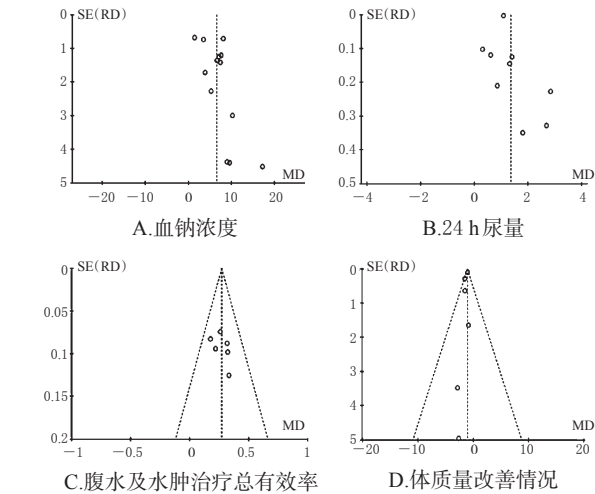


图7 倒漏斗图

Fig 7 Inverted funnel plot

酸血管加压素V₂受体拮抗剂。不同于其他利尿药,其可以促进自由水从肾脏排出,同时升高血浆中钠离子水平,且对血浆钾、镁、钙等其他离子无明显影响^[24]。本次Meta分析结果显示,托伐普坦在提高患者血钠浓度和24 h尿量,改善腹水及水肿,减轻体质量以及腹围方面具有显著优势;托伐普坦可以在5~14 d的治疗时间内提高血钠浓度,除刘映川等^[10]的研究外,其他纳入研究的试验组患者血钠浓度均恢复到正常范围,而对照组均未恢复到正常范围。其强大的利尿作用可改善腹水及水肿,而对血钾浓度、血压、心率、TBIL、Scr、BUN水平等

无影响,甚至可降低ALT水平,表明其可能对患者肝功能具有保护作用。

按照是否使用传统利尿药进行亚组分析可知,合用或不合用传统利尿药,试验组患者血钠浓度均显著高于对照组,差异有统计学意义,即托伐普坦对血钠浓度的作用不受传统利尿药影响;两组患者均使用传统利尿药时,24 h尿量具有明显统计学差异;仅对照组使用传统利尿药或两组均未使用传统利尿药时,虽试验组患者24 h尿量高于对照组,但差异无统计学意义。看似24 h尿量增加得益于传统利尿药,其实不然。分析原因,其一,对照组使用利尿药亚组分析时仅纳入2篇文献(刘彩峰等^[20]和李长安^[6]),纳入Meta分析的文献较少;且此2项研究对照组使用了大剂量强效利尿药呋塞米80~120 mg/d+螺内酯300~400 mg/d。其二,对2组均未使用利尿药的亚组分析时纳入2篇文献(刘映川等^[10]和陈武^[13]),2项研究的MD分别为0.30和1.07。刘映川等^[10]的研究对合并效应结果影响较大,该研究治疗方案对入组患者有限水1 000~1 500 mL/d的规定,因此即使使用托伐普坦后24 h尿量也仅为1 200 mL,与对照组900 mL差异不明显。因此,亚组分析不能说明托伐普坦对增加24 h尿量临床疗效不显著。

按照基础血钠浓度分组为轻度、中度以及重度低钠血症进行亚组分析,各亚组中试验组患者的血钠浓度和24 h尿量均显著高于对照组,差异均有统计学意义,与全组分析一致。

口渴、口干、尿频和失眠是托伐普坦常见的不良反应,本次Meta分析结果显示该不良反应发生率与对照组具有显著的统计学差异。口干患者托伐普坦剂量为15~60 mg/d,发生口干可能与其剂量有关,多数患者用药2~3 d后可以耐受。本研究所纳入的文献均未涉及托伐普坦使用过程中可能出现的最严重的并发症,即由

于血钠浓度提升过快引起的渗透性脱髓鞘综合征和中枢神经系统损伤^[12],但临床仍需注意,使用托伐普坦应从小剂量开始,并根据患者病情调整用量。

本研究严格按照纳入标准选择文献,Jadad质量评分为1~7分,质量参差不等,2篇英文RCT的Jadad评分为7分。但本次Meta分析尚存在以下局限性:纳入的部分中文文献在分配隐藏、盲法和病例退出/失访等方面未予描述,Jadad总体评分1~3分,可能存在实施偏倚;部分结局指标数据偏少,存在不完整资料偏倚可能;倒漏斗图显示可能存在发表偏倚,但敏感性分析显示结果较稳定。因此,本研究所得结论尚需严格设计的、大样本的双盲RCT加以验证。

综上所述,对肝硬化腹水伴低钠血症患者,托伐普坦因其独特的药理作用机制可在短期内改善患者腹水和水肿,同时提高血浆钠浓度,促进病情好转;且不影响血钾浓度、血压和心率,对肝、肾功能无损伤。但临床使用时应注意口渴和口干等不良反应,从小剂量开始用药,警惕血钠快速升高。

参考文献

- [1] BOYER TD. Tolvaptan and hyponatremia in a patient with cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2010, 51(2): 699-702.
- [2] KIM WR, BIGGINS SW, KREMERS WK, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(10): 1018-1026.
- [3] ANGELI P, WONG F, WATSON H, et al. Hyponatremia in cirrhosis: results of a patient population survey[J]. *Hepatology*, 2006, 44(6): 1535-1542.
- [4] 韩杰,田姍,郝竟琳,等.托伐普坦用于肝硬化腹水合并低钠血症的治疗特点[J]. *首都食品与医药*, 2016, 23(20): 60-61.
- [5] DECAUX G, SOUPART A, VASSART G. Non-peptide arginine-vasopressin antagonists: the vaptans[J]. *Lancet*, 2008, 371(9624): 1624-1632.
- [6] 李长安.托伐普坦治疗肝硬化顽固性腹水并低钠血症的临床效果分析[J]. *北方药学*, 2016, 13(7): 76-77.
- [7] 王培民,赵凌睿,华雨箐.中药贴敷疗法治疗膝骨关节炎随机对照试验的质量评价[J]. *时珍国医国药*, 2015, 26(5): 1275-1278.
- [8] 施骅,叶斌.血管加压素V₂受体拮抗剂托伐普坦治疗肝硬化合并低钠血症36例临床观察[J]. *浙江中西医结合杂志*, 2017, 27(1): 29-31.
- [9] 古丽孜热·毛拉.托伐普坦对肝硬化失代偿期患者稀释性低钠血症的疗效和安全性观察[J]. *中国医药指南*, 2016, 14(14): 164-165.

- [10] 刘映川,何莉,赵鹏程,等.托伐普坦治疗肝硬化伴稀释性低钠血症患者的临床观察[J]. *医学信息*, 2014, 27(2): 126-127.
- [11] 郑东阳,邱敏玲,黄宏黎,等.托伐普坦对肝硬化腹水并发低钠血症患者Na⁺调控作用的影响[J]. *中国生化药物杂志*, 2016, 36(7): 41-43.
- [12] 孙磊.托伐普坦对肝硬化腹水并发低钠血症的疗效观察[D]. 大连:大连医科大学, 2013.
- [13] 陈武.托伐普坦治疗肝硬化重度低钠血症70例疗效观察[J]. *健康必读*, 2013, 12(11): 326.
- [14] 张琳.托伐普坦治疗难治性肝硬化腹水的疗效观察[J]. *医药与保健*, 2015, 23(10): 104.
- [15] 马燕,乐永红.口服国产托伐普坦片治疗肝硬化低钠血症的疗效观察[C]//临床急重症经验交流第二次高峰论坛论文集,北京, 2015: 1.
- [16] 赵海明,赵正兰,罗玉明,等.托伐普坦片治疗老年肝硬化难治性腹水伴低钠血症患者疗效观察[J]. *四川医学*, 2015, 36(10): 1393-1396.
- [17] 唐飞,吕洪敏,向慧玲.托伐普坦片治疗肝硬化腹水低钠血症的疗效及安全性观察[J]. *吉林医学*, 2014, 35(6): 1130-1131.
- [18] 阚晓,崔蕾,潘家超,等.托伐普坦治疗肝硬化失代偿期患者稀释性低钠血症[J]. *中华传染病杂志*, 2013, 31(11): 658-662.
- [19] 王艳红,魏军,张雨.托伐普坦治疗乙型肝炎肝硬化失代偿期稀释性低钠血症的效果[J]. *临床与病理杂志*, 2017, 37(7): 1406-1411.
- [20] 刘彩峰,汪明明,李新立,等.托伐普坦治疗肝硬化顽固性腹水并低钠血症的疗效[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2016, 54(1): 33-37.
- [21] OKITA K, KAWAZOE S, HASEBE C, et al. Dose-finding trial of tolvaptan in liver cirrhosis patients with hepatic edema: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Hepatol Res*, 2014, 44(1): 83-91.
- [22] SAKAIDAL I, KAWAZOE S, KAJIMURA K, et al. Tolvaptan for improvement of hepatic edema: a phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Hepatol Res*, 2014, 44(1): 73-82.
- [23] HABIB S, BOYER TD. Vasopressin V₂-receptor antagonists in patients with cirrhosis, ascites and hyponatremia[J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2012, 5(3): 189-197.
- [24] 齐菲,张士红.选择性AVP受体拮抗剂托伐普坦的药理及应用评价[J]. *医学与哲学*, 2016, 37(4): 63-66.

(收稿日期:2017-10-16 修回日期:2018-01-30)

(编辑:孙冰)