

# 前列地尔对肝肾综合征病人肾功能和炎症因子的影响

吕媛媛<sup>1</sup>, 王娟<sup>1</sup>, 郎宇<sup>2</sup>

**[摘要]** **目的:**探讨前列腺素 E1 脂微球载体制剂前列地尔对肝肾综合征病人肾功能和炎症因子的影响。**方法:**选取肝肾综合征病人 76 例,采取随机数字表法均分为 2 组,对照组病人实施常规治疗,观察组在此基础上给予前列地尔进行治疗,对比 2 组病人的肾功能和炎症因子改善情况。**结果:**治疗前,2 组病人相关观察指标比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗 2 周后,观察组病人的血清总胆红素、谷氨酸氨基转移酶、胱抑素以及 C 反应蛋白水平均明显低于对照组( $P < 0.01$ ),白蛋白、24 h 尿量均明显高于对照组( $P < 0.01$ )。**结论:**对肝肾综合征病人采取前列腺素 E1 脂微球载体制剂前列地尔治疗的效果可靠,可有效保护病人肾功能,明显改善炎症状态,具有临床推广价值。

**[关键词]** 前列地尔;肝肾综合征;肾功能;炎症因子

**[中图分类号]** R 575; R 692

**[文献标志码]** A

**DOI:** 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2018.08.012

## Effect of alprostadil on the renal function and inflammatory factors in patients with hepatorenal syndrome

LÜ Yuan-yuan<sup>1</sup>, WANG Juan<sup>1</sup>, LANG Yu<sup>2</sup>

(1. Department of Pharmacy, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053; 2. Department of Pharmacy, Beijing Chaoyang Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100035, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the effects of alprostadil on the renal function and inflammatory factors in patients with hepatorenal syndrome. **Methods:** A total of 76 patients with hepatorenal syndrome was randomly divided into the observation group and control group. The control group was treated with routine measure, and the observation group were treated with alprostadil on the basis of control group. The improvement of renal function and inflammatory factors between two groups were compared. **Results:** Before treatment, the difference of the related index between two groups was not statistically significant ( $P > 0.05$ ). After 2 weeks of treatment, the levels of serum total bilirubin, alanine aminotransferase, cystatin C and C-reactive protein in the observation group were lower than those in control group ( $P < 0.01$ ), and the levels of albumin and 24-hour urine volume in observation group were significantly higher than those in control group ( $P < 0.01$ ). **Conclusions:** The effect of alprostadil in treating the hepatorenal syndrome is reliable, which can effectively protect the renal function, significantly improve the inflammatory status, and is worthy of promotion in clinic.

**[Key words]** alprostadil; hepatorenal syndrome; renal function; inflammatory factor

肝肾综合征大部分出现在肝硬化晚期,因为严重的肝功能衰竭所造成的肾血管收缩引发的功能性肾功能衰竭,死亡率相对比较高<sup>[1]</sup>。研究<sup>[2]</sup>表明,内毒素是引发肝硬化高血流动力学发生改变的主要因素,能够通过激活细胞毒性 T 细胞的杀伤作用参与肝坏死的发生引发炎症反应。C 反应蛋白(CRP)不仅是一种炎症标志物,同时还能够有效促进炎症。前列地尔是以脂微球为药物载体的静脉注射用制剂,因为脂微球的包裹,前列地尔不易失去活性,具有易于分布在受损血管部位的靶向特性,进而充分发挥其扩张血管和抑制血小板聚集的作用,同时还可以使肝细胞膜保持稳定以及改善肝功能,并使平

滑肌痉挛得到明显缓解。本文就对采用前列地尔治疗肝肾综合征对病人肾功能以及炎性因子的影响进行探讨,选取 2015 年 2 月至 2017 年 4 月首都医科大学宣武医院收治的肝肾综合征病人 76 例,对其相关资料进行回顾性分析。现作报道。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 76 例肝肾综合征病人均符合 2010 年欧洲肝病学会指南推荐标准<sup>[3]</sup>,采用随机数字表法分为 2 组,各 38 例。观察组男 23 例,女 15 例,年龄 18 ~ 54 岁;对照组男 22 例,女 16 例,年龄 20 ~ 56 岁。2 组病人年龄、性别等一般资料具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准,所有病人均签署知情同意书。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:病人血清肌酐  $> 133 \mu\text{mol/L}$ ,并停用利尿剂 48 h 以上,利用白蛋白

[收稿日期] 2018-04-18 [修回日期] 2018-07-06

[作者单位] 1. 首都医科大学宣武医院 药学部,北京 100053; 2. 首都医科大学附属北京朝阳医院 药学部,北京 100035

[作者简介] 吕媛媛(1983 -),女,药师。

扩容以后血清肌酐数值没有任何改善<sup>[4]</sup>,不存在肾实质性疾病和尿蛋白 < 500 mg/d,无镜下血尿 (< 50 个/高倍镜视野)和肾超声检查无异常。排除标准:近期采用肾毒性药物或扩血管药物进行治疗;休克;患有肾实质疾病等相关类型的病人;严重心力衰竭;妊娠或者可能妊娠的妇女;对本研究制剂有过敏史的病人。

1.3 方法 对照组病人采取常规治疗,包括去除各种诱因,禁止采用肾毒性药物,同时明显改善病人的肝功能,保持水电解质功能正常,合理利尿以及补液增加血容量等<sup>[5]</sup>。另外,适当增加营养的摄入,每日 6 300 ~ 7 560 kJ 热量,同时采取退黄以及支持治疗,全部不限制人血白蛋白使用,以及特利加压素 1 mg + 0.9% 氯化钠注射液 10 mL,缓慢静脉注射,每日 3 次。观察组在对照组治疗的基础上采用前列

地尔(北京泰德制药股份有限公司,国药准字 HL0980023)进行治疗,每日 10 μg,每日 1 次。所有病人均连续治疗 2 周。

1.4 观察指标 观察 2 组病人治疗前及治疗 2 周后的血清总胆红素 (STB)、谷氨酸氨基转移酶 (ALT)、胱抑素 (CysC)、CRP、白蛋白 (Alb) 水平以及 24 h 尿量变化情况。

1.5 统计学方法 采用 *t* (或 *t'*) 检验。

## 2 结果

治疗前,2 组病人相关观察指标的差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗 2 周后,观察组病人的 STB、ALT、CysC 以及 CRP 均明显低于对照组 ( $P < 0.01$ ),Alb、24 h 尿量均明显高于对照组 ( $P < 0.01$ ) (见表 1)。

表 1 2 组病人治疗前后相关指标的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

分组	<i>n</i>	STB/(μmol/L)	ALT/(IU/L)	CysC/(mg/L)	CRP/(mg/L)	Alb/(g/L)	24 h 尿量/mL
治疗前							
观察组	38	120.4 ± 32.4	134.2 ± 26.5	5.7 ± 1.5	9.42 ± 3.71	30.6 ± 5.4	454.1 ± 225.1
对照组	38	119.3 ± 31.5	101.5 ± 47.5	5.6 ± 1.4	8.98 ± 3.56	31.5 ± 5.2	448.5 ± 224.3
<i>t</i>	—	2.84	1.04	3.78	4.11	8.59	10.89
<i>P</i>	—	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
治疗后							
观察组	38	73.6 ± 30.3	74.6 ± 27.1	3.2 ± 1.5	3.92 ± 2.02	39.7 ± 5.6	1 631.5 ± 227.4
对照组	38	100.5 ± 31.1	102.4 ± 48.6	4.2 ± 1.6	6.92 ± 3.72	32.7 ± 5.5	525.1 ± 235.4
<i>t</i>	—	3.82	3.08*	2.81	4.37*	5.50	20.84
<i>P</i>	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

\* 示 *t'* 值

## 3 讨论

肝肾综合征临床上病情呈现进行性发展,其特征主要为功能性的急性肾功能衰竭,通常认为在病理学方面无急性肾小管坏死或者其他明显的形态学异常<sup>[6]</sup>。失代偿肝硬化或者重症肝炎发生大量腹腔积液时,因有效循环血容量不足和肾内血液流动分布,内毒素血症,前列腺素减少等相关诱因,能够引发肝肾综合征,其特点为自发性少尿或者无尿和低尿钠,然而肾脏却没有出现重要病变,其失代偿期肝硬化的发生率为 50% ~ 70%<sup>[7]</sup>,如果发生则治疗较为困难,死亡率相对较高。

前列地尔的主要成分为前列腺素 E1,其化学名称为:(1R,2R,3R) - 3-羟基 2-[(E)-(3S)-3-羟基-1-辛烯基]-5-氧代环戊烷庚酸<sup>[8]</sup>,属于我国首个脂微球载体,可靶向聚集在病理改变部位,减少药物在

肺部中的失活,使药物对血管的刺激明显降低,与以往的前列腺素 E1 制剂相比,其具有高效性、靶向性以及持续性,使用剂量较小以及不良反应较少等优点<sup>[9]</sup>。前列地尔的作用机制为:药物进入到肝细胞后,可有效抑制细胞杀伤因子的释放,使肝细胞膜和溶酶体膜得以稳定,有效抑制活性氧的产生,进而对肝细胞坏死给予有效阻止,同时对存活的肝细胞再生起到良好的促进作用,使重症肝炎病人的生存率明显提高<sup>[6]</sup>。另外,前列地尔能够充分扩张血管,使门静脉血流量明显增加,使肝脏微循环得到明显改善,有效清除肝细胞代谢产物,使肝脏组织供氧量明显增加,进而便于肝损伤的修复以及扩张肾动脉,对肾功能恢复起到良好的促进作用<sup>[10]</sup>。

CysC 属于一种低分子量的非糖基碱性蛋白,在人类大部分组织中可稳定表达<sup>[11]</sup>,可自由通过肾小球滤过膜,同时近曲小管基本被全部重吸收,之后

才可以被完全分解,无法再一次回到血液循环中,并且肾小管也不会分泌,属于一种较为理想的肾小球滤过率的内源性标志物。CRP 为肝脏合成的炎症急性期蛋白,能够使单核细胞趋化蛋白 1 对单核细胞释放之前的炎症性细胞因子给予有效刺激,起程序性的补体激活作用<sup>[11]</sup>。CRP 能够明确反映肝硬化肾功能损害的严重程度。有研究<sup>[12]</sup>表明,前列腺素 E1 能有效改善肝肾功能,使炎症反应明显降低,病人尿流量明显增加,症状得到明显改善,腹水以及浮肿明显减轻。本研究结果显示,观察组病人的 STB、ALT、CysC 以及 CRP 均明显低于对照组,Alb、24 h 尿量均明显高于对照组,与上述报道一致。因此,前列地尔对改善肝肾综合征病人预后具有非常重要的作用,然而其确切机制还需要深入地分析研究。

综上所述,对肝肾综合征病人采取前列腺素 E1 脂微球载体制剂前列地尔治疗的效果可靠,可有效保护病人肾功能,同时还可以使炎症状态得到明显改善,具有临床推广价值。

#### [ 参 考 文 献 ]

- [1] 徐磊,徐增山,李宏伟. 活血益气汤联合前列地尔治疗慢性肾功能衰竭患者临床疗效观察及对营养生化指标和炎症因子水平的影响[J]. 国际泌尿系统杂志,2016,36(3):428.
- [2] ARROYO V, GINES P, GERBES AL, *et al.* Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis[J]. *Hepatology*,1996,23(1):164.
- [3] 闫彩文,郭霞,王韶峰,等. 前列地尔联合中药保留灌肠治疗肝肾综合征的疗效观察[J]. 中国中西医结合肾病杂志,

2015,10(8):733.

- [4] 丛玉玺,张艳宁,刘瑀哈,等. 前列地尔对老年早期糖尿病肾病患者炎症因子、肾功能及血管内皮功能的影响研究[J]. 实用老年医学,2016,2(5):409.
- [5] 张微,熊军,王景平,等. 缬沙坦联合前列地尔对慢性肾小球肾炎患者肾功能、免疫指标及其细胞因子的影响[J]. 疑难病杂志,2017,16(12):1236.
- [6] FILLER G, BÖKENKAMP A, HOFMANN W, *et al.* Cystatin C as a marker of GFR-history, indications, and future research[J]. *Clin Biochem*,2005,38(1):1.
- [7] 徐锋,刘晓琳,王超,等. 前列腺素 E1 预处理对胆汁淤积大鼠肝缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 临床肝胆病杂志,2017,33(5):899.
- [8] 杨玺,杨孟昌,温开兰,等. 前列地尔对原位肝移植患者血流动力学的影响研究[J]. 重庆医学,2016,45(35):4942.
- [9] 林莉,李真真,黄静. 前列地尔联合百令胶囊辅助腹膜透析对慢性肾衰竭患者残余肾功能及营养状况的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2018,3(1):58.
- [10] 郭正勇,许洪涛,冒艳阳,等. 缬沙坦联合前列地尔对慢性肾小球肾炎患者血液流变学、尿蛋白及肾功能的影响[J]. 临床内科杂志,2017,34(6):405.
- [11] MACAULAY J, THOMPSON K, KIBERD BA, *et al.* Serum creatinine in patients with advanced liver disease is of limited value for identification of moderate renal dysfunction; are the equations for estimating renal function better? [J]. *Can J Gastroenterol*,2006,20(8):521.
- [12] 张雪雁,王岩,黄玫,等. 前列地尔对 2 型糖尿病患者外周单核细胞 TLRs 信号通路及糖代谢、肾功能的影响[J]. 疑难病杂志,2017,16(11):1097.

( 本 文 编 辑 周 洋 )

(上接第 1018 页)

栓导管内的总液体使用量,有助于增加静脉通畅率,改善下肢肿胀,减少病人复发,具有较好临床效果。

#### [ 参 考 文 献 ]

- [1] 尹岩,周静敏,曹洁. 小剂量尿激酶溶栓联合抗凝治疗中危肺栓塞合并下肢深静脉血栓的近期疗效[J]. 山东医药,2015,55(41):79.
- [2] 姜坤,李晓强,钱爱民,等. 导管溶栓治疗急性下肢深静脉血栓形成中尿激酶不同给药方式效果比较的临床研究[J]. 中国血管外科杂志,2016,8(1):61.
- [3] 郑冀德,胡小艳,方力,等. 经皮桡动脉穿刺股动脉置管溶栓治疗下肢深静脉血栓形成的探讨[J]. 中国现代医学杂志,2013,23(30):71.
- [4] 袁洪志,谷涌泉,等. 下肢深静脉血栓形成介入溶栓治疗的疗效[J]. 中国微创外科杂志,2016,16(3):233.
- [5] 储永新,秦锋,张雷,等. 不同入路置管溶栓治疗急性下肢深静脉血栓形成[J]. 中国普通外科杂志,2017,32(3):228.
- [6] JAFF MR, MCMURTRY MS, ARCHER SL, *et al.* Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association[J]. *Circulation*,2011,123(16):1788.

- [7] NIIMI K, KOBAYASHI M, NARITA H, *et al.* Evaluation of the efficacy of venous thromboembolism prophylaxis guideline implementation in Japan[J]. *Surg Today*,2010,40(12):1129.
- [8] PATERSON BO, HINCHLIFE R, LOFTUS IM. Indications for catheter-directed thrombolysis in the management of acute proximal deep venous thrombosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*,2010,30(4):669.
- [9] 唐新华,张开华. 经小隐静脉置管溶栓治疗 20 例急性下肢深静脉血栓病人的临床观察[J]. 重庆医学,2013,42(9):1050.
- [10] 吴秩雄,林国盛,陈国欢,等. 溶栓加序贯抗凝治疗次大面积肺栓塞疗效观察[J]. 临床内科杂志,2011,28(12):835.
- [11] KONSTANTINIDES SV, TORBICKI A, AGNELLI G, *et al.* 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism[J]. *Eur Heart J*,2014,35(43):3033.
- [12] GOLDHABER SZ, BOUNAMEAUX H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis[J]. *Lancet*,2012,379(9828):1835.
- [13] 段鹏飞,倪方才,刘凯,等. 药物-机械偶联式血栓清除技术治疗急性下肢深静脉血栓形成[J]. 中国普外科杂志,2016,31(4):338.

( 本 文 编 辑 卢 玉 清 )