

内固定术的学习曲线和临床意义 [J]. 骨科临床与研究杂志, 2018, 3 (4): 213-217.

[11] 李川, 阮默, 苏踊跃, 等. 手术机器人在骨科领域中的应用及发展 [J]. 中华创伤骨科杂志, 2021, 23 (03): 272-276.

[12] 迟飞, 高明暄, 冯俊超, 等. 骨科机器人术中潜在问题 [J]. 世界最新医学信息文摘 (连续型电子期刊), 2021, 21 (10): 289-291.

• 临床研究 •

特利加压素治疗肝硬化食管胃静脉曲张出血期间血钠下降的影响因素分析

福建医科大学省立临床医学院 福建省立医院消化内科 (福州 350001) 林雪燕 黄胡萍 林志辉¹

【摘要】 目的 探讨特利加压素治疗肝硬化食管胃静脉曲张出血期间, 患者血钠下降的影响因素。**方法** 收集我科收治的 93 例肝硬化食管胃静脉曲张出血患者的临床资料, 回顾性分析特利加压素使用过程中血钠下降的临床特征。**结果** 特利加压素组与生长抑素组在治疗期间最低血钠值差异有统计学意义, 特利加压素组低钠血症发生率明显高于生长抑素组; 在使用特利加压素期间, 血钠值较基线值显著下降, 差异有统计学意义。Logistic 回归分析提示较高的基线血钠水平 ($OR = 1.270, P = 0.024$) 和较低的基线血肌酐水平 ($OR = 0.909, P = 0.038$) 是特利加压素使用期间血钠显著下降的独立危险因素。**结论** 拥有较高基线血钠水平和较低基线血肌酐水平的肝硬化食管胃静脉曲张患者在使用特利加压素治疗过程中容易发生血钠下降, 需加强监测。

【关键词】 特利加压素; 生长抑素; 血钠; 肝硬化; 食管胃静脉曲张出血

【中图分类号】 R575.2 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1002-2600(2022)03-0026-04

特利加压素是一种人工合成的血管加压素类似物, 其通过 V1 受体作用, 导致内脏血管收缩, 减少内脏血流, 使门脉压力降低, 从而起到控制出血的效果, 是用于食管胃静脉曲张出血 (EGVB) 的一线治疗选择^[1], 它通过与血管平滑肌上的 V1 受体结合, 有助于动脉血压增加和肾灌注、水钠排泄的增加^[2]。它还通过 V2 受体激活肾脏血管收缩, 激活肾脏集合管的 V2 受体, 升高循环腺苷的水平, 刺激蛋白激酶 A, 激活水通道蛋白 2 (AQP 2), 打开水通道, 并允许集合管吸收大量的自由水, 透水性增加 8-10 倍, 从而发生稀释性低钠血症^[3-4]。近期多项国外研究分析了特利加压素治疗的患者血钠下降的发生率和危险因素^[4-7]。然而, 到目前为止, 国内却鲜有特利加压素使用期间 EGVB 患者血钠下降危险因素的研究。在此, 我们进行了回顾性研究, 探讨 EGVB 患者使用特利加压素治疗期间血钠下降的危险因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料: 收集 2016 年 5 月 1 日至 2019 年 6 月 1 日我科收治的 93 例肝硬化 EGVB 患者的临床

资料。纳入标准: 1) 符合肝硬化急性食管胃静脉曲张出血诊断^[8]; 2) 使用特利加压素或生长抑素治疗满 24 h; 3) 患者资料完整, 随访至患者出院或院内发生死亡。排除标准: 1) 无基线血钠 (sodium, Na) 资料的患者 (基线血钠被定义为在入院前或入院当天使用特利加压素或生长抑素前的血钠值)。2) 患有实质性肾脏病及发生肝肾综合征的患者。3) 治疗过程中合并应用利尿剂患者。4) 治疗过程中行经颈静脉肝内门体分流术和/或外科手术治疗患者。5) 患有恶性肿瘤性疾病、布加综合征、合并严重心肺疾病、脓毒症的患者。根据纳入及排除标准选取符合条件的病例共 93 例。其中男 67 例, 女 26 例; 年龄 33~87 岁, 平均 (60.12 ± 11.91) 岁。本研究通过院伦理委员会审核批准 (K2020-05-034)。

1.2 方法:

1.2.1 治疗方法: 根据治疗药物的不同分为特利加压素组和生长抑素组。特利加压素组给予特利加压素 (辉凌制药有限公司, 商品名可利新, H20140690) 首剂静脉推注 2 mg 后, 维持剂量以

基金项目: 吴阶平医学基金会肝病医学部肝硬化门脉高压并发症科研项目 (LDWJPMF-MMG-2016001)

¹ 通信作者, Email: lzh54321@139.com

0.25 mg/h 微量泵持续注射, 治疗 72~96 h, 再给予特利加压素 0.125 mg/h 减量维持治疗 24 h。生长抑素组均给予生长抑素(昆明积大制药股份有限公司, 商品名时士太, H20046108), 首剂推注生长抑素 25 μ g 后, 维持剂量以 250 μ g/h 微量泵持续注射, 疗程 72~96 h。其他治疗根据《肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治指南》^[8], 给予液体复苏、质子泵抑制剂抑酸、输血、抗感染等综合治疗。在接受特利加压素或生长抑素治疗后的第 3~5 天复查肝肾功能、电解质等。

1.2.2 资料收集方法: 采用回顾性分析, 收集 93 例患者的临床资料, 记录患者肝硬化病因、肝硬化并发症情况、治疗和转归、Child-Pugh 评分、主要实验室指标等。根据特利加压素治疗期间血钠变化情况分为血钠无下降组 [特利加压素治疗期间最低血钠较基线下降 (Δ Na) ≤ 10 mmol/L] 与血钠下降组 (特利加压素治疗期间 Δ Na > 10 mmol/L, 且 < 130 mmol/L)。

1.3 统计学分析: 应用 SPSS 19.0 软件进行数据管理及统计学分析。计数资料以例数和百分数表示, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法; 计量资料符合正态分布者使用平均值 \pm 标准差表示, 组间比较采用 t 检验, 不符合正态分布者使用中位数及四分位数表示, 组间比较采用非参数检验 (Mann-Whitney U 检验); 治疗前后的连续变量比较采用配对 t 检验。多因素分析采用 Logistic 回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料特征: 特利加压素组 51 例, 生长抑素组 42 例, 两组年龄 ($P = 0.236$)、性别 ($P = 0.559$)、肝硬化原因 ($P = 0.274$)、肝硬化并发症 ($P = 0.503$)、Child-pugh 分级 ($P = 0.786$) 和评分 ($P = 0.111$)、治疗前基线的实验室指标 ($P > 0.050$)、输血情况 ($P = 0.467$) 差异均无统计学意义。而两组在治疗期间最低血钠 ($P < 0.001$)、低钠血症发生率 ($P < 0.001$) 差异均有统计学意义, 特利加压素组血钠由基线 (138.51 ± 5.18) mmol/L 下降至 (128.35 ± 7.31) mmol/L, 低钠血症发生率为 49.0%; 生长抑素组血钠由基线 (138.19 ± 4.53) mmol/L 变化至 (137.26 ± 4.05) mmol/L, 低钠血症发生率为 4.8%。但停药后两组血钠差异无统计学意义 [特利加压素组 (138.09 ± 2.87) mmol/L VS 生长抑素组 (138.43 ± 3.36) mmol/L, $P = 0.604$]。51 例患者使用特利加压素, 使用期间 25 例 (49.0%) 患者出现血钠下降, 血钠 < 130 mmol/L, 其中 12 例 (23.5%) 患者血钠 < 125 mmol/L, 为重度低钠血症。重度低钠血症患者按照低钠血症治疗推荐方案^[9], 予补充 3%~5% 高渗氯化钠溶液, 12~24 小时内血钠无明显上升, 予停用特利加压素后 3~5 d 内复查血钠均有所上升, 与使用前差异无统计学意义 ($P = 0.130$)。

2.2 使用特利加压素期间血钠下降单因素分析结果: 血钠下降组与无下降组在年龄、基线 ALB、基线 PT、基线血钠、基线 Cr 上差异有统计学意义, 见表 1。

表 1 使用特利加压素期间血钠显著下降组及未下降组的单因素分析

因素	Δ Na ≤ 10 (n=33)	Δ Na > 10 (n=18)	统计值	P 值
年龄/岁	62.10 \pm 11.84	52.72 \pm 11.12	$t=2.757$	0.008
性别 (男/女, 例)	24/9	14/4	$\chi^2=4.311$	0.838
腹水 [例 (%)]	28 (84.8)	13 (72.2)	$\chi^2=0.513$	0.474
肝性脑病 [例 (%)]	0 (0.0)	2 (11.1)	$\chi^2=1.437$	0.120
Child-pugh 评分	8.52 \pm 1.50	8.00 \pm 1.71	$t=1.113$	0.271
基线 WBC/ ($\times 10^9$ /L)	6.85 \pm 2.71	6.57 \pm 3.55	$t=0.314$	0.755
基线 HB/ (g/L)	83.61 \pm 16.81	86.56 \pm 29.79	$t=-0.454$	0.652
基线 PLT/ ($\times 10^9$ /L)	107.85 \pm 70.85	138.83 \pm 184.46	$t=-0.861$	0.393
基线 ALT/ (U/L)	49.06 \pm 31.11	41.78 \pm 29.55	$t=0.813$	0.420
基线 AST/ (U/L)	59.52 \pm 48.76	38.94 \pm 23.41	$t=1.682$	0.099
基线 TBIL/ (μ mol/L)	25.15 \pm 15.78	26.61 \pm 10.91	$t=-0.348$	0.729
基线 ALB/ (g/L)	26.68 \pm 3.74	29.89 \pm 5.26	$t=-2.527$	0.015
基线 PT/sec	16.45 \pm 3.52	14.34 \pm 1.72	$t=2.384$	0.021
基线 Na/ (mmol/L)	136.76 \pm 4.68	141.72 \pm 4.56	$t=-3.654$	0.001
基线 BUN/ (mg/dl)	8.67 \pm 3.39	8.66 \pm 2.93	$t=0.006$	0.995
基线 Cr/ (μ mol/L)	67.33 \pm 20.71	58.67 \pm 9.18	$t=1.415$	0.045
特利加压素使用时间/d	4.88 \pm 1.39	5.28 \pm 1.32	$t=-0.998$	0.323
特利加压素累积用量/mg	19.49 \pm 10.65	20.89 \pm 6.18	$t=-0.513$	0.610
住院结局 (好转/死亡, 例)	29/4	17/1	$\chi^2=0.068$	0.645

2.3 使用特利加压素期间血钠下降的多因素分析结果：分析提示较高的基线血钠水平是特利加压素使用期间血钠显著下降的独立危险因素，而较高的基线 Cr 水平与血钠下降呈负相关，见表 2。

表 2 特利加压素使用期间血 Na 下降影响因素的 Logistic 回归分析

	β	OR	95% 置信区间	P 值
年龄	-0.057	0.945	0.857, 1.041	0.249
ALB	0.158	1.171	0.932, 1.471	0.175
PT	-0.227	0.797	0.503, 1.261	0.332
基线血钠	0.239	1.270	1.032, 1.562	0.024
基线 Cr	-0.095	0.909	0.831, 0.995	0.038

3 讨论

在治疗食管胃静脉曲张出血中，特利加压素与生长抑素均可作为一线选择药物^[1]，两者在发挥治疗作用的同时也存在各自的不良反应。本文结果提示，特利加压素使用过程中低钠血症发生率明显高于生长抑素。特利加压素使用中 35.3% 患者血钠浓度下降大于 10 mmol/L，49.0% 患者发生低钠血症，这与最近的研究表明特利加压素导致 35%~67% 的肝硬化患者发生低钠血症相符^[4-5]。然而，早期的相关研究显示，急性食管胃静脉曲张出血患者低钠血症的发生率为 0%~6%^[10-11]，这种差异可能受到低钠血症定义不同、监测力度不同和选择偏倚的影响。以上均说明低钠血症是特利加压素使用过程中常见的不良反应，临床上应受到重视。

本文结果提示，较高的基线血钠水平是特利加压素使用期间血钠下降的独立危险因素；而较低的基线 Cr 水平是血钠下降的危险因素。目前多数研究^[6-7]表明，较好的肝功能（较低的 MELD 或 Pugh-pugh 评分）及较高的初始血钠水平与特利加压素导致血钠下降显著相关。由于失代偿期肝硬化患者门静脉压力升高，肾素-血管紧张素-醛固酮系统及交感神经系统激活，内源性加压素释放增加。因此推测失代偿期肝硬化患者、肝肾综合征患者及基线血钠水平较低患者可能由于内源性加压素占据 V2 受体增多或者肾集合管 AQP 2 表达下降，从而导致特利加压素与 V2 受体结合所发挥的抗利尿作用被削弱，由此导致的显著血钠下降可能性较低^[6]。近年，Kim 等^[12]研究发现基线血肌酐水平可能是特利加压素治疗后发生低钠血症的重要预测因子；Pan 等^[13]报道血清肌酐是严重低钠血症的危险因素，其与低钠血症的发生呈负相关，本研究结

果与上述文献相符。这意味着初始血肌酐水平较高者发生严重低钠血症的概率较低。当肾功能损伤时，常常存在血容量降低，这增加了肾小球旁细胞细胞的肾素分泌；严重和持续的压力将增加外周血中应激激素的水平；这两个因素将激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统，增加的醛固酮致使肾脏的远端小管和集合管对钠的重吸收增多，导致血液中的钠潴留，最终导致高钠血症^[13-14]。也有研究推测，当患者有较差的基础肾功能时，肾脏 V2 受体被内源性加压素占据，特利加压素与 V2 受体结合所发挥的生物效应被削弱^[5,12]。将来我们可以通过前瞻性的随机对照研究观察血清钠与同期血肌酐、尿钠浓度、尿量、激素水平等动态变化来进一步探索特利加压素导致血钠下降的机制。

本文结果提示，高达 23.5% 患者出现严重低钠血症，这些低钠患者经过常规补钠后血钠升高效果欠佳，但一经停用特利加压素后血钠水平可逐渐上升。因此，在纠正低钠血症时应慎重斟酌补钠量及补钠速度，否则血钠纠正过快，可能出现不可逆的脱髓鞘综合征。一旦发生显著血钠下降或明显低钠血症相关症状时，在出血稳定时可考虑停用特利加压素，或直接改用不影响血钠水平的其他降低门脉压力的药物，如生长抑素及其类似物。

总之，特利加压素适用于 EGVB 患者，但其易导致血钠水平下降发生率高，尤其在拥有较高基线血钠水平和较低基线血肌酐水平的患者中更为明显。因此对于这类 EGVB 患者，如果使用特利加压素治疗，临床上更应该密切监测其电解质变化，必要时更换药物，以防止严重低钠血症导致的神经系统并发症。

参考文献

- [1] Tripathi D, Stanley A J, Hayes P C, et al. U. K. guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients [J]. Gut, 2015, 64 (11): 1680-1704.
- [2] Triantos C K, Samonakis D, Thalheimer U, et al. Terlipressin therapy for renal failure in cirrhosis [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2010, 22 (4): 481-486.
- [3] Krag A, Hobolth L, Møller S, et al. Hyponatraemia during terlipressin therapy [J]. Gut, 2010, 59 (3): 417-418.
- [4] Krag A, Møller S, Bendtsen F. Hyponatremia in patients treated with terlipressin: mechanisms and implications for clinical practice [J]. Hepatology, 2011, 53 (1): 368-369; author reply 369-370.
- [5] Kang Y J, Bae E J, Hwang K, et al. Initial serum sodium concentration determines the decrease in sodium level after terlipressin administration in patients with liver cirrhosis [J]. Spri-

- ngerplus, 2013, 2: 519.
- [6] Yim S Y, Seo Y S, Jung C H, et al. Risk Factors for Developing Hyponatremia During Terlipressin Treatment: A Retrospective Analyses in Variceal Bleeding [J]. J Clin Gastroenterol, 2015, 49 (7): 607-612.
- [7] Solà 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.
- [8] 徐小元, 丁惠国, 贾继东, 等. 肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治指南 [J]. 实用肝脏病杂志, 2016, 19 (05): 641-656.
- [9] Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia [J]. Intensive Care Med, 2014, 40 (3): 320-331.
- [10] Lo G H, Chen W C, Wang H M, 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.
- [11] Abid S, Jafri W, Hamid S, et al. Terlipressin vs. octreotide in bleeding esophageal varices as an adjuvant therapy with endoscopic band ligation: a randomized double-blind placebo-controlled trial [J]. Am J Gastroenterol, 2009, 104 (3): 617-623.
- [12] Kim S E, Jung D M, Park J W, et al. Baseline Renal Function Predicts Hyponatremia in Liver Cirrhosis Patients Treated with Terlipressin for Variceal Bleeding [J]. Gastroenterol Res Pract, 2017, 2017: 7610374.
- [13] Pan X, Zhou Z, Jin X, et al. Clinical characteristics and risk factors of severe hyponatremia in cirrhotic patients treated with terlipressin [J]. J Clin Pharm Ther, 2020, 45 (1): 191-198.
- [14] 崔丽燕. 高钠血症患者血钠与肾损伤、病死率及血肌酐相关性的探讨 [D]. 暨南大学, 2016.

• 临床研究 •

利用生物信息技术分析 LncRNA SNHG11 在子宫内膜癌中的临床意义

福建医科大学附属肿瘤医院 福建省肿瘤医院妇科 (福州 350014) 林洁 林杰祥¹ 陈鸿驹 谢榕 刘彬 李桑²

【摘要】 目的 利用生物信息技术分析 LncRNA SNHG11 在子宫内膜癌中的表达及与预后的关系。方法 通过数据库数据分析子宫内膜癌组织和正常内膜中 LncRNA SNHG11 表达的差异及其与临床病理特征的关系, 并进行生存分析及基因表达差异分析。结果 1) LncRNA SNHG11 在子宫内膜癌组织的表达较正常内膜组织明显升高 ($P < 0.001$)。2) LncRNA SNHG11 高表达患者整体生存与无复发生存期较低表达患者差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。3) GO 分析及 KEGG 分析表明 LncRNA SNHG11 生物学功能与激素的调控有关, 且可能与神经活性配体-受体相互作用。结论 LncRNA SNHG11 在子宫内膜癌组织中高表达并影响患者的预后, LncRNA SNHG11 有望成为判读子宫内膜癌预后的分子标志物。

【关键词】 子宫内膜癌; LncRNA SNHG11; 预后; TCGA

【中图分类号】 R737.33 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1002-2600(2022)03-0029-04

子宫内膜癌是女性常见的恶性肿瘤, 其发病率逐年上升^[1], 早期患者预后好, 但晚期预后差^[2]。前期小核仁宿主基因 11 (SNHG11, small nucleolar RNA host gene 11) 是一种新发现的长链非编码 RNA (LncRNAs), 位于人染色体 20q11.23, 长 4268 bp^[3-4]。LncRNA SNHG11 参与了多种肿瘤的发生及发展, 但在子宫内膜癌中的机制尚不清楚。本项目拟应用生物信息分析技术, 探讨 LncRNA SNHG11 与子宫内膜癌患者临床病理特征及预后的关系。

1 资料与方法

1.1 TCGA 数据库: 分析内膜癌患者 LncRNA SNHG11 的表达及其与临床分期、病理分级的关系。根据 LncRNA SNHG11 表达量分为高低表达组, 对两组总生存率 (OS)、无复发生存率 (RFS) 进行生存分析。

1.2 差异表达分析: 使用 R 包 EnhancedVolcano 评估基因的差异倍数和 P 值, 探讨与子宫内膜癌的关系。

1.3 Kyoto Encyclopedia of Genes (KEGG) and

1 福建医科大学省立临床医学院; 2 通信作者, Email: 13559177333@163.com