

不同利尿方案对肝癌患者肝切除术后相关指标的影响

刘金永^{1,2*}, 卞晓洁¹, 仇毓东¹, 葛卫红¹, 周长江^{1#}(1.南京大学医学院附属鼓楼医院, 南京 210008; 2.南京医科大学附属淮安第一医院, 江苏淮安 223300)

中图分类号 R735.7 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)33-4667-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.33.17

摘要 目的:探讨不同利尿方案对肝癌患者肝切除术后相关指标的影响。方法:60例拟行肝癌肝切除手术的患者随机分为研究组(30例)和对照组(30例)。术后在常规治疗的基础上,研究组患者给予螺内酯片100 mg, qd+呋塞米片40 mg, qd, 于每日早餐后服用;对照组患者给予螺内酯片100 mg, bid, 于每日早餐后和下午16时口服+呋塞米片20 mg, qd, 于每日早餐后口服。两组患者均每3日复查电解质及肝肾功能,并根据体质量和液体出入量变化调整利尿方案。观察两组患者利尿治疗有效性指标(体质量减轻、利尿治疗有效例数、静脉使用利尿药频次、羟乙基淀粉使用频次、夜间排尿频次、术后住院时间、腹水消退时间),治疗前后血钠、血钾、血肌酐、血尿素氮、血白蛋白、丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、谷酰转氨酶及不良反应发生情况。结果:研究组患者夜间排尿频次显著少于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);两组患者体质量减轻、利尿治疗有效例数、静脉使用利尿药频次、羟乙基淀粉使用频次、术后住院时间、腹水消退时间等比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者血钠、血白蛋白水平均显著低于同组治疗前;两组患者血钾、血尿素氮、丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、谷酰转氨酶水平均显著高于同组治疗前,差异均有统计学意义($P < 0.05$);但两组间血钠、血钾、血尿素氮、血白蛋白、丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、谷酰转氨酶及治疗前后血肌酐比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者利尿相关不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:在常规治疗的基础上,两种利尿方案均可有效避免肝癌患者肝切除术后腹水形成,减少相关并发症的发生,但螺内酯100 mg, qd+呋塞米40 mg, qd, 每日早餐后服药的给药方法能显著降低患者夜间排尿次数,提高用药依从性。

关键词 肝癌;肝切除术;利尿;螺内酯;呋塞米;腹水;并发症

Effects of Different Diuretic Regimens on Related Indicators in Hepatocellular Carcinoma Patients after Hepatic Resection

LIU Jinyong^{1,2}, BIAN Xiaojie¹, QIU Yudong¹, GE Weihong¹, ZHOU Changjiang¹(1.Drum Tower Hospital Affiliated to Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China; 2.Huai'an First Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Jiangsu Huai'an 223300, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the effects of different diuretic regimens on related indicators in hepatocellular carcinoma patients after hepatic resection. METHODS: A total of 60 hepatocellular carcinoma patients undergoing hepatic resection were randomly divided into study group (30 cases) and control group (30 cases). After surgery, study group was given Spironolactone tablet 100 mg+Furosemide tablet 40 mg, qd, after breakfast; Control group was given Spironolactone tablet 100 mg orally, bid, af-

- 性疾病诊治规范:修订版[J].中华妇产科杂志,2014,49(6):401-403.
- [7] 巩路.常用抗菌药物作用特点及合理选择[J].中国实用妇科与产科杂志,2012,28(7):541.
- [8] 周争立,袁涛.急慢性盆腔炎性疾病的病原体检测研究[J].中国妇幼保健,2014,29(11):1684-1687.
- [9] 陶婉君,李根,龙旭,等.奥硝唑联合阿奇霉素治疗盆腔炎的系统评价[J].中国药房,2016,27(36):5115-5117.
- [10] Smith KJ, Ness RB, Wiesenfeld HC, et al. Cost-effectiveness of alternative outpatient pelvic inflammatory disease treatment strategies[J]. *Sex Transm Dis*, 2007, 34

(12):960-966.

- [11] Guay DR. Cefdinir: an advanced-generation, broad-spectrum oral cephalosporin[J]. *Clin Ther*, 2002, 24(4):473-489.
- [12] 伍彬.左氧氟沙星临床应用研究进展[J].中国药业,2010,19(3):61-63.
- [13] 冯书梅,孙维峰.慢性盆腔炎动物模型子宫病理学改变与血流变学关系[J].临床与实验病理学杂志,2011,27(5):484-486.
- [14] 何红月.盐酸左氧氟沙星治疗盆腔炎的临床疗效观察及安全性分析[J].中国妇幼保健,2015,30(30):5283-5285.
- [15] 卢起飞.盐酸左氧氟沙星联合妇科舒胶囊治疗盆腔炎的疗效研究[J].中国妇幼保健,2014,29(33):5521-5522.

(收稿日期:2017-05-08 修回日期:2017-09-19)

(编辑:陈宏)

* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。E-mail:ljy1324@163.com

通信作者:主任医师。研究方向:药事管理。电话:025-83105838。E-mail:gyzhouchj@aliyun.com

ter breakfast and at 16:00+Furosemide tablet 20 mg, qd, after breakfast. Electrolyte, liver and renal function of 2 groups were rechecked every 3 days; diuretic regimen was adjusted according to body weight and volume of liquid intake and output. The effectiveness indexes of diuretic treatment were observed in 2 groups, such as the decrease of body weight, case number of effective diuretic treatment, frequency of intravenous diuresis, frequency of hydroxyethyl starch use, frequency of night arination, postoperative hospitalization stay, the time of ascites extinction; serum sodium, serum potassium, serum creatinine, blood urea nitrogen, serum albumin, ALT, AST, GGT, the occurrence of ADR were observed before and after treatment. RESULTS: The nocturnal micturition frequency of study group was significantly lower than that of control group, with statistical significance ($P < 0.05$). There was no significant difference in the decrease of body weight, response rate of diuretic treatment, frequency of intravenous diuresis, frequency of hydroxyethyl starch use, postoperative hospitalization stay or the time of ascites extinction between 2 groups ($P > 0.05$). After treatment, the levels of serum sodium and serum albumin in 2 groups were decreased significantly, compared to before treatment; the levels of blood urea nitrogen, serum potassium and ALT, AST, GGT in 2 groups were significantly higher than before treatment, with statistical significance ($P < 0.05$). There was no statistical significance in the levels of serum sodium, serum potassium, blood urea nitrogen, serum albumin or ALT, AST, GGT between 2 groups ($P > 0.05$). There was no statistical significance in the incidence of ADR between 2 groups ($P > 0.05$). CONCLUSIONS: Both two diuretic regimens can effectively avoid the occurrence of postoperative ascites formation and related complication in patients hepatocellular carcinoma after hepatic resection. The drug regimens of spironolactone 100 mg, qd+furosemide 40 mg, qd after breakfast can significantly reduce nocturnal micturition frequency and improve medication compliance.

KEYWORDS Hepatocellular carcinoma; Hepatic resection; Diuretic; Spironolactone; Furosemide; Ascites; Compliance

腹水是肝癌患者肝切除术后常见的并发症之一。长期大量的腹水可导致机体血浆蛋白丢失和电解质紊乱,并继发腹腔感染,诱发肝功能不全,严重影响患者预后^[1-2]。早期发现及恰当的治疗,可减少上述并发症的发生。目前,肝切除术后腹水治疗的主要手段是使用利尿药^[3],但是临床尚无规范的利尿药使用方案。为探讨肝癌患者肝切除术后利尿药的合理使用方案,减少相关不良反应的发生,提高患者用药依从性,笔者探讨了不同利尿方案对肝癌患者肝切除术后相关指标的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2014年5月—2015年11月南京大学医学院附属鼓楼医院肝胆外科收治的拟行肝切除的肝癌患者60例,其中男性44例,女性16例;年龄35~73岁,平均(51.50±2.52)岁。按随机数字表法将所有患者分为研究组(30例)和对照组(30例)。经术前病史、影像学 and 血清学检查等诊断确诊,并有肝切除术适应证;术前肝功能评估Child-Pugh分级为A级。两组患者性别、年龄、体质量等基本资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者均签署了知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)年龄18~79岁;(2)均符合《原发性肝癌诊疗规范(2011年版)》中的相关诊断标准^[4],需行手术治疗;(3)能良好交流,并能遵照研究要求;(4)无远处及全身广泛转移;(5)无严重心、肺、肝、肾等器官功能障

表1 两组患者基本资料比较($\bar{x} \pm s$)
Tab 1 Comparison of general information of patients between 2 groups($\bar{x} \pm s$)

项目	研究组(n=30)	对照组(n=30)
男性/女性,例	23/7	21/9
年龄,岁	56.43±7.44	55.67±9.73
体质量,kg	68.83±8.46	68.23±11.43
肝硬化,例		
有	14	18
无	16	12
白细胞计数,×10 ⁹ L ⁻¹	5.26±1.31	5.25±1.58
血小板计数,×10 ⁹ L ⁻¹	152.63±52.08	168.23±57.64
血总胆红素,μmol/L	15.37±7.06	13.09±4.79
凝血酶原时间,s	12.26±0.86	11.86±0.74
血白蛋白,g/L	39.65±5.97	40.58±3.14
血尿素氮,mmol/L	5.47±0.88	4.98±1.08
血肌酐,μmol/L	66.17±14.88	66.73±12.78
血钠,mmol/L	141.43±1.57	141.82±2.16
血钾,mmol/L	3.90±0.28	3.86±0.32
终末期肝病模型评分,分	7.47±1.17	7.00±1.20
术中出血量,mL	430.00±307.29	468.33±419.87

碍;(6)无全身免疫系统疾病;(7)近期无糖皮质激素或其他免疫调节药物治疗史;(8)非急诊手术。排除标准:(1)术前已使用利尿药;(2)入组前4周内细菌性感染史;(3)入组前4周内使用非甾体抗炎药或肾毒性药物;(4)术前生化检验,血肌酐>133 μmol/L,血钠<125 mmol/L或血钠>145 mmol/L,血钾<3.0 mmol/L或血钾>5.5 mmol/L,血白蛋白<25 g/L。

1.3 用药方法

所有患者术后给予常规心电监护,维持电解质平衡,并于术后24 h拔除胃管,根据患者病情进行营养支

持和保肝抗炎等处理,术后1~3 d静脉滴注羟乙基淀粉130/0.4氯化钠注射液(南京正大天晴制药有限公司,规格:500 mL,批准文号:国药准字H20065430)500 mL,每日1次,当血白蛋白<30 g/L时静脉滴注人血白蛋白(山东泰邦生物制品有限公司,规格:10 g:50 mL,批准文号:国药准字S10970005)10 g,每日1次^[5]。两组患者于术后第2日起每日晨起称体质量,如体质量增加>1 kg/d,或增加>0.7 kg/3 d,或24 h液体出入量入超>500 mL/d,或B超提示存在腹水;则研究组患者给予螺内酯片(江苏正大丰海制药有限公司,规格:20 mg/片,批准文号:国药准字H32020077)100 mg, qd+呋塞米片(江苏亚邦爱普森药业有限公司,规格:20 mg/片,批准文号:国药准字H32021428)40 mg, qd,均于每日早饭后口服,每3日复查电解质及肝肾功能,并根据体质量和液体出入量变化调整利尿方案。若利尿无效,按5:2的剂量比例增加至螺内酯片200 mg, qd+呋塞米片80 mg, qd,最大剂量可增加至螺内酯片400 mg, qd+呋塞米片160 mg, qd;若利尿过度,按5:2的剂量比例减少至螺内酯片50 mg, qd+呋塞米20 mg, qd;并进一步减少至单用螺内酯片50 mg, qd后停药,必要时给予呋塞米注射液(遂成药业股份有限公司,规格:20 mg:2 mL,批准文号:国药准字H41021056)20 mg,静脉推注。对照组患者给予螺内酯片100 mg, bid,于每日早饭后和下午16时口服+呋塞米20 mg, qd,于每日早饭后口服,每3日复查电解质及肝肾功能,并根据体质量和液体出入量变化调整给药方案。若利尿无效,最大剂量可增加至螺内酯片200 mg, bid+呋塞米片40 mg, qd;若利尿过度,剂量可减少至螺内酯片40 mg, tid+呋塞米片20 mg, qd,并进一步减少至单用螺内酯片40 mg, tid后停药,必要时给予呋塞米注射液20 mg(用法同研究组)。

1.4 观察指标

观察两组患者利尿治疗有效性指标(体质量减轻、利尿治疗有效例数、静脉利尿频次、羟乙基淀粉使用频次、夜间排尿频次、术后住院时间、腹水消退时间),治疗前后血钠、血钾、血肌酐、血尿素氮、血白蛋白、肝功能及不良反应发生情况。肝功能包括丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、谷酰转肽酶(GGT)。不良反应判定标准:(1)肾功能不全,血肌酐增加>50%且>133 μmol/L;(2)高血钾(血钾>5.5 mmol/L),或低血钾(血钾<3.5 mmol/L);(3)低血钠(血钠<135 mmol/L),或高血钠(血钠>145 mmol/L)。利尿治疗有效标准:超声检测显示仅有少量腹水或腹水消失。利尿治疗无效标准:利尿药使用过程中发生相关不良反应。

1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件对数据进行分析。计量资

料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者利尿治疗有效性比较

研究组患者夜间排尿频次显著少于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组患者体质量减轻、利尿治疗有效、静脉使用利尿药频次、羟乙基淀粉使用频次、术后住院时间、腹水消退时间等比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表2。

表2 两组患者利尿治疗有效性比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of response of diuretic treatment between 2 groups($\bar{x} \pm s$)

项目	研究组(n=30)	对照组(n=30)
体质量减轻,kg	4.38±2.47	4.59±2.45
利尿治疗有效,例	14	16
静脉使用利尿药频次,次	2.47±1.31	2.03±1.77
羟乙基淀粉使用频次,次	2.40±1.22	2.50±0.97
夜间排尿频次,次	2.27±0.69*	2.90±0.76
术后住院时间,d	14.37±3.94	13.70±5.00
腹水消退时间,d	10.77±4.12	10.90±3.78

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

Note: vs. control group, * $P < 0.05$

2.2 两组患者治疗前后血钠、血钾、血肌酐、血尿素氮和血白蛋白比较

治疗前,两组患者血钠、血钾、血肌酐、血尿素氮和血白蛋白比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者血钠、血白蛋白水平均显著低于同组治疗前,血钾、血尿素氮水平均显著高于同组治疗前,差异均有统计学意义($P < 0.05$);但治疗后两组间血钠、血钾、血尿素氮、血白蛋白及治疗前后血肌酐比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表3。

表3 两组患者治疗前后血钠、血钾、血肌酐、血尿素氮和血白蛋白比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of serum sodium, serum potassium, serum creatinine, blood urea nitrogen and serum albumin between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

项目	研究组(n=30)		对照组(n=30)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
血肌酐, μmol/L	66.17±14.88	65.07±14.77	66.73±12.78	66.50±19.16
血尿素氮, mmol/L	5.47±0.88	6.07±1.53*	4.98±1.08	5.72±1.60*
血钠, mmol/L	141.43±1.57	137.48±2.46*	141.82±2.16	137.47±3.03*
血钾, mmol/L	3.90±0.28	4.33±0.35*	3.86±0.32	4.42±0.56*
血白蛋白, g/L	39.65±5.97	34.18±3.27*	40.58±3.14	36.02±5.83*

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$

2.3 两组患者治疗前后肝功能比较

治疗前,两组患者ALT、AST、GGT水平比较,差异

均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者ALT、AST、GGT水平均显著高于同组治疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$);但两组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表4。

表4 两组患者治疗前后肝功能比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 4 Comparison of liver function between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

项目	研究组(n=30)		对照组(n=30)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
ALT,U/L	37.56±2.11	69.91±12.76*	37.39±3.90	69.76±13.02*
AST,U/L	28.78±9.13	44.61±11.65*	28.50±9.82	44.16±12.31*
GGT,U/L	68.84±16.81	92.70±15.08*	68.69±17.19	94.01±16.86*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

Note:vs. before treatment,* $P<0.05$

2.4 利尿药相关不良反应

两组患者利尿药相关不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表5。

表5 两组患者利尿药相关不良反应发生率比较(例次)

Tab 5 Comparison of the incidence of ADR between 2 groups (times)

项目	研究组(n=30)	对照组(n=30)
高血钾	0	3
低血钾	10	8
高血钠	4	4
低血钠	9	9
肾功能不全	0	0

3 讨论

目前,肝切除术后腹水产生的机制及影响腹水形成的因素尚未完全阐明。有研究报道,其可能与患者术前肝功能、肝硬化、门静脉高压程度、术中出血量和术后血白蛋白水平等多因素相关^[1,3,6]。临床在药物选择、给药频次和给药剂量上随意性较大,利尿药使用后的临床疗效及不良反应监测也未有统一标准。因此,可能导致因利尿药使用不规范而产生的一系列并发症发生,如电解质紊乱等,以致延长患者住院时间、增加住院费用等。

最新肝硬化腹水诊疗指南推荐,肝硬化腹水治疗的一线利尿药物主要为螺内酯和呋塞米,初始剂量分别为100 mg/d和40 mg/d,每日晨顿服^[7-8]。螺内酯是醛固酮受体拮抗药,可作用于远曲小管和集合管,使尿钠排泄增多,促进保钾,其联合呋塞米可降低高钾血症的发生率,提高利尿效果。

本研究结果显示,研究组患者夜间排尿频次显著少于对照组,差异均有统计学意义;两组患者体质量减轻、利尿治疗有效例数、静脉使用利尿药频次、羟乙基淀粉使用频次、术后住院时间、腹水消退时间等比较,差异均无统计学意义。治疗后,两组患者血钠、白蛋白水平

均显著低于同组治疗前;两组患者血尿素氮、血钾、肝功能水平均显著高于同组治疗前,差异均有统计学意义;但两组间血尿素氮、血钠、血钾、白蛋白及治疗前后血肌酐比较,差异均无统计学意义。对照组有3例患者发生高血钾,且血钾值较高,而研究组无患者出现高血钾,可能与对照组患者使用螺内酯的剂量相对偏高有关。同时,两组患者利尿药相关不良反应,特别是电解质紊乱发生率均较高,值得临床进一步研究如何更有效地减少电解质紊乱发生。

综上所述,在常规治疗的基础上,两种利尿方案均可有效避免肝癌患者肝切除术后腹水形成,减少相关并发症的发生,但螺内酯100 mg, qd+呋塞米40 mg, qd,每日早饭后服药的给药方法能显著降低患者夜间排尿次数,提高用药依从性。由于本研究纳入的样本量较小,故此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

- [1] 魏锰,钱红钢,丘辉,等.肝细胞肝癌术后大量腹水预测评分体系的建立[J].中华外科杂志,2010,48(20):1534-1538.
- [2] Chan KM, Lee CF, Wu TJ, et al. Adverse outcomes in patients with postoperative ascites after liver resection for hepatocellular carcinoma [J]. *World J Surg*, 2012, 36(2):392-400.
- [3] Jin S, Fu Q, Wuyun G, et al. Management of post-hepatectomy complications[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(44):7983-7991.
- [4] 中华人民共和国卫生部.原发性肝癌诊疗规范:2011年版[J].中华肝脏病杂志,2012,20(6):929-946.
- [5] 吴军,仇毓东,朱新华,等.原发性肝癌精准肝切除术后应用羟乙基淀粉的临床研究[J].中国普通外科杂志,2011,20(1):27-31.
- [6] Ishizawa T, Hasegawa K, Kokudo N, et al. Risk factors and management of ascites after liver resection to treat hepatocellular carcinoma[J]. *Arch Surg*, 2009, 144(1):46-51.
- [7] Runyon BA, AASLD. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012[J]. *Hepatology*, 2013, 57(4):1651-1653.
- [8] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2010, 53(3):397-417.

(收稿日期:2016-12-24 修回日期:2017-09-13)

(编辑:陈宏)