Modern Practical Medicine, April 2024, Vol.36, No.4

·诊治分析·

间断使用呋塞米联合螺内酯治疗肝硬化腹水的疗效及安全性分析

赵康路，杨杰，叶卫江

【关键词】 呋塞米；螺内酯；肝硬化腹水
doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.04.029
【中图分类号】 R575 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-0800(2024)04-0520-03

腹水是肝硬化失代偿期常见且严重的并发症，每年有5%～10%肝硬化患者出现腹水症状[1]。螺内酯与呋塞米均是利尿剂，两药联合是治疗肝硬化腹水的一线用药方案[2]，但长期用药容易出现电解质紊乱。本研究拟探讨间断使用呋塞米联合螺内酯治疗肝硬化腹水的疗效及安全性，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2019年6—12月浙江康复医疗中心收治的肝硬化腹水患者106例，纳入标准：(1)确诊为肝硬化，且有完整的临床信息并愿意接受血清学及腹水B超检查；(2)根据《肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南》中的腹水分级方法，为中量腹水，即腹水B超检查深度3～10 cm；(3)既往未接受过利尿剂治疗；(4)患者血清肌酐、血清钠及血清钾在正常范围内。排除标准：(1)非肝硬化腹水患者，如心源性腹水、肾源性腹水、营养不良性及结核性腹水者；(2)合并腹腔感染、肝肾综合征、肝性脑病、肝肺综合征及电解质紊乱者；(3)合并肝癌或其他肿瘤者；(4)合并心功能不全、肾功能不全、高血压或低血压者；(5)既往有慢性肺部疾病、结核病、脑卒中及心脏病病史者；(6)合并皮肤病、性传播疾病及免疫功能缺陷疾病者；(7)近1个月内发生过急性疾病者，如急性细菌感染、病毒感染、急性肝功能异常、急性肾功能损伤、外伤及手术者；(8)既往因其他疾病服用过呋塞米或螺内酯者；(9)对呋塞米及螺内酯过敏者。本研究获得浙江大学医学院附属第四医院医学伦理委员会批准(K2020146)，所有研究对象均同意参加本研究并签署书面知情同意书。

采用随机数字表法将106例患者分为间断治疗组(间断组)和持续治疗组(持续组)，各53例。

1.2 方法 间断组予呋塞米片(上海朝晖药业有限公司，国药准字：H31021074)，20 mg/次，1次/d；螺内酯片(上海福达制药有限公司，国药准字：H31020841)，60 mg/次，1次/d；用药3 d，停药1 d，4 d为一个治疗周期。持续组予呋塞米片20 mg/次，1次/d；螺内酯片，60 mg/次，1次/d；坚持每天用药。

两组治疗16 d或出现高钾血症、低钾血症、肌酐比治疗前升高20%，或在治疗过程中不能耐受、出现院内感染为治疗终点。

1.3 观察指标 (1)一般情况：包括年龄、性别比、腹围、体质量、腹水深度、血清钾、血清钠及血清肌酐。(2)疗效情况：包括腹围、体质量及腹水深度。腹围测量方法为每天早晨空腹时取患者平卧位，用软尺经脐水平测量腹围。体质量检测方法为每天早晨患者空腹穿轻薄单衣使用同一体质量秤测量。患者入组前及治疗16 d使用B超检测腹腔积液。(3)安全性指标：包括血清钾＜3.5 mmol/L、血清肌酐升高20%、血清钠＜130 mmol/L发生例数。

1.4 统计方法 数据采用SPSS 22.0软件分析，正态分布计量资料以均数±标准差表示，采用t检验；非状态分布采用$M(P_{25}, P_{75})$表示，采用Mann-whitney U检验；计数资料采用χ^2检验。$P<0.05$表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料比较 两组年龄、性别比、腹围、体质

作者单位： 310051 杭州，浙江康复医疗中心
通信作者： 叶卫江，Email：1321979460@qq.com

量、腹水深度、血清钾、血清钠及血清肌酐水平差异均无统计学意义（均 $P > 0.05$），见表 1。

2.2　疗效分析　经治疗，两组腹围、体质量及腹水深度均有下降（$t \geq 2.21$，均 $P < 0.05$）。治疗前与治疗后，两组间腹围、体质量及腹水深度差异均无统计学意义（均 $P > 0.05$），见表 2。

2.3　安全性指标比较　治疗后，两组低钠血症及血清肌酐升高发生率差异均无统计学意义（均 $P > 0.05$），间断组低血钾症发生率低于持续组（$P < 0.05$），见表 3。

3　讨论

肝硬化腹水的形成机制包括门静脉高压、醛固酮灭活减少、低蛋白血症及淋巴回流受阻等[2]。醛固酮作为肾素-血管紧张素-醛固酮系统（renin-angiotensin-aldosteronesystem，RAAS）系统的重要成分，其灭活减少使得RAAS活性增强，是导致腹水形成和不易消退的主要因素[3]。螺内酯作为一种醛固酮的竞争性抑制剂，是治疗早期肝硬化腹水的首选用药[4]。呋塞米是一种袢利尿剂，主要作用钾部位在髓袢升支粗段，干扰 Na^+-K^+-$2Cl^-$ 共同转运系统，产生强大的利尿作用，为高效利尿药[5]。早期治疗腹水一般单用螺内酯，其作用比较温和，长期使用会出现高钾、男性乳房发育等并发症[6-7]。随着腹水的进展，常需要联合呋塞米治疗[8]，但是长期使用易出现电解质紊乱[8]。

表 1　两组基线资料比较（n=53）

项目	间断组	持续组	$t(\chi^2)$/Z值	P 值
年龄（岁）	65（31，87）	68（30，86）	[1.23]	＞ 0.05
性别（男/女，例）	39/14	36/17	（0.41）	＞ 0.05
腹围（cm）	114.69±10.54	114.18±11.53	0.23	＞ 0.05
体质量（kg）	78.93±8.16	80.88±7.88	0.24	＞ 0.05
腹水深度（cm）	6.38±2.16	6.43±2.12	0.12	＞ 0.05
血清钾（mmol/L）	4.48±0.56	4.35±0.60	0.12	＞ 0.05
血清钠（mmol/L）	139.77±2.99	140.20±2.64	0.79	＞ 0.05
血清肌酐（μmol/L）	87.40±20.84	80.91±20.88	1.60	＞ 0.05

表 2　两组治疗前后腹围、体质量及腹水深度比较

组别	例数	腹围（cm）		体质量（kg）		腹水深度（cm）	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
间断组	53	114.69±10.54	99.69±10.58	78.93±8.16	64.16±8.85	6.38±2.16	2.02±1.22
持续组	53	114.18±11.53	97.56±10.99	80.88±7.88	62.84±8.88	6.43±2.12	1.96±1.19
t 值		0.23	1.02	1.24	0.76	0.12	0.21
P 值		＞ 0.05	＞ 0.05	＞ 0.05	＞ 0.05	＞ 0.05	＞ 0.05

表 3　两组治疗后安全性指标比较（n=53）　例

项目	间断组	持续组	χ^2 值	P 值
血清钾＜ 3.5 mmol/L	5	18	9.38	＜ 0.05
血清钠＜ 130 mmol/L	6	13	3.14	＞ 0.05
血清肌酐升高 20%	5	11	2.65	＞ 0.05

本研究结果显示，呋塞米联合螺内酯的间断治疗，与持续治疗相比，疗效相当，但是间断治疗的方案可以减少低钾血症的发生率。程莉霞[9]观察了 135 例接受利尿治疗的肝硬化腹水患者，其中 68 例选择了长期小剂量利尿剂间断口服治疗，结果显示长期间断口服小剂量利尿剂，可改善血钾、血钠等生化指标，促进患者肝功能的恢复，降低腹水的复发率。

本研究仅选择了初次接受利尿治疗的中量腹水的患者，样本量较少且随访周期较短。对于少量腹水、大量腹水、难治性腹水及既往接受过利尿剂治疗的患者未进行评估，今后仍需继续开展多中心、双盲的大样本、更长时间随访的研究，以进一步明确间断长期口服呋塞米联合螺内酯治疗肝硬化腹水的疗效及安全性。

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

参　考　文　献

[1] TAPPER E B, UFERE N N, HUANG D Q, et al. Review article: current and emerging therapies for the management of cirrhosis and its complications[J]. Aliment Pharmacol Ther,2022,55(9):1099-1115.

[2] 中华医学会肝病学分会.肝硬化腹水诊疗指南(2023 年版)[J].中华肝脏病杂志, 2023,31(8):813-826.

[3] ALUKAL J J, JOHN S, THULUVATH P J. Hyponatremia in cirrhosis: An update[J]. Am J Gastroenterol,2020,115(11):1775-1785.

[4] MANOLIS A A, MANOLIS T A, MELITA H, et al. Eplerenone versus spironolactone in resistant hypertension: An efficacy and/or cost or just a men's issue[J]. Curr Hypertens Rep,2019,21(3):22.

[5] SEHGAL R, SINGH H, SINGH I P. Comparative study of spironolactone and eplerenone in management of ascites in patients of cirrhosis of liver[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol,2020,32(4):535-539.

[6] DANJUMA M I, MUKHERJEE I, MAKARONIDIS J, et al. Converging indications of aldosterone antagonists (spironolactone and eplerenone): a narrative review of safety profiles[J]. Curr Hypertens Rep,2014,16(2):414.

[7] CARONE L, OXBERRY S G, TWYCROSS R, et al. Spironolac-

tone[J]. J Pain Symptom Manage,2017,53(2):288-292.
[8] WANG Y F, TANG J T, HAN T, et al. Tolvaptan in Chinese cirrhotic patients with ascites: A randomized, placebo-controlled phase 2 trial[J]. J Dig Dis,2018,19(3):144-154.
[9] 程莉霞.小剂量利尿剂口服预防肝硬化腹水复发的疗效观察[J]. 临床医药文献电子杂志, 2016,3(13):2464-2465.

收稿日期:2023-12-20
(本文编辑:钟美春)

硫辛酸联合踝泵运动治疗糖尿病足的疗效及 TGF-β1/Smad3 信号通路的调控作用

梅超,王菲菲,林霞,吴奇红

【关键词】 糖尿病足;硫辛酸;踝泵运动;TGF-β1/Smad3 信号通路
doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.04.030
【中图分类号】 R587.1 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-0800(2024)04-0522-04

近年来,糖尿病患病人数呈现快速增加的趋势。糖尿病足是糖尿病患者的严重并发症之一,严重影响患者的生存质量[1]。研究显示,国内糖尿病足发病率呈逐年上升趋势,糖尿病门诊中糖尿病足占3.67%,而截肢率已高于 1%[2]。硫辛酸是糖尿病临床治疗的一线用药,其在治疗糖尿病周围神经病变方面具有很大优势[3]。在硫辛酸治疗基础上,采用踝泵运动干预可进一步提高糖尿病足患者新陈代谢能力,促进局部血液循环和肉芽组织恢复[4]。在各种细胞调控与生长因子中,转化生长因子-β1(TGF-β1)与创面修复的关联最为密切,其也是 TGF-β/Smad 信号通路的核心调控因子。已有研究揭示,TGF-β1/Smad3 信号通路在肉芽组织修复和创面愈合中发挥十分重要的调控作用[5]。但硫辛酸促进糖尿病足创面愈合的作用靶点是否在 TGF-β/Smad 信号通路目前尚未明确。本文探讨硫辛酸联合踝泵运动治疗早期糖尿病足对患者血糖、血管内皮因子、炎症因子、抗氧化酶活性及 TGF-β1/Smad3 信号通路的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取湖州市第一人民医院内分泌科 2019 年 6 月至 2022 年 6 月收治的糖尿病足患者 106 例。纳入标准:(1)病历一般资料完整;(2)符合糖尿病 WHO 诊断标准,按照 Wagner 分级法对糖尿病足进行分级。排除标准:(1)对研究使用药物过敏,(2)存在肝肾心等脏器功能不全,(3)治疗依从性差。采用随机数字表法分为对照组和观察组,每组 53 例。两组一般资料差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。本研究获得湖州市第一人民医院医学科研与临床试验伦理委员会批准,所有研究对象均同意参加本研究并签署书面知情同意书。

1.2 方法 对照组接受常规治疗,包括创面消毒换药、抗感染、血糖控制及微循环改善。观察组患者在对照组基础上加用硫辛酸胶囊(硫辛酸胶囊,国药准字 H20100153)干预治疗,1 次/d,0.2 g/次,两组患者治疗干预均持续 3 个月。观察组同时采用踝泵运动辅助治疗:(1)取平卧位,下肢伸展,保持自然放松状态;(2)缓慢将脚尖勾起至最大限度,并维持 10 s;(3)后将脚尖缓慢压下至最大限度,维持 10 s;(4)以脚踝为中心,顺时针最大限度旋转足部;重复(2)、(3)动作后逆时针旋转。每周踝泵运动 5 ～ 7 d,每日运动时间为饭后 1 ～ 1.5 h,3 次/d,每次时间在 5 min 以上。

1.3 观察指标 (1)疗效检测。参照《中国 2 型糖尿病防治指南(2022 年版)》[6]对患者疗效进行评定。下肢麻木感、发凉及疼痛症状完全消失,且创面愈合面积高于 80%为显效;下肢麻木感、疼痛有好转,创面

基金项目: 湖州市科技计划项目(2022GYB26)
作者单位: 313000 浙江省湖州,湖州市第一人民医院
通信作者: 梅超,Email:meichaoanji@163.com