托伐普坦治疗低钠血症有效性与安全性的系统评价/Meta分析再评价Δ

梁笑笑[1,2*]，吕淑贤[3]，陈世贤[1]，李　晓[2]，李　羚[2]，黄　欣[1,2#]（1.山东中医药大学药学院，济南　250355；2.山东第一医科大学第一附属医院（山东省千佛山医院）药学部，济南　250014；3.山东第一医科大学药学院，济南　250000）

中图分类号　R979.9　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）08-0983-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.08.17

摘　要　目的　对托伐普坦治疗低钠血症有效性和安全性的系统评价/Meta分析进行再评价。**方法**　计算机检索中国知网、万方数据、维普网、中国生物医学文献服务系统、PubMed、Embase、the Cochrane Library，收集托伐普坦治疗低钠血症的系统评价/Meta分析，检索时限为建库起至2022年6月15日。筛选文献、提取资料后，采用PRISMA声明评价纳入文献的报告质量，采用AMSTAR2量表评价纳入文献的方法学质量，采用GRADE工具评价纳入文献结局指标的证据质量。**结果**　共纳入6篇文献，其中1篇为系统评价，5篇为Meta分析，共56个结局指标。PRISMA评分为15.0～20.5分，报告质量均为中等。AMSTAR2量表评价结果显示，5篇文献的方法学质量等级为极低质量，1篇文献为低质量。GRADE证据质量评价结果显示，中级指标6个，低级指标13个，极低级指标35个，无法评价指标2个，造成降级的主要因素为局限性、不一致性、不精确性及发表偏倚。在有效性方面，托伐普坦可有效升高患者的血清钠浓度、增加尿量、降低体质量、缩小腹围、缓解水肿、降低丙氨酸转氨酶水平。在安全性方面，托伐普坦引起的总不良反应发生率存在争议，可能会增加患者口干、口渴、尿频、血清钠过度校正的发生风险。**结论**　托伐普坦治疗低钠血症的有效性较好，安全性方面应避免血清钠过度校正的发生，但目前相关系统评价/Meta分析的报告质量、方法学质量和证据质量较低，可能会降低结果的可靠性，应谨慎解读。

关键词　托伐普坦；低钠血症；有效性；安全性；系统评价；Meta分析；再评价

Efficacy and safety of tolvaptan for hyponatremia: an overview of systematic reviews/meta-analysis

LIANG Xiaoxiao[1,2], LYU Shuxian[3], CHEN Shixian[1], LI Xiao[2], LI Ling[2], HUANG Xin[1,2] [1. School of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China; 2. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University (Shandong Provincial Qianfoshan Hospital), Jinan 250014, China; 3. School of Pharmacy, Shandong First Medical University, Jinan 250000, China]

ABSTRACT　OBJECTIVE To reevaluate systematic reviews/meta-analysis of efficacy and safety of tolvaptan for hyponatremia. **METHODS** Retrieved from CNKI, Wanfang Data, VIP, CBM, PubMed, Embase and the Cochrane Library database, systematic reviews/meta-analysis about tolvaptan for the treatment of hyponatremia were included from the inception to June 15, 2022. After screening literature and extracting data, the PRISMA statement, AMSTAR 2 scale and GRADE method were used to evaluate the reporting quality, methodological quality and evidence quality of the included literature, respectively. **RESULTS** A total of 6 articles were included, of which 1 was systematic review and 5 were meta-analysis, including 56 outcome indicators. All of the 6 studies had PRISMA scores ranging from 15.0 to 20.5, and the quality of them was moderate. Results of the AMSTAR 2 scale showed that the methodological quality of 5 literatures were very low, and the quality of 1 literature was low. The quality of GRADE evidence showed that there were 6 moderate-quality indicators, 13 low-quality indicators, 35 very low-quality indicators, and 2 indicators that could not be assessed due to missing data. The main factors causing degradation were limitations, inconsistency, imprecision and publication bias. In terms of efficacy, tolvaptan could effectively increase the level of serum sodium, increase urine volume, reduce body weight, reduce abdominal circumference, relieve edema, and reduce alanine transaminase level. In terms of safety, the incidence of total adverse drug reaction induced by tolvaptan was controversial; it may increase the risk of dry mouth, thirst, frequent

Δ**基金项目**　国家自然科学基金资助项目（No.82104222）

＊**第一作者**　硕士研究生。研究方向：临床药学。电话：0531-89268352。E-mail：1695536538@qq.com

＃**通信作者**　主任药师，硕士生导师。研究方向：临床药学。电话：0531-89268352。E-mail：13791120711@126.com

urination or excessive correction of serum sodium. **CONCLUSIONS** Tolvaptan has great efficacy in the treatment of hyponatremia, but serum sodium overcorrection should be avoided in terms of safety. Relevant systematic reviews/meta-analysis have shortcomings of low reporting quality, methodological quality and evidence quality, which may reduce the reliability of the results, so the results should be treated with caution.

KEYWORDS tolvaptan; hyponatremia; efficacy; safety; systematic reviews; meta-analysis; reevaluate

低钠血症是临床上最常见的体液和电解质紊乱，继发于多种疾病，可延长患者住院时间，增加医疗成本和医疗资源，严重者甚至可致死亡，因此需要及时治疗[1-2]。托伐普坦为一种选择性精氨酸加压素（argentifie vaso pressin，AVP）V2受体拮抗剂，该药可通过阻断AVP与V2受体的结合，抑制肾集合管对水的重吸收，来发挥利尿作用，且几乎不会导致钠或钾丢失，能有效提高患者的血钠浓度[3]。托伐普坦于2009年在美国批准上市，用于治疗高容量性/等容量性低钠血症[4]。该药于2012年在我国批准上市，同样用于上述适应证。

日本的《肝硬化循证临床实践指南》和我国的《肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南》均推荐托伐普坦用于肝硬化腹水尤其是伴低钠血症的治疗[5-6]。《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》也建议，常规利尿剂治疗不佳的低钠血症或有肾功能损伤倾向的心力衰竭患者使用托伐普坦[7]。虽然这些指南肯定了托伐普坦的作用，但均是根据随机对照试验（randomized controlled trial，RCT）结果制定，而根据循证医学金字塔，最高级别的临床证据应是基于系统评价（systematic review，SR）/Meta分析的结果。目前，虽然已有关于托伐普坦治疗低钠血症的SR/Meta分析[8-13]，但各研究的结局指标不一，且文献质量亦不清楚。SR再评价可系统地汇集、评估和综合研究主题类似的相关SR/Meta分析的结果，以帮助研究者快速、有针对性地获取所需信息[14]。基于此，本研究对托伐普坦治疗低钠血症有效性和安全性的SR/Meta分析进行再评价，旨在为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 本研究纳入的文献均为公开发表的基于RCT的SR/Meta分析。

1.1.2 研究对象 本研究的对象为低钠血症患者（血钠浓度＜135 mmol/L）；合并或者不合并其他疾病；患者年龄、性别、种族、病程等不限。

1.1.3 干预措施 试验组患者给予托伐普坦单药或联合常规治疗或袢利尿剂；对照组患者给予安慰剂或常规治疗或袢利尿剂或常规治疗联合袢利尿剂。

1.1.4 结局指标 本研究的主要疗效指标包括血清钠浓度、血清钠每日曲线下面积（area under the curve，AUC）、血清钠校正率、净液体平衡（尿量与液体摄入量差值）、24 h尿量、体质量、全因死亡率；次要疗效指标包括腹围、腹水及水肿治疗有效率、血清肌酐、血清钾浓度、血尿素氮（blood urea nitrogen，BUN）、心率、收缩压、舒张压、心力衰竭症状改善情况、左心室射血分数、丙氨酸转氨酶（alanine transaminase，ALT）、总胆红素（total bilirubin，TBIL）、住院天数等；安全性指标包括总不良反应发生率、严重不良反应发生率、因不良反应退出率、高钠血症发生率、血清钠过度校正发生率。

1.1.5 排除标准 本研究的排除标准为：（1）重复发表的文献；（2）会议摘要、评论；（3）无可用数据的文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索中国知网、万方数据、维普网、中国生物医学文献服务系统、PubMed、Embase、the Cochrane Library。中文检索词包括“托伐普坦”“苏麦卡”“低钠血症”“Meta分析”“系统评价”“荟萃分析”“元分析”；英文检索词包括“tolvaptan”“samsca”“hyponatremia”“meta analysis”“meta-analysis as topic”“systematic review”。同时阅读纳入文献的参考文献，补充获取相关资料；采用主题词与自由词相结合的检索方式。检索时限均为建库起至2022年6月15日。

1.3 文献筛选与资料提取

由2名研究者独立筛选文献并交叉核对，如遇分歧，则咨询第三方协助判断。提取资料包括：第一作者及发表年份、国家、纳入RCT数目及样本量、研究对象、干预措施、结局指标、偏倚风险评价工具等。

1.4 文献质量评价

1.4.1 报告质量评价 采用2020版PRISMA声明对纳入文献的报告进行质量评价，共有27个条目（包含42个次级条目）[15]，评价标准为：每个条目内容完整报告计1分，部分报告计0.5分，未报告计0分；＜15分为低质量，15～21分为中等质量，＞21～27分为高质量[16]。

1.4.2 方法学质量评价 采用AMSTAR2量表对纳入文献的方法学进行质量评价，共包括16个条目（详细条目参考文献[17]），其中条目2、4、7、9、11、13、15为关键条目；每个条目评价为“是”“部分是”“否”。根据评价结果分为高质量（≤1个非关键条目缺陷）、中质量（＞1个非关键条目缺陷）、低质量（1个关键条目缺陷，伴或不伴非关键条目缺陷）、极低质量（＞1个关键条目缺陷，伴或不伴非关键条目缺陷）[17]。

1.4.3 证据质量评价 采用GRADE工具评价结局指标的证据质量，共包括5个降级因素和3个升级因素[18]。

RCT的证据设定为高级证据，需根据5个降级因素（局限性、不一致性、不直接性、不精确性、发表偏倚）进行评价，未降级为高级、降1级为中级、降2级为低级、降2级以上为极低级，分为高、中、低和极低4个等级[18]。

2 结果

2.1 文献筛选流程与纳入研究基本信息

初检共获得相关文献72篇，经阅读标题、摘要及全文后，最终纳入6篇SR/Meta分析[8-13]，包括1篇SR[8]和5篇Meta分析[9-13]。文献筛选流程见图1，纳入研究基本信息见表1。

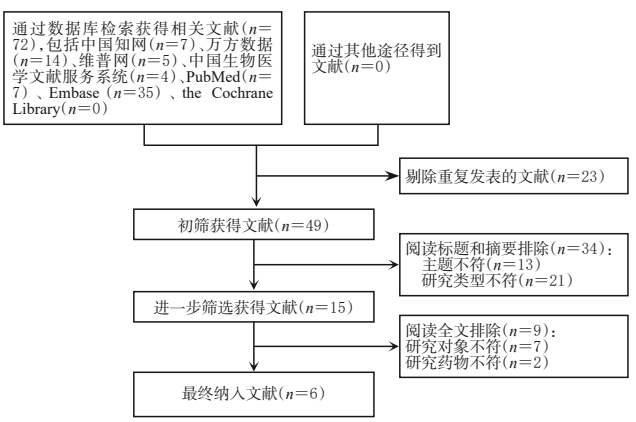


图1 文献筛选流程图

2.2 纳入文献的质量评价结果

2.2.1 报告质量评价结果 纳入文献的PRISMA评分为15.0～20.5分，均为中等质量，所有文献的报告质量均存在一定缺陷，主要表现在所有文献未在研究方法和结果中进行可信度评价描述（条目15和条目22）[8-13]，5篇文献未报告检索策略（条目7）[8-11,13]、注册与计划书（条目24）[8-11,13]、利益冲突（条目26）[8-12]及数据、代码和其他材料的可用性（条目27）[8-11,13]，3篇文献未报告偏倚结果（条目21）[8-9,12]和资金支持情况（条目25）[8,10-11]。结果见表1、表2。

2.2.2 方法学质量评价结果 AMSTAR2量表评价结果显示，5篇文献的方法学质量为极低质量[8-11,13]，1篇文献为低质量[12]。其中1篇文献缺失1项关键条目[12]，1篇文献缺失2项关键条目[13]，其余文献均缺失3项及以上关键条目[8-11]，这些关键条目的缺失是造成方法学质量低的关键。结果见表3。

2.2.3 证据质量评价结果 共有56个结局指标，其中中级指标有6个（10.7%），低级指标有13个（23.2%），极低级指标有35个（62.5%），2个指标（3.6%）因数据缺失无法评价。造成降级的主要因素为局限性（98.21%）、不一致性（35.71%）、不精确性（57.14%）及发表偏倚（66.07%）。结果见表4。

2.3 结局指标结果

2.3.1 主要疗效指标 （1）血清钠浓度：3项研究结果显示，试验组患者的血清钠浓度显著高于对照组（$P<0.05$）[8,12-13]；1项研究结果显示，托伐普坦联合袢利尿剂可显著升高患者的血清钠浓度（$P<0.05$）[9]；2项研究结果显示，托伐普坦联合常规治疗能显著改善患者的血清钠浓度（$P<0.05$）[10-11]。2项研究按低钠血症严重程度（轻、中、重度）进行亚组分析的结果显示，各试验亚组患者的血清钠浓度均显著高于对照组（$P<0.05$）[8,10]。按治疗时间进行亚组分析的结果显示，与对照组比较，试验组患者治疗4～5、7、10～14、25～30 d的血清钠浓度均显著升高（$P<0.05$）[12]，治疗10 d内和大于10 d的血清钠浓度均显著升高[13]。此外，试验组中不同原发病（心力衰竭、肝硬化、抗利尿激素分泌不当、肿瘤、混合疾病）患者的血清钠浓度均显著高于对照组（$P<0.05$）[13]。按是否使用利尿剂的结果显示，无论是两组患者均使用利尿剂，或是仅对照组使用利尿剂，或是两组均未使用利尿剂，试验组患者的血清钠浓度均显著高于对照组（$P<0.05$）[10]。

（2）血清钠每日AUC：1项研究结果发现，直至治疗结束后，试验组患者的血清钠每日AUC升高值均显著高于对照组（$P<0.05$）[12]。

（3）血清钠校正率：1项研究发现，试验组患者的血清钠校正率显著高于对照组（$P<0.05$）[11]；2项研究结果显示，与对照组比较，试验组患者的血清钠缓解或恢复正常率更高[12-13]。按治疗时间进行亚组分析，张翔云等[11]分为治疗4 d组和治疗7～30 d组，Bhandari等[12]分为治疗4 d组、7 d组、14 d组和25～30 d组，Li等[13]分为治疗10 d内组和大于10 d组，结果显示，除治疗14 d组

表1 纳入文献的基本信息

第一作者及发表年份	国家	研究对象	试验组干预措施	对照组干预措施	纳入RCT数目	样本量	结局指标	偏倚风险评价工具	资金支持	PRISMA评分
郭皓2016[8]	中国	肝硬化并低钠血症和肝性水肿	托伐普坦	安慰剂	8	729	①⑤⑥⑧⑩⑪⑬⑭⑮㉒	Cochrane偏倚风险评估工具	未报道	15.0
黄梦洁2021[9]	中国	心力竭衰合并低钠血症	托伐普坦单用或托伐普坦+袢利尿剂	袢利尿剂	16	1 169	①⑤⑥⑪⑯⑰㉑㉒	Cochrane偏倚风险评估工具	国家临床重点专科建设项目	17.5
李春杏2018[10]	中国	肝硬化腹水伴低钠血症	托伐普坦+常规治疗	常规治疗或常规治疗+安慰剂	16	1 271	①⑤⑥⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮⑱⑲㉒	Jadad量表	未报道	16.5
张翔云2016[11]	中国	低钠血症	托伐普坦+常规治疗	常规治疗或常规治疗+安慰剂	14	1 324	①③④⑤⑦㉑	Jadad量表	未报道	17.5
Bhandari 2017[12]	英国	低钠血症时间大于48 h	托伐普坦	安慰剂	9	未报道	①②③⑦㉓㉔㉕	Cochrane偏倚风险评估工具	大冢制药欧洲有限公司	20.5
Li 2017[13]	中国	低钠血症	托伐普坦	安慰剂	12	5 290	①③④⑤⑦⑬⑭㉒㉕	Cochrane偏倚风险评估工具	国家自然科学基金	19.5

①：血清钠浓度；②：血清钠每日AUC；③：血清钠校正率；④：净液体平衡；⑤：24 h尿量；⑥：体质量；⑦：全因死亡率；⑧：腹围；⑨：腹水及水肿治疗有效率；⑩：血清肌酐；⑪：血清钾浓度；⑫：BUN；⑬：心率；⑭：收缩压；⑮：舒张压；⑯：心力衰竭症状改善情况；⑰：左心室射血分数；⑱：ALT；⑲：TBIL；⑳：住院天数；㉑：总不良反应发生率；㉒：严重不良反应发生率；㉓：因不良反应退出率；㉔：高钠血症发生率；㉕：血清钠过度校正发生率

表2　纳入文献的PRISMA质量评分结果

PRISMA条目	条目编号	完整报告/[文献篇数(%)]	部分报告/[文献篇数(%)]	未报告/[文献篇数(%)]
标题	1	6(100)	0(0)	0(0)
摘要	2	0(0)	6(100)	0(0)
理论基础	3	6(100)	0(0)	0(0)
目的	4	6(100)	0(0)	0(0)
方法				
纳排标准	5	6(100)	0(0)	0(0)
信息来源	6	6(100)	0(0)	0(0)
检索策略	7	1(16.67)	0(0)	5(83.33)
研究选择	8	3(50.00)	2(33.33)	1(16.67)
资料提取	9	5(83.33)	1(16.67)	0(0)
资料条目	10[a]	1(16.67)	5(83.33)	0(0)
偏倚风险评价	11	5(83.33)	1(16.67)	0(0)
效应指标	12	6(100)	0(0)	0(0)
方法综合	13[a]	3(50.00)	3(50.00)	0(0)
报告偏倚评价	14	4(66.67)	2(33.33)	0(0)
可信度评价	15	0(0)	0(0)	6(100)
结果				
研究选择	16[a]	1(16.67)	5(83.33)	0(0)
研究特征	17	6(100)	0(0)	0(0)
研究偏倚风险	18	5(83.33)	1(16.67)	0(0)
单个研究结果	19	6(100)	0(0)	0(0)
结果综合	20[a]	4(66.67)	2(33.33)	0(0)
报告偏倚	21	3(50.00)	0(0)	3(50.00)
证据可信度	22	0(0)	0(0)	6(100)
讨论	23[a]	6(100)	0(0)	0(0)
其他				
注册与计划书	24[a]	0(0)	1(16.67)	5(83.33)
资金支持	25	2(33.33)	1(16.67)	3(50.00)
利益冲突	26	1(16.67)	0(0)	5(83.33)
数据、代码和其他材料的可用性	27	0(0)	1(16.67)	5(83.33)

a：该条目包含次级条目

表3　纳入文献的AMSTAR 2质量评价结果

第一作者及发表年份	条目																质量等级
	1	2[a]	3	4[a]	5	6	7[a]	8	9[a]	10	11[a]	12	13[a]	14	15[a]	16	
郭皓2016[8]	Y	PY	N	Y	Y	Y	N	Y	Y	N	Y	N	N	N	N	N	极低
黄梦洁2021[9]	Y	N	N	Y	Y	Y	N	N	Y	N	Y	Y	Y	Y	N	N	极低
李春杏2018[10]	Y	PY	N	PY	Y	Y	N	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	Y	N	极低
张翔云2016[11]	Y	N	N	PY	Y	Y	N	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	Y	N	极低
Bhandari 2017[12]	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	低
Li 2017[13]	Y	PY	N	Y	Y	Y	N	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	极低

Y：是；PY：部分是；N：否；a：关键条目

时两组患者的血清钠校正率比较差异无统计学意义（$P>0.05$）外，其他各组均为试验组显著高于对照组（$P<0.05$），且在治疗4～10 d时更明显。

（4）净液体平衡：2项研究结果均显示，试验组患者的净液体平衡差值显著高于对照组（$P<0.05$）；按原发病类型（混合疾病组和抗利尿激素分泌不当组）进行亚组分析的结果也与之相同[11,13]。按治疗时间进行亚组分析，张翔云等[11]分为治疗1 d组和治疗27 d组，Li等[13]分为治疗10 d内组和大于10 d组，结果显示，除治疗27 d组时两组患者的净液体平衡差值比较差异无统计学意义（$P>0.05$）外，其他各组均为试验组显著高于对照组（$P<0.05$）。

表4　纳入文献的GRADE证据质量评价结果

第一作者及发表年份	结局指标	局限性	不一致性	不直接性	不精确性	发表偏倚	证据质量
郭皓2016[8]	血清钠浓度	降1级	降2级	未降级	未降级	降1级	极低
	24 h尿量	降1级	降2级	未降级	降1级	降1级	极低
	体质量	降1级	未降级	未降级	未降级	未降级	中
	腹围	未降级	未降级	未降级	降1级	降1级	低
	血清肌酐	降1级	未降级	未降级	降2级	降1级	极低
	血清钾浓度	降1级	降2级	未降级	降2级	降1级	极低
	心率	降1级	未降级	未降级	降2级	降1级	极低
	收缩压	降1级	降2级	未降级	降2级	降1级	极低
	舒张压	降1级	降1级	未降级	降2级	降1级	极低
	总不良反应发生率	降1级	降2级	未降级	降1级	降1级	极低
黄梦洁2021[9]	血清钠浓度	降1级	降2级	未降级	未降级	降1级	极低
	24 h尿量	降1级	降2级	未降级	未降级	降1级	极低
	体质量	降1级	未降级	未降级	降1级	降1级	极低
	血清肌酐	降1级	未降级	未降级	降2级	降1级	极低
	血清钾浓度	降1级	未降级	未降级	降2级	降1级	极低
	心力衰竭症状改善情况	降1级	未降级	未降级	降1级	降1级	极低
	左心室射血分数	降1级	降2级	未降级	未降级	未降级	极低
	住院天数	降1级	降2级	未降级	降2级	降1级	极低
	总不良反应发生率	降1级	降2级	未降级	降2级	降1级	极低
李春杏2018[10]	血清钠浓度	降1级	降2级	未降级	未降级	降1级	极低
	24 h尿量	降1级	降2级	未降级	未降级	降1级	极低
	体质量	降1级	未降级	未降级	未降级	降1级	低
	腹围	降1级	未降级	未降级	降1级	降1级	极低
	腹水及水肿治疗有效率	降1级	未降级	未降级	未降级	未降级	中
	血清肌酐	降1级	未降级	未降级	降1级	数据缺失	无法评价
	血清钾浓度	降1级	未降级	未降级	降1级	数据缺失	无法评价
	BUN	降1级	未降级	未降级	降2级	降1级	极低
	心率	降1级	未降级	未降级	降2级	降1级	极低
	收缩压	降1级	未降级	未降级	降2级	降1级	极低
	舒张压	降1级	未降级	未降级	降2级	降1级	极低
	ALT	降1级	降2级	未降级	未降级	未降级	极低
	TBIL	降1级	未降级	未降级	降2级	降1级	极低
	总不良反应发生率	降1级	未降级	未降级	降2级	降1级	极低
张翔云2016[11]	血清钠浓度	降1级	未降级	未降级	未降级	未降级	中
	血清钠校正率	降1级	未降级	未降级	未降级	未降级	中
	净液体平衡	降1级	降1级	未降级	未降级	未降级	低
	24 h尿量	降1级	降2级	未降级	未降级	未降级	极低
	全因死亡率	降1级	未降级	未降级	降1级	未降级	低
	总不良反应发生率	降1级	降1级	未降级	降1级	未降级	极低
Bhandari 2017[12]	血清钠浓度	降1级	未降级	未降级	未降级	降1级	低
	血清钠每日AUC	降1级	未降级	未降级	未降级	降1级	低
	血清钠校正率	降1级	未降级	未降级	未降级	降1级	低
	全因死亡率	降1级	未降级	未降级	降1级	降1级	极低
	因不良反应退出率	降1级	未降级	未降级	降1级	降1级	极低
	高钠血症发生率	降1级	未降级	未降级	降1级	降1级	极低
	血清钠过度校正发生率	降1级	未降级	未降级	未降级	降1级	低
Li 2017[13]	血清钠浓度	降1级	降2级	未降级	未降级	未降级	极低
	血清钠校正率	降1级	降1级	未降级	未降级	未降级	低
	净液体平衡	降1级	降1级	未降级	未降级	未降级	低
	24 h尿量	降1级	未降级	未降级	未降级	未降级	中
	全因死亡率	降1级	未降级	未降级	降1级	未降级	低
	心率	降1级	未降级	未降级	降2级	降1级	极低
	收缩压	降1级	未降级	未降级	降2级	降1级	极低
	总不良反应发生率	降1级	未降级	未降级	未降级	未降级	中
	严重不良反应发生率	降1级	未降级	未降级	降1级	未降级	低
	血清钠过度校正发生率	降1级	未降级	未降级	未降级	降1级	低

（5）24 h尿量：5项研究结果均显示，试验组患者的24 h尿量显著高于对照组（$P<0.05$）[8-11,13]，其中有2项研究还发现，托伐普坦增加尿量的作用在抗利尿激素分泌不当患者中效果更明显[11,13]。

（6）体质量：1项研究结果显示，试验组患者的体质量减少值显著大于对照组（$P<0.05$）[8]；1项研究发现，托伐普坦单用或联合袢利尿剂均可显著降低患者的体质量（$P<0.05$）[9]；1项研究也表明，在常规治疗基础上加用托伐普坦可显著改善患者的体质量（$P<0.05$）[10]。

（7）全因死亡率：3项研究结果均显示，两组患者的全因死亡率比较差异无统计学意义（$P>0.05$）[11-13]。

2.3.2 次要疗效指标 2项研究结果均显示，试验组患者的腹围显著小于对照组（$P<0.05$）[8,10]，且试验组患者的腹水及水肿治疗有效率显著高于对照组，ALT水平显著低于对照组（$P<0.05$）[10]。其他结局指标如血清肌酐[8-10]、血清钾浓度[8-10]、BUN[10]、心率[8,10,13]、收缩压[8,10,13]、舒张压[8,10]、TBIL[10]、左心室射血分数[9]及心力衰竭症状改善情况[9]、住院天数[9]比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。

2.3.3 安全性指标 5项研究报道了总不良反应发生率[8-11,13]，除Li等[13]发现试验组患者总不良反应发生率显著高于对照组（$P<0.05$）外，其他研究均显示两组患者的总不良反应发生率比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）[8-11]；2项研究发现，试验组患者口干、口渴、尿频等发生率显著高于对照组（$P<0.05$）[10,13]。1项研究发现，两组患者的严重不良反应发生率比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）[13]。1项研究发现，两组患者的因不良反应退出发生率、高钠血症发生率比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）[12]。2项研究结果均显示，试验组患者的血清钠过度校正发生率显著高于对照组（$P<0.05$）[12-13]。

3 讨论

本研究结果显示，托伐普坦具有较强的升高血清钠浓度和利尿作用，并能够在此基础上降低患者的体质量、缩小腹围、缓解水肿，且不影响患者血清肌酐、血清钾浓度、BUN、心率、血压、TBIL等水平，这提示托伐普坦在发挥升高血清钠浓度的同时还可缓解其他不适，并且可以有效保护血液电解质的平衡。

在安全性方面，托伐普坦易引起口干、口渴、尿频等症状，还会造成血清钠过度校正。当血清钠浓度快速升高时，容易引起渗透性脱髓鞘综合征，典型特征是构音障碍、缄默、吞咽困难、嗜睡、情绪变化、痉挛性四肢瘫痪、癫痫、昏迷和死亡[19]。本研究中并未出现渗透性脱髓鞘综合征患者，但托伐普坦血清钠过度校正发生率较高[12-13]，因此应密切监测患者的血清钠浓度，防止因过度校正血清钠造成渗透性脱髓鞘综合征的发生。此外，1项托伐普坦治疗常染色体显性遗传性多囊肾的临床试验发现，托伐普坦可致严重肝损伤[20]。因此美国FDA于2013年要求托伐普坦的使用期限不得超过30 d，并且删除了肝硬化的适应证[21]。本研究中未发现托伐普坦致肝损伤的情况，可能是由于使用的剂量较低，为了防止托伐普坦引起的肝功能损伤，建议定期监测患者的肝功能。

综上所述，托伐普坦治疗低钠血症的有效性较好，安全性方面应避免血清钠过度校正的发生。鉴于目前相关SR/Meta分析的报告质量、方法学质量和证据质量较低，可能会降低结果的可靠性，故所得结论需谨慎解读。本研究存在的局限性：（1）仅纳入了几个代表性数据库中的SR/Meta分析，不排除文献缺失对结果的影响；（2）质量评价过程中评价者的主观性容易影响结果；（3）SR/Meta分析纳入的各原始研究结局指标不一，且某些结局指标的原始研究数量及样本量较小，这可导致结局指标证据强度较低。

参考文献

[1] PERI A. Management of hyponatremia: causes, clinical aspects, differential diagnosis and treatment[J]. Expert Rev Endocrinol Metab, 2019, 14(1): 13-21

[2] RONDON-BERRIOS H, AGABA E I, TZAMALOUKAS A H. Hyponatremia: pathophysiology, classification, manifestations and management[J]. Int Urol Nephrol, 2014, 46(11): 2153-2165.

[3] HOORN E J, ZIETSE R. Vasopressin-receptor antagonists [J]. Future Cardiol, 2010, 6(4): 523-534.

[4] US Food and Drug Administration. Samsca Drug Label [EB/OL]. (2013-04-30)[2023-02-23]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/022275s009lbl.pdf.

[5] FUKUI H, SAITO H, UENO Y, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for liver cirrhosis 2015[J]. J Gastroenterol, 2016, 51(7): 629-650.

[6] 徐小元，丁惠国，李文刚，等. 肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南[J]. 实用肝脏病杂志，2018，21(1)：21-31.

[7] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组，中国医师协会心力衰竭专业委员会，中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南2018[J]. 中华心血管病杂志，2018，46(10)：760-789.

[8] 郭皓，吴利娟，金哲，等. 血管加压素V2受体拮抗剂托伐普坦治疗肝硬化并低钠血症和肝性水肿的系统评价[J]. 世界华人消化杂志，2016，24(6)：938-946.

[9] 黄梦洁，闫静，叶玲，等. 托伐普坦治疗心力衰竭合并低钠血症疗效的Meta分析[J]. 中国循证心血管医学杂志，2021，13(12)：1413-1417，1429.

[10] 李春杏，刘桦. 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[J]. 中国药房，2018，29(6)：833-838.

（下转第999页）