系统评价 DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.000863

托伐普坦治疗低钠血症疗效及安全性的 Meta 分析

张翔云,杜闪闪,祖冬妮,赵明沂,杨静玉,项荣武
沈阳药科大学生命科学与生物制药学院临床药学工作室,沈阳 (110016)

[摘 要]目的:系统评价托伐普坦治疗低钠血症患者的疗效与安全性。方法:计算机检索中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据知识服务平台、中文科技期刊数据库(VIP)、PubMed、Web of Science、Springer 等数据库,检索时间为 2000 至 2015 年 6 月,纳入关于托伐普坦治疗低钠血症患者疗效及安全性的随机对照试验(randomized controlled trials,RCTs),由 2 名评价者按照纳入与排除标准,独立筛选文献,提取资料并用 Jadad 量表评价纳入研究的方法学质量,采用 R3.1.3 软件进行 Meta 分析。结果:纳入 14 篇 RCTs,包含低钠血症患者 1 324 例(托伐普坦组 678 例,对照组 646 例)。Meta 分析结果显示:①疗效:托伐普坦组治疗前后血清钠浓度差值大于对照组,*WMD*=3.33 mmol/L(90%*CI*=2.90~3.75,*Z*=12.95,*P*=0.000);血清钠浓度恢复正常率高于对照组,*RR*=2.61(90%*CI*=2.13~3.21,*Z*=7.70,*P*=0.000);24 h 尿量多于对照组,*WMD*=812.82 ml(90%*CI*=534.90~1 090.75,*Z*=4.81,*P*=0.000);净液体平衡变化(尿量与液体摄入量差值)多于对照组,*WMD*=750.54 ml(90%*CI*=464.44~1 036.63,*Z*=4.32,*P*=0.000);②安全性:托伐普坦组与对照组的不良反应发生率和死亡率无统计学差异,*RR* 分别为 0.99(90%*CI*=0.86~1.13,*Z*=-0.184,*P*=0.854)和 1.15(90%*CI*=0.78~1.69,*Z*=0.582,*P*=0.561)。结论:托伐普坦可显著提高血清钠浓度、血清钠恢复正常率,增加 24 h 尿量、净液体平衡变化,且不增加不良反应发生率及死亡率。

[关键词]托伐普坦;低钠血症;Meta 分析;疗效;安全性
[中图分类号]R983.1 [文献标志码]A [收稿日期]2015-09-14

Efficacy and safety of tolvaptan for hyponatremia: a Meta-analysis

Zhang Xiangyun, Du Shanshan, Zu Dongni, Zhao Mingyi, Yang Jingyu, Xiang Rongwu
(Department of Clinical Pharmacy, School of Life Science and Biopharmaceutical, Shenyang Pharmaceutical University)

[Abstract] ***Objective*** To systematically review the efficacy and safety of tolvaptan for the patients with hyponatremia. ***Methods*** Databases of china national knowledge infrastructure (CNKI), wanfang, VIP, PubMed, Web of Science, Springer were electronically searched for randomized controlled trials from 2000 to June 2015, which were about the efficacy and safety of tolvaptan for the hyponatremia patients. Two reviewers independently screened literature, extracted data according to the inclusion and exclusion criteria and assessed the methodological quality of the included studies by using Jadad scale. Then, Meta-analysis was performed using R 3.1.3 software. ***Results*** Fourteen trials involving 1 324 patients were included (tolvaptan group 678 patients, control group 646 patients). The results of Meta-analysis showed that tolvaptan group was more effective than control group in increasing the serum sodium concentration, *WMD*=3.33 mmol/L (90%*CI*=2.90-3.75, *Z*=12.95, *P*=0.000), in serum sodium normal rate (*RR*=2.61, 90%*CI*=2.13-3.21, *Z*=7.70, *P*=0.000); in urine output in 24 hours *WMD*=812.82 ml (90%*CI*=534.90-1 090.75, *Z*=4.81, *P*=0.000); in net fluid balance changes, *WMD*=750.54 ml (90%*CI*=464.44-1 036.63, *Z*=7.733, *P*=0.000). There was no significant difference in the adverse events and mortality between tolvaptan and control group and RR were respectively 0.99 (90%*CI*=0.86-1.13, *Z*=-0.184, *P*=0.854) and 1.15 (90%*CI*=0.78-1.69, *Z*=0.582, *P*=0.561). ***Conclusion*** Tolvaptan significantly increases serum sodium concentration, serum sodium normal rate, urine output in 24 hours and net fluid balance changes without increasing the adverse events and mortality.

[Key words] tolvaptan; hyponatremia; Meta-analysis; efficacy; safety

作者介绍:张翔云,Email:xiangyun0906@qq.com,
研究方向:循证医药学。
通信作者:项荣武,Email:xrwlove@163.com。
优先出版:http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20160119.0957.002.html
(2016-01-19)

低钠血症是临床上最常见的电解质紊乱之一，继发于多种疾病，如肝硬化、充血性心力衰竭、癌症、抗利尿激素分泌异常综合征（syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone，SIADH）[1-2]。众所周知，轻度低钠血症可引起步态不稳、认知功能障碍、骨质疏松等，快速进展的低钠血症会因脑水肿和缺氧致死[3]；常规限液、补钠及利尿剂治疗通常疗效不佳，耐受性差，长期限水可能会进一步激活肾素_血管紧张素系统，导致游离水大量潴留，使渗透压进一步降低，从而增加肝性脑病的发生率、心衰及肝硬化患者死亡率[4-6]。托伐普坦作为低钠血症的新希望，通过拮抗精氨酸加压素（arginine vasopressin，AVP）V2 受体，降低抗利尿激素的分泌，减少水的重吸收，提高患者血钠，减轻腹水等。Schrier 等[7]研究表明，短期内使用（4 d 和 30 d）托伐普坦对低钠血症疗效确切，明显提高患者的血钠浓度，主要不良反应为口干、口渴、尿量增加等。2009 年美国及欧洲基于以上两项临床试验的结果批准托伐普坦用于治疗高容量和正常容量低钠血症。2011 年我国也批准托伐普坦应用于低钠血症患者。2012 年 4 月 20 日，英国药品和健康产品管理局发出警告：托伐普坦可导致血钠快速升高和引发严重神经症状，可引起渗透性脱髓鞘症状，导致发音及吞咽困难、声音嘶哑、昏睡、情感变化、痉挛性四肢瘫痪、抽搐、昏迷甚至死亡[8]。2013 年 4 月 30 日美国食品与药品管理局发布安全性信息，建议托伐普坦的治疗时间不应超过 30 d，且不应用于有基础肝脏疾病的患者，因为该药可能导致肝脏损害，甚至需要肝脏移植或引起死亡[9]。针对托伐普坦的疗效及安全性，已有学者对托伐普坦或者 AVP 受体拮抗剂的疗效及安全性进行了定量评价[10-12]，但是大多针对心力衰竭患者，并未对托伐普坦治疗低钠血症患者的疗效及安全性进行分析，本 Meta 分析旨在系统评价托伐普坦对各种疾病合并低钠血症患者的疗效及安全性，以期对临床提出合理的用药建议。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 随机对照试验（randomized controlled trials，RCTs）。

1.1.2 研究对象 低钠血症患者（血钠浓度低于 135 mmol/L），合并或者不合并心力衰竭、肝硬化、癌症、SIADH 等疾病，年龄、性别、种族、教育程度等无限制。

1.1.3 干预措施 试验组：常规治疗+托伐普坦；对照组：常规治疗+安慰剂或仅常规治疗，2 组剂量、疗程不限。

1.1.4 结局指标 ①血清钠浓度变化；②血清钠恢复正常率；③24 h 尿量；④净液体平衡变化（尿量与液体摄入量差值）；⑤不良反应发生率；⑥死亡率。

1.1.5 排除标准 ①无直接可用数据的研究；②临床试验的摘要报道；③对于报道同一试验不同亚组结果的研究作为独立研究；④数据明显错误的研究；⑤无结局指标的研究。

1.2 检索策略

托伐普坦、苏麦卡、低钠血症、肝硬化腹水、心力衰竭、SIADH、癌症”等为中文检索词，“tolvaptan，samsca，hyponatremia，intractable ascites，liver cirrhosis，heart failure，cancer，the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion”等为英文检索词，采用自由词与主题词结合的方法，中国期刊全文数据库（CNKI）、万方数据知识服务平台、中文科技期刊数据库（VIP）、PubMed、Web of Science、Springer 等数据库；检索时间：2000 至 2015 年 6 月；检索语言：中文和英文。

1.3 文献筛选与资料提取

由 2 名评价者独立阅读文题和摘要，排除明显不符合纳入标准的研究后，进一步阅读全文，确定是否符合纳入标准，并提取资料及交叉核对纳入文献。如有分歧，由第 3 位研究者介入讨论解决分歧。设定数据提取表，进行数据预提取。提取资料包括：①试验的基本情况、试验组与对照组患者的基线情况；②干预措施、结局指标；③反映研究质量的指标，如随机方法、随机分配的隐藏、盲法、其他偏倚等。

1.4 方法学质量评价

采用 Jadad 量表对纳入的文献进行质量评价，主要对随机分组序列产生的方法、盲法、退出与失访情况进行评分。

1.5 统计分析

采用 R 3.1.3 软件进行 Meta 分析。对于二分类变量，以相对危险度（relative risk，*RR*）及 90%可信区间（confidence intervals，*CI*）为合并效应量指标。对于连续变量，以加权均数差（weighted mean difference，*WMD*）及 90%*CI* 为合并效应量指标。对纳入研究进行异质性检验，若不存在或者异质性较小（$P>0.10$，$I^2\leq 50\%$），采用固定效应模型计算合并效应量；若异质性较大（$P\leq 0.10$，$I^2>50\%$），首先以敏感性分析方法，依次剔除 1 项研究，将剩余的其他研究重新进行 Meta 分析，探寻对合并效应量影响较大的研究。若敏感性分析后，总合并效应量的结果稳定，则进行亚组分析。如经过处理后异质性仍无法消除，则采用随机效应模型进行 Meta 分析。如异质性过大或无法找寻来源时，则行一般描述性分析[13]。采用漏斗图法检验发表偏倚，并用 Egger's 检验法检验漏斗图的对称性，若漏斗图明显不对称或 Egger's 检验 $P<0.05$，则认为有发表偏倚。

2 结 果

2.1 文献检索结果

初检相关文献 683 篇，去重 442 篇，通过阅读文献标题及摘要，排除动物实验、病例报道、综述、重复发表等文献共 205 篇，初筛纳入文献 36 篇，进一步阅读全文，排除非 RCTs 的文献、数据明显错误，无结局指标的研究，无法获得有效数

据的研究文献 22 篇，纳入全文 14 篇，包括 8 篇中文文献和 6 篇英文文献。文献筛选流程及结果见图 1。

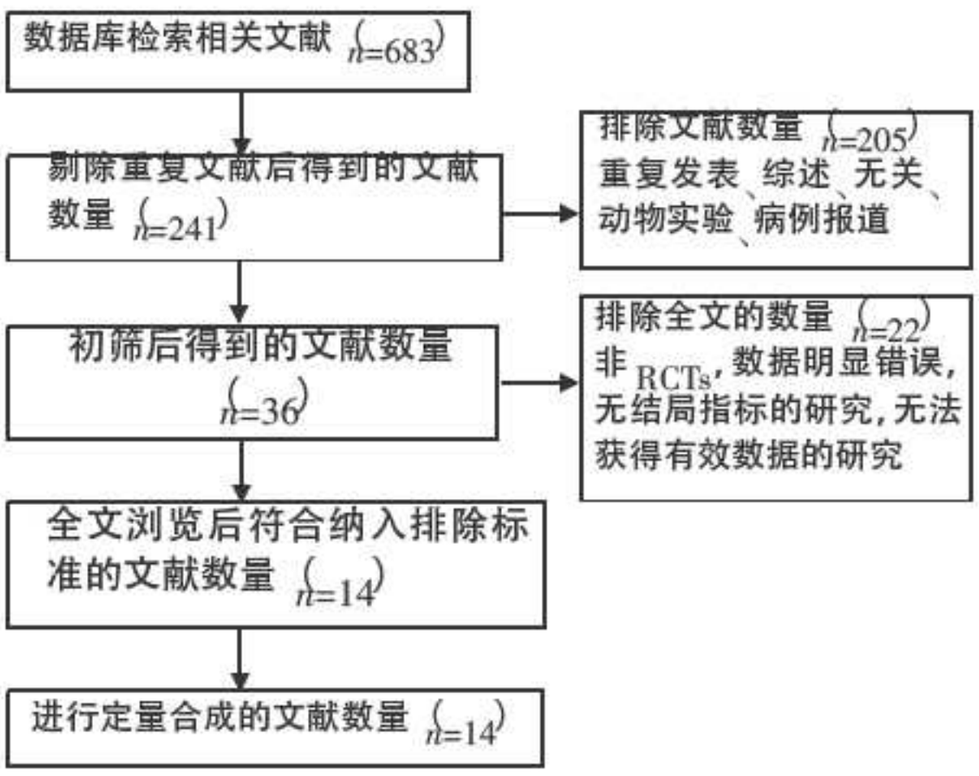


图 1 文献筛选流程图及结果

Fig.1 Process of literature screening and results

2.2 纳入研究的基本特征及质量评价

最终纳入 14 篇 RCTs 文献，共 1 324 例患者。纳入文献的基本信息及 Jadad 评分见表 1。其中，Schrier 等[7]研究包含 2 个独立的研究。此外，纳入的所有研究均未对分配隐藏进行描述。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 血清钠浓度变化 共纳入 14 个比较托伐普坦和对照组之间的血清钠浓度变化的研究（每个检验时间都算 1 个单独的研究），共 835 例患者。异质性检验提示纳入各研究之间无异质性（$P=0.454$，$I^2=0\%$），采用固定效应模型进行 Meta 分析结果显示：$WMD=3.33$ mmol/L（$90\%CI=2.90\sim3.75$，$Z=12.95$，$P=0.000$），说明托伐普坦组治疗前后血清钠浓度变化差值大于对照组 3.33 mmol/L，且结果具有统计学意义（图 2）。纳入研究间无发表偏倚（Egger's 检验 $t=0.587$，$P=0.568$）。

2.3.2 血清钠浓度恢复正常率 共纳入 14 个比较托伐普坦和对照组之间的血清钠浓度变化的研究（每个检验时间都算 1 个单独的研究），共 1 537 例患者。异质性检验提示纳入各

表 1 纳入文献基本特征及质量评价

Tab.1 Characteristics of included trials and evaluation on quality of included trials

作者	年份	合并疾病	干预措施	血钠（mmol/L）均值±标准差或范围）	年龄/岁 均值±标准差或范围）	N男/N女	N_1/N_0	疗程（d）	结局指标	Jadad 评分
李飞[4]	2013	心力衰竭	常规治疗+托伐普坦	130.4±3.5	61.2±12.3	42/30	36/36	7	①⑤⑥	1
			常规治疗+安慰剂	130.6±3.1						
谢幸洪[5]	2014	心力衰竭	常规治疗+托伐普坦	130.1±3.5	19.0~81.0	-	33/33	7	①	1
			常规治疗+安慰剂	130.7±3.0						
李玲[6]	2011	心力衰竭	常规治疗+托伐普坦	130.2±3.6	63.1±15.2	20/15	35/30	7	①②⑤⑥	3
			常规治疗+安慰剂	130.8±3.1	63.5±15.2	18/12				
高倩[7]	2011	心力衰竭、肝硬化、SIADH 等	常规治疗+托伐普坦	93.2±13.8	18.0~80.0	-	19/19	7	③	2
			常规治疗+安慰剂	103.7±14.7						
刘映川[8]	2013	肝硬化	常规治疗+托伐普坦	116.0±12.0	51.7±6.9	-	27/27	10	③	1
			常规治疗	115.0±13.0	52.3±7.4	18/9				
陈武[9]	2013	肝硬化	常规治疗+托伐普坦	94.2±13.7	-	-	35/35	5	③⑤	1
			常规治疗	102.6±13.7						
阚晓[20]	2013	肝硬化	常规治疗+托伐普坦	<135.0	47.2±5.9	38/18	56/40	7	②	2
			常规治疗+安慰剂	<135.0	47.9±5.4	27/13				
孙磊[21]	2013	肝硬化	常规治疗+托伐普坦	129.76±5.16	47.2±19.5	26/26	42/40	7	③⑤	1
			常规治疗	130.51±5.21	52.1±20.1	21/19				
Schrier1[7]	2006	心力衰竭、肝硬化、SIADH 等	常规治疗+托伐普坦	128.7±4.5	60.0±14.0	52/50	102/103	30	②③④⑤⑥	4
			常规治疗+安慰剂	128.8±4.1	60.0±13.0	62/41				
Schrier2[7]			常规治疗+托伐普坦	129.5±3.5	62.0±15.0	75/48	123/120			
			常规治疗+安慰剂	129.1±4.5	63.0±14.0	73/47				
Salahudeen[22]	2014	癌症	常规治疗+托伐普坦	125.0~130.0	52.0~81.0	9/8	17/13	14	①⑥	4
			常规治疗+安慰剂	126.0~130.0	36.0~60.0	7/6				
Gheorghiade[23]	2006	心力衰竭、肝硬化、SIADH 等	常规治疗+托伐普坦	129.0±3.0	66.0±13.0	10/7	17/11	14	①③④	2
			常规治疗+安慰剂	129.0±4.0	67.0±9.0	6/5				
Cárdenas[24]	2012	肝硬化	常规治疗+托伐普坦	128.8±4.3	52.0±8.0	50/13	63/57	30	①②⑤⑥	5
			常规治疗+安慰剂	128.6±4.4	55.0±9.0	38/19				
Verbalis[25]	2011	SIADH	常规治疗+托伐普坦	-	64.0±15.0	-	58/52	30	③④	4
			常规治疗+安慰剂	-	65.0±14.0	-				
ShiChen[26]	2014	SIADH	常规治疗+托伐普坦	127.1±4.9	62.8±14.2	10/11	21/24	7	①③④②⑤⑥	4
			常规治疗+安慰剂	125.3±6.2	61.4±12.8	15/9				

注：N1 为托伐普坦组总人数，N0 为对照组总人数；“-”为无数据。干预措施：①试验组：常规治疗+托伐普坦（15~60 mg，po，qd），对照组：常规治疗+安慰剂；②试验组：常规治疗+托伐普坦（15~60 mg，po，qd），对照组：常规治疗。结局指标：①血清钠浓度变化；②血清钠浓度恢复正常率；③24 h 尿量；④净液体平衡变化；⑤不良反应发生率；⑥死亡率

研究之间有异质性（P=0.021，I^2=48.6%），采用随机效应模型进行 Meta 分析结果显示：RR=2.61（90%CI=2.13~3.21，Z=7.70，P=0.000），说明托伐普坦组治疗低钠血症患者的血清钠恢复正常率是对照组的 2.61 倍，且结果具有统计学意义。考虑纳入研究间具有异质性（P=0.021），行敏感性分析，对纳入的每个研究剔除 1 次后做合并分析，敏感性分析显示对结果影响不大，遂根据治疗时间分为 2 组（4 d 和 7~30 d）行亚组分析结果（图 3）提示：治疗 4 d 时托伐普坦组与对照组相比血钠正常率的 RR=3.28（90%CI=2.44~4.39），组内研究间无异质性（P=0.155，I^2=37.7%）；治疗 7~30 d 时托伐普坦组与对照组相比，血清钠浓度恢复正常率的 RR=2.16（90%CI=1.71~2.72），组内研究间无异质性（P=0.149，I^2=35%）。因此，研究间的异质性可能与用药治疗时间有关。纳入研究间无发表偏倚（Egger's 检验 t=2.086，P=0.059）。

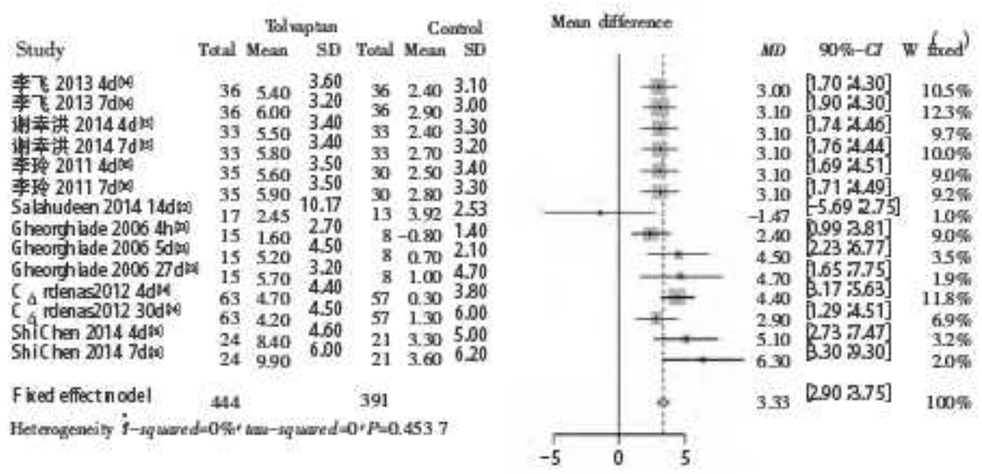


图 2 托伐普坦治疗低钠血症患者血清钠浓度影响的 Meta 分析

Fig.2 Meta-analysis of the effect of tolvaptan treatment for hyponatremia on concentration of serum alsodium

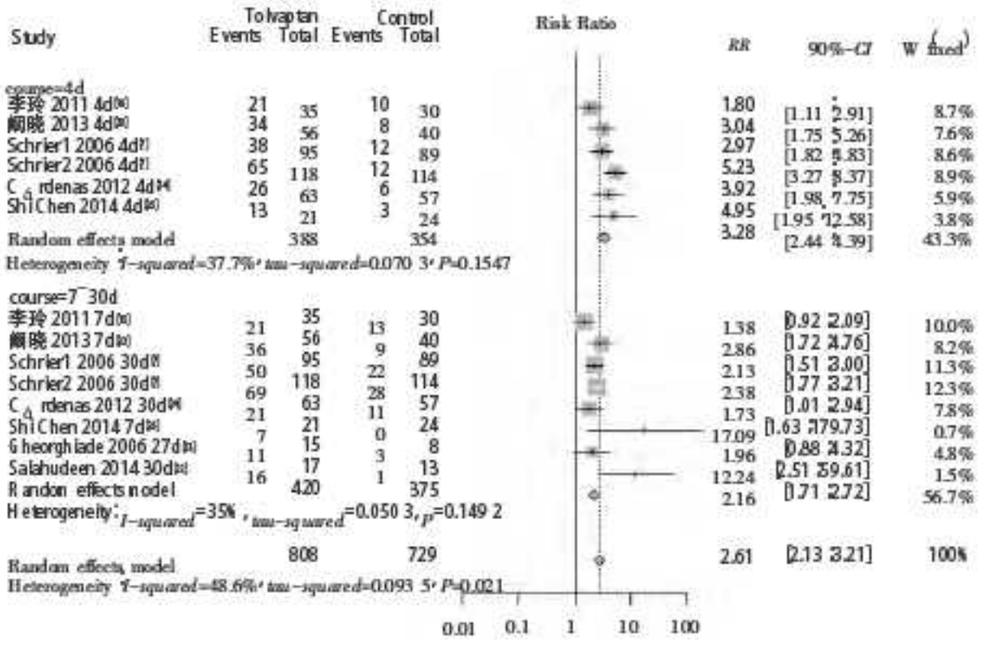


图 3 托伐普坦治疗低钠血症患者血清钠浓度恢复正常率的亚组分析

Fig.3 Subgroup analysis of the effect of tolvaptan treatment for hyponatremia on serum alsodium normal rate

2.3.3 24 h 尿量 共纳入 10 个比较托伐普坦和对照组之间 24 h 尿量变化的研究（每个检验时间都算一个单独的研究），共 952 例患者。异质性检验提示纳入各研究之间有明显异质性（P=0.000，I^2=93.1%），采用随机效应模型进行 Meta 分析结果为：WMD=812.82 ml（90%CI=534.90~1 090.75，Z=4.81，P=0.000），说明托伐普坦组治疗低钠血症患者的平均 24 h 尿量多于对照组 812.82 ml，且结果具有统计学意义。考虑纳入研究间具有异质性（P=0.000，I^2=93.1%），行敏感性分析，对纳入的每个研究剔除 1 次后做合并分析，敏感性分析显示对结果影响不大。遂根据原始疾病分为 3 组：混合疾病组（心力衰竭、肝硬化、SIADH 等）、肝硬化组、SIADH 组，行亚组分析结果（图 4）提示：混合疾病组、托伐普坦组与对照组相比 24 h 尿量的 WMD=304.11 ml（90%CI=-686.61~1 294.84），组内研究间有明显异质性（P=0.000，I^2=93.6%）；肝硬化组、托伐普坦组与对照组相比 24 h 尿量的 WMD=791.62 ml（90%CI=422.91~1 160.34），组内研究间有明显异质性（P=0.000，I^2=96.2%）；SIADH 组，托伐普坦组与对照组相比 24 h 尿量的 WMD=1 413.82 ml（90%CI=1 059.53~1 768.11），组内研究间无异质性（P=0.459，I^2=0%）。该亚组分析的结果表明：对于 SIADH 合并低钠血症患者，托伐普坦组较对照组平均 24 h 尿量增加 1 413.82 ml，且结果具有统计学意义。根据治疗时间分为 3 组（1 d、5~8 d 和 9~27 d）行亚组分析结果（图 5）提示：治疗 1 d 后，托伐普坦组与对照组相比 24 h 尿量的 WMD=1 279.28 ml（90%CI=1 060.40~1 498.16），组内研究间无异质性（P=0.724，I^2=0%）；治疗 5~8 d 后，托伐普坦组与对照组相比 24 h 尿量的 WMD=410.50 ml（90%CI=-84.48~905.48），组内研究间有明显异质性（P=0.000，I^2=95.8%）；治疗 9~27 d 后，托伐普坦组与对照组相比 24 h 尿量的 WMD=562.16 ml（90%CI=26.30~1 098.02），组内研究间有明显异质性（P=0.050，I^2=73.9%）。该亚组分析的结果表明，托伐普坦治疗 1 d 后患者平均 24 h 尿量明显多于对照组 1 279.28 ml，结果具有统计学意义。纳入研究间无发表偏倚（Egger's 检验 t=-1.259，P=0.243）。

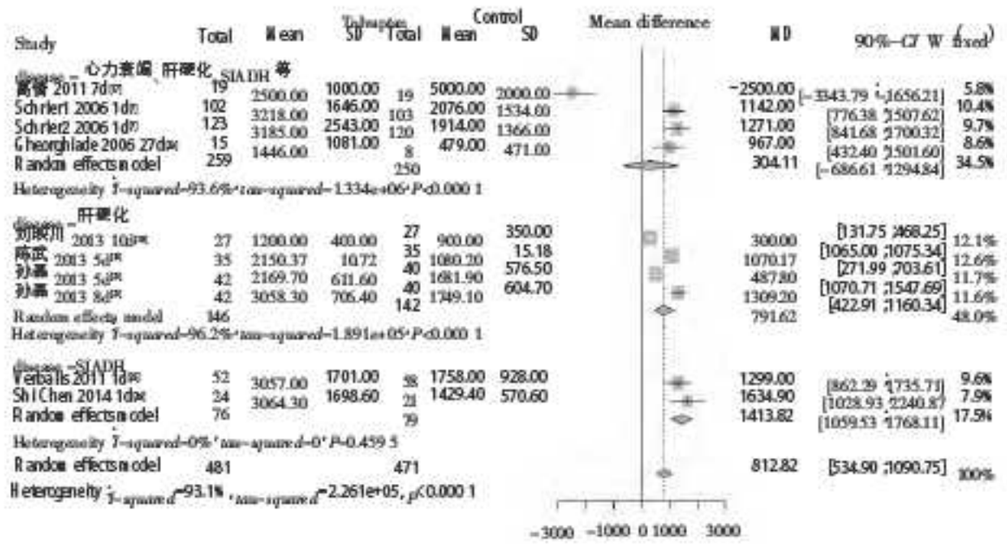


图 4 托伐普坦治疗低钠血症患者 24 h 尿量的 Meta 分析（疾病）

Fig.4 Subgroup analysis of the effect of tolvaptan treatment for hyponatremia on urine output in 24 hours (disease)

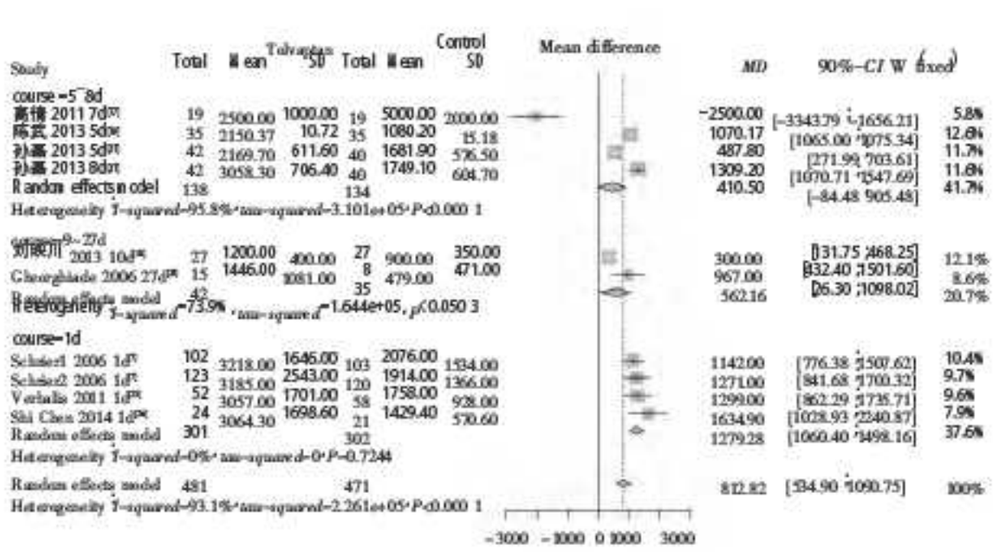


图 5 托伐普坦治疗低钠血症患者 24 h 尿量的 Meta 分析（疗程）

Fig.5 Subgroup analysis of the effect of tolvaptan treatment for hyponatremia on urine output in 24 hours (course)

2.3.4 净液体平衡变化 共纳入 5 个比较托伐普坦和对照组之间净液体平衡变化的研究（每个检验时间都算一个单独的研究），共 626 例患者。异质性检验提示纳入各研究之间有异质性（P=0.025，I^2=64%），采用随机效应模型进行 Meta 分析结果为：WMD=750.54 ml（90%CI=464.44~1 036.63，Z=4.32，P=0.000），说明托伐普坦组治疗低钠血症患者的平均尿量与液体摄入量的差值多于对照组 750.54 ml，且结果具有统计学意义。考虑纳入研究间具有异质性（P=0.025，I^2=64%），进行敏感性分析，对纳入的每个研究剔除一次后做合并分析，敏感性分析显示对结果影响不大。遂根据原始疾病分为两组：混合疾病组（心力衰竭、肝硬化、SIADH 等）、SIADH 组，行亚组分析结果（图 6）提示：混合疾病组，托伐普坦组与对照组相比净液体平衡变化的 WMD=615.32 ml（90%CI=182.35~1 048.29），组内研究间有明显异质性（P=0.009，I^2=78.8%）；SIADH 组 WMD=947.53 ml（90%CI=642.99~1 252.06），组内研究间有没有明显异质性（P=0.534，I^2=0%）；该亚组分析的结果表明，托伐普坦对 SIADH 合并低钠血症的患者的净液体平衡变化疗效确切，托伐普坦组比对照组尿量与液体摄入量差值增加 947.53 ml。根据治疗时间分为两组（1 d 和 27 d）行亚组分析结果（图 7）提示：治疗 1 d 后，托伐普坦组与对照组相比净液体平衡变化的 WMD=906.52 ml（90%CI=728.86~1 084.18），组内研究间无异质性（P=0.926，I^2=0%）；治疗 27 d 后，托伐普坦与对照组相比净液体平衡变化的 WMD=−14.00 ml（90%CI=−442.94~414.94）；该亚组分析的的结果表明，应用托伐普坦 1 d 后能明显增加低钠血症患者出入量差值 906.52 ml。纳入研究间无发表偏倚（Egger's 检验 t=−0.245，P=0.822）。

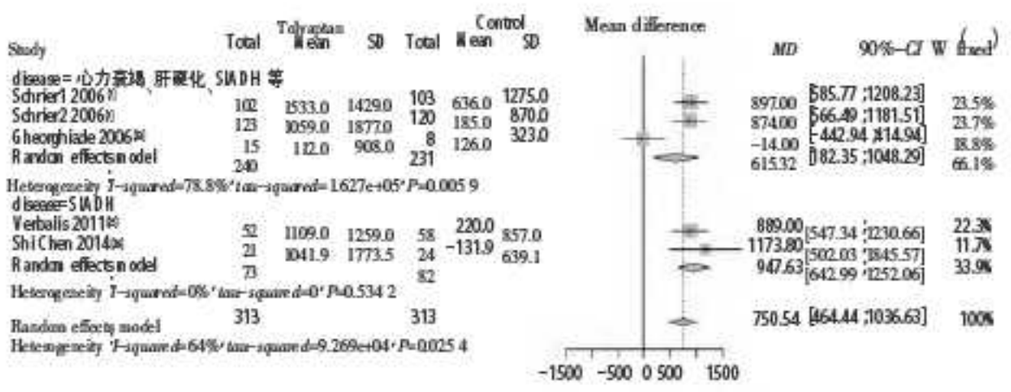


图 6 托伐普坦治疗低钠血症患者净液体平衡变化的亚组分析（疾病）

Fig.6 Subgroup analysis of the effect of tolvaptan treatment for hyponatremia on net fluid balance change (disease)

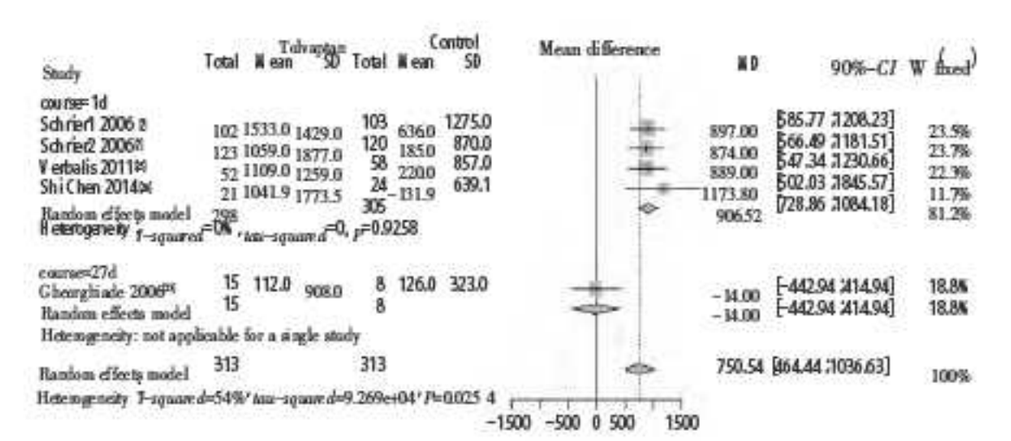


图 7 托伐普坦治疗低钠血症患者净液体平衡变化的亚组分析（疗程）

Fig.7 Subgroup analysis of the effect of tolvaptan treatment for hyponatremia on net fluid balance change (course)

2.3.5 不良反应发生率 共纳入 8 个比较托伐普坦和对照组之间的不良反应发生率的研究，共 902 例患者。异质性检验提示纳入各研究之间有异质性（P=0.000，I^2=72.1%），采用随机效应模型进行 Meta 分析结果显示：RR=0.99（90%CI=0.86~1.13，Z=−0.184，P=0.854），说明托伐普坦组和对照组之间不良反应率无统计学差别。考虑纳入研究间具有异质性（P=0.000，I^2=72.1%），进行敏感性分析，对纳入的每个研究剔除一次后做合并分析，敏感性分析显示对结果影响不大。遂根据原始疾病分为 4 组：心力衰竭组，肝硬化组、混合疾病组（心力衰竭、肝硬化、SIADH 等）、SIADH 组，行亚组分析结果（图 8）提示：心力衰竭组，托伐普坦组与对照组相比不良反应发生率 RR=0.92（90%CI=0.80~1.06），组内研究间无异质性（P=0.981，I^2=0%）；肝硬化组，托伐普坦组与对照组相比不良反应发生率 RR=1.68（90%CI=0.15~18.43），组内研究间有明显异质性（P=0.000，I^2=93.2%）；混合疾病组，托伐普坦组与对照组相比不良反应发生率 RR=1.06（90%CI=0.98~1.15），组内研究间无异质性（P=0.800，I^2=0%）；SIADH 组，托伐普坦组与对照组相比不良反应发生率 RR=0.83（90%CI=0.64~1.07）。该亚组分析的结果表明：无论原发疾病是何种疾病，托伐普坦组与对照组的不良反应发生率无统计学差别。纳入研究间无发表偏倚（Egger's 检验 t=−0.454，P=0.666）。

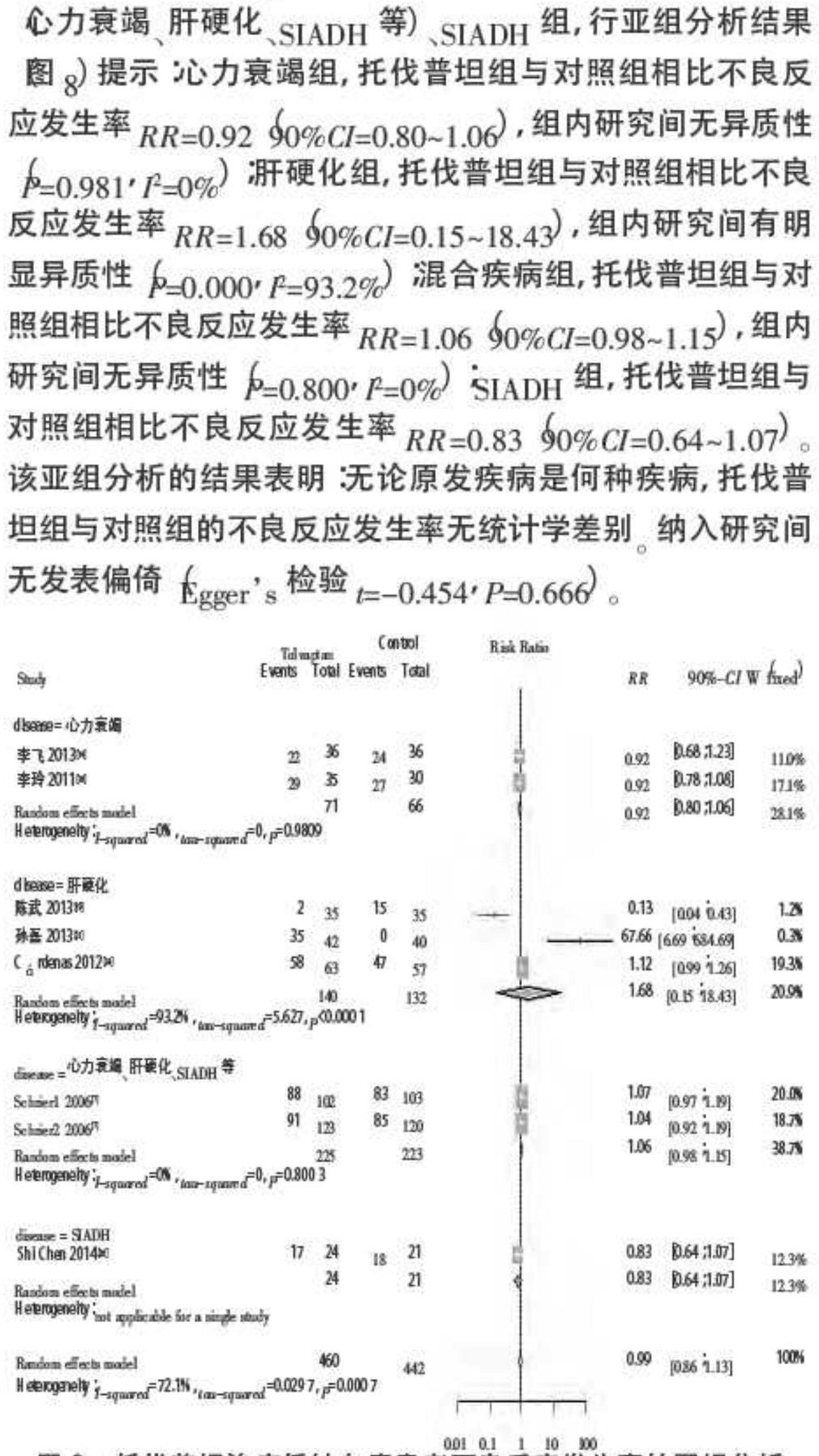


图 8 托伐普坦治疗低钠血症患者不良反应发生率的亚组分析

Fig.8 Subgroup analysis of incidence of adverse event of tolvaptan treatment for hyponatremia

2.3.6 死亡率 共纳入 6 个比较托伐普坦和对照组之间的血清钠浓度变化的研究，共 793 例患者。异质性检验提示纳入各研究之间无异质性（P=0.983，I^2=0%），采用固定效应模型进行 Meta 分析结果显示：RR=1.15（90%CI=0.78~1.69，Z=0.582，P=0.561），说明托伐普坦组和对照组之间死亡率无统计学差别（图 9）。纳入研究间无发表偏倚（Egger's 检验 t=0.560，P=0.614）。

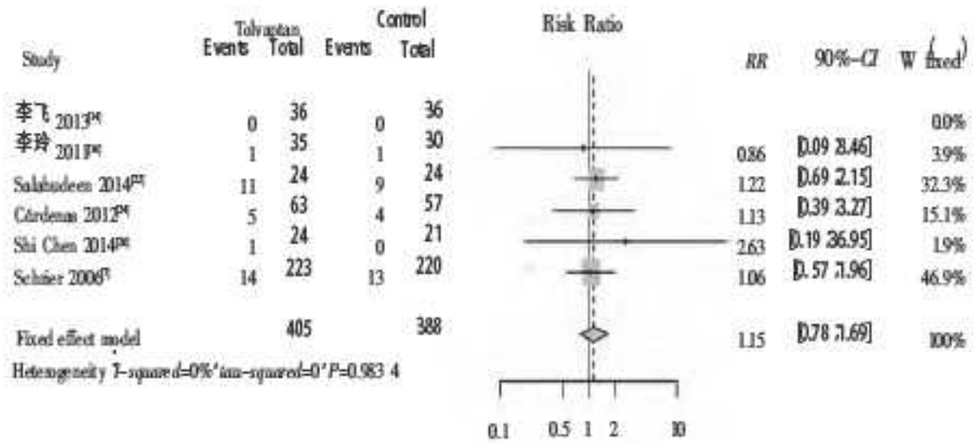


图 9 托伐普坦治疗低钠血症患者死亡率的 Meta 分析

Fig.9 Meta-analysis of mortality of tolvaptan treatment for hyponatremia

3 讨 论

本文检索现有的 RCTs，并限制患者人群为低钠血症患者，设定纳入排除标准，最后共纳入 14 篇关于托伐普坦治疗低钠血症的 RCTs 文献研究，通过提取数据，进行定量合并分析，结果表明：托伐普坦显著提高血清钠浓度、血清钠浓度恢复正率、增加 24 h 尿量、净液体平衡变化，且不增加不良反应发生率及死亡率。其中，血清钠浓度变化，托伐普坦组疗效显著 *WMD* 为 3.33 mmol/L（90%*CI*=2.90~3.75）；血清钠恢复正率，根据治疗时间行亚组分析，4 d 和 7~30 d 的血钠恢复正常率的合并统计值 *RR* 分别是 3.28（90%*CI*=2.44~4.39）和 2.16（90%*CI*=1.71~2.72），表明血钠恢复正常率跟治疗时间有关，长时间的用药并不增加血清钠恢复正常率。对 24 h 尿量、净液体平衡变化两结局指标，根据原发疾病的种类和治疗时间行亚组分析，结果表明，SIADH 伴低钠血症患者，托伐普坦的疗效显著，结果没有异质性；用药当天的 24 h 尿量和净液体平衡变化值明显增加，相比对照组分别增加 1 413.82 ml 和 947.53 ml。不良反应发生率和死亡率，托伐普坦组和对照组合并效应值 *RR* 分别是 0.99（90%*CI*=0.86~1.13）和 1.15（90%*CI*=0.72~1.82），结果无统计学意义。

托伐普坦是世界上首个口服普坦类药物，可同时抑制 AVP 与 V1a 受体和 V2 受体结合，其中对 V2 受体的选择性亲和力约是 V1a 的 30 倍，而对 V1b 受体无亲和力[27]。AVP 激动 V1 受体与左室肥厚及心肌重塑有关，激动 V2 受体可导致低钠血症及水潴留[28]。理论上讲，托伐普坦可以改善心力衰竭患者的低钠血症和水潴留，甚至可能对改善左室肥厚以及心肌重塑具有一定作用。因此，目前对托伐普坦的研究主要集中在心力衰竭患者上。而本文纳入的全是关于托伐普坦治疗低钠血症的 RCTs，不限制基础疾病，扩大托伐普坦的应用人群，并针对基础疾病和治疗时间进行亚组分析，定量结果与 Rozen-Zvi 等[11]的 Meta 分析结果一致。此外，本文亚组分析的结果表明血钠恢复正常率跟治疗时间有关，长时间的用药并不增加血清钠恢复正常率，且对于 SIADH 伴低钠血症患者托伐普坦能明显增加给药后当天的 24 h 尿量和净液体平衡变化值。因此，推荐托伐普坦短期应用于各种基础疾病合并低钠血症的患者，用药时间不超过 30 d，尤其适用于 SIADH 伴低钠血症的患者。

本 Meta 分析，虽然检索了常用的中英文数据库，设定了严格的纳入排除标准，并进行了质量评价，但其部分研究结果依然存在异质性。主要原因可能：①纳入的大多数研究样本量不大，难免会影响结果的检验效能；②纳入的文献质量不高，中文文献的质量太低，其中有 5 篇 Jadad 评分仅为 1 分，3 篇为 2 分。此外，除 Schrier 等[7]和 Gheorghiade 等[23]研究外，纳入的其余文献都未提及分配隐藏；③存在异质性。虽然对存在异质性的结果，进行了敏感性分析及亚组分析来探索异质性的来源，但并不能完全解释某些结果的异质性，如 24 h 尿量为结局指标时，根据原发疾病和治疗天数进行亚组分析，结果表明混合疾病组（心力衰竭、肝硬化、SIADH 等）、肝硬化组、治疗 5~8 d、治疗 9~27 d 组内依然存在异质性，那么这部分异质性可能跟结局效应指标、研究质量、检测方法、受试者的基线等因素有关。④未对托伐普坦的剂量、低钠血症的严重程度进行详细的分层分析，有待收集更多的临床试验数据，进行更加全面的分析。⑤本文针对的结局指标除不良反应、死亡率之外，都为实验室指标。虽然血钠浓度、尿量、净排量等的增加，可能会改善临床结局，提高患者的生存质量、改善认知、缩短住院时间，但是仍需进一步论证。

综上所述，托伐普坦治疗低钠血症疗效显著，且不增加不良反应发生率及死亡率。然而，鉴于 Meta 分析本身存在的局限性，还有待于开展更严格的多中心、大样本、随机双盲对照试验，以获得更为严谨的临床证据，进一步综合评价托伐普坦治疗低钠血症的疗效及安全性。

参 考 文 献

[1] Siragy HM. Hyponatremia, fluid-electrolyte disorders, and the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion: diagnosis and treatment options[J]. Endocr Pract, 2006, 12(4): 446-457.

[2] Milionis HJ, Liamis GL, Elisaf MS. The hyponatremic patient: a systematic approach to laboratory diagnosis[J]. CMAJ, 2002, 166(8): 1056-1062.

[3] 叶婷婷, 王长江. 低钠血症的诊治进展[J]. 安徽医学, 2014, 35(4): 538-540.

[4] Janicic N, Verbalis JG. Evaluation and management of hypoosmolality in hospitalized patients[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2003, 32(2): 459-481.

[5] Klein L, O'Connor CM, Leimberger JD, et al. Lower serum sodium is associated with increased short-term mortality in hospitalized patients with worsening heart failure: result from (OPTIME-CHF) study [J]. Circulation, 2005, 111(19): 2454-2460.

[6] Bengus A, Babiuc RD. Hyponatremia-predictor of adverse prognosis in cirrhosis[J]. J Med Life, 2012, 5(2): 176-178.

[7] Schrier RW, Gross P, Gheorghiade M, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia[J]. N Engl J Med, 2006, 355(20): 2099-2112.

[8] GOV. UK, Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, Tolvaptan (Samsca): over-rapid increase in serum sodium risking serious neurological events[EB/OL]. [2015-07-14].https://www.gov.uk/drug-safety-update/Tolvaptan-samsca-over-rapid-increase-in-serum-sodium-risking-serious-neurological-events.

[9] U.S.Food and Drug Administration, FDA Drug Safety Communication: FDA limits duration and usage of Samsca (Tolvaptan) due to possible liver injury leading to organ transplant or death[EB/OL].[2015-07-14]. http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm350062.htm

[10] 元朝波, 白海渊, 朱 海, 等. 托伐普坦治疗心力衰竭疗效和安全性的系统评价[J]. 重庆医科大学学报, 2014, 39(10): 1432-1436.

[11] Rozen-Zvi B, Yahav D, Gheorghiade M, et al. Vasopressin receptor antagonistsfor the treatment of hyponatremia: systematic review and meta-analysis[J]. Am J Kidney Dis, 2010, 56(2): 325-337.

[12] Dahl E, Gluud LL, Kimer N, et al. Meta-analysis: the safety and efficacy of vaptans (tolvaptan, satavapan and lixivaptan) in cirrhosis with ascites or hyponatraemia[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2012, 36(7): 619-626.

[13] DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials[J]. Controlled Clinical Trials, 1986, 7(3): 177-188.

[14] 李 飞. 托伐普坦治疗心力衰竭合并低钠血症的疗效和安全性研究[J]. 基层医学论坛, 2013, 26(): 3419-3420.

[15] 谢幸洪, 齐永乐. 托伐普坦治疗心力衰竭合并低钠血症患者的效果及安全性探析[J]. 河南医学研究, 2014, 23(10): 106-107.

[16] 李 玲, 白 桦, 朱文玲, 等. 托伐普坦治疗心力衰竭患者低钠血症的疗效和安全性[J]. 中华心血管病杂志, 2011, 39(10): 936-940.

[17] 高 倩. 托伐普坦片治疗低钠血症的效果及安全性观察[J]. 实用医药杂志, 2011, 28(5): 387-389.

[18] 刘映川, 何 莉, 赵鹏程, 等. 托伐普坦治疗肝硬化伴稀释性低钠血症患者的临床观察[J]. 医学信息, 2014, (5): 126-127.

[19] 陈 武. 托伐普坦治疗肝硬化重度低钠血症 70 例疗效观察[J]. 健康必读(中旬刊), 2013, 12(11): 326.

[20] 阚 晓, 崔 蕾, 潘家超, 等. 托伐普坦治疗肝硬化失代偿期患者稀释性低钠血症[J]. 中华传染病杂志, 2013, 31(11): 658-662.

[21] 孙 磊. 托伐普坦对肝硬化腹水并发低钠血症的疗效观察[D]. 大连: 大连医科大学, 2013.

[22] Salahudeen AK, Ali N, George M, et al. Tolvaptan in hospitalized cancer patients with hyponatremia: a double blind, randomized, placebo-controlled clinical trial on efficacy and safety[J]. Cancer, 2014, 120(5): 744-751.

[23] Gheorghiade M, Gottlieb SS, Udelson JE, et al. Vasopressin v(2) receptor blockade with tolvaptan versus fluid restriction in the treatment of hyponatremia[J]. Am J Cardiol, 2006, 97(7): 1064-1067.

[24] Cárdenas A, Ginès P, Marotta P, et al. Tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in the treatment of hyponatremia in cirrhosis[J]. J Hepatol, 2012, 56(3): 571-578.

[25] Verbalis JG, Adler S, Schrier RW, et al.Efficacy and safety of oral tolvaptan therapy in patients with the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion[J].Eur J Endocrinol, 2011, 164(5): 725-732.

[26] Chen S, Zhao JJ, Tong NW, et al. Randomized, double blinded, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy and safety of tolvaptan in Chinese patients with hyponatremia caused by SIADH[J]. J Clin Pharmacol, 2014, 54(12): 1362-1367.

[27] 李 果, 陈家伦. 抗利尿激素研究的若干进展[J]. 基础医学与临床, 1990, 10(3): 149-155.

[28] Lee CR, Watkins ML, Patterson JH, et al. Vasopressin: a new target for the treatment of heart failure[J]. Am Heart J, 2003, 146(1): 9-18.

(责任编辑: 张辉洁)