

醋酸去氨加压素联合奥曲肽治疗肝硬化合并食管胃底静脉曲张破裂出血的疗效观察

周筱燕

陕西省中医医院 介入科, 陕西 西安 710003

摘要: **目的** 探讨醋酸去氨加压素注射液联合醋酸奥曲肽注射液治疗肝硬化合并食管胃底静脉曲张破裂出血的临床疗效。**方法** 选取2013年1月—2015年6月在陕西省中医医院就诊的肝硬化合并食管胃底静脉曲张破裂出血患者96例, 将所有患者随机分为对照组和治疗组, 每组各48例。对照组患者给予醋酸奥曲肽注射液, 首先0.1 mg 静脉推注5 min, 随后以0.6 mg 溶于5%葡萄糖500 mL中, 通过输液泵以50 μ g/h 连续静脉滴注, 12 h/次。治疗组患者在对照组治疗方案的基础上静脉注射醋酸去氨加压素注射液0.3 μ g/kg。两组患者均连续治疗3 d。观察两组的临床疗效, 记录患者的止血时间和输血量, 比较不良反应发生情况。**结果** 治疗后, 对照组、治疗组的总有效率分别为75.00%、93.75%, 两组总有效率比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组患者的止血时间和输血量均显著短于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。对照组、治疗组的不良反应发生率分别为37.50%、10.41%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.01$)。**结论** 醋酸去氨加压素注射液联合醋酸奥曲肽注射液治疗肝硬化合并食管胃底静脉曲张破裂出血具有较好的临床疗效, 可缩短止血时间, 降低不良反应, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 醋酸去氨加压素注射液; 醋酸奥曲肽注射液; 肝硬化; 食管胃底静脉曲张破裂出血; 止血时间; 输血量; 不良反应发生率

中图分类号: R975

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2016)07-1084-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2016.07.037

Clinical observation of desmopressin acetate combined with octreotide in treatment of liver cirrhosis with esophageal and gastric variceal bleeding

ZHOU Xiao-yan

Department of Interventional, Traditional Chinese Medicine Hospital of Shaanxi Province, Xi'an 710003, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Desmopressin Acetate Injection combined with Octreotide Acetate Injection in treatment of liver cirrhosis with esophageal and gastric variceal bleeding. **Methods** Patients (96 cases) with liver cirrhosis with esophageal and gastric variceal bleeding in Traditional Chinese Medicine Hospital of Shaanxi Province from January 2013 to June 2015 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 48 cases. Patients in the control group were given Octreotide Acetate Injection, 0.1 mg iv injection in 5 min firstly, then 0.6 mg Octreotide Acetate Injection added into 5% glucose 500 mL, through the infusion pump with 50 μ g/h continuous iv infusion, 12 h/ time. Patients in the treatment group were iv administered with Desmopressin Acetate Injection on the basis of the control group, 0.3 μ g/kg. The patients in two groups were treated for 3 d. After treatment, the efficacy was evaluated, hemostatic time and volume of blood transfusion in two groups were recorded, and incidences of adverse reactions between two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies of control and treatment groups were 75.00% and 93.75%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the hemostatic time and volume of blood transfusion in the treatment group were significantly shorter than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.01$). The incidence of adverse reactions of control and treatment groups were 37.50% and 10.41%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.01$). **Conclusion** Desmopressin Acetate Injection combined with Octreotide Acetate Injection has good clinical curative effect in treatment of liver cirrhosis with esophageal and gastric variceal bleeding, can shorten hemostatic time, reduce the incidence of adverse reactions, which has a certain clinical

收稿日期: 2016-01-08

作者简介: 周筱燕 (1980—), 女, 陕西三原人, 主治医师, 研究方向为肝硬化、消化道大出血的诊疗。

Tel: 13659219860 E-mail: zhouxiaoyan1980812@126.com

application value.

Key words: Desmopressin Acetate Injection; Octreotide Acetate Injection; liver cirrhosis; esophageal and gastric variceal bleeding; hemostatic time; volume of blood transfusion; incidence of adverse reaction

肝硬化是由病毒、酒精、免疫因素以及胆汁酸淤积等长期反复作用引发的慢性弥漫性肝损伤^[1-2]。消化道出血是较为常见的肝硬化并发症之一^[3]。食管胃底静脉曲张破裂出血是肝硬化导致的门静脉高压造成的较为严重的消化道出血症状,患者表现为呕血、黑便或便血^[4]。食管胃底静脉曲张破裂出血往往发病迅速、病情凶险,死亡率高^[5],患者首次出血的病死率高达 25%~50%^[6],因此及时有效地控制出血对降低肝硬化合并食管胃底静脉曲张破裂出血的病死率具有重要意义。奥曲肽是生长抑素的衍生物,可降低门脉高压,控制早期出血,是临床上治疗食管胃底静脉曲张破裂出血的常用药物^[7]。肝硬化合并食管胃底静脉曲张破裂出血患者的肝功能降低,因而凝血因子合成减少^[8],而醋酸去氨加压素是天然精氨酸加压素的类似物,静脉或皮下注射时可使凝血因子Ⅷ的活力提升 2~4 倍,促进纤维蛋白溶酶原激活因子的释放^[9]。因此本研究采用醋酸去氨加压素联合奥曲肽治疗肝硬化合并食管胃底静脉曲张破裂出血,探讨其临床疗效。

1 资料和方法

1.1 基本资料

选取 2013 年 1 月—2015 年 6 月在陕西省中医医院就诊的肝硬化合并食管胃底静脉曲张破裂出血患者 96 例。所有患者通过临床表现、病史、肝脏彩超或肝脏 CT 以及胃镜检查确诊。其中男 59 例,女 37 例,年龄在 25~75 岁,平均年龄 (53.2 ± 4.73) 岁。其中 65 例为肝炎性肝硬化,24 例为酒精性肝硬化,7 例为其他肝硬化。肝功能分级: Child-Pugh A 级 34 例, B 级 48 例, C 级 14 例。10 例患者出血量小于 500 mL (轻度), 60 例出血量 500~1 000 mL (中度), 26 例出血量大于 1 000 mL (重度)。本研究方案经陕西省中医医院医学伦理委员会批准,所有患者及其家属均知情同意,并签署了知情同意书。

1.2 分组与治疗方法

将所有患者随机分为对照组和治疗组,每组各 48 例。对照组男 29 例,女 19 例;年龄 25~72 岁,平均年龄 (51.8 ± 4.2) 岁;肝功能分级: Child-Pugh A 级 16 例, B 级 25 例, C 级 7 例;轻度出血 4 例,

中度出血 32 例,重度出血 12 例。治疗组男 30 例,女 18 例;年龄 28~75 岁,平均年龄 (52.3 ± 4.0) 岁;肝功能分级: Child-Pugh A 级 18 例, B 级 23 例, C 级 7 例;轻度出血 6 例,中度出血 28 例,重度出血 14 例。两组患者在性别、年龄、肝功能分级以及出血程度方面差异无显著性,具有可比性。

所有患者入院后均进行抗休克、保肝、输液、维持电解质平衡、营养支持等常规治疗。对照组患者给予醋酸奥曲肽注射液 (Novartis Pharma Stein AG 生产,规格 1 mL: 0.1 mg,产品批号 151003),首先 0.1 mg 静脉推注 5 min,随后以 0.6 mg 溶于 5% 葡萄糖溶液 500 mL 中,通过输液泵以 50 μ g/h 连续静脉滴注,12 h/次。治疗组患者在对照组治疗方案的基础上静脉注射醋酸去氨加压素注射液 [瑞士 Ferring AG 生产,规格 1 mL: 15 μ g (按去氨加压素计为 13.4 μ g),产品批号 111001] 0.3 μ g/kg。两组患者均连续治疗 3 d。若治疗后,患者血红蛋白水平仍在 80 g/L 以下,则继续给患者补充血容量。

1.3 临床疗效判定标准

根据临床相关标准,将治疗效果分为显效、有效和无效^[10-11]。若治疗后 24 h 内患者呕血停止,便血消失,血压和脉搏等生命体征均恢复正常,且胃镜检查无出血,则为显效;若治疗后 24~72 h 患者呕血停止,便血症状明显改善,血压和脉搏等生命体征均基本恢复正常,胃镜检查无出血,则为有效;若治疗 72 h 后,患者仍有呕血、便血,且血压和脉搏等生命体征不稳定,则为无效。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.4 观察指标

治疗后对患者进行胃镜检查,同时观察患者呕血、便血及血压和脉搏等情况,记录患者的止血时间和输血量。

1.5 不良反应

观察并记录治疗过程中患者恶心、肠鸣音、便秘增加以及腹痛等不良反应发生情况。

1.6 统计学处理

采用 SPSS 17.0 软件处理实验数据,计量资料使用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料使用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 20 例, 有效 16 例, 无效

12 例, 总有效率为 75.00%; 治疗组显效 27 例, 有效 18 例, 无效 3 例, 总有效率为 93.75%, 两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组患者有效率比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	48	20	16	12	75.00
治疗	48	27	18	3	93.75*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.2 两组患者止血时间和输血量比较

治疗后, 治疗组患者止血时间和输血量均显著短于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 2。

2.3 两组患者不良反应发生情况比较

治疗过程中, 对照组发生头晕、恶心、肠鸣音、腹痛、大便次数增加等不良反应, 不良反应发生率为 37.50%; 治疗组只有 5 例患者出现头晕症状, 不良反应发生率为 10.41%, 两组不良反应发生率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 3。

表 2 两组患者止血时间和输血量比较

Table 2 Comparison on hemostatic time and amount of blood transfusion between two groups

组别	止血时间/h	输血量/mL
对照	17.27 ± 5.83	462.65 ± 28.91
治疗	11.55 ± 3.12**	324.58 ± 18.64**

与对照组比较: ** $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs control group

表 3 两组患者不良反应发生情况比较 ($\bar{x} \pm s, n = 48$)

Table 3 Comparison on adverse reactions between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 48$)

组别	头晕/例	恶心/例	肠鸣音/例	便意增加/例	腹痛/例	总发生率/%
对照	6	2	3	3	2	37.50
治疗	5	0	0	0	0	10.41*

与对照组比较: ** $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs control group

3 讨论

肝硬化是一种慢性肝脏疾病, 主要以肝弥漫性纤维化、肝细胞坏死、假小叶形成及再生结节等为主要特点^[12]。在我国, 病毒性肝炎发展为肝硬化的病例较为多见。肝硬化早期由于肝代偿功能较强, 无明显症状; 而肝硬化晚期往往会造成肝功能损伤以及门静脉高压^[13-14]。门静脉高压的发生可能与肝内纤维增生及再生结节压迫肝内血管使得门脉血回流受阻有关^[11]。门静脉高压最常见的并发症就是食管胃底静脉曲张破裂出血。该病为内科急重症, 具有出血速度快、出血量大等特点, 会使患者出现出血性休克或引发肝性脑病, 死亡率较高^[15]。目前, 三腔二管压迫是该病主要的治疗手段, 暂时性止血率可达 50%~90%。然而, 该方法会导致诸多并发症, 如心律失常、吸入性肺炎以及压迫性溃疡等^[16]。

因此, 为肝硬化合并食管胃底静脉曲张破裂出血探索合理的药物治疗手段仍是临床亟待解决的问题。

奥曲肽是人工合成的一种八肽, 它在体内的半衰期约为 90~120 min, 具有天然生长抑素的全部活性, 可抑制生长激素、胰高血糖素、胰岛素、胃蛋白酶以及胃酸等的分泌, 并且可以选择性地收缩内脏血管, 减少门静脉血流, 降低门静脉高压^[17], 是目前治疗合并食管胃底静脉曲张破裂出血的首选药物之一。醋酸去氨加压素为天然精氨酸加压素的类似物, 临床上通常静脉或皮下注射 0.3 $\mu\text{g/kg}$ 用于预防或控制出血。醋酸去氨加压素能够增加血浆中凝血因子Ⅷ的活力, 并且能够促进组织纤溶酶原激活因子的释放, 从而缩短出血时间。肝硬化患者的肝功能降低, 凝血因子减少, 因此, 本研究将醋酸去氨加压素联合奥曲肽应用于肝硬化合并食管胃底静脉

曲张破裂出血的治疗, 分析探讨其临床疗效。

结果发现, 联合用药可以显著提高总有效率, 将止血时间由 (17.27 ± 5.83) h 缩短为 (11.55 ± 3.12) h, 减少患者输血量, 降低头晕、恶心、便秘增加、腹痛等不良反应的发生率, 这可能与奥曲肽和醋酸去氨加压素的不同作用机制有关: 奥曲肽具有作用速度快、但体内发挥作用时间短、需持续给药以维持药效的特点, 而醋酸去氨加压素则直接作用于血管, 具有降低门静脉压力, 减少门静脉血流, 提高凝血因子VIII的活力, 且作用时间长等特点。在应用奥曲肽的基础上合用醋酸去氨加压素克服了单用奥曲肽作用时间短的缺点, 同时将奥曲肽控制血流量和醋酸去氨加压素调节血管压力的作用相结合, 达到快速持续止血的效果。

综上所述, 醋酸去氨加压素注射液联合醋酸奥曲肽注射液治疗肝硬化合并食管胃底静脉曲张破裂出血具有较好的临床疗效, 可缩短止血时间, 降低不良反应, 具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 孟晓丹, 向国卿, 贺小虎, 等. 肝硬化病因及临床特点分析 178 例 [J]. 世界华人消化杂志, 2008, 16(17): 1880-1884.
- [2] 李红玉, 薛博瑜. 原发性胆汁性肝硬化中医证治用药规律的文献研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(3): 209-213.
- [3] 侯建心. 奥曲肽治疗肝硬化合并食管胃底静脉曲张出血的疗效观察 [J]. 中国现代药物应用, 2012, 6(17): 72.
- [4] 王万鹏, 冯 静, 许 蕾, 等. 肝炎肝硬化患者并发食管胃底静脉曲张破裂出血的预测指标研究 [J]. 中国全科医学, 2015, 18(22): 2676-2679.
- [5] 徐永仙, 曾丽芬, 朱美萍, 等. 食管静脉曲张出血内镜下硬化治疗的观察及护理 [J]. 现代中西医结合杂志, 2008, 17(22): 3546-3547.
- [6] 刘 信, 李 敏. 三种不同方法预防肝硬化食管静脉曲张首次出血的疗效及安全性评价 [J]. 世界华人消化杂志, 2014, 22(2): 253-258.
- [7] 陈文炯, 林少斌. 洛赛克联合奥曲肽治疗肝硬化并食管胃底静脉曲张破裂出血临床疗效分析 [J]. 中国医药指南, 2013, 11(12): 248-249.
- [8] 王 军, 彭 浩. 特利加压素联合生长抑素治疗肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血疗效观察 [J]. 实用肝脏病杂志, 2015, 18(4): 418-419.
- [9] 彭于仑. 醋酸去氨加压素治疗食管胃底静脉曲张破裂出血疗效观察 [J]. 内科, 2010, 5(5): 478-479.
- [10] 中华医学会消化病学分会, 中华医学会肝病学分会, 中华医学会内镜学分会. 肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治共识 [J]. 中华保健医学杂志, 2008, 10(4): 241-248.
- [11] 卢万向. 奥曲肽联合奥美拉唑治疗肝硬化并食管胃底静脉曲张破裂出血的疗效观察 [J]. 临床合理用药, 2011, 4(1A): 50-51.
- [12] 张静雯, 时永全, 韩 英. 肝硬化的治疗进展 [J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(3): 465-468.
- [13] 赵瑞娟, 姚 萍. 失代偿期肝硬化 198 例预后因素分析 [J]. 中国全科医学, 2010, 13(6C): 1975-1979.
- [14] 吴志勇, 陈 炜. 肝硬化门静脉高压症外科治疗程序 [J]. 中国实用外科杂志, 2011, 31(1): 39-43.
- [15] 康 丽, 张景成, 王绍金, 等. 肝硬化门脉高压性胃病程度与肝性脑病发病率的关系 [J]. 黑龙江医药科学, 2009, 32(2): 77.
- [16] 夏 娟, 韦红群, 张 凤, 等. 三腔二囊管拔管后再出血与压迫时间的关系研究 [J]. 检验医学与临床, 2013, 22(16): 2207-2208.
- [17] 匡大鹏. 奥曲肽联合普萘洛尔治疗肝硬化上消化道出血及其对血流动力学的影响 [J]. 山东医药, 2011, 51(44): 96-97.