不同剂量奥曲肽联合兰索拉唑治疗肝硬化合并上消化道出血疗效及安全性评价

赵新功, 王宇晖

陕西渭南市中心医院 消化内科, 陕西 渭南 714000

摘要: **目的** 评价不同剂量奥曲肽联合兰索拉唑治疗肝硬化合并上消化道出血疗效及安全性。**方法** 2013年5月—2016年5月收治的80例肝硬化合并上消化道出血患者均予奥曲肽联合兰索拉唑治疗, 根据奥曲肽的剂量不同分为大剂量组(40例)与小剂量组(40例), 治疗前后分别彩超测定门静脉平均流速(PVV)与门静脉内径(PVD), 记录止血时间、输血例数、输血量及再出血例数, 观察不良反应。**结果** 治疗后2组PVV与PVD均明显改善($P < 0.05$), 组间比较无明显差异。大剂量组止血时间、输血率、输血量及再出血率均明显少于小剂量组($P < 0.05$)。大剂量组总有效率为90.0%, 小剂量组为70.0%, 两组比较差异显著($P < 0.05$)。大剂量组不良反应发生率与小剂量组无明显差异。**结论** 大剂量奥曲肽联合兰索拉唑治疗肝硬化合并上消化道出血对止血作用有增益, 且不会明显增加不良反应。

关键词: 肝硬化; 上消化道出血; 奥曲肽; 兰索拉唑; 安全性

中图分类号: R969.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2017)04-0529-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.04.018

Evaluation of efficacy and safety of different doses Octreotide combined with Lansoprazole in the treatment of hepatocirrhosis with upper gastrointestinal bleeding

ZHAO Xin-gong, WANG Yu-hui

Gastroenterology Department, Weinan Central Hospital, Weinan 714000, China

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of different doses Octreotide combined with Lansoprazole in the treatment of hepatocirrhosis with upper gastrointestinal bleeding. **Methods** Eighty hepatocirrhosis patients with upper gastrointestinal bleeding during May. 2013 to May. 2016 were treated with Octreotide combined with Lansoprazole, and were divided into high dose group (40 cases) and low dose group (40 cases) according to different doses Octreotide. Before and after treatment, portalvenous maximum velocity (PVV) and portal vein diameter (PVD) were detected by color Doppler ultrasound respectively, and haemostatic time, blood transfusion cases and volume, rehaemorrhagia cases were recorded, and adverse reactions were observed. **Results** After treatment, PVV and PVD of the two groups were significantly ameliorative ($P < 0.05$), and there were no significantly different between two groups. Haemostatic time, blood transfusion rate, blood transfusion volume and rehaemorrhagia rate of the high dose group were significantly less than the low dose group ($P < 0.05$). The clinical effective rate of the high dose group was significantly higher than that of the low dose group ($P < 0.05$). The rate of adverse reactions of the high dose group was not significantly different from that of the low dose group. **Conclusions** High doses Octreotide combined with Lansoprazole in the treatment of hepatocirrhosis with upper gastrointestinal bleeding have a gain on hemostatic effect, and cannot increase adverse reactions significantly.

Key words: Hepatocirrhosis; upper gastrointestinal bleeding; Octreotide; Lansoprazole; safety

上消化道出血是肝硬化十分常见的并发症, 主要出血死亡率高达 50%~70%^[1]。传统的治疗方法由门静脉高压症所致, 病情凶险, 死亡率高, 首或多或少有所受限, 如三腔二囊管压迫止血操作较

收稿日期: 2017-01-03

作者简介: 赵新功(1979—), 男, 陕西渭南人, 本科, 主治医师, 研究方向为胃肠镜, 超声内镜, 消化介入等。

Tel: 18691375911 E-mail: zhaoxingong_197909@medarticleonline.com

复杂,所需时间长,可能导致食管、胃底黏膜损伤而发生再出血;静脉注射垂体后叶素止血一般需较大的剂量,引起的副反应多,且复发率高。近年,奥曲肽、兰索拉唑、奥美拉唑等有抑酸作用的药物成为治疗肝硬化合并上消化道出血的理想选择。研究显示,奥曲肽不仅能抑制胃酸分泌,保护胃黏膜,而且还可选择性作用于门静脉与侧支循环,降低食管胃底静脉曲张压力,对控制早期出血具有突出作用,且不良反应少^[2-3]。赵寒冰等^[4]研究指出,加倍剂量奥曲肽治疗肝硬化合并上消化道出血的疗效明显优于常规剂量,但目前国内能支持其结论的研究较少。为此,本研究比较了不同剂量奥曲肽联合兰索拉唑治疗肝硬化合并上消化道出血疗效及安全性,以为临床治疗方案的制定提供充足的依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2013年5月—2016年5月80例肝硬化合并上消化道出血患者,根据奥曲肽的剂量不同分为大剂量组(40例)与小剂量组(40例)。大剂量组男26例,女14例,年龄34~75岁,平均(56.4±7.4)岁;肝功能ChildPugh分级:A级13例,B级23例、C级4例;首次破裂出血31例,再次破裂出血9例。小剂量组男27例,女13例,年龄37~73岁,平均(54.8±9.3)岁;肝功能ChildPugh分级:A级10例,B级25例、C级5例;首次破裂出血29例,再次破裂出血11例。两组间性别、年龄、肝功能分级等一般两组无统计学差异,具有可比性。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:(1)有肝硬化门静脉高压病史,临床症状有呕血、便血,并结合实验室、胃镜检查等确诊为肝硬化合并食管胃底静脉曲张破裂出血;(2)入组前4周内未接受垂体后叶素、钙通道阻滞药、 β 受体阻滞药等药物治疗;(3)对各项检查及治疗方案知情同意。排除标准:(1)幽门螺杆菌

(*Helicobacter pylori*, Hp)等其他原因引起的上消化道出血;(2)对奥曲肽、兰索拉唑过敏;(4)妊娠及哺乳期妇女。

1.3 治疗方法

两组均给常规予补液扩容、输血、禁食等治疗,在常规治疗的基础上均予奥曲肽注射液(力尔宁,国药一心制药有限公司,规格1 mL:0.1 mg,批号120511、140213)联合注射用兰索拉唑(上海新亚药业有限公司,规格30 mg,批号130120)治疗,兰索拉唑30 mg用生理盐水混合后静脉滴注,2次/d;大剂量组先iv奥曲肽0.2 mg,后予奥曲肽0.6 mg用生理盐水混合后以50 μ g/h的速度持续泵入,2次/d;小剂量组先iv奥曲肽0.1 mg,后予奥曲肽0.3 mg用生理盐水混合后以25 μ g/h的速度持续泵入,2次/d。两组均连续治疗3 d。

1.4 观察指标

治疗前后分别彩超测定门静脉平均流速(portalvenousmaximumvelocity, PVV)与门静脉内径(portalveindiameter, PVD),记录止血时间、输血例数、输血量及再出血例数,观察不良反应。

1.5 疗效判定^[5]

显效为用药后24 h内生命体征恢复平稳,呕血或便血消失,血红蛋白(Hb)升高或稳定;有效为用药后24~72 h达到上述条件;无效为用药后72 h仍未达到上述条件。

$$\text{总有效率} = (\text{显效} + \text{有效}) / \text{总例数}$$

1.6 统计学方法

采用SPSS 18.0统计软件分析处理本组数据,计数资料以率表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 t 检验。

2 结果

2.1 两组治疗前后PVV与PVD比较

治疗前,两组PVV与PVD比较无明显差异,治疗后两组均明显改善($P < 0.05$),组间比较无明显差异,见表1。

表1 两组治疗前后PVV与PVD比较

Table 1 Comparison on PVV and PVD before and after treatment between two groups

组别	n/例	PVV/(cm·s ⁻¹)		PVD/(cm·s ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
小剂量	40	7.33±2.27	14.22±3.88*	1.55±0.90	1.36±0.42*
大剂量	40	7.54±2.16	15.18±4.09*	1.53±0.45	1.34±0.29*

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment

2.2 两组止血时间及输血情况比较

大剂量组止血时间、输血率、输血量及再出血率均明显少于小剂量组 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 两组止血时间、输血情况及再出血比较

Table 2 Comparison on hemostasis time, blood transfusion and rebleeding between two groups

组别	n/例	止血时间/h	输血		输血量/mL	再出血	
			n/例	率/%		n/例	率/%
小剂量	40	26.55±9.26	23	57.5	810.75±254.69	10	25.0
大剂量	40	18.14±4.57*	11	27.5*	495.83±134.94*	3	7.5*

与小剂量组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs low dose group

表 3 两组临床疗效比较

Table 3 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
小剂量	40	8	20	12	70.0
大剂量	40	13	23	4	90.0*

与小剂量组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs low dose group

2.4 两组不良反应比较

大剂量组恶心呕吐 2 例, 心悸胸闷 1 例, 头晕 1 例, 发生率为 10.0%; 小剂量组轻度腹胀 1 例, 头晕 1 例, 发生率为 5.0%; 两组不良反应发生率无明显差异。

3 讨论

肝硬化时肝脏结构改变, 假小叶形成, 门静脉压力增大, 由此使门体侧支循环开放而引起食管胃底静脉曲张破裂, 是肝硬化最常见、最严重的并发症。研究表明, 抑酸治疗是促进凝血的有效方法, 生长抑素治疗静脉曲张出血的效果较血管加压素更胜一筹。奥曲肽是人工合成的 8 肽环状化合物, 是生长抑素的类似物, 其半衰期是天然生长抑素的 30 倍, 其控制静脉曲张出血的机制主要为^[6-7]: ①抑制去甲肾上腺素, 选择性作用于门静脉与侧支循环, 减少门静脉与侧支循环的血流量, 降低门静脉阻力; ②抑制胃酸、胃蛋白酶、胃泌素分泌, 减轻胃黏膜所受刺激, 加快病变处愈合; ③抑制肾素血管紧张素醛固酮系统, 预防或减轻钠水潴留; ④减少血管活性肽、胰高血糖素, 抑制血管扩张, 减小门脉系统的血流量与速度。动物实验表明, 生长抑素还能够抑制血清与组织中的血管内皮生长因子, 对抗肿瘤血管形成有一定的作用^[8]。

兰索拉唑是第一代质子泵抑制剂, 被血液吸收

2.3 两组临床疗效比较

大剂量组总有效率为 90.0%, 小剂量组为 70.0%, 两组比较差异显著 ($P < 0.05$), 见表 3。

后分布到泌小管, 可通过 H^+ 的作用转化成活性物质 AG-1812 与 AG-2000, 从而结合 SH 基团对质子泵产生抑制, 最终起到抑制胃酸分泌的作用^[9]; 同时兰索拉唑还对 Hp 有抑制作用, 有效促进胃黏膜的修复与愈合, 控制应激性溃疡出血。动物实验表明, 兰索拉唑对诱发应激性胃溃疡大鼠的抗溃疡作用与等剂量的奥美拉唑相当^[10-11]。

门静脉压阻力增加是门脉高压症发生的启动因素, 而 PVV 与 PVD 是反映门静脉压阻力的重要参数, 能够帮助临床判断食管胃静脉曲张破裂出血的控制情况^[12,13]。本研究显示, 大剂量组与小剂量组治疗后 PVV 与 PVD 均明显改善。食管胃静脉曲张破裂出血控制后再出血的风险高达 80% 左右, 其中约 60% 发生在初次出血后 7 d 内。本研究显示, 大剂量组止血时间、输血率、输血量及再出血率均明显少于小剂量组, 总有效率明显高于小剂量组, 两组不良反应均轻微, 说明奥曲肽的止血效果可能受剂量的影响, 高剂量奥曲肽可能对疗效有增量。吴燕等^[14]研究表明, 奥曲肽常规剂量与加倍剂量均可降低门静脉压力, 但加倍剂量降压作用更显著, 同时会短暂性地升高动脉压力, 对腔静脉压力与心率无影响。胡国红等^[15]研究表明, 不同剂量奥曲肽改善肝硬化门脉血流动力学的作用均胜过普萘洛尔, 且高剂量奥曲肽对预防食管胃静脉曲张再出血具有更高的疗效。

综上所述, 肝硬化合并上消化道出血采取大剂量奥曲肽联合兰索拉唑治疗可获得更满意的疗效, 且不会明显增加不良反应, 但确切结论有待大样本、多中心的验证。

参考文献

- [1] 陈 妤, 田 虹, 黄晓丽, 等. 肝硬化合并非静脉曲张性上消化道出血临床分析 [J]. 中山大学学报: 医学科

- 学版, 2014, 2(14): 278-283.
- [2] 曾晓晖, 石磊, 关慧, 等. 中国 CYP2C19 强代谢者和弱代谢者的兰索拉唑及其代谢产物的药代动力学 [J]. 中国临床药理学杂志, 2013, 04(26): 269-272.
- [3] 李萍, 李武良. 奥曲肽联合雷贝拉唑治疗非静脉曲张性上消化道出血患者的疗效观察 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(2): 282-285.
- [4] 赵寒冰, 张永宏, 韦波. 大剂量奥曲肽治疗食管静脉曲张破裂效果观察 [J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 17(17): 4143-4145.
- [5] 薛萍. 肝硬化上消化道出血检测血清前白蛋白和电解质的价值分析 [J]. 现代预防医学, 2011, 23(11): 5044-5045.
- [6] Sasaki K. Candida-associated gastric ulcer relapsing in a different position with a different appearance [J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(32): 4450-4453.
- [7] 柴敬杰, 张卫春. 兰索拉唑治疗上消化道出血 34 例疗效及疗程观察 [J]. 临床荟萃, 2010, 7(15): 321.
- [8] 方呈祥, 孙海燕. 生长抑素对老年恶性肠梗阻患者的疗效 [J]. 中国老年学, 2014, 34(7): 1965-1966.
- [9] 施乾坤, 王翔, 郑曙云. 兰索拉唑奥曲肽凝血酶三联治疗 ICU 重症并发上消化道出血的疗效观察 [J]. 现代消化及介入诊疗, 2016, 21(1): 144-145.
- [10] 李芳会, 王立惠. 兰索拉唑单用与联合奥曲肽在急性上消化道出血中疗效的 Meta 分析 [J]. 临床和实验医学杂志, 2016, 15(17): 1685-1689, 1690.
- [11] 肖洋. 奥曲肽联合兰索拉唑治疗急性上消化道出血的临床疗效分析 [J]. 航空航天医学杂志, 2015, 25(8): 986-987.
- [12] 宜海杰, 丁国平. 奥曲肽与泮托拉唑单独与联合治疗非静脉曲张性上消化道出血的有效性及安全性 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(6): 1043-1046.
- [13] 陈文林, 郑小波. 奥曲肽联合兰索拉唑治疗急性上消化道出血的疗效观察 [J]. 中国急救医学, 2014, 34(7): 59-60.
- [14] 吴燕, 程昌盛. 不同剂量醋酸奥曲肽治疗肝硬化食管胃静脉曲张破裂出血的临床观察 [J]. 临床消化病杂志, 2015, 01(14): 23-26.
- [15] 胡国红, 蒋国法, 李岗秀. 奥曲肽对肝硬化门脉血流动力学的影响 [J]. 实用药物与临床, 2013, 11(33): 1083-1085.