

血凝酶联合奥美拉唑治疗急性非静脉曲张上消化道出血的临床研究

刘 晓

商洛市中心医院 消化内科, 陕西 商洛 726000

摘 要: **目的** 探讨注射用尖吻蝥蛇血凝酶联合注射用奥美拉唑钠治疗急性非静脉曲张上消化道出血的临床疗效。**方法** 选取2013年6月—2015年1月商洛市中心医院收治的急性非静脉曲张上消化道出血的患者94例,依据治疗方案随机分为对照组和治疗组,每组各47例。对照组静脉滴注注射用奥美拉唑钠,40 mg溶于100 mL葡萄糖溶液中,2次/d。治疗组在对照组基础上静脉推注注射用尖吻蝥蛇血凝酶,1 U溶于20 mL生理盐水中,2次/d。两组均连续治疗5 d。观察两组的临床疗效,比较两组治疗前后临床症状和血红蛋白(Hb)水平。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为82.90%、95.70%,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,治疗组的止血时间、输血量、住院时间、再出血率明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组患者Hb水平均明显升高,同组治疗前后差异具有统计学意义($P<0.05$);且治疗组Hb水平的升高程度明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。两组患者不良反应均较为轻微,统计学差异不明显。**结论** 注射用尖吻蝥蛇血凝酶联合注射用奥美拉唑钠治疗急性非静脉曲张上消化道出血具有较好的临床疗效,止血速度快,安全性高,不良反应低,值得临床推广使用。

关键词: 注射用尖吻蝥蛇血凝酶;注射用奥美拉唑钠;急性非静脉曲张上消化道出血;止血时间;输血量;住院时间;再出血率;血红蛋白

中图分类号: R973 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2016)08-1193-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2016.08.016

Clinical study on hemocoagulase combined with omeprazole in treatment of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding

LIU Xiao

Department of Gastroenterology, Shangluo Central Hospital, Shangluo 726000, China

Abstract: **Objective** To observe the clinical effect of Haemocoagulase Agkistrodon for injection combined with Omeprazole Sodium for injection in treatment of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. **Methods** Patients (94 cases) with acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in Shangluo Central Hospital from June 2013 to January 2015 were selected. According to the different treatment methods, the patients were randomly divided into control and treatment group, and each group had 47 cases. The patients in the control group were iv administered with Omeprazole Sodium for injection, 40 mg added into glucose solution 100 mL, twice daily. The patients in the treatment group were iv administered with Haemocoagulase Agkistrodon for injection on the basis of the control group, 1 U added into normal saline 20 mL, twice daily. The patients in two groups were treated for 5 d. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and clinical symptoms and Hb levels in two groups were compared before and after treatment. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 82.90% and 95.70%, respectively, and there was difference between two groups ($P<0.05$). After treatment, bleeding time, blood transfusion, hospital stays, and rebleeding rate in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P<0.05$). After treatment, Hb levels in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P<0.05$). After treatment, Hb levels in the treatment group were significantly higher than those in the control group, with significant difference between two groups ($P<0.05$). Patients in two groups had mild adverse reaction, but there was no significant difference. **Conclusion** Haemocoagulase Agkistrodon for injection combined with Omeprazole Sodium for injection has clinical curative effect in treatment of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding, fast bleeding, high safety, and low adverse reaction, which has a certain clinical application value.

收稿日期: 2016-02-23

作者简介: 刘 晓,女,陕西榆林人,研究生,主治医师,主要研究方向:消化内科。Tel: (0914)2360126 E-mail: liux0108@163.com

Key words: Haemocoagulase Agkistrodon for injection; Omeprazole Sodium for injection; acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding; bleeding time; blood transfusion; hospital stays; rebleeding rate; Hb

上消化道出血是指自食道起始至十二指肠屈氏韧带以上的消化道出血,包括食道、胃、十二指肠及屈氏韧带以上的空肠、胰腺、胆道出血及胃肠吻合术后的吻合口及其以上出血^[1]。可分为静脉、非静脉曲张上消化道出血两种,以后者最为常见,是临床上常见的急症之一,发病率为(5~15)/10 000,病死率为5%左右^[2]。出血量可几毫升至几升,引起患者休克甚至死亡。对于急性大出血患者,快速有效的止血是抢救关键所在。奥美拉唑通过抑制胃壁细胞膜的 H^+ 、 K^+ -ATP酶系,抑制胃酸分泌,已成为临床常见的止血药。血凝酶作为凝血因子IIa,可直接促进纤维蛋白原变成纤维蛋白,导致血液快速凝固,有研究证实其可用于上消化道出血的治疗,且疗效显著^[3]。本研究旨在对奥美拉唑联合血凝酶治疗急性非静脉曲张上消化道出血的疗效和安全性进行探析。

1.1 一般资料

选取2013年6月—2015年1月商洛市中心医院收治的急性非静脉曲张上消化道出血的患者94例,其中男60例,女34例,年龄范围42~63岁,平均年龄(46.3 ± 5.8)岁。病因:胃溃疡43例、十二指肠溃疡19例,急性胃黏膜病变18例,其他14例。本研究经医院伦理委员会批准,患者及其家属知情并签署知情同意书。

入组标准:(1)临床表现呕血、黑便症状及周围循环衰竭体征(头晕、心悸、出汗、口渴、心率大于120次/min、血压小于80 mmHg等)。(2)经内镜检查及粪便隐血试验确诊。(3)入院前1 d内未使用止血药物,入院前1周末使用抑制胃酸分泌药物。

排除患有严重内脏疾病(心、肝、肾)、静脉曲张上消化道出血、有肝病病史及精神疾病等患者。

1.2 药物

注射用奥美拉唑钠由西安大唐制药集团有限公司生产,规格40 mg/支,产品批号121107、130618、140216。注射用尖吻蝮蛇血凝酶由北京康辰药业有限公司生产,规格1 U/支,产品批号20121017、20130811、20140113。

1.3 分组和治疗方法

依据治疗方案随机分为对照组和治疗组,每组

各47例。其中对照组男31例,女16例,平均年龄(46.3 ± 5.8)岁,平均出血量(756.4 ± 60.3) mL,病因:胃溃疡21例、十二指肠溃疡8例,急性胃黏膜病变10例,其他8例。治疗组男29例,女18例,平均年龄(45.9 ± 5.4)岁,平均出血量(738.4 ± 58.7) mL,病因:胃溃疡22例、十二指肠溃疡11例,急性胃黏膜8例,其他6例。对两组患者的一般资料(性别、年龄、出血量、病情等)比较发现,统计学差异不明显,具有可比性。

所有患者卧床休息,保持安静,补充血容量、纠正电解质及酸碱平衡紊乱。保持呼吸道通畅,必要时吸氧,避免呕血时血液吸入引发的窒息。年老体弱患者需心率和心电图监护。对照组静脉滴注注射用奥美拉唑钠,40 mg溶于100 mL葡萄糖溶液中,2次/d。治疗组在对照组基础上静脉推注注射用尖吻蝮蛇血凝酶,1 U溶于20 mL生理盐水中,2次/d。两组均连续治疗5 d。

1.4 临床疗效判定标准^[4]

显效:治疗后24 h内出血完全停止,黑便、呕血及周围循环衰竭体征等消失,各项生命指标恢复正常,胃镜检查未见活动性出血。有效:治疗后24~48 h出血基本停止,黑便、呕血及周围循环衰竭体征等基本消失,各项生命指标总体趋于正常,胃镜检查未发现明显出血现象。无效:治疗48 h后,患者仍有出血现象发生,各项指标未恢复正常情况甚至加重。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

记录止血时间、输血量 and 住院时间,计算再出血率。其中再出血的标准为经治疗后已无出血征象,但72 h内又有出血征象或内镜证实原有溃疡又有出血征象。

治疗前、后清晨空腹采取患者末梢血,采用BC5500全自动血液细胞分析仪(迈锐公司)进行血红蛋白(Hb)水平的测定。按开机-每日指控-进入计数状态-样本准备(血样本量 ≥ 2 mL)-预稀释样本-全血样本分析步骤,具体操作参照说明书进行。

1.6 不良反应

用药期间注意观察患者有无恶心、呕吐、严重

肝肾功能损害等发生。

1.7 统计学方法

本研究统计的数据使用 SPSS 12.5 统计软件进行处理分析, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验, 计数资料采用 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 26 例, 有效 15 例, 总有效率为 82.90%, 治疗组显效 32 例, 有效 13 例, 总有效率为 95.70%, 两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组患者临床症状比较

治疗后, 治疗组的止血时间、输血量、住院时间、再出血率明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者 Hb 水平比较

治疗前, 两组患者的 Hb 水平均较低, 差异无显著性。治疗后, 两组患者 Hb 水平均明显升高, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组 Hb 水平的升高程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	47	26	15	6	82.90
治疗	47	32	13	2	95.70*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组患者临床症状比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on clinical symptoms between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	止血时间/h	输血量/mL	再出血率/%	住院时间/d
对照	47	29.3 $\pm$ 5.8	604.7 $\pm$ 72.5	14.9	9.1 $\pm$ 1.8
治疗	47	19.9 $\pm$ 4.3*	560.2 $\pm$ 62.4*	4.2*	5.4 $\pm$ 1.5*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组患者治疗前后 Hb 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 47$)

Table 3 Comparison on levels of Hb before and after treatment between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 47$)

组别	观察时间	Hb/(g·L ⁻¹)
对照	治疗前	68.1 $\pm$ 6.5
	治疗后	96.4 $\pm$ 10.5*
治疗	治疗前	67.7 $\pm$ 5.9
	治疗后	107.2 $\pm$ 11.3*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 不良反应

治疗过程中, 对照组患者恶心 4 例、呕吐 2 例, 而治疗组患者恶心 3 例、呕吐 3 例, 两组患者不良反应均较为轻微, 无严重肝肾功能损伤等发生。放慢给药速度或给药结束后均可自行恢复, 因此两组患者不良反应率比较差异无统计学意义。

3 讨论

急性非静脉曲张上消化道出血系指屈氏韧带以上的消化道的非静脉曲张疾患引起的出血, 包括胰管或胆管的出血和胃空肠吻合术吻合口附近疾患引起的出血。引发的原因有: 糜烂、溃疡、急性黏膜病变、黏膜撕裂及内镜治疗后并发症等, 其中以消化性溃疡出血最为常见。临床多表现呕血、便血和黑便。同时由于大量呕血, 部分患者易出现血液吸入肺部而并发吸入性肺炎。对于急性非静脉曲张性上消化道出血, 急性大出血, 病情急、变化快, 严重可危及生命, 临床多采取药物治疗, 约 70% 患者可通过药物达到很好的止血效果, 无效时再行手术治疗。体外实验表明, 在 $pH < 6.8$ 的酸性环境下凝血酶原时间和部分凝血活酶时间进行性延长, 血小板聚集功能受抑制, $pH > 6$ 时为凝聚血小板及血凝块的最佳时期。对急性非静脉曲张上消化道出血患者而言, 当胃部环境 $pH > 5.4$ 时, 止血效果较好^[5]。

因而提高胃腔内的 pH 值,降低酸度,是有效止血的必要前提。

由于质子泵抑制剂具有强大的抑酸作用,连续用药可将胃腔内 pH 值提高到 7,且能维持较久,因而在《急性非静脉曲张性上消化道出血诊治指南(草案)》中被推荐为临床一线用药。奥美拉唑作为质子泵抑制剂的重要代表,临床已被广泛应用,其经胃肠道吸收后,在分泌小管处可生成抑制质子泵酶活的次磺酰胺,从而抑制胃酸分泌。通过胃酸抑制负反馈作用,能够引起高胃泌素血症,从而促使胃黏膜血流量的增加,以此发挥促进糜烂、溃疡愈合的效果^[6]。血凝酶是一种提取于尖吻蝮蛇毒中的“类凝血酶”,含有类凝血酶和类凝血激酶两种活性。在 Ca^{2+} 存在下,类凝血酶可活化凝血因子 VII 和 V 的活性,并促使出血部位的血小板聚集,形成白色血栓,产生止血效应;类凝血激酶在血小板因子 III 存在下,可促成凝血酶原转变为凝血酶,缩短凝血时间,因而具有凝血和止血作用。

凝血酶是已知最强的生理性血小板激活剂,效果发挥也受到胃酸的影响,单一使用,在酸性环境中易失去活性。但通过与奥美拉唑联合运用,避免了过酸的胃部环境,使得其凝血、止血效果得以正常发挥^[7]。研究表明,当胃部环境 $\text{pH} > 6$ 时,二者联合使用,可有效防止应出血处血痂溶解而致的二次出血现象发生^[8]。本研究中,治疗组奥美拉唑联合血凝酶避免了药物单一使用的疗效有效性,协同发挥了两种药物的止血作用,与对照组比较,疗效显著,在止血时间、输血量、住院时间、再出血率

及血红蛋白水平上统计学差异明显 ($P < 0.05$)。此外联合用药也显示出较好的安全性,出现的个别轻微不良反应,经适当治疗后均可自行康复,提示二者联合应用是有效及安全的。

综上所述,注射用尖吻蝮蛇血凝酶联合注射用奥美拉唑钠治疗急性非静脉曲张上消化道出血具有较好的临床疗效,止血速度快,安全性高,不良反应低,值得临床推广使用。

参考文献

- [1] 冯丽英,姚金锋,杨川杰. 上消化道出血 [M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2007: 1.
- [2] 潘国宗. 上消化道非静脉曲张性出血的药物治疗 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2010: 151.
- [3] 许小丽,许小琴. 上消化道出血应用奥美拉唑联合血凝酶治疗的临床研究 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(5): 154-156.
- [4] 《中华内科杂志》编委会,《中华消化杂志》编委会,《中华消化内镜杂志》编委会. 急性非静脉曲张性上消化道出血诊治指南(2009, 杭州) [J]. 中华消化杂志, 2009, 29 (10): 682-686.
- [5] 曲俐焰,贺丽萍. 国产生长抑素治疗非曲张静脉上消化道大出血临床观察 [J]. 实用药物与临床, 2009, 12(2): 147-148.
- [6] 张澍田,王拥军. 非静脉曲张性上消化道出血的诊治 [J]. 中华内科杂志, 2012, 51(3): 249-250.
- [7] 石光,庞建新,孔焕育,等. 尖吻蝮蛇血凝酶药效评价及其作用机制 [J]. 中国新药杂志, 2010, 19(18): 1706-1709.
- [8] 易文全,戴志毅,郝卫刚,等. 生长抑素联合奥美拉唑治疗重度非静脉曲张性上消化道出血临床观察 [J]. 实用医院临床杂志, 2012, 9(5): 122-124.