

## 酚磺乙胺联合奥曲肽治疗肝硬化上消化道出血的临床研究

曹世堂<sup>1</sup>, 黄敏捷<sup>2</sup>, 刘克祥<sup>3</sup>, 杨立宇<sup>4</sup>, 冯子坛<sup>5</sup>

1. 中国人民解放军白求恩国际和平医院二五六临床部 消化内科, 河北 石家庄 050800
2. 中国人民解放军白求恩国际和平医院二五六临床部 感染科, 河北 石家庄 050800
3. 中国人民解放军白求恩国际和平医院二五六临床部 神经内科, 河北 石家庄 050800
4. 中国人民解放军白求恩国际和平医院二五六临床部 医务处, 河北 石家庄 050800
5. 中国人民解放军白求恩国际和平医院 消化科, 河北 石家庄 050000

**摘要:** **目的** 探究酚磺乙胺注射液联合醋酸奥曲肽注射液治疗肝硬化上消化道出血的临床疗效。**方法** 选取2011年3月—2016年6月中国人民解放军白求恩国际和平医院二五六临床部消化内科收治的肝硬化上消化道出血患者64例作为研究对象,在随机分组的原则下将所有患者分为对照组和治疗组,每组各32例。对照组静脉滴注醋酸奥曲肽注射液,0.1 mg加入到0.9%氯化钠溶液250 mL中,滴注速度0.025 mg/h,1次/d。治疗组在对照组基础上静脉滴注酚磺乙胺注射液,0.5 g加入5%葡萄糖注射液250 mL中,2次/d。两组患者均连续治疗4 d。观察两组的临床疗效,比较两组的临床指标、肝纤维化指标和门静脉血流量(PVF)。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为75.00%、96.88%,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,治疗组止血时间、住院时间和输血量均明显低于对照组,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,两组人III型前胶原(PCIII)、层粘连蛋白(LN)、PVF均显著性降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );且治疗组这些观察指标明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 酚磺乙胺注射液联合醋酸奥曲肽注射液治疗肝硬化上消化道出血具有较好的临床疗效,可改善肝纤维化,缩短止血时间和住院时间,减少输血量,降低门静脉压力,安全性较好,具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 酚磺乙胺注射液; 醋酸奥曲肽注射液; 肝硬化上消化道出血; 止血时间; 肝纤维化指标; 门静脉血流量

**中图分类号:** R975 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2017)09-1679-04

**DOI:**10.7501/j.issn.1674-5515.2017.09.018

## Clinical study on etamsylate combined with octreotide in treatment of cirrhosis complicated with upper gastrointestinal hemorrhage

CAO Shi-tang<sup>1</sup>, HUANG Min-jie<sup>2</sup>, LIU Ke-xiang<sup>3</sup>, YANG Li-yu<sup>4</sup>, FENG Zi-tan<sup>5</sup>

1. Department of Gastroenterology, 256 Clinical Department, Bethune International Peace Hospital of People's Liberation Army, Shijiazhuang 050800, China
2. Department of Infectious Disease, 256 Clinical Department, Bethune International Peace Hospital of People's Liberation Army, Shijiazhuang 050800, China
3. Department of Internal Neurology, 256 Clinical Department, Bethune International Peace Hospital of People's Liberation Army, Shijiazhuang 050800, China
4. Medical division, 256 Clinical Department, Bethune International Peace Hospital of People's Liberation Army, Shijiazhuang 050800, China
5. Department of Gastroenterology, Bethune International Peace Hospital of People's Liberation Army, Shijiazhuang 050800, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical effect of Etamsylate Injection combined with Octreotide Acetate Injection in treatment of cirrhosis complicated with upper gastrointestinal hemorrhage. **Methods** Patients (64 cases) with cirrhosis complicated with upper gastrointestinal hemorrhage in Department of Gastroenterology of 256 Clinical Department of Bethune International Peace Hospital of People's Liberation Army from March 2011 to June 2016 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 32 cases. Patients in the control group were iv administered with Octreotide Acetate Injection, 0.1 mg added into 250

收稿日期: 2017-06-19

作者简介: 曹世堂(1959—),男,本科,副主任医师,研究方向为消化内科疾病治疗。Tel: 17731189258 E-mail: 419144907@qq.com

mL normal saline, infusion speed of 0.025 mg/h, once daily. Patients in the treatment group were iv administered with Etaisylate Injection on the basis of the control group, 0.5 g added into 5% glucose solution 250 mL, twice daily. Patients in two groups were treated for 4 d. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and clinical indexes, liver fibrosis, and PVF in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 75.00% and 96.88%, respectively, and there was difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, hemostasis time, hospitalization time, and blood transfusion volume in the treatment group were significantly shorter than those in the group, and there was difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, PCIII, LN, and PVF in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And the observational indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Etaisylate Injection combined with Octreotide Acetate Injection has clinical curative effect in treatment of cirrhosis complicated with upper gastrointestinal hemorrhage, can improve liver fibrosis, shorten hemostasis time and hospitalization time, decrease portal pressure, with good safety, which has a certain clinical application value.

**Key words:** Etaisylate Injection; Octreotide Acetate Injection; cirrhosis complicated with upper gastrointestinal hemorrhage; hemostasis time; liver fibrosis; PVF

肝硬化上消化道出血是肝硬化患者后期严重的并发症之一,其主要临床表现为呕血、排泄黑色大便等,该病来势凶猛,往往可造成患者失血后休克或诱发肝性脑病而严重威胁患者的生命健康<sup>[1]</sup>。上消化道出血发生的主要原因就是胃底静脉曲张后破裂,其次是合并消化道溃疡等。如何快速止血并降低患者的门静脉压力是治疗该病的关键,临床上治疗的主要方式还是药物治疗<sup>[2]</sup>。酚磺乙胺又称为止血敏,是一种常用的促凝血药物,具有收缩血管、促进凝血的药理作用,主要用于各种手术前后或血管性疾病等<sup>[3]</sup>。奥曲肽是人工合成的一种八肽类人生长抑素类似物,可以通过收缩内脏血管降低内脏的血流量,同时还可以抑制胃酸分泌来保护患者胃黏膜,减轻肝硬化上消化道出血的程度<sup>[4]</sup>。本研究以 64 例肝硬化上消化道出血患者作为研究对象,对酚磺乙胺注射液联合醋酸奥曲肽注射液治疗肝硬化上消化道出血进行了探讨,为以后临床治疗肝硬化上消化道出血提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2011 年 3 月—2016 年 6 月中国人民解放军白求恩国际和平医院二五六临床部消化内科收治的肝硬化上消化道出血患者 64 例作为研究对象。其中男 42 例,女 22 例;年龄 32~74 岁,平均(48.91±7.63)岁;肝炎性肝硬化 31 例,酒精性肝硬化 26 例,血吸虫性肝硬化 7 例;出血量 500 mL 以下的患者 14 例,出血量 500~1 000 mL 患者 23 例,出血量大于 1 000 mL 患者 27 例。

纳入标准:(1)所有患者均符合《2007 年美国

肝硬化胃食管静脉曲张及出血的防治指南》中肝硬化上消化道出血的诊断标准<sup>[5]</sup>;(2)患者年龄 30~75 岁;(3)患者及其家属均自愿签署知情同意书。

排除标准:(1)患者上消化道出血并非肝硬化所致;(2)患者合并有严重的肝肾肾功能不全;(3)患者患有严重的血液疾病。

### 1.2 分组和治疗方法

在随机分组的原则下将所有患者分为对照组和治疗组,每组各 32 例。对照组男 20 例,女 12 例;平均年龄(48.75±7.59)岁;其中肝炎性肝硬化 15 例,酒精性肝硬化 14 例,血吸虫性肝硬化 3 例;出血量 500 mL 以下的患者 7 例,出血量 500~1 000 mL 的患者 11 例,出血量大于 1 000 mL 的患者 14 例。治疗组男 22 例,女 10 例;平均年龄(49.07±7.71)岁;其中肝炎性肝硬化 16 例,酒精性肝硬化 12 例,血吸虫性肝硬化 4 例;出血量 500 mL 以下的患者 7 例,出血量 500~1 000 mL 的患者 12 例,出血量大于 1 000 mL 的患者 13 例。两组患者在性别、年龄、肝硬化类型、出血量等一般资料方面比较差异无显著性,具有可比性。

对照组静脉滴注醋酸奥曲肽注射液(瑞士诺华制药有限公司生产,规格 1 mL:0.1 mg,产品批号 50011、50032、50143),0.1 mg 加入到 0.9%氯化钠溶液 250 mL 中,滴注速度 0.025 mg/h,1 次/d。治疗组在对照组基础上静脉滴注酚磺乙胺注射液(遂成药业股份有限公司生产,规格 2 mL:0.5 g,产品批号 1102061、1305122、1504111),0.5 g 加入 5%葡萄糖注射液 250 mL 中,2 次/d。两组患者均连续治疗 4 d。

### 1.3 临床疗效评价标准<sup>[6]</sup>

显效：患者呕血、便血等临床症状完全消失，治疗 24 h 内即成功止血；有效：患者呕血、便血等临床症状明显改善，治疗 24~72 h 即成功止血；无效：患者呕血、便血等临床症状未消失或无改善，治疗 72 h 后未成功止血或止血后再次出血。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

### 1.4 观察指标

观察两组的止血时间、住院时间和输血量情况；使用人Ⅲ型前胶原 (PCⅢ) 检测试剂盒 (上海酶联生物科技有限公司)、层粘连蛋白 (LN) 检测试剂盒 (上海超研生物科技有限公司)，采用酶联免疫吸附法分别对两组患者的肝纤维化指标肝纤维化指标Ⅲ型前胶原 (PCⅢ)、层粘连蛋白 (LN) 进行检测；采用彩色多普勒超声仪 (美康电子设备有限公司) 测量门静脉血流速度、门静脉内径后计算门静脉血流量 (PVF)。

### 1.5 不良反应观察

观察两组患者治疗期间不良反应发生情况。

### 1.6 统计学方法

所有数据均采用 SPSS 19.0 统计学软件进行分析，计数资料用  $\bar{x} \pm s$  表示，两组间比较采用 *t* 检验，率的比较采用  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组显效 17 例，有效 7 例，总有效率为 75.00%；治疗组显效 20 例，有效 11 例，总有效率为 96.88%，两组总有效率比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表 1。

### 2.2 两组临床指标比较

治疗后，治疗组止血时间、住院时间和输血量均明显低于对照组，两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表 2。

### 2.3 两组肝纤维化指标和 PVF 比较

治疗后，两组 PCⅢ、LN、PVF 均显著性降低，同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )；且治疗组这些观察指标明显低于对照组，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	32	17	7	8	75.00
治疗	32	20	11	1	96.88*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组肝临床指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

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

组别	n/例	止血时间/h	住院时间/d	输血量/mL
对照	32	31.78 ± 5.76	8.72 ± 4.82	561.57 ± 56.19
治疗	32	18.54 ± 4.67*	5.34 ± 2.33*	291.32 ± 38.12*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 3 两组肝纤维化指标和 PVF 比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 32$ )

Table 3 Comparison on liver fibrosis and PVF between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 32$ )

组别	观察时间	PCⅢ/(ng·mL <sup>-1</sup> )	LN/(ng·mL <sup>-1</sup> )	PVF/(mL·min <sup>-1</sup> )
对照	治疗前	169.48 ± 42.95	199.52 ± 54.62	820.57 ± 119.82
	治疗后	109.54 ± 28.31*	91.58 ± 26.52*	647.32 ± 88.59*
治疗	治疗前	168.71 ± 43.27	201.46 ± 53.16	824.65 ± 121.59
	治疗后	82.86 ± 23.68* <sup>▲</sup>	64.18 ± 17.92* <sup>▲</sup>	521.47 ± 76.51* <sup>▲</sup>

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

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

## 2.4 两组不良反应比较

对照组发生心悸胸闷 3 例, 恶心呕吐 2 例, 低血糖 2 例, 头痛 2 例, 不良反应发生率为 28.13%; 治疗组发生心悸胸闷 1 例, 头痛 1 例, 不良反应发生率为 6.25%; 两组不良反应发生率比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

## 3 讨论

肝硬化是消化内科常见的一种慢性、不可逆性肝脏疾病, 其致病因素多样, 主要包括肝炎、酒精肝以及血吸虫等因素<sup>[7]</sup>。在我国肝炎后引起的肝硬化是最为常见的, 其次是酒精肝进展成肝硬化, 血吸虫性肝硬化最不常见。肝硬化的治疗临床上目前主要靠药物阻止患者的病情进展, 延缓各种并发症的发生<sup>[8]</sup>。肝硬化上消化道出血就是肝硬化中后期引起的严重并发症之一, 发病时可造成患者失血过多而休克死亡<sup>[9]</sup>。酚磺乙胺在临床上应用较为广泛, 可用于多种原因造成的出血情况, 其主要作用机制就是通过收缩出血部位的血管来降低其血管部位的通透性, 从而延缓血液流出; 另外酚磺乙胺还可以刺激血小板的聚集, 进而分泌大量的促凝血因子, 使出血部位血液快速凝固而止血<sup>[10]</sup>。奥曲肽是天然生长抑素的类似物, 具有生长抑素的多种药理作用, 同时其半衰期长、不易遭到体内酶类的攻击破坏而使得其具有高效、快速的治疗功效<sup>[11]</sup>。奥曲肽可以选择性地降低门静脉或肝脏中所通过的血流量, 依次降低门静脉的高压状态, 防止因静脉高压造成血管破裂而引发出血; 同时奥曲肽还可以抑制胃酸分泌、减少胃肠的频繁运动, 使得引起胃肠道出血的因素得以控制<sup>[12]</sup>。

本研究中, 对照组总有效率为 75.00%, 治疗组总有效率高达 96.88%, 说明酚磺乙胺联合奥曲肽治疗肝硬化上消化道出血能够显著增加奥曲肽单独治疗的止血效果, 两者之间存在药物协同作用。本研究还对两组患者的止血时间、住院时间以及输血量进行了对比研究, 结果发现治疗组各指标均要短于或少于对照组, 这也就体现了两种药物合用对于患者治疗效果的提升明显存有积极作用。本研究中对两组患者的肝纤维化指标和门静脉血流量进行了分析, 其中治疗组患者各指标与治疗前相比均明显降低, 而且降低后的水平与对照组患者相比依然存有显著性差异, 可以从侧面反映酚磺乙胺联合奥曲肽

治疗肝硬化上消化道出血能够显著改善患者肝脏纤维化, 同时降低患者门静脉压力。另外, 治疗组患者在治疗期间不良反应的发生率明显低于对照组患者, 这也就说明两者药物联用能显著降低各自的不良作用, 较单独采用酚磺乙胺注射液要高。

综上所述, 酚磺乙胺注射液联合醋酸奥曲肽注射液治疗肝硬化上消化道出血具有较好的临床疗效, 可改善肝纤维化, 缩短止血时间和住院时间, 减少输血量, 降低门静脉压力, 安全性较好, 具有一定的临床推广应用价值。

## 参考文献

- [1] 尚佳, 李威. 肝硬化并发症的诊断 [J]. 诊断学理论与实践, 2015, 14(4): 304-307.
- [2] 郭宗全, 李艳梅, 陈新华, 等. 上消化道出血的病因分析及对诊疗工作的启示 [J]. 现代消化及介入诊疗, 2016, 21(1): 87-89.
- [3] Garay R P, Chiavaroli C, Hannaert P. Therapeutic efficacy and mechanism of action of ethamsylate, a long-standing hemostatic agent [J]. *Am J Ther*, 2006, 13(3): 236-247.
- [4] 张洁. 奥曲肽不同给药的药理作用及治疗急性胰腺炎的临床观察 [J]. 中国医药指南, 2015, 13(36): 76-77.
- [5] 李建生, 张明礼. 2007 年美国肝硬化胃食管静脉曲张及出血的防治指南 [J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2008, 17(2): 85-92.
- [6] 《中华内科杂志》编委会, 《中华消化杂志》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]. 中华内科杂志, 2009, 48(10): 891-894.
- [7] 赵海洋. 肝硬化病因的概述 [J]. 健康导报: 医学版, 2015, 20(10): 295.
- [8] 刘斌, 方正亚, 孟冬梅, 等. 肝硬化并发症治疗及预防研究进展 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2016, 30(12): 1152-1155.
- [9] 刘秀莲, 尚炳英, 鞠秀华. 肝硬化上消化道出血反复发作诱因分析与预防 [J]. 齐鲁护理杂志, 2003, 9(2): 97-98.
- [10] Chamberlain G, Freeman R, Price F, et al. A comparative study of ethamsylate and mefenamic acid in dysfunctional uterine bleeding [J]. *Br J Obstet Gynaecol*, 1991, 98(7): 707-711.
- [11] 吴春松, 张玲, 周玮, 等. 奥曲肽治疗对食管胃底静脉曲张出血的肝静脉压力梯度及血流速度的影响观察 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2015, 50(4): 441-444.
- [12] 潘勤, 李定国, 杜学良, 等. 生长抑素及奥曲肽的肝细胞保护作用及其机制研究 [J]. 中国病理生理杂志, 2008, 24(4): 730-733.