

特利加压素联合奥美拉唑治疗肝硬化上消化道出血的临床研究

陶国运, 艾莉莎, 张 丽

平煤神马医疗集团总医院 感染科, 河南 平顶山 467099

摘要: **目的** 探讨注射用特利加压素联合注射用奥美拉唑治疗肝硬化上消化道出血的临床疗效。**方法** 选取 2015 年 3 月—2017 年 3 月在平煤神马医疗集团总医院进行治疗的肝硬化上消化道出血患者 82 例为研究对象, 根据用药的差别将入组者分为对照组和治疗组, 每组各 41 例。对照组静脉滴注注射用奥美拉唑钠, 40 mg 加入到 0.9%氯化钠溶液 100 mL 中, 2 次/d, 出血控制后再治疗 2 d。治疗组在对照组基础上静脉推注注射用特利加压素, 首次剂量为 2 mg, 注射时间 > 1 min, 维持剂量 1~2 mg/4 h, 持续 24~48 h, 直至出血控制, 然后再治疗 2 d。观察两组的临床疗效, 比较两组的生活质量量表 (QLQ-C30) 评分、血流动力学指标、血清学指标、止血时间、输血量、游离肝静脉压 (FHVP) 和肝静脉楔嵌压 (WHVP)。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为 80.49%、95.12%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组躯体、认知、角色、社会功能评分均明显升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些指标明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组门静脉血流、脾静脉血流、门静脉内径、脾静脉内径均明显降低, 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 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、皮质醇、胰高血糖素、一氧化氮 (NO) 水平均明显降低, 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 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组平均止血时间、平均输血量均少于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 FHVP、WHVP 均明显降低, 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** 注射用特利加压素联合注射用奥美拉唑治疗肝硬化上消化道出血具有较好的临床疗效, 可改善机体血流动力学指标, 降低血清 hs-CRP、皮质醇、胰高血糖素、NO 水平, 提高患者生活质量, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 注射用特利加压素; 注射用奥美拉唑钠; 肝硬化上消化道出血; 生活质量量表评分; 血流动力学; 血清学; 止血时间; 输血量; 游离肝静脉压; 肝静脉楔嵌压

中图分类号: R975 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2018)01-0143-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.01.032

Clinical study on terlipressin combined with omeprazole in treatment of liver cirrhosis with upper gastrointestinal bleeding

TAO Guo-yun, AI Li-sha, ZHANG Li

Department of Infectious Disease, Pingdingshan Shenma Medical Group General Hospital, Pingdingshan 467000, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of Terlipressin for injection combined with Omeprazole Sodium for injection in treatment of liver cirrhosis with upper gastrointestinal bleeding. **Methods** Patients (82 cases) with liver cirrhosis with upper gastrointestinal bleeding in Pingdingshan Shenma Medical Group General Hospital from March 2015 to March 2017 were enrolled in this study. According to the difference treatment plan, patients were divided into control and treatment groups, and each group had 41 cases. Patients in the control group were iv administered with Omeprazole Sodium for injection, 40 mg added into normal saline 100 mL, twice daily, retreatment of 2 d after bleeding control. Patients in the treatment group were iv administered with Terlipressin for injection on the basis of the control group, first dose of 2 mg, injection time > 1 min, maintenance dose of 1 — 2 mg/4 h, continuous treatment of 24 — 48 h, until bleeding control, then retreatment of 2 d. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and QLQ-C30 scores, hemodynamic indexes, serological indexes, hemostasis time, blood transfusion volume, free hepatic venous pressure (FHVP), and hepatic vein wedge pressure (WHVP) in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in

收稿日期: 2017-08-17

作者简介: 陶国运 (1966—), 男, 副主任医师, 本科, 研究方向为传染病。Tel: 13569566727 E-mail: taoguoyun@yeah.net

the control and treatment groups were 80.49% and 95.12%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the scores of body, cognition, role, and social function in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly higher than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, portal vein blood flow, splenic vein blood flow, portal vein diameter, and splenic vein diameter 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 ($P < 0.05$). After treatment, the levels of hs-CRP, cortisol, glucagon, and NO 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 ($P < 0.05$). After treatment, the average hemostasis time and average blood transfusion volume in the treatment group were significantly less than those in the control group, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, FHVP and WHVP 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** Terlipressin for injection combined with Omeprazole Sodium for injection has clinical curative effect in treatment of liver cirrhosis with upper gastrointestinal bleeding, can improve the hemodynamics indexes, reduce the levels of serum hs-CRP, cortisol, pancreatic glucagon, and NO, improve the quality of life, which has a certain clinical application value.

Key words: Terlipressin for injection; Omeprazole Sodium for injection; liver cirrhosis with upper gastrointestinal bleeding; QLQ-C30 score; hemodynamic indexes; serological indexes; hemostasis time; blood transfusion volume; FHVP; WHVP

上消化道出血是肝硬化常见的一种并发症，是因门静脉高压所致，病情十分凶险，一旦出血病死率可达 20%~40%，且在首次出血存活患者中再次出血率可达 50%~80%^[1]。虽然手术和消化内镜下止血可有效控制出血，但技术要求较高，在一些基层医院开展较少，因此临床多以药物治疗为主^[2]。奥美拉唑与胃壁细胞内 H^+-K^+-ATP 酶的不可逆性结合，使得胃壁细胞分泌胃酸受到抑制而发挥止血作用^[3]。特利加压素可有效收缩血管，减少肝静脉系统血流量，使得门静脉压力降低，起到止血作用^[4]。因此，本研究选取 2015 年 3 月—2017 年 3 月和平煤神马医疗集团总医院进行治疗的肝硬化上消化道出血患者 82 例为研究对象，采用注射用特利加压素联合注射用奥美拉唑钠进行治疗，取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 3 月—2017 年 3 月和平煤神马医疗集团总医院进行治疗的肝硬化上消化道出血患者 82 例为研究对象，其中男 43 例，女 39 例；年龄 30~65 岁，平均 (47.84 ± 1.62) 岁；病程 3~12 年，平均 (6.73 ± 1.25) 年。

纳入标准：(1) 均符合肝硬化上消化道出血的诊断标准^[5]；(2) 肝功能 Child 分级 A-B 级者；(3) 均取得知情同意者。

排除标准：(1) 伴有严重心、肾、脑功能不全

者；(2) 对本研究药物过敏者；(3) 近期使用过止血药物或内镜下止血等治疗者；(4) 伴有消化性溃疡、急性胃黏膜病变等疾病者；(5) 妊娠或哺乳期妇女；(6) 伴有肝癌、肝性脑病者；(7) 伴有全身严重感染、糖尿病、哮喘等疾病者；(8) 伴有自身免疫系统疾病者；(9) 未签署知情同意书者。

1.2 药物

注射用奥美拉唑钠由阿斯利康制药有限公司分包装，规格 40 mg/支，产品批号 150203、160914；注射用特利加压素由辉凌制药（中国）有限公司分包装，规格 1 mg/支，产品批号 150207、161005。

1.3 分组和治疗方法

根据用药的差别将入组者分为对照组和治疗组，每组各 41 例。对照组男 22 例，女 19 例；年龄 30~64 岁，平均 (47.78 ± 1.56) 岁；病程 3~12 年，平均 (6.79 ± 1.28) 年。治疗组男 21 例，女 20 例；年龄 30~65 岁，平均 (47.88 ± 1.65) 岁；病程 3~11 年，平均 (6.71 ± 1.22) 年。两组患者性别、年龄、病程等一般临床资料间比较没有明显差别，具有可比性。

所有患者均给予抗感染、补液、禁食水、保肝等常规处置。对照组静脉滴注注射用奥美拉唑钠，40 mg 加入到 0.9% 氯化钠溶液 100 mL 中，2 次/d，出血控制后再治疗 2 d。治疗组在对照组基础上静脉推注注射用特利加压素，首次剂量为 2 mg（生理盐

水稀释后缓慢静脉推注), 注射时间>1 min, 维持剂量 1~2 mg/4 h, 持续 24~48 h, 直至出血控制, 出血控制后仍继续治疗 2 d, 防止再出血。

1.4 临床疗效评价标准^[6]

显效: 用药 24 h 内未出现呕血、黑便, 生命体征恢复平稳, 粪便隐血实验阴性, 胃镜下未见出现迹象; 有效: 用药 24~72 h 内止血; 无效: 用药 72 h 后出血仍未控制。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 生活质量量表 (QLQ-C30) 评分 采用 QLQ-C30 评价患者功能领域生活质量。QLQ-C30 评价包括躯体、认知、情绪、角色、社会功能等功能领域评分, 满分 100 分, 得分越高表示生活质量越好^[7]。

1.5.2 血流动力学指标 使用彩超检查两组治疗前后门静脉血流量、脾静脉血流量、门静脉内径、脾静脉内径, 并进行比较。

1.5.3 血清学指标 采用酶联免疫吸附实验 (ELISA) 法检测超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 水平, 采用化学发光法测定皮质醇水平, 采用放射性免疫法测量胰高血糖素水平, 采用硝酸还原酶法测定一氧化氮 (NO) 水平。

1.5.4 止血时间和输血量 观察两组平均止血时间及平均输血量。

1.5.5 游离肝静脉压 (FHVP)、肝静脉楔嵌压 (WHVP) 以右侧颈内静脉为穿刺点, 将导管插入肝右静脉并连接测压装置, 带压力稳定后在静脉给药 30 min 内测定 FHVP、WHVP。

1.6 不良反应观察

观察治疗过程中可能出现的恶心呕吐、腹部痉挛、头痛、面色苍白、过敏等药物相关的不良反应发生情况。

1.7 统计学分析

统计学软件为 SPSS 18.0。对两组治疗前后平均止血时间、平均输血量、血流动力学指标、QLQ-C30 功能领域评分、血清学指标比较采用 *t* 检验, 治疗效果的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 16 例, 有效 17 例, 总有效率为 80.49%; 治疗组显效 25 例, 有效 14 例, 总有效率为 95.12%, 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 QLQ-C30 评分比较

治疗后, 两组患者躯体、认知、角色、社会功能评分均明显升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些指标明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

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	41	16	17	8	80.49
治疗	41	25	14	2	95.12*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 QLQ-C30 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 41$)

Table 2 Comparison on QLQ-C30 scores between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 41$)

组别	观察时间	躯体评分	认知评分	情绪评分	角色评分	社会功能评分
对照	治疗前	61.41 ± 7.46	61.77 ± 6.84	63.67 ± 8.51	60.38 ± 5.41	60.51 ± 7.56
	治疗后	77.48 ± 9.64*	75.93 ± 8.37*	73.48 ± 9.47*	74.73 ± 7.46*	71.26 ± 8.59*
治疗	治疗前	61.38 ± 7.42	61.73 ± 6.82	63.62 ± 8.57	60.35 ± 5.46	60.47 ± 7.52
	治疗后	84.65 ± 9.73*▲	86.27 ± 8.45*▲	84.39 ± 9.52*▲	82.63 ± 7.57*▲	82.63 ± 8.62*▲

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

2.3 两组血流动力学指标比较

治疗后, 两组门静脉血流、脾静脉血流、门静脉内径、脾静脉内径均明显降低, 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。

2.4 两组血清学指标比较

治疗后, 两组血清 hs-CRP、皮质醇、胰高血糖

素、NO 水平均明显降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P<0.05$); 且治疗组这些指标的下降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4。

2.5 两组平均止血时间和平均输血量比较

治疗后, 治疗组平均止血时间、平均输血量均少于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$), 见表5。

表3 两组血流动力学指标比较 ($\bar{x} \pm s, n=41$)

Table 3 Comparison on hemodynamic indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n=41$)

组别	观察时间	门静脉血流/(mL·min ⁻¹)	脾静脉血流/(mL·min ⁻¹)	门静脉内径/mm	脾静脉内径/mm
对照	治疗前	786.73±165.52	385.52±74.38	12.38±1.29	8.26±1.15
	治疗后	665.43±96.76*	287.72±57.87*	11.32±1.18*	7.48±1.07*
治疗	治疗前	786.62±165.47	385.47±74.34	12.35±1.27	8.23±1.12
	治疗后	547.74±96.52*▲	204.84±57.42*▲	10.23±1.14*▲	7.01±1.03*▲

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

表4 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s, n=41$)

Table 4 Comparison on serological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n=41$)

组别	观察时间	hs-CRP/(μg·L ⁻¹)	皮质醇/(μg·L ⁻¹)	胰高血糖素/(ng·L ⁻¹)	NO/(μmol·L ⁻¹)
对照	治疗前	16.86±2.49	358.71±11.46	216.42±16.45	117.87±14.39
	治疗后	11.27±0.63*	296.83±9.97*	176.48±11.63*	97.63±7.52*
治疗	治疗前	16.83±2.47	358.65±11.43	216.37±16.42	117.84±14.36
	治疗后	5.25±0.46*▲	275.46±9.84*▲	147.28±11.54*▲	84.25±7.47*▲

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

表5 两组平均止血时间和平均输血量比较 ($\bar{x} \pm s, n=41$)

Table 5 Comparison on mean hemostasis time and mean blood transfusion volume between two groups ($\bar{x} \pm s, n=41$)

组别	平均止血时间/h	平均输血量/mL
对照	28.76±4.32	526.63±34.45
治疗	20.37±4.25*	294.85±32.35*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

2.6 两组 FHVP 和 WHVP 比较

治疗后, 两组 FHVP、WHVP 均明显降低, 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6。

表6 两组 FHVP 和 WHVP 比较 ($\bar{x} \pm s, n=41$)

Table 6 Comparison on FHVP and WHVP between two groups ($\bar{x} \pm s, n=41$)

组别	观察时间	FHVP/mmHg	WHVP/mmHg
对照	治疗前	10.19±1.21	23.47±2.79
	治疗 30 min	8.94±1.08*	19.63±1.56*
治疗	治疗前	10.16±1.23	23.43±2.76
	治疗 30 min	7.12±1.05*▲	12.47±1.53*▲

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P<0.05$
(1 mmHg=133 Pa)

* $P<0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P<0.05$ vs control group after treatment (1 mmHg=133 Pa)

2.7 两组不良反应比较

两组患者在治疗期间均未发生恶心呕吐、腹部痉挛、头痛、面色苍白、过敏等药物相关不良反应。

3 讨论

肝硬化食管胃底静脉曲张极易发生破裂出血,出血量大,病情凶险,若得不到及时有效治疗极易引起低血容量性休克甚至死亡^[8]。临床对其治疗的方法包括手术、内镜、三腔二囊管和药物治疗,其中药物治疗发挥着重要作用。

奥美拉唑是临床常用的一种质子泵抑制剂,可通过与胃壁细胞内 H^+-K^+-ATP 酶的不可逆性结合,使得胃壁细胞分泌胃酸受到抑制,进而降低了胃酸对胃黏膜的腐蚀破坏,有利于胃黏膜血液循环改善,缓解血管痉挛,有利于恢复胃上皮细胞功能,此外胃内 pH 值大于 6.0 时有利于血小板聚集和抑制胃蛋白酶原的激活,从而抑制其多血凝块的分解,促进止血^[3]。特利加压素是一种人工合成的多肽,属于垂体后叶分泌激素类似物,进入机体后体内相关酶会切断其三甘氨酸基,从而缓慢释放出活性物质,引起血管平滑肌收缩,进而减少肝静脉系统血流量,使得门静脉压力降低,起到止血作用^[4]。因此本研究对肝硬化上消化道出血患者采用特利加压素联合奥美拉唑治,取得了满意效果。

hs-CRP 是肝脏合成的一种急性时向反应蛋白,是判断机体炎症反应的敏感指标^[9]。皮质醇可有效反映出机体的应激状态^[10]。胰高血糖素具有扩张血管、增加门静脉血流量等作用^[11-12]。NO 具有扩张血管和降低机体血管对缩血管物质的敏感性^[13]。本研究中,治疗后,两组患者血清 hs-CRP、皮质醇、胰高血糖素、NO 水平均降低,且治疗组降低更显著 ($P<0.05$)。说明特利加压素联合奥美拉唑可有效改善机体炎症反应和微循环。此外,治疗组总有效率为 95.12%,高于对照组的 80.49% ($P<0.05$)。治疗后,治疗组平均止血时间、平均输血量均明显优于对照组 ($P<0.05$)。治疗后,两组门静脉血流、脾静脉血流、门静脉内径、脾静脉内径均明显改善,且治疗组改善更显著 ($P<0.05$)。治疗后,两组 FHVP、WHVP 均明显降低,且治疗组降低更显著 ($P<0.05$)。治疗后,两组 QLQ-C30 功能领域评分均升高,且治疗组升高更显著 ($P<0.05$)。说明特利加压素联合奥美拉唑治疗肝硬化上消化道出血的效果显著。

综上所述,注射用特利加压素联合注射用奥美拉唑治疗肝硬化上消化道出血具有较好的临床疗效,可改善机体血流动力学指标,降低血清 hs-CRP、皮质醇、胰高血糖素、NO 水平,提高患者生活质量,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 黄建飞. 肝硬化合并上消化道出血的病因分析 [J]. 中国医药导刊, 2012, 14(52): 499-500.
- [2] 李敏然, 徐小元. 肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治研究 [J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(4): 247-249.
- [3] 陈立平. 奥美拉唑的药理作用及临床效果观察 [J]. 中国继续医学教育, 2016, 8(30): 147-148.
- [4] 戚虎昶, 凌 静, 卢芳芳. 特利加压素临床研究进展 [J]. 解放军药学报, 2012, 28(2): 169-172.
- [5] 中华医学会消化内镜学分会食管胃静脉曲张学组. 消化道静脉曲张及出血的内镜诊断和治疗规范试行方案 (2009 年) [J]. 中国继续医学教育, 2010, 2(6): 21-26.
- [6] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会消化病学分会, 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指南 [J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(2): 203-219.
- [7] 朱建军, 刘 英, 赵 桐, 等. EORTC QLQ-C30 量表在肝癌患者生活质量评价中的应用 [J]. 河北医药, 2014, 36(24): 3740-3742.
- [8] 陈 好, 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, 35(2): 278-283.
- [9] 谢复役, 成 军, 沈国柱, 等. 敏感特异的炎症标志物—C 反应蛋白在临床中的应用进展 [J]. 现代检验医学杂志, 2001, 16(2): 61-63.
- [10] 裴国花. 应激状态时血甲状腺激素和皮质醇的变化 [J]. 临床内科杂志, 2003, 20(5): 233-233.
- [11] 冷希圣, 黄萃庭, 杜如煜. 组织胺、去甲肾上腺素、多巴胺、胰高血糖素对肝脏血流动力学的影响 [J]. 北京大学学报: 医学版, 1982, 14(1): 1-6.
- [12] 梁丕霞, 杨昭徐. 上消化道出血患者血中胃泌素胰高血糖素生长抑素的变化 [J]. 新消化病学杂志, 1997, 5(3): 172-173.
- [13] 时代音, 董 蕾, 李 谦. 肝硬化患者门静脉血流动力学改变与血清 NO 相关性分析 [J]. 陕西医学杂志, 2011, 40(9): 1172-1174.