

裸花紫珠颗粒联合奥曲肽治疗肝硬化上消化道出血的临床研究

梁 毅¹, 林 诚², 钟文洲³

1. 琼海市人民医院 消化内科, 海南 琼海 571400

2. 海南省人民医院 消化内科, 海南 海口 570311

3. 海口市人民医院 消化内科, 海南 海口 570208

摘要: **目的** 探讨裸花紫珠颗粒联合奥曲肽治疗肝硬化上消化道出血的临床疗效。**方法** 选取 2018 年 3 月—2019 年 3 月在琼海市人民医院治疗的肝硬化上消化道出血患者 88 例, 根据用药的差别分为对照组 (44 例) 和治疗组 (44 例)。对照组患者静脉滴注醋酸奥曲肽注射液, 0.1 mg 加入生理盐水 250 mL, 1 次/d; 治疗组在对照组的基础上口服裸花紫珠颗粒, 3 g/次, 4 次/d。两组患者均经 4 d 治疗。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者门静脉血流、脾静脉血流、门静脉内径、脾静脉内径、止血时间、输血量、肝静脉游离压 (FHVP)、肝静脉楔入压 (WHVP), 及血清超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、血管紧张素 II (AT-II)、肾素活性 (PRA)、抗利尿激素 (ADL) 和一氧化氮 (NO) 水平。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组临床有效率分别为 81.82% 和 97.73%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。经治疗, 两组门静脉血流、脾静脉血流、门静脉内径及脾静脉内径均明显减小 ($P < 0.05$), 且治疗组明显小于对照组 ($P < 0.05$)。经治疗, 治疗组患者止血时间明显短于对照组 ($P < 0.05$), 且输血量明显小于对照组 ($P < 0.05$)。经治疗, 两组患者 FHVP、WHVP 均明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组患者降低更显著 ($P < 0.05$)。经治疗, 两组患者血清 hs-CRP、AT-II、NO、PRA、ADL 水平均明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组明显低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 裸花紫珠颗粒联合奥曲肽治疗肝硬化上消化道出血疗效好, 可改善机体血流动力学指标, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 裸花紫珠颗粒; 醋酸奥曲肽注射液; 肝硬化上消化道出血; 肝静脉游离压; 肝静脉楔入压; 血管紧张素 II; 肾素活性
中图分类号: R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2020)04-0756-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.04.033

Clinical study on Luohua Zizhu Granules combined with octreotide in treatment of upper gastrointestinal hemorrhage due to cirrhosis

LIANG Yi¹, LIN Cheng², ZHONG Wen-zhou³

1. Department of Gastroenterology, Qionghai People's Hospital, Qionghai 571400, China

2. Department of Gastroenterology, Hainan General Hospital, Haikou 570311, China

3. Department of Gastroenterology, Haikou People's Hospital, Haikou 570208, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of Luohua Zizhu Granules combined with octreotide in treatment of upper gastrointestinal hemorrhage due to cirrhosis. **Methods** Patients (88 cases) with upper gastrointestinal hemorrhage due to cirrhosis in Qionghai People's Hospital from March 2018 to March 2019 were divided into control (44 cases) and treatment (44 cases) groups based on different treatments. Patients in the control group were iv administered with Octreotide Acetate Injection, 0.1 mg added into normal saline 250 mL, once daily. Patients in the treatment group were po administered with Luohua Zizhu Granules on the basis of the control group, 3 g/time, four times daily. Patients in two groups were treated for 4 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the blood flow velocity of portal vein and splenic vein, diameter of portal vein and splenic vein, hemostasis time and blood transfusion volume, FHVP, WHV, and the serum level of hs-CRP, AT-II, NO, PRA, and ADL in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy and in the control and treatment groups was 81.82% and 97.73% respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the blood flow velocity of portal vein and splenic vein, diameter of portal vein, and splenic vein in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and these hemodynamic parameters in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the hemostasis

收稿日期: 2019-10-15

作者简介: 梁 毅, 研究方向为消化内科疾病。E-mail: 122770566@qq.com

time in the treatment group was significantly shorter than that in the control group ($P < 0.05$), and the blood transfusion volume was significantly less than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the FHVP and WHVP in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and which in the treatment group were significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum level of hs-CRP, AT-II, NO, PRA, and ADL in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and which in the treatment group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Luohua Zizhu Granules combined with octreotide in treatment of upper gastrointestinal hemorrhage due to cirrhosis has good clinical effect, can improve hemodynamic parameters, and has a certain clinical application value.

Key words: Luohua Zizhu Granules; Octreotide Acetate Injection; upper gastrointestinal hemorrhage due to cirrhosis; FHVP; WHVP; AT-II; PRA

肝硬化上消化道出血是临床常见的一种危急重症,具有起病急、病情凶险、进展迅速等特点,是因肝硬化所致门静脉高压,致使食管胃底静脉扩张破裂出血,其一旦出血病死率为20%~40%,且在首次出血存活的患者中再出血率能达50%~80%^[1]。对于止血消化内镜下及手术效果良好且技术要求较高,基层医院开展较少,仍以药物治疗为主^[2]。奥曲肽为人工合成的八肽类人生长抑素类似物,可引起血管平滑肌收缩,使肝静脉系统血流量减少,促使门静脉压力下降,起到止血效果^[3]。裸花紫珠颗粒具有消炎、解毒、收敛、止血的功效^[4]。因此,本研究对肝硬化上消化道出血患者采用裸花紫珠颗粒联合奥曲肽进行治疗,取得了满意的效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2018年3月—2019年3月在琼海市人民医院进行治疗的88例肝硬化上消化道出血患者为研究对象,均符合肝硬化上消化道出血诊断标准^[5]。男46例,女42例;年龄30~76岁,平均(49.35±1.63)岁;病程1~8年,平均(4.25±0.37)年。

排除标准:(1)非肝硬化所致上消化道出血者;(2)伴有严重肝肾功能不全者;(3)对药物成分过敏者;(4)近期经过其他方案治疗过者;(5)伴有肝癌、肝性脑病者;(6)妊娠及哺乳期女性;(7)伴有精神疾病者;(8)未取得知情同意者。

1.2 药物

醋酸奥曲肽注射液由瑞士诺华制药有限公司生产,规格1 mL:0.1 mg,产品批号180209;裸花紫珠颗粒由江西普正制药有限公司生产,规格3 g/袋,产品批号180107。

1.3 分组和治疗方法

根据用药的差别分为对照组(44例)和治疗组(44例),其中对照组男24例,女20例;年龄30~75岁,平均年龄(49.12±1.47)岁;病程1~8年,

平均病程(4.04±0.15)年。治疗组男22例,女22例;年龄30~76岁,平均年龄(49.58±1.72)岁;病程1~8年,平均病程(4.46±0.53)年。两组患者一般资料间比较差异无统计学意义,具有可比性。

入组者均给予禁食水、护肝、抗炎、补液、输血及对症治疗。对照组静脉滴注醋酸奥曲肽注射液,0.1 mg加入生理盐水250 mL,1次/d;治疗组在对照组基础上口服裸花紫珠颗粒,3 g/次,4次/d。两组患者均经4 d治疗。

1.4 疗效评价标准^[6]

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。

有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

采用ELISA法检测两组超敏C反应蛋白(hs-CRP)、血管紧张素II(AT-II)、肾素活性(PRA)、抗利尿激素(ADL)水平,硝酸还原酶法测定一氧化氮(NO)水平,试剂盒均购于北京晶美生物工程有限公司,所有操作均严格按照说明书进行。使用彩超测量两组门静脉血流、脾静脉血流、门静脉内径及脾静脉内径。比较两组止血时间和输血量。比较两组肝静脉游离压(FHVP)、肝静脉楔入压(WHVP):患者仰卧,头偏左侧,右侧颈内静脉为穿刺点,导管插入肝右静脉,插入多功能导管,稳定后于静脉给药30 min内测定FHVP、WHVP。

1.6 不良反应观察

对低血糖、头晕、恶心呕吐等不良反应进行比较。

1.7 统计学分析

采用SPSS 19.0软件分析数据,两组血流动力

学指标, 止血时间和输血量, FHVP、WHVP, 血清 hs-CRP、AT-II、NO、PRA、ADL 表达水平的比较采用 t 检验, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 有效率的比较采用 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 21 例, 有效 15 例, 无效 8 例, 总有效率为 81.82%; 治疗组显效 32 例, 有效 11 例, 无效 1 例, 总有效率为 97.73%, 两组比

较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组血流动力学指标比较

经治疗, 两组门静脉血流、脾静脉血流、门静脉内径及脾静脉内径均明显减小 ($P < 0.05$), 且治疗组的血流和内径明显小于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血清学指标对比

经治疗, 两组患者血清 hs-CRP、AT-II、NO、PRA、ADL 水平均明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组明显低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

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	44	21	15	8	81.82
治疗	44	32	11	1	97.73*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组血流动力学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	门静脉血流/(mg·min ⁻¹)	脾静脉血流/(mg·min ⁻¹)	门静脉内径/mm	脾静脉内径/mm
对照	44	治疗前	793.52 ± 123.43	389.678 ± 62.43	13.85 ± 1.42	9.79 ± 0.38
		治疗后	675.64 ± 73.52*	271.23 ± 32.62*	12.54 ± 0.71*	8.27 ± 0.25*
治疗	44	治疗前	793.46 ± 123.32	389.63 ± 62.47	13.82 ± 1.47	9.75 ± 0.37
		治疗后	534.53 ± 72.37*▲	206.56 ± 31.27*▲	10.07 ± 0.62*▲	7.02 ± 0.12*▲

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 3 两组血清学指标对比 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	hs-CRP/(μg·L ⁻¹)	AT-II/(pg·mL ⁻¹)	NO/(μmol·L ⁻¹)	PRA/(ng·mL ⁻¹)	ADL/(ng·L ⁻¹)
对照	44	治疗前	15.96 ± 1.57	5.78 ± 0.56	116.69 ± 13.42	3.96 ± 0.78	387.61 ± 35.42
		治疗后	10.25 ± 0.38*	4.72 ± 0.31*	96.57 ± 7.58*	2.86 ± 0.17*	286.58 ± 31.95*
治疗	44	治疗前	15.92 ± 1.54	5.76 ± 0.58	116.65 ± 13.36	3.93 ± 0.74	387.54 ± 35.47
		治疗后	5.13 ± 0.24*▲	3.12 ± 0.27*▲	82.45 ± 7.42*▲	2.12 ± 0.13*▲	254.35 ± 31.82*▲

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 两组止血时间和输血量比较

经治疗, 治疗组止血时间短于对照组 ($P < 0.05$), 且输血量小于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组 FHVP、WHV 比较

经治疗后, 两组患者 FHVP、WHVP 均明显降低 ($P < 0.05$), 且以治疗组 FHVP、WHVP 降低更显著 ($P < 0.05$), 见表 5。

2.6 两组不良反应比较

两组患者在治疗期间均无明显的药物相关不良

反应发生。

表 4 两组止血时间和输血量比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on hemostasis time and blood transfusion volume between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	平均止血时间/h	平均输血量/mL
对照	44	29.56 ± 4.72	529.47 ± 29.47
治疗	44	20.43 ± 4.53*	297.68 ± 28.56*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表5 两组 FHVP 和 WHV 比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 44$)Table 5 Comparison on FHVP and WHV between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 44$)

组别	观察时间	FHVP/mmHg	WHVP/mmHg
对照	治疗前	10.23±1.16	23.68±6.45
	治疗后	8.74±0.32*	18.74±2.43*
治疗	治疗前	10.21±1.14	23.64±6.42
	治疗后	7.02±0.27* [▲]	12.35±2.32* [▲]

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)

3 讨论

肝硬化上消化道出血是肝硬化产生的严重并发症, 由于肝功能受损, 造成凝血功能障碍, 出血量巨大, 止血困难, 大多病情十分危急, 致死率高。肝硬化上消化道出血发病机制复杂, 多数学者认为该病发生的主要原因是肝硬化后, 患者肝脏的正常结构发生变化, 门静脉压力升高, 从而造成食管胃静脉曲张破裂, 最终引起上消化道出血; 其次是肝硬化后, 容易产生肝源性消化溃疡和门静脉高压性胃病。因此治疗该病的主要手段是降低门静脉血压、迅速止血以及控制胃酸分泌或者手术治疗。治疗中最重要步骤的是止血, 只有及时止血才能迅速控制病情, 为接下来的治疗提供保证。奥曲肽为人工合成的八肽类人生长抑素类似物, 可引起血管平滑肌收缩, 可降低肝脏、门静脉中通过的血流量, 促使门静脉压力下降, 防止出血, 并可抑制胃酸分泌及胃肠蠕动, 减少出血程度^[3]。裸花紫珠颗粒的主要组分为裸花紫珠, 具有消炎、解毒、收敛、止血的功效^[4]。因此, 本研究采用裸花紫珠颗粒联合醋酸奥曲肽注射液进行治疗, 取得了满意效果。

hs-CRP 是反映机体炎症反应的一个重要急性时相反应蛋白^[7]。NO 为扩血管因子, 具有舒张血管的作用^[8]。当机体发生上消化道出血后, 机体内循环血量就会减少, 进而刺激 PAR 合成及分泌, 并作用在血管紧张素原, 促进其向 AT-I 转化, 并在 ACE 作用下转化成 AT-II, AT-II 不仅可以促进血管收缩、确保循环血压, 还可促进 ADL 增加, 导致水钠潴留、增加循环血量^[9]。本研究中, 经治疗治疗组血清 hs-CRP、AT-II、NO、PRA、ADL 表达均明显低

于对照组 ($P < 0.05$), 说明肝硬化上消化道出血采用裸花紫珠颗粒联合醋酸奥曲肽注射液治疗可有效降低机体炎症反应, 改善机体血管活性分子含量。此外, 经治疗, 对照组有效率为 81.82%, 明显低于治疗组的 97.73%。经治疗, 治疗组门静脉血流、脾静脉血流、门静脉内径及脾静脉内径均低于对照组 ($P < 0.05$)。经治疗, 治疗组在止血时间和输血量上均低于对照组 ($P < 0.05$)。经治疗, 治疗组 FHVP、WHVP 均低于对照组 ($P < 0.05$)。说明肝硬化上消化道出血采用裸花紫珠颗粒联合醋酸奥曲肽注射液治疗效果显著。

综上所述, 裸花紫珠颗粒联合醋酸奥曲肽注射液治疗肝硬化上消化道出血疗效好, 可改善机体血流动力学指标, 降低机体 hs-CRP、AT-II、NO、PRA、ADL 表达, 有着良好临床应用价值。

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] 朱长清, 董胜翔, 茅益民, 等. 奥曲肽治疗肝硬化门静脉高压食管胃底静脉曲张急性出血的多中心对照研究 [J]. 世界华人消化杂志, 2005, 13(21): 2570-2573.
- [4] 詹绍江, 李 晟, 张 炜, 等. 艾司奥美拉唑联合裸花紫珠颗粒在上消化道出血患者之应用与临床药学研究 [J]. 海峡药学, 2017, 29(3): 110-113.
- [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.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 张永宏, 周 力, 周 石. 肝硬变患者 TIPS 术后血浆内皮素、肾素活性、血管紧张素 II 水平的变化 [J]. 中国免疫学杂志, 2002, 18(9): 658-660.