

奥曲肽联合普萘洛尔治疗肝硬化食管胃底静脉曲张破裂后出血的临床分析

贺永锋, 杨小翠*, 张健涛, 郭联斌, 马卫平, 殷鹏飞, 陈先社, 郭文伟

安康市中心医院消化内科, 陕西 安康 725000

摘要: **目的** 探讨奥曲肽联合普萘洛尔治疗肝硬化食管胃底静脉曲张破裂后出血的临床效果。**方法** 选择2010年1月—2014年5月在安康市中心医院诊治的肝硬化食管胃底静脉曲张破裂后出血患者200例, 根据随机数字表法分为治疗组和对照组各100例。对照组口服普萘洛尔治疗, 治疗组在对照组治疗的基础上给予奥曲肽注射液治疗, 治疗观察周期为7 d。观察两组的止血时间和输血量, 监测丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(AST)的变化。治疗结束后随访1年, 比较患者的中位生存时间和1年生存率。**结果** 治疗组的止血时间与输血量分别为 (21.56 ± 3.12) h和 (243.59 ± 45.33) mL, 明显少于对照组的 (80.24 ± 5.33) h和 (529.45 ± 92.45) mL ($P < 0.05$)。两组治疗后血清ALT与AST水平都明显降低($P < 0.05$), 同时治疗后治疗组的ALT与AST水平也明显低于对照组($P < 0.05$)。随访至2015年5月, 治疗组的中位生存时间与1年生存率分别为 (47.44 ± 6.44) 个月与97.0%, 而对照组分别为 (34.98 ± 5.29) 个月与89.0%, 治疗组比对照组要更优($P < 0.05$)。**结论** 奥曲肽联合普萘洛尔治疗肝硬化食管胃底静脉曲张破裂后出血能发挥更好的止血效果, 可促进肝功能的恢复, 延长患者的生存时间, 有很好的应用价值。

关键词: 奥曲肽; 普萘洛尔; 肝硬化; 食管胃底静脉曲张破裂后出血

中图分类号: R975 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2016)02-0274-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2016.02.025

Clinical effects of octreotide and propranolol for treating cirrhosis combined esophageal varices bleeding

HE Yong-feng, YANG Xiao-cui, ZHANG Jian-tao, GUO Lian-bin, MA Wei-ping, YIN Peng-fei,
CHEN Xian-she, GUO Wen-wei

Department of gastroenterology, Ankang City Central Hospital, Ankang 725000, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effects of octreotide and propranolol for treating cirrhosis combined esophageal varices bleeding. **Methods** From January 2010 to May 2014, 200 cases of cirrhosis combined esophageal varices bleeding in Ankang City Central Hospital were selected, according to the random number table were equally divided into treatment group and control group, the patients in control group were given the oral propranolol therapy, and the patients in treatment group received octreotide and propranolol treatment on the basis of the control group, the treatment observation period was 7 d. **Results** The bleeding time and blood transfusion volume in the treatment group were (21.56 ± 3.12) h and (243.59 ± 45.33) mL that were significantly less than the control group of (80.24 ± 5.33) h and (529.45 ± 92.45) mL ($P < 0.05$). After treatment, the concentration of serum alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase was significantly lower ($P < 0.05$), while the concentration of alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase in the treatment group after treatment was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). Followed-up to May 2015, the median survival time and 1-year survival rates in the treatment group were (47.44 ± 6.44) months and 97.0%, while those in the control group were (34.98 ± 5.29) months and 89.0%, and those in the treatment group were better than control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The octreotide and propranolol for treating cirrhosis combined esophageal varices bleeding have better hemostatic effect, and they can promote the recovery of liver function and prolong survival time of patients, which has a good application value.

Keywords: octreotide; propranolol; cirrhosis; after bleeding esophageal varices

收稿日期: 2015-09-24

作者简介: 贺永锋(1977—), 男, 硕士研究生学历, 主治医师, 研究方向为消化系统疾病内镜及临床诊治。

Tel: 15891456777 E-mail: heyongfeng_6777@163.com

*通信作者: 杨小翠(1963—), 女, 本科学历, 主任医师, 国务院特殊津贴专家, 研究方向为消化系统疾病内镜及临床诊治。

Tel: 15909155016 E-mail: yangxiaocui_5016@163.com

肝硬化是临床常见进展性、慢性、弥漫性肝脏疾病,通常由多种病因引起。肝硬化往往会引起多种并发症,食管胃底静脉曲张破裂后出血是肝硬化的常见并发症之一,它可危及患者生命,是肝硬化生存率低和引起死亡的关键因素^[1-2]。肝硬化的始动因素为门静脉血流阻力升高,随即血流量增加,维持和加重了门静脉高压^[3]。现今临床上用于缓解肝硬化食管胃底静脉曲张破裂后出血的治疗方式很多,如内镜下治疗、药物治疗、外科分流手术、介入治疗等,其中药物治疗简便,当前应用也比较多^[4]。普萘洛尔为临床上治疗肝硬化的一线药物,具有降低门静脉压力、预防静脉曲张出血的作用。但是有研究认为,在收缩血管的同时,普萘洛尔也增加了门静脉侧支循环阻力,可抵消门静脉血流量降低的效果^[5-6]。奥曲肽是一种人工合成的生长抑素类药物,奥曲肽可直接作用于血管平滑肌,降低门静脉压力,减少内脏血管床血量;也可通过抑制胰高血糖素、胃泌素的分泌,间接作用于内脏血管,减

少门静脉血流量^[7-8]。本研究具体探讨了奥曲肽联合普萘洛尔治疗肝硬化食管胃底静脉曲张破裂后出血的临床效果,为临床推广应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2010年1月—2014年5月安康市中心医院诊治的肝硬化食管胃底静脉曲张破裂后出血患者200例,纳入标准:符合肝硬化食管胃底静脉曲张破裂后出血的诊断标准,并经CT和胃镜证实,食管和(或)胃静脉曲张程度均为中度以上;入院前24 h内未使用血管活性药物;治疗期间无死亡情况发生;年龄18~65岁,男女均可,适合药物治疗;知情同意本研究且得到医院伦理委员会的批准。排除标准:其他原因引起的出血;肝功能衰竭、肝昏迷者;有严重心、肺、肾功能不全者;合并肝癌、肝性脑病等并发症及严重肝衰竭。将所有患者随机分为治疗组 and 对照组,各100例,两组性别、年龄、肝功能分级等一般资料比较无统计学差异。见表1。

表1 两组基础资料比较

Table 1 Comparison on basic data between two groups

组别	性别		年龄/岁	肝功能			病因			腹水情况	
	男	女		A级	B级	C级	肝炎	酒精	自身免疫性肝病	有	无
对照	50	50	45.44±2.13	49	35	16	40	45	15	50	50
治疗	52	48	45.98±2.34	47	37	16	39	43	18	52	48

1.2 治疗方法

对照组口服普萘洛尔(天津力生制药股份有限公司,规格10 mg)治疗,剂量为10 mg/次,每日3次。治疗组在对照组治疗的基础上注射奥曲肽注射液(瑞士Novanis制药有限公司,规格1 mL:0.1 mg)治疗,开始剂量为0.1 mg静推(给药时间1 min),继以25 μg泵入,每日1次。两组治疗时间为7 d。

同时两组患者均常规输注保肝、抑酸、营养等药物治疗,有腹水者口服利尿剂。

1.3 观察指标

止血效果:观察与记录两组患者的止血时间与输血量。

肝功能判定:全部病例都在治疗前与治疗后检测丙氨酸氨基转移酶(ALT)与天门冬氨酸氨基转移酶(AST)水平,采集患者的空腹静脉血,低温离心后分离血清,选择全自动生化分析仪进行测定。

生存情况:所有患者随访2015年5月,观察并计算两组的中位生存时间,同时对1年生存率进行判定。

1.4 统计方法

应用SPSS 14.0软件进行数据分析,计数数据选择百分比表示,采用卡方检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验。

2 结果

2.1 止血效果

经过观察,治疗组的止血时间与输血量分别为(21.56±3.12) h和(243.59±45.33) mL,都明显少于对照组的(80.24±5.33) h和(529.45±92.45) mL ($P<0.05$)。见表2。

2.2 肝功能状况比较

与治疗前比较,两组治疗后血清ALT与AST水平都明显降低($P<0.05$),同时治疗后治疗组的ALT与AST也明显低于对照组($P<0.05$)。见表3。

表2 两组止血效果比较 ($\bar{x} \pm s, n=100$)Table 2 Comparison on hemostasis effects between two groups ($\bar{x} \pm s, n=100$)

组别	止血时间/h	输血量/mL
对照	40.24±5.33	529.45±92.45
治疗	21.56±3.12*	243.59±45.33*

与对照组比较: * $P<0.05$ * $P<0.05$ vs control group表3 两组治疗前后血清 ALT 与 AST 水平的比较 ($\bar{x} \pm s, n=100$)Table 3 Comparison on ALT and AST before and after treatment between two groups ($\bar{x} \pm s, n=100$)

组别	阶段	ALT/(U·L ⁻¹)	AST/(U·L ⁻¹)
对照	治疗前	123.99±13.12	97.56±10.56
	治疗后	57.98±13.12 [△]	67.32±11.18 [△]
治疗	治疗前	119.87±12.11	97.11±10.91
	治疗后	35.21±12.09 ^{△*}	38.13±11.32 ^{△*}

与本组治疗前比较: [△] $P<0.05$; 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 生存情况比较

随访至 2015 年 5 月, 治疗组的中位生存时间与 1 年生存率分别为 (47.44±6.44) 个月与 97.0%, 而对照组分别为 (34.98±5.29) 个月与 89.0%, 治疗组比对照组要更优 ($P<0.05$)。见表 4。

表4 两组生存情况比较($\bar{x} \pm s, n=100$)Table 4 Comparison on living conditions between two groups ($\bar{x} \pm s, n=100$)

组别	中位生存时间/月	1 年生存率/%
对照	34.98±5.29	89.0
治疗	47.44±6.44*	97.0*

与对照组比较: * $P<0.05$ * $P<0.05$ vs control group

3 讨论

肝硬化是临床上比较危重的疾病, 而在失代偿时期通常会合并门静脉高压, 患者容易出现腹水、脾大等症状; 而当胃底与食管静脉出现曲张易发生破裂, 引发上消化道出血^[9]。食管静脉曲张破裂出血是最严重威胁生命安全的上消化道出血形式之一, 合理使用止血药物对于提高治疗食管胃底静脉曲张出血的成功率与改善预后非常重要^[10]。

现代研究认为肝内阻力增加是肝硬化门静脉高

压症的始动因素, 导致经门静脉回流入肝的血流受阻, 使得全身的扩血管物质也代偿性增加, 导致外周血管扩张, 体循环外周阻力降低, 维持和加重了门静脉高压^[11]。非选择性 β 受体阻滞剂作用于心脏的 β_1 受体, 可使心率减慢, 相应的门静脉血流量减少; 其也可作用于 β_2 受体, 可使内脏血管收缩, 进一步降低门静脉血流^[12]。普萘洛尔是一种非选择性 β_1 与 β_2 的肾上腺素受体阻滞剂, 不过其在收缩内脏血管的同时可能也增加了门静脉侧枝循环的阻力, 导致部分患者治疗无效。奥曲肽是一种内源性生长抑素类似物, 其半衰期比较长, 起效非常快, 与生长抑素有相似的药理活性。有研究显示奥曲肽可以抑制肝癌细胞的增殖, 降低转化生长因子 β (TGF- β) 表达水平, 不仅抑制 ET-1 诱导的 HSC 收缩, 又能促进已经活化的 HSC 凋亡^[13]。本研究显示治疗组的止血时间与输血量分别为 (21.56±3.12) h 和 (243.59±45.33) mL, 都明显少于对照组的 (40.24±5.33) h 和 (529.45±92.45) mL ($P<0.05$), 表明奥曲肽的应用能增强止血效果。

肝硬化能导致肝功能障碍, 降低消化道黏膜的防御功能, 进而产生消化道黏膜溃疡和糜烂, 进而形成食管胃底静脉曲张破裂后出血^[14]。普萘洛尔能降低门静脉的压力, 达到防止静脉曲张出血的目的^[15]。而奥曲肽具有抗氧化、抗细胞增殖和细胞保护的作用, 并可抑制内源性抗氧化物质的清除。有研究显示奥曲肽与普萘洛尔联合用药, 不仅能预防出血还能治疗出血, 快速缓解患者的症状^[16-17]。本研究显示两组治疗后血清 ALT 与 AST 都明显降低 ($P<0.05$), 同时治疗后治疗组的 ALT 与 AST 也明显少于对照组 ($P<0.05$), 表明奥曲肽的应用能促进肝功能的恢复。相关研究也表明血管生成是门静脉高压侧支循环形成和内脏高动力循环综合征的病理生理学机制的一个重要因素, 奥曲肽已被证实是强效的血管内皮生成因子抑制剂, 特别是在肝硬化门脉高压早期, 但随着肝硬化进展其治疗作用可逐渐减弱^[18]。

奥曲肽和普萘洛尔在临床上的应用都有一定的不良反应, 比如奥曲肽可引起水钠潴留而导致腹水, 而与普萘洛尔联用后则无明显副作用情况出现。而应用扩血管药物后, 腹水患者可增加内源性血管活性药物作用, 从而加重水钠潴留、降低肾小管滤过率^[19]。本研究显示治疗组的中位生存时间与 1 年生存率分别为 (47.44±6.44) 个月与 97.5%, 而对照

组分别为(34.98±5.29)个月与88.9%,治疗组比对照组要更优($P<0.05$),表明奥曲肽的应用能减少不良反应的发生,延长患者的生存时间。

总之,奥曲肽联合普萘洛治疗肝硬化食管胃底静脉曲张破裂后出血能发挥更好的止血效果,可促进肝功能的恢复,延长患者的生存时间,有很好的应用价值。

参考文献

- [1] 杨保元,林艾花,付玲,等. 汉防己甲素及普萘洛尔对肝硬化门静脉高压症患者血中一氧化氮的影响[J]. 中国药物与临床, 2014, 14(4): 526-527.
- [2] Aoki T, Nakajima T, Saito Y, *et al.* Assessment of the validity of the clinical pathway for colon endoscopic sub-mucosal dissection [J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(3): 3721-3726.
- [3] 余小杰,吴云,肖丽娜,等. 肝硬化上消化道出血医院感染患者预防性应用抗菌药物的观察[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(9): 2064-2066.
- [4] Kim Y J, Park D K. Management of complications following endoscopic submucosal dissection for gastric cancer [J]. *World J Gastrointest Endosc*, 2011, 3(12): 67-70.
- [5] 孟颖,王启之,燕善军,等. 血清视黄醇结合蛋白测定在上消化道出血中的意义[J]. 中华全科医学, 2012, 10(8): 1204-1205.
- [6] Charatcharoenwitthaya P, Pausawasdi N, Laosanguaneak N, *et al.* Characteristics and outcomes of acute upper gastrointestinal bleeding after therapeutic endoscopy in the elderly [J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(32): 3724-3732.
- [7] 匡大鹏. 奥曲肽联合普萘洛尔治疗肝硬化上消化道出血及其对血流动力学的影响[J]. 山东医药, 2011, 51(44): 96-97.
- [8] Uraoka T, Saito Y, Yahagi N. What age the latest developments in colorectal endoscopic submucosal dissection [J]. *World J Gastrointest Endosc*, 2012, 4(8): 296-300.
- [9] 陈向荣. 奥曲肽、普萘洛尔转型过渡使用预防肝硬化食管胃静脉曲张早期再出血的疗效观察[J]. 肝脏, 2013, 18(2): 92-93.
- [10] 陈霞,鲁翠梅. 肝硬化合并上消化道出血的临床分析[J]. 中国医药指南, 2013, 21(13): 586-587.
- [11] Chug D K. Current status of colorectal endoscopic submucosal dissection in Korea [J]. *Clin Endosc*, 2012, 45(12): 288-289.
- [12] Tomizawa M, Shinozaki F, Hasegawa R, *et al.* Reduced hemoglobin and increased C-reactive protein are associated with upper gastroin-testinal bleeding [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(05): 1311-1317.
- [13] 黄小娟. 奥曲肽联合凝血酶治疗肝硬化合并上消化道出血的疗效观察[J]. 中国现代药物应用, 2014, 8(12): 100-101.
- [14] 韩宝娟. 醋酸奥曲肽联合泮托拉唑治疗肝硬化合并上消化道出血临床分析[J]. 山西医药杂志, 2011, 37(4): 371-372.
- [15] Albiger N M, Ceccato F, Zilio M, *et al.* An analysis of different therapeutic options in patients with Cushing's syndrome due to bilateral macronodular adrenal hyperplasia: a single-centre experience [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2015, 82(6): 808-815.
- [16] 于海侠. 奥曲肽、垂体后叶素治疗肝硬化上消化道出血疗效对比[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2015, 3(22): 52-53.
- [17] 漆必波. 硝苯地平联合普萘洛尔治疗中重型高血压 64 例[J]. 中国实用医刊, 2015, 42(1): 101-102.
- [18] Koppo K, Larrouy D, Marques M A, *et al.* Lipid mobilization in subcutaneous adipose tissue during exercise in lean and obese humans. Roles of insulin and natriuretic peptides [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2010, 299(2): 258-265.
- [19] 何毅,董卫国. 奥曲肽联合普萘洛尔治疗肝硬化上消化道出血疗效的 meta 分析[J]. 职业与健康, 2015, 31(3): 332-335.