

doi:10.3969/j.issn.1003-6350.2013.05.0281

•论著•

生长抑素治疗 肝硬化急性食管静脉曲张破裂出血疗效及影响因素研究

王登峰¹, 李昌²(湖北省中山医院药学部¹、心血管内科², 湖北 武汉 430033)

【摘要】目的 观察生长抑素治疗肝硬化急性食管静脉曲张破裂出血的疗效, 分析相关因素对疗效的影响。**方法** 选取我院 73 例急性食管胃静脉破裂的肝硬化患者为研究对象, 观察生长抑素等内科治疗的临床疗效, 根据止血成功与否分为成功组和失败组, 比较两组患者临床因素的差异, 将有意义的单因素进行 Logistic 多因素回归分析, 研究止血失败的影响因素。**结果** 止血成功 48 例, 失败 25 例, 成功率为 65.8%。比较两组患者的各项临床指标, 差异具有统计学意义的单因素分别为出血程度、Child-pugh 分级、PWD、SVD、PT 和 PTA ($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析发现, 出血程度、Child-pugh 分级、PWD、SVD 是影响止血效果的独立影响因素($P<0.05$)。**结论** 出血严重程度和 Child-pugh 分级是生长抑素治疗成功与否的主要影响因素, 降低 PWD 和 SVD 扩张程度对提高止血效果有一定的帮助。

【关键词】 生长抑素; 肝硬化; 食管静脉曲张出血**【中图分类号】** R575.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2013)05—0656—03

Clinical effect of somatostatin for treating hepatic cirrhotic patients with esophageal variceal bleeding and the influence factors. WANG Deng-feng¹, LI Chang². Department of Pharmacy¹, Cardiovascular Department², Zhongshan Hospital of Hubei Province, Wuhan 430033, Hubei, CHINA

【Abstract】 Objective To observe the clinical effect of somatostatin in the treatment of hepatic cirrhosis with acute esophageal variceal bleeding, and to study the factors that influence the treatment outcome. **Methods** Seventy-three patients who had hepatic cirrhosis with acute esophageal variceal bleeding were enrolled in this study. All the patients received somatostatin treatment. Based on the cure effect, the patients were divided into two groups: the success group and failure group. Comparison was made between the two groups to find single factors of significance. Multivariate logistic regression was then performed to analyze the factors that influence the treatment outcome. **Results** Forty-eight patients stopped bleeding and 25 patients failed in hemostasis, with the effective rate of 65.8%. Single factors such as amount of bleeding, Child-pugh grade, prothrombin active (PTA), the inner-diameter of the portal vein and splenic vein (PWD, SVD) showed statistically significant difference between two groups. Multivariate logistic regression showed that amount of bleeding, Child-pugh grade, PWD and SVD were independent factors that influence the treatment outcome. **Conclusion** The amount of bleeding, Child-pugh grade are the main factors that influence the treatment outcome of somatostatin. Lowering expansion degree of PWD and SVD could help improve the cure effect.

【Key words】 Somatostatin; Hepatic cirrhosis; Esophageal variceal bleeding

食管静脉曲张破裂出血是临床急重症, 是肝硬化患者失代偿期主要死亡原因之一。以往采用垂体后叶素治疗, 由于副作用较大而影响其使用。有研究证实生长抑素、奥曲肽能显著降低门脉压力且不影响全身重要器官的血流灌注, 在急诊保守治疗中具有一定的疗效^[1]。但是部分急性食管静脉曲张破裂出血的患者经生长抑素等内科综合治疗后并未达到预期止血的效果, 本研究采用 Logistic 回归模型对这类止血失败的病例进行分析, 希望找出制约抢救效果的主要影响因素, 为临床预测疾病的转归, 合理选择治疗方

案提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取我院 2010 年 1 月至 2012 年 8 月因肝硬化食管静脉曲张破裂出血急诊治疗的患者为研究对象, 共 73 例患者入选, 其中男性 52 例, 女性 21 例, 平均(51.1±15.2)岁。静脉曲张依据中华医学会消化内镜学分会 2003 年制定的标准^[2], 内镜下观察符合食管静脉出血诊断标准, 可见曲张静脉活动性出血, 可有血凝块或“白色乳头状物”覆盖, 并排除其他出血来源^[3]。40 例患者为乙肝后肝硬化, 14 例为酒精

性肝硬化,19例为其他原因引起的肝硬化。首次出血患者为33例,占45.2%,既往曾有上消化道出血史患者为40例,占54.8%。

1.2 治疗方法 所有患者常规禁食,输血输液补充有效血容量,生长抑素溶于生理盐水,以首剂250 μg静脉推注,并以250 μg/h连续静脉滴注,给予奥美拉唑等综合内科治疗。监测心率、血压、尿量等重要生命指标,记录头昏、晕厥、心悸、出汗、口渴等血容量降低的相关症状或再次出血情况,检查并记录所有患者血、尿、便常规,肝功能、白蛋白,凝血功能、肾功能等临床指标。72 h内止血失败患者采用常规静脉内注射硬化剂注射止血,或三腔二囊管压迫止血法等措施止血。

1.3 研究方法及评价标准 使用生长抑素治疗72 h后,根据止血成功判断标准^[6]评价治疗效果,按止血成功与否分为成功组和失败组,比较两组患者临床因素的差异,包括年龄、性别、病因、既往出血史、出血程度、肝功能分级、腹水程度、白蛋白水平、凝血功能、门静脉内径(PVD)、脾静脉内径(SVD)等。腹水程度及PVD、SVD均在彩色多普勒超声诊断仪下测量。腹水分级方法:中下腹部和侧腹部可见弥漫性或局限性无回声区,可随体位改变为中小量腹水。全腹均可测及无回声区,且肠管固定或漂浮其中为大量腹水。出血严重程度标准:①轻度为无明显临床症状或偶有头昏,血压、脉搏、血红蛋白轻度下降或正常,失血量低于500 ml;②中度为有头昏、口渴、心悸、少尿等临床症状,脉搏约100次/min,血压下降,血红蛋白为70~100 g/L,失血量为800~1 000 ml;③重度为有神志恍惚、心悸、四肢厥冷、尿少,甚至休克等表现,指失血量超过1 500 ml以上。

1.4 统计学方法 计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, t 检验分析差异性,计数资料采用 χ^2 检验,将影响治疗效果的单因素纳入 Logistic 回归模型,分析各因素的危险度及范围,采用 SPSS13.0 软件包,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 治疗结果 73例食道静脉破裂出血患者采用生长抑素为主的内科综合治疗,止血成功48例,止血失败25例,成功率为65.8%(48/73)。8例止血失败患者经三腔二囊管压迫止血成功,6例经硬化剂治疗好转,11例因出血或合并多器官功能衰竭死亡。

2.2 止血成功组与失败组患者的临床指标单因素分析 比较两组患者的各项临床指标,差异具有统计学意义的单因素分别为出血程度、Child-pugh 分

级、PWD、SVD、凝血酶原时间(PT)和凝血酶原活动度(PTA), $P < 0.05$ 。其中止血成功组中出血轻、中度比例高于失败组,而重度出血比例低于失败组;同样,Child-pugh 分级,成功组中 A、B 级比例显著高于失败组,而 C 级低于失败组;止血成功组 PWD、SVD、PT 均显著低于失败组,而 PTA 高于失败组。见表1。

表1 止血成功组与失败组患者的临床指标单因素分析($\bar{x} \pm s$)

项目	类别	成功组	失败组	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁)		50.1±16.7	51.4±12.5	0.572	0.805
性别(例)	男/女	33/15	19/6	0.647	0.516
病因(例)	乙肝肝硬化	26	14	0.352	0.959
	酒精肝硬化	9	5		
	其他	13	6		
既往出血史(例)	有/无	27/21	13/12	0.284	0.735
出血程度(例)	轻	14	2	11.357	0.001
	中	23	3		
	重	11	20		
Child-pugh 分级(例)	A	22	6	9.284	0.003
	B	23	9		
	C	3	10		
腹水程度	无或轻度	12	4	1.569	0.057
	中度	21	10		
	重	15	11		
PVD (mm)		12.5±2.0	14.3±2.4	6.257	0.006
SVD (mm)		9.0±1.8	10.9±1.9	5.859	0.007
Alb (g/L)		29.4±6.1	27.9±8.7	1.027	0.079
TB (μmol/L)		30.7±26.3	30.4±17.7	0.229	0.965
PT (s)		17.9±3.4	20.8±5.1	4.972	0.008
PTA (%)		64.2±19.1	51.3±15.6	8.214	0.001
血小板计数($\times 10^9/L$)	正常/异常	91.6±34.4	86.4±37.5	0.752	0.105
Alt (例)		33/15	16/9	0.497	0.629

2.3 生长抑素治疗失败的 Logistic 回归分析 止血失败的多因素 Logistic 回归分析发现,出血程度、Child-pugh 分级、PWD、SVD 是影响止血效果的独立影响因素($P < 0.05$)。其中以 Child-pugh 分级为 C 级危险度最高,其次为重度出血,PWD、SVD 增宽常提示治疗效果不佳,见表2。

表2 生长抑素治疗失败的 Logistic 回归分析

项目	B	SE	Wald	OR	95% CI	P 值
出血程度						
中	0.586	1.165	0.253	1.797	0.183	17.622
重	3.380	1.087	9.670	9.360	3.489	47.077
Child-pugh 分级						
B	-0.116	1.109	0.011	0.891	0.101	7.827
C	3.938	1.904	4.276	21.333	1.228	85.235
PWD (mm)	1.182	1.012	3.046	3.176	1.012	5.983
SVD (mm)	1.394	0.974	2.117	3.580	0.928	6.235
PT (s)	0.044	0.195	0.050	1.045	0.712	1.532
PTA	-0.034	0.058	0.335	0.967	0.863	1.084

3 讨 论

生长抑素类似物是肝硬化急性食管静脉破裂出血内科治疗常用药物,是一种人工合成的八或十四氨基肽,与天然的生长抑素具有相同的化学结构和作用机制^[4]。奥曲肽为人工合成天然生长抑素的八肽衍生物,作用持续时间较生长抑素更长,可抑制胃肠胰(GEP)内分泌系统肽和生长激素(GH)的分泌水平,其优点在于:(1)可选择性的作用于内脏血管,并具有收缩血管的效果,通过降低内脏血流量降低门静脉高压^[5]。另外,还可降低肝脏血管阻力,减少侧支循环血流量,同时对循环动脉的血压无明显影响,在肝硬化急性食管静脉破裂出血的治疗中可维持重要器官的血流灌注;(2)通过增加食管下端括约肌张力收缩食管下端静脉丛,从而降低曲张静脉的血流量^[6],有利于止血过程并防止进一步失血;(3)通过抑制胃酸胃蛋白酶原和促胃液素等胃肠道激素的分泌,起到协同止血的效果。有学者研究发现静脉注射生长抑素还可抑制胰岛素、胰高血糖素、生长激素以及甲状腺刺激激素的分泌,避免因应激过程引起的机体损伤加重。

生长抑素及其类似物、硬化治疗或急诊内镜下套扎是食管静脉曲张破裂出血的首选治疗方案^[3],本次研究中采用生长抑素等内科综合治疗止血成功48例,止血失败25例,成功率65.8%。比较止血成功患者与失败患者的各临床指标,单因素分析结果提示出血程度、Child-pugh分级、PWD、SVD、PT和PTA差异具有统计学意义。多因素Logistic回归分析发现,出血程度、Child-pugh分级、PWD、SVD、PT、PTA是影响止血效果的独立影响因素。其中以Child-pugh分级为C级危险度最高,其次为重度出血,PWD、SVD增宽、PT延长常提示治疗效果不佳,而PTA增加预示可获得一定的疗效。

本研究中治疗失败病例多为肝功能Child-pugh分级为B、C级患者,由于肝功能分级反映肝脏代偿储备的能力,常作为肝硬化预后评估的重要指标:(1)肝功能越差,肝细胞破坏越多,引起微循环血管阻力增加,从而增加门静脉血流阻力;(2)有学者在临床实验中证实,肝硬化患者体内血浆内皮素水平显著升高,根据肝功能分级,其内皮素水平具有C>B>A级的规律。由于内皮素为强烈的缩血管物质,我们推测肝功能越差,内皮素水平越高,其门静脉的血流阻力也越大^[7];(3)肝功能越差的患者体内醛固酮水平越高,由于水钠潴留等血容量因素可间接加重门静脉高压程度。因此,肝功能Child-pugh分级是影响治疗效果的主要因素之一。出血量大也可影响生长抑素止血效果,可能由于失血性休克,多器官衰竭等并发症导致患者短期内即死亡,影响了药物发挥作用。

近年来,不少研究报道超声指标用于评估食管静脉曲张破裂出血的预后,有学者认为脾静脉直径超过11 mm、门静脉超过16 mm可预测食管静脉曲张破裂出血预后的评价指标^[8]。门静脉压增高加重脾瘀血,脾静脉血液的回流阻力增加,因此,门静脉、脾静脉内径增宽可直接反映门静脉高压程度。门静脉压力梯度越高,食管静脉曲张程度就越严重,其对治疗效果的影响就越大。Yuen等^[9]学者研究发现奥曲肽可呈剂量相关性降低基础门静脉压力,通过结合血管内皮细胞上的生长抑素受体,产生快速、强大、持续的血管收缩作用,降低曲张静脉压力、门静脉压力以及门-体侧支循环血流量,发挥止血的效果;另外,有学者指出生长抑素还可降低肝静脉的压力梯度^[10-11],后者与食管胃底静脉曲张破裂出血的风险密切相关。

综上所述,生长抑素治疗肝硬化急性食管静脉破裂出血具有一定的疗效,出血严重程度和Child-pugh分级是生长抑素治疗成功与否的主要影响因素,降低PWD、SVD扩张程度对于提高止血效果有一定的帮助,治疗过程中加强对上述指标的动态评估,在疾病进一步恶化前采用其他治疗手段有效止血,可提高患者的生存率,改善预后。

参 考 文 献

- [1] 尹合坤,李启祥,陈莉君,等.内镜静脉曲张结扎术与十四肽生长抑素治疗肝硬化食管静脉曲张破裂出血的疗效比较[J].中国实用内科杂志,2007,27(24): 1929-1930.
- [2] 中华医学会消化内镜学分会.食管胃静脉曲张内镜下诊断和治疗规范试行方案(2003年)[J].中华消化内镜杂志,2004,21(3): 149-51.
- [3] Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace N D, et al. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis [J]. Hepatology, 2007, 46(3): 922-938.
- [4] 刘志娟,张艳华.国产生长抑素治疗肝硬化食管胃底静脉曲张急性出血56例疗效观察[J].内科急危重症杂志,2011,17(5): 287-289.
- [5] 于学忠,赵向一,王厚力,等.生长抑素对肝硬化食道胃底静脉曲张破裂出血作用的临床研究[J].北京医学,2000,22(1): 3-5.
- [6] 李耀东,汪永寿,邓宏,等.生长抑素与垂体后叶素分别联合泮托拉唑治疗肝硬化静脉曲张破裂出血的随机对照试验[J].海南医学,2009,20(11): 40-41.
- [7] 刘玉杰,张平.内皮素在肝纤维化和肝硬化门静脉高压中的临床研究[J].世界感染杂志,2005,5(2): 129-131.
- [8] 王艳,赵鸿,田庚善,等.门静脉血流动力学作为失代偿性肝硬化病情判断指标可能性的研究[J].中国综合临床,2007,12:1084.
- [9] Yuen MF, Poon RT, Lai CL, et al. A randomized placebo controlled study of long-acting octreotide for the treatment of advanced hepatocellular Carcinoma [J]. Hepatology, 2002, 36: 687.
- [10] Villanueva C, Ortiz J, Minana J, et al. Somatostatin treatment and risk stratification by continuous portal pressure monitoring during acute variceal bleeding [J]. Gastroenterology, 2001, 121: 110-117.
- [11] Spahr L, Giostra E, Frossard JL, et al. A 3-month course of long-acting repeatable octreotide (sandostatin LAR) improves portal hypertension in patients with cirrhosis: a randomized controlled study [J]. Am J Gastroenterol, 2007, 102 (7): 1397-1405.

(收稿日期:2012-10-30)