

特利加压素与生长抑素治疗肝源性腹泻的疗效比较

杨晓艳, 孙长宇, 袁翔, 崔小敏

杨晓艳, 孙长宇, 郑州大学第一附属医院感染科 河南省郑州市 450052

袁翔, 郑州大学第一附属医院肛肠科 河南省郑州市 450052

崔小敏, 河南省新乡市长垣县第一人民医院感染科 河南省长垣县 453400

杨晓艳, 在读硕士, 主要从事病毒性肝炎的诊治研究。

作者贡献分布: 此研究项目由孙长宇与杨晓艳共同设计; 研究过程由杨晓艳、孙长宇、袁翔及崔小敏操作完成; 数据分析由杨晓艳与袁翔完成; 本论文写作由杨晓艳与孙长宇完成。

通讯作者: 孙长宇, 教授, 主任医师, 450052, 河南省郑州市建设东路1号, 郑州大学第一附属医院感染科。
changyu8188@163.com
电话: 0371-67966922

收稿日期: 2015-09-20

修回日期: 2015-10-28

接受日期: 2015-11-03

在线出版日期: 2015-12-08

Comparison of efficacy of terlipressin and somatostatin in treatment of hepatogenic diarrhea

Xiao-Yan Yang, Chang-Yu Sun, Xiang Yuan,
Xiao-Shu Cui

Xiao-Yan Yang, Chang-Yu Sun, Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Xiang Yuan, Department of Anorectal Medicine, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China

Xiao-Shu Cui, Department of Infectious Diseases, the First People's Hospital of Changyuan County, Changyuan 453400, He'nan Province, China

Correspondence to: Chang-Yu Sun, Professor, Chief Physician, Department of Infectious Diseases, the First

Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. changyu8188@163.com

Received: 2015-09-20

Revised: 2015-10-28

Accepted: 2015-11-03

Published online: 2015-12-08

Abstract

AIM: To observe the correlation of the Child-Pugh grade with diarrhea frequency in hepatogenic diarrhea patients and evaluate the curative efficacy of terlipressin and somatostatin in hepatogenic diarrhea patients.

METHODS: A total of 52 hepatogenic diarrhea patients were enrolled in this study and divided into two groups according to different medications, including 22 patients who received terlipressin (1 mg q8h), and 30 patients who were treated with somatostatin (250 μ g/h, continuous intravenous drip), and the treatment course was 7 d. Diarrhea was assessed daily before and after treatment, and Child-Pugh grade and the width of the portal vein were assessed before treatment.

RESULTS: Higher Child-Pugh grade and greater width of portal vein were associated with more times of diarrhea per day in hepatogenic diarrhea patients. Among all hepatogenic diarrhea patients, 20 in each group showed a response. The difference in the effective rate between the two groups was statistically significant (91% vs 67%, $P < 0.05$).

CONCLUSION: Terlipressin can effectively reduce portal hypertension and treat hepatogenous diarrhea, and the curative effect of terlipressin

■背景资料

肝源性腹泻会导致重度脱水, 进而引起内环境紊乱, 甚至死亡。临床上给予收敛、止泻、调节肠道菌群等治疗, 大部分是无效的, 近年来研究发现肝源性腹泻的发生与肝硬化门脉高压引起的肠道菌群紊乱有必然关系, 如何更安全有效地降低门静脉高压成为治疗肝源性腹泻的研究热点。

■同行评议者

阴赧宏, 研究员, 首都医科大学附属北京友谊医院感染与急救医学

■ 研发前沿

特利加压素和生长抑素可以降低门静脉高压, 改善肠道菌群紊乱, 治疗腹泻。而特利加压素可以更持久地降低门静脉高压, 治疗腹泻, 效果优于生长抑素。

is better than that of somatostatin.

Key Words: Hepatogenic diarrhea; Portal hypertension; Somatostatin; Terlipressin

Yang XY, Sun CY, Yuan X, Cui XS. Comparison of efficacy of terlipressin and somatostatin in treatment of hepatogenic diarrhea. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(34): 5539-5543 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5539.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i34.5539>

摘要

目的: 观察Child-Pugh分级与肝源性腹泻患者腹泻次数的关系, 评价特利加压素与生长抑素治疗肝源性腹泻患者的临床疗效。

方法: 入选52例肝源性腹泻患者, 根据用药不同分为2组, 特利加压素治疗组22例以1 mg q8h静脉滴注; 生长抑素治疗组30例以250 μg/h微量泵入, 2组治疗疗程均为7 d。评估治疗前后患者每天腹泻的次数及治疗前Child-Pugh分级、门静脉宽度。

结果: Child-Pugh分级越高的肝源性腹泻患者, 门静脉宽度越大, 每天腹泻次数越多。治疗肝源性腹泻, 特利加压素组有效20例, 有效率为91%, 生长抑素组有效20例, 有效率为67%。2组有效率差异有统计学意义(91% vs 67%, $P < 0.05$)。

结论: 特利加压素能更有效持久地降低门静脉高压, 治疗肝源性腹泻效果优于生长抑素。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝源性腹泻; 门静脉高压; 生长抑素; 特利加压素

核心提示: 肝硬化门静脉高压导致的肠道菌群紊乱是腹泻发生的必备因素, 特利加压素和生长抑素可以降低门静脉高压, 改善肠道菌群紊乱, 治疗腹泻。本研究比较两种药物的疗效, 发现特利加压素能更有效持久地降低门静脉高压, 治疗肝源性腹泻, 效果优于生长抑素。

杨晓艳, 孙长宇, 袁翔, 崔小数. 特利加压素与生长抑素治疗肝源性腹泻的疗效比较. *世界华人消化杂志* 2015; 23(34): 5539-5543 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5539.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i34.5539>

0 引言

肝源性腹泻^[1]为肝脏的器质性病变导致的慢

性腹泻, 除外原发肠道及感染等其他因素, 可诊断为肝源性腹泻。肝源性腹泻的发病率高, 达10.0%-43.8%^[2], 其临床表现^[3]为腹泻, 伴有里急后重, 无明显腹痛, 长期粪便不成形, 多为糊样便, 也可为水样便, 3-20次不等, 无明显时间规律, 无黏液脓血便。长期腹泻会导致重度脱水, 循环血量严重不足, 进而引起水、电解质、酸碱失衡, 内环境的紊乱进一步破坏损伤肝细胞, 形成的恶性循环甚至会导致患者死亡。目前肝源性腹泻的治疗, 临床上主要给予收敛、止泻、调节肠道菌群等对症治疗, 效果较差, 甚至大部分患者是无效的, 因此如何从病因上治疗肝源性腹泻成为亟待解决的难题。研究^[4,5]显示肝硬化患者腹泻的发生与肠道菌群紊乱有必然关系, 特利加压素和生长抑素不仅可以减少门静脉入肝血流, 而且可以扩张门静脉及肝动脉血管平滑肌, 有效地降低长期肝硬化导致的门静脉高压, 进而改善菌群紊乱, 治疗腹泻。为了指导临床应用, 本研究旨在相同疗程下评价特利加压素与生长抑素治疗肝源性腹泻的疗效, 研究结果报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 采用回顾性研究的方法, 收集2014-03/2015-07就诊于郑州大学第一附属医院的肝源性腹泻患者。所有患者除外原发肠道及感染等其他因素并符合肝源性腹泻的诊断标准^[6]。共收集52例患者, 其中男性39例, 女性13例, 平均年龄为45岁。52例肝源性腹泻患者中分别有肝炎肝硬化49例、酒精性肝硬化3例。将患者随机分为2组, 特利加压素治疗组共有22例, 男17例, 女5例; 生长抑素治疗组30例, 男22例, 女8例。所有应用特利加压素及生长抑素患者无明显消化系统及其他不良反应。2组病例在性别、年龄、病种分布、肝功能分级及腹泻严重程度等方面差异无统计学意义。本研究已通过郑州大学第一附属医院伦理委员会的批准。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 特利加压素组: 给予特利加压素1 mg q8h静脉滴注。生长抑素组: 给予生长抑素250 μg/h微量泵持续泵入。2组疗程均为7 d。各组同时给予必要的抗病毒、保肝、营养支持、纠正水、电解质、酸碱平衡紊乱、双歧

■ 相关报道

肝源性腹泻门静脉高压的患者, 在进行经颈静脉肝内分流术后, 患者的门静脉压力降低, 肠道充血、水肿、糜烂减轻, 腹泻缓解。

表 1 2组肝源性腹泻治疗效果对比 $n(\%)$

分组	n	显效	有效	无效
特利加压素组	22	17(0.77)	20(0.91)	2(0.09)
生长抑素组	30	14(0.47)	20(0.67)	10(0.33)
χ^2 值		4.14	4.20	4.20
P 值		0.42	0.40	0.40

杆菌三联活菌散调节肠道菌群等治疗。

1.2.2 观察指标: 观察治疗前后腹泻的改善情况及治疗前患者门静脉宽度、肝性脑病程度、总胆红素、腹水含量、白蛋白量、凝血酶原延长时间。根据脑病程度、总胆红素、腹水含量、白蛋白量、凝血酶原延长时间评估患者治疗前Child-Pugh^[7]分级, A级为 ≤ 6 分, B级为7-9分, C级为 ≥ 10 分。腹泻的疗效判断标准: 显效: 每天腹泻次数每天 < 3 次, 粪便基本成形, 无明显水样便及糊样便, 腹泻状况明显改善。有效: 每天患者腹泻次数 < 15 次, 大便基本成形, 糊样便或水样便较前好转, 腹泻腹泻状况有所改善。无效: 患者每天腹泻次数、大便量较前无差别。

统计学处理 运用SPSS19统计学软件处理所有数据, 定量资料用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 多组定量资料均数的比较用单因素方差分析, 定性资料率的比较用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组治疗前患者Child-Pugh分级情况 特利加压素治疗组22例腹泻患者中, Child-Pugh分级为A级有1例、B级有8例、C级有13例; 生长抑素治疗组30例患者中, Child-Pugh分级为A级有1例、B级有9例、C级有20例; 两组患者的Child-Pugh分级差异无统计学意义。

2.2 治疗前Child-Pugh分级与患者每天腹泻次数、门静脉宽度的关系 Child-Pugh分级A、B、C三级每天腹泻的次数分别为 4.00 ± 0.00 次、 8.06 ± 2.70 次、 15.42 ± 2.23 次, 患者每天腹泻的次数差异有统计学意义($P < 0.05$); 肝源性腹泻患者Child-Pugh分级级别越高, 每天腹泻越严重。Child-Pugh分级A、B、C三级门静脉宽度分别为 $13.00 \text{ mm} \pm 1.41 \text{ mm}$ 、 $13.41 \text{ mm} \pm 1.12 \text{ mm}$ 、 $15.56 \text{ mm} \pm 1.64 \text{ mm}$, 患者的门静脉宽度差异有统计学意义($P < 0.05$); 肝源

性腹泻患者Child-Pugh分级越高, 门静脉越宽。

2.3 特利加压素组与生长抑素组治疗肝源性腹泻疗效比较 生长抑素治疗组30例中有效的有20例, 腹泻的有效率为67%; 特利加压素治疗组22例中有效的有20例, 腹泻的有效率91%; 特利加压素治疗组的有效率高于生长抑素治疗组, 2组治疗腹泻的有效率差异有统计学意义($P < 0.05$)。生长抑素治疗组30例中显效的有14例, 治疗腹泻的显效率47%, 特利加压素治疗组22例中显效的有17例, 治疗腹泻的显效率为77%, 特利加压素治疗组的显效率高于生长抑素治疗组, 2组治疗腹泻的显效率差异有统计学意义($P < 0.05$)(表1)。

3 讨论

本研究纳入52例就诊于郑州大学第一附属医院肝源性腹泻的患者, 评估治疗前后患者腹泻的次数和治疗前患者的门静脉宽度、肝性脑病分级、总胆红素、腹水含量、白蛋白量、凝血酶原延长时间, 根据上述指标对患者进行Child-Pugh评分并分级。分析结果发现肝源性腹泻患者Child-Pugh分级越高, 患者的门静脉宽度越大, 门静脉压力越高, 腹泻程度越严重, 腹泻的差异有统计学意义($P < 0.05$), 可见大部分肝源性腹泻发生于Child-Pugh分级高的肝硬化失代偿期患者。可能的原因为Child-Pugh高的腹泻患者, 门静脉压力越高^[8], 由于长期的门静脉高压, 引起肠道充血、水肿、糜烂、肠道血管的通透性增加, 导致肠道屏障损伤^[9,10], 肠道细胞的破坏, 引起消化酶分泌减少, 吸收能力减低, 分泌功能紊乱, 导致腹泻发生。与Montani等^[11]的研究门静脉高压导致的肠道屏障损伤是肝源性腹泻的必备机制一致。Siramolpiwat^[12]的研究发现肝源性腹泻门静脉高压的患者, 在进行经颈静脉肝内分流术后, 患者的门静脉压力降低, 肠道充血、水肿、糜烂减轻, 腹泻缓解,

■ 创新盘点

既往治疗肝源性腹泻临床上主要给予收敛、止泻、调节肠道菌群等治疗, 本研究从病因上降低门静脉高压、治疗腹泻, 并比较了特利加压素和生长抑素治疗肝源性腹泻的疗效。

■ 应用要点

本研究应用回顾性研究的方法, 得出结论特利加压素能更有效持久地降低门静脉高压, 治疗肝源性腹泻, 效果优于生长抑素, 指导临床治疗肝源性腹泻。

■名词解释

肝源性腹泻: 肝脏的器质性病变导致的慢性腹泻, 除外原发肠道及感染等其他因素; 经颈静脉肝内分流术: 采用特殊的介入治疗器械, 在X线透视引导下, 经颈静脉入路, 建立肝内的位于肝静脉及门静脉主要分支之间的人工分流通道, 并以金属内支架维持其永久通畅。

支持降低门静脉压力可治疗腹泻。可见如何更持久地降低门静脉压力成为肝源性腹泻治疗的研究热点。

生长抑素^[13]为人工合成的环状十四氨基酸肽, 与天然生长抑素在化学结构和药理作用一致, 可以收缩肠道及肝动脉血管平滑肌减少入肝血流、降低门静脉去甲肾上腺素等缩血管激素的浓度而扩张门静脉血管等作用降低门静脉高压。但由于其半衰期较短, 只有3 min, 需持续泵入, 导致患者应用及实验研究存在诸多不便。与此同时, 特利加压素(即三甘氨酸赖氨酸)应运产生, 特利加压素是人工合成血管加压素类似物, 特利加压素给药几分钟内可减少肝血流量和门静脉血流约30%, 门静脉压力梯度可减少20%, 其主要机制为收缩肠道及肝动脉血管平滑肌减少入肝血流、抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统, 减轻水钠潴留, 改善全身高循环状态, 降低门静脉压力^[14]。特利加压素半衰期为6 h, 可维持脾脏、肝脏、肠系膜血管平滑肌收缩长达10 h, 且对水电解质影响极其微弱, 且能改善肾脏灌注、减轻水钠潴留, 总体改善患者预后, 研究显示特利加压素^[15]素可更持久有效地降低门静脉高压, 治疗肝源性腹泻。

因此, 本研究将52例肝源性腹泻患者作为观察对象, 其中特利加压素治疗组22例, 生长抑素治疗组30例。研究显示特利加压素治疗腹泻有效20例, 有效率为91%, 生长抑素治疗腹泻有效20例, 有效率为67%, 差异有统计学意义($P<0.05$)。特利加压素治疗腹泻显效17例, 显效率为77%, 生长抑素治疗腹泻显效14例, 显效率为47%, 差异有统计学意义($P<0.05$)。这与Bari等^[16]的研究发现对应用生长抑素的治疗腹泻效果欠佳的患者, 特利加压素可以更有效持久的降低门静脉压力, 治疗腹泻一致。可见特利加压素对肝源性腹泻的治疗效果优于生长抑素。

目前治疗肝源性腹泻, 临床上主要给予收敛、吸附、调节肠道菌群等治疗。本研究将着重点放在病因上, 给予抗病毒、保肝、维持内环境平衡的同时, 进一步降低门静脉压, 腹泻得到有效的控制, 并得出结论特利加压素能更有效持久地降低门静脉压, 治疗肝源性腹泻, 便于指导临床用药。但本研究应用回顾性研究的方法, 部分肝源性腹泻患者由于不能耐受特

利加压素及生长抑素引起的腹部痉挛、里急后重、恶心等不良反应, 而未纳入观察对象, 且由于样本例数少, 2组样本例数存在一定差别, 使得本研究存在一定偏倚, 因此仍需后来学者进行大规模的临床观察。

4 参考文献

- 1 Kalaitzakis E. Gastrointestinal dysfunction in liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 14686-14695 [PMID: 25356031 DOI: 10.3748/wjg.v20.i40.14686]
- 2 UEG Week 2014 Poster Presentations. *United European Gastroenterol J* 2014; 2(1 Suppl): A132-A605 [DOI: 10.1177/2050640614548980]
- 3 Pedersen KS, Johansen M, Angen O, Jorsal SE, Nielsen JP, Jensen TK, Guedes R, Ståhl M, Bækbo P. Herd diagnosis of low pathogen diarrhoea in growing pigs - a pilot study. *Ir Vet J* 2014; 67: 24 [PMID: 25392732 DOI: 10.1186/2046-0481-67-24]
- 4 Sachdev AH, Pimentel M. Gastrointestinal bacterial overgrowth: pathogenesis and clinical significance. *Ther Adv Chronic Dis* 2013; 4: 223-231 [PMID: 23997926 DOI: 10.1177/2040622313496126]
- 5 Ghoshal UC, Srivastava D. Irritable bowel syndrome and small intestinal bacterial overgrowth: meaningful association or unnecessary hype. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 2482-2491 [PMID: 24627585 DOI: 10.3748/wjg.v20.i10.2482]
- 6 Krishnan B, Babu S, Walker J, Walker AB, Pappachan JM. Gastrointestinal complications of diabetes mellitus. *World J Diabetes* 2013; 4: 51-63 [PMID: 23772273 DOI: 10.4239/wjd.v4.i3.51]
- 7 陆再英, 钟南山. 内科学. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 446-456
- 8 马维娟, 许建明, 胡静, 刘晓昌, 梅俏. 肝硬化患者肠道黏膜通透性及其与Child-Pugh分级相关性的研究. *中华疾病控制杂志* 2015; 19: 411-414
- 9 Raja K, Jacob M, Asthana S. Portal vein thrombosis in cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol* 2014; 4: 320-331 [PMID: 25755579 DOI: 10.1016/j.jceh.2013.12.003]
- 10 Sauerbruch T, Trebicka J. Future therapy of portal hypertension in liver cirrhosis - a guess. *F1000Prime Rep* 2014; 6: 95 [PMID: 25374673 DOI: 10.12703/P6-95]
- 11 Montani D, Günther S, Dorfmueller P, Perros F, Girerd B, Garcia G, Jaïs X, Savale L, Artaud-Macari E, Price LC, Humbert M, Simonneau G, Sitbon O. Pulmonary arterial hypertension. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 97 [PMID: 23829793 DOI: 10.1186/1750-1172-8-97]
- 12 Siramolpiwat S. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts and portal hypertension-related complications. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 16996-17010 [PMID: 25493012 DOI: 10.3748/wjg.v20.i45.16996]
- 13 Mejias M, Garcia-Pras E, Tiani C, Bosch J, Fernandez M. The somatostatin analogue octreotide inhibits angiogenesis in the earliest, but not in advanced, stages of portal hypertension in rats. *J Cell Mol Med* 2008; 12: 1690-1699 [PMID: 18194463 DOI: 10.1111/j.1582-4934.2008.00218.x]
- 14 Zaki SA. Terlipressin-induced hyponatremic seizure in a child. *Indian J Pharmacol* 2013; 45:

403-404 [PMID: 24014921 DOI: 10.4103/0253-7613.114995]

- 15 Garbuzenko DV. Contemporary concepts of the medical therapy of portal hypertension under liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 6117-6126

- 16 [PMID: 26034348 DOI: 10.3748/wjg.v21.i20.6117] Bari K, Garcia-Tsao G. Treatment of portal hypertension. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 1166-1175 [PMID: 22468079 DOI: 10.3748/wjg.v18.i11.1166]

同行评价

本文从病因角度出发治疗肝源性腹泻, 为治疗肝源性腹泻研发了新途径, 对临床有较好的应用指导价值。

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益, 本刊对修回稿要求如下。

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函。内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版版权转让给本刊编辑部。

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理。

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期); 起止页码。如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有。编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》等国外相关文摘与检索系统收录。