

- transplantation. *Radiographics* 1996;16:825-840
- 6 Crossin JD, Muradali D, Wilson SR. US of liver transplants: normal and abnormal. *Radiographics* 2003;23:1093-1114
- 7 Lee VS, Lavelle MT, Rofsky NM, Laub G, Thomasson DM, Krinsky GA, Weinreb JC. Hepatic MR imaging with a dynamic contrast-enhanced isotropic volumetric interpolated breath-hold examination: feasibility, reproducibility, and technical quality. *Radiology* 2000;215:365-372
- 8 Nolten A, Sproat IA. Hepatic artery thrombosis after liver transplantation: temporal accuracy of diagnosis with duplex US and the syndrome of impending thrombosis. *Radiology* 1996;198:553-559

编辑 王谨晖 审读 张海宁

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2005 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 临床经验 •

两种剂量生长抑素序贯治疗静脉曲张破裂反复大出血

李迎春, 王 萍, 周 红, 李 爽

李迎春, 周红, 李爽, 上海市宝山中心医院消化内科 上海市 239000
王萍, 上海市宝山中心医院物理诊断科 上海市 239000
通讯作者: 李迎春, 239000, 上海市友谊路 181 号, 上海市宝山中心医院
消化内科. alanycli@yahoo.com.cn
电话: 021-56601100 传真: 021-36070892
收稿日期: 2005-04-20 接受日期: 2005-05-14

摘要

目的: 观察两种剂量生长抑素(施他宁)序贯应用治疗肝硬化食管胃底静脉曲张破裂反复大出血的治疗效果和安全性。

方法: 反复大出血患者 47 例, 分为 2 组, 施他宁 250 $\mu\text{g/h}$ 和 500 $\mu\text{g/h}$ 序贯剂量组 26 例, 施他宁 250 $\mu\text{g/h}$ 常规剂量组 21 例。

结果: 再次止血开始时间序贯组为 3.22 ± 1.39 h, 常规剂量组为 9.25 ± 6.04 h, 有显著差异性($P < 0.001$); 再次出血停止时间序贯组为 5.11 ± 1.62 h, 常规剂量组为 14.87 ± 9.11 h, 有显著差异性($P < 0.01$); 24 h 和 48 h 止血成功率序贯组 88.46% (23/26) 和 96.15% (25/26), 明显高于常规剂量组的 47.61% (10/21) 和 71.43% (14/21) ($P < 0.005$ 和 $P < 0.01$)。近期再出血率: 序贯组 7.69% (2/26), 常规剂量组 28.57% (6/21), 有显著差异性($P < 0.005$)。平均输血量: 序贯组 384.62 ± 137.67 mL, 少于常规剂量组的 580.95 ± 153.68 mL, 有显著差异性($P < 0.05$)。死亡率: 序贯组 3.85% (1/26), 常规剂量组 33.34% (7/21), 有显著差异性($P < 0.05$)。两组均未发生明显不良反应。

结论: 两种剂量施他宁序贯治疗对重度肝硬化食管静脉曲张破裂反复大出血的疗效优于常规剂量组, 且止血时间快, 近期再出血率低, 死亡率下降, 无不良反应。

李迎春, 王萍, 周红, 李爽. 两种剂量生长抑素序贯治疗静脉曲张破裂反复大出血. 世界华人消化杂志 2005;13(13):1632-1634
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/1632.asp>

0 引言

食管胃底静脉曲张破裂大出血是肝硬化患者的常见死亡原因, 随着生长抑素(Stilamin, 商品名施他宁)等药物的临床应用, 止血成功率明显提高^[1], 但仍有部分患者止血效果不满意, 或反复再次出血, 而早期再出血是大部分死亡病例的主要死因^[2]。为提高对这部分反复出血患者的止血治疗效果, 降低死亡率, 我们 1998-01/2005-01 采用两种剂量施他宁序贯治疗重度肝硬化食管胃底静脉曲张破裂反复大出血的患者, 报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 病例组为 1998-01/2005-01 因上消化道大出血住院且治疗期间再次或反复出血病例, 临床表现为呕血和/或黑便, 并经临床、实验室及 B 超或 CT 证实为肝硬化, 胃镜证实为食管胃底静脉曲张破裂出血的患

者.同时排除:(1)合并食管贲门撕裂综合征、急性胃黏膜病变、消化道溃疡等可引起上消化道出血的非静脉曲张性消化道出血性疾病.(2)严重的心肺功能不全者.(3)孕妇或哺乳期妇女.(4)对本药有严重反应而终止治疗者(不作为疗效统计数,但需记录在不良反应中).(5)因不可预料因素而中断本药治疗者.符合上述条件的入选患者共47例,分为常规剂量组21例,序贯治疗组26例.其中男29例,女18例,年龄35-76岁,平均48.2岁;入院时肝功能Child-Pugh分级B级15例,C级32例;凝血酶原时间均延长;二组患者均有明确的肝炎后肝硬化病史,病程7-21 a.病史中出血次数2-5次.出血量大于800-1 000 mL/24 h.二组病例的年龄、性别、病程、出血次数及出血量、肝功能分级等一般情况具有可比性,统计学无显著差异.

1.2 方法

1.2.1 分组及治疗方法 (1)分组:本研究采用回顾性对照试验:1998-01/2001-06治疗的患者予以施他宁250 μ g/h常规剂量治疗(常规剂量组);2001-07/2005-01治疗的患者先予以250 μ g/h常规剂量再予以500 μ g/h加倍剂量序贯治疗(序贯治疗组).(2)给药方法:全部患者入院后即给予施他宁250 μ g,缓慢静脉注射(不少于5 min),冲击治疗后,再予以施他宁250 μ g/h,总量600 μ g加入1 000 mL液体中,静脉滴注,以输液微泵控制维持24 h.24 h内再出血时:序贯治疗组仍先予以施他宁250 μ g,缓慢静脉注射(不少于5 min)后,再予以加倍剂量施他宁500 μ g/h,总量1 200 μ g加入1 000 mL液体中,静脉滴注,微泵维持24 h有效者再连用4 d;常规剂量组同样给予施他宁250 μ g,缓慢静脉注射(不少于5 min),冲击治疗后,仍予以施他宁250 μ g/h,总量600 μ g加入1 000 mL液体中,静脉滴注,以输液微泵控制维持24 h,有效者再连用4 d.二组病例在继续治疗无效时则改用其他疗法.(3)注意事项:两组患者在治疗观察期间均予以凝血酶、止血敏、止血环酸、VitK1及质子泵抑制剂及保肝等一般性药物治疗,不用其他降低门脉压的药物;治疗观察期间均放置三腔二囊管(气囊不充气),不进行胃镜检查及治疗;必要时可予以输血治疗;对用药24 h后出血仍严重且出现危及生命情况时,则增加其他治疗措施.

1.2.2 观察指标 (1)治疗前后予以床边监护仪详细监测生命体征血压、脉搏,检测尿量、呕血和/或大便次数、量及颜色和临床症状.(2)用适量生理盐水定时进行胃管冲洗以便观察胃管抽吸液的量和颜色.(3)治疗前和治疗结束后行血常规、尿常规、粪常规及隐血、肝肾功能、凝血全套及心电图等检查.(4)记录用药前后的输血量及药物副反应.

1.2.3 疗效判断 (1)再次出血标准:治疗观察期间出血停止后临床再次出现呕血或便血,胃管内抽出液由清亮又转为血性,或用药24 h胃管抽吸液颜色仍为血性.(2)再次止血开始时间:用药后患者呕血和/或便血停止,胃管抽吸

液量减少且胃液颜色明显变淡(如转为浅咖啡色),血压及心率恢复正常且稳定.(3)再次出血停止时间:胃管抽吸液转为清亮,血压、脉搏持续稳定,Hb和RBC稳定.(4)近期再出血率:治疗2 wk内再次出现上消化道出血.疗效判断:据上述再次出血停止时间,判定从开始治疗至24 h、48 h止血率和近期再出血率.

统计学处理 本研究计量资料用 t 检验;计数资料用 χ^2 检验及校正 χ^2 检验.

2 结果

2.1 输血情况 因本研究对象为再出血病例,且出血量较大,均予以输血治疗.平均输血量:序贯组为384.62 \pm 137.67 mL,常规剂量组为580.95 \pm 153.68 mL,两组比较差异显著($t = 2.6481, P < 0.05$).

2.2 止血时间与止血成功率 见表1、2.

2.3 近期再出血率 见表3.

表1 二组止血时间比较(mean \pm SD)

分组	再次止血开始时间	再次出血停止时间
序贯治疗组(26例)	3.22 \pm 1.39	5.11 \pm 1.62
常规剂量组(21例)	9.25 \pm 6.04	14.87 \pm 9.11
t 值	4.9430	5.3722
P	<0.05	<0.01

表2 二组止血成功率比较

分组	止血(%)		未止血(%)	
	24 h	48 h	24 h	48 h
序贯治疗组(26例)	23(88.46)	25(96.15)	3(11.54)	1(3.85)
常规剂量组(21例)	10(47.61)	14(66.67)	11(52.39)	7(33.33)
χ^2 值(校正 χ^2 值)	9.2609	(5.2162)		
P	<0.005	<0.01		

表3 二组近期再出血率比较

分组	未出血(%)	再出血(%)
序贯治疗组(26例)	24(92.31)	2(7.69)
常规剂量组(21例)	15(71.43)	6(28.57)
χ^2 值		20.4402
P		<0.005

2.4 死亡率 序贯组1例死亡,死亡率3.85%(1/26),常规组死亡7例,死亡率33.34%(7/21),两组比较,有显著差异(校正 $\chi^2 = 5.2162, P < 0.05$).

2.5 不良反应 比较治疗前后的血液生化及肝肾功能、凝血酶原时间、心电图、及临床肝功能分级等均无显著差异.临床应用中出现不良反应.

3 讨论

食管胃底静脉曲张破裂出血的死亡率可达30-70%,反复

出血的发生率80%^[3].反复出血的死亡率更高,大部分死亡发生在早期再出血,常在入院后的第1 wk内死亡^[2].如何降低这部分患者的死亡率,关键在于早期及时有效的止血.由于肝功能损害严重如Child分级为B、C级时,凝血因子合成减少,当食管胃底静脉曲张破裂大出血时,临床常因出血量大合并有血液动力学异常,出血后心肌缺血及并发肝昏迷等,病情凶险,常不能耐受内镜下局部硬化剂、套扎治疗或外科手术治疗.此时作为内科传统的常规抢救手段的三腔二囊管压迫止血法和垂体后叶素、特利加压素等药物治疗因有一定的副作用和失败率,临床应用受到一定的限制.而早期药物治疗,尤其在控制出血上,生长抑素显示出比其他药物更显著的优势,且副作用更少,故到目前为止,生长抑素可能是治疗静脉曲张出血的最佳选择,并可能大大改善预后^[1],为内镜或手术治疗创造条件.

但即便如此,仍有约10-20%的急性静脉曲张破裂出血患者对药物或内镜治疗反应较差^[2].本组资料显示这部分病例多为肝功能极差,Child分级B、C级的患者,可能与长期门脉压增高至奇静脉代偿性曲张及血流量较大有关,因而在活动性出血期间,任何可诱发门脉压升高及奇静脉血流增大的因素,如过度输血、输液和肠道内积血等,都可诱发再次出血致病情恶化^[4].本研究表明两种剂量生长抑素序贯治疗重度肝硬化静脉曲张反复破裂大出血或对药物治疗无反应、反应较差的患者,在缩短止血时间及再次出血停止时间、提高止血成功率、减少输血量及降低近期再出血率、尽快恢复血流动力学,减少并发症的发生几率和降低死亡率等方面疗效优于常规剂量组,经统计学检验有显著性差异.因此我们认为对重度肝硬化患者反复大出血时的药物止血关键必须能确实有效的降低门脉压,尤其是将奇静脉血流迅速降低并维持在较低状态.Cirera *et al*^[5]研究表明,通过肝静脉压梯度(HVPG)的测量,250 μg 常规剂量生长抑素静脉缓慢注射可引起门脉压迅速显著降低,奇静脉血流(AzBF)也显著降低,但静脉滴注常规剂量生长抑素浓度为250 $\mu\text{g}/\text{h}$ 时对奇静脉血流(AzBF)没有任何作用,而静脉滴注浓度在500 $\mu\text{g}/\text{h}$ 则可引起AzBF下降并维持到给药结束.Moitinho *et al*^[6]研究发现,常规剂量生长抑素250 $\mu\text{g}/\text{h}$ 的静脉输

注量在很大程度上是基于临床经验而非剂量探索的血液动力学研究,接受500 $\mu\text{g}/\text{h}$ 输注量治疗的患者出血停止时间显著缩短,出血控制率更高,生存率更高、死亡率更低,无严重副反应.本组资料观察结果与文献报道相符,提示生长抑素序贯治疗重度肝硬化静脉曲张破裂反复大出血的机理正是通过有效、持久地将门脉压进一步降低尤其是降低奇静脉血流及奇静脉压而有效地控制出血.未发现明显的不良反应,对凝血功能及肝肾功能无明显影响.

Burroughs *et al*^[1]推荐在治疗的首个小时内注射三次250 μg ,静脉输注剂量500 $\mu\text{g}/\text{h}$ 生长抑素,可以在肝硬化患者取得实质性的血液动力学效应.结合我国患者的实际情况,我们建议,在抢救肝硬化门脉高压食管胃底静脉曲张破裂反复大出血的危重患者,尤其肝功能重度损害、不能耐受或无条件进行内镜下治疗或手术治疗的患者,在常规剂量生长抑素治疗12-24 h无效既予以生长抑素序贯治疗,可提高止血成功率,降低死亡率,从而为进一步抢救治疗赢得宝贵时间、创造条件使内镜及手术治疗成为可能,不失为一种相对有效的治疗手段,具有一定的临床实用价值.

4 参考文献

- 1 Burroughs AK, Planas R, Svoboda P. Optimizing emergency care of upper gastrointestinal bleeding in cirrhotic patients. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1998;33:14-24
- 2 Garcia-Tsao G. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 2001; 120:726-748
- 3 许国铭, 李石. 现代消化病学. 第1版. 北京: 人民军医出版社, 1999:421-431
- 4 Villanueva C, Ortiz J, Minana J, Soriano G, Sabat M, Boadas J, Balanzo J. Somatostatin treatment and risk stratification by continuous portal pressure monitoring during acute variceal bleeding. *Gastroenterology* 2001;121:110-117
- 5 Cirera I, Feu F, Luca A, Gareia-Pagan JC, Fernandez M, Escorsell A, Bosch J, Rodes J. Effects of bolus injections and continuous infusions of somatostatin and placebo in patients with cirrhosis: a double-blind hemodynamic investigation. *Hepatology* 1995;22:106-110
- 6 Moitinho E, Planas R, Banares R, Albillos A, Ruiz-del-Arbol L, Galvez C, Bosch J; Vascular Bleeding Study Group. Multicenter randomized controlled trial comparing different schedules of somatostatin in the treatment of acute variceal bleeding. *J Hepatol* 2001;35:712-718

编辑 王谨晖 审读 张海宁