

# 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

朱长清, 董胜翔, 茅益民, 曾民德, 蒋义斌, 许建明, 田德安, 刘吉勇, 徐三平, 孙 樱, 罗和生, 王炳元

朱长清, 董胜翔, 上海第二医科大学附属仁济医院急诊科 上海市 200127  
茅益民, 曾民德, 上海第二医科大学附属仁济医院消化内科 上海市 200127  
蒋义斌, 复旦大学附属华山医院消化内科 上海市 200040  
许建明, 安徽医科大学第一附属医院消化内科 安徽省合肥市 230022  
田德安, 徐三平, 华中科技大学同济医学院附属同济医院 湖北省武汉市 430030  
刘吉勇, 山东省立医院 山东省济南市 250021  
孙 樱, 青岛市立医院 山东省青岛市 266011  
罗和生, 武汉大学人民医院 湖北省武汉市 430060  
王炳元, 中国医科大学附属第一医院 辽宁省沈阳市 110001  
朱长清, 1965-12-24生, 江苏省江都市人, 医学硕士, 副教授, 副主任医师, 主要从事内科危重病的诊治研究。  
通讯作者: 朱长清, 200127, 上海市, 上海第二医科大学附属仁济医院急诊科。zcqd@public8.sta.net.cn  
电话: 021-58752345  
收稿日期: 2005-08-29 接受日期: 2005-09-06

## A multicentred clinical comparative study on curative effect and safety of acetic octreotide in treatment of esophageal varices bleeding

Chang-Qing Zhu, Sheng-Xiang Dong, Yi-Min Mao, Min-De Zeng, Yi-Bin Jiang, Jian-Ming Xu, De-An Tian, Ji-Yong Liu, San-Ping Xu, Ying Sun, He-Sheng Luo, Bing-Yuan Wang

Chang-Qing Zhu, Sheng-Xiang Dong, Department of Emergency, the Affiliated Renji Hospital of Shanghai Second Medical University, Shanghai 200127, China  
Yi-Min Mao, Min-De Zeng, Department of Gastroenterology, the Affiliated Renji Hospital of Shanghai Second Medical University, Shanghai 200127, China  
Yi-Bin Jiang, Department of Gastroenterology, the Affiliated Huashan Hospital of Fudan University, Shanghai 200127, China  
Jian-Ming Xu, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, Anhui Province, China  
De-An Tian, San-Ping Xu, the Affiliated Tongji Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China  
Ji-Yong Liu, Shandong Provincial Hospital, Ji'nan 250021, Shandong Province, China  
Ying Sun, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266011, China  
He-Sheng Luo, Wuhan People's Hospital, Wuhan 430060, Hubei Province, China  
Bing-Yuan Wang, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China  
Correspondence to: Chang-Qing Zhu, Department of Emergency, the Affiliated Renji Hospital of Shanghai Second Medical University, Shanghai 200127, China. zcqd@public8.sta.net.cn  
Received: 2005-08-29 Accepted: 2005-09-06

## Abstract

**AIM:** To evaluate curative effect and safety of acetic octreotide in the treatment of esophageal varices bleeding

(EVB) in comparison with octreotide (Sandostatin).

**METHODS:** EVB patients were randomly and double-blinded assigned into acetic octreotide group ( $n = 70$ ) and Sandostatin group ( $n = 66$ ). Both kinds of drugs were dissolved in normal saline and then given to the patients at the rate of  $50 \mu\text{g/h}$  for 48 h. The amount of bleeding and vital signs of all the patients were observed and comparatively analyzed.

**RESULTS:** The frequencies and amount of hematemesis, the excreted frequencies and amount of black feces were significantly different before and after treatment with both kinds of drugs ( $P < 0.05$ ), but there was no marked difference between the two groups ( $P > 0.05$ ). The vital signs such as heart rate, systolic and diastolic blood pressure as well as symptoms of nausea, swirling, heart-throb, sweatiness, and thirst were notably improved after treatment ( $P < 0.05$ ), but there was still no obvious difference between the two groups ( $P > 0.05$ ). Adverse drug reaction was not significantly different between the two groups (1.43% vs 1.52%,  $P > 0.05$ ). The total effective rates in acetic octreotide and Sandostatin group were 97.14% and 92.42%, respectively ( $P > 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Acetic octreotide is safe and effective in the treatment of EVB, and its effect is not significantly different from Sandostatin's.

**Key Words:** Acetic octreotide; Sandostatin; Esophageal varices bleeding; Curative effect; Safety

Zhu CQ, Dong SX, Mao YM, Zeng MD, Jiang YB, Xu JM, Tian DA, Liu JY, Xu SP, Sun Y, Luo HS, Wang BY. A multicentred clinical comparative study on curative effect and safety of acetic octreotide in treatment of esophageal varices bleeding. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2005;13(21):2570-2573

## 摘要

**目的:** 与善宁对照, 评价国产醋酸奥曲肽注射液治疗肝硬化门静脉高压食管胃底静脉曲张急性出血的疗效和安全性。

**方法:** 采用随机、双盲、多中心、阳性药物平行对照的方法治疗肝硬化食管胃底静脉曲张急性出血。在基

础治疗(禁食、输液、输血、对症处理)的基础上, 试验组70例将试验药醋酸奥曲肽注射液溶于生理盐水中, 以50  $\mu\text{g/h}$ 的速度连续滴注48 h. 对照组66例同样用善宁治疗并评估和比较其疗效及安全性.

**结果:** 治疗第1, 2天和停药后24 h, 两组呕血次数和呕血量、黑便次数和黑便量也均显著减少, 组内比较均有显著的统计学差异( $P<0.05$ ), 而组间比较无统计学差异( $P>0.05$ ). 两组治疗后生命体征如心率、收缩压、舒张压以及患者的恶心、头晕、心悸、出汗、口渴症状均明显改善( $P<0.05$ ), 但是组间相比没有显著性差异( $P>0.05$ ). 两组患者治疗后的不良反应分别为1.43%和1.52%, 也无显著性差异( $P>0.05$ ). 治疗后试验组总有效率为97.1%, 与对照组的92.4%相似( $P=0.222\ 3$ ).

**结论:** 奥曲肽治疗肝硬化门静脉高压食管胃底静脉曲张出血的疗效和安全性与善宁相当.

**关键词:** 醋酸奥曲肽; 善宁; 硬化食管胃底静脉曲张急性出血; 疗效; 安全性

朱长清, 董胜翔, 茅益民, 曾民德, 蒋义斌, 许建明, 田德安, 刘吉勇, 徐三平, 孙樱, 罗和生, 王炳元. 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. 世界华人消化杂志. 2005;13(21):2570-2573  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/2570.asp>

## 0 引言

奥曲肽是一种人工合成的生长抑素的八肽衍生物, 临床已广泛用于治疗食管胃底静脉曲张出血. 我们按GCP的要求, 采用随机、双盲、多中心、阳性药物平行对照的试验设计, 对北京泰德制药有限公司制备的醋酸奥曲肽注射液治疗肝硬化食管胃底静脉曲张急性出血疗效进行研究如下.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 病例的入选标准: (1)有肝硬化门静脉高压病史, 入选前24 h内有呕血或黑便的上消化道出血的临床表现, 并经胃镜证实为食管胃底静脉曲张出血; (2)近2 wk内未使用过降门脉压药物及其他影响本品疗效观察的药物(如垂体后叶素、硝酸甘油类、 $\beta$ 受体阻滞剂、钙通道阻滞剂等); (3)年龄18-65岁, 男女均可. 病例的排除标准: (1)其他原因引起的上消化道出血(包括非肝硬化门静脉高压所致的食管胃底静脉曲张出血); (2)肝功能衰竭、肝昏迷者; (3)1 mo内接受硬化剂、套扎或三腔管压迫止血治疗者; (4)有严重心、肺、肾功能不全者. 实验药由北京泰德制药有限公司制备的醋酸奥曲肽注射液(100  $\mu\text{g}$ /支), 对照药由瑞士诺华制药有限公司生产的善宁注射液(100  $\mu\text{g}$ /支).

**1.2 方法** 在基础治疗(禁食、输液、输血、对症处理)的基础上, 试验组采用醋酸奥曲肽注射液溶于生理盐

水中, 以50  $\mu\text{g/h}$ 的速度连续滴注48 h. 对照组采用善宁治疗, 给药方法及剂量与试验组一致. 治疗中患者应严格禁食, 但可予以输液和输血, 以维持血容量稳定和对症处理, 禁止合并使用其他降门脉压力药物. 分别于给药前、给药后1, 2, 4, 8, 12, 24, 36, 48, 停药后24 h测定心率和血压; 记录呕血量/次数/颜色、黑便量/次数/颜色或再次出血情况, 记录恶心、头昏、心悸、出汗、口渴、晕厥等出血相关症状, 记录输液、输血、血浆代用品数量; 治疗前后分别行血、尿、便常规检查、大便隐血试验、呕吐物隐血试验; 治疗前后测肝功能(ALT, AST, ALP, 总胆红素, 总蛋白, 白蛋白, PT)、肾功能(BUN, Cr)及血糖; 治疗前24 h内胃镜检查. 停药后24 h判断疗效. 显效: 用药后呕血停止24 h及以上直至疗效判断时点; 生命体征平稳; 有效: 用药后至疗效判断时点, 呕血次数或呕血量呈逐天减少50%及以上; 黑便次数或黑便量呈逐天减少50%及以上; 生命体征平稳; 无效: 未达上述标准者.

**统计学处理** 应用SAS 8.0统计分析软件, 计量资料采用 $t$ 检验或Wilcoxon秩和检验; 定资料采用 $\chi^2$ 检验或精确概率检验; 有效性分析采用Cochran-Mantel-Haenszel法中Row Mean Scores Differ统计量进行; 安全性分析采用 $\chi^2$ 检验或精确概率检验进行. 不良反应发生率 = 至少发生一个不良反应的例数/评价安全性人数 $\times 100\%$ .

## 2 结果

符合入选标准进入本研究136例, 其中试验组70例, 对照组66例. 研究中共有4例(2.94%)脱落, 其中试验组3例, 对照组1例; 被剔除5例(3.68%), 试验组2例, 对照组3例. 两组治疗前年龄、身高、体重、心率、相关生命体征、肝硬化门脉高压病程、发病时间、胃底静脉曲张程度、既往食管胃底静脉曲张出血史及治疗史、治疗前呕血次数、呕血量、治疗前黑便次数、黑便量等方面均无显著差异( $P>0.05$ ), 具有可比性.

**2.1 治疗前后呕血或黑便的变化** 治疗第1, 2天和停药后24 h, 两组呕血次数和呕血量、黑便次数和黑便量也均显著减少, 组内比较均有显著的统计学差异( $P<0.05$ ), 而组间比较无统计学差异( $P>0.05$ , 表1). 根据疗效判断标准, 治疗后试验组达显效和有效的病例数分别为65例和3例, 对照组达显效和有效的病例数分别为59例和2例, 两组疗效比较无显著差异( $P=0.472\ 7$ ); 试验组和对照组的总有效率分别为97.1%和92.4%, 两组比较无显著差异( $P=0.222\ 3$ ).

**2.2 生命体征等变化情况** 治疗后心率变化试验组由治疗前的 $93.8\pm 15.7/\text{min}$ 下降至停药后24 h的 $77.8\pm 9.9/\text{min}$ , 对照组由治疗前的 $90.9\pm 14.4/\text{min}$ 下降至停

表1 用药前后试验组 ( $n = 70$ ) 和对照组 ( $n = 66$ ) 呕血或黑便的变化情况

指标	治疗前		治疗1 d		治疗2 d		停药24 h	
	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组
呕血例数	59 (84.3%)	49 (74.2%)	9 (12.9%)	10 (15.2%)	2 (2.9%)	1 (1.5%)	3 (4.4%)	2 (3.0%)
呕血次数 <sup>a</sup>	$2.16 \pm 2.02^a$	$1.59 \pm 1.63^a$	$0.24 \pm 0.77^a$	$0.23 \pm 0.58^a$	$0.04 \pm 0.27^a$	$0.02 \pm 0.12^a$	$0.07 \pm 0.35^a$	$0.09 \pm 0.63^a$
呕血量 <sup>a</sup>	$539 \pm 495^a$	$515 \pm 574^a$	$66 \pm 252^a$	$42 \pm 128^a$	$16 \pm 93^a$	$1.0 \pm 6.2^a$	$23 \pm 109^a$	$29 \pm 190.36^a$
黑便例数	59 (84.2%)	54 (81.8%)	34 (48.6%)	44 (66.7%)	21 (30.0%)	23 (34.8%)	16 (22.9%)	18 (27.3%)
黑便次数	$2.6 \pm 3.1^a$	$2.83 \pm 2.81^a$	$1.0 \pm 1.3^a$	$1.3 \pm 1.2^a$	$0.6 \pm 1.2^a$	$0.6 \pm 1.0^a$	$0.40 \pm 0.91^a$	$0.50 \pm 1.1^a$
黑便量 (mL)	$400 \pm 451^a$	$421 \pm 411^a$	$109 \pm 191^a$	$155 \pm 210^a$	$47 \pm 110^a$	$56 \pm 149^a$	$30 \pm 91^a$	$57 \pm 1577^a$

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , 组内比。

药后24 h的 $78.1 \pm 9.0$  mmHg; 收缩压变化试验组由治疗前的 $104.6 \pm 19.2$  mmHg回升至停药后24 h的 $111.1 \pm 12.5$  mmHg, 对照组由治疗前的 $107.6 \pm 18.4$  mmHg回升至停药后24 h的 $112.2 \pm 16.5$  mmHg; 舒张压变化试验组由治疗前的 $62.0 \pm 11.0$  mmHg回升至停药后24 h的 $67.1 \pm 7.5$  mmHg, 对照组由治疗前的 $64.1 \pm 12.5$  mmHg回升至停药后24 h的 $68.5 \pm 9.3$  mmHg. 两组心率、收缩压和舒张压治疗前后变化组内均有显著差异( $P < 0.05$ ), 而组间无显著差异( $P > 0.05$ ). 治疗后两组患者恶心、头昏、心悸、出汗、口渴症状均显著改善( $P < 0.05$ ), 组间无显著差异( $P > 0.05$ ); 昏厥症状试验组有显著改善( $P = 0.0039$ ), 对照组无显著变化( $P = 0.6250$ ), 组间比较无差异( $P = 0.0578$ ). 治疗后, 两组红细胞计数和血红蛋白均无显著变化( $P > 0.05$ ), 组间比较也无差异( $P > 0.05$ ). 可能与研究时都有输血或检查时间间隔太短(仅72 h)有关. 两组治疗前后输血量或输血量均无显著差异( $P > 0.05$ ). 在本试验中, 试验组有18例、对照组有15例有合并用药, 合并用药比例两组无显著差异( $P = 0.6950$ ). 合并用药中包括PPSB, PAMBA, 奥美拉唑, 血凝酶, 白蛋白, 乳果糖, 甘利欣, 法莫替丁, 还原性谷胱甘肽, 门冬氨酸钾镁, 凝血酶, 头孢曲松钠, 头孢他定, 头孢噻肟, 支链氨基酸, 止血敏和维生素等. 试验组和对照组各有1例发生不良反应. 不良反应发生率分别为1.43%和1.52%, 均表现为轻度腹胀, 两组间比较无显著差异( $P = 1.000$ ). 治疗前实验室检查正常而治疗后异常的病例, 主要表现为总蛋白、白蛋白、ALT、AST、总胆红素、ALP、血糖、BUN、PT、尿蛋白、尿酮体变化. 由于本研究的入组患者均为肝功能失代偿的患者, 门静脉高压出血后会加重这些肝功能的变化, 因此, 实验室指标治疗前正常而治疗后异常经判断与试验药物无关.

### 3 讨论

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, 有效合理地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非常重要. 目

前内镜直视下注射硬化剂、套扎及喷洒药物已成为治疗的首要方法. 然而, 由于技术及设备的原因, 药物治疗仍是首选的方法<sup>[1-5]</sup>. 醋酸奥曲肽作为一种人工合成的生长抑素的八肽衍生物, 有较长的作用半衰期, 约为90 min, 具有生长抑素类似的药理作用, 能选择性收缩内脏血管、降低门脉血流量<sup>[6-11]</sup>. 可减少门脉主干血流量25-35%, 降低门脉压力12.5-16.7%, 从而达到止血目的<sup>[12-15]</sup>. 此外, 奥曲肽能使奇静脉侧支循环血量和曲张静脉压力持续降低30-45%, 但不收缩肝动脉, 不减少肝血流量, 对肝功能无明显影响<sup>[16-19]</sup>. 根据国内外文献报道, 醋酸奥曲肽在治疗食管胃底静脉曲张出血的疗效确切, 目前已成为国内外临床上治疗食管、胃底静脉曲张破裂出血的首选药物之一, 与质子泵受体抑制剂联合使用具有协同作用<sup>[20-25]</sup>. 本研究结果显示, 疗效方面, 醋酸奥曲肽注射液以50  $\mu$ g/h的速度连续滴注48 h, 试验组的呕血例数由治疗前的59例下降为疗效判断时点(停药24 h)的3例; 呕血次数由治疗前的 $2.16 \pm 2.02$ 次下降为疗效判断时点的 $0.07 \pm 0.35$ 次; 呕血量由治疗前的 $539 \pm 495$  mL下降为疗效判断时点的 $23 \pm 109$  mL; 黑便例数由治疗前的59例下降为疗效判断时点的16例; 黑便次数由治疗前的 $2.63 \pm 3.08$ 次下降为疗效判断时点的 $0.39 \pm 0.92$ 次; 黑便量由治疗前的 $400 \pm 451$  mL下降为疗效判断时点的 $30 \pm 91$  mL. 无论治疗第1天、治疗第2天和停药后24 h, 试验组、对照组呕血次数和呕血量、黑便次数和黑便量与治疗前相比, 均有统计意义的显著减少( $P < 0.05$ ), 而组间比较无统计学差异( $P > 0.05$ ). 根据疗效判断标准, 治疗后试验组总有效率为97.1%, 与对照组的92.4%相似, 组间比较无显著差异( $P = 0.2223$ ).

安全性方面, 已知的奥曲肽的主要副作用是局部和胃肠道反应. 皮下注射后的局部反应包括注射部位疼痛、红肿等. 胃肠道副作用包括食欲不振、恶心、呕吐、痉挛性腹痛、腹胀、胀气、稀便、腹泻及脂肪痢. 另外, 长期使用奥曲肽可能导致胆石形成、血糖升高、低钠血症等. 亦有报道应用奥曲肽出现严重的心

律失常如窦性心动过缓的报道<sup>[26-29]</sup>。本试验中, 试验组和对照组各有1例发生不良反应, 不良反应发生率分别为1.43%和1.52%, 均表现为轻度腹胀, 两组间比较无显著差异( $P = 1.000$ )。最近, 有学者报道奥曲肽可诱发肝硬化患者尿硝酸盐排量, 自由水清除率, 肾钠滤过分数减少, 血浆内皮素升高, 从而损伤肾功能<sup>[30]</sup>, 本研究中未发现此类病例。试验组发生严重不良事件(SAE)两起, 均死亡, 死亡原因与疾病进展有关, 而与治疗药物无关。因此, 我们认为, 北京泰德制药有限公司开发的醋酸奥曲肽注射液在本研究中其疗效和安全性与对照药善宁相当, 可以安全有效地治疗肝硬化门静脉高压食管胃底静脉曲张出血。

#### 4 参考文献

- 唐鑫, 汪婷. 善得定与垂体后叶素治疗肝硬化并发上消化道出血的疗效比较. 临床军医杂志 2004; 32: 93-94
- Helmy A, Hayes PC. Review article: current endoscopic therapeutic options in the management of variceal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 575-594
- Boyer TD. Pharmacologic treatment of portal hypertension: past, present, and future. *Hepatology* 2001; 34: 834-839
- Yang WL, Tripathi D, Therapondos G, Todd A, Hayes PC. Endoscopic use of human thrombin in bleeding gastric varices. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1381-1385
- Nidegger D, Ragot S, Berthelemy P, Masliah C, Pilette C, Martin T, Bianchi A, Paupard T, Silvain C, Beauchant M. Cirrhosis and bleeding: the need for very early management. *J Hepatol* 2003; 39: 509-514
- Zhou Y, Qiao L, Wu J, Hu H, Xu C. Comparison of the efficacy of octreotide, vasopressin, and omeprazole in the control of acute bleeding in patients with portal hypertensive gastropathy: a controlled study. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 973-979
- Abraldes JG, Bosch J. Somatostatin and analogues in portal hypertension. *Hepatology* 2002; 35: 1305-1312
- McCormick PA, Patch D, Greenslade L, Chin J, McIntyre N, Burroughs AK. Clinical vs haemodynamic response to drugs in portal hypertension. *J Hepatol* 1998; 28: 1015-1019
- Seewald S, Seitz U, Yang AM, Soehendra N. Variceal bleeding and portal hypertension: still a therapeutic challenge? *Endoscopy* 2001; 33: 126-139
- Mela M, Mancuso A, Burroughs A. Drug treatment for portal hypertension. *Ann Hepatol* 2002; 1: 102-120
- D'Amico G, Politi F, Morabito A, D'Antoni A, Guerrera D, Giannuoli G, Traina M, Vizzini G, Pasta L, Pagliaro L. Octreotide compared with placebo in a treatment strategy for early rebleeding in cirrhosis. A double blind, randomized pragmatic trial. *Hepatology* 1998; 28: 1206-1214
- de Franchis R. Somatostatin, somatostatin analogues and other vasoactive drugs in the treatment of bleeding oesophageal varices. *Dig Liver Dis* 2004; 36: S93-S100
- Freitas DS, Sofia C, Pontes JM, Gregorio C, Cabral JP, Andrade P, Rosa A, Camacho E, Ferreira M, Portela F, Romaozinho JM, Tome L, Gouveia H, Leitao M, Pimenta I, Donato A. Octreotide in acute bleeding esophageal varices: a prospective randomized study. *Hepatogastroenterology* 2000; 47: 1310-1314
- Silva G, Quera R, Fluxa F, Sanhueza E, Segovia R, Brahm J, Munoz C, Morales A, Munoz L, Urzua L, Biagini L. Octreotide administration and/or endoscopic treatment in cirrhotic patients with acute variceal bleeding: a multicentric study. *Rev Med Chil* 2004; 132: 285-294
- Corley DA, Cello JP, Adkisson W, Ko WF, Kerlikowske K. Octreotide for acute esophageal variceal bleeding: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2001; 120: 946-954
- 杨根领, 甄中峰, 王仙芝. 善得定用于肝炎肝硬化上消化道大出血49例效果分析. 山东医药 2004; 44: 29
- Lowe RC, Grace ND. Pharmacologic therapy for portal hypertension. *Curr Gastroenterol Rep* 2001; 3: 24-29
- Abraldes JG, Bosch J. Novel approaches to treat portal hypertension. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: S232-S241
- Wang SS, Chan CC, Lee FY, Chang FY, Lin HC, Chen CT, Huang HC, Tai CC, Lai IN, Lee SD. Effects of long-term octreotide treatment on the response of portal-systemic collaterals to vasopressin in portal hypertensive rats. *Eur J Clin Invest* 2002; 32: 316-321
- Dagher L, Burroughs A. Variceal bleeding and portal hypertensive gastropathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 81-88
- Banares R, Albillos A, Rincon D, Alonso S, Gonzalez M, Ruizdel-Arbol L, Salcedo M, Molinero LM. Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 2002; 35: 609-615
- Chung S. Management of bleeding in the cirrhotic patient. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 355-360
- Lata J, Hulek P, Vanasek T. Management of acute variceal bleeding. *Dig Dis* 2003; 21: 6-15
- Seewald S, Mendoza G, Seitz U, Salem O, Soehendra N. Variceal bleeding and portal hypertension: has there been any progress in the last 12 months? *Endoscopy* 2003; 35: 136-144
- Mottet C, Sieber CC, Nauer A, Drewe J, Fried R, Larsen F, Beglinger C. Hemodynamic effects of the somatostatin analog lanreotide in humans: placebo-controlled, cross-over dose-ranging Echo-Doppler study. *Hepatology* 1998; 27: 920-925
- Dilger JA, Rho EH, Que FG, Sprung J. Octreotide-induced bradycardia and heart block during surgical resection of a carcinoid tumor. *Anesth Analg* 2004; 98: 318-320
- 顾掌生, 王大力. 奥曲肽致严重心律失常11例. 中国医院药学杂志 2004; 24: 724-725
- 甄永存, 谢东晓. 奥曲肽静滴引起心律失常. 药物不良反应杂志 2001; 3: 119-120
- Moller S, Brinch K, Henriksen JH, Becker U. Effect of octreotide on systemic, central, and splanchnic haemodynamics in cirrhosis. *J Hepatol* 1997; 26: 1026-1033
- Guney Duman D, Tuney D, Bilsel S, Benli F, Karan S, Avsar E, Ozdogan O, Tozun N. Octreotide in liver cirrhosis: a salvage for variceal bleeding can be a gunshot for kidneys. *Liver Int* 2005; 25: 527-535

电编 张敏 编辑 潘伯荣 审读 张海宁