

国产醋酸奥曲肽治疗食管胃底静脉曲张破裂出血的系统评价

杨拯, 李晓娇, 吴金海, 陈建敏, 荣成, 张晓

杨拯, 陈建敏, 荣成, 张晓, 成都医学院实验技术教研室 四川省成都市 610081

李晓娇, 吴金海, 成都医学院基础医学院 四川省成都市 610081

作者贡献分布: 杨拯与李晓娇对此文贡献均等; 此课题由杨拯与李晓娇设计; 由杨拯、李晓娇及吴金海负责文献检索、文献质量评价、提取资料; 本文写作由杨拯与李晓娇完成; 陈建敏、荣成与张晓对本文提出修改意见并给予极大的工作支持; 张晓负责论文审阅。

通讯作者: 张晓, 教授, 610081, 四川省成都市, 成都医学院实验技术教研室. tyizx@yahoo.cn
电话: 028-68289174

收稿日期: 2010-04-23 修回日期: 2010-06-12

接受日期: 2010-06-22 在线出版日期: 2010-08-08

Efficacy and safety of China-made acetic octreotide in the treatment of bleeding from esophageal varices: a systematic review

Zheng Yang, Xiao-Jiao Li, Jin-Hai Guo, Jian-Min Chen, Cheng Rong, Xiao Zhang

Zheng Yang, Xiao Zhang, Jian-Min Chen, Cheng Rong, Department of Experiment Technology, Chengdu Medical College, Chengdu 610081, Sichuan Province, China
Xiao-Jiao Li, Jin-Hai Guo, School of Preclinical Medicine, Chengdu Medical College, Chengdu 610081, Sichuan Province, China

Correspondence to: Professor Xiao Zhang, Department of Experiment Technology, Chengdu Medical College, Chengdu 610081, Sichuan Province, China. tyizx@yahoo.cn

Received: 2010-04-23 Revised: 2010-06-12

Accepted: 2010-06-22 Published online: 2010-08-08

Abstract

AIM: To evaluate the efficacy and safety of China-made acetic octreotide in the treatment of bleeding from esophageal varices by comparing with imported octreotide (Sandostatin).

METHODS: A computer-based search of the Cochrane library, Medline, PubMed, China Journal Full-text Database and CBM database, in combination with a manual search of relevant journals, was performed to identify relevant randomized controlled trials that evaluated the use of acetic octreotide in the treatment of bleeding from esophageal varices, regardless of language. A

meta-analysis was conducted using the method for Cochrane systematic review.

RESULTS: Five trials involving 557 patients, including 285 treated with China-made acetic octreotide and 272 treated with Sandostatin, were included in the systematic review. No significant differences were found in the efficacy ($OR = 1.14$; 95%CI: 0.64-2.05; $P = 0.62$) and safety ($RR = 1.61$; 95%CI: 0.57-4.50; $P = 0.93$) between the two groups. There were also no significant differences in the frequency and amount of hematemesis and black stools between the two groups.

CONCLUSION: China-made acetic octreotide is effective and safe in the treatment of bleeding from esophageal varices in comparison with Sandostatin.

Key Words: Acetic octreotide; Sandostatin; Bleeding from esophageal varices; Efficacy; Safety; Systematic review; Meta-analysis

Yang Z, Li XJ, Guo JH, Chen JM, Rong C, Zhang X. Efficacy and safety of China-made acetic octreotide in the treatment of bleeding from esophageal varices: a systematic review. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(22): 2365-2369

摘要

目的: 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: 计算机检索Cochrane图书馆临床对照试验, Medline、PubMed及中国期刊全文数据库, 中国生物医学文献数据库等中外文数据库。并辅以文献追溯、手工检索等方法收集查阅文献。凡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随机对照试验, 无论语种、是否采用盲法均纳入, 应用国际Cochrane协作网系统评价方法对其疗效和安全性进行Meta分析。

结果: 共纳试验5个包括患者557例。试验组

■背景资料

食管胃底静脉曲张破裂出血是肝硬化最严重的并发症和死亡原因。目前药物治疗是首选方法, 而生长抑素及类似物是药中首选。奥曲肽(善宁)作为生长抑素类似物目前在临床广泛运用并取得不错的疗效, 不良反应少。但善宁作为进口药物价格昂贵, 近年来国产醋酸奥曲肽研发并逐渐用于临床, 其疗效和安全性与善宁可比。因此, 国产醋酸奥曲肽治疗食管胃底静脉曲张破裂出血可能是安全有效的。

■同行评议者

董蕾, 教授, 西安交通大学第二附属医院消化内科

■相关报道

最新研究表明,对食管胃底静脉曲张破裂出血患者采用血管活性药物治疗是最安全有效的,无论是否及时采用内镜疗法,并且两者联合使用不良反应明显较硬化疗法少。

285例,对照组272例。国产醋酸奥曲肽注射液与善宁组比较,2组在疗效和安全性方面的差异无统计学意义,疗效合并 $OR = 1.14$, 95%CI: 0.64-2.05, $P = 0.62$; 不良反应的相对危险度 $RR = 1.61$, 95%CI: 0.57-4.50, $P = 0.93$; 对呕血和黑便病例的疗效Meta分析差异也无统计学意义。

结论: 国产醋酸奥曲肽注射液治疗食管胃底静脉曲张急性出血疗效与善宁相当,是安全有效的。

关键词: 醋酸奥曲肽; 善宁; 食管胃底静脉曲张破裂出血; 疗效; 安全性; 系统评价; Meta分析

杨拯, 李晓娇, 吴金海, 陈建敏, 荣成, 张晓. 国产醋酸奥曲肽治疗食管胃底静脉曲张破裂出血的系统评价. 世界华人消化杂志 2010; 18(22): 2365-2369

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/2365.asp>

0 引言

食管胃底静脉曲张破裂出血是肝硬化等所致门静脉高压症的最严重的并发症之一,病情危重,预后差,死亡率高。有研究^[1]表明醋酸奥曲肽能明显降低肝硬化门脉高压患者的门脉血流量,门脉压力和食管静脉曲张压力。临床已广泛用于治疗食管胃底静脉曲张破裂出血。醋酸奥曲肽(善宁)由瑞士Novartis上市,引进我国销售,临床反映良好,并有增加使用量的势头,但价格较昂贵。近年来,由我国生产的国产醋酸奥曲肽生产销售,且价格相对较低廉。但其疗效和安全性还有待考证。故本文就国产醋酸奥曲肽与善宁比较,治疗食管胃底静脉曲张破裂出血的疗效和安全性作系统评价。

1 材料和方法

1.1 材料 以英文关键词“variceal bleeding”, “Esophageal and Gastric Varices”, “octreotide acetate”等检索式在Medline或PubMed数据库(1978-2010年)、FMJS(EMCC)数据库(1978-2010年)中检索;以“食管胃底静脉曲张”,“奥曲肽”,“醋酸奥曲肽”等检索式在中国生物医学文献数据库(CBMDisc, 1978-2010年)、维普中文科技期刊全文数据库(1989-2010年)、中国期刊全文数据库(1979-2010)检索。并检索近3年来国内外有关食管胃底静脉曲张破裂出血的学术会议及论文集。并严格按纳入和排除标准筛选。

1.2 方法

1.2.1 纳入标准: (1)凡评价醋酸奥曲肽治疗食管胃底静脉曲张破裂出血的临床随机对照试验,无论语种; (2)试验组采用国产醋酸奥曲肽,对照组采用进口醋酸奥曲肽(善宁); (3)有明确的诊断标准并确诊,有明确的疗效指标; (4)评价指标中有疗效或有效率的比较的文献。

1.2.2 排除标准: (1)只有摘要无全文的文献资料以及数据不完整无法利用的文献; (2)无对照组或未采用善宁做对照的文献以及综述性的文献; (3)重复发表的文献,雷同文献。

1.2.3 评价标准: 所有文献的纳入由两名研究者独立进行,存在意见分歧时,由第三名研究者参与决定纳入与否。纳入研究的方法学质量评价采用Cochrane协作网推荐的方法^[2]进行,文献质量评价包括以下内容: 随机分配方法; 分配方案的隐藏; 盲法; 是否描述了失访、退出的发生; 是否进行了意向性分析(intention to treat, ITT). 并采用Jadad评分标准(0-5分),由两名研究者独立评分。高于3分者为高质量试验。

统计学处理 采用Cochrane协作网提供的Revman 4.2.8软件进行系统评价,计数资料采用比值比(OR)及其95%CI表示,或相对危险度(RR)及其95%CI表示。判断各研究间的异质性,当组内各研究间有统计学异质性($P \geq 0.1$, $I^2 \leq 50\%$)和临床同质性时,采用固定效应模型,若存在统计学异质性($P < 0.1$, $I^2 > 50\%$)时,分析异质性来源,确定是否能采用随机效应模型。计算国产醋酸奥曲肽治疗食管胃底静脉曲张破裂出血的治疗的疗效,以及不良反应的发生率等。为保证结果的稳定性行敏感性分析。以漏斗图检测潜在的发表偏倚。

2 结果

2.1 检索结果及研究方法学质量 初检文献93篇,经过阅读摘要和全文,排除重复文献,按纳入和排除标准,最后纳入5个试验^[3-7],均为国内研究,无符合标准的英文文献。共557例患者,试验组285例,对照组272例。5篇均多采用多中心、随机、阳性药物平行对照试验, Jadad评分4篇^[3,5-7]3分,1篇^[4]2分,文献质量较高。其中3篇^[3-5]采用双盲,2篇^[6,7]采用单盲。均描述了退出及脱落的病例数,2篇^[5,6]做ITT分析,1篇^[7]FAS数据分析,研究的基本情况与方法学质量见表1。

2.2 Meta分析结果

2.2.1 疗效比较: 为研究国产醋酸奥曲肽的治疗

表 1 纳入文献的基本情况与方法学质量

作者	基线情况	随机方法	分组	治疗措施	疗效	不良反应	盲法隐藏	分配	实验退出及随访(脱落数)	Jade 评分
朱长清等 ^[3]	可比	随机	试验组	A 50 $\mu\text{g/h}$ 连续ip 48 h	68/70	1/70	双盲	充分	正确描述	3
			对照组	B 用法如上	61/66	1/66				
崔巍等 ^[5]	可比	随机	试验组	A 50 $\mu\text{g/h}$ 连续ip 48 h	21/22	2/22	双盲	充分	未提及	2
			对照组	B 用法如上	17/18	1/18				
奥曲肽协作组 ^[6]	可比	随机	试验组	A 50 $\mu\text{g/h}$ 连续ip 48 h	60/61	1/61	双盲	充分	正确描述, 并作ITT分析	3
			对照组	B 用法如上	60/60	1/60				
杨迅等 ^[4]	可比	随机	试验组	A 0.1 mg iv 5 min; 50 $\mu\text{g/h}$, 持续ip, 次/12 h, 24 h内有效, 再连续用4 d	47/68	3/68	单盲	充分	正确描述, 并作ITT分析	3
			对照组	B 用法如上	41/63	2/63				
金鑫鑫等 ^[7]	可比	随机	试验组	A 首剂0.1 mg+5%葡萄糖20 mL iv, 随后以0.025 mg/h连续ip 72 h	60/64	2/64	单盲	充分	正确描述并作FAS分析	3
			对照组	B 用法如上	63/65	0/65				

A: 国产醋酸奥曲肽; B: 善宁。

效果, 做Meta分析, 将所有文献报道的有效率采用计数资料二分法研究。将临床治愈(或显效)与有效(或好转)合并1项, 无效为1项。采用Rev-man4.2.8软件分析得到森林图(表2), 5篇文献的Meta分析的结果显示各试验间无异质性($P = 0.62$), 采用固定效应模型。合并OR值为1.14, 其95%CI: 0.64-2.05, 菱形横跨无效线, 差异无统计学意义。说明国产醋酸奥曲肽与进口善宁治疗食管胃底静脉曲张破裂出血疗效相当。

2.2.2 不良反应: 5篇文献的meta分析的结果(表3)显示各试验间无异质性 $P = 0.93$, 采用固定效应模型。合并RR值为1.61, 其95%CI: 0.57-4.50, 菱形横跨无效线, 差异无统计学意义。表明国产醋酸奥曲肽与进口善宁安全性相近。另外, 5篇文献均提及无严重不良反应。杨迅^[4]试验组国产奥曲肽组出现2例受试者死亡, 但与研究药物的关系无关。金鑫鑫^[7]试验组2例患者出现发热的不良事件(计算在不良反应之内), 但经抗炎治疗后均得到彻底控制, 考虑与试验药物无关。

2.2.3 呕血例数疗效: 纳入2篇^[3,4]试验的Meta分析的结果如表2, 用药后对发生呕血的病例数起到作用效果的比较分别为治疗1 d、治疗2 d、停药24 h三个阶段。从Meta分析的值可以看出三个阶段的疗效差异均无统计学意义, 说明两组疗效相当, 呕血例数减少率相当。另外, 奥曲肽协作组三个阶段的呕血, 试验组和对照组组比较差

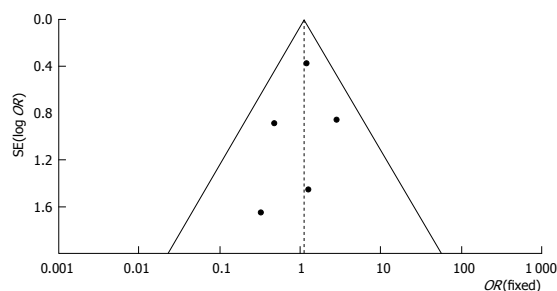


图 1 纳入文献漏斗图。

异也无统计学意义。

2.2.4 黑便例数疗效: 纳入2篇^[3,4]试验的Meta分析的结果如表4, 用药后对发生黑便的病例数起到作用效果的比较也同为分别为治疗1 d、治疗2 d、停药24 h三个阶段。从Meta分析的值可以看出, 第1阶段即治疗1 d时, 差异有统计学意义($Z = 2.34, P = 0.02, OR = 0.66, 95\%CI: 1.17-5.80$), 说明治疗1 d时, 试验组对黑便的疗效优于对照组。但治疗2 d、停药24 h的疗效差异均无统计学意义, 说明两组疗效相当, 黑便例数减少率相近。

2.2.5 发表偏移: 漏斗图肉眼观察无明显不对称(图1), 说明发表性偏倚不大。

3 讨论

食管胃底静脉曲张破裂出血是肝硬化最严重的并发症和死亡原因。目前药物治疗是首选方法, 奥曲肽是人工合成的生长抑素八肽衍生物, 乙

■创新盘点

本研究在全世界范围内收集5个国产醋酸奥曲肽治疗食管胃底静脉曲张破裂出血的临床随机对照试验, 并进行系统评价, 为国产醋酸奥曲肽治疗食管胃底静脉曲张破裂出血的疗效和安全性及临床应用提供了依据。

■应用要点

本研究提示, 国产醋酸奥曲肽治疗食管胃底静脉曲张破裂出血是安全有效的, 今后开展的临床研究应充分考虑到现有研究的局限性, 扩大样本量, 尽量减少偏倚, 必要时结合经济学评价, 为临床应用提供更多的证据。

表 2 疗效分析

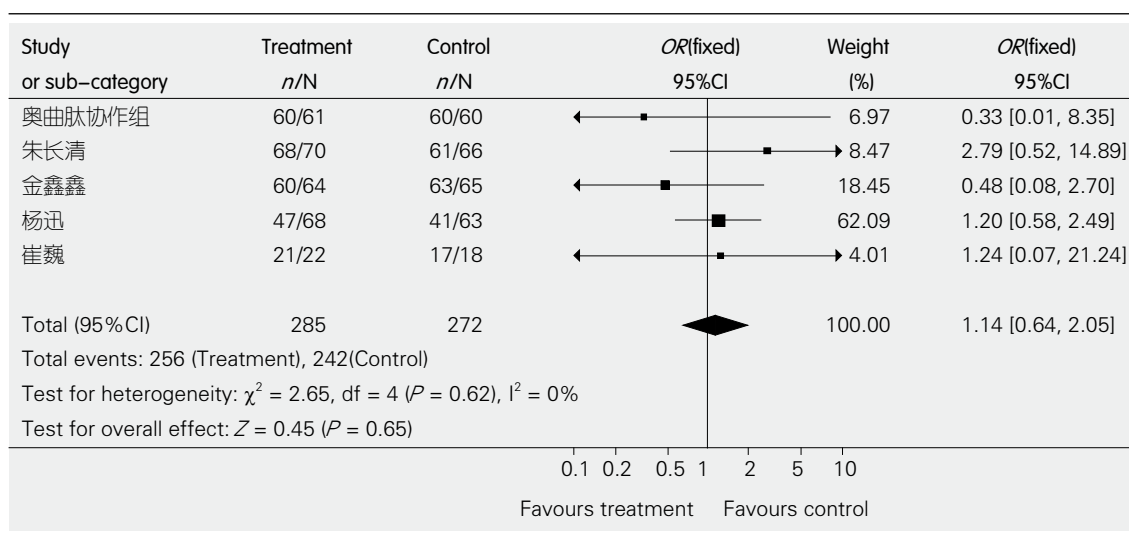


表 3 不良反应发生率比较

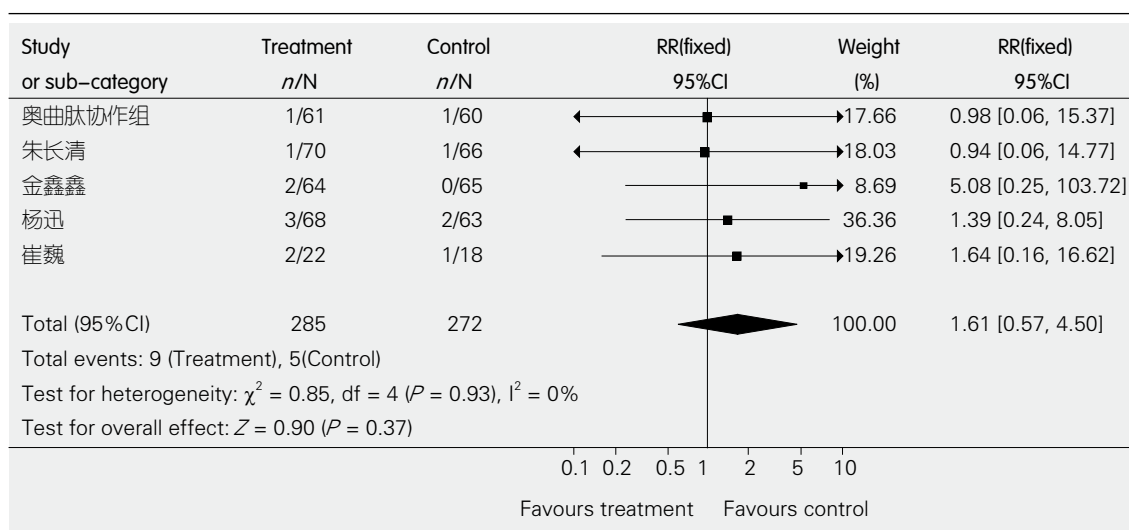


表 4 呕血例数和黑便例数疗效Meta分析比较结果

分组	呕血例数疗效Meta分析			黑便例数疗效Meta分析		
	治疗1 d	治疗2 d	停药24 h	治疗1 d	治疗2 d	停药24 h
合并统计检验	$Z = 0.59$ $P = 0.56$	$Z = 0.69$ $P = 0.49$	$Z = 0.52$ $P = 0.60$	$Z = 2.34$ $P = 0.02$	$Z = 0.47$ $P = 0.64$	$Z = 0.70$ $P = 0.47$
合并OR值	1.27	0.51	0.66	2.60	1.17	1.28
95%CI	0.57-2.86	0.07-3.52	0.14-3.19	1.17-5.80	0.61-2.26	0.64-2.56

酸奥曲肽为其主要活性成分, 有类似生长抑素的药理作用, 半衰期长, 作用比较持久。他也是生长抑素的类似物与生长抑素有相似的药理活性, 可抑制胃肠蠕动, 减少内脏血流量和降低门静脉压。Huang等^[8]发现生长抑素类似物及其衍生物除了直接作用于内脏血管平滑肌使之收缩

外, 还通过增强内皮素-1和抑制血管活性肠肽、P物质等发挥其收缩血管和降低门脉压力的作用。奥曲肽作为血管活性药物可以降低门静脉压力^[9]。最新研究表明^[10], 对食管胃底静脉曲张破裂出血患者采用血管活性药物治疗是最安全有效的, 无论是否及时采用内镜疗法, 并且两者

联合使用不良反应明显较硬化疗法少. 另外大量的临床随机对照试验中, 静脉注射奥曲肽与硬化疗法有相同的疗效, 能减少出血量, 预防再出血, 不良反应较少^[11-13]. 另外, 研究发现奥曲肽联合内镜治疗治疗急性静脉曲张破裂出血可提高疗效^[14,15].

本系统评价中, 5篇试验实验组和对照组的临床显效率 and 有效率无统计学差异($P>0.05$), 其中2篇^[5,6]做了ITT数据分析和PP数据分析比较, 1篇^[7]作FAS数据和PP数据分析比较, 结果都相似. 试验组和对照组的总有效率分别为89.82%, 88.97%. Meta分析结果表明国产醋酸奥曲肽与进口善宁治疗食管胃底静脉曲张破裂出血疗效相当. 在安全性方面, 各组都没有严重的与实验药物有关不良反应, 主要为腹胀, 恶心, 呕吐. Meta分析无显著差异, 国产奥曲肽治疗食管胃底静脉曲张破裂出血安全有效. 在对发生呕血和黑便病例数的分析中, 尽管只纳入了2篇^[3,4]文献进行分析, 但另外2篇^[5,7]文献也分别从发生呕血黑便的量和病例数进行了分析. 结果表明, 治疗过程中, 试验组和对照组对呕血或黑便的治疗起效可能略有差异. 最终的疗效是无差异的. 综上分析, 可知国产醋酸奥曲肽治疗食管胃底静脉曲张破裂出血是安全有效的, 与进口善宁作用相当.

本次系统评价研究严格按照文献的纳入和排除标准收集文献, 漏斗图显示发表偏倚不大. 本次分析所纳入文献有4篇^[3,5-7]为高质量研究, Jadad评分高于3分; 有4篇^[3,5-7]为多中心研究, 具体描述退出脱落病例数; 3篇^[5-7]作ITT分析与PP分析比较; 都采用盲法. 虽然纳入文献的方法学质量普遍较高, 但总病例数较少, 影响分析结果. 需更多高质量大样本的临床研究.

总之, 从现有资料和Meta分析结果来看, 国产醋酸奥曲肽注射液治疗食管胃底静脉曲张急性出血疗效与善宁相当, 是安全有效的. 善宁作为生长抑素类似物在治疗食管胃底静脉曲张急性出血的药物中价格最贵^[16], 而国产醋酸奥曲肽价格相对低廉, 经济适用, 为临床应用提供参考. 但尚需更多高质量大样本的临床研究提供更加充分的证据.

4 参考文献

1 D'Amico G, De Franchis R. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and

- 2 prognostic indicators. *Hepatology* 2003; 38: 599-612
- 3 Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* 4.2 [updated March 2005]. Section 8.7.2. In: *The Cochrane Library*, Issue 2. Chichester: Wiley, 2005
- 4 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* 2009; 17: 2570-2573
- 5 杨迅, 李红梅, 于中麟, 张澍田. 奥曲肽注射液治疗食管胃底静脉曲张破裂出血的有效性和安全性. *首都医科大学学报* 2006; 27: 457-459
- 6 崔巍, 王炳元. 国产奥曲肽治疗肝硬化食管胃底静脉曲张出血的疗效研究. *中国误诊学杂志* 2008; 8: 1048-1049
- 7 奥曲肽协作组. 国产与进口奥曲肽治疗肝硬化食管胃底静脉曲张出血的多中心随机双盲临床研究. *中华消化杂志* 2005; 25: 492-493
- 8 金鑫鑫, 朱人敏, 刘炯, 田德安, 黄焕军, 孙士其, 张振玉, 韩真, 章顺国. 国产注射用醋酸奥曲肽治疗食管胃底静脉曲张破裂出血的多中心随机对照临床研究. *胃肠病学* 2006; 11: 538-541
- 9 Huang HC, Lee FY, Chan CC, Chang FY, Wang SS, Lin HC, Hou MC, Chen CT, Tai CC, Lai IN, Lee SD. Effects of somatostatin and octreotide on portal-systemic collaterals in portal hypertensive rats. *J Hepatol* 2002; 36: 163-168
- 10 Dell'Era A, de Franchis R, Iannuzzi F. Acute variceal bleeding: pharmacological treatment and primary/secondary prophylaxis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22: 279-294
- 11 D'Amico G, Pagliaro L, Pietrosi G, Tarantino I. Emergency sclerotherapy versus vasoactive drugs for bleeding oesophageal varices in cirrhotic patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 3: CD002233
- 12 Bildozola M, Kravetz D, Argonz J, Romero G, Suarez A, Jmelnitzky A, Fainberg M, Fassio E, Berreta J, Romero G, Landeira G, Martinez H, Bosco A, Guevara M, Valero J, Chopita N, Berenstein G, Terg R. Efficacy of octreotide and sclerotherapy in the treatment of acute variceal bleeding in cirrhotic patients. A prospective, multicentric, and randomized clinical trial. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 419-425
- 13 Jenkins SA, Shields R, Davies M, Elias E, Turnbull AJ, Bassendine MF, James OF, Iredale JP, Vyas SK, Arthur MJ, Kingsnorth AN, Sutton R. A multicentre randomised trial comparing octreotide and injection sclerotherapy in the management and outcome of acute variceal haemorrhage. *Gut* 1997; 41: 526-533
- 14 Sivri B, Oksuzoglu G, Bayraktar Y, Kayhan B. A prospective randomized trial from Turkey comparing octreotide versus injection sclerotherapy in acute variceal bleeding. *Hepatogastroenterology* 2000; 47: 168-173
- 15 Ferguson JW, Tripathi D, Hayes PC. Review article: the management of acute variceal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 253-262
- 16 Döhler KD, Walker S, Mentz P, Forssmann K, Staritz M. [Vasoconstrictive Therapies for Bleeding Esophageal Varices and their Mechanisms of Action] *Z Gastroenterol* 2003; 41: 1001-1016
- 17 Connolly M, Bhatt A, Wechowski J, Colle I. An economic evaluation of vasoactive agents used to treat acute bleeding oesophageal varices in Belgium. *Acta Gastroenterol Belg* 2008; 71: 230-236

■同行评价

文章设计严谨, 科学合理, 内容实用, 结论明确.