

奥曲肽治疗肠梗阻35例

孙昌泉, 石海, 许建明

■背景资料

肠梗阻最常见原因为粘连和肿瘤。对粘连性肠梗阻, 在确定没有绞窄的情况下可行保守治疗, 部分患者可避免手术; 对肿瘤所致恶性肠梗阻, 即使传统外科方法可以处理部分问题, 但手术风险高, 痛苦大, 症状改善不佳。

孙昌泉, 石海, 许建明, 安徽医科大学第一附属医院消化内科 安徽省消化病重点实验室 安徽省合肥市 230022

作者贡献分布: 此课题由许建明与石海设计; 研究过程由石海与孙昌泉完成; 研究所用试剂及分析工具由许建明与石海提供; 数据分析由孙昌泉完成; 本论文写作由石海与孙昌泉完成。

通讯作者: 石海, 副教授, 230022, 安徽省合肥市, 安徽医科大学第一附属医院消化内科. shmdah@163.com

电话: 0551-2922039

收稿日期: 2010-09-07 修回日期: 2010-10-23

接受日期: 2010-11-02 在线出版日期: 2010-12-28

Efficacy of octreotide in the management of intestinal obstruction: an analysis of 35 cases

Chang-Quan Sun, Hai Shi, Jian-Ming Xu

Chang-Quan Sun, Hai Shi, Jian-Ming Xu, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, Anhui Province, China

Correspondence to: Associate Professor Hai Shi, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, Anhui Province, China. shmdah@163.com

Received: 2010-09-07 Revised: 2010-10-23

Accepted: 2010-11-02 Published online: 2010-12-28

Abstract

AIM: To evaluate the efficacy of octreotide in the management of intestinal obstruction.

METHODS: Sixty-seven patients with intestinal obstruction diagnosed based on clinical grounds and confirmed by plain abdominal radiography were included in the study. These patients were randomly assigned to two groups: octreotide group ($n = 35$) and control group ($n = 32$). There are no significant differences between the two groups in terms of age, sex, time from disease onset to hospitalization, and causes of disease ($P > 0.05$). Patients of the control group underwent routine therapy, including gastroenterol decompression, injection of vegetable oils through a gastric tube, intravenous replacement of fluid and electrolytes, total parenteral nutrition, and antibiotics. Patients of the octreotide group received routine therapy in combination with subcutaneous administration of octreotide 0.1 mg/8 h for 3-14 d.

RESULTS: After treatment, there is no signifi-

cant difference in the cure rate between the two groups ($P > 0.05$). The remission rate of symptoms was significantly higher in the octreotide group than in the control group (85.7% vs 62.5%, $P = 0.029$). The average amount of nasogastric drainage was significantly lower in the octreotide group than in the control group (355.50 mL/d \pm 289.89 mL/d vs 595.63 mL/d \pm 287.22 mL/d, $P = 0.014$). Before treatment, 20 patients in the octreotide group and 16 in the control group had a gastric tube placed. After 72 h of treatment, 16 patients in the octreotide group and 4 in the control group had the gastric tube removed ($P < 0.05$). The average time required to achieve abdominal pain relief, abdominal distention relief and first postoperative passage of gas was significantly lower in the octreotide group than in the control group (3.27 d \pm 1.60 d vs 4.55 d \pm 1.76 d, 3.00 d \pm 1.55 d vs 4.45 d \pm 1.96 d, 2.37 d \pm 1.47 d vs 3.20 d \pm 1.58 d, all $P < 0.05$). There is no significant difference in the length of average hospital stay between the two groups.

CONCLUSION: Administration of octreotide in combination with traditional pharmacological treatment is effective and safe in the management of bowel obstruction.

Key Words: Octreotide; Intestinal obstruction; Clinical effect

Sun CQ, Shi H, Xu JM. Efficacy of octreotide in the management of intestinal obstruction: an analysis of 35 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(36): 3918-3921

摘要

目的: 评估奥曲肽在肠梗阻治疗中的临床疗效。

方法: 根据临床表现及腹部立位平片诊断肠梗阻, 2009-06/2010-08 67例肠梗阻患者随机分为治疗组(35例)和对照组(32例), 两组年龄、性别、肠梗阻病因构成及发病至入院时间比较, 差异无统计学意义。对照组给予常规治疗, 包括禁饮食, 胃肠减压, 植物油胃管内注入, 纠正水电解质及酸碱平衡紊乱, 胃肠外营养, 抗生素应用等。治疗组除上述常规治疗外, 加用奥曲肽0.1 mg/8 h, 皮下注射, 疗程3-14 d。

■同行评议者

陈海龙, 教授, 大连医科大学附属第一医院院办

观察和比较两组治疗前后临床症状及体征改善情况、胃肠减压引流量、水电解质指标的改变及住院时间。

结果: 两组治愈率比较无显著性差异($P>0.05$); 有效率比较: 奥曲肽组明显高于对照组(85.7% vs 62.5%, $P=0.029$); 平均胃管引流量比较, 奥曲肽组低于对照组($355.50\text{ mL/d} \pm 289.89\text{ mL/d}$ vs $595.63\text{ mL/d} \pm 287.22\text{ mL/d}$, $P=0.014$); 治疗72 h后, 治疗组20例中16例拔除胃管, 对照组16例中4例拔除胃管, 两组比较差异显著($P<0.05$), 奥曲肽组3 d内拔管率明显高于对照组。两组住院时间比较无显著性差异。两组有效病例中临床症状缓解情况比较: 奥曲肽组腹痛缓解时间、腹胀缓解时间、肛门排气时间明显提前, 分别为($3.27\text{ d} \pm 1.60\text{ d}$ vs $4.55\text{ d} \pm 1.76\text{ d}$, $P=0.015$; $3.00\text{ d} \pm 1.55\text{ d}$ vs $4.45\text{ d} \pm 1.96\text{ d}$, $P=0.014$; $2.37\text{ d} \pm 1.47\text{ d}$ vs $3.20\text{ d} \pm 1.58\text{ d}$, $P=0.044$); 奥曲肽组治疗中1例出现肺部感染, 其余病例未见明显不良反应。

结论: 奥曲肽可有效的控制肠梗阻的症状, 他是一种有效、安全的药物。

关键词: 奥曲肽; 肠梗阻; 临床疗效

孙昌泉, 石海, 许建明. 奥曲肽治疗肠梗阻35例. 世界华人消化杂志 2010; 18(36): 3918-3921

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/3918.asp>

0 引言

粘连和肿瘤为肠梗阻常见原因, 不同原因所致的梗阻, 其治疗及预后也有所不同。对梗阻处理的关键为是否存在绞窄或即将发生的绞窄, 对于绞窄患者, 外科手术为其主要治疗手段, 对于临床无绞窄征象的患者, 推荐保守治疗^[1]。胃肠减压、补液为肠梗阻常规保守治疗方法。奥曲肽是人工合成的生长抑素的衍生物, 他除具有天然生长抑素的生理和药理作用外, 还具有作用时间长等优点, 现已广泛应用于消化道出血、急性胰腺炎、顽固性腹泻等消化系统疾病和内分泌肿瘤治疗, 具有较好的疗效。近年多篇文献报道了生长抑素及奥曲肽在肠梗阻中的疗效^[2-9], 均有良好的症状控制效果, 但是否能够提高治愈率, 各文献报道不一。本研究通过对67例肠梗阻患者的前瞻性研究观察, 进一步评估奥曲肽的临床疗效, 为临床应用提供依据。

1 材料和方法

1.1 材料 在患者知情同意及本院伦理委员会批

准的前提下, 施行本次试验。根据症状(腹痛、腹胀、呕吐、肛门停止排气、排便等)、体征(腹部肠型、腹部压痛、反跳痛、肠鸣音亢进或消失), 影像学提示肠腔扩张、多个液气平面确诊为肠梗阻。入选标准: 临床诊断为各型非绞窄性、不全性肠梗阻, 目前允许保守治疗患者。排除标准: (1)绞窄型肠梗阻; (2)合并有严重肝、肾脏器功能损害者; (3)对奥曲肽过敏者。根据入选及排除标准, 共入选67例, 奥曲肽组35例, 其中男16例, 女19例, 年龄 $59.94\text{岁} \pm 18.69\text{岁}$, 其中粘连性肠梗阻10例, 老年人粪性肠梗阻4例, 各种恶性肠道肿瘤9例。不明原因及其他的肠梗阻12例。对照组32例, 其中男14例, 女18例, 年龄 $54.47\text{岁} \pm 17.70\text{岁}$, 其中粘连性肠梗阻13例, 老年人粪性肠梗阻2例, 各种恶性肠道肿瘤8例, 不明原因及其他的肠梗阻9例。两组在性别、年龄、症状发作至入院时间、入院时白细胞计数(white blood cell count, WBC)是否异常及肠梗阻的病因构成之间比较, 差异无统计学意义($P>0.05$, 表1)。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 对照组: 禁食、胃肠减压、植物油胃管内注入或口服、维持水电解质酸碱平衡、肠外营养及抗生素预防感染。奥曲肽组除以上治疗外, 加用奥曲肽 0.1 mg , 皮下注射, 8 h 1次, 连用3-14 d(持续治疗3 d达不到好转标准, 则视为无效改为按常规治疗处理)。治疗前及治疗过程中监测腹部体征、血常规、电解质、腹部立位平片。治疗过程中任意组患者若出现手术指征者(均有外科主治医师会诊结果及辅检结果客观评价), 则立即手术治疗。

1.2.2 观测指标: 观察两组临床症状(腹痛、腹泻、呕吐)改善情况、胃肠减压量、肛门排便排气时间、血象、电解质变化以及住院时间。

1.2.3 治疗疗效评定: 根据以下疗效评定标准评定^[10]: (1)治愈: 治疗结束后腹痛完全缓解, 恢复肛门排气、排便, X线检查肠腔扩张、积气积液消失, 电解质指标正常; (2)好转: 治疗结束后腹痛减轻, 有肛门排气、排便, X线检查肠腔扩张、积气积液部分缓解, 电解质指标接近正常; (3)无效: 治疗结束后腹痛无减轻或加剧, X线检查肠腔扩张、积气积液无好转或加剧, 电解质指标未改善。有效率 = (治愈例数+好转例数)/总例数 $\times 100\%$; 治愈率 = 治愈例数/总例数 $\times 100\%$ 。

1.2.4 转归: 两组的恶性肠道肿瘤患者均在治疗过程中, 行影像学检查或经肠镜病理诊断证实, 可手术者转外科手术, 对已广泛转移不宜

■研究前沿

奥曲肽(生长抑素类似物)可抑制胃肠液的分泌及部分肿瘤的生长, 可阻断由梗阻所致的“扩张-分泌-扩张”恶性循环, 改善梗阻的症状, 理论上降低绞窄, 从而降低手术率。但梗阻原因无法消除, 如何降低术后粘连、消化系肿瘤的早期诊断及处理、梗阻病因诊断、如何评定是否绞窄, 梗阻保守处理时间限定, 从而降低梗阻的发生率及病死率为其主要的研究方向。

■相关报道

Mercadante在1992年初报道了奥曲肽在恶性梗阻中应用后患者症状改善情况; 随后多个随机对照实验应用奥曲肽后均提示其具有良好症状控制效果, 对是否能够提高治愈率, 各文献报道不一。

■创新盘点

通过前瞻性研究试验,对可保守处理的梗阻患者随机分组,奥曲肽组在对照组治疗的基础上使用奥曲肽后观察各项指标变化,并对其进行评价。

表 1 入院时两组一般情况的比较

特征	奥曲肽组(<i>n</i> = 35)	对照组(<i>n</i> = 32)	<i>P</i> 值
男/女	16/19	14/18	>0.05
年龄(岁)	59.94 ± 18.69	54.47 ± 17.70	>0.05
症状发作至入本院时间	4.35 ± 1.88	4.78 ± 2.42	>0.05
WBC异常	11/35	10/32	>0.05
梗阻病因构成			>0.05
粘连	10	13	
肿瘤	9	8	
粪便嵌顿	4	2	
其他及原因不明	12	9	

手术治疗者分别进行了对照观察至出院。

统计学处理 采用SPSS8.0软件进行统计学处理。

2 结果

2.1 疗效评价 治疗组:治愈15例(42.9%);好转15例(42.9%);无效5例(14.2%)。对照组:治愈14例(43.8%);好转6例(18.7%);无效12例(37.5%)。两组治愈率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组有效率之间比较差异显著($P = 0.029$),奥曲肽组明显优于对照组。

2.2 症状缓解情况 两组治疗有效患者之间腹痛、腹胀、肛门排气时间比较,奥曲肽组腹痛缓解平均时间为3.27 d±1.60 d,腹胀缓解时间为3.00 d±1.55 d,平均肛门排气排便时间为2.37 d±1.47 d;而对照组分别为:4.55 d±1.76 d,4.45 d±1.96 d,3.20 d±1.58d;两组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 胃肠减压量及拔除胃管情况 胃肠减压量以患者接受治疗后的算术平均量为分析资料。观察每天胃管引流量变化及性质,若胃管引流量减少≥500 mL/d和/或引流液量<50 mL/d和/或腹胀、恶心、呕吐症状缓解,予鼻胃管拔除^[11],入院后行胃肠减压治疗患者,监测治疗前后胃肠减压量的变化,比较两组之间的变化。奥曲肽组入院后有20例患者使用胃肠减压,平均胃肠减压量为355.50 mL/d±289.89 mL/d,对照组入院后有16例患者使用胃肠减压,平均胃肠减压量为595.63 mL/d±287.22 mL/d,两组平均胃管引流量比较差异显著($P = 0.014$),奥曲肽组胃管引流量明显降低。治疗72 h后,治疗组有20例中16例拔除胃管,对照组有16例中4例拔除胃管,两组比较差异显著($P = 0.003$),奥曲肽组3 d内拔管率明显高于对照组。

2.4 两组平均住院时间比较 奥曲肽组8.91 d±3.32 d,对照组12.41 d±9.94 d,两组比较无统计学意义($P = 0.159$)。

2.5 不良反应 奥曲肽组治疗过程中有一例出现肺部感染,4例出现电解质紊乱,对照组5出现电解质紊乱,两组比较,无统计学意义,余无相关不良反应报道。

3 讨论

当肠道发生梗阻时,其基本病理生理变化^[12]为:(1)肠管膨胀和压力升高;(2)肠腔释放抗吸收激素和旁分泌物质,使肠黏膜上皮增加分泌并抑制吸收液体,同时前列腺素的大量释放也加重液体的积聚;(3)肠系膜血供减少,灌注降低,使肠黏膜上皮缺血缺氧,毛细血管、通透性增加,使大量血管内液体移至肠腔这一隔离间隙内;(4)肠腔内细菌在缺氧情况下大量繁殖,更加重了产气和积液,肠管扩张和肠内压增加使肠壁静脉回流受阻,毛细血管及淋巴管淤积,引起肠壁充血水肿、通透性增加、液体外渗,形成恶性循环,最终动脉血流受阻导致肠坏死、穿孔,出现感染和低容量休克。治疗上只要能阻止以上任何一个环节,肠梗阻就有望得以治愈或缓解。

奥曲肽是一种人工合成的八肽,生长抑素类似物。在整个机体,尤其是中枢神经系统及胃肠道存在生长抑素及其受体^[13]。天然的生长抑素半衰期短,只有2-3 min,而奥曲肽的半衰期达113 min。其作用效能为天然生长抑素的19倍^[14]。

其对肠梗阻的作用机制为:抑制GI激素的释放和活性,通过减少胃酸分泌、减缓肠蠕动、减少胆汁量、增加黏液量和减少内脏血流量调控GI功能。能减少GI内容物,提高细胞间隙内水和电解质的吸收量^[15,16]。这些作用可能归因于其对血管活性肠肽的抑制^[17,18]。

■应用要点

奥曲肽为治疗肠梗阻的安全、有效的药物,可明显缓解梗阻症状。

在奥曲肽组, 我们发现腹痛、腹胀缓解时间明显缩短, 很多文章亦报道了生长抑素及奥曲肽的相似作用^[2-9,19-21]. 予奥曲肽的皮下注射可明显缓解胃肠道绞痛患者症状, 在肠梗阻中使用奥曲肽缓解腹痛机制可能为^[15,22,23]: (1)直接降低胃肠液的分泌, 减少肠扩张; (2)中枢作用: 多感受伤害的神经元的阻断作用, 干扰P物质和其他肽类物质的分泌; (3)明显控制内脏血流量.

肠黏膜屏障功能的障碍可促进细菌移位. 当细菌移位至肠系膜淋巴结、肺、肝和循环系统时, 可致败血症和多脏器功能障碍综合征^[24]. 肠梗阻可损伤肠黏膜和增加其通透性. 奥曲肽除具有强烈的抗分泌作用外, 近期动物实验报道^[25]其还具有保护肠黏膜细胞完整性及抑制细菌移位的作用, 因此降低感染率. 这点对年老体弱患者尤为重要. 在本次试验中, 因全部患者入院后即予以抗生素预防感染处理, 仅奥曲肽组1例患者出现肺部感染, 该患者老年, 有慢性支气管炎病史, 入院当时即有咳嗽症状及WBC增高, 故考虑为个体因素所致.

本研究奥曲肽治疗组的有效率明显增高. 且从症状(腹痛、腹胀)缓解速度、平均肛门排气时间、3 d内拔管率来比较, 两组比较有明显差异($P<0.05$ 或 0.01). 两组平均住院时间比较, 奥曲肽组比对照组短, 但无统计学意义; 奥曲肽治疗组35例患者中无明显奥曲肽相关不良反应. 提示奥曲肽在治疗肠梗阻上有优于对照组之处, 且是安全的. 奥曲肽对治疗肠梗阻有效, 但是否可以提高治愈率、降低手术率, 缩短住院时间, 仍需进一步大样本临床试验.

4 参考文献

- Williams SB, Greenspon J, Young HA, Orkin BA. Small bowel obstruction: conservative vs. surgical management. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 1140-1146
- 李健, 金懋林, 沈琳. 醋酸奥曲肽在恶性肿瘤肠梗阻中的应用. *中华胃肠外科杂志* 2007; 10: 479-481
- 彭宝岗, 梁力建, 胡文杰, 王捷, 黄敏菁, 郑凯, 张卓军, 李威, 温思奇. 生长抑素治疗肠梗阻的临床研究. *中华胃肠外科杂志* 2004; 7: 474-476
- Zhang Y, Gao Y, Ma Q, Dang C, Wei W, De Antoni F, Rocci R, Chen W. Randomised clinical trial investigating the effects of combined administration of octreotide and methylglucamine diatrizoate in the older persons with adhesive small bowel obstruction. *Dig Liver Dis* 2006; 38: 188-194
- Mercadante S. Bowel obstruction in home-care cancer patients: 4 years experience. *Support Care Cancer* 1995; 3: 190-193
- Khoo D, Hall E, Motson R, Riley J, Denman K, Waxman J. Palliation of malignant intestinal obstruction using octreotide. *Eur J Cancer* 1994; 30A: 28-30
- Mercadante S, Maddaloni S. Octreotide in the management of inoperable gastrointestinal obstruction in terminal cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 1992; 7: 496-498
- Mercadante S, Spoldi E, Caraceni A, Maddaloni S, Simonetti MT. Octreotide in relieving gastrointestinal symptoms due to bowel obstruction. *Palliat Med* 1993; 7: 295-299
- Mangili G, Franchi M, Mariani A, Zanaboni F, Rabaiotti E, Frigerio L, Bolis PF, Ferrari A. Octreotide in the management of bowel obstruction in terminal ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1996; 61: 345-348
- 孙传兴. 临床疾病诊断依据治愈好转标准. 第2版. 北京: 人民军医出版社, 1998: 357
- Shima Y, Ohtsu A, Shirao K, Sasaki Y. Clinical efficacy and safety of octreotide (SMS201-995) in terminally ill Japanese cancer patients with malignant bowel obstruction. *Jpn J Clin Oncol* 2008; 38: 354-359
- Ripamonti CI, Easson AM, Gerdes H. Management of malignant bowel obstruction. *Eur J Cancer* 2008; 44: 1105-1115
- Green DW, Gomez G, Greeley GH Jr. Gastrointestinal peptides. *Gastroenterol Clin North Am* 1989; 18: 695-733
- Kutz K, Nüesch E, Rosenthaler J. Pharmacokinetics of SMS 201-995 in healthy subjects. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1986; 119: 65-72
- Ripamonti C, Panzeri C, Groff L, Galeazzi G, Boffi R. The role of somatostatin and octreotide in bowel obstruction: pre-clinical and clinical results. *Tumori* 2001; 87: 1-9
- Anthone GJ, Bastidas JA, Orandle MS, Yeo CJ. Direct proabsorptive effect of octreotide on ionic transport in the small intestine. *Surgery* 1990; 108: 1136-1141; discussion 1141-1142
- Neville R, Fielding LP, Cambria RP, Modlin I. Vascular responsiveness in obstructed gut. *Dis Colon Rectum* 1991; 34: 229-235
- Nellgård P, Bojö L, Cassuto J. Importance of vasoactive intestinal peptide and somatostatin for fluid losses in small-bowel obstruction. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30: 464-469
- Cascinu S, Del Ferro E, Catalano G. A randomised trial of octreotide vs best supportive care only in advanced gastrointestinal cancer patients refractory to chemotherapy. *Br J Cancer* 1995; 71: 97-101
- Katai M, Sakurai A, Inaba H, Ikeo Y, Yamauchi K, Hashizume K. Octreotide as a rapid and effective painkiller for metastatic carcinoid tumor. *Endocr J* 2005; 52: 277-280
- Penn RD, Paice JA, Kroin JS. Intrathecal octreotide for cancer pain. *Lancet* 1990; 335: 738
- JMURASE K, Nedeljkovic V, Randić M. The actions of neuropeptides on dorsal horn neurons in the rat spinal cord slice preparation: an intracellular study. *Brain Res* 1982; 234: 170-176
- Randić M, Miletić V. Depressant actions of methionine-enkephalin and somatostatin in cat dorsal horn neurones activated by noxious stimuli. *Brain Res* 1978; 152: 196-202
- Liolios A, Oropello JM, Benjamin E. Gastrointestinal complications in the intensive care unit. *Clin Chest Med* 1999; 20: 329-345, viii
- Akyildiz M, Ersin S, Oymaci E, Dayangaç M, Kapkac M, Alkanat M. Effects of somatostatin analogues and vitamin C on bacterial translocation in an experimental intestinal obstruction model of rats. *J Invest Surg* 2000; 13: 169-173

■同行评价

本文临床应用价值较高, 对肠梗阻的治疗具有一定的指导意义.