

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.05.008

❖ 临床研究 ❖

特利加压素与生长抑素对肝硬化合并食管胃底静脉曲张破裂出血患者肾损伤的预防效果对比

龚星光, 赵孝荣, 李冬妮, 李庆辉, 李钦, 叶杏, 粟仑

(广西壮族自治区南溪山医院感染性疾病科, 广西 桂林 541002)

【摘要】目的: 对比特利加压素与生长抑素对肝硬化合并食管胃底静脉曲张破裂出血 (EGVB) 患者肾损伤的预防效果。**方法:** 选取 68 例肝硬化合并 EGVB 患者为研究对象, 根据治疗方案不同分为特利加压素组 ($n = 27$) 与生长抑素组 ($n = 41$)。特利加压素组使用特利加压素 + 艾司奥美拉唑治疗; 生长抑素组使用生长抑素 + 艾司奥美拉唑治疗, 两组均持续治疗 72 ~ 96 h。对比两组患者止血时间、输血量、早期再出血率及迟发性再出血率, 凝血指标纤维蛋白原 (FIB)、D-二聚体 (D-D) 水平, 不良反应及肾损伤发生率, 半年累积生存率。**结果:** 治疗后, 两组患者止血时间、输血量、早期再出血率及迟发性再出血率、FIB、D-D 水平比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 特利加压素组患者肾损伤发生率低于生长抑素组 ($P < 0.05$), 半年累积生存率高于生长抑素组 ($P < 0.05$)。**结论:** 对比生长抑素, 特利加压素对肝硬化合并 EGVB 患者肾损伤的预防效果更佳, 患者预后更好。

【关键词】 特利加压素; 生长抑素; 肝硬化; 食管胃底静脉曲张破裂出血; 肾损伤

【中图分类号】 R575.2 **【文献标志码】** A

Comparative analysis of the preventive effect of terlipressin and somatostatin on renal injury in patients with liver cirrhosis complicated with esophageal and gastric varices bleeding

GONG Xing-guang, ZHAO Xiao-rong, LI Dong-ni, LI Qing-hui, LI Qin, YE Xing, SU Lun

(Department of Infectious Diseases, Nanxishan Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Guilin 541002, Guangxi, China)

【Abstract】 Objective: To analyze and compare the preventive effects of terlipressin and somatostatin on renal injury in patients with liver cirrhosis complicated with esophageal variceal bleeding (EGVB). **Methods:** 68 patients with liver cirrhosis complicated with EGVB were selected as the study subjects. They were divided into two groups according to the different treatment methods, the terlipressin group ($n = 27$) used terlipressin + Esomeprazole, and the somatostatin group ($n = 41$) used somatostatin + Esomeprazole, both groups were treated for 72 ~ 96 h. The hemostasis time, blood transfusion volume, early rebleeding rate and delayed rebleeding rate, fibrinogen (FIB) and D-dimer (D-D) levels, adverse reactions and renal injury rates, and half-year cumulative survival rate were compared between the two groups. **Results:** After treatment, there was no significant difference in hemostasis time, blood transfusion volume, early rebleeding rate, delayed rebleeding rate, FIB and D-D levels in patients between terlipressin group and somatostatin group ($P > 0.05$). The incidence of renal injury in patients of terlipressin group was lower than that of somatostatin group ($P < 0.05$). The cumulative survival rate in the terlipressin group was higher than that in the somatostatin group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Compared with somatostatin, terlipressin has better preventive effect on renal injury in patients with liver cirrhosis complicated with EGVB and better prognosis.

【Key words】 Terlipressin; Somatostatin; Cirrhosis; Rupture and bleeding of esophageal and gastric varices; Renal injury

肝硬化是一种肝脏慢性和进行性病变更终末阶段, 为消化系统常见病。调查^[1]显示, 我国肝硬化发病率表现出升高趋势, 且常合并有食管胃底静脉曲张破裂出血 (esophageal and gastric varices bleeding, EGVB)。肝硬化合并 EGVB 患者死亡率可达到 50%, 而肾损伤为患者严重并发症之一, 也是促使患

者死亡的重要因素^[2-3]。因此对于肝硬化合并 EGVB 患者, 需及早有效止血, 警惕和积极防治肾损伤等并发症。生长抑素为垂体激素释放抑制类药物, 对肝硬化所致的食管静脉出血等治疗效果较好^[4]。特利加压素是垂体后叶分泌激素类似物, 能够收缩血管, 具有止血作用, 多用于食管胃静脉曲张

出血治疗^[5]。目前关于生长抑素和特利加压素治疗 EGVB 的研究主要在观察和对比其止血效果方面,但其对肾损伤的预防作用却未见报道。本次研究欲分析特利加压素与生长抑素对肝硬化合并 EGVB 患者肾损伤的预防效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2018 年 12 月至 2022 年 6 月广西壮族自治区南溪山医院收治的 68 例肝硬化合并 EGVB 患者为研究对象。纳入标准:(1)符合相关指南中肝硬化合并 EGVB 诊断标准^[6],经 CT/MRI 检查诊断

为肝硬化,内镜下可见食管胃底静脉曲张;(2)年龄 18~80 岁;(3)签署知情同意书。排除标准:(1)合并其他实质性脏器功能不全;(2)入院前两周进行过内镜下静脉曲张治疗;(3)合并血液系统疾病;(4)处于妊娠及哺乳期;(5)门静脉受到肿瘤侵犯;(6)恶性肿瘤全身多发转移;(7)已发生肾损伤;(8)消化性溃疡等非 EGVB 出血。本研究经医院伦理委员会审核并批准。按治疗方案不同分为生长抑素组($n=41$)与特利加压素组($n=27$)。两组患者一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	性别		年龄(岁)	肝硬化病因			肝硬化 病程(年)	Child-Pugh 分级			合并腹水
	男	女		肝炎	酒精性	其他		A	B	C	
特利加压素组($n=27$)	19(70.37)	8(29.63)	58.12±6.99	15(55.56)	7(25.93)	5(18.52)	5.24±0.96	2(7.41)	20(74.07)	5(18.52)	18(66.67)
生长抑素组($n=41$)	25(60.98)	16(39.02)	56.43±7.18	23(56.10)	10(24.39)	8(19.51)	5.67±1.03	4(9.76)	29(70.73)	8(19.51)	31(75.61)
χ^2/t 值	0.629		0.960	0.025			1.730	0.135			0.647
P 值	0.428		0.341	0.988			0.088	0.934			0.421

1.2 方法

两组患者均予以绝对卧床休息、禁食、液体复苏、吸氧、护肝降酶、抑酸、维持水及电解质平衡、对症支持治疗等常规治疗;生长抑素组使用生长抑素(青岛国大生物制药股份有限公司)250~500 $\mu\text{g/h}$ 持续微量泵注射+艾司奥美拉唑(阿斯利康制药有限公司)8 mg/h 持续微量泵注射;特利加压素组使用特利加压素[辉凌制药(中国)有限公司]6~10 mg/d 持续微量泵注射+艾司奥美拉唑(阿斯利康制药有限公司)8 mg/h 持续微量泵注射。两组均治疗持续 72~96 h。

1.3 观察指标

(1)两组患者止血时间、输血量及再出血情况(包括早期再出血与迟发性再出血)。止血判断标准:患者未呕血,无黑便,生命体征稳定,血常规等检查显示红细胞、血红蛋白、红细胞压积稳定;早期再出血判断标准:在无出血征象后 3 d~6 周内又发生出血征象或内镜显示原病灶再次出血;迟发性出血判断标准:止血成功 6 周后再出血^[7]。(2)采集两组治疗前后清晨空腹静脉血,检测并记录其凝血指标纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体(D-D)水平,FIB 采用 Clauss 法检测,D-D 采用免疫比浊法检测,所用仪器为日本希森美康公司 Sysmex2000i 全自动凝血分析仪。(3)两组不良反应及肾损伤发生情况。肾损伤评估标准^[8]:患者入院后 7 d 内血肌酐(Scr)水平较基线升高 $\geq 50\%$ 。Scr 采用免疫比浊法检测,所用

仪器为普朗 SMT-100 全自动生化分析仪,试剂盒购自武汉华美生物工程有限公司。(4)两组患者治疗后半年累积生存率。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件对数据进行处理与分析。再出血率、不良反应发生率等计数资料以 [$n(\%)$] 表示,组间比较行独立样本 χ^2 检验;止血时间、输血量、凝血指标等计量资料用 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较行独立样本 t 检验,组内比较行配对 t 检验。累计生存率行 Log-rank 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者止血时间、输血量及再出血率比较

两组患者止血时间、输血量、早期再出血率及迟发性再出血率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者止血时间、输血量及再出血率比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	止血时间(h)	输血量(mL)	早期再出血	迟发性再出血
特利加压素组($n=27$)	46.57±5.62	1 985.27±487.61	3(11.11)	4(14.81)
生长抑素组($n=41$)	48.10±6.13	2 106.55±502.39	10(24.39)	8(19.51)
χ^2/t 值	1.040	0.985	1.097	0.030
P 值	0.302	0.328	0.295	0.863

2.2 两组患者凝血指标比较

治疗前,两组患者 FIB、D-D 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者 FIB、D-D 水平均有所上升($P<0.05$),但组间差异无统

计学意义($P > 0.05$)。见表3。

表3 两组患者凝血指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	FIB (g/L)		D-D ($\mu\text{g/L}$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
特利加压素组($n=27$)	1.68 \pm 0.30	2.62 \pm 0.67 *	280.45 \pm 46.73	357.29 \pm 63.15 *
生长抑素组($n=41$)	1.72 \pm 0.33	2.55 \pm 0.58 *	277.19 \pm 42.56	348.81 \pm 57.92 *
t 值	0.507	0.458	0.297	0.570
P 值	0.614	0.649	0.767	0.571

* $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。

2.3 两组患者不良反应及肾损伤发生率比较

两组患者不良反应发生率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);特利加压素组患者肾损伤发生率低于生长抑素组($P < 0.05$)。见表4。

表4 两组患者不良反应及肾损伤发生率比较[$n(\%)$]

组别	不良反应					肾损伤
	恶心呕吐	腹泻	头痛	心动过缓	低钠血症	
特利加压素组($n=27$)	3(11.11)	2(7.41)	2(7.41)	3(11.11)	4(14.81)	5(18.52)
生长抑素组($n=41$)	5(12.20)	2(4.88)	1(2.44)	6(14.63)	7(17.07)	17(41.46)
χ^2 值	0.062	0.009	0.139	0.003	0.008	3.916
P 值	0.803	0.926	0.709	0.957	0.929	0.048

2.4 累积生存率比较

治疗后,特利加压素组、生长抑素组患者半年累积生存率分别为37.0%、17.1%,特利加压素组高于生长抑素组($P < 0.05$)。见图1。

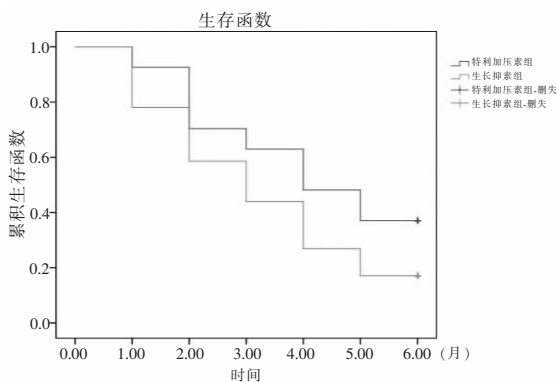


图1 两组患者治疗后半年累积生存曲线图

3 讨论

资料^[9]显示,肝硬化患者绝大部分的出血为曲张静脉导致,尤其是食管胃底静脉曲张,一旦发生破裂出血,便会危及患者生命安全。此外,肝硬化合并EGVB还会诱发肾损伤,患者肾脏功能出现障碍,伴有水钠潴留,是肝硬化合并EGVB患者预后不良和死亡的独立预测因素^[10]。故而需对肝硬化合并EGVB患者进行积极有效的治疗,在止血的同时还需预防肾损伤发生,以改善患者预后,降低其死亡风险。

药物止血为肝硬化合并EGVB重要治疗手段,

当前临床常采用的止血药物包括生长抑素、奥曲肽、特利加压素等。本次研究对比生长抑素与特利加压素在控制肝硬化合并EGVB患者出血方面的作用,结果显示,两组患者止血时间、输血量、早期再出血率、迟发性再出血率以及FIB、D-D水平等指标比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),表明生长抑素与特利加压素在肝硬化合并EGVB止血方面效果较为接近。生长抑素可减少门静脉血流,降低肝脏血流灌注量,以减轻门静脉压力^[11];另一方面,该药物还可抑制胃酸、胃蛋白酶等分泌,改善胃部酸性环境,控制 H^+ 反弥散,促使血小板聚集于出血部位并进行黏膜修复,达到止血效果^[12]。特利加压素为人工合成的加压素,在体内可经酶裂解甘氨酸残基,再转变成加压素而发挥收缩血管作用,可以明显增强食管下端括约肌张力,持续且显著地减少肝静脉压力梯度和门静脉血流量,并且不会明显影响肝外脏器及门脉外血管的血流动力学^[12-13]。本研究显示,特利加压素组各不良反应发生率与生长抑素组均无统计学差异($P > 0.05$),且程度较轻,提示两种药物治疗安全性均可。

研究^[14]显示,肝硬化患者发生肾损伤与肾脏动脉异常有关,肾动脉阻力增大,肾脏血流灌注受限,继而发生肾损伤。本次研究发现,特利加压素组肾损伤发生率低于生长抑素组($P < 0.05$),即特利加压素可以有效预防肝硬化合并EGVB患者肾损伤发生。分析原因,特利加压素能够通过收缩内脏动脉来影响全身血液循环,降低肾-血管紧张素醛固酮系统活性,继而增加肾脏血流量,防止内脏和肠系膜毛细血管网收缩,减小肾动脉阻力,提高肾小球滤过率,降低水钠潴留和肾损伤发生风险^[15]。王健苗等^[16]研究显示,使用特利加压素治疗有利于肝硬化门静脉高压患者血流动力学恢复正常,改善其肾功能。程丹颖等^[17]也研究发现,特利加压素可以降低肝硬化急性肾损伤分期,改善肾功能,对肝硬化急性肾损伤治疗效果较好。对比两组患者预后情况,特利加压素组治疗后半年累积生存率为37.0%,高于生长抑素组的17.1%($P < 0.05$),即采用特利加压素治疗可以有效改善患者预后,这可能与使用特利加压素减少肾损伤发生率有关。

综上,与生长抑素组相比较,对肝硬化合并EGVB患者采用特利加压素治疗不但可以获得相近的止血效果,同时还能够更好地预防肾损伤发生,改善患者预后,且不会增加不良反应。因本研究样本量较少,可能会使结果准确性有偏移,故而还需扩大样本量进行多中心研究。

(下转第625页)