

内镜联合特利加压素或生长抑素治疗食管胃静脉曲张出血的效果观察

马雪梅, 楚金东, 任 辉, 吴 勤, 张文辉, 申力军, 王艳玲, 刘 博, 毕 茜, 吴立兵, 迟春生, 闫丽萍, 刘自帅, 于晓莉, 路 箐, 金 波

[摘要] **目的** 观察内镜联合特利加压素或生长抑素治疗食管胃静脉曲张出血 (esophageal gastric varices bleeding, EGVB) 的效果。**方法** 回顾性分析我院 2015 年 1 月—2018 年 5 月因肝硬化 EGVB 并给予急诊内镜下硬化治疗或组织粘合剂栓塞治疗的患者 128 例, 分别给予特利加压素和生长抑素治疗, 据此分为特利加压素治疗组 ($n=80$) 和生长抑素治疗组 ($n=48$)。在急诊胃镜治疗后 24 h 行第 2 次内镜复查, 观察 2 组的 24 h 止血率、6 周病死率、粪便转黄时间、粪便潜血转阴时间以及并发症的发生情况。**结果** 2 组患者在 24 h 止血率、粪便转黄时间、粪便潜血转阴时间等方面比较, 特利加压素组均优于生长抑素组, 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05); 而 2 组患者在 6 周病死率、并发症的发生等方面相比, 差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。**结论** 血管活性药物联合内镜治疗是 EGVB 有效的止血措施, 止血 24 h 复查内镜可以准确判断 EGVB 控制与否, 并可及时给予再次内镜治疗。特利加压素联合内镜治疗可以更快控制急性 EGVB, 有利于更早进行 EGVB 二级预防治疗。

[关键词] 特利加压素; 生长抑素; 内镜硬化治疗; 组织胶栓塞; 食管胃静脉曲张; 出血

[中国图书资料分类号] R575.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-8134(2021)02-0136-04

DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2021.02.009

Efficacy of endoscopy combined with terlipressin or somatostatin for esophageal gastric varices bleeding

MA Xue-mei, CHU Jin-dong, REN Hui, WU Qin, ZHANG Wen-hui, SHEN Li-jun, WANG Yan-ling, LIU Bo, BI Qian, WU Li-bing, CHI Chun-sheng, YAN Li-ping, LIU Zi-shuai, YU Xiao-li, LU Zheng*, JIN Bo*

Department of Hepatology, Fifth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China

MA Xue-mei and CHU Jin-dong are the first authors who contributed equally to the article

*Corresponding author. JIN Bo, E-mail: jinbo302@sina.com; LU Zheng, E-mail: luzheng80@163.com

[Abstract] **Objective** To determine the efficacy of endoscopy combined with terlipressin or somatostatin for esophageal gastric varices bleeding (EGVB). **Methods** A retrospective analysis was performed among 128 patients with EGVB due to cirrhosis who underwent emergency endoscopic sclerotherapy or tissue adhesive embolization therapy from January 2015 to May 2018 in our hospital. The patients were accordingly divided into the terlipressin treatment group ($n=80$) and the somatostatin treatment group ($n=48$). The second endoscopy re-examination was performed at 24 hours after emergency gastroscopic therapy, to observe the 24-hour haemostatic success rate, 6-week mortality rate, time until the stool colour turned yellow, time until the faecal occult blood test became negative and complications of 2 groups. **Results** There were significant differences in the 24-hour haemostatic success rate, time until the stool colour turned yellow, and time until the faecal occult blood test became negative (all $P < 0.05$), and the terlipressin group was superior to the somatostatin group in terms of those three outcomes. However, there were no significant differences in 6-week mortality rate or complications between 2 groups ($P > 0.05$). **Conclusions** Cardiovascular active drugs combined with endoscopic therapy are an effective haemostatic measure for EGVB. Endoscopy re-examination at 24 hours after haemostatic therapy can accurately determine whether EGVB is controlled and require secondary endoscopic therapy in a timely manner as appropriate. Terlipressin combined with endoscopic therapy can control acute EGVB more quickly, which is conducive to earlier secondary prophylaxis of EGVB.

[Key words] terlipressin; somatostatin; endoscopic sclerotherapy; tissue adhesive embolization; esophageal gastric varices; bleeding

食管胃静脉曲张出血 (esophageal gastric varices bleeding, EGVB) 是肝硬化门静脉高压导致侧支循环形成的主要临床表现之一, 是危及肝硬化患者生

命的严重并发症。食管静脉曲张首次出血的年发生率为 5% ~ 15%, 病死率为 40% ~ 70%, 食管静脉曲张出血后 1 d 之内的再出血率可达 30% ~ 50%, 1 年之内可达 60% ~ 80%; 胃静脉曲张见于 5% ~ 33% 的门静脉高压症患者中, 胃静脉曲张出血病死率可高达 45%^[1]。内镜检查是诊断 EGVB 的金标准, 目前 EGVB 的主要治疗方式为药物治疗、内镜治疗、介入治疗、外科手术治疗等, 而血管活性药物及内镜治疗是一线治疗方案。本研究选取 2015 年 1 月—2018 年 5 月于我院就诊的肝硬化 EGVB 患者进行

[基金项目] 北京市自然科学基金资助项目 (7192201); 吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金 (320.6750.12337)

[作者单位] 100039 北京, 中国人民解放军总医院第五医学中心肝病医学部 (马雪梅、楚金东、任辉、吴勤、张文辉、申力军、王艳玲、刘博、毕茜、吴立兵、迟春生、闫丽萍、刘自帅、于晓莉、路箐、金波)

前两位作者对本文有同等贡献, 均为第一作者

[通信作者] 金波, E-mail: jinbo302@sina.com; 路箐, E-mail: luzheng80@163.com

回顾性分析, 观察内镜联合特利加压素或生长抑素治疗 EGVB 的近期效果, 现报告如下。

1 对象与方法

1.1 对象 选取中国人民解放军总医院第五医学中心 2015 年 1 月—2018 年 5 月经急诊内镜检查确诊为 EGVB 并行内镜下聚桂醇硬化治疗和 / 或组织粘合剂栓塞治疗的患者 128 例作为研究对象。根据患者静脉使用降门脉压力药物的种类分为特利加压素组 ($n=80$) 和生长抑素组 ($n=48$)。本研究通过了我院伦理委员会审查 (2019090D)。纳入标准:

①既往病史、症状、生化指标及影像学检查均证实为失代偿期肝硬化患者, 诊断标准参照 2000 年发布的《病毒性肝炎防治方案》^[2]; ②符合《消化道静脉曲张及出血的内镜诊断和治疗规范试行方案 (2009 年)》^[3] 中关于 EGVB 的诊断标准; ③所有患者均签署知情同意书; ④急诊内镜检查治疗后 24 h 粪便未转黄、粪便潜血未转阴, 同意再次行内镜检查治疗的患者。排除标准: ①有上消化道内镜检查禁忌者; ②血压不稳定者; ③未控制的肝性脑病患者; ④不能配合完成胃镜检查者; ⑤急诊内镜检查治疗后 24 h 内粪便转黄、粪便潜血转阴的患者。

1.2 手术器械 GIF-Q260 型电子胃镜 (奥林巴斯公司, 日本), 注射针为 23 ~ 25 G 一次性硬化针 (MTW 公司, 德国)。

1.3 治疗用药 聚桂醇注射液 (天宇制药有限公司, 国药准字 H20080445, 10 ml/支), 组织粘合剂 (康派特, 北京瞬康医疗器械有限公司, 国械注准 20173654576, 0.5 ml/支), 超液态碘化油 (Guerbet 公司, 法国, 10 ml/支), 注射用特利加压素 (翰唯, 翰宇药业股份有限公司, 国药准字 H20093804, 1 mg/支), 注射用生长抑素 (天兴, 天台山制药有限公司, 国药准字 H20053011, 0.25 mg/支)。

1.4 治疗方法

1.4.1 药物治疗 上述患者急诊入院后均常规给予禁食、补液、抑酸、预防感染治疗, 必要时少量输血, 保证血压稳定。特利加压素组患者首剂给予 2 mg 特利加压素, 不低于 1 min 静脉推注, 之后每 4 h 静脉推注 1 mg, 延续 24 ~ 36 h, 直至出血有效控制; 生长抑素组患者首先缓慢静脉推注 0.25 mg 生长抑素 (用 1 ml 生理盐水配制) 作为负荷量, 而后立即以 0.25 mg/h 的速度持续静脉滴注给药, 当出血停止后, 继续用药 48 ~ 72 h, 以防再次出血。通常治疗时间是 5 d。

1.4.2 内镜治疗 急诊入院后 2 h 内行内镜检查, 检查前清理患者口腔以避免影响术者视野, 出血量较大、速度过快时可抬高床头以提供良好的视野。

发现出血部位即进行镜下治疗, 出血部位在食管、贲门者多选用聚桂醇注射硬化治疗, 操作部位均在出血局部或出血所在曲张静脉贲门侧。出血部位在胃底或出血破裂口较大, 多选用组织粘合剂注射, 采用“三明治”法。在急诊内镜检查 24 h 后行第 2 次内镜复查, 如检查过程中仍存在 EGVB, 参照前法继续行内镜下治疗。

1.5 观察指标

1.5.1 主要指标 ① 24 h 止血率。24 h 止血成功的判定: 急诊胃镜检查治疗后 24 h 复查胃镜见胃液清亮, 且 72 h 内没有活动性出血, 即判断急诊止血成功。②粪便转黄时间。判定标准: 肉眼观察及实验室检查判定非血便。③粪便潜血转阴时间。判定标准: 实验室检查判定阴性。

1.5.2 次要指标 第二次内镜复查的镜下表现, 6 周病死率、并发症的发生情况以及药物不良反应发生情况。

1.6 统计学处理 用 SPSS 18.0 软件进行统计分析。定性资料组间比较用四格表 χ^2 检验或 $R \times C \chi^2$ 检验或校正 χ^2 检验或 Fisher 确切概率检验, 结果变量为有序变量的列联表用 Kruskal-Wallis 秩和检验。定量资料呈正态分布, 用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组间比较用成组 t 检验 (组间方差齐) 或 Wilcoxon 秩和检验 (组间方差不齐)。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组基线资料比较 2 组患者的年龄、性别、病情、病因等基线资料相比, 差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05), 见表 1。

表 1 2 组患者基线资料比较

基线情况	特利加压素组 ($n=80$)	生长抑素组 ($n=48$)	$\chi^2/t/H$ 值	P 值
年龄 (岁)	53.96±11.55	52.69±11.93	0.592*	0.555
性别 [男 / 女 (例)]	55/25	34/14	0.061	0.804
Child-Paugh 分级 [例 (%)]			0.668#	0.716
A 级	26(32.50)	13(27.08)		
B 级	44(55.00)	27(56.25)		
C 级	10(12.50)	8(16.67)		
病因 [例 (%)]			1.670	0.949
病毒	60(75.00)	35(72.92)		
隐源性	7(8.75)	5(10.42)		
药物性	2(2.50)	2(4.17)		
酒精性	6(7.50)	4(8.33)		
自身免疫性肝炎	1(1.25)	1(2.08)		
原发性胆汁性胆管炎	4(5.00)	1(2.08)		

注: *. t 值; #. H 值

2.2 急诊内镜下表现及治疗方式 2 组患者在急诊内镜表现以及急诊内镜下治疗方式方面比较, 差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05), 见表 2。

表2 2组患者急诊内镜表现及治疗方式 [例 (%)]
Table 2 Emergency endoscopic manifestations and treatments of patients in 2 groups [cases (%)]

部位及方式	特利加压素组 (n=80)	生长抑素组 (n=48)	χ^2 值	P 值
出血部位			1.529	0.465
食管	42(52.50)	25(52.08)		
贲门	24(30.00)	18(37.50)		
胃底	14(17.50)	5(10.42)		
治疗方式			0.940	0.332
硬化	59(73.75)	39(81.25)		
组织粘合剂栓塞	21(26.25)	9(18.75)		

2.3 第二次内镜复查的镜下表现 特利加压素组有74例胃镜下见胃液清亮,无活动性出血;有1例食管静脉曲张出血及2例贲门静脉曲张出血,均行内镜下硬化治疗;有2例胃内见新鲜血液及1例见胃内残存陈旧血液,均未行内镜下治疗。而生长抑素组有34例镜下见胃液清亮,无活动性出血;有7例食管静脉曲张出血及1例贲门静脉曲张出血,均行内镜下硬化治疗;有1例胃静脉曲张出血,行组织粘合剂栓塞治疗;有1例组织粘合剂栓塞治疗术后排胶出血及4例胃内残存陈旧血液,均未行内镜下治疗。

2.4 24 h止血率、病死率、粪便转黄时间、粪便潜血转阴时间 在24 h止血率、粪便转黄时间、粪便潜血转阴时间等方面,2组患者比较差异均有统计学意义(P 均 < 0.05),特利加压素组优于生长抑素组,而2组患者在6周病死率方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表3。

表3 2组患者24 h止血率、6周病死率、粪便转黄时间及粪便潜血转阴时间比较

Table 3 Comparison of 24-hour haemostatic success rate, 6-week mortality rate, time until the stool colour turned yellow and time until the faecal occult blood test became negative in patients between 2 groups

观察指标	特利加压素组 (n=80)	生长抑素组 (n=48)	χ^2/Z 值	P 值
24 h止血率 [例 (%)]	74(92.50)	34(70.83)	10.682	0.001
6周病死率 [例 (%)]	2(2.50)	1(2.08)	0.023	> 0.999
粪便转黄时间 (d)	2.5±1.6	3.9±2.7	-2.644 [#]	0.008
粪便潜血转阴时间 (d)	3.1±2.9	5.6±4.0	-3.760 [#]	< 0.001

注: * 特利加压素组死亡病例2例,1例为失血性休克,1例为感染性休克;生长抑素组死亡病例1例,为失血性休克;# Z值

2.5 并发症发生情况 特利加压素组并发症发生率为80.00% (64/80),生长抑素组并发症发生率为79.16% (38/48),2组比较差异无统计学意义($\chi^2=0.013$, $P=0.910$)。在腹水、电解质紊乱、胸水、肠道感染、腹膜炎、肝性脑病等单一并发症的发生率方面比较,2组间比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.05),见表4。

2.6 药物不良反应发生情况 特利加压素组与生

长抑素组患者恶心、呕吐、腹痛发生率比较,差异均无统计学意义(P 均 > 0.05),但特利加压素组患者低钠血症(血清Na < 130 mmol/L,且较基线水平降低 ≥ 5 mmol/L)发生率明显高于生长抑素组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表5。发生药物不良反应的患者症状较轻微、可耐受,部分患者经对症治疗后缓解,未因不良反应导致停药。

表4 2组患者并发症发生情况比较 [例 (%)]
Table 4 Comparison of complications in patients between 2 groups [cases (%)]

并发症	特利加压素组 (n=80)	生长抑素组 (n=48)	χ^2 值	P 值
腹水	57(71.25)	29(60.42)	1.597	0.206
电解质紊乱	37(46.25)	21(43.75)	0.076	0.783
胸水	23(28.75)	11(22.92)	0.523	0.469
肠道感染	8(10.00)	2(4.16)	0.723	0.395
腹膜炎	6(7.50)	2(4.16)	0.000	0.999
肝性脑病	2(2.50)	3(6.25)	0.347	0.556

表5 2组患者药物不良反应发生情况比较 [例 (%)]
Table 5 Comparison of adverse drug reactions in patients between 2 groups [cases (%)]

药物不良反应	特利加压素组 (n=80)	生长抑素组 (n=48)	χ^2 值	P 值
恶心	6(7.50)	2(4.17)	0.170	0.680
呕吐	2(2.50)	0(0)	—	0.528*
腹痛	6(7.50)	0(0)	—	0.083*
低钠血症	20(25.00)	3(6.25)	5.940	0.015

注: *. Fisher 确切概率法

3 讨 论

EGVB是肝硬化患者的致死性并发症之一,早期诊断、治疗可以降低EGVB的病死风险。在急性出血后尽早进行内镜检查仍是诊断EGVB的可靠方法。急诊内镜检查可以明确出血的性质及部位,同时可以行内镜下治疗,食管静脉曲张出血可选择内镜下硬化术或套扎术,胃静脉曲张出血首选内镜下组织粘合剂栓塞治疗。而药物治疗,特别是血管活性药物,如血管加压素及其类似物、生长抑素及其类似物等治疗仍是目前EGVB首选的一线治疗方案。门静脉高压Baveno VI共识报告中推荐血管活性药物联合内镜治疗急性EGVB^[4]。

本研究入组的全部病例均在急诊入院时即给予血管活性药物特利加压素或生长抑素降低门脉压力治疗,且于入院后2 h内完成急诊内镜检查,并明确诊断为EGVB。由于内镜下套扎治疗受曲张静脉直径大小的限制,对于急性出血的患者须先行内镜检查明确存在食管静脉曲张出血,然后退出内镜后安装套扎器,再行内镜下套扎术。如此反复的进镜操作明显增加了患者的不适感,因此,本研究中的食管静脉曲张出血均未采用内镜下套扎术,而采用

内镜下硬化术或组织粘合剂栓塞治疗,并且全部病例均在急诊内镜检查24h后进行第2次内镜复查。

内镜技术是EGVB诊断及治疗的最有效技术,本研究对全部病例在24h后进行2次内镜检查,第1次急诊内镜检查目的是明确EGVB诊断并及时进行内镜下止血治疗,第2次内镜复查目的是明确急性出血得到控制与否,未控制者可再次给予内镜下止血治疗。本研究发现特利加压素组有92.50% (74/80)的EGVB得到控制,7.50% (6/80)的EGVB未有效控制,其中50.00% (3/6)的病例给予第2次内镜下治疗。而生长抑素组有70.83% (34/48)的EGVB得到控制,29.17% (14/48)的EGVB未有效控制,其中64.28% (9/14)的病例给予第2次内镜下治疗。内镜技术作为诊断及治疗EGVB的成熟技术广泛应用于临床,但目前国内外主要用于EGVB急性出血的止血和预防治疗中,而本研究中除用于EGVB急诊出血的诊断和治疗外,还用于EGVB急诊止血后早期疗效的观察,通过第2次内镜复查明确了70.83%~92.50%的EGVB病例在24h内得到有效控制,针对这部分病例可以尽早进食,尽早行二级预防治疗,降低再出血风险,临床意义重大。

药物治疗由于简便易行,疗效确切,且不需较高的技术及硬件要求,目前是国内外各种EGVB相关指南及共识推荐首选的一线治疗方案^[1, 3-5]。据文献报道,采用生长抑素、特利加压素等血管活性药物治疗EGVB后的出血控制率、再出血发生率及病死率相近,差异无统计学意义^[6-8]。也有文献报道特利加压素减少再出血效果优于生长抑素^[9]。目前在各个EGVB相关指南及共识中均未推荐优选哪种血管活性药物。在本研究中,特利加压素组患者的出血控制率明显优于生长抑素组患者,2组的6周病死率、并发症的发生情况相似。药物不良反应方面,虽然特利加压素组有恶心、呕吐、腹痛等不良反应发生,但与生长抑素组相比,差异无统计学意义,仅特利加压素组患者的低钠血症发生率明显高于生长抑素组患者,因此临床应用中须密切监测电解质变化情况,防止严重不良反应发生。但对某些特殊类型患者,如同时合并肝肾综合征的患者,使用特利加压素具有降低其死亡风险的作用^[10]。所以在实际应用中须权衡利弊选择血管活性药物,并注意密切观察其不良反应。

营养不良是慢性肝病的常见并发症,失代偿期肝硬化患者营养不良的发生率高达50%以上^[11]。EGVB的患者通常被限制经口肠内营养2~3d,且急性出血时存在经鼻胃管肠内营养相对禁忌,肠外营养又受肝脏功能及液体入量的限制很难保障,会进一步加重营养不良,不利于静脉曲张破

裂口及内镜治疗穿刺点的黏膜修复,同时也增加了腹水、感染、肝性脑病等严重并发症的发生风险。因此,尽快控制急性EGVB,尽早给予肠内营养,既可降低上述风险,又可提前EGVB二级预防治疗的时机,同时能缩短住院时间,是临床工作中亟待解决的问题。如前所述,本研究中通过第2次内镜检查准确判断EGVB的早期控制,使92.50%的特利加压素组及70.83%的生长抑素组病例将限制经口肠内营养时间缩短至1d。目前除内镜检查方法外,主要依据呕血、黑便、血便症状,血压心率变化,实验室检查结果等综合判断EGVB是否有效控制,其中粪便颜色由血性转为正常颜色以及粪便潜血转阴是临床判断EGVB有效控制的相对可靠指标。在本研究中特利加压素组与生长抑素组比较,粪便颜色由血性转为正常颜色时间以及粪便潜血转阴时间均明显缩短。

综上所述,血管活性药物联合内镜治疗是EGVB有效的止血措施,止血24h复查内镜可以准确判断EGVB控制与否,并可及时给予再次内镜治疗,特利加压素联合内镜治疗可以更快控制急性EGVB,有利于更早进行EGVB二级预防治疗。

【参考文献】

- [1] 中华医学会肝病学会,中华医学会消化病学分会,中华医学会消化内镜学分会.肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治指南[J].中华内科杂志,2016,55(1):57-72.
- [2] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会,肝病学会.病毒性肝炎防治方案[J].中华内科杂志,2001,40(1):62-68.
- [3] 中华医学会消化内镜学分会食管胃静脉曲张学组.消化道静脉曲张及出血的内镜诊断和治疗规范试行方案(2009年)[J].中华消化内镜杂志,2010,27(1):1-4.
- [4] de Franchis R, Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: report of the Baveno VI Consensus Workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension[J]. J Hepatol, 2015, 63(3):743-752.
- [5] Tripathi D, Stanley AJ, Hayes PC, et al. U.K. guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients [J]. Gut, 2015, 64(11):1680-1704.
- [6] Seo YS, Park SY, Kim MY, et al. Lack of difference among terlipressin, somatostatin, and octreotide in the control of acute gastroesophageal variceal hemorrhage [J]. Hepatology, 2014, 60(3):954-963.
- [7] Wang C, Han J, Xiao L, et al. Efficacy of vasopressin/terlipressin and somatostatin/octreotide for the prevention of early variceal rebleeding after the initial control of bleeding: a systematic review and meta-analysis [J]. Hepatol Int, 2015, 9(1):120-129.
- [8] Wells M, Chande N, Adams P, et al. Meta-analysis: vasoactive medications for the management of acute variceal bleeds [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2012, 35(11):1267-1278.
- [9] Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Vasoactive agents for the management of variceal bleeding: a mixed treatment comparison network meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials [J]. Drug Res (Stuttg), 2019, 69(9):487-495.
- [10] 王文苓,苏晓峰,苏梅,等.肝硬化并发肝肾综合征临床特点及死亡危险因素分析[J].传染病信息,2017,30(2):95-98.
- [11] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on nutrition in chronic liver disease [J]. J Hepatol, 2019, 70(1):172-193.

(2020-05-08 收稿 2021-03-21 修回)

(本文编辑 闫晶晶)