

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.13.012

文章编号: 1005-8982(2017)13-0063-04

新进展研究·论著

生长抑素联合丹参治疗肝硬化并发上消化道出血与门静脉血栓形成的临床研究

杨美荣¹, 邓莉莉², 刘斌³, 张国顺³, 杨立新⁴, 方正亚³, 孟冬梅³

(1. 华北理工大学附属医院 血液科, 河北 唐山 063000; 2. 新疆巴州轮台县人民医院 内一科, 新疆 轮台 841600; 3. 华北理工大学附属医院 消化内科, 河北 唐山 063000; 4. 河北省唐山市传染病院 肝病科, 河北 唐山 063000)

摘要:目的 探讨生长抑素联合丹参对肝硬化并发上消化道出血(UGB)与门静脉血栓(PVT)形成的疗效作用。**方法** 选取 2010 年 1 月-2016 年 1 月在华北理工大学附属医院和唐山市传染病院住院的肝硬化并发 UGB 与 PVT 形成的患者 96 例。随机分为对照组 24 例, 给予对症支持治疗; 生长抑素组 24 例, 给予对症支持治疗 + 生长抑素; 丹参组 24 例, 给予对症支持治疗 + 丹参; 联合治疗组 24 例, 给予对症支持治疗 + 生长抑素 + 丹参。观察 4 组患者治疗后丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、胆碱酯酶(CHE)、肝功能 Child 评分、凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原(FIB)、血小板(PLT)、门静脉内径(PVD)的变化及临床症状改善情况。**结果** 生长抑素组、丹参组、联合治疗组 ALT、AST、CHE、肝功能 Child 评分、PT、FIB、PLT、PVD 与对照组相比, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 以联合治疗组降低最为明显; 联合治疗组与生长抑素组、丹参组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 联合应用生长抑素和丹参治疗肝硬化并发上消化道出血与门静脉血栓形成有较好协同作用, 疗效优于单纯西药治疗。

关键词: 生长抑素; 丹参; 肝硬化; 上消化道出血; 门静脉血栓

中图分类号: R573.2

文献标识码: A

Clinical study of Somatostatin with Salviae in treatment of upper gastrointestinal bleeding and portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis

Mei-rong Yang¹, Li-li Deng², Bin Liu³, Guo-shun Zhang³, Li-xin Yang⁴,
Zheng-ya Fang³, Dong-mei Meng³

(1. Department of Hematology, the Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology, Tangshan, Hebei 063000, China; 2. Department of Medicine, Luntai County People's Hospital, Luntai, Xinjiang 841600, China; 3. Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology, Tangshan, Hebei 063000, China; 4. Department of Hepatology, Tangshan City Hospital for Infectious Diseases, Tangshan, Hebei 063000, China)

Abstract: Objective To investigate the therapeutic effect of Somatostatin with Salviae in treatment of upper gastrointestinal bleeding and portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. **Methods** Totally 96 patients with liver cirrhosis treated in the Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology and Tangshan City Hospital for Infectious Diseases from January 2010 to January 2016 were enrolled. They were divided into four groups, namely control group (received symptomatic and supportive treatment), Somatostatin group (received symp-

tomatic and supportive treatment and Somatostatin), Salviae group (given symptomatic and supportive treatment and Salviae), and combined treatment group (accepted symptomatic and supportive treatment, Somatostatin and Salviae) with 24 cases in each group. The changes of ALT, AST, CHE, liver function Child-Pugh classification, PT, FIB, PLT, PVD and prognosis were observed after treatment. **Results** ALT, AST, CHE, liver function Child-Pugh classification, PT, FIB, PLT and PVD in the Somatostatin, Salviae and combined treatment groups were significantly different from those in the control group ($P < 0.05$); the reduction was most obvious in the combined treatment group. The indexes of the combined treatment group were significantly different from those of the Somatostatin and Salviae groups ($P < 0.05$). **Conclusions** Combination of Somatostatin and Salviae has better synergistic therapeutic effect in the treatment of upper gastrointestinal bleeding and portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis, which is superior to using western medicine alone.

Keywords: Somatostatin; Salviae; liver cirrhosis; upper gastrointestinal bleeding; portal vein thrombosis

肝硬化是各种肝病发生发展的终末阶段,早期无明显改变,门静脉高压和肝功能减退是其晚期常见的临床表现。肝硬化并发 UGB 是临床上的常见病,起病急、预后差死亡率高,其中 40%~70% 的患者由于首次出现而死亡^[1]。其原因由于各种原因导致的门静脉高压、血流阻力增加而形成的门体侧枝循环,是肝硬化常见的并发症,有报道病死率达到 40% 以上。门静脉血栓(Portal vein thrombosis, PVT)是一种深部的血管阻塞性疾病,主要累及门静脉系统,好发于门静脉主干、肠系膜上、下静脉或脾静脉的血栓^[2]。BIAN 等^[3]研究发现,PVT 的发病率为 5%~36%,随着肝功能恶化,其发病逐渐递增。本研究对比单纯西药及中西医结合对肝硬化并发上消化道出血(upper gastrointestinal bleeding, UGB)与门静脉血栓(portal vein thrombosis, PVT)形成的治疗研究,以寻求肝硬化并发 UGB 与 PVT 形成的最佳治疗方法,为今后肝硬化并发 UGB 与 PVT 诊治和预防提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集 2010 年 1 月-2016 年 1 月在华北理工大学附属医院和唐山市传染病院住院的肝硬化并发 UGB 与 PVT 形成的患者 96 例。其中男性 71 例,女性 25 例,男女比例为 2.84 : 1;平均年龄(52.62 ± 8.4)岁。肝硬化并发 UGB 与 PVT 形成符合以下标准:所有患者符合肝硬化的诊断标准^[4-6];以呕血或黑便为主要表现,上消化道出血确诊依靠食管胃十二指肠镜检查^[7];PVT 诊断依据彩色多普勒等影像学检查^[8]。排除标准:进食食物引起的黑便;消化性溃疡、急性胃黏膜病变等引起的出血;肝静脉阻塞综合征、原发性肝癌及其他恶性肿瘤等。

1.2 治疗方法

患者入院明确诊断后,给予禁食禁水、肠外营养,保肝等对症支持治疗。生长抑素组给予对症支持治疗 + 生长抑素(6 mg+0.9%生理盐水 60 ml, 2.5 ml/h 泵入);丹参组给予对症支持治疗 + 丹参(20 ml+0.9%生理盐水 250 ml, 静脉滴注 1 次/d);联合治疗组给予对症支持治疗 + 生长抑素 + 丹参治疗。

1.3 观察指标及检测方法

观察各组患者丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、胆碱酯酶(Cholinesterase, CHE)、肝功能 Child 评分、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、纤维蛋白原(Fibrinogen, FIB)、血小板(Platelets, PLT)、门静脉内径(portal vein diameter, PVD)的变化,PVD 内径用彩色多普勒检测,肝功能 Child-Pugh 分级包括肝性脑病、腹水、总胆红素、白蛋白和凝血酶原时间延长 5 个指标,根据不同情况分为 3 个等级,依次记为 1、2、3 分,将 5 个指标的分数相加求得总分,最低为 5 分,最高为 15 分。

1.4 统计学方法

应用 SPSS19.0 进行统计学分析,计量资料用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用单因素方差分析,两两比较时,方差齐采用 LSD 检验,不齐则采用 Dunnett's t3 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

生长抑素组、丹参组、联合治疗组 ALT、AST、CHE、肝功能 Child 评分、PT、FIB、PLT、PVD 与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);联合治疗组与生长抑素组和丹参组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。表明生长抑素联合丹参对肝硬化并发 UGB 与 PVT 形成有较好的治疗作用,以联合治疗组效果最明显($P = 0.000$)。见表 1、2。

表 1 4 组 ALT、AST、CHE、肝功能评分的变化 ($n=24, \bar{x} \pm s$)

组别	ALT/(u/L)	AST/(u/L)	CHE/(u/L)	Child 评分 / 分
对照组	96.44 ± 136.75	156.83 ± 142.36	2932.87 ± 1522.48	9.03 ± 2.16
丹参组	80.71 ± 120.59 [†]	111.42 ± 98.35 [†]	3506.79 ± 1944.96 [†]	8.34 ± 2.59 [†]
生长抑素组	81.35 ± 60.26 [†]	100.26 ± 131.75 [†]	4509.77 ± 2117.53 [†]	7.63 ± 2.13 [†]
联合治疗组	50.22 ± 72.84 [†]	62.48 ± 68.37 [†]	4644.74 ± 2381.67 [†]	7.41 ± 2.23 [†]
F 值	4.216	3.808	14.451	8.984
P 值	0.008	0.015	0.000	0.000

注:† 与对照组比较, $P < 0.05$ 表 2 4 组 PT、FIB、PLT、PVD 的变化 ($n=24, \bar{x} \pm s$)

组别	PT/s	FIB/(g/L)	PLT/($\times 10^9/L$)	PVD/mm
对照组	15.49 ± 3.93	2.52 ± 1.05	93.87 ± 59.61	17.38 ± 2.46
丹参组	16.72 ± 5.91 [†]	2.63 ± 3.37 [†]	106.05 ± 73.49 [†]	16.04 ± 2.32 [†]
生长抑素组	16.10 ± 3.27 [†]	2.81 ± 1.32 [†]	125.93 ± 78.67 [†]	15.87 ± 1.89 [†]
联合治疗组	14.44 ± 3.45 [†]	3.36 ± 1.20 [†]	127.63 ± 74.47 [†]	15.07 ± 1.42 [†]
F 值	4.347	2.757	4.463	17.080
P 值	0.002	0.046	0.001	0.000

注:† 与对照组比较, $P < 0.05$

3 讨论

肝硬化患者,进一步发展会因为各种并发症的产生而导致肝衰竭,最终导致死亡,研究显示在肝硬化并发 UGB 中,食管静脉曲张破裂出血约占 50%~80%,而肝硬化并发 UGB 占有 UGB 的 25%左右^[2]。且肝硬化并发 UGB 容易诱发腹水、感染、肝性脑病等,是引起死亡最主要的病因。PVT 发病机制尚不十分清楚,考虑与肝功能损伤、血流动力学变化等有关,是终末期肝硬化最严重的并发症。OKUDA 等^[9]研究结果显示肝硬化患者 PVT 的发病率达到 6.588%,研究显示 PVT 的发病率能达到 11.21%^[10]。随着超声、CT 等影像学检查的普及,肝硬化并发 PVT 的确诊率亦逐渐增加。肝硬化并发 PVT 的预后较差,当肝硬化患者同时并发 UGB 与 PVT 形成时,远期预后极差,死亡率较高。

肝硬化并发 UGB 病情危急,变化迅速,补充血容量、抗休克是治疗的关键措施。非选择性 β 受体阻滞剂、奥曲肽等是临床常用的药物;此外,内镜硬化治疗、气囊压迫止血等亦可用于止血治疗。肝硬化并发 PVT 的形成可促使肝功能恶化,增加门脉高压并发症的发生率,并增加死亡率,及时有效治疗显得尤为重要。目前指南对于肝硬化并发 PVT 治疗没有十分明确的方案,临床主要以溶栓、抗凝为主。对于 PVT 形成是否及早抗凝治疗,目前尚无统一意见,研

究显示^[11-12],对于肝硬化患者,发现 PVT 形成后,尽早行抗凝治疗是安全有效的,而且越早抗凝治疗,效果越好,可明显改善远期预后。我国肝硬化最常见的病因是病毒性肝炎和酒精性肝病,抗病毒、忌酒等预防治疗对延缓病情进展具有重要的作用^[13]。

生长抑素是一种多肽类的激素药物,对生长激素和甲状腺激素的分泌具有抑制作用,能够减少曲张静脉的血流量,进而降低压力,促使内脏血管平滑肌收缩,最终完成止血^[4]。生长抑素的选择性较垂体后素有所提高,垂体后叶素是临床常用的止血药物,具有收缩内脏血管,减少肝脏血流量,降低肝动脉压力,从而达到止血目的^[15]。丹参属于活血化瘀药中的常用药,具有扩张血管、通脉养心、改善肝脏血液循环,降低门静脉压力,改善肝内血循环的作用。由于其价格低廉、因此临床应用广泛。此外,丹参还可抑制肝星状细胞的增殖、活化,增加细胞的血液灌流;抑制成纤维细胞增殖,促进胶原纤维的降解,进而达到抗纤维化作用。研究显示,丹参注射液能够明显改善患者肝功能,具有较好的疗效^[6]。

综上所述,通过本研究结果发现,生长抑素组、丹参组、联合治疗组 ALT、AST、CHE、肝功能 Child 评分、PT、FIB、PLT、PVD 与对照组比较差异有统计学意义,以联合治疗组降低最为明显,提示对肝硬化并发上消化道出血与门静脉血栓形成的治疗具有良好的作用,能够改善患者预后,降低病死率,对于提

高患者的生活质量具有重要的临床价值的和诊疗意义。

参 考 文 献:

- [1] AMITRANO L, GUARDASCIONE M A, MANGUSO F, et al. The effectiveness of current acute variceal bleed treatments in unselected cirrhotic patients: refining short-term prognosis and risk factors[J]. *Am J Gastroenterol*, 2012, 107(12): 1872-1878.
- [2] 刘斌, 张国顺, 杨美荣, 等. 肝硬化并发食管胃底静脉曲张破裂出血与门静脉血栓形成的危险因素[J]. *世界华人消化杂志*, 2016, 24(18): 2892-2897.
- [3] BIAN S, TIAN X G, HU J H, et al. Percutaneous transhepatic variceal embolization combined with endoscopic ligation for the prevention of variceal rebleeding [J]. *J Dig Dis*, 2013, 14(7): 388-395.
- [4] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2015, 23(12): 888-905.
- [5] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎防治指南(2015年版)[J]. *中国肝脏病杂志: 电子版*, 2015, 7(3): 19-35.
- [6] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 酒精性肝病诊疗指南(2010年版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2010, 18(3): 167-170.
- [7] 中华消化内镜学分会. 食管胃底静脉曲张内镜下诊断和治疗规范试行方案[J]. *中华消化内镜学杂志*, 2000, 17(4): 498.
- [8] 梁茂全, 苏洪英. 门静脉血栓诊断与鉴别诊断的影像学研究现状[J]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2011, 5(20): 6072-6075.
- [9] OKUDA K, OHNISHI K, KIMURA K, et al. Incidence of portal vein thrombosis in liver cirrhosis. An angiographic study in 708 patients[J]. *Gastroenterology*, 1985, 89(2): 279-286.
- [10] 臧立娜, 邢慧慧, 王嘉菲, 等. 肝硬化并发门静脉血栓研究进展[J]. *实用肝脏病杂志*, 2014, 17(4): 429-432.
- [11] 陈辉, 何创业, 韩国宏. 肝硬化门静脉血栓预防和治理进展[J]. *中华消化杂志*, 2014, 34(1): 7-10.
- [12] SENZOLO M, M SARTORI T, ROSSETTO V, et al. Prospective evaluation of anticoagulation and transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of portal vein thrombosis in cirrhosis Liver[J]. *Int*, 2012, 32(6): 919-927.
- [13] 张国顺, 刘斌, 方正亚, 等. HBV感染合并酒精性肝病的失代偿期肝硬化患者的临床特征及预后 [J]. *世界华人消化杂志*, 2016, 24(22): 3422-3427.
- [14] 刘志为. 奥曲肽联合奥美拉唑治疗肝硬化上消化道出血的疗效观察[J]. *实用肝脏病杂志*, 2009, 12(3): 220-222.
- [15] 易文全, 戴志毅, 郝卫刚. 生长抑素联合奥美拉唑治疗重度非静脉曲张性上消化道出血临床观察[J]. *实用医院临床杂志*, 2012, 9(5): 130-132.
- [16] 顾万宝. 黄芪联合丹参注射液治疗失代偿期肝硬化临床疗效观察[J]. *中华全科医学*, 2013, 11(11): 1735-1736.

(张蕾 编辑)