

DOI: 10.3969/j.issn.1005- 8982.2017.09.021

文章编号: 1005- 8982 (2017) 09- 0099- 05

特利加压素和奥曲肽对肝硬化患者 HVPG、BFV 的影响

杨国威, 周英发

(郑州大学第二附属医院 消化科, 河南 郑州 450014)

摘要:目的 研究特利加压素和奥曲肽对肝硬化 (LC) 患者肝静脉压力梯度 (HVPG) 及血流速度 (BFV) 的影响。**方法** 回顾性分析 2014 年 5 月 - 2016 年 4 月该院 66 例 LC 合并静脉曲张患者的资料,按治疗方法分为特利加压素组、奥曲肽组、联合组,于治疗前后测定肝静脉楔压 (WHVP)、肝静脉游离压 (FHVP)、HVPG、BFV。**结果** 不同时间点的 HVPG 水平比较,差异有统计学意义 ($P<0.05$);联合组、奥曲肽组与特利加压素组的 WHVP、HVPG 比较,差异有统计学意义 ($P<0.05$),联合组与奥曲肽组的 HVPG 水平比较,差异有统计学意义 ($P<0.05$);3 组治疗后门静脉 BFV 比较,差异有统计学意义 ($P<0.05$);联合组与特利加压素组、奥曲肽组的 FHVP、HVPG、门静脉 BFV 变化趋势比较,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。**结论** 特利加压素和奥曲肽均能降低 HVPG,升高 BFV,两者联合用药降低 HVPG,升高 BFV 的作用优于单独用药。

关键词: 肝硬化;特利加压素;奥曲肽;肝静脉压力梯度

中图分类号: R575.2

文献标识码: A

Influence of Terlipressin and Octreotide on hepatic venous pressure gradient and blood flow velocity in patients with hepatic cirrhosis

Guo-wei Yang, Ying-fa Zhou

(Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450014, China)

Abstract: Objective To study the influence of Terlipressin, Octreotide or their combination on hepatic venous pressure gradient (HVPG) and blood flow velocity (BFV) in patients with hepatic cirrhosis (LC). **Methods** The clinical data of 66 patients with hepatic cirrhosis and varicose veins from May 2014 to April 2016 were retrospectively analyzed. According to the treatment methods, they were divided into Terlipressin group (T group), Octreotide group (O group) and united group (L group). Before and after treatment, hepatic vein wedge pressure (WHVP), hepatic vein free pressure (FHVP), HVPG and portal vein BFV were measured. **Results** There were significant differences in HVPG levels at different time ($P<0.05$). There were differences in WHVP and HVPG between the L group or the O group and the T group ($P<0.05$). There was significant difference in HVPG between the L group and the O group ($P<0.05$). There were differences in portal vein BFV after treatment among the three groups ($P<0.05$). There were differences in the variation trends of FHVP, HVPG and portal vein BFV between the L group and the O group or the T group ($P<0.05$). **Conclusions** Terlipressin and Octreotide can reduce HVPG and increase BFV. The effects of the combination of the two drugs are better than those of single medication.

Keywords: liver cirrhosis; Terlipressin; Octreotide; hepatic venous pressure gradient

收稿日期: 2016- 09- 21

[通信作者] 周英发, E-mail: hnzyfwz@sina.com

肝硬化 (liver cirrhosis, LC) 是因组织结构紊乱而致肝功能障碍的慢性进行性肝病, 静脉曲张破裂出血 (varices bleeding, VB) 是 LC 门静脉高压常见并发症, 病死率极高^[1]。目前, 临床药物有特利加压素、奥曲肽等, 两者均能有效地降低肝静脉压力梯度 (hepatic venous pressure gradient, HVPG), 提高止血率^[2]。特利加压素起效速度慢, 但作用持续时间长, 而奥曲肽起效快, 但作用持续时间较短^[3]。对于两者联合用药的报道较少, 因此, 本文探讨特利加压素联合奥曲肽对 LC 患者 HVPG 及血流速度 (blood flow velocity, BFV) 的影响。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2014 年 5 月 - 2016 年 4 月郑州大学第二附属医院收治的 66 例 LC 合并静脉曲张患者的临床资料。纳入标准: ①符合《慢性乙型肝炎防治指南》^[4]关于失代偿性肝硬化的诊断标准, 住院前行肝功能和血常规等常规检查、胃镜检查、腹部彩超、CT 检查, 确诊 LC、门静脉高压; ②年龄 40~60 岁; ③1 周内病情稳定, 无呕血或黑便。

1.2 治疗方法

特利加压素组只予以特利加压素 (深圳翰宇药业股份有限公司) 1 mg 静脉推注; 奥曲肽组只予以奥曲肽 (瑞士 Novartis 制药有限公司) 0.1 mg 静脉推注; 联合组予以奥曲肽 0.1 mg 静脉推注, 奥曲肽首次给药 15 min 后即予以特利加压素 1 mg 静脉推注。

1.3 观察指标

治疗前、给药后 1、10、20 和 30 min 测定肝静脉楔压 (wedged hepatic vein pressure, WHVP)、肝静脉游离压 (free hepatic vein pressure, FHVP), 计算肝静脉压力梯度 (hepatic venous pressure gradient, HVPG), $HVPG = WHVP - FHVP$; 测量心率 (heart rate, HR)、平均动脉压 (mean artery pressure, MAP)。测量治疗前和治疗后 3 d 门静脉 BFV。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 15.0 统计软件, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较用单因素方差分析, 若方差齐则两两比较用 LSD-*t* 法, 计数资料以率或百分比表示, 用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组基线资料比较

3 组在性别、年龄、LC 病因、Child pugh 分级、既往呕血或黑便史、静脉曲张严重程度、既往手术史等临床一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 3 组肝静脉压力梯度比较

3 组治疗前和治疗后不同时间点的 FHVP、WHVP、HVPG、HR、MAP 比较, 采用重复测量数据的方差分析, 结果: ①不同时间的 HVPG、HR、MAP 水平比较, 差异有统计学意义 ($F = 5.683、7.066$ 和 $6.573, P = 0.000$); ②联合组、奥曲肽组与特利加压素组的

表 1 3 组患者临床资料比较

组别	男/女/ 例	年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	LC 病因 (%)						静脉曲张 严重程度 (轻/中/ 重)/例	Child pugh 分级 A/ B/C/例	既往呕血 或黑便史 (有/无)/ 例	既往手术 史(有/ 无)/例
			乙型肝炎	丙型肝炎	酒精性	自身免疫 性肝炎	布加综 合征	其他				
特利加压素 组 (n=22)	13/9	67.7 ± 4.2	9 (40.9)	2 (9.1)	5 (22.7)	3 (13.6)	1 (4.5)	2 (9.1)	6/16	10/9/3	9/13	10/12
奥曲肽组 (n=21)	11/9	67.7 ± 4.2	11 (52.4)	1 (4.8)	4 (19.0)	2 (9.5)	2 (9.5)	1 (4.8)	7/14	12/8/1	7/14	12/9
联合组 (n=23)	13/10	69.1 ± 5.1	10 (43.5)	2 (8.7)	6 (21.7)	2 (8.7)	1 (4.3)	2 (8.7)	6/17	12/10/1	6/17	12/11
F_{χ^2} 值	0.191	0.880			0.079				0.050	0.422	0.104	0.212
P 值	0.662	0.191			0.469				0.822	0.516	0.747	0.645

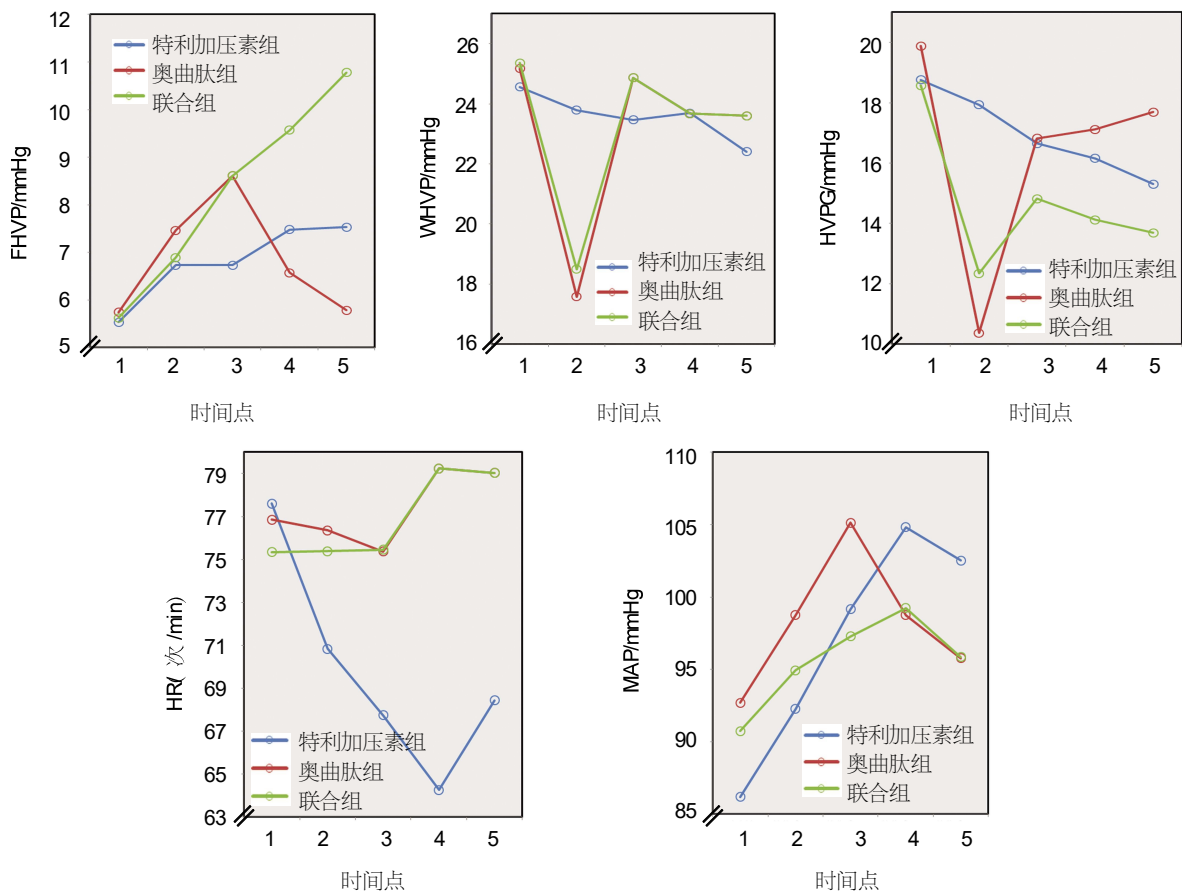
表 2 3 组不同时间肝静脉压力梯度的变化 ($\bar{x} \pm s$)

指标	治疗前	给药后 1 min	给药后 10 min	给药后 20 min	给药后 30 min
FHVP/mmHg					
特利加压素组 (n=22)	5.53 ± 2.74	6.73 ± 3.25	6.73 ± 4.17	7.48 ± 3.04 ^①	7.53 ± 2.86 ^①
奥曲肽组 (n=21)	5.74 ± 2.49	7.46 ± 3.01 ^①	8.61 ± 2.24 ^{②③}	6.57 ± 2.01	5.78 ± 1.94
联合组 (n=23)	5.62 ± 2.55	6.89 ± 2.39	8.61 ± 2.24 ^①	9.57 ± 2.03 ^{②③}	10.78 ± 1.94 ^{②③}

续表 2

指标	治疗前	给药后 1 min	给药后 10 min	给药后 20 min	给药后 30 min
WHVP/mmHg					
特利加压素组 (n=22)	24.56± 5.89	23.79± 6.25	23.47± 5.98	23.69± 6.25	22.41± 6.73
奥曲肽组 (n=21)	25.17± 6.17	17.58± 7.46 ^{1,2}	24.87± 5.29	23.67± 6.11	23.60± 5.65
联合组 (n=23)	25.36± 6.27	18.49± 5.73 ^{1,2}	24.87± 5.29	23.67± 6.11	23.60± 5.65
HVPG/mmHg					
特利加压素组 (n=22)	18.76± 4.64	17.93± 4.85	16.65± 4.26 ¹	16.16± 5.62 ¹	15.30± 6.08 ¹
奥曲肽组 (n=21)	19.88± 6.25	10.37± 5.04 ^{1,2}	16.82± 4.19 ¹	17.12± 4.08 ¹	17.69± 4.06 ¹
联合组 (n=23)	18.57± 5.73	12.34± 6.37 ^{1,2}	14.82± 4.19 ¹	14.12± 5.08 ^{1,3}	13.69± 4.06 ^{1,3}
HR(次/min)					
特利加压素组 (n=22)	77.60± 9.76	70.84± 8.59	67.74± 10.32 ¹	64.26± 9.95 ¹	68.44± 10.84 ¹
奥曲肽组 (n=21)	76.86± 10.13	76.35± 13.62	75.37± 14.47	79.24± 10.95 ²	79.04± 11.63 ²
联合组 (n=23)	75.35± 10.24	75.38± 11.33	75.45± 13.17	79.24± 10.95 ²	79.04± 11.63 ²
MAP/mmHg					
特利加压素组 (n=22)	86.19± 12.64	92.27± 11.05	99.16± 12.72 ¹	104.82± 13.04 ¹	102.52± 14.16 ¹
奥曲肽组 (n=21)	92.68± 13.27	98.74± 12.27	105.13± 14.92 ¹	98.74± 10.86	95.77± 12.09
联合组 (n=23)	90.73± 11.72	94.93± 12.26	97.28± 10.92	99.23± 11.17	95.86± 12.61

注:1)与治疗前比较, P<0.05;2)与特利加压素组比较, P<0.05;3)与奥曲肽组比较, P<0.05



1: 治疗前;2: 给药后 1 min;3: 给药后 10 min;4: 给药后 20 min;5: 给药后 30 min

图 1 各组治疗前后 FHVP、WHVP、HVPG、HR、MAP 的变化趋势

WHVP、HVPG 比较,差异有统计学意义 ($F=5.067$ 和 $7.946, P=0.000$), 联合组与奥曲肽组的 HVPG 水平比较,差异有统计学意义 ($F=4.457, P=0.000$);^① 联合组与特利加压素组、奥曲肽组的 FHVP、HVPG 变化趋势比较,差异有统计学意义 ($F=5.834$ 和 $4.985, P=0.000$)。见表 2 和图 1。

2.3 3 组门静脉 BFV 比较

3 组治疗前后门静脉 BFV 比较,经方差分析,结果:^① 治疗前,3 组门静脉 BFV 比较,差异无统计学意义 ($F=1.747, P=0.252$);^② 治疗后,3 组门静脉 BFV 比较,差异有统计学意义 ($F=4.034, P=0.022$);^③ 联合组与特利加压素组、奥曲肽组的门静脉 BFV 变化趋势比较,差异有统计学意义 ($F=5.146, P=0.000$)。见表 3 和图 2。

表 3 3 组治疗前后门静脉 BFV 比较 (cm/s, $\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗后
特利加压素组 ($n=22$)	13.71 \pm 1.08	14.42 \pm 1.12 ¹⁾
奥曲肽组 ($n=21$)	13.83 \pm 1.61	15.51 \pm 1.64 ¹⁾²⁾
联合组 ($n=23$)	13.93 \pm 1.82	16.44 \pm 1.38 ¹⁾²⁾³⁾

注:1)与治疗前比较, $P<0.05$;2)与特利加压素组比较, $P<0.05$;3)与奥曲肽组比较, $P<0.05$

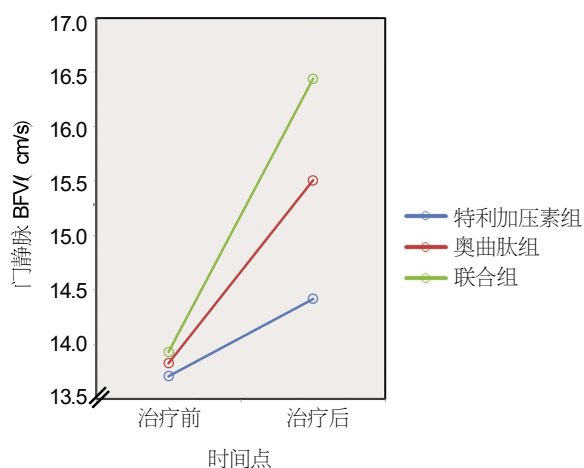


图 2 3 组治疗前后门静脉 BFV 的变化趋势

3 讨论

LC 是一种各种病因引起的肝脏受损并导致坏死性炎症及纤维化的疾病,门静脉压力值的升高,是导致 LC 临床并发症的主要原因^①。HVPG 测定是评价门静脉压的最佳方法^{②-④}。奥曲肽、特利加压素是 LC 合并食管胃静脉曲张出血的一线治疗措施,但对于其降低 HVPG 的影响报道不多。本研究通过监测

奥曲肽或特利加压素静脉给药后 HVPG 值的变化,评估 2 种药物降门静脉压的作用。

特利加压素是一种临床证实的、可有效控制食管胃静脉曲张破裂出血的血管加压素类似物,特利加压素经氨基化酶剪切产生的赖氨酸加压素与分布在血管平滑肌上的 V1 受体结合,导致内脏血管平滑肌收缩,内脏血流量减少,从而减少门静脉血流,降低门静脉压力^{⑤-⑧}。特利加压素对于 V1 受体和 V2 受体均有亲和力,V1 受体与血管加压素特异性结合后,可激动 V1 受体,收缩血管平滑肌^{⑩-⑫}。奥曲肽是生长抑素的八肽衍生物,两者的作用机制相同,但奥曲肽具有更长的半衰期^⑬。奥曲肽可抑制生长激素、膜高血糖素、胰岛素释放,在临床上主要用于类癌综合征、血管活性肠化瘤、生长激素释放因子瘤等,在预防膜腺术后并发症方面亦有作用^{⑭-⑮}。奥曲肽治疗 LC 食管胃静脉曲张急性出血的临床疗效确切^⑯,但具体机制尚未统一,主要观点认为可能与肝星状细胞及抑制血管活性介质有关。

本文结果显示,3 组在性别、年龄、LC 病因、Child pugh 分级、既往呕血或黑便史、静脉曲张严重程度、既往手术史等临床一般资料比较,差异无统计学意义,说明 3 组的基线水平一致,具有可比性。不同时间点的 HVPG、HR、MAP 水平比较,差异有统计学意义;联合组、奥曲肽组与特利加压素组的 WHVP、HVPG 水平比较,差异有统计学意义;联合组与奥曲肽组的 HVPG 水平比较,差异有统计学意义;而从 HVPG 变化趋势分析,奥曲肽组和联合组给药后 1 min HVPG 出现明显的变化,可能与机体本身的代偿作用有关,也可能是敏感性下降。特利加压素既能诱导肝动脉收缩,减少肝动脉血流量,减轻门静脉阻力,同时也能诱导脾动脉、肠系膜动脉等内脏血管收缩,使内脏循环血量减少,从而降低门静脉压力,但特利加压素的副作用主要是对心脏的影响,如冠状动脉收缩、心肌缺血、心绞痛等,一定程度上限制其应用的普及性。血管生成是门静脉高压症侧支循环形成和内脏高动力循环综合症的病理生理学机制的一个重要因素,而奥曲肽是生长抑素的类似物,已经被证实是非常强效的抑制剂,降低门静脉压力,但本文中 10、20 和 30 min 的 HVPG 比较,差异无统计学意义,可能是由于生长抑素受体不足的限制,也可能受体出现脱敏,但也不排除机体本身的代偿作用。当采用奥曲肽降低 HVPG 水平,并稳定在一定的水平后,采用追

加特利加压素,促使进一步下降 HVPG。当患者处于出血较严重的紧急情况下,该联合用药的措施是非常有效的,能大大降低患者死亡风险。3组治疗后门静脉 BFV 比较,差异有统计学意义;且联合组高于特利加压素组、奥曲肽组,提示联合组降低 HVPG 的效果优于特利加压素或奥曲肽。

综上所述,特利加压素和奥曲肽均能降低 HVPG,升高门静脉 BFV,特利加压素和奥曲肽联合用药降低 HVPG,升高门静脉 BFV 的作用优于单独用药。

参 考 文 献:

- [1] 雷蕾,李良平,李琴,等.乙型肝炎肝硬化患者肝脏病变的相关因素研究[J].中国现代医学杂志,2016,26(4):54-57.
- [2] LEE F J, AUNG A K, PEREIRA L A, et al. Fatal *Nocardia cyriacigeorgica* spontaneous bacterial peritonitis[J]. *New Microbes and New Infections*, 2013, 1(2): 32-33.
- [3] KUMAR A, JHA S K, MITTAL V V, et al. Addition of somatostatin after successful endoscopic variceal ligation does not prevent early rebleeding in comparison to placebo: a double blind randomized controlled trial[J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2015, 5(3): 204-212.
- [4] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)[J].临床肝胆病杂志,2011,27(1):1-16.
- [5] 乐桥良,林克荣,张志坚,等.肝硬化腹水患者非肿瘤非外伤性血腹的诊治[J].中国现代医学杂志,2014,24(27):101-104.
- [6] FERNANDES S R, SANTOS P, FATELA N, et al. Ascitic calprotectin is a novel and accurate marker for spontaneous bacterial peritonitis[J]. *J Clin Lab Anal*, 2016, 30(6): 1139-1145.
- [7] 李晶,孙东杰,王广川,等.卡维地洛与普萘洛尔降低肝硬化门静脉高压患者肝静脉压力梯度效果的对比分析[J].临床肝胆病杂志,2016,32(1):114-118.
- [8] 张雅敏,门贺伟,杨龙,等.特利加压素对大鼠70%肝切除后残肝再生的影响及其机制[J].中华实验外科杂志,2014,31(8):1721-1724.
- [9] 柯文炳,黄新造.特利加压素与加倍剂量奥曲肽对肝硬化静脉曲张患者 HVPG 的影响[J].肝脏,2016,21(8):703-704.
- [10] 张磊,刘志峰,赵建萍,等.肝硬化门静脉高压症患者术后早期应用特利加压素效果观察[J].山东医药,2014,54(27):44-45.
- [11] HUNG T H, TSAI C C, HSEH Y H, et al. The effect of the first spontaneous bacterial peritonitis event on the mortality of cirrhotic patients with ascites: a nationwide population-based study in Taiwan[J]. *Gut Liver*, 2016, 10(5): 803-807.
- [12] HE X, HONG Y, WANG X, et al. Identification and clinical significance of an elevated level of serum aminocyclase-1 autoantibody in patients with hepatitis B virus-related liver cirrhosis[J]. *Md Med Rep*, 2016, 14(5): 4255-4262.
- [13] NOUSBAUM J B. Spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis[J]. *Presse Med*, 2015, 44(12 Pt 1): 1235-1242.
- [14] MERLI M, LUCIDI C, LATTANZI B, et al. Albumin infusion in cirrhotic patients with infections other than spontaneous bacterial peritonitis: end of the story[J]. *J Hepatol*, 2015, 63(3): 767-768.
- [15] 翟攀.奥曲肽联合奥美拉唑治疗肝硬化上消化道出血临床观察[J].实用临床医药杂志,2013,17(5):80-82.
- [16] 陈向荣.奥曲肽、普萘洛尔转型过渡使用预防肝硬化食管胃静脉曲张早期再出血的疗效观察[J].肝脏,2013,18(2):92-93.

(童颖丹 编辑)