

生长抑素及奥曲肽治疗肝硬化上消化道出血致PT明显延长11例

王建军¹, 靳雪源¹, 程勇前¹, 卿松¹, 刘志国², 赵平¹ (1. 解放军第302医院国际肝病诊疗中心, 北京 100039; 2. 解放军第302医院 临床输血中心, 北京 100039)

应用生长抑素(SST)及其类似物奥曲肽治疗肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血, 已形成普遍共识。及时规律应用生长抑素, 可明显缩短疗程, 减少输血, 避免因输血而导致的交叉感染, 降低病死率, 减少并发症, 疗效显著。不良反应少见, 主要为局部和胃肠道反应。在应用生长抑素及其人工合成的天然生长抑素的8肽衍生物奥曲肽治疗过程中, 发现在取得良好治疗效果同时, 有少数患者出现凝血酶原时间(prothrombin time, PT)明显延长至>120秒, 停药后可恢复至治疗前水平。国内外相关报道较少, 特报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2004年至2010年本院住院患者11例, 其中男性9例, 女性2例, 年龄38~60岁, 平均50.8岁, 均为乙型肝炎肝硬化患者, 疾病诊断均符合2000年西安第10次全国病毒性肝炎学术会议制定的诊断标准, 临床或胃镜诊断食管胃底静脉曲张破裂出血, 于入院或住院期间出现出血。

1.2 仪器和试剂 PT测定使用美国BACKMAN-COULTER公司的ACL-9000全自动凝血分析仪, 原装进口配套试剂; PLT测定使用美国BACKMAN-COULTER公司的全自动血细胞分析仪, 原装进口配套试剂; 生化指标使用日本OLYMPUS公司AU-600全自动生化分析仪; 所有临床资料通过查阅患者完整病历获得。

1.3 方法 11例患者在出现上消化道出血症状后, 2例给予进口SST(思他宁14肽), 4例给予国产

SST, 4例给予国产醋酸奥曲肽(北京四环制药的依普比善), 1例给予进口奥曲肽(善宁)止血治疗, 同时辅以注射用血凝酶、酚磺乙胺、V-K₁等止血药物。其中有5例患者采用胃镜下止血治疗。查阅患者治疗期间肝功及PT相关资料。

2 结果

治疗前化验PT 14.6~24.3秒, 平均19.8秒, 血小板(39~79)×10⁹/L, 平均53.4×10⁹/L, TBil 55~323 μmol/L, 中位数为40 μmol/L, ALT 113~102 U/L, 中位数为40 U/L。经综合治疗后患者上消化道出血均治愈, 但均出现了PT明显延长至>120秒, 经多次复查排除实验误差。多出现在应用奥曲肽或生长抑素期间, 有3例出现在停用奥曲肽3~7天。PT明显延长期间及PT恢复至治疗前水平期间的肝功能无明显变化。临床也未表现出明显的皮肤瘀点、瘀斑及其他出血倾向。出现PT明显延长后, 继续应用注射用血凝酶、酚磺乙胺等止血药物, 停用生长抑素或奥曲肽, 停药后最长15天, 最短1天, 复查PT恢复至治疗前水平。其中1例患者在半年内第2次因上消化道出血住院, 应用上述生长抑素治疗后再次出现PT明显延长至>120秒, 停用生长抑素后症状好转。

3 讨论

SST是一种由神经内分泌细胞、炎性细胞、免疫细胞产生的调节性多肽, 多种形式的生长抑素共同构成生长抑素相关肽家族。具有代表性的有Octreotide(SMS2012995, 奥曲肽)、Vapreotide(RC2160, 伐普肽)、Lanreotide(BIM23014, 兰乐肽)等。应用SST及其类似物奥曲肽治疗肝

硬化食管胃底静脉曲张破裂出血,已形成普遍共识^[1-4]。近年研究也提示SST治疗非曲张静脉上消化道大出血疗效比较显著^[5-7]。彭丽华等^[8]研究发现单用SST对轻度出血效果较好,对中重度出血综合治疗亦有效,可有效提高食管静脉曲张破裂出血治愈率。据文献报道^[9],基础实验和临床数据均证明SST及其长效合成类似物对上消化道出血比较有效。由于其疗效确切,给药方法简单易行,且在内镜治疗不能立刻进行时,能提供有益的延期,不会产生药物干扰,有利于诊断。SST不良反应少见,主要为局部和胃肠道反应,局部反应主要为注射部位的针刺、麻刺或烧灼感,可伴有红肿,但极少持续15分钟以上,而且可以采取注射前让药液达到室温或减少溶剂用量、提高药物浓度的方法来减轻局部不适。胃肠道反应主要有纳差、恶心、呕吐、腹痛、腹胀等。罕见的反应有长期应用引起胆囊结石、胰腺炎、高血糖、低血糖、肝功能损害等,但引起凝血功能障碍的报道极少。

肝脏是人体中最大且新陈代谢最旺盛的器官,担负着极其重要而复杂的功能。除Ca²⁺及TF外,其他凝血因子几乎都在肝脏合成。多种抗凝因子、纤溶酶原及其抑制剂也由肝脏产生,肝脏还是上述多种因子的灭活部位。当肝脏受损时,凝血因子合成减少或质量下降,脾功能亢进导致血小板数目减少及功能异常,常伴随凝血机制异常。PT延长是常见的临床表现。短期内PT明显延长至>120秒,多伴随肝功能急剧恶化,提示肝细胞大片坏死,预后极差^[10,11]。某些药物也可引起PT延长,常见的有头孢类抗生素、肿瘤化疗药物、抗癫痫类药物、非甾体抗炎药及某些中药等^[12]。本研究的11例患者均为乙型肝炎肝硬化失代偿期,入院时PT均较正常值延长,出现上消化道出血后均给予SST或奥曲肽止血治疗,同时辅以注射用血凝酶、酚磺乙胺等治疗,保肝治疗均常规应用甘草酸制剂及谷胱甘肽等,未应用上述可能影响凝血功能的药物。停用SST或奥曲肽后最长15天,最短1天,PT可恢复至治疗前水平,其他药物治疗均未改动。治疗前后肝功能均无明显变化,故排除肝功能恶化及其他药物因素,化验结果经短期内多次复查也排除了实验误差,并且有1例患者因第2次上消化道出血入院时应用SST治疗,再次出现PT延长,故考虑PT延长与应用SST或奥曲肽有关。关

于应用SST及其类似物奥曲肽引起PT明显延长的原因,由于患者出现PT明显延长前后肝功能变化不大,可能并非是肝功能异常的并发症。另外,所有病例出现PT延长后均无明显出血倾向且未发生消化道再次出血,因此PT延长可能并非完全为凝血机制障碍,具体机制需进一步探讨。

综上所述,对肝硬化并发食管静脉曲张破裂出血患者应用SST或奥曲肽,可有效治疗出血,虽然少数患者在用药期间可能出现PT延长至>120秒,但PT延长并非肝功能恶化引起,也未增加出血风险,具体机制尚需进一步研究。

参考文献

- [1] 李鸿霞,陈丽华.生长抑素治疗肝硬化并上消化道出血疗效观察[J].中华实用医药杂志,2004,4:193.
- [2] Seo YS, Kim YH, Ahn SH, et al. Clinical features and treatment outcomes of upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis[J]. J Korean Med Sci, 2008, 23: 635-643.
- [3] Aabakken L. Current endoscopic and pharmacological therapy of peptic ulcer bleeding[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2008, 22: 243-259.
- [4] Ripoll C, Garcia-Tsao G. Treatment of gastropathy and gastric antral vascular ectasia in patients with portal hypertension[J]. Curr Treat Options Gastroenterol, 2007, 10: 483-494.
- [5] 曲俐焰,贺丽萍.国产生长抑素治疗非曲张静脉上消化道大出血临床观察[J].实用药物与临床,2009,12:147-148.
- [6] Hutchinson JM, Jennings JS, Jones RL. Long-acting somatostatin analogue therapy in obscure-overt gastrointestinal bleeding in noncirrhotic portal hypertension: a case report and literature review[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2010, 22: 754-758.
- [7] Kovacs TOG, Jensen DM. The short-term medical management of non-variceal upper gastrointestinal bleeding[J]. Drugs, 2008, 68: 2105-2111.
- [8] 彭丽华,聂颖,程留芳.生长抑素对食管静脉曲张破裂的止血疗效观察[J].人民军医,2001,44:136-137.
- [9] Herszényi L. Role of somatostatin in the management of upper gastrointestinal bleeding[J]. Orv Hetil, 2002, 143: 1092-1099.
- [10] Bellest L, Eschwège V, Poupon R, et al. A modified international normalized ratio as an effective way of prothrombin time standardization in hepatology[J]. Hepatology, 2007, 46: 528-534.
- [11] Robert A, Chazouillères O. Prothrombin time in liver failure: time, ratio, activity percentage, or international normalized ratio[J]? Hepatology, 1996, 24: 1392-1394.
- [12] 周菁丽. 232例药物不良反应分析[J].现代医药卫生, 2006, 22: 603-604.

收稿日期: 2010-03-03