

• 研究报告 •

普萘洛尔和奥美拉唑预防肝硬化上消化道再出血的临床观察

李淑芳

(山西省运城市夏县人民医院内科, 山西 运城 044400)

【摘要】 目的 观察普萘洛尔联合奥美拉唑预防肝硬化上消化道出血的疗效。**方法** 将 59 例肝硬化门脉高压患者随机分为 3 组: 普萘洛尔组 20 例给予口服普萘洛尔加保肝治疗; 联合治疗组 23 例给予奥美拉唑和普萘洛尔联合治疗; 对照组 16 例给予保肝治疗。奥美拉唑维持用药 6 个月, 普萘洛尔及一般对症维持 1 年。观察治疗前后各组患者伴发溃疡、门脉高压性胃病、急性胃黏膜病变情况, 消化道出血的复发率、门静脉直径(PVD)、脾静脉直径(SVD)的变化。**结果** 治疗后各组胃底病变发生率较治疗前明显下降, 普萘洛尔组和联合治疗组急性胃黏膜病变、溃疡发生率均较对照组显著下降(P 均 <0.05), 且联合治疗组显著低于普萘洛尔组(P 均 <0.05)。普萘洛尔组、联合治疗组出血的复发率显著低于对照组(15.0%、4.3%比 43.8%, P 均 <0.05), 且联合治疗组复发率显著低于普萘洛尔组($P<0.05$)。**结论** 普萘洛尔联合抑制胃酸剂治疗, 可预防引起消化道出血的多种病因, 较单用普萘洛尔的疗效好。

【关键词】 普萘洛尔; 奥美拉唑; 肝硬化; 上消化道出血

中图分类号: R573.2 文献标识码: B DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2009.02.018

肝硬化门脉高压所致的食管-胃底静脉曲张破裂出血(EVB)和门脉高压性出血是肝硬化常见并发症。急性出血停止后, 患者发生再出血和死亡的风险很大, 对于未经预防治疗的患者 1~2 年内平均出血发生率为 69%, 病死率可达 33%^[1]。再出血原因除 EVB 外, 相当一部分来自于肝源性溃疡、门脉高压胃病(PHG)、急性胃黏膜病变(AGML)等。现有的预防消化道出血的研究资料往往仅针对 EVB, 而忽视了溃疡、AGML 等所致出血的防治。本研究中采用抗酸及降低门脉压联合维持治疗多种病因导致的肝硬化上消化道出血, 观察其临床疗效, 探讨综合防治的措施。

1 资料与方法

1.1 病例: 选择本院 2000—2007 年临床确诊为乙型肝炎(乙肝)后肝硬化患者 59 例, 其中男 46 例, 女 13 例; 年龄 35~75 岁, 平均(62.0 $\pm$ 4.3)岁; 确诊后行胃镜、腹部器官(肝、胆、脾、胰)B 超、肝肾功能、CT、血糖、电解质、心电图等检查, 并同时行 Child-Pugh 分级, 均为 A 级和 B 级患者。因为普萘洛尔可减少肝动脉及门静脉血流而加重肝功能损害, 故均予剔除 C 级患者, 并除外伴有高血压病、冠心病、糖尿病患者。治疗期间若出现呕血、便血、血红蛋白下降、血压降低、脉搏增快等, 视为再出血。

1.2 分组和治疗方法: 按照随机原则将患者分为 3 组: 普萘洛尔组 20 例, 给予普萘洛尔加保肝对症治疗; 联合治疗组 23 例, 联合给予奥美拉唑和普萘洛尔; 对照组 16 例, 仅给予保肝治疗。3 组患者年龄、性别、肝硬化病程、Child-Pugh 分级、静脉曲张程度等情况比较差异无统计学意义, 具有可比性。所有患者待出血停止, 病情稳定 14 d 进入观察治疗。普萘洛尔剂量从 10 mg 口服, 每日 3 次开始, 每日增加 10 mg, 至安静时心率下降 20%或降至 60~65 次/min 则不再增加剂量, 维持 1 年; 奥美拉唑 20 mg 口服, 每日 1 次, 维持 6 个月。

1.3 观察结果: 每月 1 次电话或门诊随访, 2~3 个月检查 1 次肝功能、肝脾 B 超、粪潜血, 记录患者的病情变化以及药物不良反应。如果出现严重不良反应而停药、死亡, 或接受手术治疗, 则终止观察。

1.4 观察项目: 研究开始及终止时进行内镜检查, 记录食管-胃底静脉曲张程度、胃底病变(溃疡、急性胃黏膜糜烂、猩红热样疹、马赛克病变、红斑病); B 超检查测量门静脉直径(PVD)及脾静脉直径(SVD), 评定肝功能分级并记录消化道出血的情况。

1.5 统计学处理: 采用 SAS 统计软件进行统计分析, 计数资料用率和构成比表示, 行 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

在维持治疗 1 年期间, 普萘洛尔组和对照组各有 1 例死亡, 均死于上消化道出血。联合治疗组有 1 例转外科手术, 其余患者均完成临床观察。

表 1 结果显示, 联合治疗组治疗后 AGML 及溃疡的发生率较治疗前明显下降, 差异有统计学意义(P 均 <0.01)。治疗后联合治疗组和普萘洛尔组的 AGML 及溃疡的发生率均较对照组显著下降, 差异亦有统计学意义(P 均 <0.05); 且联合治疗组较普萘洛尔组下降显著(P 均 <0.05), 提示联合治疗的优越性。门脉高压性胃病治疗后亦有明显改善, 重度改变及轻度改变均明显减少, 但各组间差异无统计学意义。

表 2 结果显示, 联合治疗组和普萘洛尔组的出血复发率均显著低于对照组(P 均 <0.05), 联合治疗在预防上消化道出血方面的效果较单用普萘洛尔好, 两组间差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后 PVD、SVD 扩张均有所改善, 但两组间差异无统计学意义, 提示奥美拉唑仅对肝硬化患者所伴发的酸相关疾病有预防作用。

3 讨论

肝硬化门脉高压引起的消化道出血对患者危害大, 是肝硬化的主要死亡原因。采用手术、硬化剂、套扎等治疗有其禁忌、危险性或受技术条件所限, 有效的药物预防则成为患者易接受的方式, 既往的研究多着重于普萘洛尔、消心痛等

作者简介: 李淑芳(1965-), 女(汉族), 山西省人, 副主任医师。

表 1 各组患者治疗前后胃黏膜病变观察比较

例/例(%)

组别	猩红热样疹		马赛克病变		樱桃红样变		AGML		溃疡	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	3/16(18.8)	2/15(13.3)	13/16(81.3)	5/15(33.3)	2/16(12.5)	1/15(6.7)	4/16(25.0)	4/15(26.7)	2/16(12.5)	3/15(20.0)
普萘洛尔组	3/20(15.0)	2/19(10.5)	15/20(75.0)	6/19(31.5)	2/20(10.0)	1/19(5.3)	5/20(25.0)	3/19(15.8) ^c	3/20(15.0)	2/19(10.5) ^c
联合治疗组	4/23(17.4)	3/22(13.6)	18/23(78.3)	8/22(36.4)	2/23(8.7)	1/22(4.5)	8/23(34.8)	2/22(9.1) ^{bcd}	4/23(17.4)	1/22(4.5) ^{bcd}

注:与本组治疗前比较,^b $P<0.01$;与对照组比较,^c $P<0.05$;与普萘洛尔组比较,^d $P<0.05$

表 2 各组患者出血复发及 PVD、SVD 的变化比较

组别	例数	再出血		PVD(mm)		SVD(mm)	
		例数	复发率(%)	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	16	7	43.8	16.1	15.8	11.2	11.4
普萘洛尔组	20	3	15.0 ^c	16.2	13.0 ^{ac}	11.2	8.3 ^{ac}
联合治疗组	23	1	4.3 ^{cd}	16.4	12.8 ^{ac}	10.8	7.9 ^{ac}

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组比较,^c $P<0.05$;与普萘洛尔组比较,^d $P<0.05$

预防食管-胃底静脉曲张所引起的出血方面,而肝硬化门脉高压出血的原因除 EVB 外,尚有肝源性溃疡、PHG、AGML。

肝硬化患者伴发 AGML,胃镜下表现为黏膜糜烂、急性浅表性溃疡、弥漫性点状出血等,临床上主要危害为上消化道出血。肝硬化 PHG 表现为黏膜下血管扩张、扭曲、裸露等,易被酸、药物、食物侵蚀破裂而引起出血。肝硬化伴发消化性溃疡主因肝硬化门脉高压时胃壁毛细血管血流增加、黏膜层血流量减少、黏膜防御因子作用削弱,对酸、胃蛋白酶、胆汁、乙醇等攻击因子的敏感性增加;肝功能减退减少了胃液分泌物的灭活,易形成肠源性内毒素血症。内毒素不仅可使组织缺血,还可以收缩肝静脉、升高门脉压力并增加毛细血管通透性,加上肝合

成凝血因子障碍等因素造成肝硬化患者消化性溃疡发生率增高。肝硬化门脉高压所引起的出血是血管扩张、酸等损伤因子腐蚀破坏血管相互作用的结果。

心得安为 β 受体阻滞剂,主要通过阻滞心脏 β_1 受体,使心排血量减少,内脏血流量减少,同时阻滞内脏循环的血管舒张性 β_2 受体,从而使与之抗衡的 α 受体相对兴奋,内脏血管收缩,内脏血流量减少,从而降低门脉压力。奥美拉唑为质子泵抑制剂,直接作用于胃酸分泌的最终环节,可抑制胃酸分泌,使胃内 pH 值 >6.0 ,有利于溃疡面止血,抑酸治疗可以预防其对血管的损伤而降低出血发生率^[2]。据 Walan 等^[3]研究报道显示,消化性溃疡的复发多发生在维持治疗的前 3~6 个月。在此期间若加强抑酸治疗,

可显著预防溃疡的复发。周丽雅等^[4]研究也得出相似的结果。本研究显示,奥美拉唑维持治疗可降低肝硬化患者酸相关性疾病溃疡及 AGML 发生率,从而降低由其引起的出血。普萘洛尔组、联合治疗组出血复发率显著低于对照组,且联合治疗组显著低于普萘洛尔组。

参考文献

- [1] Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis[J]. N Engl J Med, 2005, 353 (21):2254-2261.
- [2] 陈振宏. 奥美拉唑与西咪替丁在急性重型脑挫伤中的作用[J]. 中国危重病急救医学, 2005, 17(9):573.
- [3] Walan A, Bianchi-Porro G, Hentschel E, et al. Maintenance treatment with cimetidine in peptic ulcer disease for up to 4 years[J]. Scand J Gastroenterol, 1987, 22(4):397-405.
- [4] 周丽雅, 董秀云, 成红艳, 等. 质子泵抑制剂维持治疗对十二指肠球部溃疡一年复发率的影响[J]. 胃肠病学, 2001, 6 (1):43-45.

(收稿日期:2008-12-24)

(本文编辑:李银平)

• 科研新闻速递 •

热休克蛋白 27 减轻组织氧中毒引起的细胞凋亡

热休克蛋白 27(HSP27)是肺部发育的一个重要伴侣蛋白,然而在组织氧过多的情况下,HSP27 在肺上皮细胞中的作用还不清楚。美国学者最近发现,组织氧中毒可降低新生大鼠肺 HSP27 表达。体外培养的人肺上皮细胞在高氧环境中 HSP27 表达显著降低;与对照组 12.6% 的凋亡率比较,暴露于高氧环境 72 h 后,人肺上皮细胞凋亡率降至 9.2%。HSP27 的过度表达还能抑制氧中毒导致的天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 9 活化。研究者认为,氧中毒可减少肺上皮细胞 HSP27 的过度表达,进而抑制由高氧导致的人肺上皮细胞凋亡。

王瑞晨,编译自《Pediatr Res》,2008-11-26(电子版);胡森,审校

纤维蛋白原 FX06 减轻失血性休克复苏后肺、心及小肠的再灌注损伤

已经证实纤维蛋白原 FX06 可减小缺血/再灌注时心肌梗死面积。失血性休克后液体复苏常导致机体出现再灌注损伤。研究者采用 30 kg 的小型猪在 60 min 内放血使其平均动脉压降至 40 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)制备失血性休克动物模型。60 min 后进行液体再灌注,治疗组和对组分别快速静脉推注 FX06(2.4 mg/kg, $n=8$)或磷酸盐缓冲液(PBS, 2.4 mg/kg, $n=7$)。再灌注后 5 h, PBS 对照组出现急性肺损伤、肺间质水肿和心功能障碍;相反 FX06 治疗组肺和心脏功能较好,组织含氧量也明显优于对照组。FX06 治疗还可明显减少肺、心、肝及小肠中性粒细胞数量及降低血清白细胞介素-6 水平。研究者认为,FX06 治疗可减轻失血性休克后缺血/再灌注导致的多器官损伤。

白慧颖,编译自《Crit Care Med》,2008-12-26(电子版);胡森,审校