

文章编号: 1672-3384 (2009) -05-0009-05

生长抑素及其类似物治疗消化道出血进展

【作者】 仲华 冯玉光*

山东省潍坊医学院附属医院消化内科 (潍坊 261042)

【摘要】 消化道出血是临床常见及危重疾病, 其大出血时死亡率较高。目前的治疗手段包括内镜下止血、手术及药物治疗。本文简要综述评价近年来国外学者对生长抑素及其类似物治疗各类消化道出血的临床研究进展。

【关键词】 生长抑素; 消化道出血; 治疗

【中图分类号】 R573.2

【文献标识码】 A

生长抑素 (somatostatin, SS) 是一由 14 个氨基酸组成的环状多肽类激素, 广泛存在于人类的中枢神经系统、胃肠道和胰腺, 其中胃肠道含量占 70%。生长抑素由 D 细胞分泌, 可抑制多种胃肠激素的分泌, 从而抑制消化液的分泌以及胃肠道运动。临床上主要有 2 种剂型: 一是人工合成的 14 肽生长抑素, 其结构、生物效应和半衰期与天然生长抑素基本相同, 半衰期 1~3min, 需要连续静脉滴注; 另一种是近年来上市的长效缓释型奥曲肽, 半衰期 45~60min, 可静脉滴注和皮下注射, 仅需每月肌注 1 次, 应用更加方便。

消化道出血是临床常见病之一, 可分为急性和慢性、上消化道和下消化道、显性和隐性; 上消化道出血从治疗的角度又分为食管静脉曲张出血和非食管静脉曲张出血。由于生长抑素及其类似物具有降低内脏血流量、增加血管抵抗力、抑制胃酸及蛋白酶分泌、促进血小板聚集等作用, 临床上常用来治疗消化道出血。本文综述生长抑素及其类似物在各类消化道出血中的治疗作用。

生长抑素及其类似物治疗门脉高压相关性胃肠道出血

门脉高压相关性胃肠道出血包括食管胃底静脉曲张破裂出血、门脉高压性胃病出血和门脉高压性结肠病 (portal hypertensive colopathy, PHC)

出血。其中以食管胃底静脉曲张破裂出血最常见。已有大量循证医学证据表明, 生长抑素及其类似物应用和急诊内镜下套扎或硬化治疗是目前食管胃底静脉曲张破裂出血的一线治疗方案^[1-2]。Tyden^[3]于 1978 年首先将生长抑素应用于食管静脉曲张破裂出血的治疗, 随后大量的临床研究证明了生长抑素及其类似物在治疗食管胃底静脉曲张破裂出血中的强大作用。其作用机制主要是通过血管内皮细胞生长抑素受体结合, 产生强大、快速的血管收缩作用^[4], 这不仅能够降低肝硬化患者的内脏血流量^[5], 而且能够降低门-体侧支循环血流量、曲张静脉压力以及门静脉压力^[6], 从而发挥止血作用; 另外, 生长抑素和奥曲肽还可降低肝静脉压力梯度 (hepatic venous pressure gradient, HVPG)^[7-8], 而 HVPG 与肝硬化门脉高压患者的食管胃底静脉曲张破裂出血风险密切相关。目前国内外已有许多前瞻性随机对照临床试验对应用生长抑素及其类似物和血管升压素、气囊压迫止血、急诊内镜下套扎或硬化治疗等其他治疗手段的止血效果进行了对比分析, 表明除急诊内镜下套扎外, 生长抑素或其类似物治疗食管胃底静脉曲张破裂出血的效果优于或至少与其他止血方法相当^[2,9-13], 且不良反应少。近年研究表明, 生长抑素或其类似物应用与急诊内镜下套

* 通讯作者: 副教授, 硕士生导师, email f-yg2008@163.com

扎或硬化疗法联合止血效果优于单纯内镜下治疗^[2,14]，并且能够有效防治套扎或硬化治疗后出现的食管炎或食管溃疡导致的出血^[15]。因此，美国肝病协会2007年制定的指南推荐对怀疑静脉曲张破裂出血者尽早应用生长抑素或其类似物并持续应用至确诊后3~5d，在入院12h内行内镜检查确诊并行内镜下治疗。可见，生长抑素及其类似物应用已经成为静脉曲张破裂出血的基础治疗措施。虽然急诊内镜下治疗是静脉曲张破裂出血治疗的主要手段，但鉴于我国基层医院内镜设备、操作者技术等因素的限制，急诊内镜下治疗的开展受到很大限制，生长抑素及其类似物作为一种安全有效快速止血的保守治疗手段更显重要。此外，Zhou^[16]和Kouroumalis^[17]的临床对照试验均显示，在门脉高压性胃病出血的患者中，生长抑素或奥曲肽比血管升压素、奥美拉唑能够更加快速、有效、彻底地控制出血，显著减少了输血量。门脉高压性结肠病是肝硬化患者下消化道出血的常见原因^[18]。Yoshie^[19]和Rana^[20]分别报道了1例门脉高压性结肠病导致的出血，应用生长抑素静滴治疗后成功止血。总之，生长抑素及其类似物由于效果确切且不良反应较少，成为目前门脉高压相关性胃肠道出血治疗的一线药物。

2 生长抑素及其类似物治疗非静脉曲张性上消化道出血

循证医学证据表明，质子泵抑制剂和内镜下治疗是非静脉曲张性上消化道出血（non-variceal upper GI bleeding, non-variceal UGB）的一线治疗^[21]，但是仍有部分高危患者上述方法止血失败而且因种种原因急诊手术风险较高。因此，进一步探索非静脉曲张性上消化道出血的治疗手段很有必要。早期的一项荟萃分析显示^[21]，与H₂受体拮抗剂和安慰剂相比较，生长抑素或奥曲肽可降低消化性溃疡的再出血风险，对非溃疡性出血（主要指急性出血性胃炎）亦有作用。生长抑素治疗非静脉曲张性上消化道出血的机制较为复杂，

Saruc等^[22]学者的一项临床研究显示，通过监测肠系膜上动脉血流速度和肾动脉抵抗指数，证明静脉输注生长抑素能够降低非门脉高压、非静脉曲张性上消化道出血患者的胃和十二指肠的动脉血流，从而达到止血效果，但对其肾动脉血流不产生影响。生长抑素还可以通过抑制胃酸和胃蛋白酶的分泌，降低胃蛋白酶的蛋白水解活性，防止出血部位新鲜血栓的溶解，并促进血小板聚集和血块收缩，从而发挥止血作用^[23]。另外，生长抑素及其类似物还可减少胰液和胆汁分泌，抑制胃肠道运动，并刺激胃黏膜修复。早期Jenkins^[24]曾应用生长抑素及奥曲肽成功治疗了5位患者的多发性消化性溃疡导致的上消化道大出血。作者认为，对少数常规药物治疗无效的出血，或有再出血高危因素但不能耐受手术者，生长抑素及奥曲肽是一项有价值的选择。近年来由于高剂量质子泵抑制剂和内镜下治疗非食管静脉曲张上消化道出血的显著疗效，美国非静脉曲张性上消化道出血专家组未将生长抑素及其类似物列入非静脉曲张性上消化道出血的常规用药中，但由于其不良反应少，专家组建议将其应用于正在等待内镜下或手术治疗，或者有手术禁忌证的难以控制的出血患者^[21,25-26]。另外，最近的一项调查显示：仅有19%的患者能够在非工作时间得到内镜下的及时治疗，更重要的是，内镜下治疗的效果与内镜医师的经验和技术密切相关^[27]。这给加用生长抑素、质子泵抑制剂或内镜治疗失败的出血治疗留下了选择空间。

3 生长抑素及其类似物治疗胃肠道血管发育不良所致的出血

临床上，约5%的消化道出血经上消化道内镜和结肠镜检查不能明确病灶，称为不明原因的消化道出血（obscure gastrointestinal bleeding, OGIB），出血可呈间断性或持续性，显性或隐性出血，慢性出血可以缺铁性贫血为突出表现。这类出血病灶多位于小肠，病变包括血管扩张、肿瘤、非甾体抗炎药（NSAID）肠道病变、Meckel

相关溃疡,其中小肠血管异常占30%~40%。小肠出血的根本治疗依赖于病因和病灶的发现,针对病因和病灶行内镜下或手术治疗。但由于检查难度大,出血部位及原因往往较难诊断,近年来由于胶囊内镜、双气囊肠镜等检查手段的进步,诊断率有所提高。小肠血管发育不良是小肠出血最常见的原因,多见于老年人,即使因技术的进步能够诊断,但仍有25%~40%的此类病人因为不适于内镜或手术治疗,或治疗无效而反复出血^[28-29]。因此,近年来国外学者积极探索小肠血管异常所致出血的药物疗法。由于生长抑素及其类似物能够显著降低内脏血流量、增强血管抵抗力及促进血小板聚集,有多位国外学者报告用其治疗胃肠道血管异常所致消化道出血,总体结果显示长期应用奥曲肽对这类急慢性出血有一定效果。den Ouden^[30]报告1例患先天性主动脉狭窄的绝经后妇女,因严重的缺铁性贫血就诊。在多种胃肠道检查没有发现病灶后,给予6个月的奥曲肽治疗,结果贫血改善。但停止奥曲肽后,贫血再发。再经胶囊内镜和双气囊肠镜检查,确诊为肠道血管发育不良,最终经手术切除治愈。Tamagno^[31]报告1例隐性消化道出血并贫血的病人,1年来需要反复输血。由于诊断不清楚,没有手术指征,遂给予奥曲肽治疗,结果是临床稳定,不再需要输血。停用奥曲肽后出血再发,再次给予奥曲肽静滴后出血停止,之后改为长期皮下注射。Rossini^[32]治疗3例小肠血管发育不良反复出血并严重贫血的病人,奥曲肽0.1mg皮下注射,每日2次,持续10~40个月。结果血红蛋白升高,输血减少甚至不再需要输血。其中2例未再出现黑便。Junquera^[33]观察了奥曲肽防止胃肠道血管发育异常导致的复发性出血的效果。共有32例病人接受奥曲肽50 μ g皮下注射,q12h,持续1~2年。结果与安慰剂组38例比较,奥曲肽组治疗失败率23%(7/30),安慰剂组治疗失败率48%(17/35),有显著性差异($P=0.043$)。许多胃肠道血管异常可能属于获得性,有基础疾病存在,内镜或手术治疗更加棘手。多位学者研究了奥曲肽对这类

患者胃肠道血管异常并发出血的效果。血管发育不良是慢性肾功能衰竭消化道出血的重要原因,Rivera^[34]应用奥曲肽治疗了3例慢性肾衰竭并复发性消化道出血的患者,其出血原因经上消化道内镜、结肠镜和胶囊内镜诊断为弥散性血管发育不良和血管扩张。经奥曲肽0.1mg皮下注射,bid,共6个月治疗,结果需要输血量 and 出血次数均显著减少。Nardone^[35]应用奥曲肽0.1mg皮下注射,tid,共6个月,治疗了17例常规治疗无效并因年龄或伴发疾病不适合手术的获得性血管发育异常(其中7例为孤立性的血管发育异常,7例为多发性的全消化道血管发育异常,3例为西瓜胃)。基础疾病方面,其中6例为肝硬化,1例为Glanzmann血小板异常(血小板无力症),2例有心血管疾病,1例为慢性尿毒症。结果10例出血停止,4例短暂改善,需要周期性再治疗以纠正贫血,3例无效。作者认为,奥曲肽控制获得性血管发育异常和西瓜胃所致复发性出血是安全的,特别是因年老或伴发疾病不能手术者。Kaya^[36]应用奥曲肽治疗了1例伯-苏综合征(血小板功能异常)伴广泛胃血管发育不良无法手术和内镜治疗的14岁男孩,经奥曲肽治疗16个月,无显性或隐性出血。Blich^[37]应用奥曲肽治疗了1例因人工心脏瓣膜需要长期口服抗凝剂的病人。该病人因胃肠道弥散性血管发育不良反复消化道出血,常规药物和手术治疗均无效。经给予奥曲肽0.1mg皮下注射,隔日1次,共28个月。结果显著降低了出血、住院和输血的次数。分析上述学者的病例报告发现,奥曲肽治疗胃肠道血管异常所致消化道出血是有效的,但是,需要长期给药维持才能防止再出血,每日给药给病人造成很大不便。近年来,仅需每月肌肉注射1次的长效缓释奥曲肽已研制成功。有几位学者观察了长效缓释型奥曲肽(long-acting octreotide, LAR-OCT)对此类出血的防治效果。Orsi^[38]应用LAR-OCT(20mg,每月肌注1次)治疗3例因胃肠道血管发育异常所致的反复出血患者,随访15~17个月,结果每例病人的住院次数和时间以及输血量

均减少, 血红蛋白升高。Scaglione^[39]应用LAR-OCT (10mg, 每月肌注1次, 共1年) 治疗13例通过内镜和胶囊内镜确诊的胃肠道血管发育异常导致的慢性出血, 随访12~60个月, 结果69% (9/13) 患者不再需要输血和补铁, 1例部分改善, 其余无效。Dray^[40]应用LAR-OCT治疗2例无门脉高压和静脉血栓证据的肠道静脉扩张, 其中1例为46岁的女性肺动脉高压病人, 因反复消化道出血需反复输血。术中肠镜证实为广泛小肠静脉扩张而无法手术切除。经应用长效奥曲肽治疗后出血停止, 但短期停药后发生严重显性消化道出血, 被持续静脉输注奥曲肽控制。之后恢复长效奥曲肽治疗, 随访74个月未再发生消化道出血。另1例为51岁女性病人, 自年轻时起反复消化道出血并需反复输血而内镜检查阴性。后经结肠镜检查发现结肠和回肠末端黏膜下多发性匍行性血管曲张, 经每月肌注长效奥曲肽1次, 随访27个月一直未再出血。上述学者的研究虽然多为临床病例报告, 需要进一步循证医学的系统研究, 但是综合分析不难发现, 生长抑素及其类似物对胃肠道血管异常所致的急慢性出血是有效且安全的。胃肠道血管发育不良常是多发的, 内镜容易漏诊, 即使诊断清楚, 也有很大一部分病人因为病变广泛、高龄或伴发疾病而不能内镜或手术治疗或治疗无效。因此, 对原因不明的反复胃肠道出血病人, 或虽然出血灶已明确为血管异常, 但缺乏手术或内镜治疗适应证者, 可应用生长抑素及其类似物治疗。急性出血期宜静脉持续滴注, 而防止出血可长期应用奥曲肽皮下注射, 有条件者可应用LAR-OCT。

结语

生长抑素及其类似物应用是门静脉高压相关消化道出血的一线药物方案。对于非食管静脉曲张破裂出血, 生长抑素及其类似物可加用于质子泵抑制剂或内镜治疗失败, 或正在等待内镜下或手术治疗, 或者有手术禁忌证的难以控制的出血病人。生长抑素及其类似物可以用于原因不明的反复消化道出血病人, 或虽然出血灶已明确为血

管异常, 但缺乏手术或内镜治疗适应证者。

【参考文献】

- [1] Jalan R, Hayes PC. UK guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. *Gut*, 2000, 46 (Suppl 3): iii1-iii15
- [2] Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, et al. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology*, 2007, 46 (3): 922-938
- [3] Tyden G, Sammegard H, Thulin L, et al. Treatment of bleeding esophageal varices with somatostatin. *N Engl J Med*, 1978, 299 (26): 1466-1467
- [4] Reubi JC, Schaer JC, Laissue JA, et al. Somatostatin receptors and their subtypes in human tumors and in peritumoral vessels. *Metabolism*, 1996, 45 (Suppl): 39-41
- [5] Sonnenberg GE, Keller U, Perruchuda, et al. Effect of somatostatin on splanchnic hemodynamics in patients with cirrhosis of the liver and in normal subjects. *Gastroenterology*, 1981, 80: 526-532
- [6] Nevens F. A critical comparison of drug therapies in currently used therapeutic strategies for variceal haemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004, 20 (Suppl 3): 18-22
- [7] Villanueva C, Ortiz J, Minana J, et al. Somatostatin treatment and risk stratification by continuous portal pressure monitoring during acute variceal bleeding. *Gastroenterology*, 2001, 121: 110-117
- [8] Spahr L, Giostra E, Frossard JL, et al. A 3-month course of long-acting repeatable octreotide (sandostatin LAR) improves portal hypertension in patients with cirrhosis: a randomized controlled study. *Am J Gastroenterol*, 2007, 102 (7): 1397-1405
- [9] Hsia HC, Lee FY, Tsai YT, et al. Comparison of somatostatin and vasopressin in the control of acute esophageal variceal hemorrhage: a randomized controlled study. *Clin J Gastroenterol*, 1990, 7: 71-78
- [10] Avgerinos A, Kionis C, Rekoumis G, et al. A prospective randomized trial comparing somatostatin, balloon tamponade and the combination of both methods in the management of acute variceal haemorrhage. *J Hepatol*, 1991, 13: 78-83
- [11] Sivri B, Oksuzoglu G, Bayraktar Y, et al. A prospective randomized trial from Turkey comparing octreotide versus injection sclerotherapy in acute variceal bleeding. *Hepatogastroenterology*, 2000, 47 (31): 168-173
- [12] Sung JY, Chung S, Lai CW, et al. Octreotide infusion or emergency sclerotherapy for variceal haemorrhage. *Lancet*, 1993, 342 (8872): 637-641
- [13] Chen WC, Lo GH, Tsai WL, et al. Emergency endoscopic

- variceal ligation versus somatostatin for acute esophageal variceal bleeding. *J Chin Med Assoc*, 2006, 69 (2): 60-67
- [14] Banares R, Albillos A, Rincon D, et al. Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: a Meta - analysis. *Hepatology*, 2002, 35: 609-615
- [15] Jenkins SA, Shields R, Jaser N, et al. The management of gastrointestinal haemorrhage by somatostatin after apparently successful endoscopic injection sclerotherapy for bleeding oesophageal varices. *J Hepatol*, 1991, 12 (3): 296-301
- [16] Zhou Y, Qiao L, Wu J, et al. Comparison of the efficacy of octreotide, vasopressin, and omeprazole in the control of acute bleeding in patients with portal hypertensive gastropathy: a controlled study. *J Gastroenterol Hepatol*, 2002, 17: 973-979
- [17] Kouroumalis EA, Koutroubakis IE, Manousos ON. Somatostatin for acute severe bleeding from portal hypertensive gastropathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1998, 10 (6): 509-512
- [18] Ito K, Shiraki K, Sakai T, et al. Portal hypertensive colopathy in patients with liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*, 2005, 11 (20): 3127-3130
- [19] Yoshie K, Fujita Y, Moriya A, et al. Octreotide for severe acute bleeding from portal hypertensive colopathy: a case report. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2001, 13 (9): 1111-1113
- [20] Rana SS, Dutta U, Sinha SK, et al. Severe acute bleeding from portal colopathy controlled by somatostatin: a case report. *Trop Gastroenterol*, 2004, 25 (3): 144-145
- [21] Palmer KR. Non - variceal upper gastrointestinal haemorrhage: guidelines. *Gut*, 2002, 51 Suppl 4: iv1-6
- [22] Saruç M, Can M, Kütükmetin N, et al. Somatostatin infusion and hemodynamic changes in patients with non - variceal upper gastrointestinal bleeding: a pilot study. *Med Sci Monit*, 2003, 9 (7): P184-7
- [23] Sgouros SN, Bergele C, Viazis N, et al. Somatostatin and its analogues in peptic ulcer bleeding: facts and pathophysiological aspects. *Dig Liver Dis*, 2006, 38 (2): 143-148
- [24] S A Jenkins, B A Taylor, D M Nott, et al. Management of massive upper gastrointestinal haemorrhage from multiple sites of peptic ulceration with somatostatin and octreotide - a report of five Cases. *Gut*, 1992, 33: 404-407
- [25] Tsibouris P, Zintzaras E, Lappas C, et al. High - dose pantoprazole continuous infusion is superior to somatostatin after endoscopic hemostasis in patients with peptic ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol*, 2007, 102: 1192-1199
- [26] Barkun A, Bardou M, Marshall JK. Consensus recommendations for managing patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med*, 2003, 139: 843-857
- [27] Parente F, Anderloni A, Bargiggia S, et al. Outcome of non - variceal acute upper gastrointestinal bleeding in relation to the time of endoscopy and the experience of the endoscopist: a two - year survey. *World J Gastroenterol*, 2005, 11: 7122-7130
- [28] Anonymous. American Gastroenterological Association medical position statement: evaluation and management of occult and obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol*, 2000, 18: 197-201
- [29] Leighton JA, Goldstein J, Hirota W, et al. Obscure gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Endosc*, 2003, 58 (5): 650-655
- [30] den Ouden H, van Tuyl SA, Groenen M, et al. New endoscopic techniques for obscure gastrointestinal bleeding. *Can J Gastroenterol*, 2007, 21 (9): 597-600
- [31] Tamagno G, Mioni R, De Carlo E, et al. Effects of a somatostatin analogue in occult gastrointestinal bleeding: a case report. *Dig Liver Dis*, 2004, 36 (12): 843-846
- [32] Rossini FP, Arrigoni A, Pennazio M. Octreotide in the treatment of bleeding due to angiodysplasia of the small intestine. *Am J Gastroenterol*, 1993, 88 (9): 1424-1427
- [33] Junquera F, Saperas E, Videla S, et al. Long - term efficacy of octreotide in the prevention of recurrent bleeding from gastrointestinal angiodysplasia. *Am J Gastroenterol*, 2007, 102 (2): 254-260
- [34] Rivera M, Lucero J, Guerrero A, et al. Octreotide in the treatment of angiodysplasia in patients with advanced chronic renal failure. *Nefrologia*, 2005, 25 (3): 332-335
- [35] Nardone G, Rocco A, Balzano T, et al. The efficacy of octreotide therapy in chronic bleeding due to vascular abnormalities of the gastrointestinal tract. *Aliment Pharmacol Ther*, 1999, 13 (11): 1429-1436
- [36] Kaya Z, Gürsel T, Dalgic B, et al. Gastric angiodysplasia in a child with Bernard - Soulier syndrome: efficacy of octreotide in long - term management. *Pediatr Hematol Oncol*, 2005, 22 (3): 223-227
- [37] Blich M, Fruchter O, Edelstein S, et al. Somatostatin therapy ameliorates chronic and refractory gastrointestinal bleeding caused by diffuse angiodysplasia in a patient on anticoagulation therapy. *Scand J Gastroenterol*, 2003, 38 (7): 801-803
- [38] Orsi P, Guatti - Zuliani C, Okolicsanyi L. Long - acting octreotide is effective in controlling rebleeding angiodysplasia of the gastrointestinal tract. *Dig Liver Dis*, 2001, 33 (4): 330-334
- [39] Scaglione G, Pietrini L, Russo F, et al. Long - acting octreotide as rescue therapy in chronic bleeding from gastrointestinal angiodysplasia. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 26 (6): 935-942
- [40] Dray X, Vahedi K, Odinet JM, et al. Octreotide for recurrent intestinal variceal bleeding in patients without portal hypertension. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2009, 21 (7): 836-839