

胃镜下注射肾上腺素联合钛夹治疗急性非静脉曲张性上消化道出血的临床效果

谢巧玉 林霖

【摘要】 目的 探讨胃镜下注射肾上腺素联合钛夹治疗急性非静脉曲张性上消化道出血的临床效果,分析其可能的作用机制。方法 选择 2015 年 1 月至 2015 年 12 月收治的急性非静脉曲张性上消化道出血患者 92 例作为研究对象,采用随机数字表法分为观察组和对照组,每组各 46 例。对照组给予胃镜下金属钛夹夹闭治疗,观察组给予胃镜下注射肾上腺素(距出血灶 3~5 mm 处)联合钛夹治疗,比较两组的止血效果、血清内毒素(LPS)和 C 反应蛋白(CRP)表达水平以及不良反应情况。结果 治疗 3 d 后,观察组血清 LPS、CRP 表达水平明显低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.01$);治疗 1 周内,观察组再出血率(2.17%)明显低于对照组(15.22%),差异具有统计学意义($P < 0.05$);观察组穿孔、感染、发热、周围循环衰竭等发生率均明显低于对照组,差异均具有统计学意义(P 均 < 0.05)。结论 胃镜下注射肾上腺素联合钛夹治疗有助于提高急性非静脉曲张性上消化道出血患者的止血效果,减少不良反应,这可能与降低血清 LPS 和 CRP 的表达水平有关。

【关键词】 急性非静脉曲张性上消化道出血;金属钛夹;肾上腺素;炎症因子

DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2017.06.013

Clinical efficacy of endoscopic injection of epinephrine combined with titanium clip in treatment of acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding XIE Qiaoyu, LIN Lin. Department of Gastroenterology, The People's Hospital of Meizhou, Guangdong(514031), China

【Abstract】 Objective This paper aims to investigate the hemostatic effect of endoscopic injection of epinephrine combined with titanium clips on patients with acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding, and to analyze its possible mechanism. **Methods** Ninety two cases of acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding patients from January 2015 to December 2015 were selected as the research object who were randomly divided into the observation group and the control group with 46 cases in each group. The control group was given endoscopic metal titanium clamp treatment, while the observation group were given epinephrine injection under gastroscope(3~5 mm around the bleeding focus) combined with titanium clip treatment. The hemostatic effect, serum LPS and CRP content and adverse reaction of the two groups were compared. **Results** After the 3d treatment, the serum LPS and CRP of the observation group were significantly lower than those of the control group ($P < 0.01$); within 1 week of treatment, the rebleeding rate (which is 2.17%) of the observation group was significantly lower than that of the control group (which is 15.22%) ($P < 0.05$); the perforation, infection, fever, and peripheral circulatory failure incidence of the observation group were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$). **Conclusions** Epinephrine injection combined with titanium clips endoscopic treatment is helpful to improve the hemostatic effect of acute non-variceal upper digestive tract hemorrhage patients, and to reduce adverse reactions. The factors may be related to the decrease of serum endotoxin and C reactive protein level.

【Key words】 Acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding; Titanium clamp; Epinephrine; Inflammatory factors

急性非静脉曲张性上消化道出血(ANVUGIB)是指除食管胃底静脉曲张破裂出血以外的其他上消化道出血,属于消化内科常见急症之一,病死率为6%~12%^[1]。金属钛夹止血是常用的内镜止血方法,可通过夹闭病灶部位阻断血流而迅速止血,但对于大量大面积渗血的病变、血管显露的活动性出血或一些特殊病灶的止血效果欠佳。肾上腺素具有血管活性作用,局部注射后可通过压迫微小血管达到减缓或停止出血的目的^[2-3]。有研究表明,炎性反应、免疫异常可加重消化系统原发病的病变程度,影响 ANVUGIB 的治疗及预后^[4]。目前已有不少关于胃镜下注射肾上腺素联合钛夹治疗的文献报道,但尚未有从血清生物化学指标角度展开的研究报道。本文采取随机对照研究的方法,探讨胃镜下注射肾上腺素联合钛夹治疗对 ANVUGIB 患者的止血效果及血清内毒素(LPS)、C 反应蛋白(CRP)的影响,分析其可能的作用机制。

1 对象与方法

1.1 纳入标准与排除标准

纳入标准:(1)均符合欧洲胃肠内镜学会(ESGE)非静脉曲张性上消化道出血诊断与治疗的相关标准^[5],且经胃镜检查确诊;(2)Forrest 分级为 I 级~II 级^[6]; (3)经医院伦理委员会批准(批准文号:KY2015-20),告知患者研究事项后,均签署知情同意书。排除标准:(1)有胃镜检查禁忌证者;(2)

Forrest 分级为 III 级者;(3)随访过程中失访脱落者。

1.2 研究对象

选择 2015 年 1 月至 2015 年 12 月在梅州市人民医院就诊的符合上述标准的 ANVUGIB 患者 92 例作为研究对象,其中男 67 例,女 25 例,年龄 20~72 岁,平均年龄(45.70±5.30)岁。患者基础疾病包括十二指肠溃疡 50 例,胃溃疡 25 例,食管癌 8 例,胃癌 5 例,出血性胃炎 4 例。Forrest 分组情况:I a 级 30 例, I b 级 45 例, II a 级 17 例。采用随机数字表法分为观察组和对照组,每组各 46 例,两组患者的一般资料差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

1.3 方法

所有患者均常规服用质子泵抑制剂或黏膜保护剂。对照组使用 Olympus 公司 HX-600-090 型金属钛夹,在胃镜指导下安置好钛夹释放器,对准出血部位推送金属钛夹,夹紧出血管后释放钛夹,每例患者使用 1~3 枚钛夹,确认完全止血后退出胃镜。观察组采用胃镜下注射肾上腺素联合钛夹治疗,先给予胃镜下注射肾上腺素治疗(距出血灶 3~5 mm 处行黏膜下注射),使用 1:10 000 肾上腺素(上海禾丰制药有限公司,批准文号:国药准字 H31021344,规格 2 mL:1 mg)加入 0.9%NaCl 钠在出血病变部位多点注射,每点注射<2 mL,共注射<20 mL。用钛夹夹闭出血部位,方法同对照组。

表 1 两组患者一般资料比较

指标	观察组(n=46)	对照组(n=46)	t/ χ^2	P
性别			0.494	0.426
男/例	32	35		
女/例	14	11		
年龄/岁	45.72±5.34	45.68±5.22	0.036	0.924
基础疾病			0.320	0.925
十二指肠溃疡/例	24	26		
胃溃疡/例	13	12		
食管癌/例	4	4		
胃癌/例	3	2		
出血性胃炎/例	2	2		
Forrest 分组			0.685	0.245
I a 级/例	14	16		
I b 级/例	22	23		
II a 级/例	10	7		

1.4 观察指标

1.4.1 止血效果 比较两组的即时止血率、有效

止血率和再出血率。即时止血指胃镜下病灶出血停止,有效止血为术后 1 周内无再出血发生,再出血

指术后 1 周内仍有出血发生。

1.4.2 血清 LPS 和 CRP 表达水平 分别于治疗前、治疗 3 d 后,采集两组空腹静脉血 4 mL,3 000 r/min 离心 10 min(离心半径 3 cm),取血清,采用日立 7600 型全自动生物化学分析仪检测血清 LPS、CRP 的表达水平。采用酶联免疫吸附法检测 LPS,采用免疫散射比浊法检测 CRP。所有试剂均购自北京晶美生物工程有限公司。

1.4.3 不良反应 比较两组穿孔、感染、发热、周围循环衰竭等不良反应的发生率。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析,血清炎症因子等计量资料采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用 *t* 检验,临床疗效等计数资料用 [*n*(%)] 表示,

采用卡方检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 止血效果

两组即时止血率均为 100%。随访 1 周后,观察组有效止血 45 例,再出血 1 例;对照组有效止血 39 例,再出血 7 例。观察组再出血率(2.17%)明显低于对照组(15.22%),差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 血清 LPS 与 CRP 的表达水平

治疗前,两组血清 LPS、CRP 的表达水平差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗 3 d 后,两组血清 LPS、CRP 的表达水平均明显低于同组治疗前,差异均有统计学意义(P 均 < 0.01),观察组血清 LPS、CRP 表达水平均明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后血清 LPS、CRP 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	LPS/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$		CRP/ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组(<i>n</i> = 46)	64.75 ± 7.63	36.24 ± 5.12 ^a	8.92 ± 1.15	6.45 ± 0.75 ^a
观察组(<i>n</i> = 46)	65.48 ± 7.54	21.45 ± 3.25 ^{ab}	8.95 ± 1.24	5.17 ± 0.64 ^{ab}

注:与治疗前相比较,^a $P < 0.01$;与对照组相比较,^b $P < 0.01$

2.3 不良反应

与对照组相比较,观察组穿孔、感染、发热、周

围循环衰竭等发生率均明显降低,差异均具有统计学意义(P 均 < 0.05)。见表 3。

表 3 两组患者不良反应比较/例(%)

组别	例数	穿孔	感染	发热	周围循环衰竭
对照组	46	9(19.57)	11(23.91)	13(28.26)	6(13.04)
观察组	46	2(4.35)	3(6.52)	5(10.87)	1(2.17)
χ^2		5.165	5.541	4.589	3.914
<i>P</i>		0.015	0.013	0.018	0.034

3 讨论

内镜下止血是目前治疗 ANVUGIB 的首选方案,金属钛夹止血是常用的内镜止血方式之一。利用钛夹准确钳夹病变部位及周围组织,能够迅速阻断血流,达到立即止血的目的,并且钛夹在 1~3 周后会自动脱落,随粪便排出^[7]。有研究认为,金属钛夹因夹取的组织较少,不会加重原有溃疡损伤,具有良好的安全性^[8]。但另有研究指出,如果出现大量活动性出血或特殊形态病灶,可能会因视野不清导致不能准确夹闭血管或致钛夹放置的角度不佳,这些均会对止血效果产生影响^[9]。

肾上腺素具有收缩血管的作用,能迅速收缩黏膜下血管,促进血小板聚集和血栓形成,在出血点

周围注射肾上腺素后,能够刺激黏膜下组织肿胀压迫微小血管,达到减缓或停止出血的目的^[10]。此外,还有助于暴露出血点,提高钛夹释放的准确性,减少钛夹的使用量。肾上腺素与钛夹联合使用可达到互补效应。郭佳^[11]对 108 例消化性溃疡合并上消化道出血患者进行研究,结果显示金属钛夹联合肾上腺素可稳定患者血压和心率,提高即时止血率和 48 h 内止血率。张亚辉等^[12]研究报道,金属止血夹联合肾上腺素注射治疗再出血率明显低于内镜下注射肾上腺素组,差异具有统计学意义。

ANVUGIB 的发病原因尚不十分清楚,可能与病理生理过程中肠源性内毒素血症、炎症反应、免疫功能异常有关。有研究认为,胃肠道黏膜损伤所

致消化道出血主要的病理特征为血清炎性因子呈异常高表达状态^[13-14],万裕辉等^[15]则认为 T 细胞免疫功能异常可导致胃肠道黏膜损伤,且与急性上消化道出血患者的贫血程度相关。内毒素可与血浆 CD14 结合,进而与血管内 Toll 样受体 4(TLR-4)结合,刺激肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-8(IL-8)的合成与释放。CRP 是一种急性时相反应蛋白,也是一种常用的炎性因子反应指标^[16]。肾上腺素可通过激活 β -受体进而活动蛋白激酶,然后通过核因子- κ B(NF- κ B)、cAMP 反应元件结合蛋白(CREB)等途径减少促炎因子的合成。动物实验表明,静脉注射肾上腺素可降低内毒素血症大鼠肺泡灌洗液中 IL-6、TNF- α 表达水平,提高 IL-10 表达水平,减轻急性肺损伤^[17]。相关研究表明,上消化道出血患者血清 LPS、CRP 表达均呈异常升高状态^[18]。本研究中,观察组血清 LPS、CRP 的表达水平明显低于对照组,这可能是导致观察组的不良反应低于对照组的主要原因。

本研究结果提示,胃镜下注射肾上腺素联合钛夹治疗有助于提高 ANVUGIB 患者的止血效果,减少并发症的发生,这可能与降低血清 LPS 与 CRP 表达水平等因素有关。本研究的局限性在于样本来源于同一家医院,样本数量相对较少,且缺乏胃镜下注射肾上腺素联合钛夹治疗对血清 LPS 与 CRP 表达水平可能作用机制的深入分析,需在后续研究中进一步完善。

参 考 文 献

- 1 王薇,付肖岩. 急性非静脉曲张性上消化道出血老年患者的临床特点分析[J]. 国际消化病杂志, 2014, 34: 358-360.
- 2 Kataoka M, Kawai T, Hayama Y, et al. Comparison of hemostasis using bipolar hemostatic forceps with hemostasis by endoscopic hemoclippping for nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in a prospective non-randomized trial[J]. Surg Endosc, 2013, 27: 3035-3038.
- 3 范光学,孙玉娟,宋孝辉,等. 内镜下金属钛夹治疗上消化道出血疗效及安全性研究[J]. 中华全科医学, 2015, 13: 390-392, 412.
- 4 Sildiroglu O, Muasher J, Arslan B, et al. Outcomes of patients with acute upper gastrointestinal nonvariceal hemorrhage referred to interventional radiology for potential embolotherapy[J]. J Clin Gastroenterol, 2014, 48: 687-692.
- 5 Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ, et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline[J]. Endoscopy, 2015, 47: a1-a64.
- 6 Forrest JAH, Finlayson NDC, Shearman DJV. Endoscopy in gastro-intestinal bleeding[J]. Lancet, 1974, 2: 394.
- 7 周家仍,徐莉,罗旋. 胃镜引导下联合注射肾上腺素与喷洒超微大黄粉治疗非静脉曲张性上消化道出血的疗效分析[J]. 中国内镜杂志, 2015, 21: 1069-1072.
- 8 Manta R, Galloro G, Mangiavillano B, et al. Over-the-scope clip (OTSC) represents an effective endoscopic treatment for acute GI bleeding after failure of conventional techniques[J]. Surg Endosc, 2013, 27: 3162-3164.
- 9 袁国钧,蔡华容. 非静脉曲张性上消化道出血经内镜治疗后再出血的危险因素分析[J]. 海南医学院学报, 2017, 23: 482-484.
- 10 Nam JH, Jeon TJ, Cho JH, et al. Risk factors of the rebleeding according to the patterns of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding[J]. Turk J Gastroenterol, 2017, 28: 266-271.
- 11 郭佳. 金属钛夹联合肾上腺素和立止血内镜下局部注射对消化性溃疡出血的疗效观察[J]. 现代消化及介入诊疗, 2016, 21: 390-393.
- 12 张亚辉,欧阳义,张丽艳. 内镜下金属止血夹联合肾上腺素注射治疗消化性溃疡出血的研究[J]. 国际医药卫生导报, 2014, 20: 503-506.
- 13 Cheng HH, Tseng GY, Yang HB, et al. Increased numbers of Foxp3-positive regulatory T cells in gastritis, peptic ulcer and gastric adenocarcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2012, 18: 34-43.
- 14 陈清,马九嵩. 急性上消化道出血患者外周炎症指标的变化及意义[J]. 医学论坛杂志, 2015, 12: 20-21.
- 15 万裕辉,温泳涛,张翀. 急性上消化道出血患者外周血 CD4⁺ CD25⁺、TGF- β 1、IL-10 水平变化及意义[J]. 山东医药, 2015, 55: 45-47.
- 16 肖华鑫,唐科江. 血必净注射液联合乌司他丁对重症急性胰腺炎患者血清内毒素及炎症因子的影响[J]. 海南医学院学报, 2016, 22: 1506-1508.
- 17 杨文敏,曾其毅,陈飞燕,等. 肾上腺素对内毒素血症大鼠早期炎症因子及急性肺损伤的影响[J]. 中国小儿急救医学, 2016, 23: 522-525.
- 18 Kodela R, Chattopadhyay M, Velazquez-Martinez CA, et al. NOSH-aspirin (NBS-1120), a novel nitric oxide- and hydrogen sulfide-releasing hybrid has enhanced chemo-preventive properties compared to aspirin, is gastrointestinal safe with all the classic therapeutic indications[J]. Biochem Pharmacol, 2015, 98: 564-572.

(收稿日期:2017-07-30)

(本文编辑:周骏)