

奥曲肽与垂体后叶素治疗肝硬化并上消化道出血临床疗效比较的 Meta 分析

董 浩 田党锋

摘要:目的 系统性评价比较奥曲肽与垂体后叶素治疗肝硬化并上消化道出血的疗效。方法 系统检索 PubMed、Cochrane Library、Web of Science 数据库,检索以奥曲肽或垂体后叶素治疗肝硬化并上消化道出血的随机对照试验,检索时限均从建库起截至 2016 年 7 月。由两位研究者按照纳入与排除标准独立筛选文献、提取资料并评价质量后,采用 RevMan5.2 软件进行 Meta 分析。结果 最终纳入 6 个随机对照试验,共 635 例患者,其中奥曲肽组(观察组)321 例,垂体后叶素组(对照组)314 例。Meta 分析结果显示,观察组的初始止血率相较于对照组有所增加,差异有统计学意义;观察组的再出血率、病死率、不良反应发生率与对照组相比较,差异均无统计学意义。结论 与垂体后叶素相比较,奥曲肽的止血率较高,但两者在降低再出血率、病死率以及不良反应发生率方面的差异并无统计学意义。

关键词:奥曲肽;垂体后叶素;上消化道出血;Meta 分析

DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2016.06.011

Comparison of octreotide and vasopressin in treatment of liver cirrhosis with upper gastrointestinal bleeding. A meta-analysis
DONG Hao. Department of Hepatobiliary Surgery, Xianyang Central Hospital, Xianyang (712000), China; TIAN Dangfeng. Department of Surgery, Xianyang Central Hospital, China Railway First Group, Xianyang (712099), China

Abstract:**Objective** An attempt was made in this paper to systemically compare the efficacy of vasopressin and octreotide for the treatment of liver cirrhosis with upper gastrointestinal bleeding. **Methods** Literature on the efficacy of octreotide versus vasopressin for the treatment of liver cirrhosis upper gastrointestinal bleeding were retrieved in PubMed, the Cochrane Library, and the Web of Science from the inception to July 2016. Two reviewers independently screened the literature according to the inclusion and exclusion criteria, extracted the data, and assessed the risk of bias of included studies. Then, a meta-analysis was performed by using RevMan 5.2. **Results** A total of 6 RCTs involving 635 patients were included, of which, 321 cases were in the octreotide group and 314 cases in the vasopressin group. The results of the meta-analysis showed that the efficacy of the observation group was superior to that of the control group in initial hemostasis rate, with a significant difference. However, there were no significant difference in recurrent bleeding rate, mortality, and adverse effects rate between the observation group and the control group. **Conclusions** Compared to vasopressin, octreotide can effectively increase the initial hemostasis rate in patients with liver cirrhosis accompanied upper gastrointestinal bleeding. However, there are no significant difference in recurrent bleeding rate, mortality, and adverse effects rate between vasopressin and octreotide.

Key words: Octreotide; Vasopressin; Upper gastrointestinal hemorrhage; Meta-analysis

上消化道出血是肝硬化失代偿期患者常见的并发症之一,具有发病率高、进展快、病死率高的特点^[1]。出血量大常可引发失血性休克、肝性脑病等,严重威胁患者的生命安全。目前,临床上常用的止血方法包括气囊压迫、内镜下治疗、手术治疗以及药物止血等,虽然内镜下局部注射硬化剂、套扎曲张静脉、注射组织黏合剂等方法在上消化道出血的急诊治疗中已取得了较大的进展,但是对技术的要

求相对较高,患者家属对胃镜下治疗的顾虑也使得内镜下治疗难以广泛开展,因此药物治疗仍是目前临床上最主要、最常见的治疗手段^[2]。常见药物包括血管加压素、凝血酶、抑酸剂等,垂体后叶素作为常用的血管加压素,其止血效果明显且价格低廉。奥曲肽是一种人工合成的天然生长抑素八肽衍生物,具有生长抑素的类似作用,同样止血迅速,但其价格相对较昂贵。

本研究使用 Meta 分析的方法,对垂体后叶素与奥曲肽治疗上消化道出血疗效的临床研究资料进行统计,对两者的治疗效果、临床使用安全性等

进行比较,对研究结果进行客观、系统、定量的综合分析和评价,为临床上合理选择药物提供强有力地循证医学支持。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准

(1)研究设计:任何关于奥曲肽与垂体后叶素治疗肝硬化并上消化道出血的临床疗效比较的随机对照试验,无论是否采用盲法,文字只限英文。(2)纳入的研究对象:肝硬化并上消化道出血患者,有明确诊断标准,入院前粪便隐血试验显示阳性,或有呕血、头晕、乏力、黑蒙、心悸等症状。经胃镜检查证实系上消化道出血。(3)干预措施:观察组给予基础治疗(禁食、胃肠减压、抑酸等)以及奥曲肽治疗,对照组给予基础治疗以及垂体后叶素止血治疗。(4)结局指标:初始止血率、再出血率、不良反应发生率。

1.2 文献排除标准

(1)数据不完整且无法联系作者获取原始数据的临床研究。(2)实验性的治疗体会、个案报道、综述、摘要性翻译等研究类型文献。(3)试验设计有明显错误或缺陷者以及动物实验研究。(4)非随机对照试验。(5)奥曲肽和垂体后叶素治疗只作为部分性或阶段性干预措施而无法进行统计处理的临床研究。(6)失访率 $>20\%$ 的研究。

1.3 检索策略

检索建库至 2016 年 7 月以来在国内外发表的奥曲肽与垂体后叶素治疗肝硬化并上消化道出血的临床随机对照研究,检索数据库为:PubMed、Cochrane Library 和 Web of Science,以“octreotide”、“vasopressin”、“esophageal variceal bleeding”为检索词,同时手工检索相关期刊、会议论文集及其他参考文献。

1.4 文献筛选与资料提取

采用 EndNote X5 文献管理软件进行去重后,由两名研究人员对文献严格按照纳入标准及排除标准进行筛选,最终将两者的筛选结果进行交叉核对,若出现分歧则求助第三方进行讨论,再决定其是否被纳入。

1.5 质量评价

文献质量评价按照 Cochrane 中心提供的文献质量评价标准——Jadad 评分法,完成纳入研究的方法学质量评价,Jadad 评分表内容包括:(1)随机序列的产生;(2)随机化隐藏;(3)盲法;(4)退出与失访,依次对质量评价的每个项目进行评分,评分

的总和即为质量评价结果(Jadad 总分 ≥ 3 分视为高质量文献)^[3]。

1.6 疗效判定

显效指 24 h 内止血且无再出血现象,有效指 72 h 内止血且无再出血现象,无效指 72 h 后出血仍未停止^[4]。止血标准:(1)血压、脉搏正常稳定;(2)血红蛋白(Hb)未再下降,尿素氮无上升;(3)呕血停止、粪便潜血试验显示阴性;(4)胃镜检查结果显示出血停止。

1.7 统计学分析

对纳入的研究首先进行临床、统计学异质性分析,查找是否存在影响临床异质性的因素。通过 P 值和 I^2 值计算,即 χ^2 检验进行异质性分析,判断各研究之间是否存在异质性。 $I^2 \leq 50\%$ 时,使用固定效应模型并加权合并;当 $I^2 > 50\%$ 时,使用随机效应模型进行加权合并。采用 RevMan 5.2 软件进行统计学分析。以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。本研究资料类别采用软件推荐使用的 Peto 法的比值比(OR)。

2 结果

2.1 检索结果

通过检索初步得到英文文献共 324 篇,通过软件去重、阅读文题及摘要进行初筛,然后对不确定的文献下载,阅读全文后,按照纳入标准和排除标准进行筛选,最后纳入 6 篇英文文献^[5-10],共 635 例患者,其中观察组 321 例,对照组 314 例(具体筛选流程见图 1)。

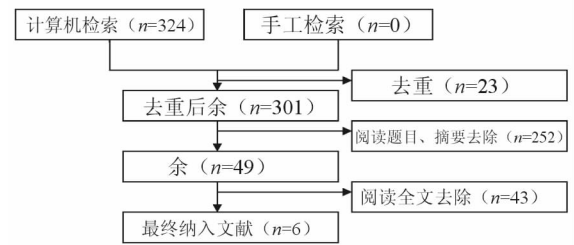


图 1 文献筛选流程图

2.2 纳入研究的基本特征和信息

所有研究均详细描述了患者性别、年龄、地域、种族等基线资料,差异无统计学意义,具有可比性。纳入的 6 篇研究文献的病例特征描述以及 Jadad 方法学质量评价见表 1。

2.2.1 初始止血率 有 5 篇文献报道了初始止血率(即 24 h 内止血率),结果显示 $P = 0.40$, $I^2 = 1\%$,提示观察组与对照组无异质性,故采用固定效应模型,进行加权合并分析,结果显示 $MD = 3.40$, $95\%CI = 1.85 \sim 6.24$,观察组与对照组的差异具有统计学意义($P < 0.0001$),见图 2。

表 1 纳入研究的一般特征

作者	国家和 地区	研究 类型	年龄/岁		例数(男/女)		干预措施		观察指标	Jadad 评分
			实验组	对照组	实验组	对照组	实验组	对照组		
Cho 等 ^[5]	韩国	RCT	56 ± 11	53 ± 11	45(38/7)	43(36/7)	奥曲肽(25 μg/h, 5 d)	垂体后叶素 (1 mg/4 h,3 d)	止血率,第 5 h、42 h 再出血率,病死率	5 分
Zhou 等 ^[6]	中国	RCT	43.8 ± 12.1	44.2 ± 12.6	24(18/6)	22(15/7)	奥曲肽首个 24 h 给 予 24 μg/min,第 2 个 24 h 给予 20 μg/min	垂体后叶素 (1 mg/min,10 min; 0.1 U/min,48 h)	第 24 h、48 h 止血 率,再出血率,不良反 应发生率	5 分
Hwang 等 ^[7]	台湾	RCT	59 ± 11	63 ± 9	24(22/2)	24(23/1)	奥曲肽(25 μg/h, 24 h)	垂体后叶素 (0.4 U/min,24 h)	初始止血率,不良反 应发生率,病死率	7 分
Silvain 等 ^[8]	法国	RCT	37~76(57)	37~77(58)	46(35/11)	41(34/7)	奥曲肽(首个 12 h 给 予 25 μg/h,第 2 个 12 h 给予 100 μg)	垂体后叶素 (2 mg/4 h,共 24 h)	初始止血率,第 12 h、 48 h 再出血率,病死 率,不良反应发生率	4 分
Baik 等 ^[9]	美国	RCT	47.8 ± 7.4	49.5 ± 10.9	21(20/1)	21(19/2)	奥曲肽(25 μg/h, 24 h)	垂体后叶素 (2 mg/4 h)	心率,门静脉血流量, 平均动脉压力	5 分
Abid 等 ^[10]	美国	RCT	51.7 ± 11.4	48.9 ± 10.4	161(67/94)	163(69/94)	奥曲肽(50 μg/h)	垂体后叶素 (2 mg/6 h)	止血率,输血量,住院 时间,病死率	4 分

注:RCT 随机对照试验

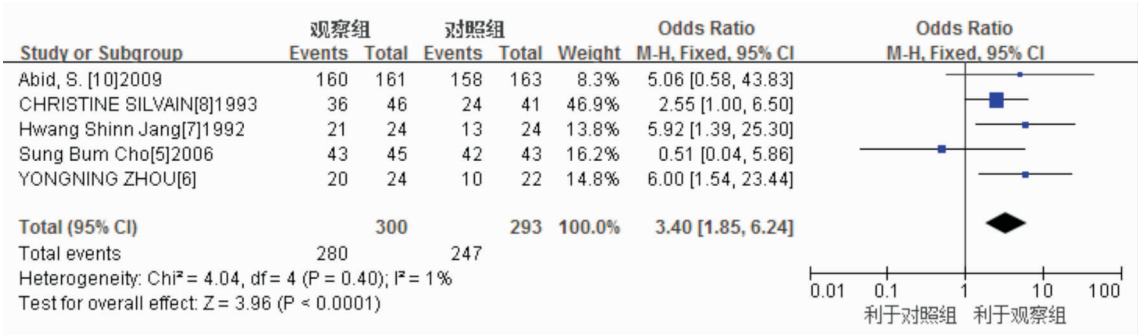


图 2 初始止血率

2.2.2 再出血率 3 篇文献报道了再出血率(48 h 后),结果显示 $P = 0.51$, $I^2 = 0\%$,提示观察组与对照组无异质性,故采用固定效应模型,进行加权合

并分析,结果 $MD = 1.41$, $95\%CI = 0.67 \sim 3.27$,观察组与对照组的差异无统计学意义($P = 0.42$),见图 3。

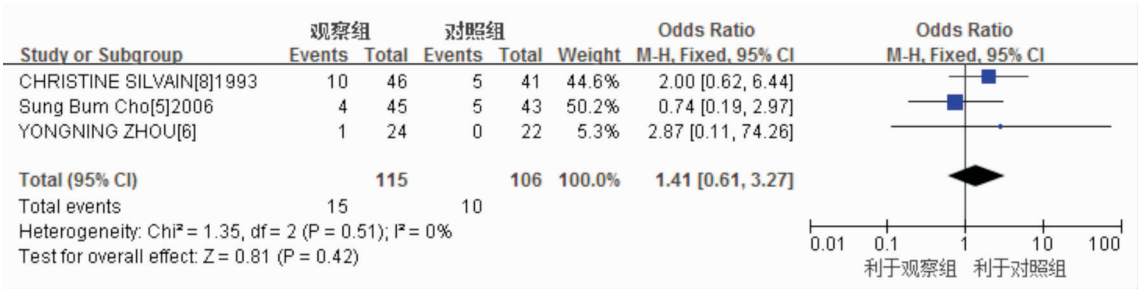


图 3 再出血率

2.2.3 病死率 有 3 篇文献报道了病死率(48 h 后),结果显示 $P = 0.88$, $I^2 = 0\%$,提示观察组与对照组无异质性,故采用固定效应模型,进行加权合并分析,结果 $MD = 0.88$, $95\%CI = 0.52 \sim 1.50$,观察组与对照组差异不存在统计学意义($P = 0.64$),见图 4。

2.2.4 不良反应发生率 有 3 篇文献报道了不同程度的不良反应,主要包括头痛、腹部疼痛、胸部不适(心悸、胸痛和胸闷)、皮肤坏死及心律失常等。观察

组与对照组相比较,不良反应发生率(48 h 后)结果显示 $P = 0.007$, $I^2 = 80\%$,提示观察组与对照组存在异质性,故采用随机效应模型,进行加权合并分析,结果 $MD = 0.39$, $95\%CI = 0.06 \sim 2.55$,观察组与对照组的差异无统计学意义($P = 0.32$),见图 5。

2.2.5 发表偏倚 对初始止血率、再出血率、病死率作漏斗图,结果显示漏斗图均基本对称,表明纳入研究的发表偏倚较小。见图 6~8。

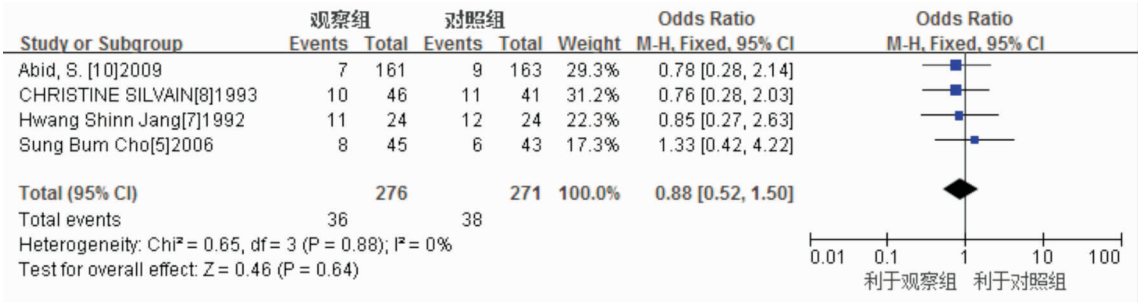


图 4 病死率

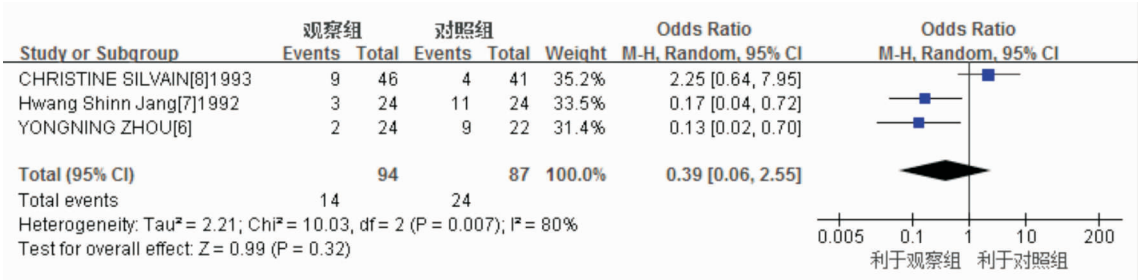


图 5 不良反应发生率

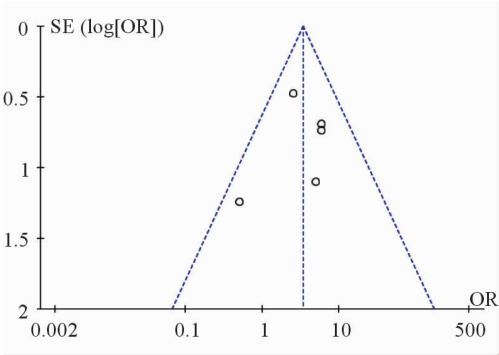


图 6 初始止血率漏斗图

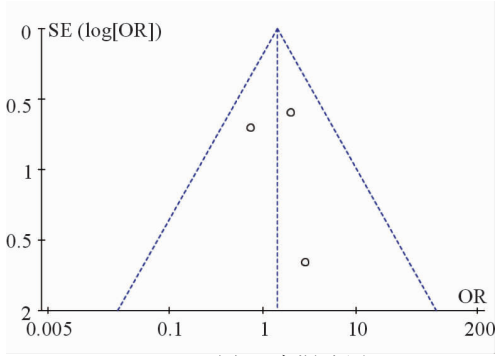


图 7 再出血率漏斗图

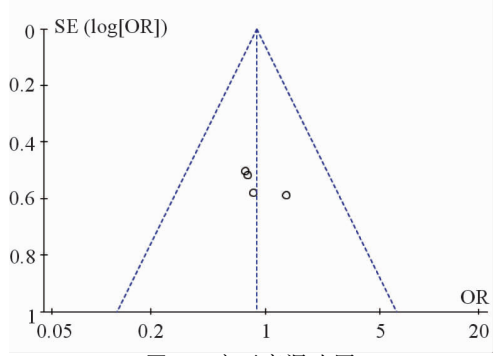


图 8 病死率漏斗图

3 讨论

肝硬化并上消化道出血的病死率为 30%~70%，食管-胃底静脉曲张是引发该病的主要原因，而门静脉压力升高是导致食管-静脉曲张的主要机制^[11]。有研究认为，除上述机制外，门脉高压性胃病和肝源性溃疡也是引发本病的重要因素^[12]。常规治疗上消化道出血的方法主要是支持治疗，给予止血、输血、输液纠正休克、纠正电解质紊乱等。

垂体后叶素为血管加压素与催产素组成的血管收缩药物，在临床上应用广泛。其所含的加压素可收缩内脏小动脉，减少其血流量，从而减少曲张静脉的血流量。奥曲肽作为生长抑素类似物，可抑制胃泌素、胃蛋白酶和胃酸的分泌，促进胃黏膜增生，同时收缩内脏血管，减少门静脉及内脏的血流量。此外，奥曲肽还具有促进血块收缩和血小板凝集，抑制胰高血糖素的分泌及其扩张内脏血管的作用，但对全身血流动力学影响较小^[13-14]，临床上广泛应用于治疗食管-胃底静脉曲张破裂出血。本研究对奥曲肽与垂体后叶素治疗肝硬化并上消化道出血的临床疗效及安全性进行了系统评价，为临床用药提供了循证医学的支持。陈敏锋等^[15]对奥曲肽联合奥美拉唑治疗肝硬化并上消化道出血的临床疗效进行了 Meta 分析，以奥美拉唑或奥曲肽单独治疗为对照组，结果显示奥曲肽联合奥美拉唑的止血效果明显优于单独用药治疗。但此 Meta 分析纳入的多为低质量研究，且存在明显的发表偏倚，对药物治疗的安全性也并未分析。另外，有多项国外研究对奥曲肽对比垂体后叶素联合硝酸甘油治

疗肝硬化并上消化道出血效果的随机对照试验进行了报道,但并无相关的 Meta 分析,各项随机对照研究均显示,奥曲肽对肝硬化并上消化道出血的止血效果优于垂体后叶素联合硝酸甘油^[16-17]。垂体后叶素作为血管收缩药物,是临床上治疗上消化道出血的一线用药。阿英等^[18]对肝硬化并上消化道出血的患者进行随机分组研究,结果表明垂体后叶素也可以止血,但是效果不及奥曲肽。目前,对于奥曲肽及垂体后叶素的临床疗效尚不明确,也并无循证医学证据。本研究通过对所有符合纳入标准的英文文献综合评价,客观比较了奥曲肽与垂体后叶素对肝硬化并上消化道出血的疗效,为临床用药以及提高药物的经济价值提供了强有力的循证医学证据。

本研究指出,与垂体后叶素相比较,奥曲肽对肝硬化并上消化道出血的止血效果更加明显,但在 48 h 的再出血率、病死率、药物不良反应发生率等方面并无差异。考虑到奥曲肽的价格昂贵,垂体后叶素在临床上,尤其是基层医院更容易被广泛应用。杨红伟等^[19]比较了奥曲肽联合垂体后叶素与单独使用奥曲肽治疗上消化道出血的效果,在止血疗效、用药安全性、治疗费用、药品的经济学价值等方面进行了比较,结果指出,小剂量奥曲肽联合垂体后叶素的止血效果肯定,不良反应较少,更为经济实惠,更易于在临床上推广。因此,为了提高药物的经济价值,减轻患者的经济负担,今后可大量开展小剂量奥曲肽配合垂体后叶素治疗肝硬化并上消化道出血的随机对照研究。奥曲肽的止血效果迅速,应注重其在急性上消化道出血时的应用。本研究纳入的 6 篇文献均为高质量研究,且不存在发表偏倚,结论客观、可信。

综上所述,奥曲肽对上消化道出血的止血效果显著,作用时间迅速,但其在用药安全性、病死率、再出血率等方面与垂体后叶素相比较并无差异。在今后的研究中,应注重奥曲肽与垂体后叶素的配合使用,从而在降低药物价格的同时,提高总体治疗效果及安全性。

参 考 文 献

- 1 张鑫,孙浩,许金卫. 肝硬化门脉高压患者食管静脉曲张 CT 表现预测首次上消化道出血的风险[J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2013, 7: 122-123.
- 2 张鸿飞,朱世殊. 肝硬化合并上消化道出血临床治疗[J]. 中国实用内科杂志, 2010, 30: 974-976.
- 3 Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? [J].

Control Clin Trials, 1996, 17: 1-12.

- 4 陈云波. 肝硬化并上消化道出血临床诊治分析[J]. 临床合理用药杂志, 2014, 7: 79-80.
- 5 Cho SB, Lee WS, Park CH, et al. Comparison of terlipressin and octreotide with variceal ligation for controlling acute esophageal variceal bleeding—a randomized prospective study [J]. Korean J Hepatol, 2006, 12: 385-393.
- 6 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]. J Gastroenterol Hepatol, 2002, 17: 973-979.
- 7 Hwang SJ, Lin HC, Chang CF, et al. A randomized controlled trial comparing octreotide and vasopressin in the control of acute esophageal variceal bleeding[J]. J Hepatol, 1992, 16: 320-325.
- 8 Silvain C, Carpentier S, Sautereau D, et al. Terlipressin plus transdermal nitroglycerin vs. octreotide in the control of acute bleeding from esophageal varices: a multicenter randomized trial [J]. Hepatology, 1993, 18: 61-65.
- 9 Baik SK, Jeong PH, Ji SW, et al. Acute hemodynamic effects of octreotide and terlipressin in patients with cirrhosis: a randomized comparison [J]. Am J Gastroenterol, 2005, 100: 631-635.
- 10 Abid S, Jafri W, Hamid S, et al. Terlipressin vs. octreotide in bleeding esophageal varices as an adjuvant therapy with endoscopic band ligation: a randomized double-blind placebo-controlled trial[J]. Am J Gastroenterol, 2009, 104: 617-623.
- 11 王中秋. 奥曲肽联合奥美拉唑治疗肝硬化并发上消化道大出血 66 例临床观察[J]. 当代医学, 2011, 17: 112-112.
- 12 邱教, 项时昊, 李访贤. 奥美拉唑联合奥曲肽治疗肝硬化上消化道出血 82 例[J]. 中国药业, 2013, 22: 106-107.
- 13 季淦, 严正平, 陈俊, 等. 奥曲肽与垂体后叶素联合治疗肝硬化并上消化道出血的疗效观察[J]. 临床医学, 2008, 28: 39-40.
- 14 Gao F, Hu X, Chen D. Naloxone or vagotomy does not influence centrally octreotide-induced inhibition of gastric acid secretion in rats[J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2006, 26: 432-435.
- 15 陈敏锋, 邓启明, 林颖华. 奥曲肽联合奥美拉唑治疗肝硬化上消化道出血疗效的 Meta 分析[J]. 中国当代医药, 2013, 20: 167-169.
- 16 Zhang HB, Wong BC, Zhou XM, et al. Effects of somatostatin, octreotide and pitressin plus nitroglycerine on systemic and portal haemodynamics in the control of acute variceal bleeding[J]. Int J Clin Pract, 2002, 56: 447-451.
- 17 Rahimi RS, Guntipalli P, Rockey DC. Worldwide practices for pharmacologic therapy in esophageal variceal hemorrhage [J]. Scand J Gastroenterol, 2014, 49: 131-137.
- 18 阿英, 陈文光. 醋酸奥曲肽对肝硬化合并上消化道出血患者治疗的疗效观察[J]. 国际消化病杂志, 2016, 36: 249-251.
- 19 杨红伟, 阿不列子. 奥曲肽配合垂体后叶素治疗食管静脉曲张破裂出血[J]. 临床误诊误治, 2009, 22: 78-79.

(收稿日期: 2016-07-10)

(本文编辑: 周骏)