

• 短篇论著 •

生长抑素、艾司奥美拉唑和血凝酶三联治疗急性上消化道出血的疗效及治疗前、后血液流变学和血清 D-D、ox-LDL、AOPP 水平变化分析

段琳 王太武 张宗霞 许婷 刘应红

【摘要】目的 分析生长抑素、艾司奥美拉唑和血凝酶三联治疗急性上消化道出血的疗效，以及治疗前后血液流变学和血清 D-二聚体 (D-D)、氧化低密度脂蛋白 (ox-LDL)、晚期氧化蛋白产物 (AOPP) 水平的变化。**方法** 选择 2020 年 1 月至 2021 年 12 月成都上锦南府医院收治的 101 例急性上消化道出血患者作为研究对象，采用掷硬币法将其分为对照组和试验组。对照组 49 例，给予艾司奥美拉唑和血凝酶治疗；试验组 52 例，给予生长抑素、艾司奥美拉唑和血凝酶三联治疗。比较 2 组的治疗效果、输血量、止血时间、住院时间、止血成功率、全血低切黏度、血浆黏度、全血高切黏度，以及 D-D、ox-LDL、AOPP、皮质醇 (Cor)、抗利尿激素 (ADH) 和生长激素 (GH) 水平。**结果** 试验组的治疗总有效率为 96.15%，显著高于对照组 (83.67%)，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。与对照组相比，试验组的输血量较少，止血时间和住院时间均较短，止血成功率较高，差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。治疗后，试验组的全血低切黏度、血浆黏度、全血高切黏度均显著高于对照组，而 D-D、ox-LDL、AOPP、Cor、ADH 和 GH 水平均显著低于对照组，差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。**结论** 生长抑素、艾司奥美拉唑和血凝酶三联治疗急性上消化道出血的治疗效果较好，其机制可能与调节血液流变学，以及降低 D-D、ox-LDL、AOPP 水平有关。

【关键词】 生长抑素；艾司奥美拉唑；血凝酶；急性上消化道出血；血液流变学；D-二聚体；氧化低密度脂蛋白；晚期氧化蛋白产物

DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2024.03.014

急性上消化道出血是指十二指肠悬韧带部位以上的消化道发生急性出血的现象，常见的发病原因包括胃或食管发生溃疡及静脉曲张破裂等^[1]。该病的主要临床症状包括呕血、腹痛、晕厥等，若未能及时止血，患者可能因失血过多而休克甚至死亡^[2]。研究表明，上消化道出血患者的相关血液生物化学指标会发生明显变化^[3]。血清 D-二聚体 (D-D) 是血浆中的一种纤维蛋白裂解产物，其水平升高提示机体凝血功能异常^[4]。晚期氧化蛋白产物 (AOPP) 是检测机体氧化应激反应的常用指

标，消化道出血会导致氧化应激反应加剧，进而导致血液中氧自由基、过氧化物等增加^[5]。研究表明，氧化应激反应加剧会造成氧化低密度脂蛋白 (ox-LDL) 生成增加，因此 ox-LDL 水平可反映急性上消化道出血患者的氧化应激反应程度^[6]；此外，ox-LDL 水平也可以反映血管内皮损伤程度和炎症反应程度^[7]。因此，检测上述指标可以辅助诊断和评估急性上消化道出血病情，以便及早发现并采取治疗措施，有助于预防严重并发症，如休克或死亡的发生。艾司奥美拉唑联合血凝酶治疗是临床常用于上消化道出血患者的止血方案，其中艾司奥美拉唑可以减少胃酸分泌，保护胃黏膜，血凝酶则具有快速止血的作用^[8]。目前主要应用抑酸药物来实现快速止血和预防再出血的治疗目标，

基金项目：国家科技重大专项项目 (2018ZX10713003-001)

作者单位：610000 成都上锦南府医院消化内科 (段琳、刘应红)；210000 江苏南京，东部战区疾病预防控制中心 (王太武)；610041 四川成都，四川大学华西医院消化内科 (张宗霞、许婷)

但尚缺乏对于理想用药方案的明确指导。生长抑素不仅可以有效维护胃黏膜的完整性,还可通过促进胃黏膜增生抑制胃酸侵蚀病变血管,从而避免血痂脱落,发挥止血作用^[9]。本研究在应用 PPI 和血凝酶的基础上联合生长抑素组成三联用药,旨在快速止血的同时减轻胃黏膜损伤,继而缓解出血导致的氧化应激损伤。近年来针对消化道出血患者的临床疗效报道较多,但缺少关于消化道出血患者治疗后的血液流变学、凝血因子及氧化应激反应等变化情况的报道。本研究选择成都上锦南府医院收治的 101 例急性上消化道出血患者作为研究对象,探讨生长抑素、艾司奥美拉唑和血凝酶三联治疗方案的疗效,以及治疗前后血液流变学和血清 D-D、ox-LDL、AOPP 的变化,旨在优化急性上消化道出血治疗方案,提高止血效率,降低临床死亡率。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

选择 2020 年 1 月至 2021 年 12 月成都上锦南府医院收治的 101 例急性上消化道出血患者作为研究对象。纳入标准:(1) 年龄 40~75 岁;(2) 符合《急性上消化道出血急诊诊治流程专家共识》^[10] 中急性上消化道出血的诊断标准,并经胃镜检查确诊;(3) 不符合内镜下治疗指征;(4) 意识清晰,无严重精神疾病;(5) 入组前未行止血治疗;(6) 患者及家属均知情,并签署同意书。排除标准:(1) 伴有血液系统疾病者;(2) 有心、肝、肾功能不全者;(3) 妊娠期或哺乳期妇女;(4) 对本研究药物过敏者。本研究方案经医院医学伦理委员会审核批准。

采用掷硬币法将 101 例患者分为对照组和试验组。对照组有 49 例,给予艾司奥美拉唑和血凝酶治疗;试验组有 52 例,给予生长抑素、艾司奥美拉唑和血凝酶三联治疗。对照组中男性 29 例,女性 20 例;年龄 41~71 岁,平均年龄为(59.67±2.16) 岁;出血量为 456~798 mL,平均出血量为(600.07±36.89) mL;出血原因:消化性溃疡 25 例,胃癌 5 例,食管胃底静脉曲张破裂出血 19 例。试验组中男性 30 例,女性 22 例;年龄 42~73 岁,平均年龄为(59.84±2.21) 岁;出血量为 460~806 mL,平均出血量为(601.88±36.76) mL;出血原因:消化性溃疡 25 例,胃癌 5 例,食管胃底静脉曲张破裂出血 22 例。2 组在年龄、性别、出血原因和出血量方面的差异均无统计学意义(P 均>0.05)。

1.2 治疗方法

治疗前向患者详细讲解治疗方案及注意事项,并且向患者说明内镜下不实施止血治疗的原因及影响,征得患者同意后再按照本研究方案进行治疗。

对照组给予艾司奥美拉唑和血凝酶治疗,具体步骤:将 80 mg 注射用艾司奥美拉唑(由英国阿斯利康制药有限公司生产,国药准字 H20093314,规格为 40 mg/支)加入 50 mL 生理盐水中,以 5 mL/h 微量泵入,待病情好转后改为 40 mg 注射用艾司奥美拉唑加入 100 mL 生理盐水中静滴,每日 2 次,连续治疗 4 d。取 1 U 注射用予头蝮蛇血凝酶(由蓬莱诺康药业有限公司生产,国药准字 H20041419,规格为 1 U/支)加入 10 mL 生理盐水中静脉注射,再给予肌肉注射 1 U,每日 2 次,直至出血停止。

试验组在对照组基础上联用生长抑素治疗,具体步骤:将 6 mg 注射用生长抑素(由成都天山制药股份有限公司生产,国药准字 H20053012,规格为 3 mg/支)加入 50 mL 生理盐水中,以 4.2 mL/h 微量泵入,当出血量减少或粪便转黄后改以 2.1 mL/h 微量泵入,直至出血停止。

1.3 检测方法

采集所有入组患者治疗前后空腹(6~8 h)外周静脉血 5 mL,使用血液流变仪(购自北京利普生医疗设备有限公司,型号 LBY-N9)检测全血低切黏度、血浆黏度及全血高切黏度等血液流变学指标,使用全自动化学发光仪(购自瑞士 Roche 公司,型号 Cobas-e-601)检测血清 D-D、ox-LDL 和 AOPP 水平,使用全自动电化学发光免疫分析仪(购自瑞士 Roche Diagnostics 公司,型号 Elecsys E411)检测血清皮质醇(Cor)、抗利尿激素(ADH)和生长激素(GH)水平。

1.4 观察指标

比较 2 组的治疗效果、输血量、止血时间、住院时间、止血成功率、全血低切黏度、血浆黏度、全血高切黏度,以及 D-D、ox-LDL、AOPP、Cor、ADH 和 GH 水平。显效指经治疗 24 h 内无黑便、呕血症状,胃镜检查示无出血,胃管吸液清亮,心率、血压稳定;有效指经治疗 25~72 h 无黑便、呕血症状,胃管吸液呈洗肉水样或无血迹,心率、血压稳定;无效指经治疗 72 h 后仍有黑便、呕血症状,心率、血压未明显改善,胃管吸液有血迹。总有效率=显效率+有效率。

1.5 统计学方法

应用 SPSS 21.0 软件对数据进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用独立样本 *t* 检验。计数资料以例 (%) 表示, 组间比较采用卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组的治疗效果比较

试验组的治疗总有效率为 96.15%, 显著高于对照组 (83.67%), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 2 组的输血量、止血时间、住院时间和止血成功率比较

与对照组相比, 试验组的输血量较少, 止血时间和住院时间均较短, 止血成功率较高, 差异

均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。见表 2。

2.3 2 组治疗前后的血液流变学情况比较

2 组治疗前的全血低切黏度、血浆黏度、全血高切黏度差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。治疗后, 2 组的全血低切黏度、血浆黏度、全血高切黏度均较治疗前显著升高, 且试验组这 3 项指标均高于对照组, 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。见表 3。

2.4 2 组的 D-D、ox-LDL、AOPP 水平比较

2 组治疗前的 D-D、ox-LDL、AOPP 水平差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。治疗后, 2 组的 D-D、ox-LDL、AOPP 水平均较治疗前显著降低, 且试验组这 3 项指标均低于对照组, 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。见表 4。

表 1 2 组的治疗效果比较 / 例 (%)

组别	显效率	有效率	无效率	总有效率
试验组 ($n=52$)	27 (51.92)	23 (44.23)	2 (3.85)	50 (96.15)
对照组 ($n=49$)	23 (46.94)	18 (36.73)	8 (16.33)	41 (83.67)
χ^2 值				4.405
<i>P</i> 值				0.036

表 2 2 组的输血量、止血时间、住院时间和止血成功率比较

组别	输血量 /mL	止血时间 /h	住院时间 /d	止血成功率 / 例 (%)
试验组 ($n=52$)	245.38 ± 10.07	9.98 ± 0.43	9.74 ± 0.53	50 (96.15)
对照组 ($n=49$)	252.59 ± 11.41	11.54 ± 0.40	10.05 ± 0.61	40 (81.63)
统计值	$t = -3.372$	$t = -18.848$	$t = -2.731$	$\chi^2 = 5.481$
<i>P</i> 值	0.001	0.000	0.008	0.019

表 3 2 组治疗前后的血液流变学情况比较

项目	时间	试验组 ($n=52$)	对照组 ($n=49$)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
全血高切黏度 /mPa·s	治疗前	5.17 ± 0.73	5.19 ± 0.71	-0.140	0.889
	治疗后	6.94 ± 0.87 ^a	6.48 ± 0.80 ^a	2.761	0.007
全血低切黏度 /mPa·s	治疗前	6.21 ± 0.82	6.18 ± 0.85	0.181	0.857
	治疗后	8.44 ± 1.15 ^a	7.88 ± 0.96 ^a	2.648	0.009
血浆黏度 /mPa·s	治疗前	1.63 ± 0.34	1.65 ± 0.35	-0.291	0.772
	治疗后	2.36 ± 0.46 ^a	2.13 ± 0.48 ^a	2.459	0.016

注: 与同组治疗前相比, ^a $P < 0.05$

表 4 2 组的 D-D、ox-LDL、AOPP 水平比较

项目	时间	试验组 ($n=52$)	对照组 ($n=49$)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
D-D/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	治疗前	2.24 ± 0.55	2.21 ± 0.56	0.272	0.787
	治疗后	0.69 ± 0.23 ^a	0.80 ± 0.21 ^a	-2.505	0.014
ox-LDL/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	治疗前	48.36 ± 4.12	48.24 ± 4.08	0.147	0.883
	治疗后	32.04 ± 1.62 ^a	33.07 ± 1.65 ^a	-3.165	0.002
AOPP/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	治疗前	211.41 ± 12.62	214.76 ± 12.38	-1.346	0.181
	治疗后	140.17 ± 11.15 ^a	147.33 ± 12.42 ^a	-3.052	0.003

注: 与同组治疗前相比, ^a $P < 0.05$

2.5 2 组治疗后的应激指标水平比较

治疗后, 试验组的 Cor、ADH 和 GH 水平均显

著低于对照组, 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。见表 5。

表 5 2 组治疗后的应激指标水平比较

项目	试验组 ($n=52$)	对照组 ($n=49$)	t 值	P 值
Cor/nmol·L ⁻¹	380.56±40.18	400.37±48.69	-2.235	0.028
GH/μg·L ⁻¹	2.89±0.17	3.01±0.31	93.165	0.002
ADH/mU·L ⁻¹	6.85±0.35	7.03±0.36	-2.548	0.012

3 讨论

急性上消化道出血是指消化道黏膜或黏膜下层的血管破裂而导致的消化道出血, 病情严重者可发生贫血或休克, 且部分预后不良的患者会发生再出血^[11]。此外, 急性上消化道出血还可导致全身炎症反应和氧化应激, 从而引起血清 D-D、ox-LDL 和 AOPP 水平变化^[12]。急性上消化道出血主要以对症治疗为主, 临床上常选用保护胃黏膜及止血药物进行治疗, 艾司奥美拉唑是一种 PPI, 能够抑制胃酸分泌, 从而减少胃酸对消化道的刺激, 减轻胃黏膜受损程度, 有助于消化道黏膜损伤的愈合, 同时可降低再出血风险^[13]。血凝酶是一种促进血液凝固的蛋白酶, 其药理机制是通过在出血点形成血凝块抑制出血, 但血凝酶抑制出血的能力较弱, 对于出血量较大的患者其治疗效果有限。生长抑素是一种胃肠激素, 可以通过抑制血管扩张素和其他血管活性物质的释放, 降低胃肠道血流量, 从而减少出血量^[14]。本研究通过分析不同治疗方法对血液流变学及相关凝血因子、氧化因子水平的影响, 以期改善急性上消化道出血患者的血液流动性, 恢复正常凝血功能, 减少氧化损伤。

本研究结果显示, 试验组的治疗总有效率 (96.15%) 显著高于对照组 (83.67%), 这提示生长抑素、艾司奥美拉唑和血凝酶三联治疗急性上消化道出血的疗效较好, 这可能是因为联合应用生长抑素后, 不仅可降低血管血流量, 而且还具有抑制胃酸分泌和胆汁分泌、减少胃肠蠕动等作用, 可进一步减少消化道出血^[15]。本研究结果还显示, 与对照组相比, 试验组的输血量较少, 止血时间和住院时间均较短, 止血成功率较高, 这提示联合应用生长抑素后, 止血有效率显著提高, 患者术后恢复更快, 这可能是因为生长抑素可抑制胃酸分泌, 降低胃酸对胃黏膜的刺激和腐蚀性, 并且生长抑素可选择性降低内脏血流量, 降低门脉压力, 适用于各种原因导致的上消化道出血, 同时其不良反应轻微, 安全性较好^[16]。

当患者发生急性上消化道出血时, 其血液流变性受到影响。本研究结果显示, 治疗后试验组的全血低切黏度、血浆黏度、全血高切黏度均显著高于对照组, 这提示三联治疗方案可以有效改善血液流变性, 这可能是因为血凝酶可以促进血小板聚集与凝血反应, 增加血液黏度, 而艾司奥美拉唑则具有抑制胃酸分泌的作用, 进而减弱胃酸的腐蚀性, 降低出血量, 促进溃疡面愈合, 在此基础上应用生长抑素后可以进一步提高胃内 pH 值, 促进血小板聚集和纤维蛋白凝块形成, 改变血液流变性^[17]。

本研究还对凝血指标及氧化应激指标进行了对比分析, 结果显示经治疗后试验组的 D-D、ox-LDL、AOPP、Cor、ADH 和 GH 水平均显著低于对照组, 这提示三联治疗可更有效地抑制氧化应激反应及改善机体凝血功能, 分析原因可能如下: 急性上消化道出血会损伤血管内皮, 导致炎症反应及氧化应激反应, 进而释放 ox-LDL、AOPP 等氧化应激损伤产物, 此外, 还会刺激凝血系统释放 D-D 等纤维蛋白聚合物^[18]; 艾司奥美拉唑可抑制胃酸分泌, 减少溃疡出血的发生, 血凝酶可促进血小板聚集, 发挥快速止血作用, 而生长抑素不仅可促进血管收缩和血小板凝集, 还可促进胃黏膜细胞生长和分裂, 促进胃黏膜修复, 三者联合治疗可更有效地抑制机体的氧化应激反应。

综上所述, 生长抑素、艾司奥美拉唑和血凝酶三联治疗急性上消化道出血的治疗效果较好, 其机制可能与调节血液流变学, 以及降低 D-D、ox-LDL、AOPP 水平有关。

参考文献

- 1 Jakab SS, Garcia-Tsao G. Evaluation and management of esophageal and gastric varices in patients with cirrhosis[J]. Clin Liver Dis, 2020, 24(3): 335-350.
- 2 Čustović N, Saray A, Čato-Mehmedbašić S, et al. Characteristics of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding - are we underestimating gastroprotection during NSAIDs therapy? Acta med

- acad[J]. 2021, 50(2): 244-251.
- 3 Pioppo L, Bhurwal A, Reja D, et al. Incidence of non-variceal upper gastrointestinal bleeding worsens outcomes with acute coronary syndrome: result of a national cohort[J]. Dig Dis Sci, 2021, 66(4): 999-1008.
 - 4 董海宁, 李浩, 李明明. 急性上消化道出血严重程度与患者幽门螺杆菌感染和炎症因子及凝血功能的相关性 [J]. 中国微生态学杂志, 2023, 35(6): 717-720, 725.
 - 5 李海霞, 徐梦达. 生长抑素辅助治疗老年肝硬化上消化道出血的疗效及对患者脾静脉血流的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(19): 4681-4684.
 - 6 孟庆志, 张月华, 王海舰, 等. 去甲肾上腺素、血凝酶联合 PPI 治疗肝硬化合并上消化道出血患者的临床疗效 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2022, 32(10): 882-887.
 - 7 李洪涛, 邓宇, 王添乐, 等. 丹参新醌乙减轻 ox-LDL 诱导的内皮细胞损伤: 基于抑制 NF- κ B/NLRP3 信号通路介导的细胞焦亡 [J]. 南方医科大学学报, 2023, 43(8): 1425-1431.
 - 8 叶依霞, 司徒树标, 倪东升. 奥曲肽联合艾司奥美拉唑治疗非静脉曲张性上消化道出血的疗效观察 [J]. 广州医科大学学报, 2021, 49(4): 60-62, 66.
 - 9 吴海棠, 杨维忠, 劳方. 凝血酶联合生长抑素对消化道出血患者炎症因子、凝血及纤溶效果影响 [J]. 华南预防医学, 2023, 49(7): 858-862.
 - 10 中国医师协会急诊医师分会, 中华医学会急诊医学分会, 全军急救医学专业委员会, 等. 急性上消化道出血急诊诊治流程专家共识 [J]. 中国急救医学, 2021, 41(1): 1-10.
 - 11 李雪, 董永祺, 何松. 急性上消化道出血的危险分级及临床应用 [J]. 现代消化及介入诊疗, 2022, 27(2): 229-233.
 - 12 孟庆志, 张月华, 王海舰, 等. 去甲肾上腺素、血凝酶联合质子泵抑制剂治疗对肝硬化合并上消化道出血患者血液流变学及外周血 NO、ET 的影响 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2022, 30(2): 122-127.
 - 13 蒋崇博, 杨军柯, 郭红伟, 等. 质子泵抑制剂对经皮冠状动脉介入治疗术后上消化道出血影响分析 [J]. 临床军医杂志, 2020, 48(10): 1246-1247.
 - 14 唐闯, 张鑫, 张婷. 艾司奥美拉唑联合白眉蛇毒血凝酶对非静脉曲张性上消化道出血的治疗效果观察 [J]. 上海交通大学学报 (医学版), 2022, 42(11): 1576-1581.
 - 15 陈靖, 孔涛. 生长抑素联合奥美拉唑对急性上消化道出血患者凝血指标的影响 [J]. 血栓与止血学, 2022, 28(3): 809-810.
 - 16 姜红波, 王力, 孙影哲. 生长抑素联合奥美拉唑治疗肝硬化上消化道出血 40 例患者临床分析 [J]. 贵州医药, 2021, 45(8): 1246-1247.
 - 17 李红英, 彭粉娥. 凝血酶联合生长抑素对上消化道出血患者疗效及对血清炎症因子、凝血功能的影响 [J]. 血栓与止血学, 2021, 27(2): 320-321, 324.
 - 18 明慧香, 张燕. 奥美拉唑联合生长抑素治疗对急性上消化道出血患者 Rockall 评分的影响 [J]. 中国药物与临床, 2021, 21(15): 2695-2696.

(收稿日期: 2023-06-02)

(本文编辑: 周骏)

(上接第 179 页)

- 11 刘迎飞, 魏子白, 杨长青. 胃食管反流病重叠功能性消化不良的研究进展 [J]. 国际消化病杂志, 2020, 40(5): 287-290.
- 12 Huang X, Lv B, Zhang S, et al. Itopride therapy for functional dyspepsia: a meta-analysis[J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(48): 7371-7377.
- 13 王永革, 魏华. 伊托必利与多潘立酮和行为治疗对 FD 患者胃肠功能治疗效果的研究 [J]. 医药论坛杂志, 2014, 35(8): 142-143.
- 14 李文忠. 酪酸梭菌活菌胶囊联合匹维溴铵治疗腹泻型肠易激综合征临床效用观察 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 7(36): 129.
- 15 Khoo J, Rayner CK, Feinle-Bisset C, et al. Gastrointestinal hormonal dysfunction in gastroparesis and functional dyspepsia[J]. Neurogastroenterol Motil, 2010, 22(12): 1270-1278.
- 16 Wang P, Zhang YJ, Li YR, et al. A correlation between gastrointestinal dysfunction and cirrhosis severity[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(37): e12070.
- 17 Coates MD, Tekin I, Vrana KE, et al. Review article: the many potential roles of intestinal serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT) signalling in inflammatory bowel disease[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2017, 46(6): 569-580.
- 18 Rehfeld JF. Gastrin and the moderate hypergastrinemias[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(13): 6977.
- 19 Deloosse E, Verbeure W, Depoortere I, et al. Motilin: from gastric motility stimulation to hunger signaling[J]. Nat Rev Endocrinol, 2019, 15(4): 238-250.

(收稿日期: 2023-08-25)

(本文编辑: 周骏)