

内镜下局部注射肾上腺素联合血凝酶治疗消化性 溃疡出血的疗效分析*

王 瑞¹, 王默进², 王紫静¹, 陈 霖¹, 吴俊超¹, 王一平¹, 杨锦林^{1△}

1. 四川大学华西医院 消化内科(成都 610041); 2. 四川大学华西医院 胃肠外科中心(成都 610041)

【摘要】 目的 探讨内镜下局部注射肾上腺素联合血凝酶治疗消化性溃疡出血的疗效和安全性。方法 胃镜确诊为消化性溃疡出血、Forrest 分级 I a~II b 的患者共 213 例,随机分为 3 组:单独注射血凝酶组(70 例),单独注射肾上腺素组(73 例),联合治疗组(70 例)。观察止血有效率、再出血率及不良反应。结果 联合用药较单独用药止血有效率增高($P=0.017$),再出血率减少($P=0.039$);且治疗后中上腹疼痛和收缩压增高、心率加快的发生率也较单独用药降低($P<0.05$)。结论 内镜下肾上腺素联合血凝酶局部注射治疗消化性溃疡出血较单独用药显示出更佳的止血效果及安全性。

【关键词】 消化性溃疡出血 血凝酶 肾上腺素

消化性溃疡(胃及十二指肠溃疡)出血是临床常见急重症,约占非静脉曲张性上消化道出血原因的 50%~75%。其中消化性溃疡伴大出血的再出血率及病死率居高不下,成为消化领域的重大挑战。急诊内镜被公认为诊断兼治疗消化性溃疡伴大出血的首要措施。虽然目前内镜下即刻止血率高达 80%~90%,但约 10%~47%患者会再次出血,其死亡率波动于 5%~8%,且近 30 年内并无显著降低。局部注射浓度为(1:10 000) g/mL 肾上腺素(由 0.1 mL 浓度为 0.1% 的肾上腺素+0.9 mL 浓度为 0.9% 的生理盐水配置)因操作简单、可实施性强、经济实用等优点是目前国内最为广泛采用的方法。然而,目前国际共识认为单独使用肾上腺素的止血效果欠佳,联合其他药物可能发挥更好效果^[1]。注射用血凝酶是蛇毒血凝酶的主要成分,能对血液产生凝血和止血的双重作用,因安全性高、高效、速效、长效,现于外科止血领域得到广泛应用^[2]。有研究提示内镜下注射血凝酶治疗消化性溃疡出血安全性高,止血疗效显著^[3]。但目前将血凝酶和肾上腺素联合用于消化性溃疡伴大出血高危患者的内镜下治疗还鲜有报道。本研究旨在观察内镜下联合注射肾上腺素与血凝酶用于治疗消化性溃疡出血的有效性及其安全性。

1 对象与方法

1.1 病例选择

纳入因呕血和(或)黑便于四川大学华西医院消化内镜中心行急诊胃镜(入院后 24 h 内)确诊为消化性溃疡出血,胃镜下表现符合 Forrest 分级^[4]喷射样出血(I a)、活动性渗血(I b)、血管裸露(II a)或血凝块附着(II b),病历记录完整可准确判定止血效果,年龄介于 18~65 岁间的共 214 例患者。入组患者对治疗充分知情,签署知情同意书。除外妊娠及哺乳期妇女、拒绝进行内镜下止血治疗、凝血功能异常、长期使用抗凝剂或有全身出血倾向者;排除既往严重器

官功能不全、胃恶性溃疡出血、胃食管静脉曲张等其他原因引起的上消化道出血者。

1.2 分组及处理

患者均采用 Olympus GIF-XQ240 或 GIF-XQ260 胃镜(Olympus, 东京, 日本)进行内镜下局部注射止血。进镜后充分冲洗以便观察出血部位和性质,保持视野清晰。进镜后回抽,针管内未见血液,证实注射针未在血管内。3 组治疗包括:①血凝酶组(内镜下单独注射血凝酶):将血凝酶 4 单位溶于 12 mL 生理盐水待用(凝酶冻干粉针 1 单位/支,商品名巴曲亭,蓬莱诺康药业有限公司,山东,中国),在出血部位周围均匀 6 点注射血凝酶溶液,每点注射 2 mL;②肾上腺素组(内镜下单独注射肾上腺素):配制(1:10 000) g/mL 肾上腺素生理盐水溶液,在出血部位周围均匀 6 点注射肾上腺素溶液,每一点注射 2 mL;③联合治疗组(内镜下联合注射血凝酶与肾上腺素):血凝酶及肾上腺素的配置浓度同上,先予以血凝酶 3 点注射止血 2 mL/点,另予以肾上腺素 3 点注射 2 mL/点。每例患者常规予静脉滴注足量抑酸剂(洛赛克,阿斯利康制药有限公司,英国),补液或输血等治疗。必要时抗休克治疗。常规备好急救药品,严密监测病情。

1.3 观察指标

内镜治疗前后,详细记录所有患者生命体征、呕血和(或)黑便量及次数、血红蛋白及红细胞压积、尿素氮、输血量等,以判断止血疗效。主要观察指标包括:①即刻止血率:镜下注射后观察 5 min,无活动性出血者所占比例;②止血有效率:24 h 后无复发出血为有效,24 h 内有再次出血为无效;③再出血率:初次内镜下局部止血后 14 d 内再次出现新鲜呕血或(和)黑便或有休克体征[心率>110 次/min,收缩压<90 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)]或 24 h 内血红蛋白下降大于 20 g/L;④介入或手术止血率:如首次内镜注射止血后 14 d 内再次出现溃疡出血则转为介入或手术止血;⑤内镜治疗后 Forrest 分级:如 2 周内再次出现溃疡出血,立即行内镜观察 Forrest 分级;如未再出血则 2 周后复查内镜判断 Forrest 分级。次要指标包括:①住院时间;②输血量;③

* 四川省科技厅应用基础项目(No. 2011JY0009)资助

△ 通讯作者, E-mail: mouse-577@163.com

初次内镜下局部止血后 30 d 内病死率;④内镜注射治疗后中上腹痛发生率;⑤人均住院费用;⑥消化性溃疡穿孔发生率;如出现溃疡穿孔,立即进行手术治疗,不纳入介入或手术止血的统计。

1.4 统计学方法

正态分布数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,3 组间比较采用单因素方差分析,两组间比较采用 t 检验;非正态分布数据以中位数(最小值~最大值)表示,3 组间比较采用 Kruskal-Wallis 检验,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;分类数据采用

卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者纳入情况

214 例患者中,其中 1 例患者中途因经济原因退出本研究。进行统计分析共 213 例,包括血凝酶组 70 例,肾上腺素组 73 例,联合治疗组 70 例。各组患者基础情况及溃疡伴出血指标均具可比性 ($P > 0.05$),见表 1。

2.2 内镜治疗后对比

表 1 入组时 3 组患者临床及内镜下特点对比

	血凝酶组 ($n=70$)	肾上腺素组 ($n=73$)	联合治疗组 ($n=70$)	P
基本情况				
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	58.5 ± 11.8	60.3 ± 15.1	62.2 ± 10.4	0.876
性别(男/女)	41/29	52/21	49/21	0.212
合并疾病[例数(%)]	29 (41.4)	30 (41.1)	32 (45.7)	0.826
吸烟史[例数(%)]	39 (55.7)	49 (67.1)	37 (52.9)	0.185
非甾体类抗炎药服用史[例数(%)]	21 (30.0)	25 (34.2)	27 (38.6)	0.565
饮酒史[例数(%)]	31 (44.3)	40 (54.8)	29 (41.4)	0.239
幽门螺旋杆菌阳性[例数(%)]	38 (54.3)	43 (58.9)	45 (64.3)	0.484
既往消化性溃疡史[例数(%)]	27 (38.6)	38 (52.1)	34 (48.6)	0.247
既往溃疡伴出血史[例数(%)]	8 (11.4)	10 (13.7)	13 (18.6)	0.472
消化性溃疡/出血特点				
溃疡部位[例数(%)]				0.127
胃	40 (57.1)	36 (49.3)	28 (40.0)	
十二指肠	30 (42.9)	37 (50.7)	42 (60.0)	
溃疡直径[例数(%)]				0.345
≥ 2 cm	3 (32.9)	27 (37.0)	18 (25.7)	
< 2 cm	47 (67.1)	46 (63.0)	52 (74.3)	
胃内容物[例数(%)]				0.350
新鲜血液	27 (38.6)	25 (34.2)	19 (27.1)	
咖啡色残液	43 (61.4)	48 (65.8)	51 (72.9)	
Blatchford 评分[中位数(最小值~最大值)]	16 (6~21)	16 (6~21)	16 (7~21)	0.173
Forrest 分级[例数(%)]				0.592
I a 喷射样出血	13 (18.6)	11 (15.1)	9 (12.9)	
I b 活动性渗血	14 (20.0)	14 (19.2)	10 (14.3)	
II a 血管裸露	20 (28.6)	30 (41.1)	30 (42.9)	
II b 血凝块附着	23 (32.9)	18 (24.7)	21 (30.0)	

经内镜下局部注射止血治疗后,3 组治疗方法均达到良好的即刻止血率;而联合用药组分别较单独用药组止血有效率增高 12.1%~15.7%;再出血率减少 10.0%~12.2%,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$);Forrest 分级亦改善 ($P = 0.041$);联合治疗组患者的再出血率分别较单用血凝酶和肾上腺素组降低 ($P = 0.028$ 和 $P = 0.017$);住院时间及介入或手术止血率、输血量也缩短及下调 ($P < 0.05$),住院花费亦减少 ($P = 0.048$)。而单用血凝酶组和肾上腺素组两组间的止血有效率、再出血率和 Forrest 分级等指标差异均无统计学意义。见表 2。

2.3 治疗的不良反应

本研究发现单用血凝酶组患者注射治疗后中上腹痛症状发生率较采用了肾上腺素的两组降低 21.4%~27.2% (P 均 < 0.05);虽差异无统计学意义,联合用药组中上腹痛

痛症状出现的频率仍较单独使用肾上腺素组降低 5.8%。局部注射治疗后肾上腺素组患者收缩压增高、心率加快发生率较单用血凝酶组增高 ($P = 0.001$),而血凝酶组与联合用药组差异无统计学意义。溃疡穿孔发生率 3 组间差异无统计学意义,见表 3。

3 讨论

内镜下注射止血治疗因简单易行、费用相对低廉等优势,是目前治疗消化性溃疡出血最广泛应用的措施。采用何种药物止血、止血疗效、再出血率和安全性是考虑的重要因素。稀释为 (1:10 000) g/mL 的肾上腺素因可使局部血管收缩,周围组织肿胀压迫血管,促使血小板聚集,发挥暂时止血作用^[5],是现今最常使用的治疗药物。从本研究结果及既往文献显示,虽然肾上腺素能达到有效的即刻止血

表 2 内镜治疗后 3 组患者临床及内镜下特点对比

	血凝酶组 (n=70)	肾上腺素组 (n=73)	联合治疗组 (n=70)	P
主要指标〔例数(%)〕				
即刻止血率	65 (97.1)	69 (94.5)	70 (100.0)	0.141
止血有效率	56 (80.0)	61 (83.6)	67 (95.7)	0.017
再出血率	9 (12.9)	11 (15.1)	2 (2.9)	0.039
2 周溃疡直径				
≥2 cm	11 (15.7)	23 (31.5)	15 (21.4)	0.075
<2 cm	59 (84.3)	50 (68.5)	55 (78.6)	
内镜治疗后 Forrest 分级〔例数(%)〕				
I a 喷射样出血	2 (2.9)	4 (5.5)	0 (0)	0.041
I b 活动性渗血	7 (10.0)	7 (9.6)	2 (2.9)	
II a 血管裸露	9 (12.9)	9 (12.3)	11 (15.7)	
II b 血凝块附着	15 (21.4)	13 (17.8)	6 (8.6)	
II c 黑色基底	20 (28.6)	25 (34.2)	23 (32.9)	
III 基底清洁	17 (24.3)	15 (20.5)	28 (40.0)	
次要指标				
住院时间〔d, 中位数(最小值~最大值)〕	7 (5~14)	8 (5~15)	5 (4~15)	0.048
输血量 (U, $\bar{x} \pm s$)	4.7 ± 3.2	4.1 ± 3.0	2.2 ± 1.6	0.027
介入或手术止血率〔例数(%)〕	9 (12.9)	11 (15.1)	2 (2.9)	0.039
30 d 内病死率〔例数(%)〕	2 (2.9)	4 (5.5)	0 (0.0)	0.064
住院费用 (千元)	9.2 ± 1.7	8.9 ± 1.5	7.5 ± 1.3	0.048

表 3 内镜治疗后 3 组患者的不良反应

	血凝酶组 (n=70)	肾上腺素组 (n=73)	联合治疗组 (n=70)	P
溃疡穿孔发生率〔例数(%)〕	1 (1.4)	4 (5.5)	0 (0.0)	0.052
注射治疗后中上腹痛〔例数(%)〕	27 (38.6)	48 (65.8)	42 (60.0)	0.003
注射治疗后收缩压增高、心率加快〔例数(%)〕	12 (16.4)	30 (42.9)	20 (28.6)	0.002

率(94.5%),但仍有高达 10%~30%的再出血率,成为影响生存率的关键因素^[6]。因此,降低消化性溃疡再出血率是改善预后的重要目标。

注射用血凝酶是蛇毒凝血酶的主要成分,为矛头蝮蛇巴曲酶和磷脂依赖性凝血因子 X 激活物 (FXa)。发挥促进血小板凝集、凝血酶活化、激活凝血因子 X 形成纤维蛋白网、促进血液的纤维蛋白原降解生成纤维蛋白 I 单体等一系列的血管内凝血效应。内镜下局部注射血凝酶,可直接作用出血处,使血流凝固、血栓形成,堵塞小血管破损部位而止血。理论上可较肾上腺素有更强、更长的止血效果。本研究中,虽然局部单独注射血凝酶可达到较肾上腺素稍高的即刻止血率和稍低的再出血率,但两组的差异并无统计学意义,可能与本研究纳入的患者出血分级较为严重,且所用血凝酶剂量处于内外科止血中等剂量相关。

然而,我们发现肾上腺素联合血凝酶治疗则可显著上调止血有效率 12.1%~15.7%,并减少 14 d 内再出血发生率 10.0%~12.2%。注射治疗预防再出血的效果与镜下 Forrest 分级密切相关:活动性出血 I a 和 I b 者再出血率高达 55%,II a 型为 43%,II b 型亦可达 22%^[4]。本研究发现肾上腺素联合血凝酶治疗溃疡性出血后内镜下 Forrest 分级得到了明显改善,I 和 II (a+b) 级患者所占比例的降低幅度较单用药物增大;I 和 II 级患者的再出血率显著降低,因此大大缩短住院时间并减少输血量及治疗费用;进一步证明

局部联合注射肾上腺素和血凝酶优于单一治疗^[7,8]。

据报道,局部大剂量注射肾上腺素预防再出血发生率的作用优于低剂量肾上腺素,而其主要作用机制在于更好的发挥机械性压迫作用^[9-11]。但也有部分学者认为此机械性血管压迫作用并不足以产生血小板凝聚及血栓形成的效果,其止血的效果与普通生理盐水、0.3 g/L 氯化钠盐水、5 g/L 葡萄糖水以及纯酒精作用相当^[12]。同时,Sung 和 Stevens 等^[13,14]的研究也发现,局部注射小剂量(1:10 000) g/mL 肾上腺素(3~11 mL)后,血浆中即刻的肾上腺素水平较基础值升高 4 至 5 倍,导致高血压危象和室性心动过速的发生。本研究中单用肾上腺素组 [(1:10 000) g/mL 肾上腺素 12 mL] 有 42.9% 的患者于局部注射后出现收缩压增高及心率加快,较单用血凝酶组 (16.4%) 明显增多,相反单用血凝酶组与联合用药组则无明显差异,推测原因在于联合血凝酶治疗可弥补肾上腺素止血作用的不足,减少肾上腺素用量,有利于降低治疗风险,特别适用于心血管疾病患者;并减轻注射大剂量肾上腺素所引起的溃疡出血处肿胀和急性缺血坏死程度,进一步降低治疗中上腹痛和溃疡穿孔的发生。

综上,本研究结果显示,内镜下肾上腺素联合血凝酶局部注射治疗消化性溃疡出血止血率高,再出血率低,可减少肾上腺素用量,从而避免治疗不良反应,显示出更佳的止血效果及安全性。

参 考 文 献

- 1 Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, *et al.* International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med*,2010;152(2):101-113.
- 2 Zeng Z, Xiao P, Chen J, *et al.* Are batroxobin agents effective for perioperative hemorrhage in thoracic surgery? A systematic review of randomized controlled trials. *Blood Coagul Fibrin*, 2009;20(2):101-107.
- 3 李文燕, 冀 明, 张澍田. 血凝酶与肾上腺素在内镜下黏膜切除、息肉电切术中预防出血作用的随机对照研究. *中国微创外科杂志*,2009;9(11):965-967.
- 4 Forrest JA, Finlayson ND, Shearman DJ. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. *Lancet*,1974;2(7877):394-397.
- 5 O'brien JR. Some effects of adrenaline and anti-adrenaline compounds on platelets *in vitro* and *in vivo*. *Nature*,1963;200:763-764.
- 6 Brullet E, Campo R, Calvet X, *et al.* Factors related to the failure of endoscopic injection therapy for bleeding gastric ulcer. *Gut*,1996;39(2):155-158.
- 7 Calvet X, Vergara M, Brullet E, *et al.* Addition of a second endoscopic treatment following epinephrine injection improves outcome in high-risk bleeding ulcers. *Gastroenterology*,2004;126(2):441-450.
- 8 Lo CC, Hsu PI, Lo GH, *et al.* Comparison of hemostatic

- efficacy for epinephrine injection alone and injection combined with hemoclip therapy in treating high-risk bleeding ulcers. *Gastrointest Endosc*,2006;63(6):767-773.
- 9 Lin HJ, Hsieh YH, Tseng GY, *et al.* A prospective, randomized trial of large- versus small-volume endoscopic injection of epinephrine for peptic ulcer bleeding. *Gastrointest Endosc*,2002;55(6):615-619.
- 10 Park CH, Lee SJ, Park JH, *et al.* Optimal injection volume of epinephrine for endoscopic prevention of recurrent peptic ulcer bleeding. *Gastrointest Endosc*,2004;60(6):875-880.
- 11 Liou TC, Lin SC, Wang HY, *et al.* Optimal injection volume of epinephrine for endoscopic treatment of peptic ulcer bleeding. *World J Gastroenterol*,2006;12(19):3108-3113.
- 12 Ljubic N, Budimir I, Biscanin A, *et al.* Endoclips vs large or small-volume epinephrine in peptic ulcer recurrent bleeding. *World J Gastroenterol*,2012;18(18):2219-2224.
- 13 Sung JY, Chung SC, Low JM, *et al.* Systemic absorption of epinephrine after endoscopic submucosal injection in patients with bleeding peptic ulcers. *Gastrointest Endosc*,1993;39(1):20-22.
- 14 Stevens PD, Lebowhl O. Hypertensive emergency and ventricular tachycardia after endoscopic epinephrine injection of a Mallory-Weiss tear. *Gastrointest Endosc*,1994;40(1):77-78.

(2013-12-11 收稿,2014-04-08 修回)

编辑 余 琳

(上接第 862 页)

- 4 Goff BA, Mandel LS, Drescher CW, *et al.* Development of an ovarian cancer symptom index: possibilities for earlier detection. *Cancer*,2007;109(2):221-227.
- 5 Pitta Dda R, Sarian LO, Barreta A, *et al.* Symptoms, CA125 and HE4 for the preoperative prediction of ovarian malignancy in Brazilian women with ovarian masses. *BMC Cancer*,2013;13:423. doi:10.1186/1471-2407-13-423.
- 6 鄢明蓉, 侯敏敏, 曹泽毅等. 卵巢恶性肿瘤年轻患者保留生育功能手术的效果评价. *中华妇产科杂志*,2006;41(4):233-236.
- 7 Griffiths CT, Parker LM, Fuller AF Jr. Role of cytoreductive surgical treatment in the management of advanced ovarian cancer. *Cancer Treat Rep*,1979;63(2):235-240.
- 8 Salani R, Bristow RE. Surgical management of epithelial ovarian cancer. *Clin Obstet Gynecol*,2012;55(1):75-95.
- 9 Fujiwara K, Kurosaki A, Hasegawa K. Clinical trials of neoadjuvant chemotherapy for ovarian cancer: what do we gain

- after an EORTC trial and after two additional ongoing trials are completed? *Curr Oncol Rep*,2013;15(3):197-200.
- 10 Onda T. Neoadjuvant chemotherapy for ovarian cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*,2012;39(6):882-886.
- 11 Glasgow MA, Yu H, Rutherford TJ, *et al.* Neoadjuvant chemotherapy (NACT) is an effective way of managing elderly women with advanced stage ovarian cancer (FIGO Stage III C and IV). *J Surg Oncol*,2013;107(2):195-200.
- 12 Chen T, Jansen L, Gondos A, *et al.* Survival of ovarian cancer patients in Germany in the early 21st century: a period analysis by age, histology, laterality, and stage. *Eur J Cancer Prev*, 2013;22(1):59-67.
- 13 Baldwin LA, Huang B, Miller RW, *et al.* Ten-year relative survival for epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol*,2012;120(3):612-618.

(2014-03-14 收稿,2014-07-02 修回)

编辑 沈 进