

· 论著 ·

奥曲肽联合甲氰咪呱在上消化道出血患儿中的应用效果及对凝血功能的影响

王燕* 毕少丽 刘晓兵 韩晓雅
郑州颐和医院儿科 (河南 郑州 450000)

【摘要】目的 探讨甲氰咪呱联合奥曲肽治疗上消化道出血(UGIB)患儿临床效果,同时观察其对患儿血流动力学水平的影响,以为临床治疗小儿UGIB提供依据。**方法** 从本院2019年4月—2021年4月儿科收治的UGIB患儿中,随机选取符合研究条件的80例患儿为研究对象,并将其随机分为对照组、研究组。所有患儿均给予常规对症处理,在此基础上,对照组患儿采用奥曲肽治疗,研究组则采用甲氰咪呱联合奥曲肽治疗。治疗后,评估与对比2组临床治疗效果,检测与观察治疗前后患儿凝血酶原时间(PT)、血浆凝血酶时间(TT)等凝血功能指标水平变化情况;观察不同时间段患儿胃液PH值变化;对比2组患者止血时间与住院时间,并统计与对比2组患儿不良反应发生情况。**结果** 治疗后,研究组患儿总有效率(95.24%)高于对照组患儿(78.95%)($\chi^2=4.841$, $P=0.028$);PT、TT、APTT、Fib等凝血指标水平比较,研究组低于对照组($t=2.632$ 、 3.734 、 2.831 、 2.485 , $P=0.016$ 、 0.006 、 0.013 、 0.019);而治疗后不同时间段胃液PH值对比,研究组高于对照组($t=2.244$ 、 2.242 、 4.361 , $P=0.024$ 、 0.025 、 0.001);研究组止血时间(14.23 ± 3.56)h、住院时间(3.30 ± 1.20)d别短于对照组(17.50 ± 3.65)h、(5.05 ± 1.35)d($t=3.207$ 、 4.844 , $P=0.009$ 、 0.001)研究组不良反应发生率(7.14%)与对照组(7.89%)对比,无明显差异($\chi^2=0.016$, $P=0.899$)。**结论** 甲氰咪呱联合奥曲肽治疗UGIB患儿,在促进患儿凝血功能改善、调节胃液酸碱平衡中效果显著,临床治疗效果较好,是一种高效、安全的治疗方案。

【关键词】 小儿上消化道出血;甲氰咪呱;奥曲肽;凝血功能;不良反应

【中图分类号】 R573.2

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.4.036

Effect of Octreotide Combined with Cimetidine in Children with Upper Gastrointestinal Bleeding and Its Effect on Coagulation Function

WANG Yan*, BI Shao-li, LIU Xiao-bing, HAN Xiao-ya.
Department of Pediatrics, Zhengzhou Yihe Hospital, Zhengzhou 450000, Henan Province, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of cimetidine combined with octreotide in the treatment of children with upper gastrointestinal hemorrhage (UGIB), and to observe its effect on the hemodynamic level of children, so as to provide a basis for the clinical treatment of UGIB in children. **Methods** A total of 80 UGIB children admitted to our hospital from April 2019 to April 2021 were randomly selected as research subjects and randomly divided into control group and study group. All children were given conventional symptomatic treatment. On this basis, the control group was treated with octreotide, and the study group was treated with cimetidine combined with octreotide. After treatment, the clinical effects of the two groups were evaluated and compared, and the changes of prothrombin time (PT), plasma thrombin time (TT) and other coagulation indexes before and after treatment were detected and observed. The PH value of gastric juice was observed in different time periods. The hemostasis time and hospital stay were compared between the two groups, and the incidence of adverse reactions was statistically compared between the two groups. **Results** After treatment, the total effective rate in the study group (95.24%) was higher than that in the control group (78.95%) ($\chi^2=4.841$, $P=0.028$). The levels of PT, TT, APTT and Fib in the study group were lower than those in the control group ($t=2.632$, 3.734 , 2.831 , 2.485 , $P=0.016$, 0.006 , 0.013 , 0.019). The PH value of gastric juice in the study group was higher than that in the control group ($t=2.244$, 2.242 , 4.361 , $P=0.024$, 0.025 , 0.001). The hemostasis time of the study group (14.23 ± 3.56) h, hospital stay (3.30 ± 1.20) d were shorter than that of the control group (17.50 ± 3.65) h, (5.05 ± 1.35) d ($t=3.207$, 4.844 , $P=0.009$, 0.001) there was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the study group (7.14%) and the control group (7.89%) ($\chi^2=0.016$, $P=0.899$). **Conclusion** Cimetidine combined with octreotide in the treatment of children with UGIB has a significant effect in promoting the improvement of coagulation function and regulating the acid-base balance of gastric juice, and has a good clinical effect. It is an efficient and safe treatment plan.

Keywords: Pediatric Upper Gastrointestinal Hemorrhage; Cimetidine; Mr Qu Peptide; Coagulation Function; Adverse Reactions

上消化道出血(UGIB)也称之为胃出血,胃、十二指肠溃疡、饮食不规律、不良情绪等因素均可引起该疾病。该病可发生于任何年龄,其中小儿患病率较低,且在一项关于小儿UGIB发病趋势的调查中显示^[1],近年来,小儿UGIB呈下降趋势。但相较于成年人,小儿UGIB的危险性更高,小儿出血量60mL左右,相当于成年人500mL的量,如患儿失血过多可引起休克,严重者不及时治疗可造成患儿死亡。因此,对于小儿UGIB,及时采取有效地治疗措施,对保障其预后与生命安全尤为重要。针对UGIB患儿,治疗原则在于快速止血,控制病情发展。药物保守治疗是目前临床治疗UGIB患儿的有效方法与常用手段,其中奥曲肽是治疗UGIB的常用药物,其作为生长抑制类药物,对降低内脏血流量、减少

消化道出血有较好的效果^[2]。甲氰咪呱也称之为西咪替丁,研究认为,甲氰咪呱能够通过抑制胃酸分泌,改善胃功能而起到治疗UGIB的作用^[3]。基于此,本次研究提出,将甲氰咪呱与奥曲肽联合用于小儿UGIB治疗中,并通过80例患儿为对象进行对比探究,旨在为UGIB的治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 从本院2019年4月—2021年4月儿科收治的UGIB患儿中,随机选取符合研究条件的80例患儿为研究对象,并将其随机分为对照组、研究组,对照组为38例、研究组为42例。两组患儿资料分布,其中,对照组男性占52.63%(20例)、女性

【第一作者】 王燕,女,主治医师,主要研究方向:儿内科学。E-mail: zhlcysbjb@163.com

【通讯作者】 王燕

占47.37%(18例); 年龄3-11岁, 平均(6.78±2.54)岁; 出血量为50-225mL, 平均(135.68±28.45)mL; 病因分布中, 胃炎和(或)十二指肠疾病占11例、食管疾病占9例、血管病变占6例、肝胆胰疾病占7例、其他占5例。研究组中, 男性占54.76%(23例)、女性占45.23%(19例); 年龄2.5-12岁, 平均(6.85±2.60)岁; 出血量为52-230mL, 平均(136.95±28.67)mL; 病因分布中, 胃炎和(或)十二指肠疾病占13例、食管疾病占8例、血管病变占8例、肝胆胰疾病占9例、其他占4例。2组患儿年龄、性别以及病因等资料分布情况对比, 无明显差异(P>0.05)。研究的实施基于患儿家属对研究目的、方法充分了解后, 自愿参与并签署知情同意书, 并经由本院伦理委员会批准下开展。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准: 经内镜检查, 符合《上消化道出血(常见病临床诊疗丛书)》^[4]中相关诊断标准; 临床均表现为不同程度的黑便、便血或呕血等; 年龄1-12岁; 凝血功能正常。排除标准: 假性呕血或便血; 同时伴有上消化道周边脏器出血或合并肝肾等其他脏器严重疾病; 合并全身出血性疾病或先天性消化道畸形; 对研究药物过敏或其他用药禁忌。

1.3 方法 入院后均给予患儿禁食、绝对卧床休息、吸氧以及补充血容量UI维生素k、纠正酸碱平衡等支持治疗。对照组: 在支持治疗基础上, 给予患儿奥曲肽治疗, 即初始时取奥曲肽(Novartis Pharma Schweiz AG, 批准文号X19990242)0.1mg与20mL浓度25%的葡萄糖混合后, 对患儿进行静脉推注(5min); 而后取0.3mg奥曲肽与250mL浓度5%的葡萄糖溶液混合后, 以50ug/h对患儿进行静脉滴注, 12h/次, 持续治疗3-5d。研究组: 在对照组基础上, 给予患儿甲氧咪呱即西咪替丁注射液联合治疗, 取西咪替丁注射液(山东方明药业集团股份有限公司, 国药准字H37023309)0.2g+250mL5%葡萄糖注射液稀释后, 以1-4mg/kg/h进行静脉滴注, 6h/次, 持续治疗3-5d。

1.4 观察指标与疗效标准

1.4.1 疗效观察与评估 治疗后, 评估与对比2组临床治疗效果, 疗效评估标准: 根据《急性上消化道出血急诊诊治专家共识》^[5]并结合患儿临床表现与检查结果对临床治疗效果进行评估。治疗48h内患儿出血停止, 体征稳定, 经胃引流检查无血液或咖啡样液体, 72h内便血转阴, 为显效; 治疗48h-72h内, 无呕血, 胃液引流无明显血液样或咖啡样液体, 便血症状较治疗前明显改善, 为有效; 治疗3d后, 未能有效止血, 胃液引流仍呈血液样或咖啡样液体, 便血检验为阳性, 或需转手术治疗, 即为无效。

1.4.2 凝血功能指标水平观察与检测 治疗前与治疗后, 采集患儿静脉血4mL, 经抗凝处理后, 采用离心机(无锡市分析仪器有限公司, RJ-TGL-20B台式高速离心机)以3000r/min离心分离15min,

获得血清样本后, 采用全自动凝血分析仪AYW9000(南京瑞麦科技开发有限公司)对患儿的凝血酶原时间(PT)、血浆凝血酶时间(TT)、部分活化凝血活酶时间(APTT)与纤维蛋白原(Fib)指标水平进行检测。

1.4.3 观察与检测患儿胃液PH值变化 治疗前、治疗24h、72h与5d后, 采集患儿胃液5ml, 采用上海仪电(雷磁)PHS-3C型台式酸度计对胃液PH值进行测定。

1.4.4 对比2组患者止血时间 (经检查显示出血停止)与住院时间, 统计患儿治疗期间出现腹痛腹泻、呕吐或其他不良反应情况。

1.5 统计学方法 数据采用SPSS 22.0软件进行统一处理, 患者计量资料(比如胃液PH值、凝血功能指标)用($\bar{x} \pm s$)表示, 以t检验; 计数资料(比如疗效、不良反应)以(%)表示、采用连续校正 χ^2 检验, P<0.05则提示对比具有明显差异。

2 结果

2.1 2组疗效比较 经疗效评估显示, 研究组治疗总有效率95.24%(40/42)高于对照组78.95%(30/42)(P<0.05), 见表1。

2.2 2组治疗前后凝血功能指标对比 治疗前, 患儿PT、TT、APTT、Fib等指标检测结果对比, 无明显差异(P>0.05); 结束治疗后, 患儿上述指标水平下降, 组间比较, 研究组各项指标水平低于对照组(P<0.05), 见表2。

2.3 2组胃液PH值对比 治疗前2组患儿胃液PH值对比无明显差异(t=0.299, P=0.724>0.05); 治疗24h、72h与5d后, 2组患儿PH值升高, 组间比较, 研究组高于对照组(P<0.05), 见表3。

2.4 2组止血时间、住院时间与不良反应发生情况对比 止血时间、住院时间观察, 研究组分别为(14.23±3.56)h、(3.30±1.20)d; 对照组分别为(17.50±3.65)h、(5.05±1.35)d; 组间对比, 研究组均短于对照组(t=3.207、4.844, P=0.009、0.001)。治疗期间, 研究组患儿中, 出现1例腹泻、1例血清氨基转移酶轻度升高和1例腹胀, 不良反应发生率为7.14%(3/42), 对照组患儿中, 出现2例腹泻、1例恶心呕吐, 不良反应发生率为7.89%(3/38), 组间比较, 无明显差异($\chi^2=0.016$, P=0.899)。

表1 2组疗效对比[(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
研究组(n=42)	18(42.86)	22(52.38)	2(4.76)	40(95.24)
对照组(n=38)	15(39.47)	15(39.47)	8(21.05)	30(78.95)
χ^2				4.841
P				0.028

表2 2组治疗前后凝血功能指标对比

组别	PT/s		TT/s		APTT/s		Fib/g/L	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组(n=42)	9.23±2.36	14.68±3.02	11.26±2.41	18.65±3.15	20.31±4.68	36.54±6.20	1.50±0.47	2.43±0.44
对照组(n=38)	9.48±2.29	12.45±2.97	11.31±2.38	15.37±3.06	21.02±4.71	31.71±5.86	1.48±0.52	2.11±0.47
t	0.380	2.632	0.074	3.734	0.534	2.831	0.142	2.485
P	0.675	0.016	0.895	0.006	0.603	0.013	0.771	0.019

表3 2组胃液PH值对比

组别	治疗前	治疗24h	治疗72h	治疗5d
研究组(n=42)	2.21±0.37	3.06±0.44	4.11±1.06	5.78±0.75
对照组(n=38)	2.18±0.34	2.79±0.41	3.52±0.78	4.92±0.64
t	0.299	2.244	2.242	4.361
P	0.724	0.024	0.025	0.001

3 讨论

UGIB可分为静脉曲张性和非静脉曲张性,据调查研究显示^[6],超过80%的患者为非静脉曲张UGIB,在患者年龄调查中发现,中老年患者为主要发病群体,而十二指肠溃疡与胃溃疡则是引起UGIB的主要原因。针对UGIB的危害,在埃及一项调查中显示^[7],老年患者作为UGIB的高发人群,其住院死亡率达到8.74%。从当前研究来看,临床学者们对于UGIB的研究,主要人群多集中于成年人或中老年群体,对于小儿UGIB的研究相对较少。实际上,小儿UGIB的发病率虽然较低,但该病对患儿造成的危害性相较成年人更高,如不及时采取有效治疗措施,极易造成患儿休克^[8]。因此,加强对小儿UGIB的关注,探讨有效的治疗方法对保障患儿健康与生命安全尤为重要。

奥曲肽是目前药物保守治疗中临床治疗UGIB的常用药物,其属于人工合成的天然生长素八肽衍生物,该药物具备内源性生长抑素的药理作用,对于机体消化液的分泌能够起到抑制作用,故而用于UGIB治疗中,能够收缩血块、促进血小板凝聚,在降低胃肠蠕动与血流速度的基础上,达到止血效果^[9-10]。但在本次研究中,通过在常规支持治疗基础上,给予UGIB患儿单一奥曲肽治疗与联合甲氧咪呱即西咪替丁注射液治疗,表1中疗效对比发现,联合甲氧咪呱治疗的效果优于单一奥曲肽治疗。这一研究结果提示,甲氧咪呱用于辅助奥曲肽治疗小儿UGIB,有助于进一步提升临床治疗效果。这主要是因为甲氧咪呱作为组织胺H₂-受体拮抗剂,其具有拮抗组胺分泌功能、抑制胃蛋白酶分泌、减少胃液分泌量的作用,从而能够有效降低胃环境中H⁺浓度,使胃酸PH值升高,并且在进入机体后,血药浓度可在3-4h内生效,并持续2h^[11-12]。在小儿UGIB的治疗中,甲氧咪呱的止血原理是通过抑制胃泌素分泌,继而减少胃酸与胃蛋白酶生成,改善局部酸环境,由此减轻胃酸对胃、十二指肠黏膜造成的损伤,促进胃肠黏膜屏障重建,有效控制出血^[13-15]。将其与奥曲肽联合使用,能够增强奥曲肽对胃酸、胃泌素的抑制作用,更好地调节胃内酸碱平衡。故而在本次研究中,采用甲氧咪呱联合奥曲肽治疗的研究组患儿,其治疗后PH值较单一奥曲肽治疗患儿高,由此可证明上述推论。与此同时,本次研究中,经治疗后,研究组患儿PT、TT、APTT、Fib等凝血功能指标水平均低于对照组患儿,这一结果提示,甲氧咪呱联合奥曲肽治疗小儿UGIB,能够改善患儿凝血功能,更好地达到止血效果。这一方面主要是因为甲氧咪呱联合奥曲肽通过抑制胃酸分泌,进一步改善患儿胃内酸性液体对消化道黏膜的刺激,而减轻消化道血流量,达到止血效果^[16-17];另一方面,甲氧咪呱还具有增强组织胺与免疫功能的作用,由此能够更好地促进胃粘膜创口的愈合,增强止血效果。故而在本次研究中,通过对比观察不同治疗方案患者止血时间与住院时间,研究结果显示,行甲氧咪呱联合奥曲肽治疗患儿,其止血时间与住院时间均短于单纯奥曲肽治疗患儿。上述结果提示,甲氧咪呱联合奥曲肽在UGIB患儿治疗中,具有起效快、能够缩短患儿康复进程优势。但甲氧咪呱可对肝细胞中的细胞色素P450氧化酶系统产生一定的抑制作用,并且有一定的药物依赖性,因此对于联合该药物治疗小儿UGIB是否会增加药物毒性,是临床关注的重点^[18-19]。在一项应用西咪替丁治疗小儿疾病的研究中^[20],研究结果显示单独应用西咪替丁治疗的患儿,不良反应发生率达到了23.7%,该研究指出西咪替丁单独应用有较高的风险。但在本次研究中,2组患儿不良应对比,差异并无统计学意义,表明联合用药与单一采用奥曲肽的治疗安全性相当,这可能与用药周期较短有关,也可能与治疗疾病不同有关,但尚未能完全明确这一结果产生机制。

综上所述,甲氧咪呱联合奥曲肽治疗小儿UGIB,在有效改

善患儿消化道环境的基础上,提高止血效果,临床疗效显著,安全性有保障。但鉴于本次研究样本量较少,且目前尚缺少相关研究,故该结论仍需要大样本量研究证实。

参考文献

- [1] 伍小鱼,冯小丽,李凤,等.小儿上消化道出血发病趋势及病因分析[J].中国医药学报,2018,15(30):58-63.
- [2] 高国营.质子泵抑制剂联合生长抑素治疗肝硬化并上消化道出血的临床效果探究[J].罕少疾病杂志,2022,29(2):3.
- [3] 赵雄.氨甲环酸联合西咪替丁治疗上消化道出血患者的临床效果及血红蛋白水平观察[J].海峡药学,2020,32(9):138-139.
- [4] 张琳.临床护理路径建立对急性非静脉曲张性上消化道出血患者再出血及预后的影响[J].罕少疾病杂志,2022,29(2):2.
- [5] 中国医师协会急诊医师分会.急性上消化道出血急诊诊治专家共识[J].中国急救医学,2010,30(4):289-293.
- [6] Almadhi M A, Almutairdi A, Alruzug I M, et al. Upper gastrointestinal bleeding: Causes and patient outcomes[J]. Saudi Journal of Gastroenterology, 2020, 27(1): 7-11.
- [7] Elsebaey M A, Elashry H, Elbedewy T A, et al. Predictors of in-hospital mortality in a cohort of elderly Egyptian patients with acute upper gastrointestinal bleeding[J]. Medicine, 2018, 97(16): e0403.
- [8] 何祖蕙,郝理华,杨辉.奥曲肽与奥美拉唑联合治疗儿童急性上消化道出血的疗效及安全性分析[J].现代消化及介入诊疗,2019,24(6):656-658.
- [9] 席龙林.泮托拉唑联合奥曲肽治疗急性上消化道出血对患者炎症水平及止血效果的影响[J].基层医学论坛,2021,25(8):1068-1069.
- [10] 高立金.奥曲肽联合泮托拉唑治疗急性上消化道出血的效果观察[J].中外医学研究,2017,15(8):12-14.
- [11] 师耀美,付卿业.西咪替丁防治脑出血后应激性上消化道出血临床观察[J].首都食品与医药,2017,24(10):90-91.
- [12] 王爱华.立止血与西咪替丁联合治疗新生儿上消化道出血的临床价值评价[J].中国社区医师,2017,33(30):81,83.
- [13] 凌冰,王永康,刘加宁.MSCT与胶囊内镜对不明原因消化道出血的诊断价值研究[J].中国CT和MRI杂志,2020,18(12):3.
- [14] 李永梅.西咪替丁联合孟鲁司特钠治疗小儿过敏性紫癜疗效观察[J].儿科药学杂志,2019,25(3):30-33.
- [15] 王慧君,倪田楷,金瓯.西咪替丁佐治小儿过敏性紫癜的疗效[J].中国妇幼保健杂志,2019,30(11):1460-1463.
- [16] 秦豫培,刘鹏,郝良成,等.卡络磺钠联合西咪替丁治疗上消化道出血的疗效观察[J].现代药物与临床,2017,32(3):460-463.
- [17] 隋玉辉,丁洁.奥曲肽联合西咪替丁治疗肾综合征出血热并消化道出血的临床疗效分析[J].中国地方病防治杂志,2018,33(4):458,461.
- [18] 冯利,王汉珍.凝血酶联合西咪替丁治疗新生儿上消化道出血的效果及对凝血功能的影响[J].临床医学研究与实践,2020,5(1):104-106.
- [19] Jafarzadeh A, Nemati M, Khorramdelazad H, et al. Immunomodulatory properties of cimetidine: Its therapeutic potentials for treatment of immune-related diseases[J]. International Immunopharmacology, 2019, 70(1): 156-166.
- [20] 张琼,王昊.丹参注射液联合西咪替丁治疗小儿过敏性紫癜临床效果及对免疫功能的影响[J].现代中西医结合杂志,2019,28(20):2219-2221,2225.

(收稿日期: 2022-12-25)

(校对编辑: 韩敏求)