

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2016.11.002

论著 · 临床研究

生长抑素治疗新生儿术后消化道出血的 疗效及安全性研究

祁伯祥 朱磊 商磊 盛利平 胡宝莉 高坤

(徐州市儿童医院外科监护室, 江苏 徐州 221006)

[摘要] **目的** 观察生长抑素治疗新生儿术后消化道出血的临床疗效及安全性。**方法** 126 例先天性消化道畸形术后的新生儿进行前瞻性随机分组, 采用随机数字表分为对照组、治疗 A 组和治疗 B 组, 对照组予以术后常规止血等治疗, 治疗组在此基础上加用生长抑素, 治疗 A 组生长抑素给药方式采用静脉推注 0.25 mg 作为负荷量, 随后予以 0.25 mg/h 维持, 而 B 组予以每小时 3.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 持续静脉泵入。对 3 组患儿临床疗效及并发症等情况进行比较。**结果** 与对照组相比较, 治疗组患儿胃肠减压引流液隐血试验转阴时间明显缩短, 治疗后 24 h 血红蛋白下降值减低 ($P<0.05$), 而治疗 A 组和治疗 B 组相比较差异无统计学意义。与对照组相比, 治疗 A 组患儿治疗 1 h 后心率 (HR)、呼吸 (RR)、血压 (BP) 和动脉血氧饱和度 (SaO_2) 减低 ($P<0.05$), 余时间点观察指标无显著差异; 治疗 B 组各项监测指标均无明显差异。对照组患儿未见低血糖反应, 治疗 A 组低血糖发生率为 20%, 显著高于治疗 B 组 ($P<0.05$)。**结论** 生长抑素治疗新生儿术后消化道出血疗效显著, 且总体安全性良好, 以持续静脉给药方式不良反应为少。 [中国当代儿科杂志, 2016, 18 (11): 1065-1068]

[关键词] 生长抑素; 消化道出血; 新生儿

Clinical effect and safety of somatostatin in treatment of postoperative gastrointestinal bleeding in neonates

QI Bo-Xiang, ZHU Lei, SHANG Lei, SHENG Li-Ping, HU Bao-Li, GAO Kun. Department of Surgical Intensive Care Unit, Xuzhou Children's Hospital, Xuzhou, Jiangsu 221006, China (Email: xuzhoupicu@163.com)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect and safety of somatostatin in the treatment of postoperative gastrointestinal bleeding in neonates. **Methods** A prospective randomized study was performed, and 126 neonates who underwent surgery for congenital gastrointestinal anomalies were randomly divided into control group, treatment group A, and treatment group B. The neonates in the control group were given routine postoperative hemostasis, and those in the treatment groups were given somatostatin in addition to the treatment for the control group. The neonates in treatment group A were given intravenous injection of somatostatin 0.25 mg as the initial dose and 0.25 mg/h for maintenance, and those in treatment group B were given continuous intravenous pumping of somatostatin at a dose of 3.5 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$. The clinical outcome and complications were compared between the three groups. **Results** Compared with the control group, the treatment groups had significantly shortened clearance time in occult blood test for gastrointestinal decompression drainage and a significantly lower degree of the reduction in 24-hour hemoglobin ($P<0.05$), while there were no significant differences between treatment groups A and B. Compared with the control group, treatment group A had significant reductions in heart rate (HR), respiratory rate (RR), blood pressure (BP), and SaO_2 after one hour of treatment ($P<0.05$), but there were no significant differences at the other time points between the two groups ($P>0.05$). There were no significant differences in monitoring indices between the control group and treatment group B ($P>0.05$). No neonates in the control group experienced hypoglycemia reaction, and treatment group A had a significantly higher incidence rate of hypoglycemia (20%) than treatment group B ($P<0.05$). **Conclusions** Somatostatin has a marked clinical effect and good safety in the treatment of neonates with postoperative gastrointestinal bleeding, and the administration of somatostatin by continuous intravenous pumping leads to fewer side effects. [Chin J Contemp Pediatr, 2016, 18(11): 1065-1068]

Key words: Somatostatin; Gastrointestinal bleeding; Neonate

[收稿日期] 2016-05-31; [接受日期] 2016-07-26

[作者简介] 祁伯祥, 男, 博士, 副主任医师。

先天性畸形发生率约占新生儿的2%~7%，其中消化道畸形较常见，多数需要在新生儿期手术以挽救生命，提高生存率^[1]。由于应激反应、吻合口渗血等导致消化道出血是新生儿术后较为常见的并发症，因此积极寻找安全有效的止血药物具有重要的临床意义。生长抑素是人工合成的环状十四氨基酸肽，其与天然生长抑素在化学结构和作用机制上完全相同^[2]。诸多研究证实，生长抑素及其类似物治疗消化道出血临床疗效较好，然而既往研究多集中于成人及较大的儿童，在新生儿中的应用研究罕见报道。目前生长抑素说明书的给药方式为静脉推注0.25 mg作为负荷量，随后予以0.25 mg/h速度持续静脉滴注，然而在临床工作中发现按照此给药方式治疗的患儿有低血糖等并发症的出现，且由于新生儿体表面积明显小于成人，且器官功能发育尚不成熟，对药物毒副作用更敏感，因此需要个体化给药方式。有研究发现早产儿采用每小时3.5 μg/kg持续静脉泵入生长抑素的给药方式治疗乳糜胸，临床疗效显著^[3]。这种给药方式是否能够减少低血糖等并发症尚不清楚。因此，本研究通过比较生长抑素不同静脉给药方式的疗效及安全性，为临床应用生长抑素提供试验依据和用药经验。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2014年3月至2016年3月收治于徐州市儿童医院外科ICU的先天性消化道畸形术后合并消化道出血的126名足月新生儿为研究对象，其中男性75例，女性51例。原发病包括：先天性巨结肠（63例）、先天性肠闭锁（46例）、先天性十二指肠隔膜（17例）。

术后消化道出血的诊断标准：①胃肠减压可见血性液体或引流液隐血试验阳性；②便血或粪便隐血试验阳性。

排除标准：①术前血红蛋白小于90 g/L；②术中出血量大于25 mL；③合并有其它系统疾病或消化道多发畸形；④足月小样儿。

入组患儿采用随机数字表法随机分为对照组

（ $n=36$ ）及治疗A组（ $n=45$ ）、治疗B组（ $n=45$ ）。3组患儿体重、日龄、性别比例等差异无统计学意义。本研究获得医院医学伦理委员会批准和家长书面知情同意。

1.2 治疗方法

对照组常规予以镇痛镇静，禁食，胃肠减压，止血（止血敏+止血芳酸、血凝酶），西咪替丁抑制胃酸，补液，抗感染等综合治疗。治疗组在此基础上加用生长抑素（扬子江药业集团有限公司生产，国药准字：H20066708）。其中治疗A组的患儿先静脉推注0.25 mg作为负荷量，随后予以0.25 mg/h速度持续静脉滴注给药^[4]，治疗B组的患儿予以每小时3.5 μg/kg持续静脉泵入^[3]，均连用3 d。

1.3 观察指标

在术后生长抑素治疗前及治疗24 h后行血常规检查，记录3组患儿血红蛋白下降情况；每4 h抽取胃肠减压引流液行隐血试验检查，比较隐血试验转阴时间，判断临床疗效。选择治疗后1 h、24 h、72 h及5 d为时间监测点，比较3组患儿心率（HR）、呼吸（RR）、血压（BP）、血氧饱和度（ SaO_2 ）及凝血功能、肝功能的变化情况。微量血糖仪检测患儿末梢血血糖，在开始治疗后每6 h监测1次血糖，至治疗后72 h，比较3组患儿低血糖的发生情况。

1.4 统计学方法

采用SPSS 21.0统计软件进行统计学处理，资料用均数±标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）或率（%）表示，组间比较采用方差分析或 χ^2 检验， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效的比较

与对照组相比较，治疗组患儿胃肠减压引流液隐血试验转阴时间明显缩短，生长抑素治疗后24 h血红蛋白下降值减低，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；治疗A组和治疗B组之间上述指标无显著差异（ $P > 0.05$ ），见表1。

表 1 3 组患儿临床疗效的比较 ($\bar{x} \pm s$)

分组	例数	隐血试验转阴时间 24 h (h)	血红蛋白下降值 (g/L)
对照组	36	36 ± 8	22 ± 7
治疗 A 组	45	23 ± 6 ^a	15 ± 4 ^a
治疗 B 组	45	28 ± 8 ^a	13 ± 3 ^a
<i>F</i> 值		8.346	8.652
<i>P</i> 值		0.002	0.001

注: a 示与对照组比较, $P < 0.05$ 。

2.2 3 组患儿 HR、RR、SBP 及 SaO₂ 变化情况

与对照组相比较, 治疗 B 组患儿各个时间点 HR、RR、BP、SaPO₂ 均无显著差异 ($P > 0.05$); 治疗 A 组患儿治疗 1 h 后 HR、RR、BP 和 SaO₂ 均低于对照组和治疗 B 组 ($P < 0.05$), 余时间点 3 组观察指标差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 3 组患儿 HR、RR、SBP 及 SaPO₂ 变化情况 ($\bar{x} \pm s$)

分组	例数	HR(次/min)	RR(次/min)	SBP(mm Hg)	SaO ₂ (%)
治疗后 1 h					
对照组	36	151 ± 9	47.3 ± 2.5	70.8 ± 5.6	95.9 ± 1.4
治疗 A 组	45	135 ± 9 ^a	41.2 ± 2.6 ^a	63.8 ± 4.1 ^a	93.0 ± 1.5 ^a
治疗 B 组	45	147 ± 13 ^b	46.6 ± 5.2 ^b	69.1 ± 5.9 ^b	95.4 ± 1.6 ^b
<i>F</i> 值		6.928	18.101	5.784	13.049
<i>P</i> 值		0.003	<0.001	0.007	<0.001
治疗后 24 h					
对照组	36	141 ± 8	42.9 ± 3.8	68.0 ± 2.8	96.2 ± 1.5
治疗 A 组	45	137 ± 10	40.7 ± 2.1	67.2 ± 2.8	95.9 ± 1.7
治疗 B 组	45	140 ± 9 ^a	40.9 ± 2.0	66.5 ± 3.3	96.5 ± 1.5
<i>F</i> 值		0.393	2.443	0.764	0.426
<i>P</i> 值		0.678	0.102	0.474	0.657
治疗后 72 h					
对照组	36	138 ± 9	41.6 ± 4.1	69.1 ± 3.4	96.3 ± 1.4
治疗 A 组	45	135 ± 9	39.9 ± 2.7	68.4 ± 2.6	95.8 ± 1.9
治疗 B 组	45	137 ± 11	40.1 ± 2.4	68.7 ± 1.9	96.4 ± 1.4
<i>F</i> 值		0.278	1.027	0.187	0.473
<i>P</i> 值		0.759	0.369	0.831	0.627
治疗后 5 d					
对照组	36	137 ± 9	41.1 ± 3.8	69.5 ± 3.3	96.2 ± 1.5
治疗 A 组	45	134 ± 9	40.1 ± 2.6	68.8 ± 2.8	96.0 ± 1.7
治疗 B 组	45	136 ± 9	39.8 ± 2.4	69.0 ± 2.2	96.6 ± 1.5
<i>F</i> 值		0.263	0.590	0.224	0.455
<i>P</i> 值		0.770	0.560	0.800	0.638

注: a 示与对照组比较, $P < 0.05$; b 示与治疗 A 组比较, $P < 0.05$ 。

2.3 3 组患儿凝血功能及肝功能的变化

3 组患儿凝血功能及肝功能在治疗后各时间点均无显著差异 ($P > 0.05$)。

2.4 3 组患儿低血糖发生率

对照组患儿无低血糖情况发生, 治疗 A 组低血糖发生率为 20%, 明显高于治疗 B 组的 4%, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 5.075$, $P = 0.024$)。

3 讨论

消化道畸形是新生儿期较常见的先天畸形, 常需要手术治疗, 而术后消化道出血是常见的并发症。新生儿由于器官功能发育尚不成熟, 对药物的毒副作用较成人更敏感, 因此选择安全有效的止血药物成为治疗过程中关注的焦点。生长抑

素是一种抑制生长激素释放的肽,临床上主要应用于消化道出血、胰腺炎、乳糜胸等疾病的治疗中,临床疗效显著^[5-7]。由于新生儿药物代谢动力学的特殊性,生长抑素能否有效抑制新生儿术后消化道出血及其安全性如何是急需解决的问题。本研究发现,在常规止血治疗基础上加用生长抑素能有效减少消化道出血,临床疗效显著。其作用机制为:①生长抑素可抑制胃泌素和胃酸及胃蛋白酶的分泌,减少胰腺的内分泌和外分泌,减少肠腔内液体滞留,减轻肠管扩张^[8]。②生长抑素能选择性收缩内脏小血管和毛细血管,抑制胰高血糖素的分泌,拮抗高血糖素对内脏血管的扩张作用,从而减少门静脉和侧枝循环血流量,同时可抑制胃酸分泌,改善胃黏膜的血供,促进黏膜修复^[2]。③抑制胃酸分泌,促使食管下部括约肌张力增强,避免胃部酸性物质回流,有效保护食管^[9]。④促进血块缩紧与血小板凝聚^[10]。此外本研究亦发现生长抑素两种不同给药方式临床疗效无显著差异。

生长抑素治疗新生儿术后消化道出血疗效显著,但关于其安全性的临床研究较少。有研究提示静脉注射生长抑素会引起低血糖反应^[11],长期使用还会导致患儿出现胆结石^[12]。本研究采用2种不同给药方式治疗新生儿术后消化道出血,治疗A组按照说明书予以静脉推注0.25 mg作为负荷量,随后予以0.25 mg/h速度持续静脉滴注给药。治疗B组给药方式为每小时3.5 μg/kg持续静脉泵入,均连用3 d,发现治疗A组给药方式会引起患儿心率、呼吸、血压及血氧饱和度一过性降低,肝功能及凝血功能无明显变化,治疗B组给药方式对患儿生命体征及凝血功能、肝功能无显著影响。生长抑素药物说明书提示在治疗期间有导致血糖水平短暂下降可能。生长抑素影响血糖的机制复杂,可通过抑制生长激素、胰岛素和胰升糖素的分泌影响血糖^[13],可通过抑制葡萄糖、三酰甘油和电解质的吸收,促使血糖向组织内转运,具有可能的拮抗胰岛素抵抗作用而降低血糖水平^[14]。本研究发现应用生长抑素治疗新生儿术后消化道出血可诱发低血糖反应,风险高低与给药方式有关,治疗B组患儿低血糖发生率明显减低。

综上分析,本研究认为生长抑素治疗新生儿

术后消化道出血的临床疗效显著,且总体安全性较好。治疗B组给药方式(每小时3.5 μg/kg持续静脉维持)临床疗效与治疗A组相当,但副反应更小,更安全。

[参 考 文 献]

- [1] 郑珊.实用新生儿外科学[M].北京:人民卫生出版社,2013:12-15.
- [2] 吴琼,祝益民.生长抑素及其类似物在脓毒症患儿中的应用[J].国际儿科学杂志,2015,42(1):51-54.
- [3] Clarke SA, Lakhoo K, Sherwood W. Somatostatin for intractable postoperative chylothorax in a premature infant[J]. *Pediatr Surg Int*, 2005, 21(5): 390-391.
- [4] Chitapanarux T, Ritdamrongthum P, Leerapun A, et al. Three-day versus five-day somatostatin infusion combination with endoscopic variceal ligation in the prevention of early rebleeding following acute variceal hemorrhage: A randomized controlled trial[J]. *Hepatol Res*, 2015, 45(13): 1276-1282.
- [5] Seo YS, Park SY, Kim MY, et al. Lack of difference among terlipressin, somatostatin, and octreotide in the control of acute gastroesophageal variceal hemorrhage[J]. *Hepatology*, 2014, 60(3): 954-963.
- [6] Qin X, Lei WS, Xing ZX, et al. Prophylactic effect of somatostatin in preventing Post-ERCP pancreatitis: an updated meta-analysis[J]. *Saudi J Gastroenterol*, 2015, 21(6): 372-378.
- [7] Choo YM, Lim CT. Treatment of congenital chylothorax with octreotide in a hydropic preterm infant[J]. *Paediatr Int Child Health*, 2013, 33(2): 116-119.
- [8] 王剑锋,刘国庆,唐华健,等.生长抑素在小儿重症急腹症术后的应用[J].广东医学,2015,36(2):299-300.
- [9] 潘桂萍,赵芳.微量泵持续静脉注射生长抑素治疗消化道出血的疗效及安全性研究[J].临床合理用药,2015,8(3C):42-43.
- [10] 伏爱国,郝波,任清华,等.奥曲肽辅助治疗肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血疗效分析[J].中华实用诊断与治疗杂志,2009,23(1):71-72.
- [11] 徐华,陈易,金颖,等.生长抑素及其类似物奥曲肽治疗急性胰腺炎时诱发的低血糖[J].中华胰腺病杂志,2014,14(2):117-119.
- [12] Radetti G, Gentili L, Paganini C, et al. Cholelithiasis in a newborn following treatment with the somatostatin analogue octreotide[J]. *Eur J Pediatr*, 2000, 159(7): 550.
- [13] 马莉敏,夏芳珍,朱惠,等.2型糖尿病患者口服糖耐量试验胰升糖素和生长抑素水平的变化[J].中华内分泌代谢杂志,2011,27(9):749-751.
- [14] Chancelón B, Martínez-Fuentes AJ, Gracia-Navarro F. Role of SST, CORT and ghrelin and its receptors at the endocrine pancreas[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2012, 3: 114.

(本文编辑:王庆红)