

· 临床研究报道 ·

善得定治疗新生儿上消化道大出血 的临床研究(附6例报告)

林新祝, 黄仲玲

(漳州市医院儿科, 福建 漳州 363000)

[摘要] 目的 探讨善得定治疗新生儿上消化道大出血的疗效及预后。方法 对6例常规治疗无效的新生儿上消化道大出血者予以善得定治疗, 并进行随访。结果 6例患儿除例5在用药后48 h止血, 停药1 d后复发, 恢复用药后40 h止血外, 其余病例均在48 h内止血, 有效率达100%, 且均治愈出院。治疗期间未发现不良反应, 随访1.5~3年, 其身高、体重、智力发育、甲状腺功能、骨龄均在正常范围。结论 善得定用于治疗新生儿上消化道大出血止血效果显著, 且较为安全, 未见有近期或远期副作用。

[关键词] 善得定; 上消化道大出血; 新生儿

[中图分类号] R722 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1008-8830(2003)04-0366-02

善得定(Sandostatin SS)是1982年由瑞士Sandoz药厂合成的长效生长激素释放抑制素, 有8个氨基酸, 具有与生长抑素相似的功能, 经皮下注射半衰期约2 h而药效可维持6~12 h, 它能选择性收缩内脏血管, 抑制生长激素和胃肠胰内分泌激素的病理性分泌过多, 故已广泛应用于临床, 尤其是外科急症领域, 并取得了显著疗效。但其用于新生儿上消化道大出血的治疗, 目前国内尚未见报道。现将我科应用善得定治疗新生儿上消化道大出血6例的效

果及其预后报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1998年3月至2000年11月收治63例新生儿上消化道出血患儿, 其中6例应用善得定止血。一般资料见表1。

表1 6例新生儿上消化道大出血的一般资料

| 病例 | 性别 | 孕周 | 日龄(d) | 出生体重(g) | 诊断 |
|----|----|----|-------|---------|--------------------------|
| 1 | 男 | 40 | 3 | 3 500 | 新生儿自然出血症并上消化道大出血 |
| 2 | 男 | 38 | 2 | 3 400 | 新生儿重度窒息并应激性上消化道大出血 |
| 3 | 男 | 39 | 1 | 3 700 | 新生儿吸入性肺炎并应激性上消化道大出血 |
| 4 | 女 | 33 | 2 | 2 100 | 新生儿重度硬肿症并DIC、上消化道大出血 |
| 5 | 女 | 40 | 2 | 1 800 | 新生儿自然出血症并上消化道大出血, 足月小样儿 |
| 6 | 女 | 30 | 1 | 1 350 | 新生儿轻度窒息并应激性上消化道大出血, 双胎之大 |

1.2 方法

1.2.1 用药指征及方法 在积极治疗原发病的基础上, 如给氧、保温、抗感染、应用多巴胺等, 并补充维生素K₁、应用洗胃灌注去甲肾上腺素、凝血酶等局部止血, 静脉注射洛赛克抑酸和立止血、止血敏、抗血纤溶芳酸止血, 必要时输鲜血等综合治疗2 d

后, 出血未见减少或恶化者为应用善得定指征。

善得定16.6~33.3 μg/次(每次5~10 μg/kg) + 10%葡萄糖5 ml缓慢静脉注射, 每8小时1次, 每日3次, 至出血完全停止。治疗期间用美国强生公司生产的ONE TOUCH血糖仪密切监测血糖值。

1.2.2 疗效判定及随访 用善得定后48 h止血者

[收稿日期] 2002-07-07; [修回日期] 2002-11-04

[作者简介] 林新祝(1964-), 男, 大学, 副主任医师。主攻方向: 新生儿急救。

为显效,48~96 h止血者为有效,96 h未止血或恶化为无效。随访1年以上,进行身高、体重测定,检查骨龄,用Gesell法进行智力测试,用化学发光免疫法测甲状腺功能,正常值:游离T₃(FT₃)3.5~6.5 pmol/L,游离T₄(FT₄)11.5~22.7 pmol/L,促甲状腺激素(TSH)0.35~5.5 μIU/ml。

2 结果

2.1 临床出血情况和应用善得定的疗效

6例患儿在生后1~2 d内开始出血,出血总量在35~110 ml不等,均占全身有效循环血量的30%以上;血红蛋白(Hb)低值在50~94 g/L之间;血小板(PLT)76~186 ×10⁹/L;纤维蛋白原(Fib)1.4~2.8 g/L;白陶土部分凝血活酶时间(KPTT)31~45 s。SS均在常规治疗2~3 d无效后应用,剂量为16.6~33.3 μg/次,每8小时1次,每日3次,除例5在用药48 h后止血,停药1 d后复发,恢复用药40 h止血外,其余5例止血时间均在用药后31~46 h之间,有效率达100%。见表2。

表2 6例患儿的临床资料和应用善得定后的止血时间

| 病例 | 开始出血时间 | 出血总量 (ml) | Hb 低值 (g/L) | PLT (×10 ⁹ /L) | Fib (g/L) | KPTT (s) | SS 开始应用时间 | SS 用量 (μg/次) | 应用 SS 后止血时间 (h) |
|----|--------|-----------|-------------|---------------------------|-----------|----------|-----------|--------------|-----------------------------|
| 1 | 生后第2天 | 100 | 67 | 150 | 2.4 | 36 | 生后第5天 | 33.3 | 31 |
| 2 | 生后第1天 | 85 | 82 | 110 | 2.2 | 32 | 生后第4天 | 33.3 | 36 |
| 3 | 生后第1天 | 95 | 79 | 186 | 2.3 | 31 | 生后第3天 | 33.3 | 32 |
| 4 | 生后第2天 | 100 | 57 | 76 | 1.4 | 45 | 生后第4天 | 33.3 | 46 |
| 5 | 生后第1天 | 110 | 50 | 96 | 2.8 | 36 | 生后第4天 | 16.6 | 48 h后止血停药1 d后复发,恢复应用后40 h止血 |
| 6 | 生后第1天 | 35 | 94 | 120 | 2.5 | 33 | 生后第3天 | 16.6 | 42 |

2.2 转归及随访情况

6例患儿全部治愈出院,应用善得定有效率达100%。治疗期间监测血糖值均在正常范围。6例

患儿随访时间、身高、体重、骨龄、智力测试、甲状腺功能情况见表3。

表3 6例患儿随访结果

| 病例 | 性别 | 随访时间(年) | 身高(cm) | 体重(kg) | 腕部骨化中心(个) | IQ(分) | FT ₃ (pmol/L) | FT ₄ (pmol/L) | TSH(μIU/ml) |
|----|----|---------|--------|--------|-----------|-------|--------------------------|--------------------------|-------------|
| 例1 | 男 | 3 | 91.7 | 13.1 | 4 | 89 | 3.82 | 17.71 | 5.0 |
| 例2 | 男 | 3 | 93.1 | 13.4 | 4 | 84 | 5.69 | 15.60 | 4.7 |
| 例3 | 男 | 3 | 92.5 | 12.7 | 4 | 91 | 4.10 | 18.75 | 2.2 |
| 例4 | 女 | 2.5 | 88.6 | 11.8 | 4 | 86 | 4.61 | 16.04 | 3.1 |
| 例5 | 女 | 2 | 84.3 | 11.2 | 4 | 88 | 5.74 | 19.10 | 4.9 |
| 例6 | 女 | 1.5 | 75.8 | 9.8 | 3 | 82 | 5.52 | 17.51 | 4.6 |

3 讨论

新生儿上消化道大出血(指出血总量超过血容量的30%),病情凶险,病死率高。因此,在积极治疗原发病的基础上,尽快止血成为挽救患儿生命的关键。本文6例患儿在常规治疗无效的情况下,加用善得定治疗后除例5在48 h止血,停药1 d后复发,恢复用药后40 h止血外,其余病例均在48 h内止血,有效率达100%,且均治愈出院,获得了较好的疗效。

善得定是人工合成的八肽长效生长激素释放抑制激素,具有广泛的生物活性。其用于上消化道大出血的止血机制为:对内脏血管具有选择性收缩作用,可明显减少内脏血流量;抑制具有血管活性作用的胃肠肽,如胰高血糖素、血管活性肽、降钙素、基因相关肽、P物质和一氧化氮等,间接使内脏血管收缩,肝、胃肠道血流量减少^[1];抑制胃酸和胃蛋白酶分泌,抑制基础和刺激后胃泌素分泌,延缓胃排空时间,刺激粘液产生而起到保护胃粘膜的目的;

(下转第370页)

2.4 DNA 琼脂糖凝胶电泳

DNA 琼脂糖凝胶电泳结果显示 DFO + Ara-C 作用于 HL-60 细胞 6 h, 即有 DNA 梯带出现。48 h 时呈弥散图像。见表 2。

表2 DFO + Ara-C 作用于 HL-60 细胞 DNA 电泳结果

| 药物 | 作用时间(h) | | | |
|-------------|---------|----|----|----|
| | 6 | 12 | 24 | 48 |
| DFO | - | - | ± | + |
| DFO + Ara-C | + | ++ | S | S |
| Ara-C | ± | ++ | S | S |

注:DFO 10 μmol/L, Ara-C 10 μg/ml。- :无梯带; ±, +, ++ :表示梯带程度; S:表示弥散

3 讨论

白血病是儿童发病率最高的恶性肿瘤性疾病, 亦是 5 岁以上儿童主要死亡原因之一^[3], 化疗是其主要的治疗方法。近年来, 由于化疗方案不断优化, 干细胞移植治疗白血病的成功应用及全身支持治疗的加强, 使小儿白血病的预后有了极大改善。但仍有部分患儿尤其是急性髓性白血病患者不能达到完全缓解或缓解后复发, 因而探讨诱导白血病细胞凋亡和影响白血病细胞凋亡的相关因素及其机制, 对优化白血病治疗的具体措施, 提高白血病患者长期无病生存率具有重要意义。

我们已有的研究表明铁螯合剂可诱导肿瘤细胞凋亡^[4]。Sarti^[5]等研究发现 Ara-C 可降低 AML 细胞内非血红蛋白结合铁且随转铁蛋白受体表达的上调细胞内铁恢复。表明转铁蛋白受体的上调是为适

应 Ara-C 干扰细胞铁代谢影响细胞生长的需求。铁剥夺可抑制肿瘤细胞生长, 诱导其凋亡; 化疗药物通过诱导肿瘤细胞凋亡而发挥抗肿瘤作用^[6]。基于这些发现, 我们观察是否这两种药物共同作用于 HL-60 细胞可导致一相加效应。本研究显示较低浓度的 DFO 与较低浓度的 Ara-C, 比单用 Ara-C 凋亡率高, 表明整合铁剂与化疗药物诱导 HL-60 细胞凋亡有协同作用。

联用铁螯合剂治疗肿瘤已开始试用于临床。我们的研究结果初步提示联用铁螯合剂与化疗药物作为白血病的治疗方法, 可能减少化疗药物的用量, 减轻其毒副作用。

[参 考 文 献]

- [1] Riaz U-Haq, Wereley JP, Chitambar CR. Induction of apoptosis by iron deprivation in human leukemic CCRF-CEM cells [J]. Exp Hemetol, 1995, 23(5): 428 - 432.
- [2] Kicic A, Chua AC. G, Baker E. Effect of iron chelators on proliferation and iron uptake in hepatoma cells [J]. Cancer, 2001, 92(12): 3093 - 3110.
- [3] Hamre MR, Williams J, Chuba P, et al. Early deaths in childhood cancer [J]. Med Pediatr Oncol, 2000, 34(5): 343 - 347.
- [4] 刘玉峰, 曾利, 伍学强, 等. 去铁胺诱导 HL-60 细胞凋亡及对 C-myc 基因表达的影响 [J]. 实用儿科临床杂志, 2001, 16(6): 395 - 396.
- [5] Sarti P, Gnobbli PD, Agostino I, et al. Liposomal targeting of leukemia HL-60 cells induced by transferrin receptor endocytosis [J]. Biotechnol Appl Biochem, 1996, 24(Pt3): 269 - 276.
- [6] Liu T, Raetz E, Moos PJ, et al. Diversity of the apoptotic response to chemotherapy in childhood leukemia [J]. Leukemia, 2002, 16(2): 223 - 232.

(本文编辑: 吉耕中)

(上接第 367 页)

促进血小板的凝集血块收缩, 阻止出血部位血凝块的液化, 促进溃疡和胃粘膜糜烂等病变的愈合^[2]。因此, 善得定用于治疗上消化道大出血具有其它止血剂、胃粘膜保护剂、抑酸剂无法比拟的优点, 因而止血效果显著。但用于新生儿目前国内未见报道, 不少学者担心善得定除上述止血机制外, 尚可抑制生长激素(GH)和促甲状腺激素(TSH)的分泌^[3], 对患儿的生长发育不利, 还可抑制胰岛素的分泌造成高血糖, 但本文 6 例患儿应用善得定后, 当时未发现恶心、腹胀、呕吐、腹泻等副作用, 监测血糖均正常。且随访 1.5~3 年, 其身高、体重、骨龄、智力发育、甲状腺功能均在正常范围。说明善得定用

于治疗新生儿上消化道大出血安全有效, 由于其价格昂贵, 不宜作为常规用药, 但在常规治疗无效的情况下应及时应用, 以抢救患儿生命。

[参 考 文 献]

- [1] 姚育红, 石巍. 善得定治疗难治性上消化道大出血 67 例 [J]. 衡阳医学院学报, 2000, 28(1): 65 - 69.
- [2] 严华, 诸志祚, 汪敏, 等. 善得定治疗急性重症上消化道大出血 6 例 [J]. 中国急救医学, 1994, 14(2): 32 - 33.
- [3] 李焯焯. 新生儿胃肠道生长抑素的探讨[综述] [J]. 国外医学儿科学分册, 1995, 22(1): 24 - 27.

(本文编辑: 吉耕中)