维普资讯 http://www.cqvip.com

门脉高压药物治疗的进展

第二医院内科 李孝生综述 徐葆元审校

门脉高压食管静脉曲张出血死亡率极高，尤其是酒精性肝硬化伴肝功能不全所致者，死亡率可高达80%[1]。以往认为外科门-体分流术可以预防和治疗出血，但经许多临床研究表明其效果并不理想，既不能改善患者生存质量，也不能降低死亡率。自从发现血管活性药物能持续降低门脉压力，利用药物治疗之途径异军崛起，并取得了可喜的成就。本文就近年来关于药物降低门脉高压的血流动力学及治疗门脉高压并发症的疗效等问题作一介绍。

药物治疗门脉高压的机理[2~4]：

在正常情况下，门静脉供应肝脏全部血流量的75%，肝动脉提供25%。肝硬化时，由于纤维组织增生和再生结节压迫肝静脉小支，门静脉血流发生障碍，导致门脉高压；随着病情加重，肝动脉血通过肝窦也有困难，肝内动静脉交通支开放，大量肝动脉血分流入门静脉，肝动脉压力向门静脉传递，使门脉压进一步增高。另外，大量肝内外动静脉侧枝循环的开放，心血管系统处于病理性高动力学状态，心排血量增加，血容量比正常增加约30%。由此可见，肝硬化基本的血流动力学异常为肝内门脉血管阻力增高，导致门脉压力升高，但并不引起肠系膜动脉阻力增加和门静脉血流量减少。相反，门脉高压时内脏小动脉阻力降低，门静脉血流量增多。理论上应用血管活性药物使肠系膜动脉收缩，门静脉血流量减少，可降低门脉血管阻力。这是所有药物治疗门脉高压的主要机理。但药物降低门脉血管阻力也存在问题：(1)继发于肝组织结构改变的肝内血管阻力可能比较恒定，不易使其降低；(2)门-体侧枝血管可能已达最大直径，其平滑肌对于血管扩张剂的刺激一般无反应，因而门-体侧枝血管阻力也难以降低。故药物治疗门脉高压的目的与其说在于降低门脉压力本身，倒不如说在于控制门脉高压的并发症，特别是静脉曲张出血。

一、后叶加压素[5~7]：

血流动力学研究：后叶加压素属多肽类激素。Davis等通过测定脾内压，证明后叶加压素有降低肝硬化门脉压的作用。后叶加压素对皮肤、肠道、骨骼肌血管有强烈的收缩作用，对肾脏、脑部和冠状血管作用较弱。近年来大量实验研究表明后叶加压素主要使肠系膜动脉和肝动脉强烈收缩，减少门静脉血流量和肝血流量，使门脉压力降低。但后叶加压素对动脉壁肌肉的收缩作用是全身性的。当后叶加压素滴速>10mū/kg/min；全身性作用更加明显，而门脉压不再降低；使心输出量减少和心率减慢。

对肝脏代谢的影响：Barbare等[5]研究后叶加压素、后叶提取液(PPE)及生长抑素对19例肝硬化门脉高压病人的代谢影响，从肝静脉导管持续滴注靛氰绿(ICG)，测定滴注前后外周血和肝静脉血ICG浓度。结果发现PPE可减少肝廓清率($P<0.05$)和代谢活力，但肝血流量不变；后叶加压素和生长抑素则使肝廓清率、代谢活力及肝血流量均减少。后叶加压素使肝脏代谢活力降低的机理可能是使肝血流重新分布，增加从肝内绕过肝细胞的血液分流；此外，功能性血流量减少或后叶加压素可能直接损害肝细胞，也使

维普资讯 http://www.cqvip.com

肝细胞本身的代谢功能减退。

临床应用：静注后叶加压素是治疗食管静脉曲张破裂出血的首选方法。一般先静注10U，然后在5%葡萄糖液200ml中加20U，在20min内静脉滴入(16mu/kg/min)。近年也用小剂量后叶加压素(0.1～0.3U/ml/min或1.6～5mu/kg/min)持续静滴12～24h，然后减半量维持8～12h。各家报告后叶加压素的止血率差异甚大，自13%～90%不等，多数在50%～75%之间。但后叶加压素作用时间较短，停药后再出血率达50%以上，并且不能使总死亡率降低。

后叶加压素静滴的主要副反应在胃肠道与心脏。由于它对于平滑肌的直接兴奋作用，使胃肠道运动亢进，伴有腹绞痛，偶有腹泻；肝动脉的强烈收缩，还可导致肝血流量减少，使肝细胞发生缺血坏死，诱发肝性脑病。它对心脏的不良反应包括冠状动脉收缩、诱发左心室缺血、心力衰竭与异位搏动，其中任何一种均可致命。

为了减轻后叶加压素对心脏的不良作用，已生产5种分子结构不同的制剂：苯丙氨酸-赖氨酸加压素、精氨酸加压素、赖氨酸加压素、垂体后叶提取物(PPE)和三甘氨酰-赖氨酸加压素(glypressin)、但上述药物的临床应用尚缺乏严格的对照研究。glypressin不影响心脏和凝血因子、止血效果明显优于后叶加压素。据Freeman等[6]报道glypressin对食管静脉曲张出血的止血率为70%，而后叶加压素仅9%，两者有显著差异。

Gimson等[7]报道用后叶加压素(0.4u/min)和后叶加压素＋硝基甘油(分别为0.4u/min＋40～400ug/min)进行对照试验，发现联合用药的止血率比单用后叶加压素更明显，分别为68%和44%，并发症更少。

二、心得安[8,9~13]：

血流动力学研究：1980年Lebrec等[8]首先报道心得安可显著降低代偿性肝硬化肝静脉压力梯度，当心率减少25%时，可使心排血量和内脏血流量减少，门脉压力降低30%左右。后来valla等[9]直接穿刺门静脉测压，发现心得安对肝硬化肝静脉压力梯度的改变与门脉压力的降低并不平行，前者平均下降5.3mmHg，后者平均下降2.3mmHg，提示此药后肝内血循环发生改变，增加门脉血管阻力。其他学者还发现心得安不能使失代偿性肝硬化门脉压力下降。原因是β_1和β_2受体阻断剂心得安降低门脉压力的作用不仅在于减少心排血量（阻断β_1受体），还可使α-肾上腺素能兴奋性相对增高(阻断B_2受体)，使肠系膜血管收缩和内脏血流量减少。失代偿性肝硬化时α-肾上腺素能兴奋性已很高，故不易显示门脉降压效应。不过，心得安控制食管静脉曲张出血的作用是否以降低门脉压力为前提，尚难肯定。因为当门脉压>12mmHg时，流经食管的血流量增多与出血的关系比门脉压力更为密切。因此，心得安的使用问题还有待进一步研究。

临床应用：心得安预防静脉曲张再出血的对照研究首先由Lebrec等[8,10]报道，在74例肝硬化的研究中，发现治疗组（20～180mg，Bid）2年再出血率为15.8%，安慰剂组为63.9%，死亡率心得安组为79%，安慰剂组为22.2%，两组有明显差异。继后，Burroughs[11]在48例进展期肝硬化患者的随机对照研究中，随访21个月，再出血率心得安组(80～800mg，Bid)为46%，安慰剂组为50%，两组无显著差异。其疗效不佳的原因可能与患者病情较重有关。近期Villeneuve等[12]报道79例肝硬化的单盲对照研究，发现心得安组与安慰剂组1年与2年的再出血率分别为69%与79%和75%与87%；累计1年与2年的存活率前者为64%与54%，后者为70%与63%；再出血与死亡间隔平均分别为42±27天与56±36天。两者各种变量无统计学差异。作者认为心得安预防静脉曲张再出血是无效的。分析本文资料与Lebrec结果间的差别，在于前者Child C级病例较多和出血后稳定期太短。由此可见，心得安

维普资讯 http://www.cqvip.com

对不加选择的严重肝病预防再出血是无效的。

Westaby等[13]用心得安和美多心安(选择性β_1受体阻断剂)对肝硬化门脉高压进行对照研究，两组剂量相当，心率与心输出量均显著减少，门脉压降低心得安组比美多心安组更为明显(平均6.8mmHg对3.8mmHg)。但肝血流量心得安组估计下降20.4%，而美多心安组无变化，这可能与美多心安未阻断舒张内脏血管的B_2受体之故。在门脉侧枝循环开放的肝硬化患者，肝内门脉阻力降低可使入肝血流量增加，伴肝外分流血量减少。因此即使内脏血流量降低，但仍能维持有效肝血流量。心得安虽比美多心安降低门脉压显著，但肝血流量明显减少可导致肝功能损害。而美多心安则无此不良作用，特别是对肝功能严重受损的肝硬化患者更为有利。

副作用：长期服用心得安使肝血流量减少，肝脏清除内毒素的能力降低，诱发肝性脑病；长期服用者突然停药可出现"β-阻滞剂撤药综合症"，心脏病患者可发生心律紊乱、心衰或猝死；心得安还可导致内毒素性休克、低血糖症及肝脏对药物（包括心得安本身）的清除能力降低。

三、生长抑素[14~19]：

生长抑素是一种多肽激素，也有血管收缩功能。Mattes等[14]首先提出生长抑素可通过减少内脏血流量而达到止血目的。Wahren等[15]报道生长抑素可减少内脏血流量30%，降低门脉压力约35%。Bosch等[16]研究生长抑素对肝硬化门脉高压血流动力学的改变，发现持续滴注生长抑素7.5μg/min，可使肝静脉楔嵌压降低17%、肝血流量降低17.5%，但对肝血管阻力、心排血量、周围血管阻力及全身血压均无改变。提示生长抑素可能直接作用于肠系膜血管平滑肌，选择性地作用于内脏血管的血流动力学，不影响全身血循环，可用于防治肝硬化食管静脉曲张破裂出血。

Kravetz等[17]比较生长抑素和后叶加压素治疗肝硬化食管静脉曲张出血的效果和并发症，静脉注射生长抑素50μg/次后，以250μg/h静脉滴注；后叶加压素按0.4u/min静滴，两药均静滴48h。结果前者止血率为87%，后者为74%，有显著差异。后叶加压素可有左心衰竭、腹痛、室性早搏等副反应，而生长抑素并发症极少。Jenkin等[18]和Tyden等[19]也报道生长抑素治疗肝硬化食管静脉曲张出血取得了较好的止血效果。因此，生长抑素治疗食管静脉曲张出血的效果令人鼓舞，值得进一步研究应用。

四、其他制剂：

（1）**硝酸酯类**[20~21]：动物实验和临床观察发现硝酸酯类药物可使体循环血管扩张，导致门脉压力降低。Blei等[20]报告给大鼠静滴硝酸异山梨醇，使动脉压降低27%，门脉压降低13%，而门静脉血流无改变。他们还发现口服硝酸甘油也有同样作用，并证明门脉压降低与动脉压下降有关[21]。Hallemans等报道肝硬化门脉高压患者舌下含化5mg硝酸异山梨醇后，肝静脉压力梯度降低21%，动脉压降低20%。上述资料表明，单用硝酸酯类药物有可能通过降低动脉压的血流动力学作用使门脉压力降低，值得在肝硬化门脉高压患者中试用。如果与后叶加压素同用，可以减轻前者对全身血流动力学的不利影响，对严重肝病患者将大有裨益。

（2）**哌唑嗪**(Prazosin)：为一种α-肾上腺素能阻滞剂。Mills等[22]报道肝硬化门脉高压患者口服哌唑嗪5mg Bid后，可使肝静脉压力梯度持续降低18%，而心排血量与心率不变。提示该药可能为选择性α-受体阻滞剂，故对心排血量和心率影响很小，但它对全身性动脉和静脉的扩张作用可减少内脏血流量。此外，还可能直接扩张门静脉系统血管，开放更多门脉系统的侧枝静脉，降低门脉压力。其确切疗效有待进一步研究证实。

维普资讯 http://www.cqvip.com

结 语

如上所述，药物治疗门脉高压的研究结果令人振奋，后叶加压素、心得安、生长抑素和硝酸酯类药物等均有持续降低门脉压力和预防再出血的作用。从理论上讲，用α-或β-肾上腺素能阻滞剂治疗肝硬化食管静脉曲张破裂出血，可能要比血管收缩药如后叶加压素更具有实际价值，因为前者减少肝脏有效血流量导致肝损害的可能性较小。但后叶加压素降低门脉血流量和门脉压力较大，对于急性出血的处理，仍不失为首选的药物。若与血管扩张剂联用，将使副作用减轻。生长抑素选择性地作用于肠系膜血循环，副作用较小，值得进一步研究。在急性出血期，后叶加压素滴注、食管气囊填塞与内窥镜硬化剂治疗为最常用的内科疗法。而有效地防止再出血[28]，就现有资料与经验而言，反复硬化剂治疗值得推荐。如硬化剂治疗失败则可借助于减压手术。至于心得安及其他药物预防静脉曲张出血的作用，尚有待进一步研究。

参 考 文 献

[1] Witzel L, et al. Lancet 1985; 1:773

[2] William G, et al. Ann Intern Med 1986; 105:93

3] Valla D, et al. Gastroenterology 1984; 86:1400

[4] Rector WG, et al. Clin Gastroenterol 1985; 14:139

[5] Barbare JC, et al. Hepatology 1984; 4:59

[6] Freeman JG, et al. Lancet 1982; 2:66

[7] Gimson AEJ, et al. J Hepatology 1985; 2:242

[8] Lebrec D, et al. Lancet 1980; 2:180

[9] Lebrec D, et al. N Engl J Med 1981; 305:1371

[10] Lebrec D, et al. Hepatology 1984; 4:365

[11] Burroughs AK, et al. N Engl J Med 1983; 309:1539

[12] Villeneuve JP, et al. Hepatology 1986; 6:1239

[13] Westaby D, et al. Gut 1984; 25:121

[14] Mattes P, et al. Horm Metab Res 1975; 7:508

[15] Wahren J, et al. J Clin Invest 1977; 59:299

[16] Bosch J, et al. Gastroenterology 1981; 80:518

[17] Kravetz D, et al. Hepatology 1984; 4:442

[18] Jenkins SA, et al. Br Med J 1985; 290:275

[19] Tyden G, et al. N Engl J Med 1978; 299:1466

[20] Blei AT, et al. Hepatology 1984; 4:1082

[21] Blei AT, et al. Hepatology 1985; 5:264

[22] Mills PR, et al. Gut 1984; 25:73.

[23] Conn HO, et al. Clin Gastroenterol 1985; 14:259