

# H2受体阻滞剂联合多潘立酮对肝硬化患者门脉血流的影响

达 炜, 陈金联, 朱金水, 陈尼维, 孙 群, 陈维雄

## ■背景资料

门静脉高压导致的食道静脉曲张破裂出血是肝硬化患者最危险的并发症之一。目前, 门静脉高压症患者除了行肝脏移植外, 尚没有其他方法去除已经形成的机械性梗阻因素。寻找能够有效降低门静脉高压的药物以及阐明其作用机制成为研究热点, 部分药物如H2受体阻滞剂等已经被动物实验所证明有效, 但缺乏更有力的临床研究依据。

达炜, 陈金联, 朱金水, 陈尼维, 孙群, 陈维雄, 上海交通大学附属第六人民医院消化内科 上海市 200233

通讯作者: 达炜, 200233, 上海市宜山路600号, 上海交通大学附属第六人民医院消化内科. daqdong@online.sh.cn

电话: 021-64369181-8969 传真: 021-64837019

收稿日期: 2006-11-04 接受日期: 2006-12-01

## Effect of H2-receptor blocker combined with domperidone on the blood flow of portal venous system in patients with liver cirrhosis

Wei Da, Jin-Lian Chen, Jin-Shui Zhu, Ni-Wei Chen, Sun Qun, Wei-Xiong Chen

Wei Da, Jin-Lian Chen, Jin-Shui Zhu, Ni-Wei Chen, Sun Qun, Wei-Xiong Chen, Department of Gastroenterology, the Affiliated Sixth People's Hospital of Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China

Correspondence to: Wei Da, Department of Gastroenterology, the Affiliated Sixth People's Hospital of Shanghai Jiao Tong University, 600 Yishan Road, Shanghai 200233, China. daqdong@online.sh.cn

Received: 2006-11-04 Accepted: 2006-12-01

## Abstract

**AIM:** To explore the effect of H2-receptor blocker combined with domperidone on the blood flow of portal venous system in patients with liver cirrhosis.

**METHODS:** A total of 60 patients with liver cirrhosis were randomly and averagely divided into group A, B, and C, treated with H2-receptor blocker, domperidone, and their combination, respectively. Twenty healthy subjects served as normal controls. Portal venous flow (PVF, mL/min), splenic venous flow (SVF, mL/min) and superior mesenteric venous flow (SMVF, mL/min) were determined using Doppler ultrasonography before and after treatment.

**RESULTS:** After treatment, PVF was significantly higher than that before treatment ( $850.23 \pm 140.78$  vs  $695.22 \pm 221.44$ ,  $P < 0.01$ ), while SVF and SMVF were lower (both  $P > 0.05$ ) in group

A. PVF was increased as compared with that before treatment in group B, but there was no significant difference ( $P > 0.05$ ). However, SVF and SMVF were markedly decreased as compared with those before treatment in group B (SVF:  $598.13 \pm 272.33$  vs  $816.40 \pm 279.61$ ,  $P < 0.05$ ; SMVF:  $504.23 \pm 188.54$  vs  $640.30 \pm 200.12$ ,  $P < 0.05$ ). PVF was remarkably higher than that before treatment ( $876.76 \pm 178.65$  vs  $705.34 \pm 200.15$ ,  $P < 0.05$ ), while SVF and SMVF were lower (SVF:  $605.33 \pm 252.86$  vs  $798.33 \pm 280.45$ ,  $P < 0.01$ ; SMVF:  $503.43 \pm 175.25$  vs  $650.19 \pm 190.62$ ,  $P < 0.01$ ) in group C.

**CONCLUSION:** H2-receptor blocker and domperidone can improve the blood flow of portal venous system, and their combination is more effective.

**Key Words:** Liver cirrhosis; Portal venous system; Blood flow; H2-receptor blocker; Domperidone; Doppler ultrasonography

Da W, Chen JL, Zhu JS, Chen NW, Sun Q, Chen WX. Effect of H2-receptor blocker combined with domperidone on the blood flow of portal venous system in patients with liver cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007;15(4):408-411

## 摘要

**目的:** 探讨H2受体阻滞剂联合多潘立酮对肝硬化患者门静脉系统血流量的影响。

**方法:** 以20名健康人作为正常对照, 60例肝硬化患者随机分成3组, 分别给予口服高舒达、口服多潘立酮以及联合用药, 治疗前后采用多普勒超声测定门静脉(PVF)、脾静脉(SVF)和肠系膜上静脉(SMVF)血流量(mL/min)。

**结果:** 治疗后, H2受体阻滞剂组的PVF显著高于治疗前( $850.23 \pm 140.78$  vs  $695.22 \pm 221.44$ ,  $P < 0.01$ ), SVF和SMVF低于治疗前, 但无显著差异。多潘立酮组PVF较治疗前有增高, 无显著差异, 而SVF和SMVF显著低于治疗前(SVF:  $598.13 \pm 272.33$  vs  $816.40 \pm 279.61$ ,  $P < 0.05$ ;

SMVF:  $504.23 \pm 188.54$  vs  $640.30 \pm 200.12$ ,  $P < 0.05$ ). 联合用药组则PVF显著高于治疗前 ( $876.76 \pm 178.65$  vs  $705.34 \pm 200.15$ ,  $P < 0.05$ ), 而SVF、SMVF显著低于治疗前 (SVF:  $605.33 \pm 252.86$  vs  $798.33 \pm 280.45$ ,  $P < 0.01$ ; SMVF:  $503.43 \pm 175.25$  vs  $650.19 \pm 190.62$ ,  $P < 0.01$ ).

**结论:** H2受体阻滞剂组及多潘立酮都具有改善门静脉系统血流的作用, 联合应用作用更为明显.

**关键词:** 肝硬化; 门脉系统; H2受体阻滞剂; 多潘立酮; 多普勒超声

达炜, 陈金联, 朱金水, 陈尼维, 孙群, 陈维雄. H2受体阻滞剂联合多潘立酮对肝硬化患者门脉血流的影响. 世界华人消化杂志 2007;15(4):408-411  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/408.asp>

## 0 引言

门静脉高压导致的食道静脉曲张破裂出血是肝硬化患者最危险的并发症之一, 死亡率高达50%<sup>[1]</sup>. 目前, 门静脉高压症患者除了行肝脏移植外, 尚没有其他方法去除已经形成的机械性梗阻因素. 已经发现有多种血管活性物质在门静脉高压的形成过程中发挥着重要的作用<sup>[2-3]</sup>, 临床观察和实验研究均证实了门静脉高压存在时, 血液中组胺量显著增高, 引起肝脏流出道梗阻, 加剧门静脉高压, 应用其拮抗剂可以达到降低门静脉压力的作用<sup>[4]</sup>. 有学者发现, 静脉内注射H2受体阻滞剂可以减少肝脏血管床的阻力, 可以有效降低门静脉的阻力, 还能增加门静脉的血流量, 从而改善肝脏的血液供应, 有利于肝功能的恢复<sup>[5-6]</sup>. 此外, 动物实验还显示了多潘立酮能够改善肝硬化时内脏的高动力循环状态, 作者等研究证实, 多潘立酮对门脉血流量影响与相关动物实验报道相符合<sup>[7]</sup>. 我们旨在探讨H2受体阻滞剂联合多潘立酮对肝硬化患者门静脉系统血流量的影响.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 本院住院及门诊肝硬化患者60例, 其中男38例, 女22例, 年龄35-76岁, 平均年龄 $56.2 \pm 6.2$ 岁. 所有患者均为肝炎后肝硬化伴有食管胃底静脉曲张, 均经过胃镜、B超及腹部CT证实, 既往无脾切除、分流、断流及其他腹部手术史, 无心血管疾病史, 无合并消化性溃疡史, 其中Child A级8例, Child B级36例, Child C级16例, 有

食管胃底静脉曲张破裂出血史者20例. 另取20名健康人(我院工作人员)为正常对照, 其中男12名, 女8名, 年龄36-68岁, 平均年龄 $50.0 \pm 4.9$ 岁, 无腹部手术史、心血管疾病史及其他合并用药史.

### 1.2 方法

**1.2.1 分组** 入选肝硬化患者随机分成3组, 分别给予H2受体阻滞剂(高舒达, 日本山之内制药有限公司)20 mg, 2次/d、多潘立酮(吗叮琳, 西安杨森制药有限公司)10 mg, 3次/d以及同时给予上述两种药物, 疗程4 wk, 分别于治疗前后采用多普勒超声测定门静脉系统血流参数.

**1.2.2 多普勒超声检查** 接受检查者在检查前禁食、禁水12 h, 取仰卧位测定门静脉主干、脾静脉主干和肠系膜上静脉的内径 $D(\text{cm})$ 和平均血流速度 $v(\text{cm/s})$ , 血流量 $Q = (\pi D^2/4) \times v \times 60$  (mL/min). 获得清晰的血管长轴切面灰阶图像后取样, 取样容积位于血管中心, 大小以血管半径为准, 多普勒声束与血管长轴夹角 $< 60^\circ$ , 反复调整角度以获得最佳图像, 所有数据都测定3次, 取其平均值.

**统计学处理** 采用SPSS统计软件进行统计学处理, 以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义.

## 2 结果

药物治疗前, 肝硬化患者的门静脉血流量(PVF)显著低于正常对照组, 脾静脉血流量(SVF)和肠系膜上静脉血流量(SMVF)均显著高于正常对照组. 治疗后, H2受体阻滞剂组的PVF显著高于治疗前, SVF和SMVF低于治疗前, 但无显著差异. 多潘立酮组PVF较治疗前有增高, 无显著差异, 而SVF和SMVF显著低于治疗前. 联合用药组则PVF显著高于治疗前而SVF、SMVF显著低于治疗前. 但无论何种治疗后, 肝硬化患者组的PVF仍显著低于正常组, 而SVF和SMVF则显著高于正常对照组. 联合用药组治疗后较另两组的PVF升高及SVF和SMVF的下降更为明显, 但无统计学差异(表1).

## 3 讨论

肝硬化患者门静脉压力增高后可导致食管胃底静脉曲张以及上消化道出血、腹水、肝性脑病等各种致命性并发症<sup>[8]</sup>, 门静脉高压是多种因素共同作用的结果, 内脏高动力循环以及血液中组胺增加导致血流阻力增加在门脉高压中都起作用<sup>[9-10]</sup>, Nelson *et al*<sup>[11]</sup>通过多普勒超声检查64例肝硬化患者后发现当脾静脉血流量高于门静

### ■应用要点

本研究旨在探讨H2受体阻滞剂联合多潘立酮对肝硬化患者门静脉系统血流量的影响, 从而为临床应用提供一定的参考依据.

### ■同行评价

本文研究了H2受体阻滞剂联合多潘立酮对肝硬化患者门脉血流的影响,结果有一定的参考意义,但是科学论证支持还需要后续研究完善。

表 1 肝硬化患者治疗前后与正常对照组门脉系统血流量比较(mean  $\pm$  SD, mL/min)

分组	PVF	SVF	SMVF
H2受体阻滞剂组治疗前	695.22 $\pm$ 221.44 <sup>b</sup>	810.33 $\pm$ 266.63	633.33 $\pm$ 193.32 <sup>a</sup>
H2受体阻滞剂组治疗后	850.23 $\pm$ 140.78 <sup>bd</sup>	790.21 $\pm$ 243.24 <sup>b</sup>	622.11 $\pm$ 200.34 <sup>a</sup>
多潘立酮组治疗前	698.13 $\pm$ 210.41 <sup>b</sup>	816.40 $\pm$ 279.61 <sup>b</sup>	640.30 $\pm$ 200.12 <sup>a</sup>
多潘立酮组治疗后	712.24 $\pm$ 254.58 <sup>b</sup>	598.13 $\pm$ 272.33 <sup>bc</sup>	504.23 $\pm$ 188.54 <sup>c</sup>
H2受体阻滞剂联合多潘立酮组治疗前	705.34 $\pm$ 200.15 <sup>b</sup>	798.33 $\pm$ 280.45 <sup>b</sup>	650.19 $\pm$ 190.62 <sup>a</sup>
H2受体阻滞剂联合多潘立酮组治疗后	876.76 $\pm$ 178.65 <sup>ac</sup>	605.33 $\pm$ 252.86 <sup>bd</sup>	503.43 $\pm$ 175.25 <sup>d</sup>
正常组	1012.33 $\pm$ 236.53	298.58 $\pm$ 112.33	485.29 $\pm$ 224.51

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 正常对照组; <sup>c</sup> $P < 0.05$ , <sup>d</sup> $P < 0.01$  vs 同组治疗前后。

脉血流量时,实际入肝的血流量反而减少,促使异常增多的血流反流,其中重要的一条途径是经胃冠状静脉与体循环交通并引起食管静脉曲张<sup>[12]</sup>,门静脉压力增高与食管静脉曲张程度成正比<sup>[13]</sup>,因此降低门脉压力,减轻食管静脉曲张是预防其破裂出血的关键<sup>[14]</sup>。门静脉血流动力学包括门静脉和脾静脉的压力、血流量、血管内径、血流速度参数测定,直接测量多系创伤性,应用多普勒超声检查具有简便、无创等优点,患者的依从性较好<sup>[15]</sup>。Dauzat *et al*<sup>[16]</sup>在动物实验研究中同时采用多普勒超声和电磁流量计测定门脉系统血流参数,发现两种方法测得的结果之间有良好的相关性( $r = 0.918$ ,  $P < 0.01$ ),并且进一步发现两者间的差异主要有超声束的角度差异引起,当选择调整角度多次测量取平均值再比较时,两者相关性上升( $r = 0.934$ ,  $P < 0.01$ )。本研究结果显示,治疗前肝硬化患者组的PVF显著低于正常组,而SVF和SMVF显著高于正常对照组,门静脉高压时,虽然门脉系统总的血流量高于正常人,但是由于存在大量侧支分流,导致由门静脉进入肝脏的血流量反而显著减少,形成这种内脏高动力循环状态的主要原因是此类患者血液中的胰高血糖素、一氧化氮(NO)、血管活性肠肽(VIP)、前列腺素等扩血管物质的生成增多、灭活减少,同时内脏血管本身对循环中的缩血管物质的反应性降低<sup>[17-18]</sup>。而在此基础上,随着门静脉入肝的有效血流减少,肝脏灌注不足,肝功能逐渐减退,内脏高动力循环状态进一步加重,进入一种恶性循环。

本研究结果还显示,治疗后H2受体阻滞剂组的PVF显著高于治疗前,SVF和SMVF低于治疗前,但无显著差异,王延龄 *et al*<sup>[19]</sup>在研究甲氧咪胍对门静脉高压症犬血液动力学影响时发现,H2受体阻滞剂能够显著同步降低肝硬化门静脉

压力和阻力,同时门静脉血流并不减少,反而有轻度增加。其机制在于拮抗组胺受体兴奋时对肝血管床的收缩作用,使门静脉和肝静脉扩张,血流速度增加,减少了流出道的阻力,从而降低了门静脉压力。已有学者报道,H2受体阻滞剂的作用部位在肝静脉和门静脉壁的H2受体<sup>[20-21]</sup>。

多潘立酮组PVF较治疗前有增高,虽无显著差异,但SVF和SMVF显著低于治疗前,与孙群 *et al*<sup>[22]</sup>实验报道结果相同,即多潘立酮可能对肝硬化伴食管胃底静脉曲张患者的内脏高动力循环状态有改善作用。这可能与多潘立酮是多巴胺受体拮抗剂,引起血管平滑肌收缩,导致内脏血流量重新分布有关。

H2受体阻滞剂及多潘立酮都具有改善门静脉系统血流的作用,此外H2受体阻滞剂还具有抑制胃酸、保护胃黏膜的作用,联合用药组则PVF显著高于治疗前而SVF、SMVF显著低于治疗前,表明其改善门静脉系统血流,有效降低门静脉高压的作用更为显著,而且治疗后较另两组的PVF升高及SVF和SMVF下降变化更为明显,其作用机制有待进一步研究。

### 4 参考文献

- Burroughs AK, Panagou E. Pharmacological therapy for portal hypertension: rationale and results. *Semin Gastrointest Dis* 1995; 6: 148-164
- 李书隽, 王新慧, 韩建德. 肝硬化门静脉高压患者周围血及门静脉血中几种液体物质的观察. *中华外科杂志*. 1988; 26: 44-48
- 黄廷庭. 门静脉高压症外科学. 北京, 人民卫生出版社. 2002: 113-116
- Bosch J, Pizcueta P, Feu F, Fernandez M, Garcia-Pagan JC. Pathophysiology of portal hypertension. *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 21: 1-14
- Li S, Feng H, Zhu J, Zhong C, Leng X, Du R. [Effects of urapidil and cimetidine on wedged hepatic venous pressure and systemic hemodynamics in cirrhotic patients with portal hypertension] *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2000; 38: 287-290
- 冷希圣. 门静脉高压症发病机制的研究现状. *世界华*



- 人消化杂志 1999; 7: 369-371
- 7 Castro A, Jimenez W, Claria J, Ros J, Martinez JM, Bosch M, Arroyo V, Piulats J, Rivera F, Rodes J. Impaired responsiveness to angiotensin II in experimental cirrhosis: role of nitric oxide. *Hepatology* 1993; 18: 367-372
- 8 郑芝田. 胃肠病学第二版北京人民出版社. 1993: 957-968
- 9 Vezozzo DC, Farias AQ, Cerri GG, Da Silva LC, Carrilho FJ. Assessment of portal hemodynamics by Doppler ultrasound and of liver morphology in the hepatosplenic and hepatointestinal forms of schistosomiasis mansoni. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 1413-1419
- 10 El-Gendi MA, Nassar SH. Effect of histamine and histamine antagonists on portal blood pressure in patients with hepatosplenic schistosomiasis. *Br J Clin Pharmacol* 1980; 10: 157-161
- 11 Nelson RC, Sherbourne GM, Spencer HB, Chezmar JL. Splenic venous flow exceeding portal venous flow at Doppler sonography: relationship to portosystemic varices. *AJR Am J Roentgenol* 1993; 161: 563-567
- 12 彭梅, 李凤华, 夏建国, 李继强, 李红丽, 王晓燕. 彩色多普勒超声预测肝硬化食管静脉曲张破裂出血. 世界华人消化杂志 2004; 12: 1894-1896
- 13 李晓华, 王炼, 方有文, 路又可. 彩色多普勒超声检测肝硬变门; 7: 453
- 14 Scarpignato C. Clinical pharmacology of active variceal bleeding. *Dig Dis* 1992; 10 Suppl 1: 16-29
- 15 Piscaglia F, Gaiani S, Donati G, Masi L, Bolondi L. Doppler evaluation of the effects of pharmacological treatment of portal hypertension. *Ultrasound Med Biol* 1999; 25: 923-932
- 16 Dauzat M, Layrargues GP. Portal vein blood flow measurements using pulsed Doppler and electromagnetic flowmetry in dogs: a comparative study. *Gastroenterology* 1989; 96: 913-919
- 17 潘要干, 周浩庚. 门静脉高压症病理研究进展. 中华消化杂志 1996; 16: 100-101
- 18 Albillos A, Lledo JL, Banares R, Rossi I, Iborra J, Calleja JL, Garrido A, Escartin P, Bosch J. Hemodynamic effects of alpha-adrenergic blockade with prazosin in cirrhotic patients with portal hypertension. *Hepatology* 1994; 20: 611-617
- 19 王延龄, 陈云波, 丁巍, 李桂英, 王淑敏, 李爱景. 甲氧咪胍对肝硬化门脉高压症犬门脉血液动力学的影响. 吉林大学学报(医学版) 2005; 31: 268-271
- 20 张忠明, 冷希圣, 冯洪强, 马富, 王冰. 肝硬变门静脉高压症患者肝组织中组胺H1和H2受体变化的研究. 中华外科杂志 1998; 36: 348-350
- 21 Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Burroughs AK, Pagliaro L, Makuch RW, Bosch J, Stiegmann GV, Henderson JM, de Franchis R, Wagner JL, Conn HO, Rodes J. Portal hypertension and variceal bleeding: an AASLD single topic symposium. *Hepatology* 1998; 28: 868-80
- 22 孙群, 陈尼维, 陈维雄, 朱金水, 达伟. 多潘立酮对肝硬化患者门脉系统血流量的影响. 胃肠病学 2003; 8: 290-291

电编 李琪 编辑 王晓瑜

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2007年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

## 中华医学会第七次全国消化系疾病学术会议征文通知

本刊讯 中华医学会消化病学分会定于2007-05月上旬在山东省济南市召开第七次全国消化系疾病学术会议. 现将会议的征文内容及有关事项通知如下.

### 1 征文内容

消化系统疾病的流行病学、基础及临床(包括内镜诊断和治疗)研究. 因会议论文交流将按下列组别进行分会场交流, 故务必请在下列8个组别中选择1个您认为适合的交流组别, 并在论文摘要的右下角上标明.(1)功能性胃肠疾病及动力障碍性胃肠病(包括胃食管反流病); (2)幽门螺杆菌及其相关疾病; (3)胰腺疾病; (4)肝胆疾病; (5)胃肠道肿瘤; (6)炎症性疾病; (7)胃肠激素; (8)其他.

### 2 征文要求

请提供800字左右的中文摘要一份, 摘要内容包括: 目的、方法、结果、结论, 注明作者的姓名、单位和邮政编码. 并提供电脑打印稿(附软盘), 经所在的单位审查盖章后寄至中华医学会学术会务部刘亚君收(北京东四西大街42号 邮编 100710), 信封上请注明会议名称. 请最好同时通过本次会议专用网站(网址: [www.assimilation2007.com](http://www.assimilation2007.com))邮寄电子文稿和报名. 凡已在全国性学术会议上或全国公开发行的刊物上发表过的论文, 不予受理. 截稿日期: 2007-02-28(以当地邮戳为准)