

·论著·

肝硬化食管胃静脉曲张破裂出血行规律内镜下治疗的临床价值

张娜¹ 彭春艳² 张峰² 张明² 诸葛宇征^{1,2}¹东南大学医学院,南京 210009; ²南京鼓楼医院消化内科,南京 210008

通信作者:诸葛宇征, Email: yuzheng9111963@aliyun.com; 张明, Email: 13851743262@163.com

【摘要】目的 评价肝硬化食管胃静脉曲张破裂出血(esophagogastric variceal bleeding, EGVB)患者行规律内镜下治疗的临床价值。**方法** 2015年1月—2018年1月,在南京鼓楼医院行内镜下止血治疗的305例肝硬化EGVB病例纳入回顾性队列研究,按是否规律内镜下治疗分成2组,即规律内镜治疗组($n=145$)和未规律内镜治疗组($n=160$),主要观察指标为再出血率,次要观察指标为随访时间、再出血间隔时间和再出血死亡率。**结果** 2组患者在性别构成、平均年龄、病因构成、病因是否控制、肝脏储备功能、是否服用非选择性 β 受体阻滞剂等方面差异均无统计学意义($P>0.05$),基线资料具有可比性。再出血率规律内镜治疗组为11.7%(17/145),未规律内镜治疗组为41.9%(67/160)($\chi^2=38.74, P<0.001$);随访时间规律内镜治疗组为(28.14 \pm 11.11)个月,未规律内镜治疗组为(21.10 \pm 12.37)个月($t=5.21, P<0.001$);再出血间隔时间规律内镜治疗组为12.0(6.0, 23.0)个月,未规律内镜治疗组为1.0(1.0, 6.0)个月($U=164.00, P<0.001$);再出血死亡率规律内镜治疗组为1.4%(2/145),未规律内镜治疗组为10.6%(17/160)($\chi^2=11.13, P=0.001$)。**结论** 相较于未行规律内镜下治疗者,肝硬化EGVB患者行规律内镜下治疗更具临床意义,可显著降低再出血率、延长再出血时间间隔、减少再出血死亡率。

【关键词】 食管和胃静脉曲张; 内镜下静脉曲张套扎术; 内镜下硬化剂注射术; 规律治疗; 再出血

Clinical value of regular endoscopic treatment for esophageal and gastric variceal bleeding in patients with liver cirrhosis

Zhang Na¹, Peng Chunyan², Zhang Feng², Zhang Ming², Zhuge Yuzheng^{1,2}¹Southeast University Medical School, Nanjing 210009, China; ²Department of Gastroenterology, Nanjing Drum Tower Hospital, Nanjing 210008, China

Corresponding author: Zhuge Yuzheng, Email: yuzheng9111963@aliyun.com; Zhang Ming, Email: 13851743262@163.com

【Abstract】Objective To evaluate the regular endoscopic therapy for esophageal and gastric variceal bleeding (EGVB) in patients with liver cirrhosis. **Methods** A total of 305 patients of EGVB with liver cirrhosis who received endoscopic hemostasis in Nanjing Drum Tower Hospital between January 2015 and January 2018 were included in the retrospective cohort study. Patients were divided into the regular endoscopic treatment group ($n=145$) and the irregular endoscopic treatment group ($n=160$). The primary outcome measure was rebleeding rate, and the secondary outcome measures were follow-up time, rebleeding interval and rebleeding mortality. **Results** There were no significant differences between the two groups in terms of gender composition, average age, etiology composition, the cause of disease under or out of control, liver reserve function, or administration of non-selective β -blockers ($P>0.05$), and the baseline data were comparable. The rebleeding rate was 11.7% (17/145) in the regular endoscopic treatment group and 41.9%

DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20210113-00760

收稿日期 2021-01-13 本文编辑 顾文景

引用本文:张娜,彭春艳,张峰,等.肝硬化食管胃静脉曲张破裂出血行规律内镜下治疗的临床价值[J].中华消化内镜杂志,2022,39(5):384-387. DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20210113-00760.



(67/160) in the irregular endoscopic treatment group ($\chi^2=38.74, P<0.001$). The follow-up time, rebleeding intervals and mortalities of rebleeding in the regular endoscopic treatment group and the irregular endoscopic treatment group were 28.14 ± 11.11 months and 21.10 ± 12.37 months ($t=5.21, P<0.001$), 12.0 (6.0, 23.0) months and 1.0 (1.0, 6.0) months ($U=164.00, P<0.001$), and 1.4% (2/145) and 10.6% (17/160) ($\chi^2=11.13, P=0.001$), respectively. **Conclusion** Compared with irregular endoscopic treatment, regular endoscopic treatment of EGVB in patients with liver cirrhosis has more clinical significance, which can significantly reduce the rebleeding rate, prolong the rebleeding interval, and reduce the mortality of rebleeding.

【Key words】 Esophageal and gastric varices; Endoscopic variceal ligation; Endoscopic injection sclerotherapy; Regular treatment; Rebleeding

食管胃静脉曲张破裂出血(esophageal and gastric variceal bleeding, EGVB)是肝硬化门静脉高压的严重并发症,年发生率约为 12.0%,未行二级预防的患者再出血发生率近 60.0%,急性出血 6 周病死率高达 20.0%。预防食管胃静脉曲张(esophageal and gastric varices, EGV)首次出血及再次出血、控制急性出血和改善肝脏功能是失代偿期肝硬化治疗的主要目的^[1-3]。指南推荐,内镜治疗是 EGVB 的一线治疗手段,尽管行急诊内镜下治疗,但再出血依旧是预后不良的最主要因素^[4-5]。尽管指南推荐标准治疗,即非选择性 β 受体阻滞剂(non-selective beta blocker, NSBB)联合规律的内镜下治疗,但事实上相当数量的患者很难做到规律内镜下治疗^[4-5]。本研究对肝硬化 EGVB 内镜下止血治疗的病例进行了回顾性分析,旨在评价规律内镜下治疗的临床价值。

资料与方法

一、研究对象

本研究为回顾性队列研究,以 2015 年 1 月—2018 年 1 月在南京鼓楼医院诊断为肝硬化 EGVB 并行内镜下止血治疗的病例作为回顾观察对象。排除标准:(1)年龄 <17 岁或 >88 岁;(2)有消化性溃疡、贲门黏膜撕裂、糜烂性食管炎、动静脉畸形等疾病;(3)合并有严重的全身系统疾病;(4)失血性休克;(5)病历资料不全。最终共有 305 例纳入本次研究,所有纳入的患者为急性活动性出血行内镜下治疗或出血停止后行二级预防治疗的患者,按是否规律内镜下治疗分成 2 组,规律内镜治疗组 145 例、未规律内镜治疗组 160 例。

二、治疗方法

食管静脉曲张治疗采用内镜下套扎的方式,若食管套扎后瘢痕明显不适合继续套扎,则选择内镜下硬化剂(聚桂醇)注射治疗;胃静脉曲张治疗采用聚桂醇-组织胶-聚桂醇“三明治”法。规律治疗的

患者,初次内镜治疗后,每隔 4 周左右再次接受内镜下治疗,直至曲张静脉消失,并每隔 6 个月复查内镜,如有新发曲张静脉再次接受内镜下治疗;非规律治疗的患者,接受初次内镜治疗后,未再接受内镜治疗,直至再次出血或失访。规律治疗的患者,若随访过程中再出血,建议患者行经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)治疗,若患者不具备行 TIPS 治疗的条件或不愿意接受 TIPS 治疗,则再次行内镜下治疗。

三、相关定义

规律治疗患者的随访时间起点为最后一次内镜下治疗。本研究随访主要终点为再出血,次要终点为全因死亡、肝移植、转 TIPS 治疗或失访。随访时长定义为最后一次内镜治疗至随访终点,若无随访终点事件发生,则随访时间截至 2019 年 1 月。再出血间隔时间定义为最后一次内镜下治疗至再次出现呕血或黑便的时长。

四、资料收集

(1)患者入院后的一般资料,如性别、年龄、病因、总胆红素、白蛋白、凝血酶原时间、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、腹水超声、肝性脑病等。(2)肝功能 Child-Pugh 评分和分级:A 级,5~6 分;B 级,7~9 分;C 级,10 分。(3)根据患者术后复查超声及胃镜,判断有无门静脉血栓、异位静脉曲张等合并症。(4)有行肝静脉压力梯度(hepatic venous pressure gradient, HVPG)测压的患者,计算 HVPG 值,评估门静脉高压程度。(5)是否服用 NSBB,包括心得安和卡维地洛。

五、统计学分析

采用 SPSS 23.0 软件对数据进行统计学分析。正态分布的计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较行 t 检验;明显偏态分布的计量资料用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较行非参数检验。计数资料用频数(%)表示,组间比较行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、基线资料

2组患者在性别、年龄、病因、病因是否得到控制、Child-Pugh 评分、Child-Pugh 分级、是否服用 NSBB 方面差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 详见表 1。

二、内镜治疗效果

规律内镜治疗组平均治疗 2.67 次可消除曲张静脉。与未规律内镜治疗组比较, 规律内镜治疗组随访时间更长、再出血率更低、再出血间隔时间更长、再出血死亡率更低, 详见表 2。

三、HVPG 测压结果

有 60 例 (19.7%) 行 HVPG 测定, 其中规律内镜治疗组 35 例、未规律内镜治疗组 25 例, HVPG 水平分别为 (15.97 ± 4.30) mmHg ($1 \text{ mmHg}=0.133 \text{ kPa}$) 和

(14.78 ± 3.24) mmHg, 二者间差异无统计学意义 ($t=1.17, P=0.247$)。

讨 论

近年来伴随着内镜技术的不断发展, 内镜在消化道出血方面的应用价值不断提高, 是大多数肝硬化 EGVB 患者的首选诊断和治疗手段, 广泛应用于 EGVB 的治疗当中, 对于 EGVB 的治疗及降低病死率起着重要的作用^[1,6]。标准的 EGVB 内镜下治疗需持续治疗并长期随访直至静脉曲张消失, 但大部分患者的依从性不佳, 无法做到这一点。同时, 内镜下治疗的疗效受患者基础 HVPG 水平, 以及是否同时服用降低门静脉压力药物、基础疾病是否控制等多种因素的影响^[2,4]。基础 HVPG 水平是影响肝硬化 EGVB 患者再出血的重要因素^[7,8]。既往研究

表 1 肝硬化食管胃静脉曲张破裂出血内镜下止血治疗规律与否患者的基线资料比较

特征	规律内镜治疗组($n=145$)	未规律内镜治疗组($n=160$)	统计量	P 值
性别(例)			$\chi^2=0.94$	0.332
男	93	111		
女	52	49		
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	54.7 ± 13.5	55.8 ± 11.5	$t=-0.77$	0.444
病因(例)			$\chi^2=7.83$	0.050
乙型病毒性肝炎	56	87		
酒精性脂肪肝	15	11		
PBC	10	7		
其他	64	55		
病因是否得到控制(例)			$\chi^2=2.92$	0.087
是	104	100		
否	41	60		
Child-Pugh 评分(分, $\bar{x}\pm s$)	6.9 ± 1.4	7.1 ± 1.7	$t=-1.19$	0.233
Child-Pugh 分级(例)			$\chi^2=2.15$	0.341
A 级	60	61		
B 级	79	86		
C 级	6	13		
是否服用 NSBB(例)			$\chi^2=3.61$	0.057
是	32	22		
否	113	138		

注: PBC 指原发性胆汁淤积性肝硬化; NSBB 指非选择性 β 受体阻滞剂

表 2 肝硬化食管胃静脉曲张破裂出血内镜治疗规律与否患者的随访结果比较

组别	例数	随访时间 (个月, $\bar{x}\pm s$)	再出血 [例(%)]	再出血间隔时间 [个月, $M(Q_1, Q_3)$]	死因[例(%)]	
					再出血	非再出血
规律内镜治疗组	145	28.14 ± 11.11	17(11.7)	12.0(6.0, 23.0)	2(1.4)	4(2.8)
未规律内镜治疗组	160	21.10 ± 12.37	67(41.9)	1.0(1.0, 6.0)	17(10.6)	10(6.2)
统计量		$t=5.21$	$\chi^2=38.74$	$U=164.00$	$\chi^2=11.13$	$\chi^2=2.12$
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	0.001	0.146

显示, HVPG<12 mmHg, 出血风险显著降低, 而 HVPG>20 mmHg, 则往往预示内镜治疗失败^[4,8]。本研究证实, 不论患者的基础 HVPG 水平如何, 规律治疗均可显著降低肝硬化 EGVB 患者的再出血率及再出血死亡率, 并延长再出血间隔时间。

既往的研究表明, 内镜下规律治疗达到曲张静脉消失或基本消失, 平均需要次数分别是食管 2.68 次、胃底 1.07 次^[9-10]。另外, 规律治疗的定义无统一标准, 目前通常采用的治疗习惯为: 规律治疗后需 2~4 周再次进行内镜下治疗, 直到曲张静脉消失或基本消失^[9-10]。但大部分患者不能耐受如此高频率的治疗, 且前一次治疗所致的伤口尚未完全修复, 可留有组织黏膜水肿或溃疡, 再次治疗存在一定的风险。因此, 我们根据实际情况, 推荐患者 4~6 周后进行再次治疗。本研究结果表明, 通过平均 2.67 次的内镜下治疗, 曲张静脉消失或基本消失, 与既往研究相比, 平均治疗次数无明显差别, 表明 4~6 周的治疗频率并未明显增加患者的治疗次数。同时, 本研究还证实, 经过规律治疗的患者, 在更长的随访时间段内再出血死亡率明显低于未规律内镜治疗组。对于规律内镜治疗组, 死于再出血的患者占 33.3%(2/6); 而对于未规律治疗的患者, 死于再出血的患者占比高达 63.0%(17/27)。

本研究的局限在于是单中心回顾性研究, 未规律内镜治疗的患者失访较多, 对最终结果可能存在一定的影响。同时, 分析 HVPG 对内镜治疗的影响时, 分层后的患者例数较少, 结果有一定局限性, 需要在以后的工作中增加样本, 进一步分层研究。

总之, 本研究发现, 规律的内镜下治疗是降低患者再出血率、延长再出血间隔时间以及降低再出血死亡率的重要措施。作为临床医师, 不仅要加强自身医疗技术水平的提高, 还要加强对患者的教育, 鼓励、督促患者进行规律续贯治疗, 直至静脉曲张

消失, 并定期做好随访, 方能有效降低再出血率及病死率。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 张娜: 实施研究、采集数据、分析和解释数据、文章撰写; 彭春艳: 数据分析; 张峰: 对文章的知识性内容作批评性审阅; 张明: 酝酿和设计实验, 对文章的知识性内容作批评性审阅, 研究经费支持, 指导; 诸葛宇征: 对文章的知识性内容作批评性审阅, 研究指导及支持

参 考 文 献

- [1] Seo YS. Prevention and management of gastroesophageal varices[J]. Clin Mol Hepatol, 2018,24(1):20-42. DOI: 10.3350/cmh.2017.0064.
- [2] Garcia-Tsao G, Bosch J. Varices and variceal hemorrhage in cirrhosis: a new view of an old problem[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2015, 13(12): 2109-2117. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.07.012.
- [3] Lee EW, Shahrouki P, Alanis L, et al. Management options for gastric variceal hemorrhage[J]. JAMA Surg, 2019, 154(6): 540-548. DOI: 10.1001/jamasurg.2019.0407.
- [4] Cabrera L, Tandon P, Abraldes JG. An update on the management of acute esophageal variceal bleeding[J]. Gastroenterol Hepatol, 2017, 40(1): 34-40. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2015.11.012.
- [5] 中华医学会肝病学会, 中华医学会消化病学分会, 中华医学会消化内镜学分会. 肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治指南. 中华内科杂志, 2016, 55(1): 57-72. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2016.01.015.
- [6] Mansour D, McPherson S. Management of decompensated cirrhosis[J]. Clin Med (Lond), 2018, 18(Suppl 2): S60-65. DOI: 10.7861/clinmedicine.18-2-s60.
- [7] Giannelli V, Lattanzi B, Thalheimer U, et al. Beta-blockers in liver cirrhosis[J]. Ann Gastroenterol, 2014, 27(1): 20-26.
- [8] Bari K, Garcia-Tsao G. Treatment of portal hypertension[J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(11): 1166-1175. DOI: 10.3748/wjg.v18.i11.1166.
- [9] 刘素丽, 王鼎鑫, 郑吉敏, 等. 内镜序贯治疗肝硬化食管胃底静脉曲张的疗效分析[J]. 中国内镜杂志, 2018, 24(12): 99-103. DOI: 10.3969/j.issn.1007-1989.2018.12.018.
- [10] 丁惠国, 张世斌, 李磊, 等. 肝硬化食管胃底静脉曲张的内镜诊断治疗——从指南到临床实践[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(3): 454-457. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2017.03.011.