

·论著·

# 内镜下组织胶注射治疗肝硬化脾切除联合断流术后再发食管胃静脉曲张的临床研究

杨卓鑫<sup>1,2</sup> 宣佶<sup>1,2,3</sup> 陈春燕<sup>2</sup> 杨凤梧<sup>4</sup> 蒋铭佐<sup>2</sup> 杨秋燕<sup>3</sup> 仇玉平<sup>3</sup> 刘现忠<sup>5</sup>  
杨妙芳<sup>1,2</sup> 徐华兵<sup>3</sup> 汪芳裕<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>南京大学医学院附属金陵医院消化内科,南京 210002;<sup>2</sup>中国人民解放军东部战区总医院消化内科,南京 210002;<sup>3</sup>中国人民解放军东部战区总医院秦淮医疗区消化内科,南京 210002;<sup>4</sup>山东颐养健康集团淄博医院检验科,淄博 255120;<sup>5</sup>中国人民解放军东部战区总医院秦淮医疗区普外科,南京 210002

通信作者:徐华兵,Email:xhb13851719955@163.com;汪芳裕,Email:wangfy65@nju.edu.cn

**【摘要】目的** 探讨肝硬化行脾切除联合贲门周围血管离断术后再发食管胃静脉曲张患者行内镜下组织胶注射治疗的疗效。**方法** 收集2015年1月—2020年1月于南京大学医学院附属金陵医院消化内科行内镜下组织胶注射治疗、符合入组标准的125例肝硬化伴食管胃静脉曲张患者资料进行回顾性分析,其中脾切除联合贲门周围血管离断术后再发食管胃静脉曲张组(简称脾切除组)45例,非脾切除组80例,对两组患者的内镜治疗情况、内镜治疗后静脉曲张改善情况、再出血及并发症情况进行比较分析。**结果** 125例患者均成功完成内镜下组织胶注射,组织胶中位使用量为4.5 mL。1年后静脉曲张的改善情况:脾切除组总有效率为80.0%(36/45),非脾切除组总有效率为57.5%(46/80),两组显效、有效、无效例数构成差异有统计学意义(分别为16、20、9例和20、26、34例, $\chi^2=6.469$ , $P=0.039$ )。脾切除组和非脾切除组分别有2例和14例患者出现再出血,两组再出血率差异有统计学意义(4.4%比17.5%,Log-rank  $P=0.039$ )。两组在1年内均无患者死亡,也无异位栓塞等严重并发症出现。**结论** 肝硬化伴食管胃静脉曲张合并脾功能亢进的患者接受脾切除联合贲门周围血管离断术后,与未行脾切除术的患者相比,应用内镜下组织胶注射治疗再发食管胃静脉曲张的近期疗效更好,可显著改善静脉曲张程度并降低再出血率。

**【关键词】** 肝硬化; 食管和胃静脉曲张; 脾功能亢进; 脾切除联合贲门周围血管离断术; 内镜下组织胶注射

**基金项目:**国家自然科学基金(81873559,82170574,82100621);江苏省自然科学基金青年基金(BK20210147)

## A clinical study of endoscopic histoacryl injection for newly-developed esophagogastric varices in cirrhotic patients undergoing splenectomy combined with pericardial devascularization

Yang Zhuoxin<sup>1,2</sup>, Xuan Ji<sup>1,2,3</sup>, Chen Chunyan<sup>2</sup>, Yang Fengwu<sup>4</sup>, Jiang Mingzuo<sup>2</sup>, Yang Qiuyan<sup>3</sup>, Qiu Yuping<sup>3</sup>, Liu Xianzhong<sup>5</sup>, Yang Miaofang<sup>1,2</sup>, Xu Huabing<sup>3</sup>, Wang Fangyu<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Gastroenterology, Affiliated Jinling Hospital, Medical School of Nanjing University, Nanjing 210002, China; <sup>2</sup>Department of Gastroenterology, General Hospital of Eastern Theater Command, Chinese People's Liberation Army, Nanjing 210002, China; <sup>3</sup>Department of Gastroenterology, Qinhuai Medical District, General Hospital of Eastern Theater Command, Chinese People's Liberation Army, Nanjing 210002,

DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20220103-00515

收稿日期 2022-01-03 本文编辑 朱悦

引用本文:杨卓鑫,宣佶,陈春燕,等.内镜下组织胶注射治疗肝硬化脾切除联合断流术后再发食管胃静脉曲张的临床研究[J].中华消化内镜杂志,2023,40(1):39-46. DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20220103-00515.



China; <sup>4</sup>Department of Laboratory Medicine, Shandong Healthcare Group Zibo Hospital, Zibo 255120, China;

<sup>5</sup>Department of General Surgery, Qinhuai Medical District, General Hospital of Eastern Theater Command, Chinese People's Liberation Army, Nanjing 210002, China

Corresponding author: Xu Huabing, Email: xhb13851719955@163.com; Wang Fangyu, Email: wangfy65@nju.edu.cn

**【 Abstract 】 Objective** To investigate the efficacy of endoscopic histoacryl injection in cirrhotic patients with newly-developed esophagogastric varices (EGV) who have previously undergone splenectomy combined with pericardial devascularization. **Methods** From January 2015 to January 2020, 125 cirrhotic patients with EGV treated with endoscopic histoacryl injection at the Department of Gastroenterology, Jinling Hospital, Medical School of Nanjing University, were included in the retrospective analysis. There were 45 patients in the group of splenectomy combined with pericardial devascularization (splenectomy group for short) and 80 patients in the non-splenectomy group. The efficacy of endoscopic treatment, postoperative variceal improvement, rebleeding rate, and complications were analyzed between the two groups. **Results** Endoscopic histoacryl injection was successfully completed in all 125 patients, and the median volume of histoacryl was 4.5 mL. The overall effective rate in splenectomy and non-splenectomy group was 80.0% (36/45) and 57.5% (46/80), respectively. The difference in the number of significantly effective, effective, and ineffective cases between the two groups was statistically significant (16, 20, 9 cases, and 20, 26, 34 cases, respectively,  $\chi^2=6.469$ ,  $P=0.039$ ). Two and 14 patients developed rebleeding in the splenectomy group and non-splenectomy group, respectively; and the difference in the rebleeding rate between the two groups was statistically significant (4.4% VS 17.5%, Log-rank  $P=0.039$ ). No patient died within 1 year in either group, and no serious complications such as ectopic embolism occurred. **Conclusion** After splenectomy combined with pericardial devascularization in cirrhotic patients with EGV and hypersplenism, the application of histoacryl has better short-term efficacy and can significantly reduce the rebleeding rate compared with the non-splenectomy group.

**【 Key words 】** Liver cirrhosis; Esophageal and gastric varices; Hypersplenism; Splenectomy combined with pericardial devascularization; Endoscopic histoacryl injection

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81873559, 82170574, 82100621); Youth Project of Jiangsu Provincial Natural Science Foundation (BK20210147)

肝硬化门静脉高压患者有两大主要并发症:食管胃静脉曲张(esophagogastric varices, EGV)和脾功能亢进。食管胃静脉曲张出血(esophagogastric variceal bleeding, EGVB)是肝硬化失代偿期常见的严重并发症,出血凶猛,病死率高<sup>[1-2]</sup>。内镜下组织胶注射是EGV和EGVB的主要治疗方法,国内外指南推荐将其用作控制急性出血以及首次出血和再出血的一级和二级预防<sup>[1,3-7]</sup>。目前,脾切除联合贲门周围血管离断术是肝硬化门静脉高压合并脾功能亢进患者的主要治疗方法<sup>[8]</sup>。理论上,伴随着术后门静脉压力的降低以及断流术的效果<sup>[9-10]</sup>,EGV的程度会有所减轻;然而,随着术后新的侧支循环建立,患者会出现不同程度的新发EGV,这类患者应用内镜下组织胶治疗的疗效并不明确。本研究回顾性分析了部分于南京大学医学院附属金陵医院消化内科就诊的肝硬化伴EGV患者的资料,探讨脾切除联合贲门周围血管离断术后再发EGV应用内镜下组织胶注射治疗的疗效。

## 对象与方法

### 一、静脉曲张分型

根据Sarin分型<sup>[11]</sup>,胃静脉曲张主要分为两类:食管延续的胃静脉曲张(gastroesophageal varices, GOV)和孤立胃静脉曲张(isolated gastric varices, IGV)。本研究主要针对GOV的治疗进行分析。GOV主要分为两型:①GOV1型:食管曲张静脉沿胃小弯延伸至贲门以下2~5 cm;②GOV2型:食管曲张静脉沿胃底大弯延伸并超过贲门,血管呈迂曲状或结节状。

### 二、研究对象

本回顾性研究选取2015年1月—2020年1月于南京大学医学院附属金陵医院消化内科住院治疗且符合入组条件的肝硬化伴EGV患者。纳入标准:①经临床表现、内镜、影像学等检查确诊为肝硬化所致EGV;②年龄18~85岁;③既往有EGVB病史且近1周内无再发EGVB;④GOV1型或GOV2型静脉曲张;⑤非脾切除组需满足脾大、脾功能亢进

且血小板计数 $<100\times 10^9/L$ 。排除标准:①既往曾行脾动脉栓塞治疗者;②既往曾接受其他内镜治疗(套扎等)或非选择性 $\beta$ 受体阻滞剂(non-selective beta-blockers, NSBB)作为二级预防者;③既往曾行经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)者;④超过米兰标准(肿瘤单发且直径 $\leq 5$  cm,或肿瘤多发、 $\leq 3$ 个且每个直径 $\leq 3$  cm)<sup>[12]</sup>或合并门静脉栓子形成的肝细胞癌患者。最终入组患者根据是否行脾切除,分为脾切除联合贲门周围血管离断术后再发EGV组(简称脾切除组)和非脾切除组。本回顾性研究的研究方案严格遵守《赫尔辛基宣言》以及南京大学医学院附属金陵医院伦理委员会的标准。

### 三、治疗器械及药物

H260型胃镜及附件(日本奥林巴斯),聚桂醇注射剂(陕西天宇,10 mL:0.1 g/支),贝朗组织胶(上海贝朗医疗,0.5 mL/支),23 G一次性使用穿刺针(美国波士顿科学)。

### 四、内镜治疗过程

所有患者在治疗开始前已签署治疗相关知情同意书。术前通过门静脉CT血管造影评估门脉血管及其侧支循环的分布及走行,给予患者吸氧、心电监护、静脉补液、咽喉部局部麻醉等操作。缓慢插入胃镜,仔细探查静脉曲张的程度、数量等,必要时辅以超声内镜进行评估;分点试探性穿刺胃内曲张静脉,见针管内回血,可初步证明注射针在血管内;助手进行双手操作,缓慢注射生理盐水或聚桂醇2~3 mL,如局部黏膜无隆起改变,则证实注射针在血管内,立即注射0.5~1.5 mL组织胶及注射器内预留的2 mL空气,回针,完成血管封堵;操作完毕后清理胃腔,确认各注射点无活动性出血后退镜。术后给予患者禁食补液、质子泵抑制剂、生长抑素等规范治疗,24 h后可进食流质饮食,1周后饮食恢复如常。

### 五、观察指标

1. 静脉曲张的改善情况<sup>[13-14]</sup>:术前,术后1个月、6个月、1年于内镜下评估EGV的直径、程度等情况,与术前相比,术后曲张静脉消失(D0)或静脉曲张程度下降2级(例:D2.0下降至D1.0,由此类推)、曲张静脉直径缩小 $>90\%$ 为显效;静脉曲张程度下降1级、曲张静脉直径缩小 $>50\% \sim 90\%$ 为有效;静脉曲张程度无改变、曲张静脉直径缩小 $\leq 50\%$ 为无效;总

有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

2. 随访观察:①术后随访1年,观察并记录患者的再出血、并发症以及生存情况,并发症包括发热、恶心、呕吐、腹胀、食管狭窄、吞咽困难、异位栓塞等;②随访期间,静脉曲张改善情况为显效或有效者,仅定期进行内镜检查;静脉曲张改善情况为无效者,再次接受内镜下组织胶注射治疗,此后的随访截点均记录为无效;③术后1年内患者再发EGVB视为再出血,患者一旦发生再出血,则立即接受急诊内镜下止血治疗,静脉曲张的改善情况即被记录为无效,此后的随访截点均记录为无效。

### 六、统计学方法

本研究采用SPSS 22.0统计学软件对数据进行分析。符合正态分布的连续变量以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 $t$ 检验;不符合正态分布的连续变量以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney  $U$ 检验;分类变量以例(%)进行表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验或Fisher精确概率法。构建Kaplan-Meier曲线对脾切除组和非脾切除组患者的再出血情况进行分析,通过Log-rank检验对不同组间患者的再出血率进行单因素分析。构建多因素Cox比例风险回归模型评估影响再出血的预后因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、患者纳入情况

对2015年1月—2020年1月收治的201例肝硬化伴EGV患者进行筛选,排除76例(曾行脾栓塞1例,曾接受其他内镜治疗或NSBB作为二级预防者13例,曾行TIPS 3例,超过米兰标准或合并门静脉栓子形成的肝细胞癌患者15例,未行脾切除且不具有脾功能亢进者12例,年龄不符合纳入标准者5例,孤立性食管静脉曲张或胃静脉曲张5例,病历资料不全者22例),最终纳入患者125例,其中脾切除组45例,非脾切除组80例。

### 二、患者的基线特点对比

1. 脾切除组和非脾切除组患者组间比较:两组患者的年龄、性别构成等方面差异均无统计学意义( $P>0.05$ );两组患者的门静脉血栓形成情况、血小板计数等方面的差异有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表1。

表 1 脾切除组和非脾切除组患者基线特点比较

基线资料	脾切除组(n=45)	非脾切除组(n=80)	统计量	P 值
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$ )	52.6±10.5	55.6±11.3	$t=1.473$	0.143
性别(男/女)	33/12	57/23	$\chi^2=0.062$	0.803
病因[例(%)]				0.947 <sup>a</sup>
慢性乙型肝炎	31(68.9)	53(66.3)		
慢性丙型肝炎	2(4.4)	6(7.5)		
自身免疫性肝病	3(6.7)	8(10.0)		
酒精性肝病	3(6.7)	3(3.8)		
血吸虫性肝病	1(2.2)	2(2.5)		
隐源性肝炎	5(11.1)	8(10.0)		
GOV 分型[例(%)]				0.748 <sup>a</sup>
GOV1	25(55.6)	39(48.8)		
GOV2	18(40.0)	36(45.0)		
GOV1+GOV2	2(4.4)	5(6.2)		
食管曲张静脉直径[cm, $M(Q_1, Q_3)$ ]	0.9(0.6, 1.1)	0.8(0.6, 1.1)	$Z=0.413$	0.680
胃曲张静脉直径[cm, $M(Q_1, Q_3)$ ]	1.0(0.6, 1.1)	0.8(0.6, 1.1)	$Z=1.287$	0.198
组织胶量[mL, $M(Q_1, Q_3)$ ]	4.5(2.5, 7.0)	4.3(2.0, 6.6)	$Z=1.015$	0.310
Child-Pugh 评分[分, $M(Q_1, Q_3)$ ]	7.0(5.0, 8.0)	7.0(6.0, 8.0)	$Z=-0.910$	0.363
Child-Pugh 分级[例(%)]				0.764 <sup>a</sup>
A 级	22(48.9)	34(42.5)		
B 级	21(46.7)	40(50.0)		
C 级	2(4.4)	6(7.5)		
原发性肝癌(有/无)	4/41	12/68		0.411 <sup>a</sup>
门静脉血栓(有/无)	16/29	12/68	$\chi^2=7.001$	0.008
白细胞计数[ $\times 10^9/L, M(Q_1, Q_3)$ ]	5.1(3.7, 6.1)	2.5(2.0, 3.3)	$Z=5.804$	<0.001
红细胞计数( $\times 10^{12}/L, \bar{x}\pm s$ )	3.1±0.7	3.1±0.6	$t=-0.459$	0.647
血红蛋白[g/L, $M(Q_1, Q_3)$ ]	81.0(69.0, 98.0)	84.0(70.8, 95.0)	$Z=-0.203$	0.839
血小板计数[ $\times 10^9/L, M(Q_1, Q_3)$ ]	209.0(130.0, 279.0)	57.0(43.8, 76.0)	$Z=8.066$	<0.001
凝血酶原时间[s, $M(Q_1, Q_3)$ ]	13.5(13.1, 14.4)	14.9(13.9, 16.1)	$Z=-3.416$	0.001
凝血酶原活动度(% , $\bar{x}\pm s$ )	72.5±17.9	62.1±16.3	$t=-3.311$	0.001
国际标准化比值[ $M(Q_1, Q_3)$ ]	1.1(1.0, 1.2)	1.2(1.1, 1.4)	$Z=-3.391$	0.001
总胆红素[ $\mu\text{mol/L}, M(Q_1, Q_3)$ ]	15.0(11.3, 21.0)	16.4(12.9, 21.3)	$Z=-1.137$	0.256
白蛋白(g/L, $\bar{x}\pm s$ )	36.3±5.9	34.3±4.7	$t=-2.082$	0.039
血肌酐[ $\mu\text{mol/L}, M(Q_1, Q_3)$ ]	59.0(50.0, 67.0)	64.5(51.8, 78.0)	$Z=-1.397$	0.162
血尿素氮[mmol/L, $M(Q_1, Q_3)$ ]	5.9(4.1, 8.6)	5.6(4.4, 7.5)	$Z=0.136$	0.892
丙氨酸转氨酶[U/L, $M(Q_1, Q_3)$ ]	21.0(16.0, 28.0)	23.0(17.0, 31.3)	$Z=-1.148$	0.251
天冬氨酸转氨酶[U/L, $M(Q_1, Q_3)$ ]	29.0(25.0, 38.0)	29.0(24.0, 41.3)	$Z=0.160$	0.873
碱性磷酸酶[U/L, $M(Q_1, Q_3)$ ]	65.0(53.0, 91.0)	81.0(53.0, 103.3)	$Z=-1.638$	0.101
谷氨酰转氨酶[U/L, $M(Q_1, Q_3)$ ]	32.0(19.0, 69.0)	44.5(25.0, 67.8)	$Z=-1.242$	0.214

注: GOV 指食管延续的胃静脉曲张; <sup>a</sup>应用 Fisher 精确概率法

2. 脾切除组患者亚组分析: 脾切除 5 年内行二级预防组和 5 年后行二级预防组患者的年龄、性别构成等方面的差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 详见表 2。

### 三、内镜治疗及静脉曲张的改善情况

125 例患者均成功完成了内镜下组织胶注射治疗, 组织胶中位使用量为 4.5 mL, 1 年后内镜治疗总有

效率为 65.6%(82/125), 其中显效患者为 36 例(图 1)。所有患者在随访期间未接受抗凝治疗(华法林、低分子肝素等药物)及 NSBB 作为二级预防治疗。

1. 脾切除组和非脾切除组患者组间比较: 脾切除组和非脾切除组患者术后 1 年的总有效率分别为 80.0%(36/45)和 57.5%(46/80), 组间差异有统计学意义 ( $P=0.039$ )。详细结果见表 3。

表 2 脾切除 5 年内行二级预防组和 5 年后行二级预防组患者基线特点比较

基线资料	脾切除 5 年内行二级预防组 (n=14)	脾切除 5 年后行二级预防组 (n=31)	统计量	P 值
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$ )	48.0 $\pm$ 11.8	54.6 $\pm$ 9.3	$t=-1.858$	0.077
性别(男/女)	11/3	22/9		0.725 <sup>a</sup>
GOV 分型[例(%)]				0.662 <sup>a</sup>
GOV1	9(64.3)	16(51.6)		
GOV2	5(35.7)	13(41.9)		
GOV1+GOV2	0(0.0)	2(6.5)		
食管曲张静脉直径[cm, $M(Q_1, Q_3)$ ]	0.9(0.7, 1.0)	1.0(0.6, 1.2)	$Z=0.768$	0.443
胃曲张静脉直径(cm, $\bar{x}\pm s$ )	0.9 $\pm$ 0.3	1.0 $\pm$ 0.4	$t=-1.200$	0.237
组织胶量[mL, $M(Q_1, Q_3)$ ]	4.3(1.8, 4.5)	5.5(2.5, 7.5)	$Z=1.746$	0.081
门静脉血栓(有/无)	3/11	13/18		0.313 <sup>a</sup>
白蛋白[g/L, $M(Q_1, Q_3)$ ]	35.9(34.6, 36.9)	34.6(31.8, 42.8)	$Z=-0.613$	0.540
白细胞计数( $\times 10^9/L$ , $\bar{x}\pm s$ )	4.2 $\pm$ 2.4	5.4 $\pm$ 1.5	$t=-1.709$	0.105
红细胞计数( $\times 10^{12}/L$ , $\bar{x}\pm s$ )	3.1 $\pm$ 0.8	3.2 $\pm$ 0.7	$t=-0.276$	0.784
血红蛋白(g/L, $\bar{x}\pm s$ )	82.2 $\pm$ 26.0	86.5 $\pm$ 25.0	$t=-0.524$	0.603
血小板计数( $\times 10^9/L$ , $\bar{x}\pm s$ )	195.5 $\pm$ 143.9	221.5 $\pm$ 93.3	$t=-0.620$	0.543
凝血酶原时间[s, $M(Q_1, Q_3)$ ]	13.5(12.6, 14.6)	13.8(13.2, 14.4)	$Z=0.233$	0.816
凝血酶原活动度(% , $\bar{x}\pm s$ )	72.2 $\pm$ 19.5	72.6 $\pm$ 17.5	$t=-0.076$	0.940
国际标准化比值[ $M(Q_1, Q_3)$ ]	1.1(1.1, 1.2)	1.1(1.1, 1.2)	$Z=0.196$	0.844

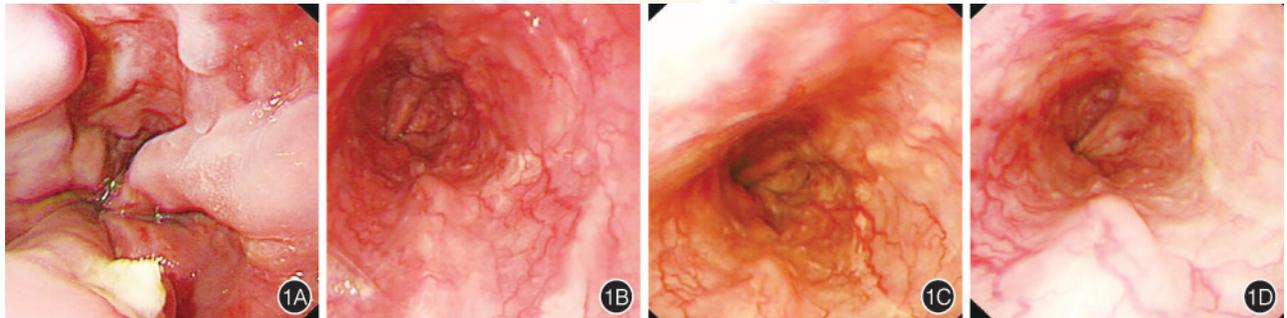
注:GOV 指食管延续的胃静脉曲张;<sup>a</sup>应用 Fisher 精确概率法

图 1 内镜下组织胶注射治疗术前术后静脉曲张程度 1A:术前静脉曲张程度为重度;1B:术后 1 个月静脉曲张程度显著改善,残存的塑形血管内可见白色组织胶存留;1C:术后 6 个月静脉曲张程度显著改善,残存的塑形血管内可见白色组织胶存留;1D:术后 1 年静脉曲张程度显著改善,残存的塑形血管内可见白色组织胶存留

表 3 脾切除组和非脾切除组患者内镜下组织胶注射治疗后静脉曲张的改善情况[例(%)]

组别	例数	术后 1 个月			术后 6 个月			术后 1 年		
		显效	有效	无效	显效	有效	无效	显效	有效	无效
脾切除组	45	23(51.1)	21(46.7)	1(2.2)	19(42.2)	20(44.5)	6(13.3)	16(35.6)	20(44.4)	9(20.0)
非脾切除组	80	39(48.8)	37(46.2)	4(5.0)	28(35.0)	33(41.2)	19(23.8)	20(25.0)	26(32.5)	34(42.5)
$\chi^2$ 值						2.031			6.469	
P 值			0.851 <sup>a</sup>			0.362			0.039	

注:<sup>a</sup>应用 Fisher 精确概率法

2. 脾切除组患者亚组分析:脾切除 5 年内行二级预防组和 5 年后行二级预防组患者术后 1 年的总有效率分别为 85.7%(12/14)和 77.4%(24/31),组间差异无统计学意义( $P=0.771$ )。详细结果见表 4。

#### 四、术后随访观察

1. 再出血情况:43 例被评估为治疗无效的患者

中,27 例未发生再出血,且在观察截点经内镜评估为无效后,均再次接受了内镜下组织胶注射治疗;其余 16 例发生再出血,其中脾切除组 2 例,非脾切除组 14 例。两组之间再出血率差异有统计学意义(4.4%比 17.5%,Log-rank  $P=0.039$ ,图 2)。再出血发生后,患者立即接受急诊内镜下组织胶注射治疗进行止血。

表 4 脾切除组亚组患者内镜下组织胶注射治疗后静脉曲张的改善情况[例(%)]

组别	例数	术后 1 个月			术后 6 个月			术后 1 年		
		显效	有效	无效	显效	有效	无效	显效	有效	无效
脾切除 5 年内行二级预防组	14	8(57.1)	6(42.9)	0(0.0)	7(50.0)	6(42.9)	1(7.1)	6(42.9)	6(42.9)	2(14.3)
脾切除 5 年后行二级预防组	31	15(48.4)	15(48.4)	1(3.2)	12(38.7)	14(45.2)	5(16.1)	10(32.2)	14(45.2)	7(22.6)
P 值		0.829 <sup>a</sup>			0.749 <sup>a</sup>			0.771 <sup>a</sup>		

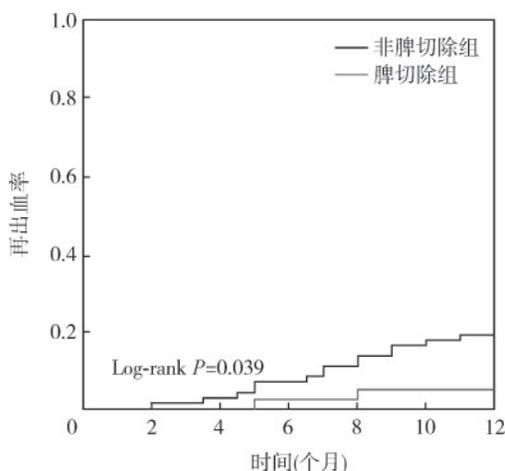
注：<sup>a</sup>应用 Fisher 精确概率法

图 2 脾切除组和非脾切除组患者内镜下组织胶注射治疗后再出血率对比

2. 生存及并发症发生情况：在观察期间，两组中均无患者死亡。脾切除组有 5 例患者出现发热，1 例患者出现恶心、呕吐，予以对症治疗后好转；非脾切除组有 3 例患者出现发热，2 例患者出现恶心、呕吐，1 例患者出现腹胀，予以对症治疗后好转。两组患者并发症发生率差异无统计学意义 ( $\chi^2=1.129, P=0.288$ )。

### 五、Cox 比例风险回归模型分析结果

将 21 个基线变量纳入 Log-rank 单因素分析， $P<0.15$  的变量包括：胃曲张静脉直径 ( $P=0.146$ )、血小板计数 ( $P=0.042$ )、丙氨酸转氨酶 ( $P=0.066$ )、治疗方式 ( $P=0.039$ )；除了  $P<0.15$  的变量之外，还将可能影响再出血率的组织胶用量、白蛋白等纳入多因素分析，结果显示，治疗方式 ( $P=0.041$ ) 是影响再出血率的独立预后因素，详细结果见表 5。

表 5 内镜下组织胶注射治疗后再出血相关的单因素分析和多因素 Cox 比例风险回归分析

因素	单因素分析		多因素分析	
	P 值	P 值	HR 值(95%CI)	
年龄(<60 岁/≥60 岁)	0.435	-	-	-
性别(男/女)	0.748	-	-	-
食管曲张静脉直径(<0.8 cm/≥0.8 cm)	0.247	-	-	-
胃曲张静脉直径(<0.8 cm/≥0.8 cm)	0.146	0.131	-	-
组织胶用量(<2 mL/≥2 mL)	0.949	0.908	-	-
Child-Pugh 分级(A 级/B+C 级)	0.497	-	-	-
原发性肝癌(是/否)	0.426	-	-	-
门静脉血栓(是/否)	0.732	0.919	-	-
白细胞计数(< $4 \times 10^9/L$ /≥ $4 \times 10^9/L$ )	0.282	0.496	-	-
红细胞计数(< $3.5 \times 10^{12}/L$ /≥ $3.5 \times 10^{12}/L$ )	0.532	-	-	-
血红蛋白(<90 g/L/≥90 g/L)	0.755	-	-	-
血小板计数(< $200 \times 10^9/L$ /≥ $200 \times 10^9/L$ )	0.042	0.119	-	-
凝血酶原时间(<14 s/≥14 s)	0.855	0.475	-	-
国际标准化比值(<1.2/≥1.2)	0.389	0.893	-	-
总胆红素(<12 μmol/L/≥12 μmol/L)	0.321	-	-	-
白蛋白(<35 g/L/≥35 g/L)	0.396	0.700	-	-
丙氨酸转氨酶(<25 U/L/≥25 U/L)	0.066	0.054	-	-
天冬氨酸转氨酶(<35 U/L/≥35 U/L)	0.206	-	-	-
碱性磷酸酶(<100 U/L/≥100 U/L)	0.199	-	-	-
谷氨酰转氨酶(<50 U/L/≥50 U/L)	0.781	-	-	-
治疗方式(脾切除组/非脾切除组)	0.039	0.041	0.213(0.048-0.938)	

注：“-”表示无相关数据

## 讨 论

肝硬化是常见的慢性肝病,可引起门静脉压力升高,导致 EGV、脾肿大和脾功能亢进等一系列并发症,严重时可发生急性上消化道大出血,甚至危及患者生命<sup>[15-16]</sup>。据报道,肝硬化门静脉高压患者中约有 50% 会出现 EGV<sup>[17]</sup>,当压力升高至一定程度或受到固体食物等硬物划伤时,可出现 EGVB,很多患者发病时因不能得到有效救治而死亡<sup>[2,18]</sup>。EGVB 患者病情好转后,如不接受相关治疗,1~2 年内再出血率高达 60%,死亡率高达 33%<sup>[1,19-20]</sup>。及时、有效地预防 EGV 患者的再出血,能显著改善患者的肝功能,延长患者寿命<sup>[21-22]</sup>。

肝硬化门静脉高压患者中,约有 11%~55% 会出现脾功能亢进,脾功能亢进患者常伴发脾肿大,患者可出现白细胞减少、血小板减少等,从而引起严重感染、颅内出血等急危重症,严重影响患者的生活质量<sup>[23]</sup>。目前,对于肝硬化伴发脾功能亢进患者的治疗,主要包括脾切除术和脾动脉栓塞术等。有研究发现,很多患者在接受脾动脉栓塞术后会发生严重并发症,而且脾动脉栓塞术并不能从根本上解决脾功能亢进的问题,因此该治疗存在较大的局限性<sup>[24-25]</sup>。脾切除术最早在 1951 年被报道<sup>[26]</sup>,它不但可以治疗脾功能亢进,改善患者的肝功能,也可以降低门静脉压力<sup>[27-29]</sup>,在肝硬化门静脉高压症的治疗中具有十分重要的地位。丁圣等<sup>[30]</sup>报道,脾切除联合贲门周围血管离断术能够有效降低肝硬化门静脉高压患者并发症的发生率,并可以改善患者的肝功能及凝血功能,这在我们的研究中得以证实,脾切除组患者的白蛋白水平及凝血功能均要优于非脾切除组,而且差异均具有统计学意义。

本研究表明,两组中大部分患者经内镜下组织胶注射治疗后 EGV 的程度、直径均较治疗前有所缓解,脾切除组内镜下组织胶注射治疗 1 年后静脉曲张的改善情况较未行脾切除组明显,两组显效、有效、无效例数构成之间的差异具有统计学意义( $P=0.039$ ),两组再出血率之间的差异也具有统计学意义(4.4% 比 17.5%, Log-rank  $P=0.039$ ),这说明脾切除联合贲门周围血管离断术可以改善门静脉的血流动力学,患者接受内镜下组织胶注射治疗后的短期效果较好。虽然从两组患者的基线特点来看,脾切除组患者门静脉血栓形成率显著高于非脾切除组( $P=0.008$ ),但脾切除组患者接受内镜下组织胶治疗的短期疗效并没有因此而受到太大影响,其机

制可能是本研究纳入的脾切术后出现门静脉血栓的患者中,大部分患者的门静脉血栓程度较轻,对这部分患者来说,接受内镜下组织胶治疗的短期疗效较好。同时也有研究发现,与轻度门静脉血栓相比,阻塞性门静脉血栓会降低治疗的有效率,显著增加肝硬化患者的死亡率<sup>[31-32]</sup>。有学者提出,“那曲肝素钙-华法林序贯抗凝”治疗对肝硬化门静脉血栓安全有效<sup>[33]</sup>,采取这种抗凝疗法可能会进一步提高患者接受组织胶治疗的疗效。近期有研究发现,较高的白蛋白水平是肝硬化伴 EGV 患者再出血的保护因素<sup>[34]</sup>,本研究中脾切除组患者白蛋白水平显著高于非脾切组( $P=0.039$ ),加之脾切除组患者的凝血功能显著优于非脾切除组,这均可能是脾切除组患者再出血率更低的原因。

此外,为了研究脾切除联合贲门周围血管离断术的时间对组织胶注射治疗的影响,我们对脾切除组进行了亚组分析,分为脾切除 5 年内行二级预防组和 5 年后行二级预防组,两组内镜下组织胶注射治疗 1 年后静脉曲张改善的总有效率分别为 85.7% 和 77.4%,但两组显效、有效、无效例数构成差异无统计学意义( $P=0.771$ )。此结果表明,脾切除 5 年内和 5 年后接受内镜下组织胶注射治疗的效果并没有显著性差异。

总体看来,肝硬化伴 EGV 合并脾功能亢进的患者接受脾切除联合贲门周围血管离断术后,应用内镜下组织胶注射治疗在短期内可以达到较好地治疗再发静脉曲张的效果,并且明显降低再出血率,但其远期疗效有待进一步观察。

**利益冲突** 所有作者声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 杨卓鑫:资料收集,数据统计分析,文章撰写;宣信、陈春燕、杨凤梧、蒋铭佐、杨秋燕、仇玉平、刘现忠、杨妙芳:提供技术与资料支持以及指导;徐华兵、汪芳裕:研究酝酿和设计,数据分析,对文章内容进行批评性审阅

## 参 考 文 献

- [1] 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[J].临床肝胆病杂志,2016,32(2):203-219. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2016.02.002.
- [2] Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, et al. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases[J]. Hepatology, 2017,65(1):310-335. DOI: 10.1002/hep.28906.
- [3] 马佳丽,陈旭,洪珊,等.金属夹联合组织胶注射治疗胃静脉曲张伴自发性门体分流的临床研究(含视频)[J].中华消化内镜杂志,2020,37(2):111-114. DOI: 10.3760/cma.j.

- issn.1007-5232.2020.02.007.
- [4] Choe JW, Yim HJ, Lee SH, et al. Primary prophylaxis of gastric variceal bleeding: endoscopic obturation, radiologic intervention, or observation? [J]. *Hepatol Int*, 2021, 15(4): 934-945. DOI: 10.1007/s12072-021-10154-1.
- [5] Mishra SR, Sharma BC, Kumar A, et al. Primary prophylaxis of gastric variceal bleeding comparing cyanoacrylate injection and beta-blockers: a randomized controlled trial[J]. *J Hepatol*, 2011,54(6):1161-1167. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.09.031.
- [6] Tan PC, Hou MC, Lin HC, et al. A randomized trial of endoscopic treatment of acute gastric variceal hemorrhage: N-butyl-2-cyanoacrylate injection versus band ligation[J]. *Hepatology*, 2006,43(4):690-697. DOI: 10.1002/hep.21145.
- [7] Mishra SR, Chander Sharma B, Kumar A, et al. Endoscopic cyanoacrylate injection versus beta-blocker for secondary prophylaxis of gastric variceal bleed: a randomised controlled trial[J]. *Gut*, 2010, 59(6): 729-735. DOI: 10.1136/gut.2009.192039.
- [8] 李昌旭, 徐露瑶, 汝娜, 等. 腹腔镜脾脏切除贲门周围血管离断术治疗 Child-Pugh A/B 级肝硬化门静脉高压症的临床效果分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(3):596-600. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.03.018.
- [9] Kawasaki S, Kidokoro A, Sugiura M, et al. Effects of nonshunting operations on portal venous pressure and hepatic blood flow[J]. *Am J Surg*, 1987,153(3):295-299. DOI: 10.1016/0002-9610(87)90607-6.
- [10] Lin PW, Tsai YH, Yu CY. Effects of splenectomy, devascularization and esophageal transection on portal venous pressure and portal perfusion in cirrhotic patients with bleeding esophageal varices[J]. *J Formos Med Assoc*, 1993, 92(10):871-875.
- [11] Sarin SK, Lahoti D, Saxena SP, et al. Prevalence, classification and natural history of gastric varices: a long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients [J]. *Hepatology*, 1992, 16(6): 1343-1349. DOI: 10.1002/hep.1840160607.
- [12] Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma[J]. *Lancet*, 2018, 391(10127): 1301-1314. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30010-2.
- [13] 仇玉平, 杨秋燕, 徐华兵, 等. 组织胶"改良三明治注射法"与传统组织胶治疗术在食管-胃连通型静脉曲张中的应用研究[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2020, 28(10):749-752. DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2020.10.04.
- [14] 姚红娟, 宋瑛, 乔京贵, 等. 胃镜下聚桂醇注射联合套扎术治疗食管胃底静脉曲张的临床观察[J]. *中华消化内镜杂志*, 2020, 37(1): 42-44. DOI: 10.3760/cma. j. issn.1007-5232.2020.01.009.
- [15] 徐华兵, 安振涛, 宣信, 等. 食管胃底静脉曲张破裂出血的内镜循证治疗进展[J]. *世界华人消化杂志*, 2017, 25(17): 1558-1563. DOI: 10.11569/wcjd.v25.i17.1558.
- [16] de Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension: report of the Baveno VI Consensus Workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension[J]. *J Hepatol*, 2015,63(3):743-752. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.05.022.
- [17] Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, et al. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2007, 102(9): 2086-2102. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01481.x.
- [18] 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.
- [19] Puente A, Hernández-Gea V, Graupera I, et al. Drugs plus ligation to prevent rebleeding in cirrhosis: an updated systematic review[J]. *Liver Int*, 2014, 34(6): 823-833. DOI: 10.1111/liv.12452.
- [20] Sun X, Zhang A, Zhou T, et al. Partial splenic embolization combined with endoscopic therapies and NSBB decreases the variceal rebleeding rate in cirrhosis patients with hypersplenism: a multicenter randomized controlled trial[J]. *Hepatol Int*, 2021, 15(3): 741-752. DOI: 10.1007/s12072-021-10155-0.
- [21] Seo YS. Prevention and management of gastroesophageal varices[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2018,24(1):20-42. DOI: 10.3350/cmh.2017.0064.
- [22] Bazarbashi AN, Ryou M. Gastric variceal bleeding[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2019, 35(6): 524-534. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000581.
- [23] Li L, Duan M, Chen W, et al. The spleen in liver cirrhosis: revisiting an old enemy with novel targets[J]. *J Transl Med*, 2017,15(1):111. DOI: 10.1186/s12967-017-1214-8.
- [24] Zhan XL, Ji Y, Wang YD. Laparoscopic splenectomy for hypersplenism secondary to liver cirrhosis and portal hypertension[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(19): 5794-5800. DOI: 10.3748/wjg.v20.i19.5794.
- [25] Sakai T, Shiraki K, Inoue H, et al. Complications of partial splenic embolization in cirrhotic patients[J]. *Dig Dis Sci*, 2002, 47(2):388-391. DOI: 10.1023/a:1013786509418.
- [26] LORD JW. The surgical management of secondary hypersplenism[J]. *Surgery*, 1951,29(3):407-418.
- [27] Kawanaka H, Akahoshi T, Kinjo N, et al. Effect of laparoscopic splenectomy on portal haemodynamics in patients with liver cirrhosis and portal hypertension[J]. *Br J Surg*, 2014,101(12):1585-1593. DOI: 10.1002/bjs.9622.
- [28] 中华医学会外科学分会脾及门静脉高压外科学组. 肝硬化门静脉高压症食管、胃底静脉曲张破裂出血诊治专家共识(2019 版)[J]. *中华外科杂志*, 2019, 57(12): 885-892. DOI: 10.3760/ema.j.issn.0529-5815.2019.12.002.
- [29] Takenaka H, Nakao K, Miyata M, et al. Hemodynamic study after devascularization procedure in patients with esophageal varices[J]. *Surgery*, 1990,107(1):55-62.
- [30] 丁圣, 陈坚, 刘绪舜. 断流术对肝硬化患者术后肝纤维化的影响[J]. *临床外科杂志*, 2013, 21(11):843-845. DOI: 10.3969/j. issn.1005-6483.2013.11.010.
- [31] Qi X, Han G, Fan D. Management of portal vein thrombosis in liver cirrhosis[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2014, 11(7): 435-446. DOI: 10.1038/nrgastro.2014.36.
- [32] Qi X, Dai J, Yang M, et al. Association between portal vein thrombosis and survival in non-liver-transplant patients with liver cirrhosis: a systematic review of the literature[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2015, 2015: 480842. DOI: 10.1155/2015/480842.
- [33] Zhou T, Sun X, Zhou T, et al. Efficacy and safety of nadroparin calcium-warfarin sequential anticoagulation in portal vein thrombosis in cirrhotic patients: a randomized controlled trial[J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2020, 11(9): e00228. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000228.
- [34] Gao Z, Zhao J, Liu X, et al. Portal vein thrombosis associated with high 14-day and 6-week rebleeding in patients after oesophageal variceal band ligation: a retrospective, multicentre, nested case-control study[J]. *Hepatol Int*, 2021, 15(5):1183-1195. DOI: 10.1007/s12072-021-10224-4.