

肝硬化食管胃底静脉曲张出血治疗进展

王萍^{1,2}, 王拱辰² (1.遵义医学院, 遵义 563000; 2.大连市第六人民医院, 大连 116031)

目前肝硬化患者中约有50%存在胃食管静脉曲张, 每年有8%肝硬化患者发展为静脉曲张, 同样每年有8%肝硬化患者由小静脉曲张发展为大静脉曲张, 静脉曲张的年发生率为5%~15%^[1]。

目前食管胃底静脉曲张的治疗实质上已经大大减少出血的风险及病死率。本文就食管胃底静脉曲张出血最近研究进展予以综述。

1 初级预防

非选择性 β 受体抑制剂(non-selective β -blockers, NSBB)是目前预防食管胃底静脉曲张的主要药物治疗方法。 β_1 受体抑制剂可减少心输出量而 β_2 受体抑制剂可引起内脏血管收缩从而减少门脉血流及压力。NSBB成本低, 给药方便, 可降低门脉压力, 也可减少其他并发症的发生。一旦患者应用NSBB治疗可不必反复行内窥镜检查^[2]。

虽有研究^[3]表明单硝酸异山梨酯(ISMN)在初级预防中和普萘洛尔一样有效, 但在长期随访中显示> 50岁ISMN组患者的病死率增加。随后试验^[4]表明, 对于不能耐受NSBB而给予ISMN的患者与未接受任何治疗的患者相比, 其在1到2年内的出血风险增加, 这并不影响患者的生存, 但ISMN治疗的患者出现不良反应更频繁。有研究^[5]显示联合应用纳多洛尔和ISMN的患者初次出血的发生率明显比单独应用纳多洛尔低。然而, 这一发现并未在大样本双盲随机对照试验中得到证实, 但大样本双盲随机对照试验却显示联合应用ISMN和NSBB的患者与单独应用NSBB的患者更常出现不良反应^[6]。因此, 初级预防并不推荐联合应用NSBB及ISMN。

1.1 无静脉曲张的肝硬化患者(初级前预防) Groszmann等^[7]研究发现, 无静脉曲张的患者应用噻吗洛尔预防静脉曲张进展无显著疗效, 试验组中部分患者出现中、重度不良反应的比例为48%, 而对照组为32%。因此临床上并不推荐使用NSBB来预防静脉曲张的发生。目前尚未研究出预防静脉曲张发生的有效药物, 仍需大量试验进一步研究。因此, 在此阶段主要的目标是处理肝硬化的病因, 从而减少并发症的发展。但对于首次明确诊断的肝硬化患者应常规行内窥镜检查, 无静脉曲张的代偿期肝硬化患者应每3年行1次

常规内窥镜检查; 当发展为失代偿期肝硬化, 需立即行常规内窥镜检查且每年进行1次常规检查^[1]。

1.2 小静脉曲张(直径 ≤ 5 mm)的肝硬化患者

(1)NSBB: Cales等^[8]研究发现两年后应用普洛萘尔试验组的大静脉曲张患者比例比对照组大; 而Merkel等^[9]研究的试验表明, 应用纳多洛尔治疗的小静脉曲张患者进展为大静脉曲张的速度较随机对照组的患者慢, 但生存率并无显著差异。然而在Merkel等^[9]的研究中与对照组相比, 试验组中大量患者因NSBB不良反应而退出研究, 因此对于低危静脉曲张即直径 ≤ 5 mm且无红色征来说, 仅有限的证据显示应用NSBB可减缓静脉曲张进展, 但并不降低病死率, 临床上并不推荐广泛应用, 推荐定期行内窥镜检查。目前推荐NSBB治疗可应用于具有出血高危因素(Child-Pugh B、C级和静脉曲张出现红色征)的小静脉曲张患者, 即在曲张静脉直径 ≤ 5 mm且具有红色征的肝硬化患者或者失代偿肝病患者都应给予NSBB, 对于应用NSBB的患者可不常规胃镜检查^[1]。卡维地洛是一种NSBB并添加抗 α_1 肾上腺素活性达到血管舒张作用, 最近显示该药对预防首次出血比内镜下食管静脉曲张结扎术(endoscopic variceal ligation, EVL)更有效。尽管这药物具有应用前景, 但在广泛应用前还需进一步研究。

(2)EVL: EVL对于患者小静脉曲张的扩大或出血并无明显效果, 且对于小静脉曲张在技术上操作比较有挑战性。因此, 内窥镜下预防治疗并不推荐。

1.3 中大静脉曲张(直径 > 5 mm)的肝硬化患者

(1)NSBB: 有META分析^[10]显示, NSBB治疗中大静脉曲张患者发生第一次出血风险较对照组明显降低, 并提示应用NSBB后, 每10个患者可减少1次出血事件发生率, 病死率亦明显降低。

(2)EVL: 有META分析^[11]显示, EVL可降低首次出血的风险、出血相关病死率及总病死率; EVL预防初次出血的有效性较NSBB高, 但两者治疗患者的病死率却相似, 应用EVL后约25%患者出现暂时不良反应如吞咽困难、胸部不适感及套扎后形成溃疡而再次出血。

(3)NSBB联合EVL: 在初级预防大静脉曲张的患者应用EVL联合NSBB治疗组与单独应用EVL治疗的患者相比较的随机化试验报道各组间病死率及首次出血的发生率无差

异,但在联合治疗组中静脉曲张的再发生率相对较低,同时不良反应也更常见^[12,13]。有随机试验^[14]显示,NSBB联合EVL治疗与单独NSBB治疗相比,高危因素的静脉曲张首次出血率相对较低而在18个月的随访期间发生出血的生存率相对较高。

目前,关于初级预防的最好治疗方法还未确定,可根据当地的资源及技术、患者的特点及其选择、对不良反应的容忍度及存在禁忌证等情况而个体化制订治疗方案。

(4)分流手术及经颈静脉肝内门体静脉内支架分流术(transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt, TIPS):已有研究^[15]证明,分流手术及TIPS可显著降低首次出血的发生率,但其病死率及肝性脑病的发生率却更加频繁。因此不推荐作为静脉曲张出血的初级预防。

(5)EIS:有研究^[16]发现与安慰剂治疗相比,EIS治疗组的病死率显著高于安慰剂治疗组,因而该研究必须在开始后22.5个月终止,故并不推荐EIS应用于静脉曲张出血的初级预防。

2 急性静脉曲张破裂出血

2.1 一般急救处理 对可疑为急性静脉曲张破裂出血(acute variceal hemorrhage, AVH)患者应立即送入重症监护室(intensive care unit, ICU)。初始管理的基本目标是充足且适当的容积复苏,以维持血流动力学稳定,血红蛋白维持在8 g/dl以上。

2.2 抗生素预防性治疗 美国肝病协会将抗生素应用7天作为预防再发食道胃底静脉曲张出血的重要手段。在肝硬化合并静脉曲张出血的患者中,预防细菌感染可降低静脉曲张再出血的风险及改善生存率。近年来,预防性抗生素治疗(口服喹诺酮类或静脉注射头孢菌素类抗生素)可明显降低消化道内革兰阴性杆菌数量。

2.3 血管活性药物 在诊断性内窥镜检查前尽快应用安全的血管活性药物。一般应用血管活性药物2~5天,取决于出血的控制程度及肝病的严重程度。至少止血24小时后可考虑停药。当怀疑为静脉曲张出血时,给予血管活性药物可使60%~80%的患者达到初期止血。

血管活性药物联合内窥镜检查或单独使用血管活性药物治疗与单独内窥镜检查相比,血管活性药物均可有效控制静脉曲张出血^[17]。实质上,不良反应较少的血管活性药物控制及预防首次出血的效果与内窥镜检查下硬化剂治疗相似^[18]。内窥镜检查下硬化剂治疗与药物治疗的META分析显示,两者具有相似疗效且不良反应较少^[19],因此推荐药物将治疗作为静脉曲张出血的一线疗法。

2.4 内窥镜检查下止血治疗 国际会议^[20]指出,急性出血患者在入院后12小时内应尽快行内窥镜检查(esophagogastroduodenoscopy, EGD),但并无明确的客观资料及专家理性共识来支持这一建议。有研究^[21]表明行内窥镜检查时间与院内病死率有关,但Cheung等^[22]报道血流动力学稳定的AVH患者内窥镜检查时

间与临床结果无关。根据现有数据,笔者遵循在出现症状后12小时内行内窥镜检查治疗,但目前并无证据支持AVH患者尤其是血流动力学稳定的患者需快速行内窥镜检查治疗。因此,尽量避免入院后12小时行ECG。

(1)EVL: EVL止血率达90%,其优点是较少引起注射部位出血,无系统性并发症,近年来受到推崇;缺点是细小、突出、不显著的曲张静脉无法结扎且有套扎后溃疡出血的危险。EVL与止血药物的联合应用是目前标准的治疗方法,与单独EVL治疗相比,前者对于初次控制出血的效果明显改善,但对于病死率,EVL治疗并没有明显的减少。^[17]有META分析^[23]显示,对出血的初始控制EVL和EIS相比具有明显的优势。因此,只要EVL对控制急性出血切实可行,均推荐应用EVL。有研究^[24]表明,EIS与血管活性药物治疗相比,EIS在止血率、再次出血的预防及长期生存率方面并未显示出更好的有效性。D'Amico等^[19]应用META分析研究指出,可于静脉曲张出血药物治疗失败后再行内窥镜检查下治疗。

(2)EIS: 当EVL应用较困难的情况下,如由于反复结扎而造成食管形成瘢痕并很难再次行结扎者可行EIS来替代。

(3)经内窥镜组织黏合剂注射止血术:注射组织黏合剂来消除静脉曲张已经成为内窥镜检查下治疗孤立胃静脉曲张和胃食管静脉曲张超越贲门的首选,止血率达100%,再出血率约6%~10%。尽管组织黏合剂有较稳定的理化性质,但部分患者仍有一定的并发症,如发热、胸骨后疼痛、食管狭窄、败血症、纵隔炎、固化物脱落导致的复发性出血及血栓栓塞等。凝血酶或纤维蛋白的使用已经在急性GV出血处理的初步临床研究成果进行了相关探索^[25]。注射凝血酶理论上的优点包括生物相容性和低黏膜损伤性,但应注意其可能传播传染病且成本过高。

2.5 经颈静脉肝内门体静脉内支架分流术 尽管急诊内窥镜检查治疗和(或)药物治疗有一定的疗效,但仍有静脉曲张出血无法控制或10%~20%患者出血控制后发生二次出血。TIPS应用于预测药物及内窥镜检查下联合治疗后可能失败的患者,因而该种情况下应用TIPS治疗具有较高的病死率,联合治疗失败的预测因素是Child-Pugh C级、肝静脉压力梯度(hepatic venous pressure gradient, HVPG) > 20 mm Hg及内窥镜检查下可见活动性出血灶。对于HVPG > 20 mm Hg的急性出血患者在出血72小时内早期应用TIPS可明显降低病死率。因此,对上述患者可考虑尽早应用TIPS治疗。

3 二级预防

AVH治愈的患者仍存在再出血和死亡的高危因素,鉴于再出血发生率较高,因而患者在控制出血后的至少24小时后就应开始预防再次出血十分关键。

基于门脉高压症导致食管胃底静脉曲张理论,可推测预防再次出血的最好治疗方法即降低门脉高压,故在病理生理学上支持NSBB的有效性。Singh等^[26]在META分析中指出,EVL联合EIS治疗组在预防再次出血方面与EVL单独

治疗组相比并无优越性,却出现更多的并发症如食管狭窄等。有试验^[27]证明NSBB和EVL联合治疗显著优于EVL单独治疗;NSBB联合硝酸盐类药物与EVL治疗相比,两组患者再出血率相似,但药物治疗组生存率较高^[28]。关于联合治疗(EVL + NSBB + 硝酸盐类药物)与单独药物治疗(NSBB + 硝酸盐类)相比较的随机对照试验^[29]发现,两者的再出血率、急救治疗率及病死率均相似,但联合治疗的不良反应较多。虽然近年来,部分共识会议推荐EVL或NSBB + 硝酸甘油作为一线疗法^[16],但Garcia-Tsao等^[1]指出对首次或再次出血患者的二级预防明确推荐为EVL联合NSBB。NSBB应调整到最大耐受剂量。

对于胃底静脉曲张来说,有研究证实应用组织黏合剂治疗组和NSBB治疗组的再次出血率接近,但应用组织黏合剂治疗组具有较高的并发症发生率^[30]。但目前并没有对组织黏合剂及EVL对静脉曲张出血二次预防的试验来比较两者的有效性及安全性。

二级预防中TIPS与药物/内窥镜治疗相比,TIPS治疗组再出血率明显减少。然而,因其具有引起肝性脑病的风险、分流处狭窄及覆膜支架的高成本而使TIPS作为反复急性静脉曲张出血的补救治疗,而且TIPS并未降低病死率,其价格昂贵,肝性脑病发生率亦较高。因此,二级预防中并不推荐TIPS为首选。随着聚四氟乙烯覆膜支架的出现,TIPS在二级预防中的疗效将明显改善,但目前其治疗失败的病例仍不推荐应用TIPS。

综上所述,初级预防中对于直径> 5 mm的静脉曲张患者及直径≤ 5 mm且具有高危因素[红色征和(或)晚期肝病]的静脉曲张患者可应用NSBB和(或)EVL。对于直径≤ 5 mm无高危因素的静脉曲张患者的预防可选择NSBB药物治疗和(或)内窥镜下监测。对于急性出血的患者,应在12小时内行内窥镜检查并应用抗生素、血管活性药物或内窥镜下止血治疗;具有再出血风险的患者应继续行内窥镜下止血治疗或者NSBB治疗。目前,TIPS在二级预防中的作用有限,在常规治疗失败后可尽早考虑行TIPS治疗。虽然近年来对于食管胃底静脉曲张的治疗已取得显著进展,但仍需探讨更好的内窥镜治疗技术、新的药物及更有效的急救措施等。

参考文献

- [1] Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, et al. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis[J]. *Am J Gastroenterol*,2007,102:2086-2102.
- [2] Bari K, Garcia-Tsao G. Treatment of portal hypertension[J]. *World J Gastroenterol*,2012,18:1166-1175.
- [3] Groszmann RJ. Beta-adrenergic blockers and nitrovasodilators for the treatment of portal hypertension: the good, the bad, the ugly[J]. *Gastroenterology*,1998,113:1794-1797.
- [4] Borroni G, Salerno F, Cazzaniga M, et al. Nadolol is superior to isosorbide mononitrate for the prevention of the first variceal bleeding in cirrhotic patients with ascites[J]. *J Hepatol*,2002,37:315-321.
- [5] Merkel C, Marin R, Sacerdoti D, et al. Long-term results of a clinical trial of nadolol with or without isosorbide mononitrate for primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis[J]. *Hepatology*,2000,31:324-329.
- [6] García-Pagán JC, Morillas R, Bañares R, et al. Propranolol plus placebo versus propranolol plus isosorbide-5-mononitrate in the prevention of a first variceal bleed: a double-blind RCT[J]. *Hepatology*,2003,37:1260-1266.
- [7] Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis[J]. *N Engl J Med*,2005,353:2254-2261.
- [8] Calés P, Oberti F, Payen JL, et al. Lack of effect of propranolol in the prevention of large oesophageal varices in patients with cirrhosis: a randomized trial. French-Speaking Club for the Study of Portal Hypertension[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*,1999,11:741-745.
- [9] Merkel C, Marin R, Angeli P, et al. A placebo-controlled clinical trial of nadolol in the prophylaxis of growth of small esophageal varices in cirrhosis[J]. *Gastroenterology*,2004,127:476-484.
- [10] D' Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach[J]. *Semin Liver Dis*,1999,19:475-505.
- [11] Khuroo MS, Khuroo NS, Farahat KLC, et al. Meta-analysis: endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of oesophageal variceal bleeding[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2005,21:347-361.
- [12] Sarin SK, Wadhawan M, Agarwal SR, et al. Endoscopic variceal ligation plus propranolol versus endoscopic variceal ligation alone in primary prophylaxis of variceal bleeding[J]. *Am J Gastroenterol*,2005,100:797-804.
- [13] Lo GH, Chen WC, Wang HM, et al. Controlled trial of ligation plus nadolol versus nadolol alone for the prevention of first variceal bleeding[J]. *Hepatology*,2010,52:230-237.
- [14] Gheorghe C, Gheorghe L, Iacob S, et al. Primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotics awaiting liver transplantation[J]. *Hepato gastroenterology*,2006,53:552-557.
- [15] D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. The treatment of portal hypertension: A meta-analytic review[J]. *Hepatology*,1995,22:332-354.
- [16] The Veterans Affairs Cooperative Variceal Sclerotherapy Group. Prophylactic sclerotherapy for esophageal varices in men with alcoholic liver disease. A randomized, single-blind, multicenter clinical trial[J]. *N Engl J Med*,1991,324:1779-1784.
- [17] Bañares R, Albillos A, Rincón D, et al. Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: a meta-analysis[J]. *Hepatology*,2002,35:609-615.
- [18] Escorsell A, Ruiz del Arbol L, Planas R, et al. Multicenter randomized controlled trial of terlipressin versus sclerotherapy in the treatment of acute variceal bleeding: the TEST study[J]. *Hepatology*,2000,32:471-476.
- [19] D' Amico G, Pietrosi G, Tarantino I, et al. Emergency sclerotherapy versus vasoactive drugs for variceal bleeding in cirrhosis: a Cochrane meta-analysis[J]. *Gastroenterology*,2003,124:1277-1291.

- [20] de Franchis R, Baveno V Faculty. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension[J]. J Hepatol,2010,53:762-768.
- [21] Hsu YC, Chung CS, Tseng CH, et al. Delayed endoscopy as a risk factor for in-hospital mortality in cirrhotic patients with acute variceal hemorrhage[J]. J Gastroenterol Hepatol,2009,24:1294-1299.
- [22] Cheung J, Soo I, Bastiampillai R, et al. Urgent vs. non-urgent endoscopy in stable acute variceal bleeding[J]. Am J Gastroenterol, 2009,104:1125-1129.
- [23] Garcia-Pagán JC, Bosch J. Endoscopic band ligation in the treatment of portal hypertension[J]. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol,2005,2:526-535.
- [24] Escorsell A, Bordas JM, del Arbol LR, et al. Randomized controlled trial of sclerotherapy versus somatostatin infusion in the prevention of early rebleeding following acute variceal hemorrhage in patients with cirrhosis. Variceal bleeding study group[J]. J Hepatol,1998,29:779-788.
- [25] Ramesh J, Limdi JK, Sharma V, et al. The use of thrombin injections in the management of bleeding gastric varices: a single-center experience[J]. Gastrointest Endosc,2008,68:877-882.
- [26] Singh P, Pooran N, Indaram A, et al. Combined ligation and sclerotherapy versus ligation alone for secondary prophylaxis of esophageal variceal bleeding: a meta-analysis[J]. Am J Gastroenterol, 2002,97:623-629.
- [27] de la Peña J, Brullet E, Sanchez-Hernández E, et al. Variceal ligation plus nadolol compared with ligation for prophylaxis of variceal rebleeding: a multicenter trial[J]. Hepatology,2005,41:572-578.
- [28] Lo GH, Chen WC, Lin CK, et al. Improved survival in patients receiving medical therapy as compared with banding ligation for the prevention of esophageal variceal rebleeding[J]. Hepatology, 2008,48:580-587.
- [29] Villanueva C, Aracil C, Colomo A, et al. Clinical trial: a randomized controlled study on prevention of variceal rebleeding comparing nadolol + ligation vs. hepatic venous pressure gradient-guided pharmacological therapy[J]. Aliment Pharmacol Ther,2009,29:397-408.
- [30] Evrard S, Dumonceau JM, Delhay M, et al. Endoscopic histoacryl obliteration vs. propranolol in the prevention of esophagogastric variceal rebleeding: a randomized trial[J]. Endoscopy,2003,35:729-735.

收稿日期: 2013-01-17

· 消息 ·

出版物上数字的用法

使用汉字的情形

1. 必须使用: (1)定型的词、词组、成语、惯用语、缩略语或具有修饰色彩的词语。例: 一方面、一律; (2)相邻的两个数字并列连用表示概数, 连用的两个数字间不能用顿号隔开。例: 二、三米、三、五天、十三、四岁、七、八十种; (3)带有“几”字的数字表示约数。例: 一百几十次、十几天; (4)星期几一律用汉字; (5)并列的几个阿拉伯数字与其复指数相连时, 复指数用汉字, 如几组数据中都含有6、7、8三个数字; (6)形容词前面的数字要用汉字。例: 试验方法有四大优点; (7)名词前面的数字“一”必须用汉字。例: 这一性质十分奇特; (8)“一”与量词组成数量词组作定语表示泛指时, 用汉字表示。如: 一种全新的试验方法; (9)叙述和不定数字一律用汉字。例: 无一例死亡, 任何一个患者。

2. 要求使用: (1)各民族的非公历纪年。例: 正月十五、日本庆应三年(1867年); (2)含有月日简称表示事件、节日和其他意义的词组。例: “一·二九”运动(12月9日)、五四运动。

3. 可以使用

(1)非物理量、整数一至十, 如果不是出现在具有统计学意义的一组数字中, 可用汉字, 但要照顾到上下文。例: 四种产品、六条意见、读了十遍、截至1984年9月、我国高等院校有新闻系6个; (2)用“多、余、左右、上下、约”等表示的约数, 一般使用汉字, 如果文中出现一组具有统计学和比较意义的数字, 为保持局部体例上的一致, 其约数也可以使用阿拉伯数字。