

生长抑素与生长抑素联合内镜下治疗肝硬化并食管胃底静脉曲张出血患者的疗效观察

胡居龙¹, 艾正琳¹, 杨志云¹, 蒋煜¹, 周玉玲¹, 梁秀霞¹, 林毅军¹, 李坪¹, 张瑶² (1.首都医科大学附属北京地坛医院 消化内科, 北京 100015; 2.首都医科大学附属北京地坛医院 超声科, 北京 100015)

摘要: 目的 观察生长抑素与生长抑素联合内镜下聚桂醇 + 组织黏合剂治疗肝硬化并食管胃底静脉曲张出血 (esophageal gastric varices bleeding, EGVB) 患者的临床疗效。方法 分析首都医科大学附属北京地坛医院2014年1月至2014年12月收治的167例肝硬化并EGVB患者, 对照组 (21例) 仅给予生长抑素治疗, 治疗组 (146例) 给予生长抑素联合内镜下治疗, 两组均应用保肝、利尿及普萘洛尔治疗, 观察急诊止血成功率以及随访1周、1个月、3个月后两组患者曲张静脉的消失率和病死率。结果 对照组和治疗组的急诊止血成功率分别为90.5% (19/21) 和99.3% (145/146), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.065$, $P = 0.042$)。随访1周、1个月、3个月, 两组再出血率分别为9.5% (2/21)、23.8% (5/21)、42.9% (9/21) 和0.7% (1/146)、2.1% (3/146) 和3.4% (5/146), 差异有统计学意义 (χ^2 值分别为4.065、14.579和32.212, P 值分别为0.042、0.000和0.000)。随访至3个月, 两组静脉曲张消失率分别为0% (0/21) 和21.2% (31/146), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.161$, $P = 0.041$); 两组病死率分别为9.5% (2/21)、0% (1/146), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 5.894$, $P = 0.015$)。结论 生长抑素联合内镜治疗肝硬化并EGVB患者, 静脉曲张消失率显著增加, 病死率显著下降, 是一种止血快、效果好且安全有效的方法。

关键词: 食管胃底静脉曲张; 肝硬化; 生长抑素; 组织黏合剂; 聚桂醇

Clinical observation of somatostatin and somatostatin combined with endoscope in treatment of liver cirrhosis patients with esophageal gastric varices bleeding

HU Ju-long¹, AI Zheng-lin¹, YANG Zhi-yun¹, JIANG Yu¹, ZHOU Yu-ling¹, LIANG Xiu-xia¹, LIN Yi-jun¹, LI Ping¹, ZHANG Yao² (1.Department of Gastroenterology, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China; 2.Department of Ultrasonography, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

Abstract: Objective To observe the clinical effect of somatostatin and somatostatin combined with endoscope in treatment of liver cirrhosis patients with esophageal gastric varices bleeding (EGVB). **Methods** Total of 167 liver cirrhosis patients with EGVB from January 2014 to December 2014 in Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University were selected. The control group (21 cases) were treated with somatostatin and the treatment group (146 cases) were treated with somatostatin combined with endoscopic lauromacrogol + tissue adhesive. Both groups were also given liver protection drugs, diuresis and propranolol. The rates of emergency hemostasis, varicose vein disappearance and mortality after following-up 1 week, 1 month and 3 months were observed.

Results The rates of emergency hemostasis in control group and treatment group were 90.5% (19/21) and 99.3% (145/146), respectively, and the difference was statistically significant ($\chi^2 = 4.065$, $P = 0.042$). After following-up for 1 week, 1 month and 3 months, the rebleeding rate was 9.5% (2/21), 23.8% (5/21) and 42.9% (9/21) in control group and 0.7% (1/146), 2.1% (3/146) and 3.4% (5/146) in treatment group, respectively, the differences were statistically significant ($\chi^2 = 4.065$, 14.579, 32.212; $P = 0.042$, 0.000, 0.000). After following-up for 3 months, the rate of varicose veins disappeared was 0% (0/21) in control group and 21.2% (31/146) in treatment group, the difference was statistically significant ($\chi^2 = 4.161$, $P = 0.041$). The mortality rate was 9.5% (2/21) in control group and 0% (1/146) in treatment group, the difference was statistically significant ($\chi^2 = 5.894$, $P = 0.015$).

Conclusions Somatostatin combined with endoscope in treatment of liver cirrhosis patients with EGVB is a

fast, safe and effective method, which can reduce the varicose vein disappearance rate and the mortality rate significantly.

Key words: Esophageal gastric varices; Cirrhosis; Somatostatin; Tissue adhesive; Lauromacrogol

食管胃底静脉曲张出血(esophageal gastric varices bleeding, EGVB)是肝硬化门静脉高压严重且常见的并发症之一,年发生率为5%~15%^[1],出血量大,病情凶险,病死率高。随着内镜技术的迅速发展,其已逐渐成为治疗EGVB的首选方法^[2]。本研究对生长抑素、生长抑素联合内镜下聚桂醇+组织黏合剂治疗EGVB患者的临床疗效进行回顾性分析,并观察临床疗效。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析首都医科大学附属北京地坛医院2014年1月至2014年12月收治的167例确诊为肝硬化并EGVB患者的临床资料,其中男性105例,女性62例,年龄28~70岁,平均年龄(47.5 ± 8.53)岁。肝炎(乙型、丙型)后肝硬化患者127例,酒精性肝硬化患者32例,其他类型肝硬化患者8例。Child Pugh A级11例,Child Pugh B级76例,Child Pugh C级80例,按照消化道静脉曲张的内镜诊断标准^[3],静脉曲张轻度9例,中度40例,重度118例。未行内镜下治疗的21例患者为对照组,行内镜下治疗的146例患者为治疗组,两组患者的基线资料差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表1。

1.2 诊断标准 食管胃底静脉曲张的诊断依据内镜检查结果,当内镜检查结果显示以下情况之一时,EGVB的诊断即可成立^[4]:①曲张静脉有活动性出血;②曲张静脉上覆有“白色乳头”;③曲张静脉上覆有血凝块或除曲张静脉外无其他潜在出血原因。排除肿瘤及重型肝炎患者。

1.3 治疗方法 两组患者均按照急性上消化道出血急诊诊疗流程专家共识^[5]给予:①卧床休息,吸氧,

心电监护,记录呕血、便血量及监测出入量;②开放静脉通路,必要时深静脉置管;③保持呼吸道通畅,必要时气管插管;④禁食水;⑤迅速补充血容量:静脉输入晶体液、胶体液(右旋糖酐、代血浆等);⑥输血:大出血时,血红蛋白大量丢失,血液携氧能力下降导致组织缺氧,存在以下情况时应考虑输血:血红蛋白 < 70 g/L、收缩压 < 90 mmHg或较基础血压下降25%、脉率 > 120 次/分钟;⑦质子泵抑制剂:奥美拉唑40 mg,每日2次;⑧注射用血凝酶:首次静脉推注2 U,后1 U,每日2次;⑨注射用卡络磺钠:40 mg,每日2次;⑩氨甲环酸氯化钠注射液:1000 mg,每日2次;⑪头抱美唑钠:2 g,每日2次,预防感染。在上述治疗的基础上,对照组应用生长抑素(青岛国大生物制药股份有限公司)治疗,首次以250 μ g静脉推注,随后以250 μ g/h持续静脉泵入,维持72小时,所有对照组患者急性出血时均拒绝行内镜检查及治疗;治疗组应用生长抑素(青岛国大生物制药股份有限公司,用法用量同对照组)联合内镜下聚桂醇(陕西天宇制药有限公司)+组织黏合剂(北京瞬康医用胶有限公司)治疗,患者低血容量休克改善后(收缩压 > 90 mmHg、心率 < 110 次/分),行急诊内镜下聚桂醇+组织黏合剂治疗,所有治疗组患者经改善后,均能进行内镜下检查及治疗。内镜治疗的方法:由同一位医师进行操作,内镜下寻找合适的注射部位(曲张静脉破口周围0.5~1 cm或该曲张静脉起始段),确定注射点后,采用一次性穿刺针(波士顿科学23 g)注射聚桂醇+组织黏合剂+聚桂醇(三明治法)治疗,组织黏合剂从破口喷出、破

表1 两组肝硬化并EGVB患者的一般情况

组别	例数	性别（例）		年龄（ $\bar{x} \pm s$, 岁）	病因（例）		
		男	女		肝炎后肝硬化	酒精性肝硬化	其他
对照组	21	13	8	48.8 ± 8.92	15	3	3
治疗组	146	92	54	47.3 ± 8.49	112	29	5
统计量值	-	$\chi^2 = 0.010$		$t = 0.722$	$\chi^2 = 0.281$	$\chi^2 = 0.097$	$\chi^2 = 2.666$
P 值	-	0.922		0.471	0.596	0.756	0.103

组别	Child Pugh 分级（例）			静脉曲张程度（例）		
	A 级	B 级	C 级	轻度	中度	重度
对照组	1	11	9	1*	6*	14*
治疗组	10	65	71	8	34	104
统计量值	$\chi^2 = 0.000$	$\chi^2 = 0.457$	$\chi^2 = 0.245$	$\chi^2 = 0.000$	$\chi^2 = 0.281$	$\chi^2 = 0.185$
P 值	1.000	0.499	0.620	1.000	0.596	0.667

注: *表示对照组1周复查时静脉曲张程度(基线对照组患者均拒绝内镜检查)

口处血管完全被组织黏合剂充盈实变时内镜下治疗结束。两组患者治疗结束后1周、1个月、3个月进行复查,对照组患者仅同意行内镜检查,拒绝内镜下聚桂醇+组织黏合剂的治疗;治疗组患者行内镜检查后,视内镜下检查情况追加聚桂醇+组织黏合剂的治疗(胃静脉曲张应用组织黏合剂治疗、食管静脉曲张应用聚桂醇治疗)。随访过程中,均进行保肝(水飞蓟宾105 mg, 3次/天)、利尿(呋塞米20~40 mg, 2次/天、螺内酯40~80mg, 2次/天)、抑酸(雷贝拉唑20 mg, 1次/天)等治疗,按照肝硬化静脉曲张出血防治指南^[2]的原则应用普萘洛尔治疗。对于乙型肝炎肝硬化患者,按照《慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)》^[6]的原则进行抗病毒治疗。

1.4 疗效评定标准 按照消化道静脉曲张及出血的诊断标准^[3],止血成功:患者治疗72小时内,血压和心率逐渐稳定,呕血现象停止,排暗红色血便逐渐减少,且对照组患者不需行五腔三囊管压迫止血治疗,治疗组无需再行急诊内镜下治疗;止血失败:患者治疗72小时内,血压和心率发生波动,呕血和便血仍然持续,对照组需行五腔三囊管压迫止血治疗,治疗组需再次进行内镜下治疗。曲张静脉消失:未发现明显静脉曲张即可确定曲张静脉消失。继发感染:新出现发热,体温超过38℃,且伴白细胞、中性粒细胞比值升高。

1.5 观察指标 观察急诊止血率、继发感染率,1周、1个月、3个月再出血率、曲张静脉消失率及病死率。

1.6 统计学方法 应用SPSS 19.0统计软件进行分析,计数资料(两组患者的急诊止血率、再次出血率、静脉曲张消失率及病死率)用 χ^2 检验,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者急诊止血率比较 治疗后,对照组患者急诊止血成功率为90.5%(19/21),2例患者止血失败,后通过五腔三囊管压迫均止血成功。治疗组患者急诊止血的成功率为99.3%(145/146),1例

患者止血失败,再次行急诊内镜下治疗,止血成功,所有内镜下治疗过程无穿孔、异位栓塞等重大并发症发生。两组患者急诊止血率差异有统计学意义($\chi^2 = 4.065$, $P = 0.042$)。

2.2 两组患者继发感染率比较 对照组中2例患者继发感染,治疗组中35例患者继发感染,差异无统计学意义($\chi^2 = 1.464$, $P = 0.226$)。

2.3 两组患者再出血率、曲张静脉消失率及病死率的比较 随访1周、1个月、3个月后,对照组再出血率为9.5%、23.8%、42.9%,治疗组再出血率为0.7%、2.1%、3.4%,治疗组再出血率显著降低,差异有统计学意义(P 值分别为0.042、0.000、0.000)。对照组曲张静脉消失率均为0%,治疗组曲张静脉消失率分别为0.7%、4.1%、21.2%,随访1周及1个月后,两组曲张静脉消失率差异无统计学意义(P 值分别为1.000、1.000),但随访至3个月,治疗组曲张静脉消失率显著升高,差异有统计学意义($P = 0.041$)。对照组病死率(死亡原因均明确为EGVB,出血量大、速度快,无放置五腔三囊管的时机)分别为0%、4.8%、9.5%,治疗组病死率均为0%,两组1周内均无病死病例,随访1个月时,两组病死率差异无统计学意义($P = 0.126$),随访至3个月,差异有统计学意义($P = 0.015$),详见表2。

3 讨论

门静脉高压症是指由各种原因导致的门静脉系统压力升高所引起的一组临床综合征,其基本病理生理特征是门静脉系统血流受阻和(或)血流量增加,门静脉及其属支血管内压力升高并伴侧支循环形成,主要临床表现为腹水、食管胃静脉曲张(gastroesophageal varices, GOV)、EGVB和肝性脑病,其中EGVB是门脉高压常见的严重并发症之一,如未能及时有效治疗,病死率高,每次出血病死率约20%,而首次出血病死率可达40%^[7,8]。门静脉高压症最常见病因为各种原因所致的肝硬化,中国是肝炎大国,乙型肝炎及丙型肝炎后肝硬化发病率居高不下,随着人们生活水平的提高,大量饮酒人群有所增加,酒精性肝硬化患者亦有增加趋势,此外,部分地区还存在血吸虫性肝硬化。

表2 两组患者再出血率、曲张静脉消失率及死亡率的比较(%)

组别	再出血率			曲张静脉消失率			病死率		
	1周	1个月	3个月	1周	1个月	3个月	1周	1个月	3个月
对照组	9.5	23.8	42.9	0	0	0	0	4.8	9.5
治疗组	0.7	2.1	3.4	0.7	4.1	21.2	0	0	0
χ^2 值	4.065	14.579	32.212	0.000	0.000	4.161	-	2.568	5.894
P 值	0.042	0.000	0.000	1.000	1.000	0.041	-	0.126	0.015

注:“-”表示无相关数据

随着生长抑素及其类似物如奥曲肽的广泛使用,EGVB的病死率有所下降,但仍是目前威胁肝硬化患者生命的最常见原因。临床上有多种方法控制EGVB,研究显示生长抑素治疗EGVB的止血成功率可达80%~90%^[9],但仍有10%~20%的患者需借助其他止血途径^[10,11]。五腔三囊管压迫止血是一种抢救EGVB迅速、有效的措施,常可获得短暂止血,需与药物和内镜治疗联合使用,易导致患者出现胸痛、胸骨不适等症状,还应该注意防治其并发症,如吸入性肺炎、气管阻塞及食管、胃底黏膜压迫坏死再出血等,此外五腔三囊管压迫止血后再出血率和病死率均较高,无法作为EGVB患者的长期治疗手段^[12]。经颈静脉肝内门体静脉支架分流术(transjugular intrahepatic portosystem stent-shunt, TIPS)能迅速降低门静脉压力,有效止血率达90%以上^[13],推荐用于GOV大出血的治疗,适用于肝静脉压力梯度>20 mmHg,EGVB经药物和内镜治疗效果不佳者以及外科手术后再次发生出血的患者,因TIPS适应证较严格,且禁忌证较多(Child-Pugh评分>12分、中心静脉压>15 mmHg、反复肝性脑病等),限制了TIPS的广泛开展。外科手术治疗有紧急止血的作用,目前有断流手术、分流手术和联合手术等,应用最多的是断流手术,即阻断门奇静脉间的反常血流,以达到控制门静脉高压症合并EGVB的目的,且再出血率较低。但大部分急性出血患者因肝功能储备差,本研究中,Child Pugh C级患者居多,存在外科手术治疗禁忌或术后并发症发生率高,也不是治疗EGVB的理想方法^[14]。肝移植是治愈肝硬化门静脉高压症的唯一方法^[15],主要适应证是终末期肝病患者,如反复上消化道大出血及经内科、外科和介入治疗无效者,但因肝脏供者稀缺、手术费用昂贵等因素,大大限制了肝移植的广泛开展。因此,从目前来讲,选择快速、有效、安全的控制EGVB的方法,具有重要的意义。

生长抑素是一种环行肽,目前发现其有14肽生长抑素和28肽生长抑素两种活性形式,生长抑素通过生长抑素受体来发挥效应,抑制胰高血糖素的分泌,减少内脏血管的收缩,从而降低门静脉压力,达到EGVB止血的目的^[16]。本研究显示,生长抑素组的止血成功率可高达90%,效果理想,但由于无法长期持续给药,不能持续降低门静脉压力,故停药后再出血率增加,无法改善患者预后。生长抑素的应用使门静脉压力下降,可给内镜治疗提供一个良好的机会,增加操作的成功率,减少并发症^[17]。内镜治疗过程中,操作医师应保持心态平和,不

能慌乱,穿刺针应成约30°角进针。角度过大,穿刺针容易穿透血管使药物难以注入血管内,导致止血困难而失败;角度过小,穿刺针难以刺入血管,延误止血时机。穿刺针(波士顿科学)的前端鞘管为透明色,刺入血管可见鞘管内回血,能保证穿刺针准确在血管内,此时进行注射聚桂醇+组织黏合剂,能提高止血成功率,减少排胶溃疡、狭窄等并发症的发生。曲张静脉内或曲张静脉旁注射聚桂醇后,能加强血管抵抗力,降低血管内血流速率及压力,闭塞血管,达到止血的目的。血管内注射效果更佳,但所需时间较长,单纯急诊止血效果欠佳^[18]。本研究所用聚桂醇、组织黏合剂、聚桂醇夹心法注射,操作简单易行,组织黏合剂主要是N-丁基-2-氰丙烯酸盐,在阴离子存在的条件下,发生聚合反应,因此其注入血管与血液接触后瞬时形成固化物,填塞血管腔,达到迅速有效止血的目的,而组织黏合剂最严重的并发症是异位栓塞,应用此新三明治法,可降低异位栓塞的发生率^[19,20]。本研究中生长抑素联合内镜治疗组的止血有效率可达99%,术中、术后均未出现穿孔、异位栓塞等重大并发症,说明生长抑素联合内镜治疗是控制EGVB快速、有效、安全的方法,已逐渐被临床广泛应用,与相关研究相符合^[21]。

内镜下聚桂醇+组织黏合剂治疗,因口腔、食管及胃均非无菌环境,穿刺针刺入血管操作可能导致菌血症和败血症的发生。随访过程中,发现两组患者继发感染率无差异,可能与手术操作过程中尽量保持无菌操作、头抬高位预防误吸及使用头孢美唑钠预防感染等因素相关。这也提示EGVB患者进行内镜下治疗,如果术前、术中及术后治疗措施得当,可不增加继发感染的发生。

随访1周、1个月、3个月后发现,生长抑素组患者的再出血率显著增加,而进行内镜下治疗的患者再出血率显著下降。EGVB患者再出血率的危险因素包括凝血酶原时间、门静脉宽度、食管胃底曲张静脉程度及血小板计数,凝血酶原时间延长,门静脉宽度增加,血小板计数减少及食管胃底曲张静脉的严重程度增加均可导致EGVB患者再出血率的增加。本研究治疗组再出血率显著下降,考虑与内镜下治疗后,食管胃底曲张静脉严重程度减轻甚至消失有关^[22]。应用内镜下聚桂醇+组织黏合剂治疗的患者,随访1周及1个月后,曲张静脉消失率有所增加,治疗时间延长至3个月时,曲张静脉消失率显著增加。曲张静脉局部注射聚桂醇后,可直接损伤血管内皮,促进血栓形成,黏附于注射部位血管

内,继而产生无菌性炎性病变和组织纤维化,纤维化条索代替曲张血管,导致曲张血管永久闭塞,从而达到血管机化、变硬至消失的目的。血管内注射组织黏合剂后,N-丁基-2-氰丙烯酸盐作为异物,机体产生排斥反应,抗体和补体的沉积导致血管损伤,引起血栓形成^[23]。动物实验表明,血管注射组织胶3天后管腔闭塞,腔内血栓形成,7天后急性炎症反应,血管壁坏死,3周后动脉弹力纤维明显增生,管腔缩小,2个月后炎症细胞浸润,管壁结构消失,3个月后胶块基本排出,取代为纤维结缔组织^[24]。因此,将随访时间延长至3个月与聚桂醇、组织黏合剂导致血管机化、变硬至消失都需要一定的时间有关。随访1周,两组均无病死病例,随访1个月,对照组病死1例,治疗组无病死病例,随访至3个月,未行内镜下治疗的患者中,有2例因再次EGVB而死亡,应用内镜下治疗的患者中无死亡病例,说明内镜下治疗短期内可能无法改善患者预后,减少病死率,但如果EGVB患者能长期序贯进行内镜下聚桂醇+组织黏合剂的治疗,可以减轻GOV的程度、减少再出血率及降低病死率,本研究随访时间较短,如能随访至1年甚至3年,将能得到更可靠的结果。

因肝硬化伴门脉高压持续存在,GOV可能复发,目前关于内镜下GOV复发的定义尚未统一,根据相关文献报道,经内镜治疗后,GOV的严重程度加重,静脉曲张分期上升1级以上(如出现红色征II级变III级等),即可理解为GOV复发^[25]。专家共识建议EGVB患者应定期进行内镜复查,第1次疗程结束后1个月复查,此后每隔3~6个月再次复查,并视内镜下情况追加聚桂醇、组织黏合剂的治疗或套扎治疗,方能取得更好的疗效^[3,26]。

综上所述,对肝硬化并EGVB患者,生长抑素联合内镜治疗是一种止血快、效果好、安全有效的方法,随着进行内镜下静脉曲张治疗时间的延长,曲张静脉消失率显著增加,病死率显著下降。

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]. *Hepatology*,2007,46:922-938.
- [2] Tripathi D, Stanley AJ, Hayes PC, et al. UK guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients (2015)[J]. *Gut*,2015,64:1680-1704.
- [3] 中华医学会肝病学分会,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/CD].*中国肝脏病杂志(电子版)*,2016,8:1-18.
- [4] 中华医学会外科学分会门静脉高压学组.肝硬化门静脉高压症食管、胃底静脉曲张破裂出血的诊治共识(2015版)[J].*中华外科杂志*,2015,53:917-921.
- [5] 中国医师协会急诊医师分会.急性上消化道出血急诊诊疗流程专家共识[J].*中国急救医学*,2015,35:865-873.
- [6] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)[J/CD].*中华实验和临床感染病杂志(电子版)*,2015,9:570-589.
- [7] Merli M, Nicolini G, Angeloni S, et al. Incidence and natural history of small esophageal varices cirrhotic patients[J]. *J Hepatol*,2003,38:266-272.
- [8] Garcia TG, Bosch J. Management of variceal hemorrhage in cirrhosis[J]. *N Engl J Med*,2010,362:823-832.
- [9] 高鹏,崔中锋,石彦斌.生长抑素联合兰索拉唑治疗肝硬化并发上消化道出血137例临床观察[J/CD].*中国肝脏病杂志(电子版)*,2014,6:67-68.
- [10] 王松.生长抑素治疗食管胃底静脉曲张破裂出血临床观察[J].*中国实用神经疾病杂志*,2009,42:78-79.
- [11] Yol S, Belviranli M, Toprak S, et al. Endoscopic clipping versus band ligation in the management of bleeding esophageal varices[J]. *Surg Endosc*,2003,17:38-42.
- [12] 刘摇琼,褚静茹,吕秀美.五腔三囊管在食管胃底静脉曲张破裂出血患者中的应用与护理[J].*齐鲁护理杂志*,2012,18:90-92.
- [13] Garcia TG, Sanyal AJ, Grace ND, et al. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis[J]. *Hepatology*,2007,46:922-938.
- [14] 黄永南,冷希圣.肝硬化门静脉高压症的外科治疗分析[J].*中华普通外科杂志*,2005,20:27-29.
- [15] Vorobioff JD, Groszmann RJ. Prevention of portal hypertension:from variceal development to clinical decompensation[J]. *Hepatology*,2015,61:375-381.
- [16] 吴美强.生长抑素及类似物的临床应用[J].*中国现代药物应用*,2010,12:235-237.
- [17] Adlbrecht C, Hülsmann M, Strunk G, et al. Pacher R Prognostic value of plasma midregional pro-adrenomedullin and C-terminal-pro-endothelin-1 in chronic heart failure outpatients[J]. *Eur J Heart Fail*,2009,11:361-366.
- [18] Zimmet SE. Sclerotherapy treatment of telangiectasias and varicose veins[J]. *Tech Vasc Interv Radiol*,2003,6:116-120.
- [19] 丁一,毛晓娟,李书云,等.内镜套扎联合硬化剂“三明治”疗法治疗食管胃底静脉曲张的临床应用[J].*中国继续医学教育*,2015,7:131-132.
- [20] Cipolletta L, Zambelli A, Bianco MA, et al. Acrylate glue injection for acutely bleeding oesophageal varices:A prospective cohort study[J]. *Dig Liver Dis*,2009,41:729-734.
- [21] 邵珂,张卫丰,马海龙.生长抑素联合内镜治疗肝硬化失代偿期并食管胃底静脉曲张破裂出血的临床疗效[J].*中国卫生标准管理*,2015,6:99-101.
- [22] 李弼民,朱萱,舒徐,等.肝硬化食管静脉曲张破裂出血序贯治疗的临床应用价值[J].*中华消化内镜杂志*,2013,30:67-70.
- [23] 令狐恩强,冯佳.组织粘合剂在食管胃静脉曲张内镜治疗中的应用[J].*中华消化内镜杂志*,2008,25:59-60.
- [24] 王艳梅,程留芳,李楠.组织粘合剂注入成兔动脉与静脉内的组织病理学研究[J].*胃肠病学和肝病学杂志*,2006,15:420-422.
- [25] 申少华,刘迎娣,王娟,等.内镜治疗自身免疫性肝硬化与乙型肝炎肝硬化合并食管胃静脉曲张后复发时间比较[J].*解放军医学院学报*,2015,36:1075-1077.
- [26] 陆兆炯,刘福建,贾秋红,等.内镜下套扎-硬化序贯治疗食管胃底静脉曲张出血的近期和远期疗效观察[J].*微创医学*,2013,8:460-461.

收稿日期:2016-01-27