

肝硬化曲张性静脉出血治疗研究进展

焦贺¹, 朱凤琴², 周广玺², 王佩影², 刘素芹², 张海荣^{1,2*}

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²济宁医学院附属医院消化内科, 山东 济宁

收稿日期: 2023年5月21日; 录用日期: 2023年6月14日; 发布日期: 2023年6月25日

摘要

门静脉高压是晚期肝硬化主要的结局并引发严重的并发症。曲张性静脉出血是门静脉高压患者的主要并发症之一, 是消化内科中主要的急重症, 致死率高, 是肝硬化患者死亡的主要因素。目前临床上治疗肝硬化曲张性静脉出血的方法不断推陈出新, 治疗技术取得较大进展, 治疗技术主要包括药物治疗、内镜治疗、介入治疗。本文主要对临床主要治疗方法的安全性、有效性、研究进展进行综述, 以期对临床治疗肝硬化静脉曲张出血的选择提供合理的思路。

关键词

肝硬化, 曲张性静脉出血, 门静脉高压, 治疗

Research Progress in the Treatment of Varicose Venous Hemorrhage in Cirrhosis

He Jiao¹, Fengqin Zhu², Guangxi Zhou², Peiying Wang², Suqin Liu², Hairong Zhang^{1,2*}

¹Clinical Medicine College, Jining Medical University, Jining Shandong

²Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: May 21st, 2023; accepted: Jun. 14th, 2023; published: Jun. 25th, 2023

Abstract

Portal hypertension is the main outcome of advanced cirrhosis and leads to serious complications. Varicose venous hemorrhage is one of the main complications in patients with portal hypertension. It is a major acute and severe disease in the department of gastroenterology with high fatality rate and is the main factor of death in patients with cirrhosis. At present, the clinical methods for the treatment of varicose venous hemorrhage in cirrhosis are constantly updated, and great

*通讯作者。

progress has been made in treatment techniques, including drug therapy, endoscopic therapy and interventional therapy. This article mainly reviews the safety, effectiveness and research progress of main clinical treatment methods, in order to provide reasonable ideas for the selection of clinical treatment for varicose hemorrhage in cirrhosis.

Keywords

Cirrhosis, Varicose Venous Hemorrhage, Portal Hypertension, Treatment

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 曲张性静脉出血概述

肝硬化是由于不同的疾病因素长期作用于肝脏而导致的一种慢性、进行性、弥漫性的肝病终末阶段。慢性肝病进展至肝硬化，在疾病初期主要表现是代偿性肝硬化，后期主要是失代偿性，最后患者可因多种并发症而死亡。临床失代偿期主要表现为门静脉高压、静脉曲张出血、腹水、肝性脑病、黄疸等[1]。其中静脉曲张出血占肝硬化患者出血发作的60%~65%，静脉曲张出血发作的6周死亡率约为15%~20%。当肝静脉压梯度(hepatic vein pressure gradient, HVPG) > 5 mmHg时，即可诊断为门静脉高压；当HVPG达到10 mmHg时，会出现静脉曲张，并发症的发生风险增加，称为临床显著性门静脉高压(clinically significant portal hypertension, CSPH) [2]。有研究数据表明，在门静脉高压患者中，胃静脉曲张(gastric varices, GV)的发病率大约在17%~25%之间，而食管静脉曲张(esophageal varices, EV)在这些患者中发病率高达85%，虽然EV的发病率更高，再出血的风险更高，但是GV出血程度较EV更严重，死亡率更高[3]。基于此，对于肝硬化门静脉高压并曲张静脉急性出血患者，根据静脉曲张类型，选择更精准的治疗，给予及时有效的处理是至关重要的。

2. 治疗

2.1. 药物治疗

晚期肝硬化病人发生静脉曲张出血时，早期处理主要是纠正低血容量休克，维持血流动力学稳定。对于收缩压 < 90 mmHg 或心率 > 110 次/min 或 Hb < 70 g/L 或血细胞比容 < 25%或失血性休克的患者首先应当考虑输血，维持患者基本生命体征，主要采取限制性输血策略[4]。GV 发生急性静脉曲张出血时患者的一般处理和 EV 没有区别。此外，除维持血流动力学稳定，纠正低血容量休克外，还需要应用降低门静脉压力的血管活性药物、预防性抗生素与质子泵抑制剂等药物。肝硬化患者后期主要表现为门静脉高压，失代偿期静脉曲张出血主要由门静脉高压引起。因此，静脉曲张破裂出血患者应用药物治疗降低门静脉压力至关重要，可减少活动性出血。

2.1.1. 门静脉高压血管活性药物治疗

临床上常用的两类血管活性药物主要是血管加压素及其类似物和生长抑素及其类似物。血管加压素及其类似物特利加压素是治疗急性静脉曲张出血最常用的内脏血管收缩剂，主要通过诱导内脏血管收缩来降低门静脉血流和曲张静脉的压力。但血管加压素对全身血液循环也会产生影响，使外周血管阻力增加，心排血量和冠状动脉血流减少。临床应谨慎使用，可联合硝酸甘油使用来减少血管加压素的心血管

副作用。国内指南[5]建议将特利加压素作为用于肝硬化伴急性食管胃静脉曲张出血的一线药物治疗,并且提出特利加压素也可用于晚期肝硬化并发肝肾综合征的治疗。特利加压素治疗食管胃静脉曲张出血时部分患者会出现血清钠浓度的急性降低,严重者会出现神经系统症状。基于此,应用特利加压素时应注意监测血清钠水平,防止患者发生电解质紊乱[6]。生长抑素能选择性的收缩内脏血管降低门静脉压力,减少食管胃曲张静脉的血流,同时也能抑制胃酸的分泌,提高胃内的 PH 值,具有稳定血凝块作用,生长抑素可用于治疗静脉曲张出血。联合内镜治疗时可降低患者的 5 天后再出血率达 20%以上[7] [8] [9]。生长素类似物奥曲肽也可显著改善急性静脉曲张出血,其作用和特利加压素、生长抑素的止血效果和安全性无显著差异[10]。

2.1.2. 预防性抗生素和质子泵抑制剂(Proton Pump Inhibitor, PPI)

急性胃肠道出血患者消化道黏膜的炎性水肿和肠道菌群的易位使消化道出血患者易发生细菌性感染风险,如细菌性腹膜炎、菌血症等,感染也会降低机体控制出血的能力。因此,预防性使用抗菌药物是防治晚期肝硬化伴细菌感染的主要方法。对所有急性静脉曲张破裂出血的患者都应短期预防性使用抗菌药物,若肝硬化合并上消化道出血患者在无活动性感染的情况下,短疗程抗生素预防 3 天是足够的,首选头孢三代类抗生素,过敏者可选择喹诺酮类药物,可显著降低患者感染风险和再出血率[11] [12]。当胃液 PH > 5 时,可提高肝硬化病人静脉曲张出血止血的成功率。PPI 作为消化道出血治疗的辅助治疗,可用于静脉曲张出血治疗过程中使用,使用时间 > 1 个月时,可提高止血成功率,减少胃镜治疗后溃疡及再出血率,但是研究发现 PPI 的使用时间和出血相关死亡率无明显相关[13]。有研究表明,内镜治疗静脉曲张后使用 PPI 不能减少治疗后再出血率和其他术后并发症。国内外均推荐内镜检查前使用 PPI 患者,若无适应症,治疗后不应常规使用 PPI,相反可能增加患者自发性腹膜炎可能[14] [15]。

2.2. 内镜下静脉曲张治疗(Endoscopic Variceal Treatment, EVT)

EVT 被推荐为肝硬化静脉曲张出血预防和治疗的的主要选择。EVT 主要包括内镜下食管曲张静脉套扎术(endoscopic variceal ligation, EVL)、硬化剂注射治疗(endoscopic injection sclerotherapy, EIS)和组织粘合剂注射治疗,均为临床一线治疗方法。

2.2.1. EVL

EVL 是常用的临床内镜治疗方法,是食管静脉曲张的紧急治疗和预防性治疗首选术式,通过结扎曲张静脉快速止血,降低再出血率的发生。采用 EVL 治疗食管静脉曲张,术后并发症发生率、止血率和再出血率都优于 EIS。肝硬化急性静脉曲张出血时 EVL 治疗联合降低门静脉高压血管活性药物特利加压素或奥曲肽,止血疗效更佳,并发症更少,预后更好[16]。EVL 治疗胃静脉曲张出血也适用于 GOV-1 出血的患者,能有效止血。EVL 是一种安全有效、微创、易操作的治疗方法,在肝硬化曲张性静脉出血治疗中具有良好的止血效果,约 90%的消化道出血的病人可通过 EVL 来达到止血效果[17] [18]。缺点是对于 > 2.0 cm 的曲张静脉,用 EVL 治疗后大静脉再出血风险增加,同时对过于细小的静脉和胃底曲张静脉难处理[15]。EVL 术后门静脉高压因素始终存在,所以静脉曲张可能呈反复出现,重复的 EVL 手术可能会诱导的粘膜纤维化形成瘢痕,阻碍下一步的治疗。此外在术后脱痂期,存在大出血的风险,可能发生疼痛、食管溃疡、穿孔等并发症。

2.2.2. EIS

EIS 是向曲张静脉内或静脉旁注射硬化剂,使静脉发生凝固性坏死或形成血栓来消除曲张静脉。对于不适合 EVL 治疗的 EV 患者,如静脉曲张伴食管狭窄扭曲、静脉曲张直径 > 2 cm,可考虑应用 EIS。缺点是硬化剂注射部位易出血,易并发暂时性吞咽困难、食管溃疡、狭窄和血胸等[19]。对于 GV 治疗,

单纯硬化治疗的再出血率高达 90%，主要由注射部位溃疡引起，因此 EIS 一般不用于 GV 治疗。最新的一项 Meta 分析显示：与单纯药物治疗相比，EIS 可降低食管胃静脉曲张出血的病死率，但其并发症发生率显著高于药物治疗及 EVL，EIS 联合药物治疗，显著减少患者再出血率，优于单纯 EIS 治疗[20]。

2.2.3. 组织粘合剂

内镜下组织黏合剂注射原理和 EIS 类似，组织粘合剂在血液中聚集、固化，可使血管闭塞，达到止血目的。主要用于治疗 Sarin 分型孤立胃静脉曲张(IGV)和胃静脉曲张 II 型(GOV2)出血。Si-Yi Yu 等人在内镜下注射氰基丙烯酸酯治疗食管静脉曲张破裂出血的疗效和安全性中做了详细分析，指出注射组织粘合剂对活动性出血的初始控制具有良好的止血效果，再出血率低，无异位栓塞相关症状[21]。内镜下组织粘合剂治疗是全球公认的控制 GV 急性出血的干预措施，其止血率 > 90%。除了注射氰基丙烯酸酯，凝血酶注射用于急性 GV 出血的内镜治疗越来越受到关注，具有穿刺部位发生后溃疡较低的优点[22]。但在广泛应用之前，其有效性和安全性还需要通过更大样本量的研究进一步验证。EIS 在治疗静脉曲张出血方面发挥着重要的作用，但由于 GV 的异质性，目前研究缺乏高质量的数据，GV 的最佳治疗策略仍然存在争议。

2.2.4. 自膨式覆膜食管金属支架(Self-Expandable Metallic Stent, SEMS)

SEMS 主要用于治疗经过药物或内镜治疗后，仍反复出血或活动性出血的难治性静脉曲张出血者，而手术、介入治疗等其他治疗措施患者不耐受，严重威胁患者生命时，内镜下 SEMS 具有一定的止血效果[15]。SEMS 一般作为控制难治性静脉曲张出血的桥接疗法，为后期患者行介入治疗提供时间准备。SEMS 较球囊填塞止血控制出血方面更有效，有更低的输血率和不良反应发生率，其并发症主要是支架移位和食管溃疡，因此 SEMS 可作为三腔囊管的可行替代方案[18]。

2.3. 三腔二囊管

三腔二囊管主要是压迫曲张静脉来达到有效止血目的，可与药物、内镜治疗联合使用。一般作为急诊干预方案，用于大出血和血流动力学不稳定患者。药物治疗无效及无内镜或者内镜难以治疗或无介入治疗条件的情况下，可放置三腔二囊管作为短期控制出血临时措施，但再出血率高达 50%以上，且并发症多，如吸入性肺炎、气管阻塞、食管胃底黏膜损伤等[11]。

2.4. 介入治疗

内镜下治疗的早期止血效果优势明显，但是没有解决门静脉高压，新的曲张静脉仍会出现，反复套扎和注射硬化剂后再出血治疗效果欠佳。介入治疗是近年来发展较快的一门学科。因其创伤小、术前准备时间短、止血快、适应证广等优点，在临床上得到广泛应用。当药物治疗失败时或者不能进行内镜治疗或内镜治疗失败时，可以考虑介入治疗。

2.4.1. 部分脾动脉栓塞术(Partial Splenic Embolization, PSE)

PSE 通过栓塞脾内动脉，使部分脾脏梗死，不仅能缓解脾功能亢进的临床症状，也因脾动脉血流减少而降低门静脉压力。PSE 一般很少单独用来治疗急性食管胃静脉曲张出血，多与其他治疗方法联合预防和静脉曲张出血，可降低患者再出血的发生率和死亡率。PSE 术后腹膜炎、脾脓肿、胸腔积液等并发症发生率高，这些问题限制了其在肝硬化静脉曲张出血患者中的应用[23]。

2.4.2. 经皮经肝胃食管曲张静脉栓塞术(Percutaneous Transhepaticvariceal Embolization, PTVE)

PTVE 是在超声引导下，经皮穿刺肝内门静脉分支，进入胃冠状静脉或胃短静脉等静脉曲张分支，并注射栓塞材料，达到治疗和预防曲张静脉出血的目的。随着内镜治疗技术和 TIPS 的发展，PTVE 的应

用有逐渐减少趋势,但仍然是预防GV再出血的有效方法。对比TIPS和PTVE治疗胃静脉曲张出血疗效和安全性的研究发现,二者均可有效预防GV再出血,再出血发生率和死亡率相似,但TIPS组术后肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)发生率为51.6%,PTVE组HE发生率为7.0% [24]。但将其作为门静脉高压静脉曲张出血二级预防仍存在争议,需要更多临床研究支持。

2.4.3. 经颈静脉肝内门体分流术(Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt, TIPS)

TIPS一般用于药物或者内镜治疗效果欠佳后挽救性治疗方案,严重的反复静脉曲张出血、Child-Pugh C级(<14分)或B级合并活动性出血,可早期行TIPS,以减少再出血率[25]。中度肺动脉高压(35~45 mmHg)、肝性脑病、高胆红素血症作为TIPS的相对禁忌症,高危静脉曲张出血患者仍可以获益于早期TIPS。若患者合并难治性腹水,应腹水早期行TIPS,可提高患者生存率。TIPS缺点主要在于难以持久地维持分流道通畅,存在分流道再狭窄可能,术后易并发胆道出血及损伤、腹腔出血、肝性脑病和急性肝功能衰竭等[26] [27]。聚四氟乙烯覆膜支架的临床应用,可明显降低了TIPS术后再狭窄率、肝性脑病发生率及血栓形成等并发症,进一步拓宽TIPS手术的适应症。

2.4.4. 经静脉逆行球囊导管栓塞术(Balloon-Occluded Retrograde Transvenous Obliteration, BRTO)

BRTO是指经股静脉或颈内静脉将球囊导管插入肝肾分流支,充盈球囊阻止血流,并注射硬化剂以消除静脉曲张[23]。在治疗胃静脉曲张出血方面发挥着重要的作用,主要适用于GOV2、IGV1,一般作为内镜治疗或TIPS的替代方法。与TIPS相比,不增加肝性脑病的发生率,还能够有效改善肝功能。一项随机对照试验显示:BRTO在治疗肝硬化胃静脉曲张预防再出血方面比内镜下组织胶注射更有效,二者并发症和死亡率相似[28]。因此,治疗GV出血方面效果显著,具有更少的侵入性,其并发症主要有静脉曲张加重甚至破裂出血,临床应谨慎选择。

3. 总结与展望

综上所述,肝硬化门静脉高压上消化道出血目前仍是医学中亟待的难题。虽然治疗方式很多,但每一种治疗方式都存在一定的局限性和风险。目前对于肝硬化静脉曲张出血的治疗主要是内镜治疗和介入治疗为主。不同的治疗方法疗效和预后存在差异,不同的曲张静脉类型患者应采取针对性的个体化治疗,才能提高疾病治疗效果。

参考文献

- [1] Wilson, R. and Williams, D.M. (2022) Cirrhosis. *Medical Clinics of North America*, **106**, 437-446. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2021.12.001>
- [2] Magaz, M., Baiges, A. and Hernández-Gea, V. (2020) Precision Medicine in Variceal Bleeding: Are We There Yet? *Journal of Hepatology*, **72**, 774-784. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.01.008>
- [3] Henry, Z., Patel, K., Patton, H., et al. (2021) AGA Clinical Practice Update on Management of Bleeding Gastric Varices: Expert Review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **19**, 1098-1107. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.01.027>
- [4] Gralnek, I.M., Camus, D.M., Garcia-Pagan, J.C., et al. (2022) Endoscopic Diagnosis and Management of Esophagogastric Variceal Hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*, **54**, 1094-1120. <https://doi.org/10.1055/a-1939-4887>
- [5] 中华医学会消化病学分会肝胆疾病学组, 中国研究型医院学会肝病专业委员会. 特利加压素在肝硬化并发症临床应用的实践指导(2021版) [J]. 中华肝脏病杂志, 2022(8): 859-865.
- [6] Solà, E., Lens, S., Guevara, M., et al. (2010) Hyponatremia in Patients Treated with Terlipressin for Severe Gastrointestinal Bleeding Due to Portal Hypertension. *Hepatology*, **52**, 1783-1790. <https://doi.org/10.1002/hep.23893>
- [7] 刘保池, 郎林, 孙进喜. 肝硬化门静脉高压上消化道出血的救治[J]. 国际外科学杂志, 2021, 48(1): 5-9.
- [8] Seo, Y.S. (2018) Prevention and Management of Gastroesophageal Varices. *Clinical and Molecular Hepatology*, **24**,

- 20-42. <https://doi.org/10.3350/cmh.2017.0064>
- [9] de Franchis, R. (2004) Somatostatin, Somatostatin Analogues and Other Vasoactive Drugs in the Treatment of Bleeding Oesophageal Varices. *Digestive and Liver Disease*, **36**, S93-S100. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2003.11.017>
- [10] Seo, Y.S., Park, S.Y., Kim, M.Y., et al. (2014) Lack of Difference among Terlipressin, Somatostatin, and Octreotide in the Control of Acute Gastroesophageal Variceal Hemorrhage. *Hepatology*, **60**, 954-963. <https://doi.org/10.1002/hep.27006>
- [11] Douglas, Q.Z. (2022) Variceal Bleeds in Patients with Cirrhosis. *Critical Care Nursing Clinics of North America*, **34**, 303-309. <https://doi.org/10.1016/j.cnc.2022.04.006>
- [12] Khan, R.S., Lakhani, D.A., et al. (2023) Antibiotic Prophylaxis for Upper Gastrointestinal Bleed in Liver Cirrhosis; Less May Be More. *Digestive Diseases and Sciences*, **68**, 284-290. <https://doi.org/10.1007/s10620-022-07481-0>
- [13] Lin, L., Cui, B., Deng, Y., et al. (2021) The Efficacy of Proton Pump Inhibitor in Cirrhotics with Variceal Bleeding: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Digestion*, **102**, 117-127. <https://doi.org/10.1159/000505059>
- [14] Zhang, Y.Y., Wang, L., Shao, X.D., et al. (2023) Effects of Postoperative Use of Proton Pump Inhibitors on Gastrointestinal Bleeding after Endoscopic Variceal Treatment during Hospitalization. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*, **15**, 82-93. <https://doi.org/10.4240/wjgs.v15.i1.82>
- [15] 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[J]. 中华内科杂志, 2023(1): 7-22.
- [16] 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]. 中华消化外科杂志, 2019(12): 1087-1093.
- [17] de Franchis, R., Bosch, J., Garcia-Tsao, G., et al. (2022) Baveno VII—Renewing Consensus in Portal Hypertension. *Journal of Hepatology*, **76**, 959-974. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.12.022>
- [18] Zuckerman, M.J., Elhanafi, S. and Mendoza, L.A. (2022) Endoscopic Treatment of Esophageal Varices. *Clinical Liver Disease*, **26**, 21-37. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2021.08.003>
- [19] 中华医学会消化内镜学分会食管胃静脉曲张内镜诊断与治疗学组. 肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张内镜下硬化治疗专家共识(2022, 长沙)[J]. 中华消化内镜杂志, 2023, 40(1): 1-11.
- [20] Roberts, D., Best, L.M., Freeman, S.C., et al. (2021) Treatment for Bleeding Oesophageal Varices in People with Decompensated Liver Cirrhosis: A Network Meta-Analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **4**, D13155. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013155.pub2>
- [21] Yu, S.Y., Wang, W.H. and Xu, L. (2021) Clip-Assisted Endoscopic Cyanoacrylate Injection: A Novel Technique for Acute Gastroesophageal Variceal Bleeding. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*, **32**, 56-61. <https://doi.org/10.1089/lap.2021.0377>
- [22] Luo, X. and Hernández-Gea, V. (2022) Update on the Management of Gastric Varices. *Liver International*, **42**, 1250-1258. <https://doi.org/10.1111/liv.15181>
- [23] Liu, B. and Li, G. (2022) Progress in Endoscopic and Interventional Treatment of Esophagogastric Variceal Bleeding. *Disease Markers*, **2022**, Article ID: 2940578. <https://doi.org/10.1155/2022/2940578>
- [24] Zhang, K., Sun, X., Wang, G., et al. (2019) Treatment Outcomes of Percutaneous Transhepatic Variceal Embolization versus Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt for Gastric Variceal Bleeding. *Medicine (Baltimore)*, **98**, e15464. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015464>
- [25] de Franchis, R. (2015) Expanding Consensus in Portal Hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying Risk and Individualizing Care for Portal Hypertension. *Journal of Hepatology*, **63**, 743-752. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.05.022>
- [26] Bettinger, D., Thimme, R. and Schultheiß, M. (2022) Implantation of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS): Indication and Patient Selection. *Current Opinion in Gastroenterology*, **38**, 221-229. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000831>
- [27] 张明艳, 焦健, 张春清. 《食管胃静脉曲张出血的内镜诊断和治疗: 欧洲胃肠内镜学会指南》解读[J]. 中华消化内镜杂志, 2023, 40(1): 28-33.
- [28] Luo, X., Xiang, T., Wu, J., et al. (2021) Endoscopic Cyanoacrylate Injection versus Balloon-Occluded Retrograde Transvenous Obliteration for Prevention of Gastric Variceal Bleeding: A Randomized Controlled Trial. *Hepatology*, **74**, 2074-2084. <https://doi.org/10.1002/hep.31718>