

肝硬化并反流性食管炎的相关因素研究

原凯^{1*}, 张波², 黄留业^{2#}

¹青岛大学医学部, 山东 青岛

²青岛大学附属烟台毓璜顶医院消化内科, 山东 烟台

收稿日期: 2024年3月9日; 录用日期: 2024年4月2日; 发布日期: 2024年4月9日

摘要

目的: 探讨肝硬化患者中反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)的发生率及危险因素。方法: 连续选取住院部2018年1月至2023年6月期间164例肝硬化并RE患者, 作为病例组; 随机抽取同时期176例无RE的肝硬化患者作为对照组。对两组患者的一般资料、胃镜下表现、并发症进行单因素分析, 多因素分析确定危险因素。结果: 我院肝硬化患者中RE的发生率为3.97%。两组患者在性别、饮酒史、内镜治疗史、血红蛋白、白细胞、甘油三酯、天冬氨酸氨基转移酶、腹水、食管胃底静脉曲张、胆汁反流、食管裂孔疝的差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。Logistic回归分析提示既往接受过内镜下硬化剂注射治疗、食管裂孔疝、中大量腹水、胆汁反流、白细胞升高、甘油三酯升高是肝硬化患者中发生RE的危险因素, 而既往接受过内镜下曲张静脉套扎治疗是RE的保护因素(P 均 < 0.05)。结论: 肝硬化住院患者中RE的发生率为3.97%, 既往接受过内镜下硬化剂注射治疗或病程中出现严重腹水的肝硬化患者发生RE的风险增加。

关键词

肝硬化, 反流性食管炎, 危险因素

Prevalence and Risk Factors of Reflux Esophagitis among Patients with Liver Cirrhosis

Kai Yuan^{1*}, Bo Zhang², Liuye Hang^{2#}

¹Medical College, Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Gastroenterology, Yantai Yuhuangding Hospital Affiliated to Qingdao University, Yantai Shandong

Received: Mar. 9th, 2024; accepted: Apr. 2nd, 2024; published: Apr. 9th, 2024

*第一作者。

#通讯作者。

Abstract

Objective: To investigate the prevalence and risk factors of reflux esophagitis (RE) in patients with liver cirrhosis. **Methods:** 164 patients with liver cirrhosis and RE hospitalized from January 2018 to June 2023 were consecutively selected as case group, and 176 cirrhotic patients without RE in the same period were randomly selected as control group. The general data, gastrointestinal comorbidities, and complications of the two groups were analyzed in a univariate manner, and the risk factors were determined by a multifactorial analysis. **Results:** The prevalence of RE among cirrhotic patients was 3.97%. Male, alcohol intake, previous endoscopic treatment, haemoglobin, white blood cells, triglycerides, aspartate aminotransferase, ascites, esophagogastric varices, bile reflux and hiatal hernia were statistically significant between the two groups ($P < 0.05$). Logistic regression analysis suggested that previous endoscopic injection sclerotherapy, hiatal hernia, moderate to large amounts of ascites and bile reflux, leukocytes and triglycerides were risk factors for the development of RE in patients with liver cirrhosis, whereas previous endoscopic variceal ligation was a protective factor for RE ($P < 0.05$). **Conclusion:** The prevalence of RE among inpatients with liver cirrhosis was 3.97%. Patients with a history of endoscopic injection sclerotherapy or severe ascites were more likely to develop RE.

Keywords

Liver Cirrhosis, Reflux Esophagitis, Risk Factors

Copyright © 2024 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. 引言

GERD (gastroesophageal reflux disease)是一种由胃内容物反流入食管引起症状或并发症的慢性疾病。作为由多因素引起的食管胃动力障碍疾病, GERD 的全球患病率约为 14% [1]。2022 年的一项纳入 70 项文献的荟萃分析指出, 在过去的 20 年里, GERD 在我国的患病率从 6.0%上升到 10.6% [2], 给患者和社会带来了巨大的经济和健康负担。反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)是 GERD 的亚型之一, 占 GERD 的 30%~40% [3], 内镜下表现为食管黏膜破损。肝硬化是多种慢性肝病的终末阶段, 代偿期无明显临床症状, 一旦进入失代偿期, 可能出现食管胃底静脉曲张(esophageal-gastro varices, EGV)出血、腹水、门静脉血栓和原发性肝癌等多种并发症, 目前我国大约有肝硬化患者 700 万人[4]。既往有学者发现应用质子泵抑制剂可降低 EGV 出血的风险($RR = 0.39$, 95% CI : 0.02~0.92), 并进一步推断出酸反流导致 EGV 出血风险增加[5]。EGV 一旦发生破裂出血, 病死率高, 危害性大, 6 周内的病死率可达 20%左右[6]。而 RE 是与酸反流密切相关的疾病, 因此, 本研究对肝硬化患者中发生 RE 的风险预测因子进行探讨, 以期早期干预相关因素, 减少酸反流对患者预后的影响。

2. 资料与方法

2.1. 研究对象和纳排标准

连续收集 2018 年 1 月至 2023 年 6 月本院消化内科病房收治的肝硬化患者的临床资料。纳入标准: 1) 年龄 ≥ 18 周岁; 2) 符合中华医学会肝病学分会 2019 年发布的《肝硬化诊治指南》[7]中肝硬化诊断标准。

3) 胃镜检查结果显示 RE。排除标准: 1) 合并明显影响食管动力的全身性疾病(如系统性硬皮病、神经肌肉疾病和糖尿病)的患者; 2) 近半年服用可引起食管下括约肌(lower esophageal sphincter, LES)功能障碍或一过性松弛延长的药物(如硝酸异山梨酯、茶碱、钙通道阻滞剂); 3) 合并其他食管动力障碍性疾病(如贲门失弛缓症、食管失蠕动)的患者; 4) 有食管、胃部分及全切术史的患者; 5) 临床资料缺失的患者。

2.2. 资料收集

1) 人口学特征和既往相关病史: 性别、年龄、体质指数、饮酒史、吸烟史、慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)史、脾脏切除史、内镜下曲张静脉套扎(endoscopic variceal ligation, EVL)治疗史、内镜下硬化剂注射(endoscopic injection sclerotherapy, EIS)治疗史。2) 实验室指标: 血红蛋白、白细胞、血小板、白蛋白、总胆红素、肌酐、甘油三酯、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)。3) 胃镜下并发症: 食管裂孔疝(hiatus hernia, HH)、门脉高压性胃病(portal hypertensive gastropathy, PHG)、胃溃疡、十二指肠溃疡、胆汁反流、胃息肉。4) 肝硬化并发症: EGV、腹水、胸水、胆石症、门静脉血栓、原发性肝癌。其中, HH 为胃食管连接处与食管裂孔压迹距离 > 2 cm。中重度 EGV 为出现红色征或曲张静脉最大直径 > 3 mm。PHG 的诊断依据胃黏膜各种形态的充血性红斑。中大量腹水为 B 超测量的腹水深度 ≥ 3 cm。中大量胸水为胸部影像学提示积液平面位于第 4 前肋以上。RE 的诊断和分级按照洛杉矶标准[8]。

2.3. 统计方法

采用 SPSS27.0 统计软件进行统计分析, 正态分布的计量资料以均数和标准差的形式表示, 应用独立样本 t 检验比较两组间差异; 非正态分布的计量资料以中位数和四分位数表示, 应用 Mann-Whitney U 检验比较两组间差异。计数资料以频数和百分比的形式表示, 采用 χ^2 检验比较组间差异。采用 logistic 回归模型确定影响因素, $P < 0.05$ 则为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 肝硬化患者中 RE 的发生率

2018 年 1 月至 2023 年 6 月住院治疗的肝硬化患者共 5359 例, 其中内镜下发现 RE 的有 213 例, 因此我院肝硬化患者 RE 的发生率为 3.97%。根据纳入排除标准, 最终 164 名患者纳入肝硬化并 RE 组。同期住院治疗且无 RE 的 5146 例肝硬化患者中, 3779 例患者符合标准, 从中随机选取 176 例患者作为无 RE 组。

3.2. 肝硬化并 RE 组与肝硬化组的一般资料的比较

在人口学特征和既往相关病史方面, 性别、饮酒史、EVL 治疗史、EIS 治疗史的差异有统计学意义($P < 0.05$); 而年龄、体质指数、吸烟史、COPD 史、脾切除史的差异无统计学意义($P > 0.05$)。在实验室检查方面, 血红蛋白、白细胞、TG、AST 的差异有统计学意义($P < 0.05$); 而血小板、白蛋白、总胆红素、血清肌酐、ALT、ALP、PT 的差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

3.3. 两组患者并发症和胃镜下并存疾病的比较

肝硬化并 RE 组与肝硬化组在门静脉血栓、中重度 EGV、中重度腹水、胆汁反流、HH 的差异有统计学意义($P < 0.05$); 而胸水、原发性肝癌、胆石症、十二指肠溃疡、胃相关的病变(胃息肉、PHG、胃溃疡)的差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

Table 1. The comparison of general information between the cirrhotic patients with RE and without RE
表 1. RE 组与无 RE 组一般临床资料的比较

指标	RE 组(<i>n</i> = 164)	无 RE 组(<i>n</i> = 176)	统计值	<i>P</i>
男性[例(%)]	127 (77.44)	114 (64.77)	6.599	0.010
年龄(岁)	57.00 (51.00, 63.75)	56.50 (52.00, 61.00)	-0.968	0.333
体质指数(kg/m ²)	23.44 ± 4.21	23.52 ± 3.81	-0.180	0.858
吸烟史[例(%)]	58 (35.37)	56 (31.82)	0.479	0.489
饮酒史[例(%)]	64 (39.02)	50 (28.41)	4.292	0.038
EVL 治疗史[例(%)]	9 (5.49)	25 (14.20)	7.167	0.007
EIS 治疗史[例(%)]	16 (9.76)	7 (3.98)	4.495	0.034
合并 COPD[例(%)]	10 (6.10)	14 (7.95)	0.446	0.504
脾切除史[例(%)]	15 (9.15)	12 (6.82)	0.629	0.428
血红蛋白(g/L)	79.00 (72.25, 86.75)	83.00 (74.00, 92.00)	-2.370	0.018
白细胞(×10 ⁹ /L)	4.10 (3.34, 4.77)	3.88 (2.91, 4.56)	-2.211	0.027
血小板(×10 ⁹ /L)	85.00 (66.00, 102.75)	80 (62.25, 99.75)	-1.291	0.197
白蛋白(g/L)	30.03 ± 4.31	30.73 ± 5.13	-1.362	0.174
总胆红素(μmol/L)	38.40 ± 21.68	36.77 ± 22.19	0.685	0.494
甘油三酯(mmol/L)	0.84 ± 0.31	0.74 ± 0.27	3.236	0.001
血肌酐(μmol/L)	64.50 (56.00, 74.00)	68.00 (58.00, 76.00)	-1.928	0.054
ALT (U/L)	31.00 (26.00, 38.75)	31.00 (23.00, 39.00)	-0.651	0.515
AST (U/L)	45.00 (33.00, 54.00)	43.00 (30.00, 51.75)	-2.064	0.039
ALP (U/L)	108.00 (83.25, 128.00)	104.00 (86.00, 120.00)	-1.172	0.241
PT (s)	14.41 ± 1.89	14.11 ± 1.75	1.501	0.134

注: RE = 反流性食管炎; EVL = 内镜下曲张静脉套扎; EIS = 内镜下硬化剂注射; COPD = 慢性阻塞性肺疾病; PT = 凝血酶原时间; ALT = 丙氨酸氨基转移酶; AST = 天门冬氨酸氨基转移酶; ALP = 碱性磷酸酶。

Table 2. The comparison of complication and comorbidity under gastroscopy between the liver cirrhosis with RE and without RE
表 2. 两组患者并发症和内镜下并存疾病的比较[例(%)]

并发症与合并症	RE 组(<i>n</i> = 164)	无 RE 组(<i>n</i> = 176)	统计值	<i>P</i>
门静脉血栓	13 (7.93)	9 (5.11)	1.110	0.292
中重度 EGV	75 (45.73)	60 (34.09)	4.805	0.028
中大量胸水	11 (6.71)	13 (7.39)	0.060	0.807
中大量腹水	58 (35.37)	28 (15.91)	17.008	<0.001
原发性肝癌	7 (4.29)	9 (5.11)	0.135	0.713
胆石症	25 (15.24)	16 (9.10)	3.031	0.082
胃溃疡	26 (15.85)	21 (11.93)	1.096	0.295
胆汁反流	21 (12.80)	11 (6.25)	4.278	0.039
胃息肉	14 (8.57)	20 (11.36)	0.754	0.385
PHG	75 (45.73)	68 (38.64)	1.174	0.185
HH	18 (10.98)	5 (2.84)	8.907	0.003
十二指肠溃疡	19 (11.59)	15 (8.52)	0.885	0.347

注: PVT = 门静脉血栓; EGV = 食管胃底静脉曲张; PHG = 门脉高压性胃病; HH = 食管裂孔疝。

3.4. 肝硬化并 RE 的多因素分析

将饮酒史、内镜下治疗史、白细胞、HH 等单因素分析得到的有统计学意义的指标纳入回归模型。结果显示, 有 EIS 治疗史($OR = 3.840$, 95% CI : 1.350~10.923)、HH ($OR = 3.185$, 95% CI : 1.057~9.603)、中大量腹水($OR = 1.861$, 95% CI : 1.036~3.343)、胆汁反流($OR = 1.439$, 95% CI : 0.821~2.520)等是肝硬化患者发生 RE 的独立危险因素, 而 EVL 治疗史($OR = 0.245$, 95% CI : 0.098~0.612)是 RE 的保护因素, 见表 3。

Table 3. Multivariate logistic regression model of the risk factors for RE among the liver cirrhosis patients

表 3. 肝硬化患者发生 RE 的多因素分析

变量	B 值	SE	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95% CI
男性	0.388	0.305	1.616	0.204	1.474	0.810~2.682
饮酒	0.364	0.286	1.618	0.203	1.439	0.821~2.520
EVL 治疗史	-1.407	0.467	9.066	0.003	0.245	0.098~0.612
EIS 治疗史	1.345	0.533	6.362	0.012	3.840	1.350~10.923
EGV	0.206	0.252	0.667	0.414	1.228	0.750~2.013
HH	1.159	0.563	4.235	0.040	3.185	1.057~9.603
腹水	0.621	0.299	4.325	0.038	1.861	1.036~3.343
胆汁反流	0.966	0.433	4.969	0.026	1.439	0.821~2.520
血红蛋白	-0.012	0.009	1.843	0.175	0.988	0.971~1.005
白细胞	0.261	0.116	5.067	0.024	1.298	1.034~1.628
甘油三酯	1.177	0.428	7.552	0.006	3.245	1.402~7.514
AST	0.007	0.004	3.005	0.083	1.007	0.999~1.016

4. 讨论

肝硬化和 GERD 均是临床上发病率较高的疾病, 虽然众多学者已对这两种疾病分别开展过全面深入的研究, 但将两者相结合的报道却较少。既往开展的更多的是关于 GERD 的症状学和代谢综合征方面的研究。失代偿期肝硬化患者常出现 EGV 与腹水, 继而接受 EVL 或 EIS 治疗, 目前关于这些因素对胃食管反流的影响尚存在争议。GERD 是一种多因素参与的疾病, 吸烟、饮酒、肥胖、HH 等常见危险因素对 GERD 的影响已被广泛报道[9]。因此, 本研究采用病例对照研究的形式对肝硬化患者中 RE 的发生率和特殊危险因素进行了探讨。

回顾我院 5 年多的住院资料, 肝硬化患者 RE 的发生率为 3.97%。多因素分析提示, HH、有 EIS 治疗史、中大量腹水、胆汁反流等是肝硬化患者发生 RE 的危险因素, 而 EVL 治疗与 RE 的发生呈负相关。既往有研究指出 RE 在肝硬化患者中的发生率较高[10], 然而本研究中 RE 发生率略低于正常人群。导致上述差异的原因考虑与以下几个方面有关。首先, 肝硬化患者存在饮食习惯和结构的变化。饮食因素, 尤其是高脂肪饮食, 与 RE 的发生发展密不可分[11]。肝硬化患者由于门静脉高压时胃肠道淤血水肿、消化吸收障碍等因素, 往往存在厌油腻、食欲减退等消化吸收不良表现, 减少了脂肪的摄入。其次, 本研究的入组患者来自住院部, 部分患者服用促胃肠动力药物改善症状以及质子泵抑制剂来预防或治疗消化道出血, 这可能会降低 RE 的发生率。

腹水是肝硬化门静脉高压的常见表现之一。本研究结果显示, 腹水可能是促进胃食管反流的一个因素, 与近期一项综述的观点相符合[12]。腹水引起 RE 的具体机制尚不清楚, 可能与 LES 压力的降低和

胃内压的增加有关。早期的一项研究发现,腹水消除后的LES压力有所升高,并且胃内压也随之降低[13]。另外,Rodriguez等发现,病理性反流随腹水减少而减少,当腹内压下降超过穿刺前的70%时,这种变化更显著[14]。他们的研究并未发现腹水减少后LES压力的变化,这可能是由于LES压力的变化具有滞后性的缘故。然而,近期的一项研究指出腹水不是RE的危险因素[15],与本研究的发现背道而驰,考虑与不同医院收治的患者腹水严重程度差异有关,未来有待多中心更大样本的研究进一步验证。

EVL和EIS是用来控制急性EGV出血或预防曲张静脉再出血的常用内镜治疗手段,并且EVL已被公认为预防静脉曲张再出血和实现充分止血的首选内镜治疗方法。本研究多因素分析结果显示,肝硬化患者中,EVL治疗与RE的发生呈负相关($OR = 0.245, 95\%CI: 0.098\sim 0.612$),而EIS治疗增加RE发生的风险($OR = 3.840, 95\%CI: 1.350\sim 10.923$)。最近的一项研究对21例肝硬化患者EVL治疗前后进行食管测压和酸反流监测发现,与反流风险相关的各项测量指标均未增加[16]。因此,EVL治疗是安全可靠的,不会增加出现食管运动障碍和胃食管反流的风险,本研究发现EVL治疗与RE负相关,与上述研究的发现相符。

本研究提示肝硬化患者发生RE的另一个危险因素是EIS治疗。有文献报道,EIS治疗主要影响食管下段的功能,可导致食管蠕动的幅度或速度降低,持续时间延长,酸清除时间的短期延长[17]。因此,在EIS治疗后可以尝试进行短期抗酸治疗。同时,国外学者研究发现,EIS治疗后的患者LES压力降低,食管蠕动速度减慢[18]。简言之,EIS治疗增加RE发生的风险可能与EIS治疗对食管的损伤更大有关。EIS通过注射硬化剂诱发曲张静脉内壁形成无菌性炎症,管壁增厚,管腔闭塞达到治疗目的。与EVL治疗相比,EIS治疗对食管结构的破坏更大,可引起深层肌层或者迷走神经损伤,产生更多的并发症,因此国外的指南已不推荐EIS治疗用于EGV出血的一线治疗[19]。

5. 结论

总之,肝硬化患者中发生RE的特殊危险因素较多,既往接受过EIS治疗或病程中出现严重腹水的患者更容易出现RE。与EIS相比,EVL对胃食管反流的影响更小。临床实践中,对于存在上述危险因素的患者应警惕RE的发生,必要时可以采取抑酸治疗。

参考文献

- [1] Park, S., Kwon, J.W., Park, J.M., *et al.* (2020) Treatment Pattern and Economic Burden of Refractory Gastroesophageal Reflux Disease Patients in Korea. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, **26**, 281-288. <https://doi.org/10.5056/jnm19050>
- [2] Lu, T.L., Li, S.R., Zhang, J.M., *et al.* (2022) Meta-Analysis on the Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease in China. *World Journal of Gastroenterology*, **28**, 6410-6420. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i45.6410>
- [3] 中华医学会消化病学分会. 2020年中国胃食管反流病专家共识[J]. *中华消化杂志*, 2020, 40(10): 649-663.
- [4] Akinyemiju, T., Abera, S., Ahmed, M., *et al.* (2017) The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies from 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results from the Global Burden of Disease Study 2015. *JAMA Oncology*, **3**, 1683. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.3055>
- [5] Okamoto, E., Amano, Y., Fukuhara, H., *et al.* (2008) Does Gastroesophageal Reflux Have an Influence on Bleeding from Esophageal Varices? *Journal of Gastroenterology*, **43**, 803-808. <https://doi.org/10.1007/s00535-008-2232-3>
- [6] Villa, E., Bianchini, M., Blasi, A., *et al.* (2022) EASL Clinical Practice Guidelines on Prevention and Management of Bleeding and Thrombosis in Patients with Cirrhosis. *Journal of Hepatology*, **76**, 1151-1184. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.09.003>
- [7] 中华医学会肝病学会. 肝硬化诊治指南[J]. *中华肝脏病杂志*, 2019, 27(11): 846-865.
- [8] Armstrong, D., Bennett, J., Blum, A., *et al.* (1996) The Endoscopic Assessment of Esophagitis: A Progress Report on Observer Agreement. *Gastroenterology*, **111**, 85-92. <https://doi.org/10.1053/gast.1996.v111.pm8698230>
- [9] Hsieh, Y.H., Wu, M.F., Yang, P.Y., *et al.* (2019) What Is the Impact of Metabolic Syndrome and Its Components on

- Reflux Esophagitis? A Cross-Sectional Study. *BMC Gastroenterology*, **19**, Article Number: 33. <https://doi.org/10.1186/s12876-019-0950-z>
- [10] Li, B., Zhang, B., Ma, J.W., *et al.* (2010) High Prevalence of Reflux Esophagitis among Upper Endoscopies in Chinese Patients with Chronic Liver Diseases. *BMC Gastroenterology*, **10**, Article Number: 54. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-10-54>
- [11] Fox, M. and Gyawali, C.P. (2023) Dietary Factors Involved in GERD Management. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, **62**, Article ID: 101826. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2023.101826>
- [12] Fei, Y., Yue, Z., Na, L., *et al.* (2023) Gastro-Oesophageal Reflux Disease in Liver Cirrhosis: Possible Pathogenesis and Clinical Intervention (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*, **26**, Article Number: 414. <https://doi.org/10.3892/etm.2023.12113>
- [13] Nebel, O.T. (1977) Lower Esophageal Sphincter Function in Cirrhosis. *The American Journal of Digestive Diseases*, **22**, 1101-1105. <https://doi.org/10.1007/BF01072865>
- [14] Navarro-Rodriguez, T., Hashimoto, C.L., Carrilho, F.J., *et al.* (2003) Reduction of Abdominal Pressure in Patients with Ascites Reduces Gastroesophageal Reflux. *Diseases of the Esophagus*, **16**, 77-82. <https://doi.org/10.1046/j.1442-2050.2003.00303.x>
- [15] Liu, Z., Wei, L. and Ding, H. (2022) Clinical Characteristics of Reflux Esophagitis among Patients with Liver Cirrhosis: A Case-Control Study. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, **57**, 384-391. <https://doi.org/10.1080/00365521.2021.2018489>
- [16] Tao, J., Li, J., Chen, X., *et al.* (2020) Endoscopic Variceal Sequential Ligation Does Not Increase Risk of Gastroesophageal Reflux Disease in Cirrhosis Patients. *Digestive Diseases and Sciences*, **65**, 329-335. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05740-1>
- [17] Fass, R., Landau, O., Kovacs, T.O., *et al.* (1997) Esophageal Motility Abnormalities in Cirrhotic Patients before and after Endoscopic Variceal Treatment. *American Journal of Gastroenterology (Springer Nature)*, **92**, 941-946.
- [18] Ghoshal, U.C., Saraswat, V.A., Aggarwal, R., *et al.* (1998) Oesophageal Motility and Gastro-Oesophageal Reflux: Effect of Variceal Eradication by Endoscopic Sclerotherapy. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **13**, 1033-1038. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.1998.tb00566.x>
- [19] Tripathi, D., Stanley, A.J., Hayes, P.C., *et al.* (2015) UK Guidelines on the Management of Variceal Haemorrhage in Cirrhotic Patients. *Gut*, **64**, 1680-1704. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309262>