

# 肝硬化患者静脉曲张和静脉曲张出血的处理

白超木力格<sup>1</sup>, 张春霞<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>内蒙古民族大学第二临床医学院, 内蒙古 牙克石

<sup>2</sup>内蒙古林业总医院, 内蒙古 牙克石

收稿日期: 2022年8月5日; 录用日期: 2022年8月28日; 发布日期: 2022年9月6日

## 摘要

肝硬化包括两个主要阶段: 代偿期和失代偿期, 其中失代偿期死亡率较高。腹水、静脉曲张出血、肝性脑病是肝硬化失代偿期的标志, 由门脉高压引起。代偿期肝硬化患者的治疗和管理主要集中在内镜下高危静脉曲张患者出血的预防。最近的研究表明, 对于肝硬化和临床意义显著的门静脉高压患者中, 通过非侵入性措施如肝硬度和血小板计数, 可以预测包括静脉曲张出血在内的所有失代偿事件的发生。在这些患者中, 非选择性 $\beta$ 受体阻滞剂已被证明可以预防腹水生成和静脉曲张生长。在本综述中, 概述了肝硬化风险分层, 门脉高压的定义, 代偿期肝硬化伴门脉高压的治疗, 急性静脉曲张出血的治疗以及静脉曲张出血复发的预防策略。

## 关键词

临床显著门脉高压, 非选择性 $\beta$ 受体阻滞剂, 门脉高压, 经颈静脉肝内门体分流术, 静脉曲张出血, 静脉曲张

# Management of Varices and Variceal Hemorrhage in Patients with Liver Cirrhosis

Chaomulige Bai<sup>1</sup>, Chunxia Zhang<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Second Clinical Medical College, Inner Mongolia Minzu University, Yakeshi Inner Mongolia

<sup>2</sup>Inner Mongolia Forestry General Hospital, Yakeshi Inner Mongolia

Received: Aug. 5<sup>th</sup>, 2022; accepted: Aug. 28<sup>th</sup>, 2022; published: Sep. 6<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

Cirrhosis consists of two main stages: compensated and decompensated, and the latter has a high-

\*通讯作者。

文章引用: 白超木力格, 张春霞. 肝硬化患者静脉曲张和静脉曲张出血的处理[J]. 临床医学进展, 2022, 12(9): 8190-8194. DOI: 10.12677/acm.2022.1291180

er mortality. Variceal hemorrhage, together with ascites or encephalopathy, or both, is events that define cirrhosis decompensation and are driven by portal hypertension. The approach and management of patients with compensated cirrhosis have been mostly focused on preventing variceal hemorrhage in those who have high-risk varices on endoscopy. Recent studies suggest a paradigm shift aimed at preventing all decompensating events, not only variceal hemorrhage, in patients with cirrhosis and clinically significant portal hypertension identified via noninvasive measures such as liver stiffness and platelet count. In these patients, nonselective beta-blockers have been shown to prevent ascites and variceal growth. In this review, we provide an overview of risk stratification of cirrhosis, definition of portal hypertension, management of compensated cirrhosis with portal hypertension and the management of acute variceal hemorrhage as well as prevention strategies for variceal hemorrhage recurrence.

## Keywords

Clinically Significant Portal Hypertension, Nonselective Beta-Blockers, Portal Hypertension, Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt, Variceal Hemorrhage, Varices

Copyright © 2022 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. 肝硬化风险分层

肝硬化是任何病因的慢性肝病的终末期, 分为两个明显的临床阶段: 代偿期和失代偿期[1]。失代偿期肝硬化是指临床上出现明显的失代偿事件, 如腹水、静脉曲张出血(variceal hemorrhage, VH)或肝性脑病。代偿期肝硬化是这些事件未发生的较长阶段。代偿期肝硬化可分为轻度门静脉高压和临床显著门静脉高压(clinically-significant portal hypertension, CSPH) [2]。CSPH伴有食管胃静脉曲张(gastroesophageal varices, GEV)的患者, 更易发生临床失代偿事件。失代偿期时病情进展迅速, 容易发展为晚期失代偿, 并发肾衰竭和肝衰竭, 从而增加病死率。

门静脉高压是肝硬化的主要后果, 也是失代偿的主要驱动因素。门静脉高压被定义为肝静脉压力梯度(hepatic venous pressure gradient, HVPG)  $> 5$  mmHg。正常 HVPG 为  $3\sim 5$  mmHg。若 HVPG  $> 5$  mmHg, 则被定义为代偿性进展期慢性肝病或继发于肝窦压力增高的代偿性肝硬化。如上所述, 门静脉高压进一步分为轻度门静脉高压(HVPG =  $5\sim 10$  mmHg)和 CSPH (HVPG  $\geq 10$  mmHg)。若 HVPG  $\geq 10$  mmHg, 则更易发生门静脉高压相关并发症[3]。

HVPG 的测量是有创的, 将球囊导管通过颈静脉推进到肝静脉, 同时测量游离压力和楔形压力。该差值代表了门静脉和游离肝静脉之间的压力梯度, 是估计门静脉压力的最有效的方法。考虑到 HVPG 作为一种有创方法的局限性, 有研究证实, 可以通过瞬时弹性成像、血小板计数、脾脏大小或肝硬度(liver stiffness measurement, LSM)对 CSPH 进行无创评估。血小板计数  $< 150 \times 10^3$  时, LSM  $> 25$  kPa 或在 LSM  $20\sim 25$  kPa 之间可判断肝硬化的主要病因[4]。大多数情况下, LSM  $< 15$  kPa 且血小板计数  $> 150 \times 10^3$  可以排除 CSPH, 无需食管-胃-十二指肠镜(esophagogastroduodenoscopy, EGD)检查。

## 2. 代偿期肝硬化伴轻度门脉高压的处理

代偿期肝硬化伴轻度门脉高压症的患者发生失代偿的风险非常低, 因为此时尚未出现内脏血管舒张和高动力循环状态。因此, 这一阶段的治疗仅限于针对肝内结构抵抗, 主要解决肝硬化的潜在病因。NSBB

和其他血管收缩剂在轻度门脉高压症中不起作用。

### 3. 代偿期肝硬化伴有 CSPH 的处理

直至今天非甾体类抗炎药物仍是门静脉高压症的主要治疗方法。最新研究发现, 在肝硬化患者中使用 NSBB 目的是预防肝硬高风险患者的静脉曲张出血。内镜下静脉曲张结扎术(Endoscopic variceal ligation, EVL)是预防中、大静脉曲张患者 VH 的一种替代疗法, 也是当非选择性  $\beta$  受体阻滞剂(Non-selective beta blockers, NSBBs)不耐受或有禁忌症时的唯一疗法。在最近的 Baveno 门脉高压共识会议上, 建议是考虑有代偿期肝硬化和 CSPH 证据的患者中使用 NSBB, 可以预防包括 VH 和腹水在内的肝硬化失代偿事件[5]。有一项 NSBB 在预防肝硬化伴门脉高压症失代偿作用的多中心随机试验。研究结果表明, 使用 NSBB 组的任何失代偿事件(腹水、VH、肝性脑病)和死亡率都显著降低。从此研究中还可发现卡维地洛似乎优于心得安, 使用卡维地洛组的腹水、HVPG 压力和死亡率都明显下降[6]。最新的目标是使用 NSBB 去预防 VH 包括在内的任何失代偿事件。因此, 使用卡维地洛获益的不仅是高风险静脉曲张患者, 还包括代偿期肝硬化和 CSPH 患者。如果以上患者发生失代偿, 对于无法接受 NSBB 的患者应行 EGD, 若存在高危静脉曲张应行 EVL 以静脉曲张出血。

另一种可能降低失代偿风险的治疗方法是 heparin 类药物, 目前仍在研究中[7]。一项概念验证研究显示, 肝硬化和 CSPH 患者使用辛伐他汀 1 个月疗程可显著降低 HVPG, 还可改善肝脏灌注[8]。

### 4. 腹水患者静脉曲张出血的预防

有腹水但从未有过静脉曲张出血的患者应做上腔镜检查确定是否存在高危静脉曲张。根据最近的 Baveno VII 会议, NSBB 被证明可以预防腹水患者进一步的失代偿和死亡。如果腹水复发(1 年内 >3 大容量穿刺), 应考虑放置 TIPS, 如行经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS), 则无需 NSBB 或 EVL。

### 5. 急性静脉曲张出血的处理

急性 VH 是一种危及生命的紧急情况, 尽管在过去十年治疗有进展, 仍然有高达 20% 的高 6 周死亡率[9]。总的来说, 目前的办法是以控制急性出血、再出血和降低 6 周死亡率为目标的多模式治疗策略, 这是公认的主要治疗结果。管理包括以下步骤:

- a) 充分复苏。大量呕血患者适当的静脉通路和插管以保护气道。
- b) 采用限制性策略输红细胞, 即在血红蛋白低于 7 克/分升时开始输血, 并维持 7~9 克/分升的目标。这种方法的再出血率和死亡率更低。
- c) 短期使用预防性抗生素。随机对照试验表明, 预防性抗生素的使用可显著降低感染率、死亡率和早期再出血率[10][11]。值得注意的是, 最早的感染, 特别是自发性细菌性腹膜炎, 可能首先导致 VH, 因此理想情况下, 应在使用预防性抗生素之前进行诊断性穿刺。
- d) 静脉滴注内脏血管活性药物如奥曲肽、生长抑素或特利加压素, 持续 5 天。使用这些药物可降低 7 天总死亡率和输血需求[12]。
- e) 不建议输血新鲜冷冻血浆, 因为它不会纠正凝血功能障碍, 并可能导致血容量超载和门脉高压恶化[5]。
- f) 当患者出现上消化道出血时, 可以启动静脉注射质子泵抑制剂。然而, 一旦确定了静脉曲张的来源, 就不应该继续使用, 除非有严格的指示要继续使用[8]。
- g) EGD 必须在入院的前 12 小时内进行, 一旦患者血流动力学稳定。EVL 指上消化道出血的来源是静脉曲张, 即有以下内镜表现[13]:

- 静脉曲张出血。
- 近期出血的征象(白色乳头或静脉曲张血栓)。
  - 确定没有其他来源的出血和非出血静脉曲张:
    - a) 如果 EGD 后 EVL 出血得到控制, 静脉血管活性药物应持续 2~5 天停药时应开始使用 NSBB, 滴定至心率 55~60, 高压 > 90 mmHg。一旦静脉注射血管活性药物被停用, 静脉注射预防性抗生素也可以被停用。
    - b) 如果 EGD 期间出血无法控制, 可使用自膨胀金属支架或球囊填塞作为抢救 TIPS 的桥梁[14]。
    - c) 如果 EGD 和 EVL 的患者仍在住院期间 VH 复发, 则应实施抢救 TIPS。
    - d) 先发制人式 TIPS (pTIPS), 即在患者再次出血(“失败”)之前行 TIPS, TIPS 作为抢救治疗已被证明与提高一组高失败风险患者的生存率有关[15] [16]。

## 6. 预防食管静脉曲张出血的复发

急性食管静脉曲张出血停止后的患者再次出血和死亡的风险很大。对于未进行预防治疗的患者, 1~2 年内再出血率高达 60%, 病死率达 33% [17]。因此, 预防食管静脉曲张出血非常重要。在一项研究中, 单独使用 NSBB 与联合治疗(NSBB + 单硝酸异山梨酯)和 EVL 比较时, 单独使用 NSBB 效果较好[18]。TIPS 适用于在使用 NSBB + EVL 时发生静脉曲张再出血的患者, 即为二线治疗。TIPS 可作为预防复发性腹水患者(1 年内>3 大容量穿刺术) [5] [13]再出血或不能耐受 NSBB 或有 NSBB 禁忌症的患者(单独使用 EVL)再出血的一线治疗。

## 7. 胃静脉曲张出血的预防

关于胃静脉曲张出血的预防研究相对较少, GOV1Le, g 型为食管静脉曲张的延伸, 目前一级预防措施同食管静脉曲张。一项随机、对照临床试验纳入了 89 例食管静脉曲张已消失的 GOV2 或孤立胃静脉曲张患者, 随机应用组织黏合剂注射(30 例)、非选择性  $\beta$  受体阻滞剂(29 例)治疗或不采取治疗(30 例), 平均随访 26 个月, 结果显示组织黏合剂组的胃静脉曲张出血率显著低于非选择性  $\beta$  受体阻滞剂组和未治疗组, 与未治疗组相比, 组织黏合剂组的生存率也更高。组织黏合剂注射的主要不良事件为血栓、感染等, 其应用于胃静脉曲张患者的安全性和有效性尚需进一步研究, 但这部分患者目前仍主张应用非选择性  $\beta$  受体阻滞剂[17]。

综上所述, 肝硬化患者静脉曲张和静脉曲张出血的处理是极其重要的, 因为静脉曲张出血相关的死亡率仍然很高。肝硬化的风险分层对于决定最佳的预防和治疗方法都至关重要。经过几十年的研究, 在治疗静脉曲张出血和预防失代偿事件等方面有了公认的建议。目前和将来的目标主要是研究更多的非侵入性的诊断方法从而确定肝硬化高危人群的特征, 从而更好地优化管理那些特定人群。

## 参考文献

- [1] D'Amico, G., Garcia-Tsao, G. and Pagliaro, L. (2006) Natural History and Prognostic Indicators of Survival in Cirrhosis: A Systematic Review of 118 Studies. *Journal of Hepatology*, **44**, 217-231. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2005.10.013>
- [2] Garcia-Tsao, G., Abraldes, J.G., Berzigotti, A. and Bosch, J. (2017) An Excerpt of Portal Hypertensive Bleeding in Cirrhosis: Risk Stratification, Diagnosis and Management: 2016 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, **65**, 310-335. <https://doi.org/10.1002/hep.28906>
- [3] 韩丹, 祁兴顺, 于洋, 朱强, 郭晓钟. 《2016 年美国肝病学会肝硬化门静脉高压出血的风险分层、诊断和管理实践指导》摘译[J]. *临床肝胆病杂志*, 2017(3): 422-427.
- [4] Pons, M., Augustin, S., Scheiner, B., et al. (2021) Noninvasive Diagnosis of Portal Hypertension in Patients with Compensated Advanced Chronic Liver Disease. *The American Journal of Gastroenterology*, **116**, 723-732.

- <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000994>
- [5] de Franchis, R., Bosch, J., Garcia-Tsao, G., *et al.* (2022) Baveno VII-Renewing Consensus in Portal Hypertension: Report of the Baveno VII Consensus Workshop-Personalized Care in Portal Hypertension. *Journal of Hepatology*, **76**, 959-974. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.12.022>
- [6] Villanueva, C., Albillos, A., Genesca, J., *et al.* (2019) Beta Blockers to Prevent Decompensation of Cirrhosis in Patients with Clinically Significant Portal Hypertension (PREDESCI): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre Trial. *The Lancet*, **393**, 1597-1608. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31875-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31875-0)
- [7] Zafra, C., Abraldes, J.G., Turnes, J., *et al.* (2004) Simvastatin Enhances Hepatic Nitric Oxide Production and Decreases the Hepatic Vascular Tone in Patients with Cirrhosis. *Gastroenterology*, **126**, 749-755. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2003.12.007>
- [8] Abraldes, J.G., Albillos, A., Banares, R., *et al.* (2009) Simvastatin Lowers Portal Pressure in Patients with Cirrhosis and Portal Hypertension: A Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*, **136**, 1651-1658. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.01.043>
- [9] Ardevol, A., Ibanez-Sanz, G., Profitos, J., *et al.* (2018) Survival of Patients with Cirrhosis and Acute Peptic Ulcer Bleeding Compared with Variceal Bleeding Using Current First-Line Therapies. *Hepatology*, **67**, 1458-1471. <https://doi.org/10.1002/hep.29370>
- [10] Bernard, B., Grange, J.D., Khac, E.N., *et al.* (1999) Antibiotic Prophylaxis for the Prevention of Bacterial Infections in Cirrhotic Patients with Gastrointestinal Bleeding: A Meta-Analysis. *Hepatology*, **29**, 1655-1661. <https://doi.org/10.1002/hep.510290608>
- [11] Hou, M.C., Lin, H.C., Liu, T.T., *et al.* (2004) Antibiotic Prophylaxis after Endoscopic Therapy Prevents Rebleeding in Acute Variceal Hemorrhage: A Randomized Trial. *Hepatology*, **39**, 746-753. <https://doi.org/10.1002/hep.20126>
- [12] 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>
- [13] Garcia-Tsao, G., Abraldes, J.G., Berzigotti, A., *et al.* (2017) Portal Hypertensive Bleeding in Cirrhosis: Risk Stratification, Diagnosis, and Management: 2016 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, **65**, 310-335. <https://doi.org/10.1002/hep.28906>
- [14] Escorsell, A., Pavel, O., Cardenas, A., *et al.* (2016) Esophageal Balloon Tamponade versus Esophageal Stent in Controlling Acute Refractory Variceal Bleeding: A Multicenter Randomized, Controlled Trial. *Hepatology*, **63**, 1957-1967. <https://doi.org/10.1002/hep.28360>
- [15] Nicoara-Farcau, O., Han, G., Rudler, M., *et al.* (2021) Effects of Early Placement of Transjugular Portosystemic Shunts in Patients with High-Risk Acute Variceal Bleeding: A Meta-Analysis of Individual Patient Data. *Gastroenterology*, **160**, 193-205.e10.
- [16] Lv, Y., Yang, Z., Liu, L., *et al.* (2019) Early TIPS with Covered Stents versus Standard Treatment for Acute Variceal Bleeding in Patients with Advanced Cirrhosis: A Randomised Controlled Trial. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*, **4**, 587-598. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30090-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30090-1)
- [17] 徐小元, 丁惠国, 贾继东, 魏来, 段钟平, 令狐恩强, 刘玉兰, 庄辉. 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(2): 203-219.
- [18] Albillos, A., Zamora, J., Martinez, J., *et al.* (2017) Stratifying Risk in the Prevention of Recurrent Variceal Hemorrhage: Results of an Individual Patient Meta-Analysis. *Hepatology*, **66**, 1219-1231. <https://doi.org/10.1002/hep.29267>