

## 肝硬化食管胃静脉曲张破裂出血与再出血危险性预测的研究进展

胡志勇 肖绍树 田德安

**【摘要】** 肝硬化食管胃静脉曲张破裂出血与再出血危险性预测有门静脉高压、食管胃静脉曲张出血史、瞬时弹性成像术、多层螺旋 CT 成像、肝硬化脾肝体积比、内镜下食管静脉曲张套扎术后、内镜治疗后随访的顺应性、血清腹水白蛋白梯度、血小板计数进行性下降、出血的控制时间、细菌感染和病毒复制。本文就这些方面作一综述。

**【关键词】** 食管和胃静脉曲张; 出血与再出血; 预测

### Progress in the predictor of bleeding and rebleeding esophageal varices in patients with cirrhosis

Hu Zhiyong\*, Xiao Shaoshu, Tian Dean. \*Department of Gastroenterology, the 5rd People's Hospital of Huangshi, Huangshi 435005, China

Corresponding author: Tian Dean, Email: datian@tjh.tjmu.edu.cn

**【Abstract】** The predictor of bleeding and rebleeding esophageal varices in patients with cirrhosis are: portal hypertension, esophagogastric variceal bleeding, transient elastography, multi-slice spiral CT, the ratio of liver and spleen in patients with cirrhosis, endoscopic band ligation, the compliance of follow-up after endoscopic treatment, serum ascites albumin gradient, the progressive decline of platelet, the controlled time of bleeding, bacterial infection and virus replication.

**【Key words】** Esophageal and gastric varices; Bleeding and rebleeding; Predict

食管胃静脉曲张 (esophageal gastric varices, EGV) 是肝硬化门脉高压的重要并发症, 一旦破裂可引起大出血, 严重者可导致死亡, 因此对其危险性预测一直是临床关注的重点。本文就肝硬化食管胃静脉曲张破裂出血与再出血危险性预测研究的进展作一概述。

#### 一、门脉高压

食管胃静脉曲张破裂出血与再出血主要原因是门脉高压。肝静脉压力梯度 (HVPG) 是测定门静脉压力梯度的一种经典方法, 也是目前预测食管胃静脉曲张破裂出血与再出血最佳的单一的预测指标。正常值为 3~5 mmHg。许多研究显示 HVPG 值为 12 mmHg 是曲张静脉出血的阈值, 低于此阈值不大可能发生出血。用药干预后 HVPG 下降到基线 20% 以上或者 12 mmHg 以下, 可以减少首次或再出血的风险。HVPG > 16 mmHg 与出血不易控制相关, 而 HVPG > 20 mmHg 患者的止血失败率和早

期再出血率明显高于 HVPG < 20 mmHg 的患者<sup>[1]</sup>。但该方法属有创检查, 在国内目前尚难以在临床上推广。孔德润等<sup>[2]</sup>采用内镜下无创伤性食管曲张静脉气囊测压仪检查曲张静脉压力, 前瞻性研究食管静脉曲张压力与食管静脉曲张破裂出血的相关性, 研究中对未发生过食管曲张静脉出血的 57 例患者随访 1 年。结果显示, 1 年内共有 34 例 (59.6%) 患者发生首次食管曲张静脉破裂出血。预测出血的食管曲张静脉压力临界值为 25.3 mmHg, 其敏感性与特异性均为 91%。

#### 二、食管胃静脉曲张出血史

内镜随访发现, 无静脉曲张的肝硬化患者确诊 1 年和 3 年分别有 5% 和 28% 发生食管静脉曲张; 轻度食管静脉曲张患者 1 年和 3 年后有 12% 和 31% 进展为重度食管静脉曲张。食管静脉曲张首次出血的年发病率为 5%~15%。食管静脉曲张出血后 1 d 之内的再出血率可达 30%~50%, 1 年之内再出血率可达 60%~80%, 若未经治疗, 近 60% 的患者于首次出血后 1~2 年内发生再出血<sup>[3-4]</sup>。许秀华等<sup>[5]</sup>研究了 87 例肝硬化食管静脉曲张患者的临床和实验室资料, 分为急性出血组及无急性出血组, 利用单

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2014.10.030

作者单位: 435005 湖北省, 黄石市第五医院消化内科 (胡志勇、肖绍树); 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科 (田德安)

通讯作者: 田德安, Email: datian@tjh.tjmu.edu.cn

因素分析及多因素非条件 Logistic 回归分析筛选出影响急性肝硬化食管静脉曲张破裂出血(EVB)的独立危险因素。结果显示,两组间上消化道出血史、白蛋白、凝血酶原时间、Child-Pugh 评分、空腹血糖、红色征、食管静脉曲张程度差异有统计学意义( $P<0.05$ ),为急性肝硬化 EVB 的独立危险因素,其中有上消化道出血史为重要独立危险因素。

### 三、瞬时弹性成像技术(transient elastography, TE)

肝脏 TE 的 Fibroscan 能够通过检测肝脏硬度值(liver stiffness measurement, LSM)来判断肝纤维化,诊断肝硬化。有学者研究,LSM $<19$  kPa 可以预测是否存在中重度的食管胃静脉曲张,LSM 临界值为 27.5~35 kPa 可以预测存在中重度的静脉曲张,静脉曲张出血的临界值为 62.7 kPa<sup>[6]</sup>。韩莹等<sup>[7]</sup>研究结果显示,食管静脉曲张组患者肝脏硬度大于无曲张值,有上消化道出血病史组患者肝脏硬度大于无上消化道出血史组,且食管静脉曲张程度与 LSM 值相关。LSM 值越高,食管静脉曲张发生的风险就越大。当 LSM 临界为 15.25 kPa,预测食管胃静脉曲张的敏感性为 88.9%,特异性为 64.8%,ROC 曲线下面积散大。目前 LSM 评估食管静脉曲张临界值还在争论中,有待大样本前瞻性研究对此验证<sup>[8]</sup>。Fibroscan 具有无创性、可重复、相对廉价等优点,但受肝脏炎症活动度(转氨酶或胆红素水平升高)、肝外胆汁淤积、肝静脉淤血、进食、肥胖、肋间狭窄、腹水等因素影响。对高风险的食管静脉曲张联合其他无创指标可提高预测效能。

### 四、多层螺旋 CT(multi-slice spiral CT, MSCT) 静脉成像

MSCT 可以清楚的显示门静脉系统血管,便于对其进行精确测量,其三维成像技术更是一项全新的无创性血管成像技术,不但清晰显示门静脉主干及其主要侧支循环的走行、分布,还可以发现内镜无法判断的食管肌层或管腔的食管静脉曲张。Hirofumi 等<sup>[9]</sup>将 MSCT 观察到的食管曲张静脉按数目及直径大小评分,发现分值大小同内镜观察到的静脉曲张的红色征程度有明显相关性( $P<0.01$ )。李伟<sup>[10]</sup>研究了 80 例肝硬化食管静脉曲张者,1 周内行 MSCT 和上消化道内镜检查,对比分析了 MSCT 及内镜资料,食管静脉曲张评分、曲张静脉最大直径及栅栏状静脉扩张均与内镜下曲张形态、有红色征及其严重程度明显相关。MSCT 门静脉成像在判

断红色征方面( $\geq 4$  mm)的灵敏度,特异度分别为 71.3%、89.1%。认为,MSCT 门脉成像与内镜对食管静脉曲张程度的显示具有很好的一致性,可以作为预测曲张静脉出血的有效指标。

### 五、肝硬化脾肝体积比

Groshar 等<sup>[11]</sup>研究认为脾脏体积增大是诊断肝硬化比较敏感的指标,肝脏脾脏的体积,特别是脾/肝比值能在一定程度上反映肝硬化的严重程度,用 CT 测定肝脾体积,对肝硬化食管静脉曲张严重程度进行分析。曾文勇等<sup>[12]</sup>对 51 例确诊的肝硬化患者进行胃镜和增强 CT 检查,将食管胃静脉曲张程度分级并计算患者的脾肝体积比,比较这两个指标的相关性和各级静脉曲张患者的脾肝体积比。结果,食管静脉曲张分级分别为 0、1、2 和 3,脾肝体积比值分别为 0.255 $\pm$ 0.036、0.603 $\pm$ 0.192、0.879 $\pm$ 0.278 和 1.265 $\pm$ 0.261。随着脾肝体积比的升高,食管静脉曲张程度加重,二者相关性明显( $t=0.693$ , $P<0.001$ ),并且各级食管静脉曲张之间的脾脏体积比差异有明显统计学意义,研究结果认为,肝硬化患者脾肝体积比值能够判断其静脉曲张程度。

### 六、内镜下食管静脉曲张套扎术(EVL)

EVL 可作为临床治疗和预防食管静脉曲张出血的首选方法<sup>[13]</sup>。EVL 后早期再出血与肝脏的功能状态有关,慕海连等<sup>[14]</sup>研究了 81 例 EVL 术后再出血与肝功能(Child-Pugh)分级的关系,结果,预防 EVL 治疗重度食管静脉曲张患者,2 年内肝功能 A 级患者出血发生率为 6.25%。病死率为 0, B 级患者分别为 27.5%、12.5%, C 级患者分别为 83.3% 和 66.6%。认为肝功能损害程度重、门静脉压力较高、凝血机能差、套扎静脉内不易形成血栓,套圈脱落,形成浅溃疡,易致静脉破溃大出血。韩涛等<sup>[15]</sup>对 603 例因食管静脉曲张破裂出血而单纯行 EVL 的肝硬化或伴原发性肝癌患者的资料进行回顾性分析,建立一个预测 EVL 术后早期再出血的模型,记录接受 EVL 治疗患者姓名、性别、年龄、病因、入院时临床表现、生化指标、AFP 水平、结扎点数、胃镜下表现、门静脉宽度、门静脉血流速度、脾脏厚度、是否合并其他疾病、药物治疗情况、术后输血和白蛋白情况、MELD 评分、Child-Pugh 分级以及 EVL 后是否出现早期再出血等 43 项指标,进行统计学分析,对模型进行验证,以术后 24 h 至 14 d 是否发生早期再出血为研究终点,结果,通过 Logistic 回归分析发现,Child-Pugh 分级越高,结

扎点数越少, 门静脉血流速度越低, EVL 术后早期越易出血, 均为 EVL 后早期再出血的独立危险因素。

### 七、内镜治疗后随访的顺应性

内镜治疗是防止食管静脉曲张破裂出血的有效措施, 患者经内镜治疗至静脉消失或基本消失。摄入硬食、腹腔积液、PT、门静脉血栓及 Hb 为食管胃静脉曲张内镜下套扎治疗后再出血的独立危险因素<sup>[16]</sup>。黄立江等<sup>[17]</sup>针对这些危险因素, 对内镜治疗下成功 416 例患者通过电话询问、门诊复诊沟通、查阅再入院病历等方式进行随访, 能遵医嘱定期随访复诊、随访治疗顺应性良好者为顺应组, 疗程结束后 1 个月复查胃镜, 然后每隔 3 个月复查第 2、3 次胃镜, 之后每 6~12 个月进行胃镜复查, 如有复发则追加治疗; 未遵医嘱定期随访复诊者为对照组。随访时间共计 3~42 个月, 顺应组 234 例, 对照组 182 例。顺应性差的原因有经济拮据、选择单纯传统医学治疗、对疾病诊治认识不足、未能按时随访复诊和其他原因等。顺应组患者再出血率为 26.1%、病死率 6.4%, 对照组再出血率 46.7%、病死率 13.2%。随访顺应性对于避免或减少再出血、延缓病情发展恶化, 提高患者生活质量及延长生命有重要作用。

### 八、血清腹水白蛋白梯度

根据 Starling 定律<sup>[18]</sup>, 血清腹水白蛋白梯度 (serum ascites albumin gradient, SAAG), 是反映门静脉压力的良好指标。SAAG 与食管胃底静脉曲张出血显著相关<sup>[19]</sup>。蒋彩凤等<sup>[20]</sup>对 108 例肝硬化腹水患者和 60 例肝硬化合并原发性肝癌患者随访追踪 1 年, 观察其发生食管胃底静脉曲张破裂出血情况, 并进行统计学分析, 单因素非条件 Logistic 回归分析结果显示腹水白蛋白、血清腹水白蛋白梯度、血小板、部分凝血活酶时间、门静脉宽度、脾脏长度和厚度是食管胃底静脉曲张破裂出血的危险因素, 年龄和人血白蛋白则是保护因素。多因素非条件 Logistic 回归分析结果显示, SAAG、部分凝血活酶时间和门静脉宽度是独立的食管胃静脉曲张破裂出血的危险因素, 其中 SAAG 敏感度和特异度分别为 96.3% 和 56.3%, 研究认为 SAAG 对预测食管胃静脉曲张破裂出血具有良好的价值。

### 九、血小板计数 (PLT) 进行性下降

门静脉高压所致的脾脏肿大和脾功能亢进患者的 PLT 主要表现为 PLT 减少。随着门静脉压力的

增加, 脾功能亢进加重, PLT 也随之降低。Plevris 等<sup>[21]</sup>采用多元回归分析某些生化和血液参数预测食管曲张静脉出血时发现, 出血组患者在随访期间 PLT 进行性下降, 出血者 PLT 均  $< 200 \times 10^9/L$ , 而对照组 PLT 无明显变化。秦俊杰等<sup>[22]</sup>选取肝硬化食管胃静脉曲张破裂出血患者 113 例为出血组, 选取同期住院的肝硬化食管胃静脉曲张未破裂患者 102 例为对照组, 研究中出血组 PLT 计数均值 ( $72.84 \times 10^9/L$ ) 明显低于对照组 PLT 计数 ( $96.28 \times 10^9/L$ ), 经单因素分析提示两组间 PLT 差异具有统计学意义。进一步非条件 Logistic 回归分析也发现 PLT 与肝硬化患者食管胃静脉曲张出血发生呈负相关。de Franchis 等<sup>[23]</sup>研究中将 80 例肝硬化患者按照食管胃静脉曲张程度分为重度组和非重度组, 对复诊前后患者 PLT 的变化和食管静脉曲张程度进行分析, 其中 15 例非重度患者复诊前后 PLT 为 ( $112.40 \pm 35.43$ )  $\times 10^9/L$  和 ( $102.34 \pm 25.00$ )  $\times 10^9/L$ , 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 另有 21 例患者由非重度发展为重度, 复诊前后 PLT 为 ( $97.16 \pm 31.45$ )  $\times 10^9/L$  和 ( $69.87 \pm 16.89$ )  $\times 10^9/L$ , 差异具有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。研究认为, 短期内 PLT 明显下降作为预测食管曲张程度加重的指标。

### 十、出血的控制时间

食管胃静脉曲张出血病情凶险, 死亡率高。国外和我国的共识意见均以 6 h 控制出血失败的划分时限<sup>[3]</sup>。近年来亦有共识意见<sup>[23]</sup>将药物或内镜治疗 2 h 后未能控制出血定义为控制失败。王敏等<sup>[24]</sup>收集了 309 例急性食管胃静脉曲张出血住院治疗者, 回顾分析治疗后 2 h 及 2 h 以内、超过 2 h 但不超过 6 h、超过 6 h 但不超过 5 d、5 d 及 5 d 以后的出血控制情况, 分析控制出血时间与病死率之间的关系。比较单纯药物治疗者及药物联合内镜治疗者控制出血成功率及死亡率的差异。Logistic 回归分析治疗失败的预测因素。结果, 在 309 例急性食管胃静脉曲张出血患者中, 2 h 及 2 h 以内、超过 2 h 但不超过 6 h、超过 6 h 但不超过 5 d 时间内控制出血失败者分别有 79、25、26 例, 死亡者分别有 1、4、16 例。药物治疗控制出血成功率为 57.9% (179/309), 病死率为 10.36% (32/309)。药物联合内镜治疗控制出血成功率为 82.35% (28/34), 病死率为 0, 认为急性食管胃静脉曲张出血患者控制出血失败时间多在 2 h 及 2 h 以内, 随着时间延长, 病死率上升, 药物联合内镜治疗出血成功率高, 死亡率较低。

### 十一、细菌感染和病毒复制

肝硬化患者肠黏膜屏障功能被破坏,通透性增高,肠细菌过度生长,细菌或内毒素进入门静脉系统或体循环,形成菌血症和内毒素血症,内毒素血症可使肝细胞肿胀,肝内血管间隙缩小,肝窦内微血栓形成及肝窦内皮细胞去窗化,均可直接升高肝内血管阻力,导致门静脉压力升高,门静脉压力在短期内急剧升高,可导致曲张静脉破裂出血<sup>[25]</sup>。郝勇等<sup>[26]</sup>研究了168例肝硬化食管胃静脉曲张破裂出血患者被随机分为抗生素预防治疗组87例和非预防81例。结果,抗生素组平均出血时间为(16.7±13.6)h,再出血率为8.1%,非抗生素组出血停止时间为(22.1±17.4)h,再出血发生率为22.2%。全国多中心食管胃静脉曲张出血调查,共收集有效病例1144例,其中乙型肝炎肝硬化病因占50%。由于HBV-DNA不断复制导致肝细胞持续破坏是肝硬化进展的主要原因<sup>[27]</sup>。李长政等<sup>[28]</sup>报道1例乙肝肝硬化伴食管静脉曲张患者,HBV-DNA $<1.8 \times 10^5$ 拷贝/ml,肝功能异常。服用拉米夫定病毒治疗后,HBV-DNA $<1.0 \times 10^3$ 拷贝/ml,肝功能正常。2年后产生耐药,HBV-DNA $<3.1 \times 10^8$ 拷贝/ml,肝功能明显受损,出现呕血、黑便,经内镜下治疗止血,换用阿德福韦酯抗病毒治疗后HBV-DNA $<1.0 \times 10^3$ 拷贝/ml,肝功能正常。随访3年无复发出血。以上提示HBV-DNA复制可成为食管胃静脉曲张患者早期再出血的另一重要预测因素。

肝硬化食管胃静脉曲张出血与再出血危险性的预测除内镜、超声外,Fibroscan、MSCT静脉成像、脾肝体积比等无创性检查重复性好,有利于动态观察;内镜治疗后随访,腹水血清蛋白梯度、PLT等检查患者也易接受,依从性好,联合相关的检查能提高危险性预测,以上各项预测的某些数据有待进一步论证。

### 参 考 文 献

- [1] Triantos CK, Nikolopoulou V, Burroughs AK. Review article: the therapeutic and prognostic benefit of portal pressure reduction in cirrhosis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 28(8): 943-952.
- [2] 孔德润, 许建明, 张磊, 等. 食管曲张静脉压力是预测肝硬化曲张静脉破裂出血的主要危险因素[J]. *中华消化杂志*, 2009, 29(2): 86-89.
- [3] 中华医学会消化病分会, 中华医学会肝病分会, 中华医学会内镜分会. 肝硬化门脉高压食管胃静脉曲张出血共识[J]. *中华肝脏病杂志*, 2008, 16(8): 564-570.
- [4] 石艳, 肖绍树. 肝炎肝硬化门脉高压合并食管胃静脉曲张破裂出血与再出血危险性的预测[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志: 电子版*, 2012, 6(4): 83-84.
- [5] 许秀华, 向晓星, 周年兰. 肝硬化急性食管曲张破裂出血的危险因素分析[J]. *肝脏*, 2014, 19(1): 24-27.
- [6] Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography(Fibroscan). A prospective study[J]. *Gut*, 2006, 55(3): 403-408.
- [7] 韩莹, 刘燕敏, 廖慧钰, 等. 无创伤诊断指标对乙型肝炎肝硬化患者伴食管胃静脉曲张风险的评估[J]. *中华肝脏病杂志*, 2012, 20(2): 141-143.
- [8] 肝脏硬度评估小组. 瞬时弹性成像技术诊断肝纤维化意见[J]. *中华肝脏病杂志*, 2013, 21(6): 420-424.
- [9] Hirofumi M, Shiro A, Kentaro I, et al. Evaluation of Esophageal Varices by Multidetector-row CT: Correlation with Endoscopic Red Color Sign[J]. *Acta Medica Okayama*, 2007, 61(5): 247-254.
- [10] 李伟. 多层螺旋CT门静脉成像评估肝硬化食管静脉曲张出血风险[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2013, 22(12): 1262-1266.
- [11] Groshar D, Slobodin G, Zuckerman E, et al. Quantitation of liver and spleen uptake of<sup>(99m)Tc</sup>-phytate Colloid using SPECT: detection of liver cirrhosis[J]. *J Nud Med*, 2002, 43(3): 312-317.
- [12] 曾文勇, 蒋鸥, 刘宇, 等. 肝硬化患者脾脏体积比与食管静脉曲张的关系[J]. *临床肝胆杂志*, 2012, 28(7): 535-537.
- [13] 王红连, 陈永忠, 冯百岁, 等. 内镜下套扎和组织胶注射分别治疗食管和胃底静脉曲张患者的临床观察[J]. *中华消化杂志*, 2011, 31(11): 721-723.
- [14] 慕海连, 高建飞. 套扎治疗重度食管静脉曲张出血与肝功能Child-Pugh分级的关系研究[J]. *中华消化杂志*, 2011, 31(6): 413-415.
- [15] 韩涛, 薛冬云, 张慧真, 等. 食管静脉曲张套扎术后早期再出血预防模型的建立[J]. *中华肝脏病杂志*, 2007, 15(9): 699-700.
- [16] Xu L, Ji F, Xu QW, et al. Risk factors for predicting early variceal rebleeding after endoscopic variceal ligation[J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(28): 3347-3352.
- [17] 黄立江, 季峰, 陈小丽, 等. 食管静脉曲张内镜治疗后随访的顺应性对预后的影响[J]. *中华消化杂志*, 2013, 33(5): 326-330.
- [18] Starling EH. On the absorption of fluids from the connective spaces[J]. *J physical*, 1896, 19(4): 312-326.
- [19] Mene A, Sharma D, Raina VK. Correction between serum-as cites albumin concentration gradient with gastrointestinal bleeding in patients of portal hypertension[J]. *Trop Doct*, 2003, 33(1): 39-41.
- [20] 蒋彩凤, 施斌, 谢渭芬. 血清腹水白蛋白梯度对食管胃底静脉曲张破裂出血的预测价值[J]. *中华消化杂志*, 2011, 31(9): 591-593.
- [21] Plevris JN, Dhariwal A, Elton RA, et al. The platelet count as predictor of variceal hemorrhage in primary biliary cirrhosis[J]. *Am J Gastroenterol*, 1995, 90(6): 959-961.
- [22] 秦俊杰, 白平平, 颜波群, 等. 血小板计数预测重度食管静脉曲张的临床意义[J]. *临床肝胆杂志*, 2011, 27(10): 1075-1076.
- [23] 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(4): 762-768.
- [24] 王敏, 张倩倩, 许建明. 急性食管胃底静脉曲张出血的控制及预后因素分析[J]. *中华消化杂志*, 2012, 32(8): 519-522.
- [25] Wong F, Bernardi M, Balk R, et al. International Ascites Club. Sepsis in cirrhosis: report on the 7<sup>th</sup> meeting of the International Ascites Club[J]. *Cut*, 2005, 54(5): 718-725.
- [26] 郝勇, 谭萍, 赵亚刚, 等. 肝硬化食管胃底静脉曲张出血患者预防性抗菌治疗的前瞻性研究[J]. *实用肝脏病杂志*, 2012, 15(1):

19-31.

例[J]. 临床肝胆病杂志, 2012, 28(12): 958.

- [27] 程留芳, 李长政. 全国多中心食管胃静脉曲张早期再出血调查[J]. 临床肝胆病杂志, 2012, 28(6): 462-464.

(收稿日期: 2014-03-16)

(本文编辑: 马超)

- [28] 李长政, 程留芳. 病毒学突破致食管静脉曲张出血及后续治疗 1

胡志勇, 肖绍树, 田德安. 肝硬化食管胃静脉曲张破裂出血与再出血危险性预测的研究进展 [J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2014, 8 (10): 1929-1933.

