

· 临床论著 ·

内镜下套扎或注射硬化剂联合抗病毒治疗对乙型肝炎肝硬化食管静脉曲张再出血的影响

肖绍树 朱珊玲 刘荣 叶俊 陈红 纪昌林 刘洋 胡志勇 贺降福

【摘要】 目的 探讨内镜下套扎或注射硬化剂联合抗病毒治疗对乙型肝炎肝硬化食管静脉曲张再出血的影响。**方法** 65例乙型肝炎肝硬化食管静脉曲张患者,其中33例选择内镜下套扎或注射硬化剂联合抗病毒治疗(联合治疗组),另32例单纯选择内镜下套扎或注射硬化剂治疗(未经抗病毒治疗组)。随访6~48个月,平均26.5个月。观察食管静脉曲张复发及再出血和肝功能变化。**结果** 联合治疗组患者静脉曲张复发率为12.50%(4/32),出血率为6.25%(2/32);未经抗病毒治疗组患者静脉曲张复发率为30.00%(9/30),出血率为20.00%(6/30),差异具有统计学意义($\chi^2=11.32$, $P<0.01$)。联合治疗组患者肝功能按Child-Pugh评分标准,平均分为(7.0 ± 0.8),未抗病毒治疗组患者平均分为(9.0 ± 1.9),差异具有统计学意义($t=2.12$, $P<0.05$)。**结论** 乙型肝炎肝硬化食管静脉曲张内镜下套扎或注射硬化剂联合抗病毒治疗能取得更好的疗效。

【关键词】 肝炎,乙型;肝硬化;食管静脉曲张;套扎术;抗病毒

The influence of endoscopic variceal ligation or tissue glue injection combined with antiviral therapy for rebleeding of esophageal varicose vein of hepatitis B cirrhosis Xiao Shaoshu, Zhu Shanling, Liu Rong, Ye Jun, Chen Hong, Ji Changlin, Liu Yang, Hu Zhiyong, He Jiangfu. Department of Gastroenterology, The Fifth People's Hospital of Huangshi, Huangshi 435005, China

Corresponding author: Zhu Shanling, Email: 541591759@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the influence of endoscopic variceal ligation or tissue glue injection combined with antiviral therapy for rebleeding of esophageal varicose vein of patients with hepatitis B cirrhosis. **Methods** Total of 65 patients with hepatitis B cirrhosis with esophageal varices were collected. There were 33 patients were selected endoscopic variceal ligation or tissue glue injection combined with antiviral therapy (combination therapy group), the others were simply chosen endoscopic variceal ligation or tissue glue injection (without antiviral treatment group). All patients were followed up for 6-48 months, with an average of 26.5 months. The recurrence rate of esophageal varicose vein, rebleeding rate and the changes of liver function were analyzed, respectively. **Results** In the combination therapy group, the recurrence rate of varicose veins was 12.50% (4/32), the bleeding rate was 6.25% (2/32); of which in the without antiviral treatment group were 30.00% (9/30) and 20.00% (6/30), respectively, with significant differences ($\chi^2=11.32$, $P<0.01$). The average score of liver function based on Child-Pugh grading system in the combination group was (7.0 ± 0.8), in which without antiviral treatment group was (9.0 ± 1.9), the difference was statistically significant ($t=2.12$, $P<0.05$). **Conclusions** The patients of hepatitis B cirrhosis with esophageal varicose could obtain a better curative effect from endoscopic variceal ligation or tissue glue injection combined with antiviral therapy treatment.

【Key words】 Hepatitis B; Liver cirrhosis; Esophageal varices endoscopic; Variceal ligation; Antiviral therapy

乙型肝炎肝硬化食管静脉曲张出血行内镜下套扎或注射硬化剂能取得良好的治疗疗效,但不能阻止乙型肝炎肝硬化病情的进展,复发率较高,本研究联合抗病毒治疗取得了更好的疗效,现报道如下。

资料与方法

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2015.02.018

作者单位: 435005 黄石市,湖北省黄石市第五人民医院消化内科

通讯作者: 朱珊玲, Email: 541591759@qq.com

一、患者的一般资料

选择2010年1月至2014年5月在本院消化内科

经内镜证实乙型肝炎肝硬化有食管静脉曲张出血史患者65例,其中男性41例、女性24例。诊断均符合《慢性乙型肝炎防治指南》^[1]。所有患者HBV DNA $> 10^3$ 拷贝/ml,其中HBeAg阳性者11例,HBeAg阴性者54例。肝功能Child-Pugh分级A级患者15例、B级患者23例和C级患者27例,均无肝肾综合征,排除其他原因引起肝硬化食管静脉曲张出血,6个月内均未接受免疫调节和其他抗病毒治疗。33例患者选择内镜下套扎或注射硬化剂联合抗病毒治疗,患者平均年龄(46.5 ± 11.5)岁,其中HBeAg阳性患者7例、HBeAg阴性患者26例。肝功能A级者7例、B级者12例、C级者14例,平均分为(8.0 ± 1.6)。32例患者只选择内镜下套扎或注射硬化剂治疗(未抗病毒治疗组),患者平均年龄(46.5 ± 14.5)岁,其中HBeAg阳性4例,HBeAg阴性患者28例。肝功能A级者8例、B级者11例、C级者13例,平均分为(8 ± 11)。两组患者年龄、性别、静脉曲张程度和肝功能等均具可比性。所有患者治疗前均签署知情同意书。

二、治疗方法

1. 内镜下套扎或注射硬化剂采用Olympus GIF-XQ260型电子胃镜,套扎器采用Wilson-cook公司6环,安装好套扎器后插入胃镜,自食管下距贲门口2~5 cm起始,自下而上套扎,首先对准选择好的套扎点,然后将曲张静脉吸引至透明帽内,用天然橡胶圈结扎透明帽内血管,视曲张静脉多少而定,可在同一平面内同时套扎3~4条曲张静脉。首次套扎间隔2周可进行第2次套扎,直至曲张静脉消失或基本消失。对合并有胃底曲张静脉采用三明治夹心法行组织黏合剂注射(碘油+组织黏合剂+碘油)。术前常规内镜确定注射部位,内镜活检孔道及注射针预充碘油1 ml,刺入曲张静脉内,快速注入组织黏合剂d-氰基丙烯酸正丁酯(由北京瞬康医用股份有限公司生产),立即再注入碘油2 ml,将注射针内的组织胶全部推入靶静脉内,退出注射

针,每次注射1~2个点,镜下观察见治疗后的曲张静脉变粗、变白,针孔处无渗血或有鲜红色血滴凝结,表明注射成功。

2. 抗病毒:抗病毒治疗给予核苷(酸)类药物阿德福韦酯(阿迪仙,珠海联帮制药股份有限公司产品)10 ml/d,长期服用。对耐药者加用拉米夫定或换用恩替卡韦。

三、观察指标。

1. 内镜下套扎或注射硬化剂治疗结束后3个月复查胃镜1~2次,以后每6~12个月复查。

2. 口服抗病毒药后,HBeAg和HBV DNA每3个月复查1次,凝血酶原时间,ALT、AST、TBil和ALB每1~2个月复查1次,基本正常后每6个月复查1次。

四、疗效判断标准

内镜下曲张静脉分级参照2004年中华医学会消化内镜分会制定的分级标准^[2]:①经多次内镜下治疗,EV由F₂或F₃变成F₀。②EV复发。经多次内镜下治疗,EV变成F₀后又复发。③近期再出血,指内镜下治疗后6个月以内出血,远期再出血,指内镜下治疗6个月后再出血,且经内镜证实为EVB。肝功能分级参照Child-Pugh分级异常程度评分^[3]。

五、统计学处理

采用SPSS 16.0软件对数据进行分析,肝功能以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,两组曲张静脉复发率和出血率比采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、两组患者静脉曲张复发率及再出血率

联合治疗组合并肝癌1例,有效随访人数为32例,4例静脉曲张复发,复发率为12.50%(4/32);远期出血1例,出血率为3.12%(1/32);近期出

表1 联合组和未抗病毒组曲张静脉复发和再出血的比较[例(%)]

组别	例数	曲张静脉复发	近期出血	远期出血	总出血
联合组	32	4 (12.50)	1 (3.12)	1 (3.12)	2 (6.25)
未抗病毒组	30	9 (30.00)	2 (6.66)	4 (13.33)	6 (20.00)
χ^2		8.25	4.35	9.25	11.32
P		0.007	0.010	0.008	0.009

表2 联合组及未抗病毒组肝功能指标改变的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TBil ($\mu\text{mol/L}$)	ALT (U/L)	AST (U/L)	ALB (g/L)	PT (s)
联合组	32	25.34 ± 1.13	45.47 ± 12.44	31.37 ± 9.21	34.41 ± 5.30	14.15 ± 1.24
未抗病毒组	30	47.45 ± 16.38	75.36 ± 22.12	82.36 ± 13.32	30.44 ± 6.11	15.63 ± 2.75
t		2.35	4.12	5.12	1.95	1.36
P		< 0.05	< 0.01	< 0.01	< 0.50	< 0.05

血1例,出血率为3.12%(1/32),总出血率为6.25%(2/32)。未抗病毒治疗组合并肝细胞癌2例,有效随访人数30例;静脉曲张复发9例,复发率为30.00%(9/30);近期出血2例,出血率为6.66%(2/30)。远期出血4例,出血率为13.33%(4/30),总出血率为20.00%(6/30)。联合治疗组和非抗病毒组差异具有统计学意义($\chi^2 = 11.32$, $P < 0.01$),见表1。

二、患者病毒学标志、肝功能改变及病死率

联合治疗者有5例HBeAg出现血清学转换,HBV DNA均 $< 1 \times 10^3$ 拷贝/ml。未抗病毒治疗组1例HBeAg自行血清学转换、2例HBV DNA $< 1 \times 10^3$ 拷贝/ml联合治疗及未抗病毒组肝功能指标改变比较,见表2。肝功能分级联合治疗组肝功能A级12例,B级17例和C级3例,平均 (7.0 ± 0.8) 分,死亡1例,死于食管静脉曲张大出血,失血性休克。未抗病毒组肝功能A级4例,B级17例和C级14例,平均 (9.0 ± 1.9) 分。死亡5例,均与食管静脉曲张出血有关,其中1例死于失血性休克,3例死于合并肝功能衰竭,2例死于合并肝肾综合征。联合治疗组和非抗病毒组相比差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

讨 论

乙型肝炎肝硬化食管静脉曲张出血量大、病死率高,除药物手术及介入治疗外,内镜是其重要治疗手段,具有针对性强,作用迅速、定位明确、操作简单、效果直观、安全性高和创伤小的优点。套扎是在内镜下通过橡皮圈的机械作用结扎食管内曲张静脉,结扎后曲张静脉缺血坏死、溃疡形成无菌性炎症,局部血栓,闭塞静脉,从而达到急诊止血和预防再出血的目的。但这种机械性套扎主要闭塞食管黏膜层和黏膜下层表浅静脉,不能充分阻塞与其相通的穿支静脉以及胃底贲门周围血管^[4],故短时间内形成新的曲张静脉^[5],仅单纯内镜下套扎术后静脉曲张复发率和再出血率高^[6]。若对同时伴胃底静脉曲张患者仅进行套扎,很可能导致胃底静脉曲张进一步加重,针对这种情况,临床上对此类患者多采用套扎加注射硬化剂治疗^[7]。本组中有23例伴胃底静脉曲张重度曲张患者均加注射硬化剂治疗;本研究中急性食管静脉曲张出血急诊止血率为100%,较好地控制了急性出血和早期出血。

有研究表明,食管静脉曲张发病与肝病严重

程度有关,肝纤维化患者通常不发生静脉曲张,有40%的Child-Pugh A级患者发生静脉曲张,而Child-Pugh C级患者静脉曲张发生率则高达85%^[8]。洪军波等^[9]研究显示,早期再出血组患者Child-Pugh评分为 (9.42 ± 2.16) ,而非早期再出血组患者评分均为 (5.56 ± 1.64) ,同时Child-Pugh分级也是内镜下套扎后早期出血的独立危险因素^[10]。慕海连等^[11]研究提示,内镜下套扎治疗食管重度静脉曲张患者,2年内肝功能A级者出血发生率为6.2%,病死率为0;B级患者分别为27.5%和12.5%;C级分别为83.3%和66.6%,提示肝脏储备功能越好则疗效越好,内镜下治疗效果越好。

全国多中心食管胃静脉曲张出血调查,共收集有效病例1 144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重要原因^[12]。洪军波等^[9]观察了140例食管胃静脉曲张患者早期再出血与HBV DNA复制的关系,其中早期再出血组患者中HBV DNA阳性者22例,阴性者6例,阳性率为78.57%;非早期出血组患者中HBV DNA阳性者47例,阴性者46例,阳性率为50.53%,两组差异具有统计学意义。目前证据表明,核苷(酸)类似药适用于HBeAg阳性或阴性的代偿期及失代偿期患者^[3]。长期抗病毒治疗可阻止疾病进展,改善HBV相关肝硬化患者的临床结局。如早期抗病毒治疗能减轻肝纤维化,降低门静脉压力,从而起到预防曲张静脉发生或出血的作用^[13]。阿德福韦酯是抑制HBV DNA的有效药物,因与其他核苷(酸)类似物无明显交叉耐药,且安全性良好,现已广泛应用于慢性乙型肝炎的抗病毒治疗,也是治疗乙型肝炎肝硬化较理想的抗病毒药物^[14]。本研究联合治疗组32例HBV DNA阳性乙型肝炎肝硬化患者均有不同程度的肝功能损害,经长期抗病毒治疗,有5例患者2年内实行了血清学转换,6~24个月HBV DNA均 $< 1.0 \times 10^3$ 拷贝/ml,有11例患者腹水全部消退,治疗前肝功能Child-Pugh分级平均分为 (8.0 ± 1.6) ,治疗后为 (7.0 ± 0.8) ,而非抗病毒组仅1例HBeAg自行完成血清学转换,肝功能平均分为 (8.0 ± 1.1) 变为 (9.0 ± 1.9) 。由于抗病毒治疗作用逐渐显现出来,联合治疗其食管静脉曲张复发率、再出血率和病死率分别为12.50%、6.25%和3.12%。而非抗病毒组分别为30.00%、20.00%和16.66%。总之,乙型肝炎肝硬化食管静脉曲张出血,内镜下套扎或注射硬化剂联合抗病毒治疗既能机械性地消除食管曲张静脉或栓塞

胃底曲张静脉,又能抑制病毒,改善肝功能,阻止肝硬化病情的进展,具有更好的疗效。

参考文献

- 1 中华医学会肝病分会,感染病分会.慢性乙型肝炎防治指南[J].中华肝脏病杂志,2005,13(12):881-891.
- 2 中华医学会消化内镜分会.食管胃静脉曲张内镜下诊断和治疗规范试行方案(2003年)[J].中华消化内镜杂志,2004,21(3):149-151.
- 3 科技部十二五重大专项联合课题组.乙型肝炎病毒相关肝硬化的临床诊断,评估和抗病毒治疗的综合管理[J].中华消化杂志,2014,34(2):77-84.
- 4 Garcia-Taso G, Sanyal A, Grace ND, et al. Prevention and management of gastroesophageal varices and hemorrhage in cirrhosis[J]. Hepatology,2007,46(3):922-938.
- 5 Konishi Y, Nakamura T, Kida H, et al. Catheter US probe EUS evaluation of gastric cardia and perigastric vascular structures to predict esophageal variceal recurrence[J]. Gastrointest Endosc,2002,55(2):197-203.
- 6 Bian S, Zhang CQ, Liu FL, et al. Percutaneous transhepatic variceal embolization with cyanoacrylate versus endoscopic ligation in management of esophageal variceal bleedin[J]. Chin J Dig Endosc,2009,26(3):115-119.
- 7 Sugimoto N, Watanabe K, Watanabe K, et al. Endoscopic hemostasis for bleeding gastric varices treated by combination of variceal ligation and sclerotherapy with N-butyl-2-cyanoacrylate[J]. Gastroenterol,2007,42(7):528-532.
- 8 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].中华实验和临床感染病毒杂志,2012,6(4):83-84.
- 9 洪军波,吕农华,汪安江,等.食管胃静脉曲张早期再出血的危险因素分析[J].中华消化杂志,2010,30(11):836-837.
- 10 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测模型的建立[J].中华肝脏病杂志,2007,15(9):699-700.
- 11 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.
- 12 程留芳,李长政.全国多中心食管胃底静脉曲张早期再出血调查[J].临床肝胆病杂志,2012,28(6):462-464.
- 13 中华医学会消化病学分会,中华医学会肝病学会,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共识(2008.杭州)[J].中华消化杂志,2008,28(8):551-558.
- 14 肖绍树,贺降福,胡志勇.阿德福韦酯治疗乙型肝炎肝硬化的研究进展[J].中华临床感染病杂志,2009,2(1):57-60.

(收稿日期:2014-08-27)

(本文编辑:孙荣华)

肖绍树,朱珊玲,刘荣,等.内镜下套扎或注射硬化剂联合抗病毒治疗对乙型肝炎肝硬化食管静脉曲张再出血的影响[J/CD].中华实验和临床感染病杂志:电子版,2015,9(2):229-232.