

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.05.028

❖ 临床研究 ❖

内镜下治疗对肝硬化伴 EGV 患者疗效、出血情况、胃黏膜因子及血氨的影响

杨中菊, 查正伟, 彭琼

(合肥市第一人民医院消化内科, 合肥 安徽 230061)

【摘要】目的: 探讨内镜下治疗对肝硬化伴食管胃底静脉曲张(EGV)患者疗效、出血情况、胃黏膜因子及血氨的影响。**方法:** 将76例肝硬化伴EGV患者按照治疗方式不同分为观察组和对照组,每组各38例。对照组患者予以奥美拉唑、奥曲肽等常规治疗,观察组在其基础上,给予内镜下治疗,包括内镜下套扎(EVL)、内镜下注射硬化剂(EVS)及胃底组织胶注射术。比较两组患者临床疗效、出血情况(止血成功率、再出血发生率、死亡率)、胃泌素-17(GAS-17)、胃蛋白酶原I、胃蛋白酶原II、血氨水平及不良反应发生情况。**结果:** 观察组治疗的总有效率高于对照组(94.74% vs. 71.05%, $P < 0.05$)。治疗3个月后,两组患者死亡率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组止血成功率高于对照组($P < 0.05$),治疗1~3个月后再出血发生率低于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组患者GAS-17、胃蛋白酶原I、胃蛋白酶原II、血氨水平均降低($P < 0.05$),且观察组低于对照组($P < 0.05$)。两组患者不良反应率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:** 与传统保守治疗相比,内镜下治疗更能提升肝硬化并EGV出血患者的治疗效果,降低其再出血风险,改善其胃肠激素水平及血氨水平,且不增加不良反应的发生风险,具有临床推广意义。

【关键词】 肝硬化;食管胃底静脉曲张;内镜下套扎;内镜注射硬化剂;胃底组织胶注射术;疗效;出血情况;胃黏膜因子;血氨

【中图分类号】R571.3

【文献标志码】A

Effects of endoscopic treatment on the efficacy, bleeding, gastric mucosal factors and blood ammonia in patients with cirrhosis and EGV

YANG Zhong-ju, ZHA Zheng-wei, PENG Qiong

(Department of Gastroenterology, First People's Hospital of Hefei, Hefei 230061, Anhui, China)

【Abstract】 Objective: To investigate the effect of endoscopic treatment on the efficacy, bleeding, gastric mucosal factors and blood ammonia in patients with liver cirrhosis and esophageal varices (EGV). **Methods:** A total of 76 patients with liver cirrhosis with EGV were divided into observation group ($n = 38$) and control group ($n = 38$) according to different treatment methods. Patients in the control group received routine treatment such as omeprazole and octreotide, and patients in the observation group were treated with endoscopic variceal ligation (EVL), endoscopic variceal sclerosis (EVS) and injection of gastric fundus tissue glue on the basis of omeprazole and octreotide. The clinical efficacy, bleeding (hemostasis success rate, rebleeding rate and mortality rate), gastrin-17 (GAS-17), pepsinogen I, pepsinogen II, blood ammonia and adverse reactions were observed and compared between the two groups. **Results:** After treatment, the total clinical effective rate of the observation group (94.74%) was significantly higher than that of the control group (71.05%, $P < 0.05$). After 3 months of treatment, there was no significant difference in mortality between the two groups ($P > 0.05$). The rate of successful hemostasis in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$), and the incidence of rebleeding after treatment (1-3 months) was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). The levels of GAS-17, pepsinogen I, pepsinogen II and blood ammonia in the two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the observation group was lower than the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the rate of ADR between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Compared with traditional conservative treatment, endoscopic treatment can better improve the treatment effect of patients with liver cirrhosis and esophageal and gastric varices bleeding, reduce the risk of rebleeding, improve the level of gastrointestinal hormones and blood ammonia, and do not increase the risk of adverse reactions, which is of clinical significance.

【Key words】 Cirrhosis; Esophageal and gastric varices; Endoscopic variceal ligation; Endoscopic variceal sclerosis; Injection of gastric fundus tissue glue; Efficacy; Bleeding; Gastric mucosa factor; Blood ammonia

作者简介: 杨中菊(1987-),女,硕士,主治医师。E-mail:aa15267137343@sina.com

通讯作者: 彭琼。E-mail:358074458@qq.com

食管胃底静脉曲张(esophageal and gastric varices, EGV)为肝硬化的常见并发症,其发病迅速、病情凶猛、出血量大且止血难度大,而破裂出血往往是造成肝硬化晚期患者死亡的重要因素^[1]。既往针对EGV的传统药物保守疗法仅能暂时止血,而随着医疗技术的不断发展,内镜治疗已广泛应用于该病的临床实践中^[2-3]。内镜下套扎术可促使曲张明显、粗大的血管迅速闭合;内镜下注射硬化剂治疗该病疗效较好,复发率低;内镜下注射组织胶可快速地控制肝硬化合并EGV破裂出血患者的出血症状、降低其再次出血的发生率^[4]。奥美拉唑属于为质子泵抑制剂,奥曲肽属于人工合成的八肽衍生物,与生长抑素药理作用类似,但其作用时间更长,二者均对胃酸分泌产生抑制作用,通过胃内酸性环境进行调节,起到止血的目的^[5-6]。为进一步改善肝硬化伴EGV患者的治疗效果,本研究在传统保守治疗基础上,予以内镜下套扎、内镜下注射硬化剂及胃底组织胶注射术治疗,探究其对疗效、出血情况、胃黏膜因子及血氨的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年3月至2020年11月在合肥市第一人民医院诊治的76例肝硬化伴EGV患者为研究对象,按照治疗方式不同分为观察组和对照组,每组各38例。观察组中,男性23例,女性15例;年龄26~87岁,平均(58.75±7.13)岁;肝硬化发病时间2~5年,平均发病(2.86±0.38)年;肝功能Child Pugh分级^[7]:A级7例,B级19例,C级12例。对照组中,男性26例,女性12例;年龄20~91岁,平均(60.17±8.75);肝硬化发病时间2~4年,平均发病(2.77±0.49)年;肝功能Child Pugh分级:A级9例,B级21例,C级8例。本研究经院伦理委员会审核,患者及家属知情同意,且两组患者性别、年龄、肝硬化发病时间及肝功能Child Pugh分级等方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

纳入标准:(1)所有患者经影像学及临床生化检查,均符合肝硬化伴EGV相关的诊断标准^[8];(2)患者就诊前短期内未接受过干扰本研究的相关治疗手段;(3)患者依从性较好。排除标准:(1)临床病历资料残缺;(2)妊娠或哺乳期或准备妊娠妇女;(3)对本研究用药过敏者;(4)患恶性肿瘤者;(5)患严重心血管、呼吸系统及泌尿系统等影响本研究相关疾病者。

1.2 方法

全部患者在入院后,均予以禁食、扩容、止血、抑

酸、调节血压血糖及纠正酸碱失衡等常规综合治疗。

(1)对照组注射奥美拉唑钠(阿斯利康制药有限公司):40 mg溶于50 mL生理盐水中,静脉泵入,q.5.h;醋酸奥曲肽注射液(Novartis Pharma Stein AG)0.025 mg/h持续静脉泵入。(2)观察组在对照组基础上,待患者病情稳定后予以内镜下治疗,包括①内镜下套扎:通过曲张静脉皮圈套扎器(广州德脉医疗器械有限公司),从离食管齿状线上2 cm位置从下到上行密集结扎法对曲张静脉进行套扎(3~4环),相邻套扎点距离约3 cm,若无出血现象,继续下一点的套扎;②内镜下注射硬化剂:自活检孔道送入OlympusNM-3K内镜硬化注射针,在贲门线上2~3 cm处进行硬化剂(陕西天宇制药有限公司)注射,每个点注射量5~10 mL,每次注射1~4个点,注射硬化剂总量不超过40 mL;③组织胶注射:于内镜下选择胃底靶静脉,使用注射针预充1 mL碘油,对碘油、Histoacryl(0.5 mL:0.8 mL)稀释,在靶静脉中刺入,并快速注入1.3 mL的混合液(碘油与组织胶),再加1 mL碘油,将组织胶推至靶静脉内,1~2点/次。当退出注射针时,可见曲张静脉变粗、变白,且针孔位置存在鲜红色血滴凝结,当无活动性出血后再退出内镜。通过电子胃镜(Olympus公司)进行检查,观察患者EGV程度、出血状况,之后将内镜取出,根据患者情况选择内镜下套扎或内镜下注射硬化剂治疗,有胃底静脉曲张行组织胶注射术,初始成功治疗后,复查胃镜(每4~8周),针对残留曲张静脉,再行内镜下治疗,直到静脉曲张消失。

1.3 观察指标

(1)疗效^[9-10]:显效为治疗后1 d内患者不再出现呕血及便血等出血行为,且生命体征恢复平稳,内镜下显示无静脉曲张;有效为治疗后1~3 d内患者出血症状明显改善,且生命体征基本平稳,内镜下显示静脉曲张程度缓解;无效为治疗后3 d内,患者上述症状均未改善,且无变化。总有效率=[(显效例数+有效例数)/总例数]×100%。(2)出血情况:包括止血成功率、治疗后1~3个月再出血发生率及治疗3个月后死亡率。治疗后3 d未发生活动性出血即为止血成功。(3)血清中胃蛋白酶原I、胃蛋白酶原II及血氨水平:使用全自动生化分析仪(德国罗氏诊断公司)进行检测。(4)血清中胃泌素-17(gastric secrete element-17,GAS-17)水平:采用ELISA法(试剂盒购自研域化学试剂有限公司)进行检测。(5)治疗期间出现的不良反应:包括胃肠道反应、低钠血症、血压升高、胸痛等。

1.4 统计学分析

采用SPSS 24.0软件对数据进行分析与处理。

计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以 [$n(\%)$]表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后,观察组患者总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较 [$n(\%)$]

组别	显效	有效	无效	总有效率
对照组($n=38$)	11(28.95)	16(42.10)	11(28.95)	27(71.05)
观察组($n=38$)	19(50.00)	17(44.74)	2(5.26)	36(94.74)
χ^2 值				7.516
P 值				0.006

2.2 两组患者出血情况比较

治疗后,两组患者死亡率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);观察组止血成功率高于对照组($P < 0.05$),1~3 个月再出血发生率低于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组出血情况的比较 [$n(\%)$]

组别	止血成功率	治疗后再出血率		死亡率
		1 个月	3 个月	
对照组($n=38$)	25(65.79)	6(15.79)	12(31.58)	1(2.63)
观察组($n=38$)	34(89.47)	1(2.63)	3(7.89)	0(0.00)
χ^2 值	6.138	3.934	8.756	1.013
P 值	0.013	0.047	0.003	0.314

2.3 两组患者 GAS-17、胃蛋白酶原 I、胃蛋白酶原 II、血氨水平比较

治疗后,两组患者 GAS-17、胃蛋白酶原 I、胃蛋白酶原 II 血氨水平均降低($P < 0.05$),且观察组低于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者 GAS-17、胃蛋白酶原 I、胃蛋白酶原 II、血氨水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	GAS-17(pmol/L)	胃蛋白酶原 I($\mu\text{g/L}$)	胃蛋白酶原 II($\mu\text{g/L}$)	血氨($\mu\text{mol/L}$)
对照组($n=38$)				
治疗前	20.39 \pm 3.15	169.80 \pm 24.38	27.53 \pm 3.20	37.68 \pm 2.24
治疗后	15.42 \pm 2.83*	137.51 \pm 14.90*	15.04 \pm 2.07*	35.27 \pm 1.58*
观察组($n=38$)				
治疗前	20.15 \pm 3.79	170.22 \pm 21.19	27.39 \pm 3.04	37.89 \pm 2.15
治疗后	13.60 \pm 2.24*#	100.65 \pm 16.33*#	10.50 \pm 1.82*#	33.16 \pm 1.73*#

* $P < 0.05$,与同组治疗前相比;# $P < 0.05$,与对照组治疗后相比。

2.4 两组患者不良反应发生率比较

在治疗过程中,观察组出现胃肠道反应及胸痛

各 1 例,不良反应发生率为 5.26%;对照组出现胃肠道反应 2 例,低钠血症、血压升高各 1 例,不良反应发生率为 10.52%。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.724, P = 0.395$)。

3 讨论

肝硬化是一种因代谢、病毒及免疫等多种因素诱发的慢性疾病,失代偿期临床表现以门脉高压为主,常常并发 EGV 出血等并发症,且 EGV 出血是肝硬化致死的重要因素,若患者得不到及时救治,将严重危及生命安全^[11-12]。因此,及早采取有效止血手段是促进患者病情恢复的关键。三腔二囊管压迫能有效止血,但有引起食管狭窄、破裂等风险,一旦过早拔管可能再出血,以往临床治疗该病常将其与止血药物结合(如奥美拉唑、奥曲肽等,二者均能抑制胃酸的分泌,共同发挥保护胃黏膜及止血的作用)使用,虽然短期疗效显著,但仍存在远期复发及出血的风险^[13]。目前临床主要采用内镜治疗,与传统保守治疗相比,可有效增加止血成功率,降低病死率,更加安全有效^[14]。现阶段,内镜干预手段包括内镜下套扎术、内镜下硬化剂注射术及胃底静脉曲张组织胶注射术。内镜下套扎术可通过橡皮套圈结扎静脉曲张表面黏膜与部分静脉壁,致使局部缺血坏死及血栓形成,起到堵塞曲张静脉的目的;内镜下硬化剂注射术通过在曲张静脉内注入硬化剂,形成血栓并诱发纤维化,起到消除静脉曲张的目的;组织胶属于水样固化物,经内镜注入静脉内接触到血液后,立即发生聚合固化,进而起到闭塞血管及控制曲张静脉出血的作用^[15]。

本研究结果显示,观察组临床总有效率高于对照组($P < 0.05$),提示内镜下套扎、内镜下注射硬化剂及胃底组织胶注射术能提高肝硬化伴 EGV 患者的临床疗效,对其病情的恢复具有积极意义。本研究还发现,观察组治疗后止血成功所占比例高于对照组($P < 0.05$),治疗 1~3 个月后再出血发生率低于对照组($P < 0.05$),提示在传统药物治疗基础上联合内镜下治疗可迅速止血,阻断侧支循环,进而降低再出血及复发的风险,这一结果与林雪燕等^[16]的报道基本一致。

GAS-17 由胃肠道中的 G 细胞分泌而来,属于胃肠激素;胃蛋白酶原 I、胃蛋白酶原 II 主要由损伤的胃粘膜分泌,3 种因子水平越高,表明患者胃粘膜病变越严重,门静脉压力越高,进一步预示肝硬化进展较为严峻^[17-19]。而血氨浓度的升高又是并发肝性脑病的重要因素^[20]。本研究结果显示,治疗后观察组 GAS-17、胃蛋白酶原 I、胃蛋白酶原 II、血氨水

平低于对照组 ($P < 0.05$), 提示内镜下治疗能较好改善患者胃肠激素水平, 改善血流机制及减少肝性脑病并发症的发生风险。分析原因为内镜下治疗可有效堵塞交通静脉, 改善侧支循环, 降低患者再出血风险, 同时还可避免胃肠激素直接释放入血, 改善胃肠激素水平。此外, 本研究还发现, 两组患者不良反应率无统计学差异, 说明内内镜下治疗方案安全可靠。

综上所述, 在传统的保守治疗基础上, 内镜下治疗能有效提升肝硬化并 EGV 出血患者的治疗效果, 降低其再出血风险, 改善其胃肠激素及血氨水平, 安全可靠, 具有临床推广意义。

参考文献

[1] Chen F, Chen YL, Chen TW, et al. Liver lobe based intravoxel incoherent motion diffusion weighted imaging in hepatitis B related cirrhosis: Association with child - pugh class and esophageal and gastric fundic varices [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99 (2) : e18671.

[2] 陆娴, 周雪珍, 王静, 等. 综合护理在内镜下治疗食管胃底静脉曲张出血中的效果探讨 [J]. *中国实用护理杂志*, 2020, 36 (6) : 415 - 418.

[3] Yokoyama K, Yamauchi R, Shibata K, et al. Endoscopic treatment or balloon-occluded retrograde transvenous obliteration is safe for patients with esophageal/gastric varices in Child-Pugh class C end-stage liver cirrhosis [J]. *Clinical and Molecular Hepatology*, 2019, 25 (2) : 183 - 189.

[4] 马超, 孔德润. 中药止血汤联合内镜下组织胶注射治疗肝硬化并发胃底静脉曲张出血 28 例临床分析 [J]. *安徽医药*, 2016, 20 (10) : 1953 - 1956.

[5] 杨明, 周彙, 刘福. 2012 年至 2014 年成都地区 21 家医院消化系统药物利用分析 [J]. *川北医学院学报*, 2016, 31 (4) : 528 - 531.

[6] Li XN, Rao T, Xu YF, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evidence for developing an oral formulation of octreotide against gastric mucosal injury [J]. *Acta pharmacologica sinica*, 2018, 39 (8) : 1373 - 1385.

[7] Kim HY, Park JW, Joo J, et al. Worse outcome of sorafenib therapy

associated with ascites and Child Pugh score in advanced hepatocellular carcinoma [J]. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 2013, 28 (11) : 1756 - 1761.

[8] 丁大洪. 食管胃底静脉曲张内镜下诊断和治疗规范试行方案 [J]. *中华消化内镜杂志*, 2000, 17 (4) : 198 - 199.

[9] 中华医学会消化病学分会, 中华医学会肝病学分会, 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 [J]. *中华保健医学杂志*, 2008, 10 (4) : 241 - 248.

[10] 卢万向. 奥曲肽联合奥美拉唑治疗肝硬化并食管胃底静脉曲张破裂出血的疗效观察 [J]. *临床合理用药*, 2011, 4 (1A) : 50 - 51.

[11] Men CJ, Zhang GL. Endoscopic ultrasonography predicts early esophageal variceal bleeding in liver cirrhosis: A case report [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96 (17) : e6749.

[12] Kraja B, Mone I, Akshija I, et al. Predictors of esophageal varices and first variceal bleeding in liver cirrhosis patients [J]. *World journal of gastroenterology*, 2017, 23 (26) : 4806 - 4814.

[13] 赵丽芳, 路伟, 薛晶, 等. 生长抑素联合三腔二囊管治疗肝硬化并食管胃底静脉曲张破裂出血的疗效分析 [J]. *河北医学*, 2017, 23 (11) : 1836 - 1839.

[14] Shrestha B, Kc S, Chaudhary S, et al. Outcome of Endoscopic Variceal Band Ligation [J]. *Journal of Nepal Medical Association*, 2017, 56 (206) : 198 - 202.

[15] 邱华荣, 刘科, 王洪英. 内镜下不同方法治疗肝硬化致食管胃底静脉曲张的效果及短期复发率比较 [J]. *解放军医药杂志*, 2018, 30 (9) : 34 - 36.

[16] 林雪燕, 林志辉. 三种预防肝硬化食管胃静脉曲张再出血方法的对比研究 [J]. *肝脏*, 2020, 25 (10) : 1110 - 1113.

[17] 薛彦萍, 李晶, 侯云峰. 瑞巴派特片联合雷贝拉唑钠肠溶片治疗慢性萎缩性胃炎的效果及安全性 [J]. *中国实用医刊*, 2020, 47 (4) : 100 - 103.

[18] 刘立明, 周力, 李婷颖, 等. 肝硬化门脉高压性胃病患者血清胃蛋白酶原 I 和 II 水平 [J]. *贵阳医学院学报*, 2017, 42 (12) : 1443 - 1446.

[19] 陈月年, 严建国. 血清 PG、G-17 与 Hp 抗体对胃癌患者的筛查效果研究 [J]. *健康研究*, 2019, 39 (1) : 73 - 75.

[20] 薛占霞, 彭亮. 高血氨诱导肝性脑病发生发展的研究现状 [J]. *神经药理学报*, 2011, 1 (4) : 33 - 41.

(收稿日期: 2020 - 12 - 23

修回日期: 2021 - 01 - 21)