

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2022.08.025

❖ 临床研究 ❖

内镜下套扎联合普萘洛尔治疗肝硬化上消化道出血患者的临床疗效

靳卫权, 吕胜祥, 徐大洲, 梁旭阳

(连云港市第一人民医院消化内科, 江苏 连云港 222000)

【摘要】目的: 观察内镜下套扎联合普萘洛尔治疗肝硬化上消化道出血患者临床疗效及对动力学指标的影响。**方法:** 回顾性分析 80 例肝硬化上消化道出血患者临床资料, 接受内镜套扎 + 普萘洛尔治疗的患者纳入观察组 ($n = 40$), 仅接受内镜套扎治疗的患者纳入对照组 ($n = 40$)。比较两组患者临床疗效、止血时间、住院时间及再出血率, 比较治疗前后血清相关因子及血流动力学指标变化情况。**结果:** 观察组临床总有效率高于对照组 ($P < 0.05$); 观察组止血时间、住院时间及再出血率均低于对照组 ($P < 0.05$); 治疗 3 d 后, 两组一氧化氮 (NO)、胃泌素 (GAS)、门静脉血流量 (PVF)、脾静脉血流量 (SVF) 降低, 且观察组低于对照组 ($P < 0.05$), 两组超氧化物歧化酶 (SOD)、前列腺素 E2 (PGE-2) 升高, 观察组高于对照组 ($P < 0.05$)。**结论:** 内镜下套扎 + 普萘洛尔治疗肝硬化上消化道出血效果显著, 能有效降低患者机体应激反应, 改善血流动力学, 保护上消化道黏膜。

【关键词】 肝硬化上消化道出血; 内镜下套扎; 普萘洛尔; 血流动力学; 效果

【中图分类号】 R573.2; R575.2 **【文献标志码】** A

Clinical efficacy of endoscopic ligation combined with propranolol in the treatment of patients with liver cirrhosis complicated with upper gastrointestinal bleeding

JIN Wei-quan, LV Sheng-xiang, XU Da-zhou, LIANG Xu-yang

(Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Lianyungang, Lianyungang 222000, Jiangsu, China)

【Abstract】 Objective: To observe the clinical efficacy of endoscopic ligation combined with propranolol in the treatment of patients with liver cirrhosis complicated with upper gastrointestinal bleeding and its effects on dynamic indicators. **Methods:** The clinical data of 80 patients with liver cirrhosis and upper gastrointestinal bleeding were retrospectively analyzed. Patients who received endoscopic ligation + propranolol were included in the observation group ($n = 40$), and patients who only received endoscopic ligation were enrolled as the control group ($n = 40$). The clinical efficacy, hemostasis time, hospital stay and rebleeding rate were compared between the two groups, and the changes in serum-related factors and hemodynamic indicators were compared before and after treatment. **Results:** The total clinical effective rate in the observation group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). The hemostasis time, hospital stay and rebleeding rate in the observation group were shorter or lower than those in the control group ($P < 0.05$). After 3 days of treatment, the levels of nitric oxide (NO), gastrin (GAS), portal venous flow (PVF) and splenic venous flow (SVF) in the two groups were decreased, and the observation group were lower than the control group ($P < 0.05$). The levels of superoxide dismutase (SOD) and prostaglandin E2 (PGE-2) were increased in the two groups, and the levels were higher in the observation group than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Endoscopic ligation + propranolol has a significant efficacy in the treatment of liver cirrhosis with upper gastrointestinal bleeding, and it can effectively reduce the body's stress response, improve the hemodynamics, and protect the upper gastrointestinal mucosa.

【Key words】 Liver cirrhosis with upper gastrointestinal bleeding; Endoscopic ligation; Propranolol; Hemodynamics; Effects

肝硬化患者由于门静脉高压, 容易出现胃底血管静脉曲张, 血管破裂则会导致上消化道出血, 肝硬化上消化道出血患者病情危及, 病死率高, 是临床常

见危重病症^[1]。内镜下套扎术因创伤小、操作简便、止血效果好、安全性高等优势在肝硬化上消化道出血中被广泛应用, 但临床实践发现, 内镜下套扎术

的持续性负压容易导致套扎圈对静脉血管壁造成破坏,引发二次出血;另外内镜套扎术还可能造成内脏器官瘀血等^[2-3]。普萘洛尔是一种 β 受体阻滞剂,可通过改善患者门静脉高压发挥止血效果^[4],但其在肝硬化上消化道出血中的应用欠缺。为此,本研究联合应用内镜下套扎治疗和普萘洛尔,探究其在肝硬化上消化道出血患者中的应用效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2018年11月至2020年11月连云港市第一人民医院收治的80例肝硬化上消化道出

血患者临床资料,接受内镜套扎+普萘洛尔治疗的患者纳入观察组($n=40$),仅接受内镜套扎治疗的患者纳入对照组($n=40$)。纳入标准:(1)符合《内科学》^[5]中关于肝硬化上消化道出血诊断标准,且经彩超及胃镜检查确诊;(2)年龄18~65岁;(3)患者对本研究知情且签署知情同意书。排除标准:(1)严重心脑血管疾病,或合并恶性肿瘤者;(2)凝血功能障碍者;(3)依从性差者;(4)严重过敏体质者。两组性别、年龄、肝硬化病程、Child Pugh分级^[5]、出血时间、出血量比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 两组一般资料比较 $[\bar{x}\pm s, n(\%)]$

组别	男	女	年龄(岁)	肝硬化病程(年)	Child Pugh 分级			出血时间(h)	出血量(mL)
					A 级	B 级	C 级		
观察组($n=40$)	27 (67.5)	13 (32.5)	56.64 \pm 5.37	3.83 \pm 1.05	15 (37.5)	19 (47.5)	6 (15.0)	21.57 \pm 5.42	633.85 \pm 57.86
对照组($n=40$)	28 (70.0)	12 (30.0)	57.12 \pm 5.45	3.96 \pm 1.01	20 (50.0)	16 (40.0)	4 (10.0)	21.76 \pm 4.98	642.73 \pm 51.84
t/χ^2 值		0.058	0.397	0.564		0.156		0.163	0.723
P 值		0.809	0.693	0.574		0.248		0.871	0.472

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有患者均给予常规治疗,包括禁食、胃肠减压、补充血容量、抗菌、护胃、纠正电解质紊乱。对照组给予内镜下套扎治疗:全麻后置入胃镜,观察食管胃底静脉曲张情况和出血情况,而后退出,胃镜头部加套扎装置后再进入,暴露需要操作的曲张静脉和出血部位;持续性负压吸引曲张静脉入结扎环中;根据患者静脉曲张程度安装结扎环,对轻、中度者结扎单环,重度者结扎双环。术毕,密切监测血压、心率等指标,实施抑酸、抗感染治疗,并根据恢复情况给予流质、半流质饮食。观察组给予内镜套扎+普萘洛尔治疗:其中内镜套扎同对照组,普萘洛尔10 mg/d,口服,3次/d,持续治疗3 d。

1.2.2 检查方法 (1)治疗情况:统计两组止血时间、住院时间及再出血情况;(2)血清相关因子:于治疗前、治疗3 d后采集患者空腹静脉血,离心后留取血清,用重氮法检测一氧化氮(NO)、超氧化物歧化酶(SOD);用放射免疫法测定胃泌素(GAS);采用酶联免疫吸附测定(ELISA)法检测患者前列腺素E2(PGE-2)水平;(3)血流动力学指标:于治疗前、治疗3 d后采用彩色多普勒超声检测仪测量门、脾静脉血管内径及速度,计算治疗前后的门静脉血流量(PVF)、脾静脉血流量(SVF)。

1.3 疗效评定

参照《内科学》^[5]制定。显效:治疗24 h内出血停止,无呕血、黑便,生命体征平稳;有效:治疗48 h

内,呕血、黑便频率降低,72 h内出血停止,生命体征较为平稳;无效:治疗72 h后仍有活动性出血。出血停止指标:生命体征稳定,血红蛋白停止下降;无活动性出血;大便隐血试验(-);大便转为黄色。总有效率=显效率+有效率。

1.4 统计学分析

采用统计学软件SPSS 22.0进行数据分析。计量资料表示为 $(\bar{x}\pm s)$,组间比较行 t 检验;计数资料表示为 $[n(\%)]$,组间比较行 χ^2 检验;等级资料采用秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗3 d,观察组临床总有效率为95.0%,高于对照组的77.5%,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 两组临床疗效比较 $[n(\%)]$

组别	显效	有效	无效	总有效率
观察组($n=40$)	28 (70.0)	10 (25.0)	2 (5.0)	38 (95.0)
对照组($n=40$)	20 (50.0)	11 (27.5)	9 (22.5)	31 (77.5)
Z/χ^2 值		2.131		5.165
P 值		0.033		0.023

2.2 两组止血时间、住院时间及再出血情况比较

观察组止血时间、住院时间及再出血率均低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表 3 两组止血时间、住院时间及再出血情况比较 [$\bar{x} \pm s$, $n(\%)$]

组别	止血时间 (d)	住院时间 (d)	再出血情况
观察组 ($n=40$)	1.12 ± 0.24	6.54 ± 1.95	1 (2.5)
对照组 ($n=40$)	1.53 ± 0.27	8.73 ± 2.27	6 (15.0)
t/χ^2 值	7.178	4.828	1.000
P 值	<0.001	<0.001	0.049

2.3 两组 NO、GAS、SOD、PGE-2 水平比较

治疗前,两组血清 NO、GAS、SOD、PGE-2 水平比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);治疗 3 d 后,两组 NO、GAS 水平低于治疗前,观察组低于对照组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$);两组 SOD、PGE-2 水平高于治疗前,观察组高于对照组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组 NO、GAS、SOD、PGE-2 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	NO ($\mu\text{mol/L}$)	GAS (pg/mL)	SOD (U/mL)	PGE-2 (pg/mL)
治疗前				
观察组 ($n=40$)	124.15 ± 9.63	98.53 ± 17.52	21.33 ± 3.15	215.63 ± 33.59
对照组 ($n=40$)	123.73 ± 10.28	99.36 ± 18.57	21.42 ± 3.37	214.83 ± 31.62
治疗 3 d				
观察组 ($n=40$)	96.84 ± 8.59 *	74.24 ± 13.63 *	43.64 ± 5.58 *	301.24 ± 23.55 *
对照组 ($n=40$)	104.42 ± 9.77 *	82.64 ± 14.53 *	32.55 ± 4.49 *	282.55 ± 28.12 *
t 值 _{治疗后组间比较}	3.685	2.667	9.599	3.223
P 值 _{治疗后组间比较}	<0.001	0.009	<0.001	0.002

* $P < 0.05$,与治疗前比较。

2.4 两组 PVF、SVF 比较

治疗前,两组 PVF、SVF 比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);治疗 3 d 后,两组 PVF、SVF 低于治疗前,观察组低于对照组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 两组 PVF、SVF 比较 ($\bar{x} \pm s, \text{mL}$)

组别	PVF	SVF
治疗前		
观察组 ($n=40$)	378.56 ± 63.34	763.59 ± 84.47
对照组 ($n=40$)	382.86 ± 64.47	771.45 ± 86.39
治疗 3 d		
观察组 ($n=40$)	263.55 ± 54.58 *	532.26 ± 79.83 *
对照组 ($n=40$)	315.44 ± 56.78 *	615.33 ± 75.42 *
t 值 _{治疗后组间比较}	4.167	4.784
P 值 _{治疗后组间比较}	<0.001	<0.001

* $P < 0.05$,与治疗前比较。

3 讨论

上消化道出血是肝硬化患者常见并发症,若未

进行有效止血,则可危及生命安全^[6],因此需采取及时有效的止血措施十分必要。内镜下套扎术因创伤小、止血成功率高、安全性好等优势已成为临床治疗肝硬化上消化道出血的首选方法^[7]。但实践发现,内镜下套扎术可造成内脏器官瘀血,且不能改变门静脉高压现象,另外在持续性负压下容易导致套扎圈对静脉血管壁造成破坏,引发二次出血,导致预后不良^[8-10]。临床中虽然会对可能造成的二次出血进行有效预防,但在局部注射硬化剂过程中仍可能对其他组织及肝功能造成损害。作为非选择性的 β 受体阻滞剂的普萘洛尔,可通过 β_1 受体对心脏血管进行收缩,降低心输出量;同时阻断 β_2 受体使内脏血管收缩,降低肝内血流量,最终实现降低门静脉压力的目的^[11-12]。华鹏等^[13]指出,普萘洛尔不仅具有止血效果,也可预防院内感染,并能降低腹水的发生率。本研究显示,观察组临床疗效治疗情况较优,与崔春霞^[14]结果类似。提示内镜下套扎术联合普萘洛尔能有缩短患者住院时间、止血时间并减少再出血率。猜测原因是普萘洛尔能够阻断 β 肾上腺素受体,降低门静脉压力,弥补内镜下套扎术的缺陷和不足,从根本上实现止血的目标。

肝硬化上消化道出血患者的重要发病机制包括门静脉高压,而门静脉高压高动力的形成与患者内脏动脉在血管收缩物质反应性密切相关^[15]。因此,肝硬化上消化道出血患者多伴有高氧化应激反应和较低的胆碱酯酶水平^[16]。PGE-2 是广泛存在于胃、十二指肠黏膜的合成前列腺素,能抑制胃酸分泌,保护胃黏膜并使其维持良好血液循环^[17-18]。本研究中,观察组 NO、GAS 水平显著降低,PGE-2、SOD 水平显著升高,均优于对照组。提示加用普萘洛尔对于患者氧化应激的改善作用更大,并可保护胃黏膜。分析原因可能是,一方面普萘洛尔通过阻断 β 肾上腺素受体介导的 L 选择素表达降低炎症水平^[19]。另一方面,普萘洛尔通过抑制交感神经兴奋减轻肠道充血水肿,进而缓解细菌移位情况^[20]。此外,本研究结果还显示,观察组 PVF、SVF 低于对照组,进一步证实普萘洛尔联合治疗能更有效的改善肝硬化上消化道出血患者门静脉血流动力学指标,积极降低门静脉压力并减少出血。

综上,内镜下套扎 + 普萘洛尔对于肝硬化上消化道出血的疗效显著,能有效降低患者机体应激反应、改善血流动力学,保护上消化道黏膜。

参考文献

[1] Xie W, Chen FX, Zhu LY, et al. Risk assessment of first upper gastrointestinal bleeding using computerized tomoscanning in esophageal varices patients with cirrhosis and portal hypertension [J].

- Medicine,2020,99(5):e18923.
- [2] Bada NG,Parga J,Cabrero TH,*et al.* Hemodynamic changes after endoscopic variceal ligation; a cohort study[J]. *Revista espanola de enfermedades digestivas:organo oficial de la Sociedad Espanola de Patologia Digestiva*,2020,112(6):456-461.
- [3] Hayashi T,Watanabe T,Shibata M,*et al.* Endoscopic Injection Sclerotherapy Improves Liver Function Compared with Endoscopic Variceal Ligation[J]. *Nature Publishing Group*,2021,11(1):20479.
- [4] Yoo JJ,Sang GK,Kim YS,*et al.* Propranolol plus endoscopic ligation for variceal bleeding in patients with significant ascites; Propensity score matching analysis[J]. *Medicine*,2020,99(5):e18913.
- [5] 陆再英,钟南山. 内科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2008:387-395.
- [6] 梁毅,林诚,钟文洲. 裸花紫珠颗粒联合奥曲肽治疗肝硬化上消化道出血的临床研究[J]. *现代药物与临床*,2020,35(4):756-759.
- [7] Bernabeu JQ,Juampérez J,Mercadal-Hally M,*et al.* Endoscopic variceal ligation as primary prophylaxis for upper GI bleeding in children[J]. *Gastrointestinal Endoscopy*,2020,92(2):269-275.
- [8] 师鹏,邱婷,刘芳. 内镜下套扎术联合药物注射对肝硬化合并上消化道出血患者止血效果及血流动力学指标的影响[J]. *检验医学与临床*,2019,16(13):1849-1851.
- [9] Yang J,Ge K,Chen L,*et al.* The efficacy comparison of carvedilol plus endoscopic variceal ligation and traditional, nonselective β -blockers plus endoscopic variceal ligation in cirrhosis patients for the prevention of variceal rebleeding; a meta-analysis[J]. *European Journal of Gastroenterology&Hepatology*,2019,31(12):1518-1526.
- [10] Drolz A,Schramm C,Seiz O,*et al.* Risk factors associated with bleeding after prophylactic endoscopic variceal ligation in cirrhosis[J]. *Endoscopy*,2021,53(3):226-234.
- [11] Abd EAY,Fouad R,Khairy M,*et al.* Efficacy of carvedilol versus propranolol versus variceal band ligation for primary prevention of variceal bleeding[J]. *Hepatology International*,2018,12(1):75-82.
- [12] Zhang F,Xu H,Chen M,*et al.* Dose-dependent effect of propranolol on the hemodynamic response in cirrhotic patients with gastroesophageal varices[J]. *European Journal of Gastroenterology&Hepatology*,2018,31(3):368-374.
- [13] 华鹏,崔翔,周荣赛,等. 奥曲肽联合普萘洛尔治疗肝硬化上消化道出血患者效果及对炎症指标水平和门,脾静脉血流影响[J]. *临床误诊误治*,2020,33(5):44-48.
- [14] 崔春霞. 内镜下套扎联合普萘洛尔治疗肝硬化上消化道出血患者的临床效果[J]. *中国现代药物应用*,2020,14(21):171-173.
- [15] Mandal AK,Paudel MS,Kc S,*et al.* Factors Predicting Mortality of Acute Variceal Bleeding in Liver Cirrhosis[J]. *JNMA; journal of the Nepal Medical Association*,2018,56(209):493-496.
- [16] 沈秀英,谭丽,胡艳,等. 奥曲肽辅助治疗肝硬化上消化道出血的止血效果及对血流动力学和全身应激状态的影响[J]. *临床和实验医学杂志*,2020,19(11):1195-1198.
- [17] 沈哲司,王宏,郭广洋. 消化性溃疡并发上消化道出血的危险因素及其与血清PGE₂,6-Keto-PGF₁(α)的关系[J]. *山东医药*,2020,60(35):71-74.
- [18] Cao X,Duan L,Hou H,*et al.* IGF-1C hydrogel improves the therapeutic effects of MSCs on Colitis in mice through PGE₂-mediated M2 macrophage polarization[J]. *Theranostics*,2020,10(17):7697-7709.
- [19] 彭麟,李兴泉,李建华,等. 鱼肝油酸钠联合普萘洛尔对肝硬化消化道出血的疗效及对应激反应的影响[J]. *现代生物医学进展*,2021,21(8):1572-1575,1549.
- [20] 王新宇. 内镜下套扎联合普萘洛尔和奥美拉唑治疗肝硬化上消化道出血对血流动力学、血清hs-CRP、皮质醇的影响[J]. *中国中西医结合消化杂志*,2019,27(6):466-469.

(收稿日期:2022-03-26

修回日期:2022-04-21)