

肝硬化消化道出血的临床进展

程然 徐小元

【关键词】 肝硬化； 消化道出血； 静脉曲张出血； 门静脉高压性胃肠病

肝硬化是各种原因所致肝脏炎症、纤维化反复发生及持续进展的终末阶段,是引起门静脉高压的最常见原因。消化道出血(GIB)是肝硬化患者最严重且最直接的威胁生命的并发症之一。门静脉高压是引起肝硬化 GIB 的主要原因。GIB 包括食管胃静脉曲张出血(EVB)和非静脉曲张出血(NVB)。EVB 占肝硬化 GIB 的 70% 左右^[1],包括食管静脉曲张破裂出血和胃底静脉曲张破裂出血。常见的 NVB 包括门静脉高压性胃病(PHG)和门静脉高压性肠病(PHE)。本文结合国内外诊治新指南及相关文献,对 GIB 进行综述。

一、门静脉压力的评估方法

临床上可通过测量肝静脉压力梯度(HVPG)评估门静脉压力。HVPG 反映了门静脉和腹腔静脉之间的压力差,消除了腹腔内压力对测量结果的影响。HVPG 正常值为 3 ~ 5 mmHg, HVPG ≥ 10 mmHg 提示临床显著性门静脉高压(CSPH),是发生静脉曲张、肝硬化失代偿的预测因子, HVPG ≥ 20 mmHg 者一般预后不良^[2]。在治疗实施阶段,对 HVPG 的动态监测可反映药物疗效^[3]。然而, HVPG 测量为有创检查且费用昂贵,因此,建立一种针对肝硬化门静脉高压的无创、精准、易推广、能动态监测的诊断和检测技术是目前的研究热点。

门静脉高压的无创检测方法包括血清学检查、影像学 and 超声弹性成像。通过瞬时弹性成像(TE)技术检测肝硬度(LS)或采用 LS \times 脾脏直径/PLT 计数(LSPS 评分)计算门静脉压力被推荐作为无创识别 CSPH 的主要方法^[4]。TE 测量的 LS 结合其他简单参数能够用于识别患 CSPH 的风险,研究发现 LS < 20 kPa 且 PLT 计数 $> 150 \times 10^9/L$ 的患者具有高危静脉曲张

的可能性非常低,能够避免内镜检查^[4]。

二、EVB 的一级预防

研究发现,无或轻度静脉曲张患者接受非选择性 β 受体阻滞剂(NSBBs)进行预防无明显获益^[5-6]。但内镜下出现红色条纹征(RC)或 Child-Pugh C 级的小型静脉曲张属于“高危静脉曲张”,接受 NSBBs 一级预防能有效降低患者的出血风险^[1]。对于中、重度食管静脉曲张患者,接受 NSBBs 或内镜下曲张静脉套扎术(EVL)预防首次静脉曲张出血的效果相当^[7]。NSBBs 在降低门静脉压力的同时,能减少细菌易位、自发性细菌性腹膜炎(SBP)^[8] 的发生,被推荐为首选治疗方案^[1]。对 NSBBs 有禁忌证、不耐受或依从性差者可选择 EVL^[9]。

胃底部的静脉曲张一旦发生出血则会更加严重、更加难以控制,并且有较高的再出血风险及死亡率,一旦诊断建议早期接受 NSBBs 治疗进行一级预防^[1]。研究表明,注射氨基丙烯酸酯可能比使用 NSBBs 更有效^[10],但目前尚缺乏更多的研究证据。口服 NSBBs 获得应答标准: HVPG ≤ 12 mmHg 或较基线水平下降 $\geq 10\%$,若不能检测 HVPG 应答,则应使静息心率下降至基础心率的 75% 或静息心率达 50 ~ 60 次/分^[9]。

NSBBs 能否用于肝硬化失代偿患者目前说法不一。一项单中心前瞻性研究发现,接受 NSBBs 治疗的肝硬化腹水患者病死率明显高于未接受 NSBBs 治疗患者,认为 NSBBs 的使用是增加患者病死率的独立危险因素^[11]。而有研究则认为因发生腹水而停用 NSBBs 后患者的住院率、肝肾综合征及静脉曲张破裂出血的发生率均显著增加^[12]。NSBBs 的剂量被认为是决定疗效的一项因素^[13],低剂量普萘洛尔(< 160 mg/d)与高剂量相比,可以降低患者发生 SBP 后的死亡率^[14]。因此,顽固性腹水患者禁用大剂量 NSBBs^[1]。由于卡维地洛的抗 α_1 受体作用对患者全身血流动力学产生抑制作用,对于肝硬化合并腹水患者不利,不推荐使用^[15]。同时研究发现一些合并严重低钠血症^[16]、低心输出量^[17]、肾功能不全^[18] 的患者口服 NSBBs,其不

DOI:10.3969/j.issn.1001-9057.2019.12.001

基金项目:国家科技重大专项(2018ZX090206005-002,2017ZX10302201);北京市自然科学基金资助项目(D161100002716003、D161100002716002、D171100003117005)

作者单位:100034 北京大学第一医院感染疾病科

通讯作者:徐小元, E-mail: xiaoyuanxu6@163.com

不良反应更明显,在这些患者使用 NSBBs 治疗时则应考虑减少剂量,或暂时停用。

三、急性静脉曲张破裂出血的治疗

肝硬化急性静脉曲张破裂出血(AVH)的病死率较高。控制出血、预防早期复发及防止 6 周内死亡是 AVH 治疗的主要目标^[1]。

1. 恢复血容量

对于发生 AVH 患者,应尽快纠正其低血容量休克,及时恢复并维持机体血流动力学的稳定性,保证组织灌注及供氧。扩容可以使用晶体或胶体溶液来完成。在严重贫血的情况下,可输注红细胞以改善组织供氧能力。目前指南推荐限制性输血策略,即血红蛋白输注阈值为 7 g/dl,输注后血红蛋白的目标范围为 7~9 g/dl^[1]。对于大量出血或急性失血时机体不能做出足够生理性应答的患者,输血阈值可以提高^[4]。

2. 早期降低门静脉压力

一旦怀疑 AVH,应立即开始使用血管活性药物,收缩患者内脏血管、减少心输出量、降低门静脉压力^[19]。目前临床常用药物为特利加压素,为一种人工合成的血管加压素,直接作用于肠系膜血管 V₁ 受体,不会明显降低动脉血压,同时其半衰期较长,药效可持续 4~6 h 左右,无需持续静脉给药,80%~85% 患者可成功控制出血^[20]。生长抑素类似物与特利加压素控制 AVH 的疗效相似,若单一类药物控制出血失败,可将两者联用^[21]。一旦确诊为 AVH,血管活性药物应持续应用 3~5 天^[9]。

3. 内镜治疗

内镜治疗是控制 AVH 及防止其再出血的有效措施,包括 EVL、内镜下硬化剂治疗(EIS)及钳夹法或组织黏合剂注射^[22]。可疑 AVH 患者在血流动力学稳定后第一个 12 h 内尽快行内镜检查^[2]。内镜下确认存在食管静脉曲张破裂出血时,可同时进行 EVL。对于不适合 EVL 治疗的患者,可考虑应用 EIS。对于胃底静脉曲张患者,推荐注射氰基丙烯酸酯^[1]。血管活性药物联合内镜治疗既可以通过内镜治疗对静脉曲张起到局部止血作用,还可以通过药物达到降低门静脉压力的疗效,被推荐为 AVH 的标准治疗^[23]。

4. 预防性使用抗生素

活动性出血时常存在胃食管黏膜炎症水肿,超过 50% 的患者会发生细菌感染,肠源性需氧革兰阴性杆菌是最常见的病原菌^[9]。一项系统综述显示,预防性使用抗生素可减少 21% 的总体病死率和 47% 的再出血率,并减少平均住院时间 1.91 天^[24]。指南推荐在发生 AVH 时预防性使用抗生素治疗。失代偿期肝硬

化患者、已经预防性使用过喹诺酮类药物的患者及在耐喹诺酮类细菌感染高度流行的医院内住院的患者首选头孢曲松 1 g/24 h 静脉滴注,疗程 7 d。其他患者推荐口服喹诺酮类药物(诺氟沙星 400 mg 每日 2 次)^[1]。

5. 补救治疗

尽管使用了药物和内镜治疗,并预防性使用抗生素,仍有 10%~15% 的 AVH 患者出现持续性出血或早期再出血^[25]。经颈静脉肝内门体分流术(TIPS)可作为补救治疗。TIPS 是经颈静脉穿刺,在肝静脉和肝内门静脉分支之间创建一个减压通道,降低门静脉高压。随机对照研究发现,对 Child-Pugh C 级且评分 < 14 分的高危患者在诊断性内镜后 24~72 h 内行 TIPS 可提高其生存率^[26]。然而对于 Child-Pugh B 级伴活动性出血患者,TIPS 的治疗效果仍存在争议^[27]。

三腔二囊管压迫止血可作为药物或内镜治疗失败或无条件进行内镜/TIPS 治疗的挽救治疗方法,三腔二囊管压迫应在药物或内镜治疗失败后使用,最长使用时间为 24 h,在血液动力学稳定后行 TIPS 或再次内镜下治疗。

四、EVB 的二级预防

既往有食管静脉曲张出血史或本次急性食管静脉曲张出血 5 d 后开始二级预防^[9]。NSBBs 联合内镜治疗作为肝硬化 EVB 二级预防标准治疗方案^[1]。

TIPS 和外科手术可作为 Child-Pugh A/B 级患者药物或内镜治疗失败的挽救治疗,肝脏移植是终末期肝病最有效的治疗方法^[9]。

五、门静脉高压性胃肠病的诊治

门静脉高压性胃病(PHG)是门静脉高压的并发症之一,是肝硬化合并上消化道出血的第二大病因。意大利内镜协会将 PHG 内镜下改变分为轻度和重度:轻度的特征为胃底与胃体处黏膜呈马赛克样表现,无出血迹象;如见红色斑片样出血灶,无论是否伴有蛇皮样改变均定义为重度 PHG^[28]。

PHG 急性出血较为罕见,多发生于重度 PHG,发生率为 2%~20%^[29]。研究发现,PHG 急性出血时使用生长抑素类似物或特利加压素降低门静脉压力,同时减少胃血流量,能改善生存率^[30]。慢性出血通常指 6 个月内血红蛋白下降 2 g/dl,或存在缺铁性贫血、粪便隐血试验阳性,且无急性出血和非甾体抗炎药使用的证据,发生率约为 3%~26%^[29]。NSBBs 治疗、补充铁和在有输血指征时进行输血,为 PHG 慢性失血的一线治疗方案^[1]。对 NSBBs 治疗失败或不能耐受的 PHG 患者,若无 TIPS 禁忌证,则可对此类患者施行 TIPS^[1]。

门静脉高压性肠病(PHE)是继发于门静脉高压症、以肠道血管扩张为特征的一种病变,以下消化道出血多见,慢性隐匿性居多,大出血发生率仅为4%^[31]。在内镜下一方面可表现为类炎性改变,如充血、水肿、颗粒样变;另一方面表现为血管改变,包括樱桃红点征、血管扩张、血管发育不良样病变和静脉曲张^[32]。由于PHE的成因主要是门静脉高压,故降低门静脉压力是治疗PHE出血的主要手段。目前PHE治疗尚无确定标准,可以采用与PHG类似的治疗方法。

六、总结

在过去的数年中,肝硬化消化道出血的治疗有了明显改善。NSBBs是预防首次静脉曲张出血的基石,EVL也可作为选择。急性静脉曲张出血的主要治疗方法包括抗生素、血管活性药物和内镜治疗,对高危患者可行早期或补救TIPS。二级预防是在EVL和NSBBs的基础上进行的。TIPS可考虑用于经内镜治疗后反复出血的患者。目前针对门静脉高压性胃肠病的研究较少,主要建议针对降低门静脉压力治疗。尚无大规模循证医学证据对其治疗手段进行评价,治疗方法的选择仅基于小样本病例的经验总结。尽管药物、内镜、介入治疗在肝硬化GIB中取得较好疗效,但仍需研发新的治疗药物,寻求更好的内镜治疗技术及手术方式。

参 考 文 献

- [1] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis [J]. J Hepatol, 2018, 69 (2): 406-460.
- [2] de Franchis R, Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension [J]. J Hepatol, 2015, 63 (3): 743-752.
- [3] Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, et al. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases [J]. Hepatology, 2017, 65 (1): 310-335.
- [4] Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, et al. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases [J]. Hepatology, 2017, 65 (1): 310-335.
- [5] Qi XS, Bao YX, Bai M, et al. Nonselective beta-blockers in cirrhotic patients with no or small varices: A meta-analysis [J]. World J Gastroenterol, 2015, 10 (21): 3100-3108.
- [6] Tripathi D, Stanley AJ, Hayes PC, et al. U. K. guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients [J]. Gut, 2015, 64 (11): 1680-1704.
- [7] Glud LL, Krag A. Banding ligation versus beta-blockers for primary prevention in oesophageal varices in adults [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012, 8 (8): CD004544.
- [8] Senzolo M, Cholongitas E, Burra P, et al. beta-Blockers protect against spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a meta-analysis [J]. Liver Int, 2010, 29 (8): 1189-1193.
- [9] 中华医学会肝病学会, 中华医学会消化病学分会, 中华医学会消化内镜学分会. 肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治指南 [J]. 中华内科杂志, 2016, 55 (1): 57-72.
- [10] Sarin SK, Lahoti D, Saxena SP, et al. Prevalence, classification and natural history of gastric varices: a long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients [J]. Hepatology, 2010, 16 (6): 1343-1349.
- [11] Kurt M. Deleterious effects of beta-blockers on survival in patients with cirrhosis and refractory ascites [J]. Hepatology, 2011, 53 (4): 1411-1412.
- [12] Bossen L, Krag A, Vilstrup H, et al. Nonselective β^2 -blockers do not affect mortality in cirrhosis patients with ascites: Post Hoc analysis of three randomized controlled trials with 1198 patients [J]. Hepatology, 2016, 62 (4): 1968-1976.
- [13] Bang UC, Benfield T, Hyldstrup L, et al. Effect of propranolol on survival in patients with decompensated cirrhosis: a nationwide study based Danish patient registers [J]. Liver Int, 2016, 36 (9): 1304-1312.
- [14] Madsen BS, Nielsen KF, Fialla AD, et al. Keep the sick from harm in spontaneous bacterial peritonitis: Dose of beta blockers matters [J]. J Hepatol, 2016, 64 (6): 1455-1456.
- [15] Reiberger T, Mandorfer M. Beta adrenergic blockade and decompensated cirrhosis [J]. J Hepatol, 2017, 66 (4): 849-859.
- [16] Sersté T, Gustot T, Rautou PE, et al. Severe hyponatremia is a better predictor of mortality than MELDNa in patients with cirrhosis and refractory ascites [J]. J Hepatol, 2012, 57 (2): 274-280.
- [17] Krag A, Bendtsen F, Henriksen JH, et al. Low cardiac output predicts development of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis and ascites [J]. Gut, 2010, 59 (1): 105-110.
- [18] Ruiz-del-Arbol L, Urman J, Fernández J, et al. Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis [J]. Hepatology, 2003, 38 (5): 1210-1218.
- [19] Avgerinos A, Nevens F, Raptis S, et al. Early administration of somatostatin and efficacy of sclerotherapy in acute oesophageal variceal bleeds: the European Acute Bleeding Oesophageal Variceal Episodes (ABOVE) randomised trial [J]. Lancet, 1997, 350 (9090): 1495-1499.
- [20] Groszmann RJ. Pharmacological treatment of portal hypertension [J]. Digestion, 1995, 57 (Suppl 1): 103-106.
- [21] Seo YS, Park SY, Kim MY, et al. Lack of difference among terlipressin, somatostatin, and octreotide in the control of acute gastroesophageal variceal hemorrhage [J]. Hepatology, 2015, 60 (3): 954-963.
- [22] Hwang JH, Shergill AK, Acosta RD, et al. The role of endoscopy in the management of variceal hemorrhage [J]. Gastrointest Endosc, 2014, 80 (2): 221-227.
- [23] Villanueva C, Piqueras M, Aracil C, et al. A randomized controlled trial comparing ligation and sclerotherapy as emergency endoscopic treatment added to somatostatin in acute variceal bleeding [J]. J Hepatol, 2006, 45 (4): 560-567.
- [24] Chavez-Tapia NC, Barrientos-Gutierrez T, Tellez-Avila F, et al. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding- an updated Cochrane review [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2011, 34 (5): 509-518.
- [25] Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis [J]. N Engl J Med, 2010, 362 (9): 823-832.
- [26] Monescillo A, Martínez-Lagares F, Ruiz-del-Arbol L. Influence of portal hypertension and its early decompression by TIPS placement on the outcome of variceal bleeding [J]. Hepatology, 2010, 40 (4): 793-801.
- [27] Augustin S, Altamirano J, González A, et al. Effectiveness of combined pharmacologic and ligation therapy in high-risk patients with acute esophageal variceal bleeding [J]. Am J Gastroenterol, 2011, 106 (10): 1787-1795.
- [28] Canlas KR, Dobozi BM, Lin S, et al. Using capsule endoscopy to identify GI tract lesions in cirrhotic patients with portal hypertension and chronic anemia [J]. J Clin Gastroenterol, 2008, 42 (7): 844-848.
- [29] Kalafateli M, Triantos CK, Nikolopoulou V, et al. Non-variceal gastrointestinal bleeding in patients with liver cirrhosis: a review [J]. Dig Dis Sci, 2012, 57 (11): 2743-2754.
- [30] Barange K, Péron JM, Imani K, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the treatment of refractory bleeding from ruptured gastric varices [J]. Hepatology, 1999, 30 (5): 1139-1143.
- [31] 胡美迪, 郭贵海. 门静脉高压性肠病的研究现状 [J]. 世界华人消化杂志, 2009, 17 (20): 2054-2057.
- [32] De Palma GD, Rega M, Masone S, et al. Mucosal abnormalities of the small bowel in patients with cirrhosis and portal hypertension: A capsule endoscopy study [J]. Gastrointest Endosc, 2005, 62 (4): 529-534.

(收稿日期:2019-06-05)

(本文编辑:张一冰)