

DOI: 10.12235/E20200167

文章编号: 1007-1989 (2021) 01-0059-05

论著

聚桂醇和血凝酶局部注射联合密集套扎治疗肝硬化伴食管静脉曲张破裂出血的临床研究*

周存金, 唐小鹤, 马健, 孙坤, 谢宜奎

(淄博市第一医院 消化内科, 山东 淄博 255200)

摘要: **目的** 探讨聚桂醇和血凝酶局部注射并联合密集套扎法治疗肝硬化伴食管静脉曲张破裂出血(EVB)的临床疗效。**方法** 选取2016年2月—2019年12月在该科住院的肝硬化伴EVB患者45例,随机分为两组。对照组($n=21$)采用密集套扎治疗,治疗组($n=24$)在密集套扎治疗的基础上,再在每两个结扎点曲张静脉内注射混合液(聚桂醇10.0 mL+血凝酶2 u)1.0~2.0 mL,一般注射5~10个点。30 d后再行第2次胃镜检查,必要时再行上述治疗,直到所有曲张静脉完全消除。**结果** 治疗组术后6个月食管静脉曲张清除率优于对照组(83.33%和52.38%, $P<0.05$)。治疗组复发率明显低于对照组,两组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗组脱痂术后出血率低于对照组(0.00%和19.05%, $P<0.05$)。两组首次内镜下治疗失败率、术后发热率、术后胸骨后疼痛发生率和术后半年死亡率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 采用聚桂醇和血凝酶局部注射联合密集套扎治疗肝硬化伴EVB,具有较好的临床疗效,患者获益大,可作为推荐术式之一。

关键词: 食管静脉曲张破裂出血;肝硬化;聚桂醇;血凝酶;局部注射;密集套扎法

中图分类号: R571.3

Clinical study in treatment of esophageal variceal bleeding with local injection of lauromacrogol and hemagglutinin combined with dense variceal ligation*

Cun-jin Zhou, Xiao-he Tang, Jian Ma, Kun Sun, Yi-kui Xie

(Department of Gastroenterology, the First Hospital, Zibo, Shandong 255200, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of local injection of cinnamyl alcohol and hemagglutinin combined with dense esophageal variceal ligation (DEVL) in treatment of cirrhosis with esophageal variceal bleeding (EVB). **Methods** 45 patients of liver cirrhosis and esophageal varicose rupture and bleeding from Feb 2016 to Dec 2019 were randomly divided into two groups. 21 patients in control group were treated with DEVL. On the basis of DEVL, 24 patients in treatment group were intravenously injected with 1.0~2.0 mL mixed solution (lauromacrogol 10.0 mL + hemagglutinin 2 u) at every two ligation points and there were usually 5~10 points in total. A second gastroscopy was performed after 30 days, and the above treatments were performed when necessary, until all varicose veins were completely eliminated. **Results** The clearance rate of esophageal varices in the treatment group was better than that in the control group (83.33% vs 52.38%, $P<0.05$) in 6 months after the treatment was done. In term of the recurrence rate of esophageal varices, the treatment group was significantly lower

收稿日期: 2020-04-20

* 基金项目: 山东省医药卫生科技发展计划项目 (No: 2015WS0009)

[通信作者] 谢宜奎, E-mail: xyk6351@163.com

than that in the control group. The treatment group presented a significantly lower bleeding rate during decrustation period than the control group in cases of esophageal varices recurrence (0.00% vs 19.05%, $P < 0.05$). There were no significant differences in first-time endoscopic treatment failure rate, postoperative fever rate, incidence of postoperative retrosternal pain and the post-operation half-year mortality between the two groups ($P > 0.05$).

Conclusion Local injection of cinnamyl alcohol and hemagglutinin combined with DEVL may substantially benefit the patients of liver cirrhosis and esophageal varices, as its clinical efficacy appears rather significant. Thus, it may be recommended as one of treatment schemes available.

Keywords: esophageal variceal bleeding; cirrhosis; lauromacrogol; hemagglutinin; local injection; dense variceal ligation

食管静脉曲张破裂出血 (esophageal variceal bleeding, EVB) 是肝硬化并门静脉高压的严重并发症之一, 未经正规治疗的患者, 一半以上有再出血的风险, 病死率高达 70.00%^[1]。目前, 内镜下治疗 EVB 的方法有内镜下硬化剂注射 (endoscopic injection sclerotherapy, EIS) 和内镜下食管静脉曲张套扎术 (endoscopic esophageal varix ligation, EVL) 等^[2]。本文旨在讨论聚桂醇和血凝酶局部注射联合密集套扎法治疗 EVB 的临床疗效。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 2 月—2019 年 12 月在本院住院的肝硬化伴 EVB 且具有完整住院资料和随访结果的患者 45 例, 随机分为治疗组 ($n = 24$) 和对照组 ($n = 21$)。其中, 男 28 例, 女 17 例, 年龄 28 ~ 82 岁, 平均 (54.64 ± 14.08) 岁。45 例患者中, 慢性乙型肝炎肝硬化 25 例, 酒精性肝硬化 16 例, 自身免疫性肝硬化 3 例, 原因不明的肝硬化 1 例。按 Child-Pugh 分级标准将肝功能分为 Child A 级 10 例、Child B 级 30 例和 Child C 级 5 例。两组患者年龄、性别、病因和 Child-Pugh 分级比较, 差异均无统计学意义

($P > 0.05$), 具有可比性。见表 1。本研究经医院伦理委员会批准通过。

排除标准: 合并肝癌或其他恶性肿瘤的患者; 胃底静脉曲张患者, 或既往已行内镜下治疗及其他侵入性治疗的患者; 合并严重心、肝、肾功能损害或呼吸功能衰竭的患者。

1.2 设备和材料

聚桂醇 (生产厂家: 陕西天宇制药有限公司, 批准文号: 国药准字 H20080445), 血凝酶 (生产厂家: 蓬莱诺康药业有限公司, 批准文号: 国药准字 H20041419), 一次性内镜用注射针 (23G, 生产厂家: 江苏唯德康医疗科技有限公司, 生产批号: 2020041208IN), 连发套扎器 (生产厂家: 天津市天医医用硅胶制品厂), 电子胃镜 (生产厂家: Olympus, 型号: GIF-Q260J)。

1.3 一般治疗

包括吸氧、输血、输血浆、生理盐水和葡萄糖等。出血严重者可应用生长抑素或奥曲肽降低门静脉压力。在治疗过程中常规监测生命体征。

1.4 内镜治疗

1.4.1 对照组 采用单纯密集套扎法治疗。患者生命体征稳定后, 术前 6 h 禁食, 建立静脉通道, 吸氧

表 1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general data between the two groups

组别	性别/例		年龄/岁	Child-Pugh 分级/例			肝硬化病因/例			
	男	女		A 级	B 级	C 级	慢性乙型肝炎	酒精性	自身免疫性	原因不明
治疗组 ($n = 24$)	15	9	54.29 ± 14.90	4	17	3	14	7	2	1
对照组 ($n = 21$)	13	8	53.38 ± 13.84	6	13	2	11	9	1	0
t/χ^2 值	0.00		0.19 [†]	0.94			0.94			
P 值	0.967		0.558	0.625			0.625			

注: [†]为 t 值

并心电监护。全身麻醉,用电子胃镜行常规胃镜检查,观察食管静脉曲张的部位、程度、有无血栓和有无出血等。将装有6连发套扎器的胃镜送至齿状线,自下而上螺旋式结扎多条曲张静脉,每条套扎3~5个点,根据静脉曲张程度套扎8~12个点。内镜治疗24 h后开始进流质饮食,间隔30 d后行第2次胃镜检查,必要时再行上述治疗,直到所有曲张静脉完全消除。

1.4.2 治疗组 采用聚桂醇和血凝酶局部注射联合密集套扎法治疗。在上述密集套扎法基础上,再予每两个结扎点曲张静脉内注射混合液(聚桂醇10.0 mL+血凝酶2 u)1.0~2.0 mL,滞针30 s拔针。一般注射5~10个点,注射完成后,在注射部位喷洒生理盐水,检查是否还有出血。5 min内如果没发现出血,可拔出内镜。聚桂醇注射总量不超过20.0 mL,血凝酶注射总量不超过4 u,内镜治疗24 h后开始进流质饮食,30 d后行第2次胃镜检查,必要时再行上述治疗,直到所有曲张静脉完全消除。

1.5 观察指标

食管曲张静脉清除率、脱痂期术后(7~10 d)^[3]出血率、首次内镜下治疗失败率(治疗失败指征:内镜治疗≥2 h后,出现呕吐新鲜血液超过100.0 mL;发生失血性休克;未输血的情况下,在任意24 h期间,血红蛋白下降30 g/L或红细胞压积降低约9%^[4])、食管静脉曲张复发率、并发症和预后。

1.6 统计学方法

选用SPSS 26.0软件统计数据。计数资料用例或百分率(%)表示,行 χ^2 检验(包括Pearson χ^2 检验和连续校正 χ^2 检验);计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者食管静脉曲张清除率比较

术后1和3个月复查胃镜,治疗组食管静脉曲张清除率优于对照组,但两组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。术后6个月复查胃镜,治疗组食管静脉曲张清除率优于对照组,两组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.2 两组患者食管静脉曲张复发率比较

术后1、3和6个月复查胃镜,治疗组食管静脉曲张复发率明显低于对照组,两组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表2 两组患者食管静脉曲张清除率比较 例(%)

Table 2 Comparison of the clearance rate of esophageal varices between the two groups n (%)

组别	术后1个月	术后3个月	术后6个月
治疗组($n=24$)	24(100.00)	23(95.83)	20(83.33)
对照组($n=21$)	17(80.95)	15(71.43)	11(52.38)
P 值	0.086 ¹⁾	0.066 ¹⁾	0.025 ²⁾

注:1)采用连续校正 χ^2 检验;2)采用Pearson χ^2 检验

表3 两组患者食管静脉曲张复发率比较 例(%)

Table 3 Comparison of the recurrence rate of esophageal varices between the two groups n (%)

组别	术后1个月	术后3个月	术后6个月
治疗组($n=24$)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
对照组($n=21$)	5(23.81)	6(28.57)	10(47.62)
P 值	0.039 [†]	0.018 [†]	0.001 [†]

注:†采用连续校正 χ^2 检验

2.3 两组患者脱痂期出血率比较

治疗组无脱痂期出血患者,对照组有4例,其中2例再次行内镜下治疗,2例保守治疗。对照组脱痂期出血率为19.05%,两组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.4 两组患者首次内镜下治疗失败率比较

治疗组患者首次内镜下治疗失败率为0.00%,对照组为9.52%,但两组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。对照组术后出血2例,分别为术后24和37 h,经保守治疗后,均未再出血。

2.5 两组患者术后并发症比较

两组患者术后均出现低热和胸骨后疼痛,无食管狭窄和异位栓塞等并发症发生。两组患者术后发热和胸骨后疼痛发生率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表4。

表4 两组患者术后并发症比较 例(%)

Table 4 Comparison of postoperative complications between the two groups n (%)

组别	发热	胸骨后疼痛
治疗组($n=24$)	14(58.33)	17(70.83)
对照组($n=21$)	8(38.10)	9(42.86)
P 值	0.175 [†]	0.058 [†]

注:†采用Pearson χ^2 检验

2.6 预后

治疗组术后半年死亡率为 8.33% (2/24), 对照组为 14.29% (3/21), 死亡原因均为肝功能衰竭。两组比较, 差异无统计学意义 ($P=0.652$)。

3 讨论

食管静脉曲张是肝硬化失代偿期患者最常见的临床表现之一^[5], 静脉曲张发病率为 5.00% ~ 15.00%, 首次 EVB 停止后, 1 至 2 年内再出血发生率为 60.00% ~ 70.00%^[4]。死亡率高达 10.00% ~ 30.00%^[6]。如何治疗和进一步预防 EVB 显得尤为重要。

EIS 已常规用于 EVB 的治疗^[7], 具有视野清晰、并发症发生率低和输血量少的优点, 控制出血的成功率为 75.00 ~ 90.00%^[8]。EVL 治疗 EVB 已取得显著的临床疗效, 急性出血患者经 EVL 治疗后, 止血率高达 96.00%, 食管曲张静脉根除率可达 86.00%^[9]。因此, EVL 被各大指南推荐为肝硬化伴 EVB 的首选治疗。EVL 主要闭塞食管黏膜层及黏膜下层的表浅静脉, 而闭塞深层曲张静脉和交通静脉是减少静脉曲张复发率和再出血率的重要因素^[10]。

本研究治疗组先采用密集套扎法治疗存在 EVB 的肝硬化患者, 较单纯 EVL 能更有效地闭塞食管黏膜层和黏膜下层的表浅静脉, 有效截断单条曲张食管静脉的血流, 使曲张静脉逐渐机化、消失。且密集套扎法可以延长聚桂醇和血凝酶在曲张静脉内的滞留时间, 并通过套扎后注射及滞针, 使聚桂醇和血凝酶进入深层曲张静脉及交通静脉。聚桂醇可使血管内皮产生化学性炎症, 形成血栓, 使食管深层曲张静脉和交通静脉有效闭塞^[11]。聚桂醇和血凝酶局部注射联合密集套扎法, 既闭塞了食管黏膜层和黏膜下层的表浅静脉, 也闭塞了深层静脉及交通静脉, 从而提高食管曲张静脉的清除率, 降低复发率。血凝酶作用于出血部位可发挥凝血作用, 与聚桂醇产生协同作用, 并促进注射针孔处的局部血栓形成, 有利于控制针孔处的出血, 但其在正常血管中则无凝血功效。有研究^[12]表明, 使用血凝酶治疗出血性疾病, 治疗过程中未发现心肌梗死和血栓栓塞等与高凝有关的并发症。

本研究中, 两组术后 1 和 3 个月食管静脉曲张清除率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 表明术后 1 和 3 个月两组在食管静脉曲张清除率方面疗效相当, 但治疗组术后 6 个月的食管静脉曲张清除率优于对照

组, 两组比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗组复发率明显低于对照组, 两组比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 进一步印证了治疗组患者的食管深层静脉及交通静脉得到了有效而持久的闭塞。治疗组首次内镜下治疗失败率低于对照组, 但两组比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 表明两种治疗方法均有较好的临床疗效。治疗组在脱痂期无出血, 明显优于对照组, 两组比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。考虑原因为: 治疗组患者食管局部注射了聚桂醇和血凝酶, 使食管深层曲张静脉及交通静脉有效闭塞。

治疗组术后低热和胸骨后疼痛发生率高于对照组, 考虑与治疗组曲张静脉封闭更彻底、局部炎症反应更明显有关, 但两组比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

综上所述, 聚桂醇和血凝酶局部注射联合密集套扎治疗肝硬化伴 EVB, 术后食管静脉曲张复发率、脱痂期出血率和术后 6 个月食管静脉曲张清除率均优于单纯密集套扎法, 具有较好的临床疗效, 可作为治疗 EVB 的方法之一。

参 考 文 献 :

- [1] TRIANTOS C, KALAFATELI M. Endoscopic treatment of esophageal varices in patients with liver cirrhosis[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(36): 13015-13026.
- [2] TRIPATHI D, STANLEY A J, HAYES P C, et al. U.K. guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients[J]. Gut, 2015, 64(11): 1680-1704.
- [3] CHEN W T, LIN C Y, SHEEN I S, et al. MELD score can predict early mortality in patients with rebleeding after band ligation for variceal bleeding[J]. World J Gastroenterol, 2011, 17(16): 2120-2125.
- [4] 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]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(2): 203-209.
- [4] Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association, Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association, Chinese Society of Endoscopy, Chinese Medical Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of esophageal and gastric variceal bleeding in cirrhotic portal hypertension[J]. Journal of Clinical Hepatology, 2016, 32(2): 203-209. Chinese
- [5] STOKKELAND K, BRANDT L, EKBOM A, et al. Improved prognosis for patients hospitalized with esophageal varices in Sweden 1969-2002[J]. Hepatology, 2006, 43(3): 500-505.
- [6] CHANG C J, HOU M C, LIAO W C, et al. Management of acute

- gastric varices bleeding[J]. *J Chin Med Assoc*, 2013, 76(10): 539-546.
- [7] DEGUCHI H, KATO J, MAEDA Y, et al. Argon plasma coagulation is effective for prevention of recurrent esophageal varices after endoscopic injection sclerotherapy: single-center case-control study[J]. *Dig Endosc*, 2016, 28(1): 42-49.
- [8] 周友发, 张伯明, 黄敏, 等. 食管静脉曲张结扎与结扎加硬化治疗的对照研究[J]. *中华消化杂志*, 2004, 24(10): 624.
- [8] ZHOU Y F, ZHANG B M, HUANG M, et al. A comparative study of esophageal varices ligation and ligation plus sclerotherapy[J]. *Chinese Journal of Digestion*, 2004, 24(10): 624. Chinese
- [9] STIEGMANN G V, GOFF J S, SUN J H, et al. Endoscopic elastic band ligation for active variceal hemorrhage[J]. *Am Surg*, 1989, 55(2): 124-128.
- [10] SOGA K, TOMIKASHI K, FUKUMOTO K, et al. Successful endoscopic hemostasis for ruptured duodenal varices after balloon-occluded retrograde transvenous obliteration[J]. *Dig Endosc*, 2010, 22(4): 329-333.
- [11] CHEN J, ZENG X Q, MA L L, et al. Randomized controlled trial comparing endoscopic ligation with or without sclerotherapy for secondary[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 28(1): 95-100.
- [12] WANNAMETHEE S G, WHINCUP P H, SHAPER A G, et al. Circulating inflammatory and hemostatic biomarkers are associated with risk of myocardial infarction and coronary death, but not angina pectoris, in older men[J]. *J Thromb Haemost*, 2009, 7(10): 1605-1611.

(彭薇 编辑)

本文引用格式:

周存金, 唐小鹤, 马健, 等. 聚桂醇和血凝酶局部注射联合密集套扎治疗肝硬化伴食管静脉曲张破裂出血的临床研究[J]. *中国内镜杂志*, 2021, 27(1): 59-63.

ZHOU C J, TANG X H, MA J, et al. Clinical study in treatment of esophageal variceal bleeding with local injection of lauromacrogol and hemagglutinin combined with dense variceal ligation[J]. *China Journal of Endoscopy*, 2021, 27(1): 59-63. Chinese