

# 肝硬化食管胃底静脉曲张的药物治

胡明礼, 王绮夏, 马 雄

(上海交通大学医学院附属仁济医院消化内科 上海市消化疾病研究所, 上海 200001)

关键词: 肝硬化; 门静脉高压症; 食管胃底静脉曲张; 药物治疗

中图分类号: R657.3+4 文献标志码: A 文章编号: 1007-9610(2021)03-0203-05

DOI: 10.16139/j.1007-9610.2021.03.005

肝硬化是以肝脏弥漫性纤维化、假小叶形成、肝内外血管增生为特征的病理表现,可由各种病因引起的慢性肝损伤持续进展所致。肝硬化代偿期病人可无明显临床症状,失代偿期则主要表现为肝功能严重受损和门静脉高压症。门静脉高压症是门静脉系统压力升高引起的一组临床综合征,基本病理生理学改变为门静脉血流受阻及血流量增加,门静脉及其属支静脉压增高伴侧支循环形成。食管胃底静脉曲张(gastroesophageal varices, GOV)及其破裂出血(esophagogastric variceal bleeding, EVB)是门静脉高压症的常见临床表现,且 EVB 发生迅速、病死率高,是门静脉高压症病人的主要死因之一。近年来,虽然内镜和介入技术越来越多地应用于 EVB 的防治,但药物治疗仍具有重要意义。EVB 预防和治疗主要包括如下方面:①一级预防(预防曲张静脉首次出血);②急性出血治疗;③二级预防(预防再出血)。

## 一级预防的药物应用

20%~50%肝硬化静脉曲张病人会发生 EVB,且在发生出血事件的病人中,死亡率高达 15%~30%<sup>[1]</sup>。因此,GOV 首次出血的预防,在于防止曲张静脉形成和进展,预防 EVB 及相关并发症的发生,从而提高生存率。

国内、外多项针对 EVB 病人的防治指南均提出将非选择性  $\beta$  受体阻滞剂(non-selective  $\beta$  blocker, NSBB)和内镜食管静脉曲张套扎术(endoscopic variceal ligation, EVL)作为一级预防的一线治疗方案,且两者具有相同效能,但优先考虑 NSBB<sup>[2-4]</sup>。

临床常用的 NSBB(普萘洛尔和纳多洛尔)同时阻断肾上腺素  $\beta_1$  受体(减少心输出量)和  $\beta_2$  受体(收缩内脏血管,减少门静脉血流量)来降低门静脉系统压力,从而达到一级预防目的。但 NSBB 并非适用于所有 GOV 病人的一级预防。2016 年,我国《肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治指南》中对于出血风险较大的轻度 GOV 病人(Child-Pugh B、C 级或红色征阳性)及中、重度 GOV 病人推荐使用 NSBB 预防首次出血,而对于出血风险不大的轻度 GOV 病人,不推荐使用 NSBB<sup>[5]</sup>。此外,应注意的是,终末期肝硬化(自发性腹膜炎、循环功能障碍、血肌酐升高等)病人,使用 NSBB 的安全性仍有争议。此类病人需在严密监测下使用 NSBB<sup>[5]</sup>。普萘洛尔起始剂量为 10 mg,每天 2 次。纳多洛尔起始剂量 20 mg,每天 1 次。此后可渐增至最大耐受剂量长期服用。肝静脉压力梯度(hepatic venous pressure gradient, HVPG)推荐用于监测应答情况。HVPG  $\leq 12$  mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)或较基线下降  $\geq 10\%$  被视为治疗有效。但 HVPG 为有创检查,临床上多以静息心率下降至基础心率的 75% 或静息心率达 50~60 次/min 为有效应答标准。

卡维地洛作为新一代 NSBB,相比传统 NSBB,除非选择性阻断  $\beta$  受体,还通过阻断  $\alpha_1$  受体降低门静脉侧支循环压力,进一步降低门静脉压力。有研究指出,卡维地洛降低门静脉压力和 HVPG 的疗效优于普萘洛尔,且对于使用普萘洛尔无效的门静脉高压症病人,仍具有改善肝脏血流动力学的作用<sup>[6]</sup>。然而,额外的  $\alpha_1$  受体阻滞作用,也使卡维地洛对系统循环的降压作用更显著,在失代偿期肝硬化病人中需尽可能避免使用卡维地洛<sup>[5]</sup>。虽然国内、外均有指南认为卡维地洛可作为一级预防的一线用药<sup>[3,7]</sup>,但其有效性和长期应用安全性仍有待更多的高质量临床研究来证实。

基金项目:国家自然科学基金(82070581, 81790634);上海市青年科技启明星计划(18QA1402700)

通信作者:马雄, E-mail: maxiongmd@163.com

## 急性出血后的药物应用

上消化道出血的肝硬化病人均应考虑 EVB 的可能<sup>[9]</sup>。对这部分病人,除首先确保气道通畅及输血扩容、血流动力学复苏外,应立即预防性使用抗生素,并应用血管活性药物与质子泵抑制剂。

### 一、抗生素

超过 50% 的肝硬化消化道出血病人出现细菌感染,且感染与病人止血失败、再次出血及死亡率升高相关<sup>[8]</sup>。一项包含 12 个临床试验、1 241 例病人的荟萃分析显示,上消化道出血的肝硬化病人预防性使用抗生素,不仅降低出血后细菌感染发生率及细菌感染导致的死亡率,还降低病人的总体死亡率及再次出血发生率,并缩短住院时间<sup>[9]</sup>。研究表明,细菌感染多发生在 Child-Pugh B、C 级病人。在 Child-Pugh C 级病人中,抗生素使用者较未使用者感染率和死亡率均下降近 50%<sup>[10]</sup>。因此,对 EVB 病人应短期预防性使用抗生素。临床首选第三代头孢菌素。头孢菌素过敏者可选择喹诺酮类抗菌药。一般疗程 5~7 d<sup>[9]</sup>。

### 二、血管活性药物

怀疑 GOV 病人发生 EVB 时,血管活性药物应尽早启用<sup>[9]</sup>。研究表明,止血失败和再次出血更易发生在 HVPG 持续升高的 EVB 病人中<sup>[11]</sup>。因此,快速降低 HVPG 的血管活性药物可用于 GOV 急性出血的治疗。目前,临床上常用的两类药物是生长抑素及其类似物和血管加压素及其类似物。NSBB 也可降低 HVPG,但其同时降低血压,因此急性出血期应避免使用。

#### (一)血管加压素及其类似物

血管加压素及其人工合成衍生物特利加压素(三甘氨酸赖氨酸血管加压素),通过激活血管平滑肌 V<sub>1</sub> 受体引起内脏血管收缩,减少门静脉系统血流量。此外,还可通过减少侧支循环血流量来降低曲张静脉压力。多项临床试验均表明,血管加压素对控制出血有重要作用<sup>[12]</sup>。然而,因血管加压素对全身血液循环的影响,如增高外周血管阻力,降低心率、心输出量及冠状动脉血流量,及对肾小管 V<sub>2</sub> 受体的激活作用,血管加压素可引起多种并发症,包括心肌梗死、心律失常、肠缺血及低钠血症等<sup>[1]</sup>。研究表明,与硝酸甘油联用可减少血管加压素的不良反应<sup>[12]</sup>。特利加压素是一种前体药物,其末端甘氨酸基剪切后方有药物活性。因此,该药具有缓慢

释放的特点,无需持续静脉给药。与血管加压素相比,特利加压素不仅对 GOV 急性出血的控制有确切疗效,可降低 EVB 病人的出血相关死亡率;还因其对全身血流动力学影响小,使用更安全<sup>[13]</sup>。临床推荐血管加压素一次注射剂量为 10~20 U,10 min 后持续静脉滴注 0.4 U/min,最大速度为 0.9 U/min;出血停止后,逐渐减量,每 6~12 h 减 0.1 U/min,疗程 3~5 d<sup>[9]</sup>。特利加压素 1 mg/4 h,静脉注射或持续点滴。首剂可加倍,维持治疗时 1 mg/12 h,疗程 3~5 d<sup>[9]</sup>。

#### (二)生长抑素及其类似物

生长抑素是十四肽生长激素释放抑制因子,具有降低门静脉血流量和 HVPG 作用,在人体内半减期仅 1.2~4.8 min。目前临床主要应用的是半减期更长的生长抑素八肽类似物奥曲肽。生长抑素及其类似物发挥止血作用的主要机制是作用于生长抑素受体来抑制血管舒张因子(主要是胰高血糖素)的释放,造成局部内脏血管收缩,进而减少门静脉血流量<sup>[14]</sup>。此外,生长抑素及其类似物对肝星状细胞及其他肝血窦细胞的作用使肝内阻力和门静脉压力下降,也参与其药理作用的发挥<sup>[14]</sup>。一项包含 30 个临床试验、共 3 111 例急性上消化道出血病人(怀疑或确诊为 EVB)的荟萃分析表明,生长抑素和奥曲肽对降低病人出血后 7 d 死亡率、改善血流动力学、减少输血及缩短住院时间均有显著作用,且与血管加压素以及特利加压素的作用无差异<sup>[15]</sup>。随后的一项临床试验也得出相似的结论<sup>[16]</sup>。目前我国指南推荐这两种药物的用法为生长抑素 250~500 μg/h,奥曲肽 25~50 μg/h,静脉滴注,持续使用 3~5 d<sup>[9]</sup>。

### 三、质子泵抑制剂

除上述药物外,以质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)为主的抑酸药物,也是 EVB 病人的辅助用药。研究指出,对于已接受 EVL 治疗的 EVB 病人,EVL 术后短期应用 PPI 可减少术后溃疡面积<sup>[9]</sup>。我国指南也推荐将 PPI 作为辅助治疗,用于合并胃黏膜病变或内镜治疗后的 EVB 病人<sup>[9]</sup>。

## 二级预防的药物应用

EVB 病人在首次出血后 1 年,发生再次出血的可能性为 60%,且死亡率可达 33%<sup>[17]</sup>。因此,必须对急性出血得到控制后的 EVB 病人进行二级预防,旨在根治食管静脉曲张,降低再出血率及病死率。

目前认为 NSBB(普萘洛尔、纳多洛尔)联合

EBL 可显著降低再出血率,是 EVB 病人二级预防的首选方案。但一项关于 EVB 二级预防的研究表明,相较于 NSBB 单药方案,NSBB+EBL 方案的优势仅体现在降低肝硬化 Child-Pugh A 级病人的再出血风险,而对于 Child-Pugh A 级和 B、C 级病人死亡率及 B、C 级病人的再出血风险均无改善<sup>[18]</sup>。另一方面,联合方案相比于单独应用 EBL,在 Child-Pugh A 级和 B、C 级再出血风险及 B、C 级病人的死亡率方面均有明显降低<sup>[18]</sup>。可见,NSBB 在二级预防 NSBB+EBL 方案中发挥主导作用,尤其是在降低病人死亡率方面,这可能与降低门静脉压力从而降低再出血率并减少其他并发症(如腹水、自发性腹膜炎等)的发生有关<sup>[19]</sup>。然而,也有研究认为 NSBB 降低重症肝硬化失代偿病人的生存率<sup>[20,21]</sup>。鉴于此,无论针对一级预防还是二级预防,在肝硬化合并顽固性腹水的病人都禁止使用 NSBB<sup>[4]</sup>。因此,须慎重使用。

## 其他药物的应用

### 一、血管扩张剂

血管扩张剂在肝硬化病人中发挥作用的机制主要是,通过抑制肝窦成肌纤维细胞收缩来降低肝内血管阻力或扩张门静脉侧支循环,降低门静脉压力。在 EVB 防治中报道较多的是硝酸盐类和  $\alpha$  肾上腺素受体阻滞剂。硝酸盐类作为外源性一氧化氮(nitric oxide, NO)供体,发挥舒张血管、降低门静脉压力的作用。单硝酸异山梨酯(isosorbide mononitrate, ISMN)具有与普萘洛尔相同的降低门静脉压力作用<sup>[2]</sup>。然而研究指出,ISMN 单用或联合 NSBB 在一级预防对病人出血发生率无改善作用<sup>[22]</sup>。但此项及随后的荟萃分析表明,NSBB 联合 ISMN 对二级预防的出血率及生存率可能有改善作用<sup>[22-23]</sup>。因此,虽然硝酸盐类单药或联合 NSBB 都不推荐用于一级预防,但 ISMN 联合 NSBB 可用作二级预防的替代治疗方案。哌唑嗪是  $\alpha_1$  肾上腺素受体阻滞剂,具有降低 HVPG 且增加肝脏血流量的作用<sup>[24]</sup>。虽然其与 NSBB 联用对降低门静脉压力的作用更大,但由于对系统血液循环的不良反应较大,此联合用药方案已被卡维地洛取代。

### 二、他汀类药物

目前,他汀类药物广泛用于临床高脂血症的治疗。其还能增加肝脏 NO 的释放、减少肝血管阻力,进而降低门静脉压力。此外,他汀类药物通过改善

肝内皮细胞功能障碍,减轻肝脏炎症反应和纤维化<sup>[25]</sup>。这些药理作用及较高的安全性使他汀类药物在 EVB 防治中有良好前景。研究指出,门静脉高压症病人使用他汀类药物与 EVB 发生率下降(27%)相关<sup>[26]</sup>。一项随机对照临床试验对辛伐他汀药物联合标准方案(NSBB+EBL)的二级预防作用研究发现,辛伐他汀与标准方案联用虽未能降低再出血率,但与 Child-Pugh A、B 级病人生存获益相关<sup>[27]</sup>。鉴于他汀类药物已有的临床证据,我国指南指出,对尚处于肝纤维化阶段的代偿期肝硬化轻度门静脉高压症病人,不使用 NSBB 进行一级预防,而是用他汀类药物进行抗纤维化治疗<sup>[7]</sup>。他汀类药物在 GOV 病人中更广泛的临床应用有待进一步验证。

### 三、调控肠道菌群药物

越来越多的研究发现,肠道菌群在多种疾病中起到重要作用。肝脏通过门静脉及肠肝循环与肠道菌群及其代谢产物紧密联系,其多种疾病状态被证实与肠道菌群的改变有关<sup>[28]</sup>。目前研究表明,肝硬化病人肠道菌群构成和功能均发生显著改变,且这些改变与肝硬化失代偿发生密切相关<sup>[29]</sup>。基于肝硬化病人肠道菌群基础及转化研究的进展,对肝硬化及 GOV 病人临床应用肠道菌群的调控也得到更多的关注。一项 94 例无出血史 GOV 病人的临床试验发现,微生态制剂 VSL#3 益生菌胶囊和 NSBB 联用,与单独使用 NSBB 相比,下调 HVPG 的应答率更高。因此,研究认为微生态制剂增强 NSBB 的疗效<sup>[30]</sup>。利福昔明是一种对致病菌生长有抑制作用而不影响正常菌群的肠道非吸收性抗菌药物。目前其临床用于肝硬化病人肝性脑病和腹水病人自发性腹膜炎的防治<sup>[31]</sup>。酒精性肝硬化病人长期服用利福昔明,可降低包括 EVB 在内的多种并发症发生,且提高生存率<sup>[32]</sup>。

## 结 语

尽管近年来诊疗技术取得飞速进展,但 EVB 的 6 周病死率仍在 10%~20%<sup>[2]</sup>。因此,优化 EVB 的防治方案仍是亟待解决的问题。药物防治使用方便、价格低廉、病人依从性高,在 EVB 防治中发挥重要作用。随着对肝硬化及 GOV 发生、发展更深入的研究,寻找治疗新靶点、开发新药物、优化现有药物及其组合,以及联合内镜、介入技术和外科手术,将有助于 EVB 病人的综合防治。

## [参考文献]

- [1] Alqahtani SA, Jang S. Pathophysiology and management of variceal bleeding[J]. *Drugs*,2021,81(6):647-667.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] 徐小元, 丁惠国, 贾继东, 等. 肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治指南[J]. *实用肝脏病杂志*, 2016,19(5):641-656.
- [5] 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.
- [6] Reiberger T, Ulbrich G, Ferlitsch A, et al. Carvedilol for primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients with haemodynamic non-response to propranolol[J]. *Gut*,2013,62(11):1634-1641.
- [7] 杨连粤, 白雪莉. 肝硬化门静脉高压症食管、胃底静脉曲张破裂出血诊治专家共识(2019版)[J]. *中国实用外科杂志*,2019,39(12):1241-1247.
- [8] Zanetto A, Garcia-Tsao G. Management of acute variceal hemorrhage[J]. *F1000Res*,2019,8:F1000 Faculty Rev-966.
- [9] 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.
- [10] Tandon P, Abraldes JG, Keough A, et al. Risk of bacterial infection in patients with cirrhosis and acute variceal hemorrhage, based on Child-Pugh class, and effects of antibiotics[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*,2015,13(6):1189-1196.e2.
- [11] Ready JB, Robertson AD, Goff JS, et al. Assessment of the risk of bleeding from esophageal varices by continuous monitoring of portal pressure[J]. *Gastroenterology*, 1991,100(5 Pt 1):1403-1410.
- [12] D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review[J]. *Hepatology*,1995, 22(1):332-354.
- [13] Ioannou GN, Doust J, Rockey DC. Systematic review: terlipressin for acute esophageal variceal hemorrhage [J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2003,17(1):53-64.
- [14] Reynaert H, Geerts A. Pharmacological rationale for the use of somatostatin and analogues in portal hypertension [J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2003,18(4):375-386.
- [15] Wells M, Chande N, Adams P, et al. Meta-analysis: vasoactive medications for the management of acute variceal bleeds[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2012,35(11): 1267-1278.
- [16] 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*,2014,60(3):954-963.
- [17] Garcia-Tsao G, Bosch J. Varices and variceal hemorrhage in cirrhosis: a new view of an old problem[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*,2015,13(12):2109-2117.
- [18] Albillos A, Zamora J, Martínez J, et al. Stratifying risk in the prevention of recurrent variceal hemorrhage: results of an individual patient meta-analysis[J]. *Hepatology*, 2017,66(4):1219-1231.
- [19] Turco L, Villanueva C, La Mura V, et al. A reduction in the hepatic venous pressure gradient (HVPG) prevents clinical outcomes in compensated and decompensated cirrhosis: a meta-analysis[J]. *J Hepatol*,2017,66(1 Supplement):S103-S104.
- [20] Sersté T, Melot C, Francoz C, et al. Deleterious effects of beta-blockers on survival in patients with cirrhosis and refractory ascites[J]. *Hepatology*,2010,52(3):1017-1022.
- [21] Mandorfer M, Bota S, Schwabl P, et al. Nonselective  $\beta$  blockers increase risk for hepatorenal syndrome and death in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis[J]. *Gastroenterology*,2014,146(7):1680-1690.e1.
- [22] Gluud LL, Langholz E, Krag A. Meta-analysis: isosorbide-mononitrate alone or with either beta-blockers or endoscopic therapy for the management of oesophageal varices[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2010,32(7):859-871.
- [23] Puente A, Hernández-Gea V, Graupera I, et al. Drugs plus ligation to prevent rebleeding in cirrhosis: an updated systematic review[J]. *Liver Int*,2014,34(6):823-833.
- [24] Bunchorntavakul C, Reddy KR. Pharmacologic management of portal hypertension[J]. *Clin Liver Dis*,2019,23(4): 713-736.
- [25] Zafra C, Abraldes JG, Turnes J, et al. Simvastatin enhances hepatic nitric oxide production and decreases the hepatic vascular tone in patients with cirrhosis[J]. *Gastroenterology*,2004,126(3):749-755.
- [26] Kim RG, Loomba R, Prokop LJ, et al. Statin use and risk of cirrhosis and related complications in patients with chronic liver diseases: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*,2017, 15(10):1521-1530.e8.

[27] Abraldes JG, Villanueva C, Aracil C, et al. Addition of simvastatin to standard therapy for the prevention of variceal rebleeding does not reduce rebleeding but increases survival in patients with cirrhosis[J]. Gastroenterology,2016,150(5):1160-1170.e3.

[28] Tranah TH, Edwards LA, Schnabl B, et al. Targeting the gut-liver-immune axis to treat cirrhosis[J]. Gut,2021,70(5): 982-994.

[29] Trebicka J, Bork P, Krag A, et al. Utilizing the gut microbiome in decompensated cirrhosis and acute-on-chronic liver failure[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol,2021,18(3): 167-180.

[30] Gupta N, Kumar A, Sharma P, et al. Effects of the adjunctive probiotic VSL#3 on portal haemodynamics in patients with cirrhosis and large varices: a randomized trial[J]. Liver Int,2013,33(8):1148-1157.

[31] 徐小元, 丁惠国, 李文刚, 等. 肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南[J]. 临床肝胆病杂志,2017,33(10):1847-1863.

[32] Vlachogiannakos J, Viazis N, Vasianopoulou P, et al. Long-term administration of rifaximin improves the prognosis of patients with decompensated alcoholic cirrhosis [J]. J Gastroenterol Hepatol,2013,28(3):450-455.

(收稿日期:2021-04-19)

(本文编辑:许华芳)

· 简讯 ·

《诊断学理论与实践》征稿、征订启事

经国家有关部门批准,由上海交通大学医学院附属瑞金医院编辑出版的《诊断学理论与实践》杂志已于 2002 年向国内外公开发行人,2004 年起被评定为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊),并被国家科技部中国科技论文与引文数据库(CSTPC)收入。

本刊的办刊宗旨是:提高读者的诊断理论水平、诊断技能和拓宽诊断循证思路,提高综合分析能力,为疾病的诊断、鉴别诊断、病情观察和预后判断提供依据。

本刊所刊内容包括病史采集、体检方法和有关疾病在放射、超声、核医学、检验、内镜和病理检查中的表现特征和诊断要点等。所设栏目包括述评、专家论坛、论著、研究报告、病例分析、经验介绍、技术方法、综述和讲座等。在反映临床诊断的基础理论、基本方法和基本技能的同时,充分反映现

代诊断学的新理论、新知识、新方法和新技术。

本刊为双月刊,大 16 开,88 页,采用全铜版纸,每期定价 18 元,全年 108 元。国内统一连续出版物号:CN 31-1876/R,国际标准连续出版物号:ISSN 1671-2870,邮发代号:4-687。

欢迎各位读者向当地邮政局或直接向《诊断学理论与实践》杂志编辑部订阅!

本刊编辑部地址:上海市瑞金二路 197 号瑞金医院科教大厦 14F,邮政编码:200025

电话:021-64370045-611425,021-64374749

传真:021-64374749

E-mail:diagnrj@163.com

(本刊编辑部)