

肝硬化食管静脉曲张破裂出血的危险因素

张海平, 林军

张海平, 林军, 武汉大学中南医院消化内科 湖北省武汉市 430071

张海平, 主要从事消化内镜诊治、消化系统肿瘤防治的研究。

作者贡献分布: 课题设计由张海平与林军共同完成; 主要数据收集、整理及文章起草由张海平完成; 文章修改及校审由林军完成。

通讯作者: 林军, 教授, 430071, 湖北省武汉市武昌区东湖路169号, 武汉大学中南医院消化内科。linjun64@126.com

电话: 027-67813352

收稿日期: 2014-08-21 修回日期: 2014-09-23

接受日期: 2014-09-30 在线出版日期: 2014-11-18

Risk factors for esophageal variceal bleeding in patients with liver cirrhosis

Hai-Ping Zhang, Jun Lin

Hai-Ping Zhang, Jun Lin, Department of Gastroenterology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei Province, China

Correspondence to: Jun Lin, Professor, Department of Gastroenterology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, 169 Donghu Road, Wuchang District, Wuhan 430071, Hubei Province, China. linjun64@126.com

Received: 2014-08-21 Revised: 2014-09-23

Accepted: 2014-09-30 Published online: 2014-11-18

Abstract

AIM: To investigate risk factors for esophageal variceal bleeding (EVB) in patients with liver cirrhosis.

METHODS: Clinical data for 178 esophageal varices patients with liver cirrhosis were analyzed retrospectively. The patients were divided into either an EVB group ($n = 118$) or a non-EVB group ($n = 60$). Twenty-four potential factors were analyzed by t -test, chi-square test and multivariate Logistic regression analysis to identify the risk factors for EVB.

RESULTS: Red blood cell (RBC) count, hemoglobin (Hb), albumin (ALB), prothrombin time activity (PTA), Child-Pugh class B and C hepatic function, history of EVB, portal vein width, splenic vein width, splenic thickness, and red-color sign demonstrated statistically significant differences between the EVB group and the non-EVB group. Multivariate Logistic regression

analysis showed and Hb ($OR = 0.204$, $P = 0.001$) and ALB ($OR = 0.126$, $P = 0.000$) were correlated negatively with EVB, while history of EVB ($OR = 3.622$, $P = 0.01$), portal vein width ($OR = 2.619$, $P = 0.032$) and red-color sign ($OR = 4.647$, $P = 0.001$) were correlated positively with EVB.

CONCLUSION: Anemia, hypoalbuminemia, history of EVB, extended portal vein width, and positive red-color sign are independent risk factors for EVB.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver cirrhosis; Esophageal variceal bleeding; Risk factors

Zhang HP, Lin J. Risk factors for esophageal variceal bleeding in patients with liver cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(32): 4991-4995 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4991.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i32.4991>

摘要

目的: 探讨肝硬化食管静脉曲张破裂出血(esophageal varices bleeding, EVB)的危险因素。

方法: 回顾性分析178例肝硬化食管静脉曲张患者的临床资料, 其中出血组118例, 未出血组60例; 分别统计2组24个指标, 通过 t 检验、 χ^2 检验和多因素非条件Logistic回归分析得出肝硬化EVB的危险因素。

结果: 出血组与未出血组之间红细胞计数、血红蛋白、血清白蛋白、凝血酶原活动度、肝功能Child B级、肝功能Child C级、既往EVB史、门静脉内径、脾静脉内径、脾脏厚度、红色征差异有统计学意义。多因素非条件Logistic回归分析结果提示血红蛋白($OR = 0.204$, $P = 0.001$)、血清白蛋白($OR = 0.126$, $P = 0.000$)与EVB风险呈负相关, 既往EVB史($OR = 3.622$, $P = 0.01$)、门静脉内径($OR = 2.619$, $P = 0.032$)、红色征($OR = 4.647$, $P = 0.001$)与EVB风险呈正相关。

■背景资料

肝硬化食管静脉曲张破裂出血(esophageal varices bleeding, EVB)发病突然、出血量大、止血难度大、病死率高, 是临床上常见的危急重症。正确认识EVB的危险因素至关重要, 但国内外大量研究对于肝硬化EVB的危险因素尚无统一结论。

■同行评议者

孙星, 副教授, 副主任医师, 上海交通大学附属第一人民医院普外科

■研究前沿

分析血常规检查、肝功能状况、门静脉内径、脾静脉内径、脾脏厚度和内镜下曲张静脉的表现与肝硬化EVB的相关性是目前肝硬化EVB危险因素的研究重点。正确认识上述指标与肝硬化EVB风险的确切关系是临床上亟待研究的问题。

结论: 贫血、低蛋白血症、既往EVB史、门静脉内径增宽、红色征阳性是EVB的独立危险因素。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝硬化; 食管静脉曲张破裂出血; 危险因素

核心提示: 本文分析了24个肝硬化食管静脉曲张破裂出血(esophageal varices bleeding, EVB)的指标, 多因素非条件Logistic回归分析结果提示贫血、低蛋白血症、既往EVB史、门静脉内径增宽、红色征阳性是EVB的独立危险因素, 临床医师需高度重视, 及时采取相应的治疗措施, 避免致死性EVB的发生。

张海平, 林军. 肝硬化食管静脉曲张破裂出血的危险因素. 世界华人消化杂志 2014; 22(32): 4991-4995 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4991.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i32.4991>

0 引言

食管静脉曲张是肝硬化失代偿期的常见并发症, 常可并发出血加重病情或直接导致死亡。肝硬化食管静脉曲张破裂出血(esophageal varices bleeding, EVB)具有发病突然、出血量大、止血难度大、病死率高等特点^[1], 首次出血1 wk内的死亡率为25%-50%^[2]。因此及早识别肝硬化EVB的危险因素, 对于降低患者出血率和死亡率意义重大。我们收集2012-05/2014-05在武汉大学中南医院消化内科住院的178例肝硬化食管静脉曲张患者的临床资料做回顾性分析, 探讨肝硬化EVB的危险因素, 为临床正确认识和防治肝硬化EVB提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2012-05/2014-05在武汉大学中南医院消化内科住院的肝硬化合并食管静脉曲张的病例。纳入标准: (1)符合肝硬化诊断标准^[3], 并合并有食管静脉曲张; (2)经内镜检查证实为食管静脉曲张破裂出血。排除标准: (1)入院时合并肝癌或其他恶性肿瘤的患者; (2)内镜检查是消化系溃疡出血或其他原因引起的出血; (3)既往已行内镜下硬化、套扎或组织胶注射治疗的患者; (4)既往行脾切除或贲门周围血管离断术的患者。

1.2 方法 记录可能影响肝硬化食管静脉曲张患者并发出血的临床、实验室、内镜、超声检查指标, 即年龄、性别、病因、腹水征、红细胞

(red blood cell, RBC)、白细胞(white blood cell, WBC)、血小板(platelet, PLT)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、白蛋白(albumin, ALB)、凝血酶原活动度(prothrombin time activity, PTA)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、钠离子(Na^+)、Child-Pugh评分、Child-Pugh分级、既往EVB史、红色征、门静脉内径、脾静脉内径、脾脏厚度。

统计学处理 应用SPSS21统计软件, 将各统计指标输入计算机。首先进行单因素分析, 计量资料采用 t 检验, 以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义; 将上述差异有统计学意义的指标进行多因素非条件Logistic回归分析, 计算相对危险度OR值, 筛选独立危险因素, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较结果 对118例出血组和60例未出血组患者的各项指标进行 t 检验和 χ^2 检验, 结果显示: 年龄、性别、病因、腹水、WBC、PLT、TBIL、PT、 Na^+ 、Child-Pugh评分、Child-Pugh A级共13项指标变量差异无统计学意义; RBC、Hb、ALB、PTA、Child-Pugh B级、Child-Pugh C级、红色征、既往EVB史、门静脉内径、脾静脉内径、脾脏厚度11个指标差异有统计学意义(表1)。

2.2 多因素非条件Logistic回归分析结果 将上述11个差异有统计学意义的指标进行多因素非条件Logistic回归分析。结果显示Hb、ALB与EVB呈负相关, 既往EVB史、门静脉内径、红色征与EVB呈正相关(表2)。OR值分别为0.204、0.126、3.622、2.619、4.647, 说明贫血、低蛋白血症、既往EVB史、门静脉内径增宽、红色征阳性是肝硬化EVB的独立危险因素。

3 讨论

EVB是晚期肝硬化患者的严重并发症。据统计无静脉曲张的肝硬化患者中1年后有5%、3年后有28%发生食管静脉曲张^[4]。EVB年发病率约5%-15%, 且30%-40%患者6 wk内出现早期再发EVB, 超过50%的患者1年内再发EVB^[5]。反复上消化道出血可加重肝功能损害, 本研究提示既往有EVB史的肝硬化患者出血风险更高, 与之前报道相符^[6]。

肝功能Child-Pugh分级和Child-Pugh评分综合血清ALB、TBIL、PT、腹水、肝性脑病5项

表 1 两组临床资料比较结果

一般资料	出血组	未出血组	χ^2 值	P值
性别(男/女)	86/32	43/17	0.029	0.758
年龄(岁)	60.73 ± 15.61	56.91 ± 14.11	1.649	0.101
病因				
乙型肝炎(是/否)	72/46	31/29	1.426	0.232
丙型肝炎(是/否)	13/105	9/51	0.583	0.445
血吸虫肝病(是/否)	15/103	9/54	0.014	0.907
腹水(有/无)	65/53	39/21	1.610	0.205
既往EVB史(有/无)	56/62	13/47	11.146	0.001
红细胞计数($\times 10^{12}/L$)	2.60 ± 0.75	3.32 ± 0.75	-6.037	0.000
白细胞计数($\times 10^9/L$)	6.35 ± 3.89	5.43 ± 4.02	1.470	0.143
血小板计数($\times 10^9/L$)	90.04 ± 53.25	99.97 ± 79.28	-0.991	0.323
血红蛋白(g/L)	75.42 ± 23.39	103.54 ± 26.43	-7.254	0.000
总胆红素($\mu\text{mol/L}$)	34.48 ± 27.79	35.69 ± 21.98	-0.294	0.769
白蛋白(g/L)	28.79 ± 6.83	31.19 ± 7.74	-2.122	0.035
凝血酶原活动度	74.09 ± 23.10	81.60 ± 25.13	-1.989	0.048
凝血酶原时间(s)	15.42 ± 4.50	15.04 ± 5.56	0.503	0.616
血清钠离子(mmol/L)	136.44 ± 6.79	138.14 ± 8.05	-1.477	0.141
Child-Pugh评分	8.31 ± 2.05	7.83 ± 1.95	1.476	0.142
Child-Pugh分级				
A	31	16	0.003	0.955
B	48	34	4.093	0.043
C	39	10	5.352	0.021
门静脉内径(cm)	1.25 ± 0.37	1.12 ± 0.24	2.505	0.013
脾静脉内径(cm)	0.83 ± 0.31	0.71 ± 0.24	2.546	0.012
脾脏厚度(cm)	4.84 ± 1.03	4.41 ± 0.85	2.778	0.006
红色征(有/无)	88/30	20/40	28.355	0.000

EVB: 食管静脉曲张破裂出血。

表 2 肝硬化并发EVB的多因素非条件Logistic回归分析结果

因素	回归系数	标准误	P值	OR值	95%可信区间
血红蛋白	-1.588	0.468	0.001	0.204	0.082-0.511
白蛋白	-2.074	0.460	0.000	0.126	0.051-0.310
既往EVB史	1.287	0.500	0.010	3.622	1.359-9.653
门静脉内径	0.963	0.449	0.032	2.619	1.086-6.317
红色征	1.536	0.446	0.001	4.647	1.939-11.14

指标全面反映肝功能的受损程度。肝脏是合成ALB的唯一场所,能特异性地反映肝功能状况。肝功能下降,凝血因子合成减少,PT延长,PTA下降,血液处于低凝状态增加EVB的风险。单成祥等^[7]的临床荟萃分析发现肝功能评分Child C级、PTA下降、低蛋白血症是EVB的危险因素;Child A级是EVB的保护因素;肝功能Child B级、出现腹水、肝性脑病、高胆红素血症与EVB无显著相关。孔德润等^[8]对57例肝硬化患者

进行前瞻性研究发现,Child-Pugh评分、ALB、TBIL、PT和腹水在出血组与未出血组之间差异无统计学意义。本研究结果提示Child-Pugh B、Child-Pugh C级、PTA和ALB在两组间存在显著差异,其中低蛋白血症是EVB的独立危险因素,说明肝功能越差发生EVB的风险越高。本研究未发现PT、TBIL、腹水、Child-Pugh评分与EVB存在明显相关性。本研究的结果与其他不尽相同的原因可能是研究对象的纳入排除标准

■相关报道

陈素钻等认为白细胞计数增高是肝硬化EVB的危险因素,Chavez-Tapia等证实在肝硬化并发上消化道出血患者中预防性使用抗生素可以降低早期再出血率及死亡率。

■应用要点

本文的研究结果提示门静脉内径增宽是EVB的危险因素,因此在临床上可对肝硬化食管静脉曲张患者例行腹部B超检查,观察门静脉内径宽度评价出血的风险。

不一,本研究排除了合并有肝癌患者,既往行内镜下治疗、脾切除、贲门周围血管离断术亦排除在外。

门脉高压是肝硬化病理生理学的重要特征,是食管静脉曲张形成的基础。当门静脉压力梯度(hepatic venous pressure gradient, HVPG)达10-12 mmHg时可形成食管或胃底静脉曲张,12 mmHg以上极易发生静脉曲张破裂出血。但HVPG测定是一种有创性检查,在临床上的应用受到限制。有报道发现门静脉内径、脾静脉内径和脾脏厚度可间接地反映门静脉压力水平,门静脉内径、脾静脉内径和脾脏厚度与EVB发生率呈正相关^[9,10]。超声检查可以评估门静脉内径、脾静脉内径和脾脏厚度,相比HVPG测定具有无创、快速、经济等特点,在临床应用中具有重要意义。杨少奇等^[10]的研究表明门静脉内径和脾脏厚度在肝硬化食管静脉曲张患者出血组与未出血组之间存在显著差异,进一步Logistic回归分析显示两者均是EVB的危险因素。本研究提示门静脉内径增宽是肝硬化EVB的独立危险因素,与之报道结果相似。红色征本质上是与黏膜下曲张静脉相通的上皮内和上皮下曲张小静脉丛,在持续增高的静脉压力作用下,血管壁变薄增加出血的风险。国内外大量研究^[6,11,12]发现红色征作为EVB的独立危险因素可预测EVB的出血风险。本研究提示红色征阳性的出血风险是红色征阴性的4.647倍,故红色征可作为早期预防性药物治疗、内镜下或外科手术治疗的重要指标。

有研究发现PLT减少、WBC计数增多、贫血是肝硬化EVB的危险因素^[7,11,13]。Sen等^[14]发现当PLT计数 $\leq 90 \times 10^9/L$,在预测丙型肝炎肝硬化EVB的敏感性和特异性可达90%。亦有临床报道PLT在预测EVB方面未发现显著相关性^[6]。WBC升高常提示感染征象,而肝硬化患者常易合并感染。感染时细菌内毒素诱导的内皮素及环氧化酶的物质可以收缩肝内星状细胞,增加肝内血管阻力,使门脉压力进一步升高,易引发早期再出血^[15]。Chavez-Tapia等^[16]的研究结果显示在肝硬化并发上消化道出血患者中预防性使用抗生素可以降低早期再出血率及死亡率。本研究发现贫血是EVB的危险因素,未发现WBC计数、PLT计数在出血组与未出血组之间存在统计学差异。分析其原因可能包括研究对象的纳入排除标准、样本量的大小、统计学方法的差异。

总之,贫血、低蛋白血症、既往EVB史、门

静脉内径增宽、红色征阳性是EVB的危险因素,临床医师需高度重视。应及时采取相应的干预措施,避免致死性EVB。可预防性地应用 β 受体阻滞剂降低门脉压,或内镜下治疗使曲张静脉消失,或外科进行分流和断流术,改善患者预后,延长患者生存时间。

4 参考文献

- Augustin S, González A, Genescà J. Acute esophageal variceal bleeding: Current strategies and new perspectives. *World J Hepatol* 2010; 2: 261-274 [PMID: 21161008 DOI: 10.4254/wjh.v2.i7.261]
- Schepis F, Cammà C, Nefedov D, Magnano A, Palio S, Cinquegrani M, D'amico G, Pasta L, Craxi A, Saitta A, Raimondo G. Which patients with cirrhosis should undergo endoscopic screening for esophageal varices detection? *Hepatology* 2001; 33: 333-338 [PMID: 11172334 DOI: 10.1053/jhep.2001.21410]
- 陆再英, 钟南山. 内科学. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 446-456
- 中华医学会消化内镜学分会食管胃静脉曲张学组. 消化道静脉曲张及出血的内镜诊断和治疗规范试行方案(2009年). *中华消化内镜杂志* 2010; 27: 1-4
- Cat TB, Liu-DeRyke X. Medical management of variceal hemorrhage. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2010; 22: 381-393 [PMID: 20691388 DOI: 10.1016/j.ccell.2010.02.004]
- 许秀华, 向晓星, 周年兰. 肝硬化急性食管静脉曲张破裂出血的危险因素分析. *肝脏* 2014; 19: 24-27
- 单成祥, 杨宁, 杭建飞, 杨广顺. 肝硬化食管静脉曲张破裂出血危险因素的meta分析. *第二军医大学学报* 2007; 28: 888-893
- 孔德润, 许建明, 张磊, 郝加虎, 孙斌. 食管曲张静脉压力是预测肝硬化曲张静脉破裂出血的主要危险因素. *中华消化杂志* 2009; 29: 86-89
- Cherian JV, Deepak N, Ponnusamy RP, Somasundaram A, Jayanthi V. Non-invasive predictors of esophageal varices. *Saudi J Gastroenterol* 2011; 17: 64-68 [PMID: 21196656 DOI: 10.4103/1319-3767.74470]
- 杨少奇, 刘云霞, 闪海明, 杨力. 肝硬化食管静脉曲张破裂出血危险因素分析. *中华消化内镜杂志* 2013; 3: 71-74
- 李大健, 何英, 候凤雪, 李春明, 高善玲. 肝硬化食管静脉曲张破裂出血的相关因素分析. *胃肠病学与肝病学* 2013; 22: 1259-1261
- Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Rinaldi V, De Santis A, Merkel C, Attili AF, Riggio O. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2003; 38: 266-272 [PMID: 12586291 DOI: 10.1016/S0168-8278(02)00420-8]
- 陈素钻, 谢庆玲, 俞晶, 刘朝晖, 郭光华. 肝硬化食管静脉曲张破裂出血危险因素分析. *中国实用医刊* 2014; 41: 54-56
- Sen S, Griffiths WJ. Non-invasive prediction of oesophageal varices in cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 2454-2455 [PMID: 18416480 DOI: 10.3748/wjg.14.2454]
- Wong F, Bernardi M, Balk R, Christman B, Moreau R, Garcia-Tsao G, Patch D, Soriano G, Hoefs J, Navasa M. Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club. *Gut* 2005; 54: 718-725 [PMID: 15831923 DOI: 10.1136/gut.2004.038679]
- Chavez-Tapia NC, Barrientos-Gutierrez T, Tellez-

Avila F, Soares-Weiser K, Mendez-Sanchez N, Gluud C, Uribe M. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastro-

intestinal bleeding - an updated Cochrane review. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 509-518 [PMID: 21707680 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04746.x]

■同行评价
本文具有一定的
临床指导意义和
实用价值。

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益, 本刊对修回稿要求如下。

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函。内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版版权转让给本刊编辑部。

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理。

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码。如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有。编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》、《中国生物学文摘》等国内外相关文摘与检索系统收录。