

胆宁片联合内镜下套扎术治疗非酒精性脂肪肝肝硬化食管静脉曲张的临床观察

徐安芬^{1*}, 夏洪芬¹, 程霖¹, 王忠琼^{2#} (1.西南医科大学附属医院内镜医学部, 四川泸州 646000; 2.西南医科大学附属医院消化内科, 四川泸州 646000)

中图分类号 R575.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)06-0816-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.06.22

摘要 目的:观察胆宁片联合内镜下套扎术治疗非酒精性脂肪肝肝硬化食管静脉曲张的疗效和安全性。方法:选取2015年9月—2016年9月我院收治的非酒精性脂肪肝肝硬化食管静脉曲张患者70例,按简单随机抽样法分为对照组和观察组,各35例。两组患者均接受内镜下套扎术,对照组患者术后以250 μg/h的速度静脉泵注射用生长抑素72 h,并口服泮托拉唑钠肠溶胶囊40 mg, qd;观察组患者术后在对照组治疗的基础上加服胆宁片1 g, tid。两组均连续用药4周。观察两组患者的套扎情况、临床疗效、治疗前后食管静脉曲张分级情况、再出血事件和不良反应发生情况。结果:两组患者均顺利完成套扎术,其套扎次数组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组患者的总有效率为91.43%,显著高于对照组的74.29%,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗前,两组患者的食管静脉曲张分级情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后1、3个月时,两组患者的食管静脉曲张分级情况均显著优于治疗前,且观察组显著优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),但两组治疗后3个月时与治疗后1个月时比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。随访3个月内,观察组患者再出血事件总发生率为14.29%,显著低于对照组的40.00%,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:胆宁片联合内镜下套扎术治疗非酒精性脂肪肝肝硬化食管静脉曲张的疗效显著,可显著减轻患者的静脉曲张程度,降低其再出血事件的发生率,且未增加不良反应的发生。

关键词 胆宁片;内镜下套扎术;非酒精性脂肪肝肝硬化;食管静脉曲张;疗效;安全性

Clinical Observation of Danning Tablets Combined with Endoscopic Ligation in the Treatment of Esophageal Varices in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Cirrhosis

XU Anfen¹, XIA Hongfen¹, CHENG Lin¹, WANG Zhongqiong² (1. Dept. of Endoscopic Medicine, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Sichuan Luzhou 646000, China; 2. Dept. of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Sichuan Luzhou 646000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe clinical efficacy and safety of Danning tablets combined with endoscopic ligation in the treatment of esophageal varices in patients with nonalcoholic fatty liver cirrhosis (NFLC). METHODS: A total of 70 NFLC patients with esophageal varices in our hospital during Sept. 2015-Sept. 2016 were divided into control group and observation group by simple random sampling method, with 35 cases in each group. Both groups received endoscopic ligation. Control group was given Somatostatin for injection with intravenous pump at the speed of 250 μg/h for 72 h after surgery, and Pantoprazole sodium enteric-coated capsules 40 mg, qd. Observation group was additionally given Danning tablets 1 g, tid, on the basis of control group. Both groups were given medicine for consecutive 4 weeks. The situation of ligation and clinical efficacies were observed in 2 groups, and the grading of esophageal varices before and after treatment, the occurrence of re-bleeding events and ADR were observed. RESULTS: The patients of 2 groups completed ligation successfully, there was no statistical significance in the times of ligation between 2 groups ($P>0.05$). Total response rate of observation group was 91.43%, which was significantly higher than 74.29% of control group, with statistical significance ($P<0.05$). Before treatment, there was no statistical significance in the grading of esophageal varices between 2 groups ($P>0.05$). One month and three months after treatment, the grading of esophageal varices in 2 groups were significantly better than before treatment, and observation group was significantly better than control group, with statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance of 2 groups between 3 months after treatment and one month after treatment ($P>0.05$). Total incidence of re-bleeding events in observation group was 14.29% within 3-month follow-up, which was significantly lower than 40.00% of control group, with statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in the total incidence of ADR between 2 groups ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Danning tablets combined with endoscopic ligation show significant therapeutic efficacy for esophageal varices of NFLC, significantly mitigate the degree of esophageal varices and

* 主管护师。研究方向:消化系统疾病护理。电话:0830-2361816。E-mail: xu_anfen@163.com

通信作者:副主任医师,硕士。研究方向:消化系统疾病。电话:0830-3165331。E-mail: yqwzqyk@163.com

reduce the incidence of re-bleeding without increasing the occurrence of ADR.

KEYWORDS Danning tablets; Endoscopic ligation; Nonalcoholic fatty liver cirrhosis; Esophageal varices; Efficacy; Safety

非酒精性脂肪肝是一种以肝细胞发生脂肪变性及脂肪蓄积为主要特征,而患者无过量饮酒史的临床综合征^[1]。随着社会生活水平的提高,肥胖及糖尿病人群数量不断增加,非酒精性脂肪肝已成为我国常见的慢性肝病之一,严重影响人们的健康及生活水平^[2]。该病早期起病隐匿,且随着病程的不断发展,最终可进展为肝硬化,晚期还可出现门静脉高压及肝功能减退等症状^[3]。当门静脉高压进展至失代偿阶段,可出现复杂的门体侧支循环,其中最具有临床意义的门体分流表现即为食管或胃底静脉曲张,若其破裂则可导致患者上消化道大出血,是消化系统疾病中最为常见的重症之一^[4]。食管静脉曲张破裂出血起病急,病情凶险,常可引起肝性脑病、腹腔积液、肝肾综合征等并发症,若不及时治疗,可导致患者出现失血性休克^[5]。目前,临床上对于非酒精性脂肪肝肝硬化引起的食管静脉曲张,多采用药物治疗、内镜治疗、三腔二囊管压迫止血等方式,其中内镜下套扎术因其疗效显著,已成为临床预防和治疗食管静脉曲张的一线方案^[6]。但相关统计研究发现,行内镜治疗后,因结扎不彻底,易增加门静脉压力,患者仍有机会再发生出血^[7]。胆宁片对非酒精性脂肪肝具有一定的疗效,具有抗肝纤维化的功效,同时有助于降低患者门静脉压

力^[8]。为此,本研究观察了胆宁片联合内镜下套扎术治疗非酒精性脂肪肝肝硬化食管静脉曲张的疗效和安全性,旨在为优化临床治疗方案提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:①参照中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组制定的诊断标准^[9],确诊为非酒精性脂肪肝肝硬化;②行胃镜检查确诊为食管静脉曲张;③年龄25~78岁;④可接受随访。

排除标准:①伴有原发性肝癌者;②伴有严重肝肾功能衰竭者;③有门体分流术、内镜下套扎术史者;④妊娠期或哺乳期妇女;⑤有精神疾病者;⑥对试验药物过敏者。

1.2 研究对象

选取2015年9月—2016年9月我院收治的非酒精性脂肪肝肝硬化食管静脉曲张患者70例,采用简单随机抽样法将患者分为对照组和观察组,各35例。两组患者性别、年龄、病程和Child-Pugh分级等一般资料比较,差异均无统计学意义($P < 0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者及其家属均知情同意并签署了知情同意书。

表1 两组患者一般资料比较

Tab 1 Comparison of general information of patients between 2 groups

组别	n	男性/女性,例	年龄($\bar{x} \pm s$),岁	病程($\bar{x} \pm s$),年	Child-Pugh分级,例		
					A级	B级	C级
对照组	35	22/13	47.25 ± 6.81	8.28 ± 4.24	20	13	2
观察组	35	20/15	48.35 ± 6.24	7.61 ± 3.97	18	15	2
$\chi^2/t/Z$		0.238 1	0.670 2	0.934 2	0.930 5		
P		0.625 6	0.482 4	0.250 6	0.549 1		

1.3 治疗方法

入组患者均伴有进行性出血,遂以250 $\mu\text{g/h}$ 的速度静脉泵注射用生长抑素(海南双成药业股份有限公司,批准文号:国药准字H20067476,规格:3 mg),同时常规予以补液、抑酸、输血、止血等对症措施,以维持体内循环稳定。所有患者于术前禁食6~8 h、禁饮4 h,在循环稳定[血压稳定至60~90/90~140 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)]后行内镜下套扎术:采用GIF V70电子胃镜(日本Olympus株式会社)、6连环套扎器(天津医用生物材料研究有限公司)进行套扎,套扎从食管与胃交接处上缘0.5~1.0 cm处开始,呈螺旋式进行;每根曲张静脉套扎1~3个环,每次套扎6~12个环,直至套扎结束后全部曲张静脉均未见活动性出血。术后所有患者均禁食、禁饮24 h;术后1周内流质饮食,1周后方可进食软食,并避免负重及剧烈咳嗽。对照组患者术后以250 $\mu\text{g/h}$ 的速度静脉泵注射用生长抑素72 h抑酸及预防出血,并口服泮托拉唑钠肠溶胶囊(杭州中美华东制药有限公司,批准文号:国药准字H20010032,规格:40 mg)40 mg, qd;观察组患者术后在对照组治疗的基础上加服胆宁片[亚宝药业集团股份有限公司,批准文号:国

药准字Z14020781,规格:基片重约0.25 g(相当于原生药0.66 g)]1 g, tid。两组均连续用药4周。

1.4 观察指标

①记录两组患者的套扎情况,包括套扎完成情况和套扎次数。②观察两组患者的临床疗效。疗效判定标准^[10]——根治:内镜检查未见明显食管曲张静脉;有效:内镜检查示食管曲张静脉明显减少,且变细;无效:内镜检查示曲张静脉无明显减少,或出现食管曲张静脉破裂。总有效率=(根治例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。③采用电子胃镜观察两组患者治疗前及治疗后1、3个月时的食管静脉曲张分级情况。食管静脉曲张分级标准^[11]——轻度:食管曲张静脉呈直线形或略迂曲形,无红色征。中度:食管曲张静脉呈直线形或略迂曲形,有红色征;或食管曲张静脉呈蛇形或迂曲形,无红色征。重度:食管曲张静脉呈蛇形或迂曲形,且伴有红色征;或食管曲张静脉表现为串珠状、结节状,不论是否伴有红色征。④通过胃镜检查,观察两组患者术后3个月内食管静脉曲张复发、食管溃疡、胃底静脉曲张等再出血事件的发生情况。⑤记录两组患者治疗过程中胸痛、吞咽困难、发热等不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0 统计软件对数据进行分析。采用Shapiro-Wilk法进行正态性检验,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验。计数资料和等级资料均以例数或率表示,前者采用 χ^2 检验,后者采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者套扎情况

两组患者均顺利完成套扎,对照组患者套扎(3.41 ± 0.49)次,观察组患者套扎(3.27 ± 0.55)次;两组患者套扎次数比较差异无统计学意义($t = 1.6327, P = 0.1137$)。

2.2 两组患者临床疗效比较

观察组患者的总有效率为91.43%,显著高于对照组的74.29%,差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表2。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

表2 Comparison of clinical efficacies between 2 groups[case(%)]

组别	<i>n</i>	根治	有效	无效	总有效率,%
对照组	35	15(42.86)	11(31.43)	9(25.71)	74.29
观察组	35	20(57.14)	12(34.29)	3(8.57)	91.43
<i>Z</i>					4.135 2
<i>P</i>					0.032 7

2.3 两组患者治疗前后食管静脉曲张分级情况比较

治疗前,两组患者的食管静脉曲张分级情况比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后1、3个月时,两组患者的静脉曲张分级情况均显著优于同组治疗前,且观察组显著优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);但两组患者治疗后3个月时与治疗前1个月时比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表3。

表3 Comparison of the grading of esophageal varices between 2 groups before and after treatment [case(%)]

组别	<i>n</i>	治疗前			治疗后1个月时			治疗后3个月时		
		轻度	中度	重度	轻度	中度	重度	轻度	中度	重度
对照组	35	0(0)	23(65.71)	12(34.29)	9(25.71)*	19(54.29)*	7(20.00)*	10(28.57)*	19(54.29)*	6(17.14)*
观察组	35	0(0)	21(60.00)	14(40.00)	16(45.71)*	15(42.86)*	4(11.43)*	18(51.43)*	15(42.86)*	2(5.71)*
<i>Z</i>			0.726 3			3.542 7				3.542 9
<i>P</i>			0.641 3			0.039 1				0.034 2

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$

Note:vs. before treatment,* $P < 0.05$

2.4 两组患者再出血事件发生情况比较

随访3个月内,观察组患者再出血事件的总发生率为14.29%,显著低于对照组的40.00%,差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表4。

表4 两组患者再出血事件发生情况比较[例(%)]

表4 Comparison of the occurrence of re-bleeding between 2 groups [case(%)]

组别	<i>n</i>	食管静脉曲张复发	食管溃疡	胃底静脉曲张	总发生情况
对照组	35	6(17.14)	4(11.43)	4(11.43)	14(40.00)
观察组	35	2(5.71)	2(5.71)	1(2.86)	5(14.29)
χ^2					3.246 3
<i>P</i>					0.003 1

2.5 不良反应

观察组患者不良反应总发生率为17.14%,虽高于对照组患者的8.57%,但差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表5。

表5 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

表5 Comparison of the occurrence of ADR between 2 groups [case(%)]

组别	<i>n</i>	胸痛	吞咽困难	发热	总发生情况
对照组	35	1(2.86)	1(2.86)	1(2.86)	3(8.57)
观察组	35	3(8.57)	2(5.71)	1(2.86)	6(17.14)
χ^2					1.296 3
<i>P</i>					0.254 9

3 讨论

肝硬化是各种慢性肝病发展的终末阶段,病理改变以肝脏纤维化及再生结节的形成为主,其可对肝静脉及

肝窦造成压迫,进而使门静脉压力增高;而门静脉血流量的增加是造成及加重门静脉高压的重要因素,与多种血管活性因子平衡失调及肝功能减退密切相关^[12-13]。统计研究发现,食管或胃底静脉曲张在代偿阶段肝硬化中的发生率约为30%,而在失代偿阶段肝硬化中的发生率约为60%^[14]。非酒精性脂肪肝进展到晚期,患者可出现肝硬化,严重者可伴有食管或胃底静脉曲张,为临床常见的危重急症之一^[4]。目前,临床治疗食管或胃底静脉曲张破裂出血的主要目标是提高患者的存活率,且肝硬化急性食管或胃底静脉曲张的治疗不应仅为控制出血,同时还应包括防治早期再出血^[15-16]。因此,如何有效降低肝硬化患者门静脉压力、降低其出血风险,具有重要的临床意义。

临床治疗食管静脉曲张的主要手段如下:(1)生长抑素通过作用于血管平滑肌,降低内脏循环血量,控制食管曲张静脉急性出血^[17];(2)外科手术治疗食管静脉曲张的争议较大,且并发症较多,故其临床应用受限^[18];(3)内镜直视下行套扎术治疗食管静脉曲张具有较好的预防破裂出血的效果,且操作简单、创伤小、止血效果显著、并发症少,患者更易于接受^[19-20]。有学者认为,采用内镜下套扎术治疗食管静脉曲张的同时联合药物治疗,可进一步提高治疗效果,降低复发率^[6,21]。胆宁片由大黄、虎杖、陈皮、郁金等药材组成,具有疏肝利胆、清热通下之功效,可用于非酒精性脂肪肝肝硬化的临床治疗,具有抗肝纤维化、降低门静脉压力等作用^[8,22],

故本研究在内镜下套扎术的基础上加用胆宁片,对其治疗非酒精性脂肪肝肝硬化食管静脉曲张的疗效及安全性进行考察。

本研究结果显示,观察组患者的总有效率显著高于对照组,静脉曲张分级显著优于对照组,再出血事件总发生率显著低于对照组,差异均有统计学意义。这说明,胆宁片联合内镜下套扎术治疗非酒精性脂肪肝肝硬化食管静脉曲张的疗效更显著,再出血风险更低。笔者认为药物与手术相结合的治疗方式的机制可能为通过抗纤维化及降低门静脉压力等作用来降低患者再出血的风险,从而有助于改善患者预后、提高其生存质量。此外,观察组患者不良反应总发生率与对照组比较,差异无统计学意义,表明在内镜下套扎术的基础上加用胆宁片并未增加不良反应的发生,安全性较高。

综上所述,胆宁片联合内镜下套扎术治疗非酒精性脂肪肝肝硬化食管静脉曲张的疗效显著,可显著减轻患者的静脉曲张程度,降低其再出血事件发生的风险,且未增加不良反应的发生。由于本研究纳入的样本量较小、随访时间有限,故此结论仍有待于大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

[1] 劳雪莲. 非酒精性脂肪肝发病机制及其治疗[J]. 医药卫生:全文版, 2016, 3(11): 201.

[2] 娜日苏, 包纳日斯. 非酒精性脂肪肝的发病机制与流行病学研究进展[J]. 中国医药指南, 2016, 14(3): 39-40.

[3] 王婷婷, 庄丽维, 韩继武, 等. 非酒精性脂肪性肝病的研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(8): 1570-1572.

[4] KIM HY, JIN EH, KIM W, et al. The role of spleen stiffness in determining the severity and bleeding risk of esophageal varices in cirrhotic patients[J]. *Medicine: Baltimore*, 2015. DOI: 10.1097/MD.0000000000001031.

[5] 戴光荣, 谭玉娥, 刘文娜, 等. Logistic回归分析食管静脉曲张破裂出血的危险因素[J]. 实用肝脏病杂志, 2015, 18(4): 387-390.

[6] 张东伟, 许树长, 王志荣, 等. 不同方法治疗肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血的临床疗效分析[J]. 国际消化病杂志, 2016, 36(5): 303-306.

[7] GULZAR GM, MOHAMMAD S, ALAI MS, et al. Role of hepatic venous pressure gradient (HVPG) as a predictor of response to endoscopic variceal ligation (EVL) in patients of cirrhosis with esophageal varices[J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2015, 5(Suppl 2): S42-S43.

[8] 季光, 范建高, 陈建杰, 等. 胆宁片治疗非酒精性脂肪性肝病的多中心随机对照临床研究[J]. 中西医结合学报, 2008, 6(2): 128-133.

[9] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学会. 非酒精性脂肪性肝病诊断标准[J]. 中华肝脏病杂志, 2003, 11(2): 71.

[10] 张锦, 乔丽珊, 戴光荣. 食管静脉曲张及出血的内镜诊治现状[J]. 疑难病杂志, 2015, 14(3): 326-329.

[11] 食管胃静脉曲张分级(型)[J/CD]. 临床普外科电子杂志, 2016, 4(1): 24.

[12] ZHAO H, CHENG J, XU Y, et al. Emergency treatment of esophageal varix incarceration in the endoscope and ligation device during endoscopic variceal rubber band ligation[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(11): 4534-4537.

[13] WU CK, LIANG CM, HSU CN, et al. The role of adjuvant acid suppression on the outcomes of bleeding esophageal varices after endoscopic variceal ligation[J]. *PLoS One*, 2017. DOI: 10.1371/journal.pone.0169884.

[14] 耿波, 罗诗樵. 肝硬化门静脉高压症食管胃底静脉曲张的治疗进展[J]. 现代医药卫生, 2016, 32(14): 2166-2169.

[15] 王万鹏, 冯静, 许蕾, 等. 肝炎肝硬化患者并发食管胃底静脉曲张破裂出血的预测指标研究[J]. 中国全科医学, 2015, 18(22): 2676-2679.

[16] 张莉, 朱宏. 食管胃底静脉曲张破裂出血患者短期预后的危险与保护因素分析[J]. 西部医学, 2015, 27(7): 996-998.

[17] 易省阳, 邹娇玲, 王翔, 等. 不同剂量生长抑素治疗肝硬化合并食管胃底静脉曲张破裂出血的临床效果研究[J]. 中国全科医学, 2017, 20(19): 2363-2368.

[18] 王其, 刘飞龙, 张志伟, 等. 改良联合断流术治疗食管胃底曲张静脉破裂出血[J]. 中华普通外科杂志, 2015, 30(2): 104-107.

[19] TRIANTOS C, KALAFATELI M. Endoscopic treatment of esophageal varices in patients with liver cirrhosis[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(36): 13015-13026.

[20] BINTINTAN A, CHIRA RI, BINTINTAN VV, et al. Value of hepatic elastography and Doppler indexes for predictions of esophageal varices in liver cirrhosis.[J]. *Med Ultrason*, 2015, 17(1): 5-11.

[21] 朱长红, 吴建新. 内镜下套扎术与药物预防食管静脉曲张破裂再出血效果比较的Meta分析[J]. 中华消化内镜杂志, 2009, 26(3): 128-133.

[22] 高鹰, 周颖. 胆宁片联合多烯磷脂酰胆碱胶囊治疗非酒精性脂肪肝的疗效观察[J]. 现代药物与临床, 2017, 32(3): 464-467.

(收稿日期:2017-05-23 修回日期:2018-01-22)

(编辑:张元媛)