

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.02.007

基于倾向性评分匹配法评估卡维地洛对肝硬化腹腔积液伴食管胃底静脉曲张出血患者生存状况的影响*

陈肖,郑晓媛,陈佳,何瑶,陈杨,余志杰,刘颖[△]

(重庆市第四人民医院,重庆 400014)

摘要:目的 探讨卡维地洛对肝硬化腹腔积液伴食管胃底静脉曲张出血患者生存状况的影响。方法 选取医院2015年1月1日至2018年8月31日收治的肝硬化腹腔积液伴食管胃底静脉曲张出血患者393例,根据是否接受卡维地洛预防静脉曲张再出血分为卡维地洛组(128例)和对照0组(265例),采用倾向性评分匹配法以与卡维地洛组1:1配对在对照0组中构建对照1组。结果 与对照1组比较,卡维地洛组患者的再出血总发生率、1年再出血发生率、全因死亡率均显著降低($P < 0.05$),1年生存率、累计生存率均显著升高($P < 0.05$, $P < 0.01$);卡维地洛可显著降低肝硬化腹腔积液伴食管胃底静脉曲张出血患者的死亡风险[$HR = 0.49$, 95% $CI(0.35, 0.69)$, $P = 0.001$]。结论 卡维地洛可降低肝硬化腹腔积液伴食管胃底静脉曲张出血患者的再出血发生率、全因死亡率,提高生存率,延长生存时间。

关键词:卡维地洛;肝硬化;腹腔积液;食管胃底静脉曲张出血;倾向性评分匹配;再出血发生率;全因死亡率;生存率

中图分类号:R969.4;R972

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)02-0024-04

Effect of Carvedilol on the Survival Status of Patients with Cirrhotic Ascites and Esophagogastric Variceal Bleeding Based on Propensity Score Matching Method

CHEN Xiao, ZHENG Xiaoyuan, CHEN Jia, HE Yao, CHEN Yang, YU Zhijie, LIU Ying

(The Fourth People's Hospital of Chongqing, Chongqing, China 400014)

Abstract: Objective To investigate the effect of carvedilol on the survival status of patients with cirrhotic ascites and esophagogastric variceal bleeding (EGVB). **Methods** A total of 393 patients with cirrhotic ascites and EGVB admitted to the Department of Gastroenterology of the Fourth People's Hospital of Chongqing from January 1st, 2015 to August 31st, 2018 were selected and divided into the carvedilol group (128 cases) and the control 0 group (265 cases) according to whether they received carvedilol for the prevention of variceal rebleeding. The propensity score matching method was used to establish the control 1 group in the control 0 group by matching the carvedilol group with 1:1. **Results** The total incidence of rebleeding, incidence of 1-year rebleeding and all-cause mortality in the carvedilol group were significantly lower than those in the control 1 group ($P < 0.05$), while the 1-year survival rate and cumulative survival rate in the carvedilol group were significantly higher than those in the control 1 group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Carvedilol could significantly reduce the risk of death in patients with cirrhotic ascites and

*基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目[2018MSXM147]。

第一作者:陈肖,女,大学本科,副主任药师,研究方向为临床药学和医院药学,(电子信箱)136143931@qq.com。

[△]通信作者:刘颖,女,大学本科,副主任药师,研究方向为临床药学和医院药事管理,(电子信箱)297301966@qq.com。

- 知调查[J]. 医学与社会,2016,29(8):66-67.
- [2] 全国人民代表大会常务委员会. 中华人民共和国药品管理法(2019年修订)[EB/OL]. (2019-10-22)[2020-10-19]. <http://www.npc.gov.cn/npc/c30834/201908/26a6b28dd83546d79d17f90c62e59461.shtml>.
- [3] 中华人民共和国主席令第三十号. 中华人民共和国疫苗管理法[EB/OL]. (2019-06-29)[2020-07-16]. <http://www.npc.gov.cn/npc/c30834/201907/11447c85e05840b9b12c62b5b645fe9d.shtml>.
- [4] 张燕,冯燕,谢燕萍. 无源性包式冰箱在冷藏药品病区配送中的作用观察[J]. 实用医技杂志,2019,26(3):381-382.
- [5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020:凡例XII.
- [6] 谢琴,邹文,钟琪. 运用5S管理法加强门诊西药房冷链药品的管理探索[J]. 教育教学研究与卫生事业管理,2017,4(19):367-368.
- [7] 曲德斌,王媛媛. 冷藏药品运输过程中的质量监管研究[J]. 中国医药指南,2013,11(8):373-374.
- [8] 蔡剑梅. 浅谈药品经营质量管理中的冷链验证[J]. 北方药学,2016,13(1):150.
- [9] 李婷. 新版GSP助力药品冷链物流行业发展[J]. 首都食品与医药,2017(9):31.
- [10] 郭亚可,李桂华,李晓娟,等. “五常法”在药房冷链管理中的应用[J]. 中国药事,2018,32(9):1297-1300.
- [11] 沈烽,张健,吴颖坤,等. 我院药品冷链监控平台的建立与应用[J]. 中国药房,2017,28(1):91-94.
- [12] 茅蕾蕾,朱华,陆康生,等. 失效模式与效应分析用于医院冷藏药品风险管理效果分析[J]. 中国药业,2019,28(22):82-84.
- [13] 李根,陈文文,梁华,等. 药品零加成形势下药师服务转型的调研与分析[J]. 中国药业,2019,28(13):95-98.

(收稿日期:2021-03-17;修回日期:2021-08-18)

EGVB [$HR = 0.49, 95\% CI (0.35, 0.69), P = 0.001$]. **Conclusion** Carvedilol can reduce the incidence of rebleeding and all-cause mortality, improve the survival rate and prolong the survival time in patients with cirrhotic ascites and EGVB.

Key words: carvedilol; cirrhosis; ascites; esophagogastric variceal bleeding; propensity score matching; rebleeding rate; all-cause mortality; survival rate

肝硬化为常见消化系统慢性疾病,并发症多,且病死率高。门静脉高压为肝硬化腹腔积液、静脉曲张出血等致命性并发症的发病基础。非选择性 β 受体阻滞剂(NSBB)通过阻断 β_1 和 β_2 受体而减少心输出量和内脏血流量,降低门静脉压力,可显著减少静脉曲张首次出血及再出血的风险,从而降低肝硬化患者的病死率^[1]。卡维地洛是具有 α_1 受体拮抗作用的NSBB,与普萘洛尔等传统的NSBB比较,还可通过降低肝内血管阻力而协同发挥降低门静脉压力的作用。近年来,卡维地洛降低门静脉压力的优势已被多个研究证实^[2-3],但在改善肝硬化腹腔积液患者的预后方面一直存在争议。本研究中采用倾向性评分匹配法评估卡维地洛对肝硬化腹腔积液伴食管胃底静脉曲张出血患者生存状况的影响,为临床用药提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合中华医学会肝病学分会《肝硬化诊治指南》^[4]及《肝硬化腹水及相关并发症诊疗指南》^[5]相关标准,并根据患者的病史、临床表现,结合影像学或实验室检查(或)肝组织活检确诊为肝硬化;伴腹腔积液、食管胃底静脉曲张出血。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

排除标准:非肝源性腹腔积液;使用比索洛尔、美托洛尔等其他 β 受体阻滞剂;卡维地洛累计用药时间短于4周;病史资料不完整。

病例选择与分组:选取重庆市第四人民医院消化内科2015年1月1日至2018年8月31日收治的肝硬化腹腔积液伴食管胃底静脉曲张出血患者393例。根据是

否接受卡维地洛预防静脉曲张再出血分为卡维地洛组(128例)及对照0组(265例)。对照0组采用倾向性评分匹配法与卡维地洛组以1:1匹配后,得对照1组(128例)。卡维地洛组与对照0组患者的年龄、腹腔积液分级、血清白蛋白水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),无可比性;卡维地洛组与对照1组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

1.2 方法

卡维地洛组与对照1组患者均予常规治疗。出现食管胃底静脉曲张破裂出血时,给予内镜下食管胃底静脉曲张套扎术(EVL)等措施止血;出血停止后,对照1组予盐酸普萘洛尔片(江苏亚邦爱普森药业有限公司,国药准字H36020537,规格为每片10 mg)口服联合EVL或仅予EVL,卡维地洛组患者予卡维地洛片(齐鲁制药有限公司,国药准字H20000100,规格为每片10 mg)口服联合EVL,作为静脉曲张再出血的二级预防措施。从患者出现食管胃底静脉曲张出血开始随访,随访终点时间为患者死亡或2020年12月31日。

1.3 观察指标

腹腔积液分级^[5]:1级,少量,仅通过影像学检查可发现,移动性浊音阴性,超声下腹腔积液深度小于3 cm;2级,中量,常伴中度腹胀和对称性腹部隆起,移动性浊音阴性或阳性,超声下腹腔积液深度3~10 cm;3级,大量,腹胀明显,移动性浊音阳性,可伴腹部膨隆,超声下腹腔积液深度大于10 cm。

血清学指标:抽取患者空腹静脉血,采用AU5800型全自动生化分析仪(美国Beckman Coulter公司)检测患者的血清白蛋白、血清肌酐、总胆红素水平。

表1 两组患者匹配前后一般资料比较

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between two groups before and after matching

一般资料	匹配前		t/χ^2 值	P值	匹配后		t/χ^2 值	P值
	卡维地洛组($n = 128$)	对照0组($n = 265$)			卡维地洛组($n = 128$)	对照1组($n = 128$)		
年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	54.95 $\pm$ 12.36	57.53 $\pm$ 13.29	1.85	0.03	54.95 $\pm$ 12.36	54.76 $\pm$ 12.05	0.12	0.90
性别(男/女,例)	94/34	201/64	0.27	0.61	94/34	90/38	0.31	0.58
病因								
病毒性肝炎[例(%)]	75(58.59)	154(58.11)			75(58.59)	73(57.03)		
酒精性肝病[例(%)]	36(28.13)	65(24.53)			36(28.13)	34(26.56)		
自身免疫性肝病[例(%)]	3(2.34)	9(3.40)	1.36	0.72	3(2.34)	4(3.13)	0.52	0.92
其他[例(%)]	14(10.94)	37(13.96)			14(10.94)	17(13.28)		
腹腔积液分级(1级/2级/3级,例)	67/47/14	121/87/57	6.53	0.04	67/47/14	64/48/16	0.21	0.90
血清白蛋白($\bar{X} \pm s$,g/L)	30.83 $\pm$ 5.66	32.46 $\pm$ 5.95	-2.59	0.01	30.83 $\pm$ 5.66	31.09 $\pm$ 5.43	-0.37	0.71
血清肌酐($\bar{X} \pm s$, μ mol/L)	71.63 $\pm$ 22.36	76.52 $\pm$ 32.14	-0.76	0.36	71.63 $\pm$ 22.36	74.24 $\pm$ 20.66	-0.97	0.33
总胆红素($\bar{X} \pm s$, μ mol/L)	30.38 $\pm$ 36.68	28.93 $\pm$ 56.23	0.49	0.24	30.38 $\pm$ 36.68	29.21 $\pm$ 40.7	0.26	0.77

疗效判定:比较两组患者治疗后的食管胃底静脉曲张再出血率、全因死亡率。食管胃底静脉曲张再出血率=随访期间组内再次发生食管胃底静脉曲张破裂出血患者例数/组内患者总例数 $\times 100\%$;全因死亡率=随访期间组内总死亡例数/组内患者总例数 $\times 100\%$ 。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计学软件分析。连续型变量以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;分类变量以率(%)表示,行 χ^2 检验;倾向值匹配法卡钳值取 0.02;采用 Kaplan Meier 生存分析评估两组患者的生存状况差异,行 Log-rank 检验;采用 Cox 比例风险回归模型评估各因素对预后的影响,行单因素分析和多因素分析,计算风险比(HR)及其 95% 置信区间(CI)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

两组患者的中位随访时间为 26.42 个月,静脉曲张再出血情况比较见表 2。随访结束时,共 145 例患者死亡,卡维地洛组的全因死亡率显著低于对照 1 组(47.66% 比 65.63%, $P = 0.004$);随访过程中,卡维地洛组患者的 1 年生存率显著高于对照 1 组(78.91% 比 65.63%, $P = 0.029$)。

Kaplan Meier 生存曲线表明,卡维地洛组的死亡风险显著低于对照 1 组(Log rank $P < 0.001$),详见图 1。在单因素分析中,卡维地洛的使用、年龄与死亡率显著相关。多因素分析结果显示,在调整年龄、性别、腹腔积液程度、肝硬化病因、血清白蛋白、血清肌酐、总胆红素后,卡维地洛组与对照 1 组的死亡率仍有显著差异 [$HR = 0.49, 95\%CI(0.35, 0.69), P = 0.001$],详见表 3。

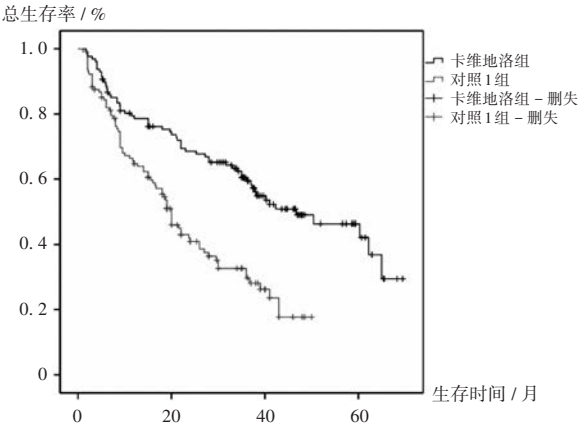


图 1 两组患者生存曲线

Fig.1 Survival curves of patients in the two groups

3 讨论

肝硬化的许多致命性并发症以门静脉高压为发病基础。当门静脉压力梯度(HVPG) ≥ 12 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)时,患者出现静脉曲张破裂出血、腹腔积液的风险明显增加,1 年病死率超过 10%。若 HVPG 进一步升高,出现反复食管胃底静脉曲张出血或难治性腹

表 2 两组患者食管胃底静脉曲张再出血情况比较[例(%), $n = 128$]

Tab.2 Comparison of esophageal variceal rebleeding between the two groups [case (%), $n = 128$]

组别	总再出血	1 年内再出血
卡维地洛组	77(60.16)	41(32.03)
对照 1 组	93(72.66)	57(44.53)
χ^2 值	4.48	4.23
P 值	0.03	0.04

表 3 卡维地洛组与对照 1 组患者生存风险影响因素分析

Tab.3 Influencing factors of survival risk in the carvedilol group and the control 1 group

影响因素		单因素分析		多因素分析	
		HR(95%CI)	P值	HR(95%CI)	P值
年龄		1.02(1.00,1.03)	0.03	1.01(0.98,1.04)	0.06
男性		1.08(0.84,1.52)	0.61	1.08(0.73,1.59)	0.69
病因	病毒性肝炎	0.89(0.50,1.61)	0.78	1.25(0.74,2.09)	0.75
	酒精性肝病	1.15(0.64,1.71)	0.13	1.24(0.46,2.12)	0.23
	自身免疫性肝病	0.54(0.24,1.47)	0.16	0.55(0.26,1.54)	0.46
	其他	1.74(0.87,3.58)	0.09	1.97(0.87,3.83)	0.09
腹腔积液分级	1级	参照		参照	
	2级	1.10(0.56,1.48)	0.73	0.93(0.65,1.33)	0.66
	3级	1.23(0.74,1.74)	0.41	1.26(0.87,1.84)	0.22
血清白蛋白		0.97(0.95,1.01)	0.067	1.01(0.97,1.04)	0.63
血清肌酐		1.01(0.98,1.03)	0.89	1.00(0.99,1.01)	0.60
总胆红素		0.98(0.95,1.00)	0.063	0.98(0.95,1.11)	0.06
卡维地洛		0.57(0.44,0.83)	0.001	0.49(0.35,0.69)	0.001

腔积液时,无肝移植条件下,1 年病死率可超过 60%^[6-7]。因此,静脉曲张出血的肝硬化患者通常予 NSBB 治疗,以降低 HVPG,从而降低静脉曲张再出血发生率。有研究表明,NSBB 可通过降低门静脉压力减少腹腔积液、降低肝肾综合征的发病风险^[8]。MOOKER-JEE 等^[9]研究发现,NSBB 还可降低肠道通透性,降低细菌移位,从而降低自发性细菌性腹膜炎发生风险。

与传统的 NSBB 不同,除非选择性拮抗 β_1 和 β_2 受体外,卡维地洛还可作用于肾上腺素 α_1 受体,促进一氧化氮(NO)释放,从而实现温和的扩血管效应。因其独特的药理学作用,理论上卡维地洛降 HVPG 的效力优于普萘洛尔或纳多洛尔等传统的 NSBB。SINAGRA 等^[10]研究证实,卡维地洛在降低 HVPG 和应答率方面均优于普萘洛尔,且不良反应未明显增加。进一步研究表明,部分对普萘洛尔治疗无应答的患者服用卡维地洛可产生应答。

卡维地洛及其他 NSBB 治疗肝硬化腹腔积液的安全性一直存在争议。SERSTÉ 等^[11]的研究提示,NSBB 对伴腹腔积液肝硬化患者的血流动力学可能产生不利影响,会导致其生存率降低。此外,NSBB 治疗可能增加循

环功能障碍风险^[11-12],其机制可能与该类药物抑制交感神经过度激活的心脏功能、降低心输出量,使肾脏血流灌注低于临界值,导致肾灌注不足,加重器官功能的损害有关^[13]。1项纳入3项随机对照试验(RCT)和8项观察性研究的系统性分析结果认为,NSBB治疗不会增加肝硬化腹腔积液患者乃至难治性腹腔积液患者的死亡率^[14]。近期,英国胃肠病学学会联合英国肝脏研究协会发布肝硬化腹腔积液管理指南,明确指出不应将难治性腹腔积液列为NSBB的禁忌证^[15]。

目前,RCT采用随机、对照、盲法的原则平衡了试验组和对照组的混杂因素,被认为是临床研究中的“金标准”,证据等级最高。但其基于理想条件对特定人群进行干预,所得结果并不能很好地外推到真实世界,且在失代偿期肝硬化患者中采取随机对照研究也面临着许多困难。倾向性评分匹配法是运用倾向性评分值综合除研究因素外的其他协变量,可最大限度地消除组间差异,减少偏倚^[16]。

本研究中采用PSM方法,减少了混杂因素对卡维地洛组和对照1组生存结局的潜在影响,结果可体现在真实世界中。结果表明,卡维地洛用于肝硬化腹腔积液伴食管胃底静脉曲张出血,可显著降低患者的1年再出血率、总再出血率及全因死亡率,降低死亡风险。在调整年龄、性别、病因、腹腔积液严重程度、血清白蛋白、血清肌酐及总胆红素后,卡维地洛的优势仍然明显,可显著降低伴食管胃底静脉曲张出血肝硬化腹腔积液患者的死亡风险,证明卡维地洛是肝相关死亡的独立保护因素。该研究结果与SINHA等^[17]的研究结果基本一致。但卡维地洛的潜在作用机制尚不清楚,可能与降低HVPG对腹腹腔积液相关并发症、细菌移位、抗炎和抗纤维化的长期影响相关^[18]。

综上所述,卡维地洛能降低肝硬化腹腔积液伴食管胃底静脉曲张出血患者的静脉曲张再出血率,提高生存率,延长生存时间。

参考文献

- [1] JACHS M, REIBERGER T. Prevention of Variceal Bleeding and Rebleeding by Nonselective Beta - Blockers: A Tailored Approach[J]. Clin Liver Dis, 2021, 25(2): 311 - 326.
- [2] LO GH, CHEN WC, WANG HM, et al. Randomized, controlled trial of carvedilol versus nadolol plus isosorbide mononitrate for the prevention of variceal rebleeding[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2012, 27(11): 1681 - 1687.
- [3] 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.
- [4] 中华医学会肝病学分会. 肝硬化诊治指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(11): 2408 - 2425.
- [5] 中华医学会肝病学分会. 肝硬化腹水及相关并发症诊疗指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(10): 1847 - 1863.
- [6] QI X, AN W, LIU F, et al. Virtual Hepatic Venous Pressure Gradient with CT Angiography (CHESS 1601): A Prospective Multicenter Study for the Noninvasive Diagnosis of Portal Hypertension[J]. Radiology, 2019, 290(2): 370 - 377.
- [7] LIU FQ, NING Z, LIU Y, et al. Development and validation of a radiomics signature for clinically significant portal hypertension in cirrhosis (CHESS1701): a prospective multicenter study[J]. EBioMedicine, 2018, 36: 151 - 158.
- [8] HERNANDEZ - GEA V, ARACIL C, COLOMO A, et al. Development of ascites in compensated cirrhosis with severe portal hypertension treated with beta - blockers[J]. Am J Gastroenterol, 2012, 107(3): 418 - 427.
- [9] MOOKERJEE RP, PAVESI M, THOMSEN KL, et al. Treatment with non - selective beta blockers is associated with reduced severity of systemic inflammation and improved survival of patients with acute - on - chronic liver failure[J]. J Hepatol, 2016, 64(3): 574 - 582.
- [10] SINAGRA E, PERRICONE G, D'AMICO M, et al. Systematic review with meta - analysis: the haemodynamic effects of carvedilol compared with propranolol for portal hypertension in cirrhosis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2014, 39(6): 557 - 568.
- [11] 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.
- [12] SERSTE T, FRANCOZ C, DURAND F, et al. Beta - blockers cause paracentesis - induced circulatory dysfunction in patients with cirrhosis and refractory ascites: a cross - over study[J]. J Hepatol, 2011, 55(4): 794 - 799.
- [13] TÉLLEZ L, IBÁEZ - SAMANIEGO L, VILLAR CPD, et al. Non - selective beta - blockers impair global circulatory homeostasis and renal function in cirrhotic patients with refractory ascites[J]. Journal of Hepatology, 2020, 73(6): 1404 - 1414.
- [14] CHIRAPONGSATHORN S, VALENTIN N, ALAHDAB F, et al. Nonselective β - Blockers and Survival in Patients With Cirrhosis and Ascites: A Systematic Review and Meta - analysis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2016, 14(8): 1096 - 1104.
- [15] AITHAL GP, PALANIYAPPAN N, CHINA L, et al. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis[J]. Gut, 2020, 70(1): 9 - 29.
- [16] WAN F. Matched or unmatched analyses with propensity - score - matched data? [J]. Stat Med, 2019, 38(2): 289 - 300.
- [17] SINHA R, LOCKMAN KA, MALLAWAARACHCHI N, et al. Carvedilol use is associated with improved survival in patients with liver cirrhosis and ascites[J]. J Hepatol, 2017, 67(1): 40 - 46.
- [18] ARAÚJO JÚNIOR RF, GARCIA VB, CARVALHO LEITÃO RF, et al. Carvedilol improves inflammatory response, oxidative stress and fibrosis in the alcohol - induced liver injury in rats by regulating kupffer cells and hepatic stellate cells[J]. PLoS One, 2016, 11(2): e0148868.

(收稿日期: 2021 - 07 - 19; 修回日期: 2021 - 08 - 05)