

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)16-0093-04  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.16.022



# 聚桂醇联合组织胶治疗肝硬化 F3 型食管静脉曲张破裂出血影响因素分析\*

刘梦诗, 杨维忠, 王先薇, 符 微, 刘正金<sup>△</sup>

(海南医学院第二附属医院, 海南 海口 570311)

**摘要:**目的 探讨聚桂醇联合组织胶治疗肝硬化 F3 型食管静脉曲张破裂出血(EVB)的影响因素。方法 选取医院消化内镜科 2019 年 5 月至 2022 年 5 月收治的行内镜下聚桂醇联合组织胶注射治疗的肝硬化 F3 型 EVB 患者 68 例,根据患者是否发生再出血不良预后事件分为正常组(44 例)和出血组(24 例)。对患者临床资料行单因素分析。取单因素分析结果中有统计学意义的因素进行多因素 Logistic 回归分析,预测再出血事件的独立影响因素。结果 68 例患者中,再出血率为 35.29%。单因素分析结果提示,出血组国际标准化比值(INR)>1.5;门静脉右支直径(RVD)<8.5 mm 的患者占比、终末期肝病模型(MELD)评分、4 因子的纤维化指数(FIB4)及总胆红素(TBIL)水平均显著高于正常组( $P<0.05$ ),凝血酶原活动度(PTA)、血钠水平、血白蛋白水平均显著低于正常组( $P<0.05$ );EVB 出血量、肝功能 Child-Pugh 等级分布,两组间差异有统计学意义( $P<0.05$ )。Logistic 回归分析结果提示,INR>1.5、RVD<8.5 mm、MELD 评分、FIB4 及 PTA 为聚桂醇联合组织胶治疗后再出血发生的独立危险因素( $P<0.05$ ),而血钠水平、血白蛋白水平是预后保护因素( $P<0.05$ )。结论 内镜下聚桂醇联合组织胶治疗肝硬化 F3 型 EVB 再出血不良预后与患者肝功能减弱及凝血功能障碍密切相关,或可通过调节患者的 PTA、血钠水平、血白蛋白水平等预防再出血事件的发生。

**关键词:**聚桂醇;组织胶;肝硬化;F3 型食管静脉曲张;破裂出血;再出血

## Analysis of Influencing Factors of Lauromacrogol Combined with Tissue Glue in the Treatment of Esophageal Variceal Bleeding of F3 Type in Patients with Liver Cirrhosis

LIU Mengshi, YANG Weizhong, WANG Xianwei, FU Wei, LIU Zhengjin

(The Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou, Hainan, China 570311)

**Abstract: Objective** To investigate the influencing factors of lauromacrogol combined with tissue glue in the treatment of esophageal variceal bleeding (EVB) of F3 type in patients with liver cirrhosis. **Methods** A total of 68 patients with liver cirrhosis and EVB of F3 type receiving endoscopic injection treatment of lauromacrogol combined with tissue glue in the Department of Digestive Endoscopy of the hospital from May 2019 to May 2022 were selected and divided into the normal group (44 cases) and the bleeding group (24 cases) according to whether the adverse prognostic event of rebleeding occurred. A univariate analysis was carried out for the patients' clinical data. The factors with statistical significance in the univariate analysis were collected for the multivariate Logistic regression analysis to predict the independent influencing factors of rebleeding event. **Results** Among the 68 patients, the rebleeding rate was 35.29%. The results of univariate analysis showed that the proportions of patients with the

\*基金项目:海南省卫生健康行业科研项目[21A200126];海南省临床医学中心建设项目[2021818]。

第一作者:刘梦诗,女,硕士研究生,主治医师,研究方向为内镜下治疗消化道肿瘤,(电子信箱)quanyanshi@126.com。

<sup>△</sup>通信作者:刘正金,女,大学本科,副主任医师,研究方向为肝硬化门静脉高压治疗、人工肝治疗,(电子信箱)286410717@qq.com。

- [7] 王乐纯. 广枣-肉豆蔻药对主要活性成分治疗心肌缺血的网络药理学分析[D]. 呼和浩特:内蒙古医科大学,2017.
- [8] 马 可,南星梅,苏姗姗,等. 肉豆蔻挥发油对低氧诱导肺动脉平滑肌细胞增殖的抑制作用及其抗氧化活性[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2018,32(7):535-542.
- [9] 邱新茹,宗堪堪,孙 周,等. 肉豆蔻提取物改善缺血缺氧大鼠脑损伤的作用机制[J]. 医学研究生学报,2022,35(2):125-130.
- [10] 徐季轩,马晓静,陈泓颖,等. 我国主要少数民族医药防治缺血性心脏病研究概述[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,28(17):235-247.
- [11] 邓海英,龚勇祥,李连凤,等. 中药饮片微生物污染现状及典型菌鉴定研究进展[J]. 中草药,2019,50(9):2242-2250.
- [12] 严 丹,袁 星,解达帅,等. 中药饮片灭菌的研究现状与思考[J]. 中草药,2016,47(8):1425-1429.
- [13] 康超超,王学成,伍振峰,等. 基于物理化学及生物评价的中药生药粉灭菌技术研究进展[J]. 中草药,2020,51(2):507-515.
- [14] 孙 昱. 中药灭菌方法探讨[J]. 中国临床药理学杂志,2018,34(19):2380-2382.
- [15] 黄萌萌,马振中,刘聪燕,等. <sup>60</sup>Co- $\gamma$ 辐照前后姜黄 HPLC 指纹图谱和姜黄素含量变化研究[J]. 中草药,2019,50(8):1972-1978.
- [16] 白 洁,迟玉明,金红宇,等.《中药辐照灭菌技术指导原则》解读[J]. 中成药,2017,39(7):1537-1538.
- [17] 徐远芳,彭 玲,李鹏辉,等. 基于谱效分析评价电子束辐照灭菌对山银花药材质量的影响[J]. 核农学报,2022,36(4):745-753.

(收稿日期:2022-12-03;修回日期:2023-04-11)

international normalized ratio (INR) > 1.5 and right portal vein diameter (RVD) < 8.5 mm, the model for end-stage liver disease (MELD) score, fibrosis 4 score (FIB4) and total bilirubin (TbIL) level in the bleeding group were significantly higher than those in the normal group ( $P < 0.05$ ), and the prothrombin time activity (PTA), serum sodium and serum albumin levels in the bleeding group were significantly lower than those in the normal group ( $P < 0.05$ ). EVB amount distribution, Child-Turcotte-Pugh Classification distribution in the two groups were significantly different ( $P < 0.05$ ). The results of Logistic regression analysis showed that INR > 1.5, RVD < 8.5 mm, MELD score, FIB4 and PTA were the independent risk factors for rebleeding after treatment with lauromacrogol combined with tissue glue ( $P < 0.05$ ), while serum sodium and serum albumin levels were the prognostic protective factors ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The poor prognosis of rebleeding in patients with liver cirrhosis and EVB of F3 type treated with endoscopic lauromacrogol combined with tissue glue is closely related to weakened liver function and coagulation dysfunction, we may prevent the occurrence of rebleeding event by regulating patients' PTA, serum sodium and serum albumin levels.

**Key words:** lauromacrogol; tissue glue; liver cirrhosis; esophageal varices of F3 type; bleeding; rebleeding

食管静脉曲张(EV)是临床常见并发症,由肝硬化失代偿引起的门静脉高压导致,同时食管静脉曲张破裂出血(EVB)是肝硬化常见及严重的并发症,发病后病情凶险,病死率较高<sup>[1-2]</sup>。F3型EV为呈串珠结节状或瘤状的曲张静脉,为重度EV表现,EVB风险高。相关统计显示,EVB患者在行有效治疗后再出血事件的发生率仍超过60%,生命安全仍受到严重威胁<sup>[3]</sup>。目前,创伤小、止血快的内镜治疗是EVB治疗的首选方案,其较急诊外科手术治疗有风险更小、预后更佳等优点,临床应用广泛<sup>[4-5]</sup>。本研究中拟对肝硬化F3型EVB患者行内镜下聚桂醇联合组织胶注射治疗,分析再出血事件发生的影响因素,为患者临床预后方案的调整提供参考,以期规避再出血事件的发生。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

**诊断标准:**符合《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)》<sup>[6]</sup>中EVB诊断标准。

**纳入标准:**EV呈串珠状、结节状或瘤状,符合肝硬化F3型EV描述;对本研究拟用药物无禁忌证;EVB首次出血;临床资料完整。本研究经医院医学伦理委员会批准[伦理批件号:2019年(论文)第003号],患者及其家属签署知情同意书。

**排除标准:**妊娠期或哺乳期;严重基础疾病;出血前行手术(分流术、断流术);严重心、肺、肝、肾等主要器官功能不全;治疗前6个月内有重大外伤或手术治病史;依从性差,或无法如期完成治疗;肿瘤或精神疾病。

**病例选择与分组:**选取医院消化内镜科2019年5月至2022年5月收治的行内镜下聚桂醇联合组织胶注射治疗的肝硬化F3型EVB患者68例,根据是否发生再出血不良预后事件分为正常组和出血组。

### 1.2 方法

收集患者的临床资料,包括性别、年龄、体质量指数(BMI)、生活习惯(吸烟、饮酒)、合并基础疾病、肝硬化病因、病程、国际标准化比值(INR)、EVB出血量(<400 mL

为少量,400~1500 mL为中量,>1500 mL为大量),肝功能Child-Pugh分级(5~6分为A级,7~9分为B级,≥10分为C级)、门静脉右支直径(RVD)、终末期肝病模型(MELD)评分、总胆红素(TbIL)水平、凝血酶原活动度(PTA)、血钠水平、血白蛋白水平、4因子的纤维化指数(FIB4), $FIB4 = (\text{年龄} \times \text{天门冬氨酸氨基转移酶水平}) / (\text{血小板计数} \times \sqrt{\text{丙氨酸氨基转移酶水平}})$ 。

患者由同一治疗小组进行内镜下聚桂醇注射液(陕西天宇制药有限公司,国药准字H20080445,规格为每支10 mL:100 mg)联合组织胶(北京康派特医疗器械有限公司,国食药监械(准)字2013第3651753号)注射治疗,并随访6个月,每月1次。以患者死亡、发生再出血或到达随访截止日期为随访终点,记录患者的再出血发生情况,分析其影响因素。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS 21.0统计学软件分析。计量资料符合正态分布时以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 $t$ 检验;计数资料以率(%)表示,行 $\chi^2/Z$ 检验。采用多因素Logistic回归分析预测独立影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

68例患者中,男46例,女22例;年龄25~71岁,平均 $(50.82 \pm 7.31)$ 岁。正常组44例,出血组24例,再出血率为35.29%,其中再出血致死7例,死亡率29.17%(7/24)。

单因素分析结果提示,出血组INR > 1.5患者占比、RVD < 8.5 mm患者占比、MELD评分、FIB4、TbIL水平均显著高于正常组( $P < 0.05$ ),PTA、血钠水平、血白蛋白水平均显著低于正常组( $P < 0.05$ )。EVB出血量分布、肝功能Child-Pugh等级分布,两组间差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。详见表1。

以单因素分析结果中具有统计学意义的因素为自变量、患者是否发生再出血事件为因变量行多因素Logistic回归分析,变量赋值见表2。结果提示,INR > 1.5、RVD < 8.5 mm、MELD评分、FIB4及PTA为聚桂醇联合组织胶治疗后再出血事件发生的独立危险因素( $\beta > 0$ ,

表1 再出血事件发生的单因素分析结果

Tab. 1 Results of univariate analysis of rebleeding event

| 项目                                         | 正常组( <i>n</i> = 44) | 出血组( <i>n</i> = 24) | $\chi^2 / t / Z$ 值 | <i>P</i> 值 |
|--------------------------------------------|---------------------|---------------------|--------------------|------------|
| 性别(男/女,例)                                  | 32/12               | 14/10               | 1.470              | 0.225      |
| 年龄( $\bar{X} \pm s$ ,岁)                    | 50.98 $\pm$ 7.48    | 50.54 $\pm$ 7.16    | 0.235              | 0.815      |
| BMI( $\bar{X} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> ) | 23.52 $\pm$ 3.31    | 24.70 $\pm$ 4.18    | 1.233              | 0.222      |
| 吸烟[例(%)]                                   | 15(34.09)           | 7(29.17)            | 0.172              | 0.678      |
| 饮酒[例(%)]                                   | 23(52.27)           | 9(37.50)            | 1.360              | 0.244      |
| 合并基础疾病                                     | 脑卒中                 | 4(16.67)            | 0.069              | 0.792      |
|                                            | 高血压                 | 7(29.17)            | 0.028              | 0.868      |
|                                            | 糖尿病                 | 11(45.83)           | 0.258              | 0.612      |
|                                            | 高脂血症                | 5(20.83)            | 0.077              | 0.782      |
| 肝硬化病因                                      | 乙型肝炎                | 15(62.50)           |                    |            |
|                                            | 酒精性肝炎               | 4(16.67)            | 0.292              | 0.864      |
|                                            | 其他                  | 5(20.83)            |                    |            |
| 病程( $\bar{X} \pm s$ ,年)                    | 2.32 $\pm$ 1.07     | 2.39 $\pm$ 0.95     | 0.268              | 0.790      |
| INR[例(%)]                                  | >1.5                | 22(91.67)           | 44.839             | <0.001     |
|                                            | ≤1.5                | 40(90.91)           |                    |            |
| 出血量[例(%)]                                  | 少量                  | 2(8.33)             |                    |            |
|                                            | 中量                  | 4(16.67)            | 5.439              | <0.001     |
|                                            | 大量                  | 18(75.00)           |                    |            |
| Child - Pugh分级                             | A级                  | 5(20.83)            |                    |            |
|                                            | B级                  | 8(33.33)            | 3.138              | 0.002      |
|                                            | C级                  | 11(45.83)           |                    |            |
| RVD[例(%)]                                  | <8.5 mm             | 18(75.00)           | 15.873             | <0.001     |
|                                            | ≥8.5 mm             | 6(25.00)            |                    |            |
| MELD评分( $\bar{X} \pm s$ ,分)                | 38.52 $\pm$ 7.07    | 43.21 $\pm$ 7.32    | 2.582              | 0.012      |
| FIB4( $\bar{X} \pm s$ )                    | 2.11 $\pm$ 1.05     | 2.69 $\pm$ 1.17     | 2.091              | 0.040      |
| TBiL( $\bar{X} \pm s$ , μmol/L)            | 236.79 $\pm$ 50.22  | 292.33 $\pm$ 69.85  | 3.785              | <0.001     |
| PTA( $\bar{X} \pm s$ ,%)                   | 64.52 $\pm$ 19.91   | 51.32 $\pm$ 15.65   | 2.806              | 0.007      |
| 血钠( $\bar{X} \pm s$ , mmol/L)              | 133.84 $\pm$ 17.50  | 118.47 $\pm$ 11.83  | 3.845              | <0.001     |
| 血白蛋白( $\bar{X} \pm s$ , g/L)               | 32.56 $\pm$ 5.17    | 28.44 $\pm$ 5.49    | 2.490              | 0.015      |

表2 多因素 Logistic 回归分析变量赋值

Tab. 2 Assignment of variables in multivariate Logistic regression analysis

| 变量             | 赋值                  | 变量     | 赋值  |
|----------------|---------------------|--------|-----|
| 再出血            | 0:无;1:有             | MELD评分 | 实测值 |
| INR            | 0:≤1.5;1:>1.5       | FIB4   | 实测值 |
| 出血量            | 0:少量;1:中量;2:大量      | TBiL   | 实测值 |
| Child - Pugh分级 | 0:A级;1:B级;2:C级      | PTA    | 实测值 |
| RVD            | 0:≥8.5 mm;1:<8.5 mm | 血钠     | 实测值 |
|                |                     | 血白蛋白   | 实测值 |

$P < 0.05$ ),而血钠水平、血白蛋白水平为预后保护因素( $\beta < 0, P < 0.05$ ),详见表3。

3 讨论

突发性 EVB 死亡率为 30% ~ 50%<sup>[7]</sup>。EVB 药物注射治疗中聚桂醇是首选药物,组织胶是治疗胃底静脉曲张的首选药物,且临床证实其疗效良好<sup>[8]</sup>。但应用组织

表3 多因素 Logistic 回归分析结果

Tab. 3 Results of multivariate Logistic regression analysis

| 因素             | $\beta$ | SE    | Wald值 | OR    | 95%CI          | <i>P</i> 值 |
|----------------|---------|-------|-------|-------|----------------|------------|
| INR            | 0.005   | 0.005 | 9.426 | 2.134 | (1.523, 4.862) | 0.002      |
| 出血量            | 0.092   | 0.049 | 3.509 | 1.097 | (0.996, 1.208) | 0.061      |
| Child - Pugh分级 | 0.046   | 0.567 | 0.007 | 1.047 | (0.345, 3.184) | 0.935      |
| RVD            | 0.003   | 0.354 | 8.034 | 3.014 | (1.896, 7.436) | 0.001      |
| MELD评分         | 0.009   | 0.349 | 6.034 | 1.963 | (1.227, 3.693) | 0.003      |
| FIB4           | 0.097   | 0.329 | 6.115 | 2.015 | (1.487, 4.704) | 0.003      |
| TBiL           | 0.329   | 0.154 | 1.367 | 0.632 | (0.352, 1.321) | 0.069      |
| PTA            | 0.004   | 0.289 | 6.854 | 1.889 | (1.188, 3.216) | 0.007      |
| 血钠             | -0.008  | 0.337 | 6.524 | 1.894 | (1.235, 2.688) | 0.006      |
| 血白蛋白           | -0.007  | 0.389 | 5.531 | 2.011 | (1.467, 4.926) | 0.004      |

胶易出现凝胶针内堵塞等情况而产生术中意外和加大不良预后风险,如血管肉芽肿向纤维化转变延迟或血管闭塞延迟,导致组织胶的排出时间相对提前,即可发生再出血<sup>[9]</sup>。聚桂醇是常用的硬化剂,具有良好的静脉曲张改善作用。聚桂醇为两性分子,可在自身亲水基和疏水基的作用下形成分子团,通过损伤血管内皮,促进血栓形成,发挥止血效果<sup>[4]</sup>。有研究表明,通过聚桂醇与组织胶联合互补的方式(“聚桂醇-组织胶-聚桂醇”形式的“三明治夹心法”),能在提升 EVB 临床疗效的同时,降低再出血事件发生概率<sup>[10]</sup>。

本研究结果显示,INR > 1.5、RVD < 8.5 mm、MELD评分、FIB4及PTA均是内镜下聚桂醇联合组织胶注射治疗肝硬化F3型EVB患者再出血的独立危险因素。INR为凝血功能指标,正常人的INR为0.8~1.5,其值的大小与出血事件的发生概率密切相关,故在出血预测模型相关研究中被作为参考指标<sup>[11-12]</sup>。有研究表明,可通过门静脉代偿性扩张致RVD > 8.5 mm的方式降低阻力,促进血液流入肝脏,故认为RVD < 8.5 mm是对应的危害性因素<sup>[13]</sup>。MELD评分是客观性指标,通过相对全面反映肝硬化患者的肝功能指标预测末期肝病临终事件发生<sup>[14]</sup>。FIB4的高低可反映肝纤维化的严重程度及肝硬化的严重性,还可作为再出血事件发生概率的预测指标<sup>[15]</sup>。赵永昌等<sup>[16]</sup>研究术前门静脉CT血管造影预测肝硬化食管胃静脉曲张破裂出血的价值发现,PTA增大是患者发生EVB的危险因素。本研究结论与上述相关研究基本一致。

季峰等<sup>[17]</sup>通过双盲试验发现,升高血钠水平可预防止血成功后再出血事件的发生,结合本研究中再出血患者部分合并低钠血症的情况,分析认为对EVB患者行血钠水平调节可预防再出血发生风险。赵永昌等<sup>[18]</sup>在颈静脉肝内门腔静脉分流术后再出血的相关研究中发现,再出血患者的血白蛋白与血钠水平均显著低于未再出血患者,本研究结果与之基本一致。