

中图分类号: R969.4; R973+.2 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2026)03-0100-04  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2026.03.019



# 卡维地洛联合凝血酶对肝硬化伴急性上消化道出血患者门静脉血流量、脾静脉血流量及凝血功能的影响\*

沈浩, 赵飞, 王帮平<sup>△</sup>

(安徽省宿州市第一人民医院, 安徽 宿州 234000)

**摘要:**目的 探讨卡维地洛联合凝血酶对肝硬化伴急性上消化道出血患者门静脉血流量(PVF)、脾静脉血流量(SVF)及凝血功能的影响。方法 选取医院2022年1月至2025年1月收治的肝硬化伴急性上消化道出血患者100例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各50例。两组患者均予凝血酶治疗,观察组患者加用卡维地洛,两组患者均连续治疗7 d。结果 观察组治疗总有效率为94.00%,显著高于对照组的80.00%( $P < 0.05$ )。观察组患者治疗后第3天的PVF、SVF、部分凝血活酶时间(APTT)均显著低于对照组( $P < 0.05$ ),治疗后第7天的PVF、SVF、APTT、凝血酶时间、凝血酶原时间均显著低于对照组( $P < 0.05$ ),纤维蛋白原、胆碱酯酶水平均显著高于对照组( $P < 0.05$ ),且观察组患者治疗后第7天上述指标均显著优于治疗前( $P < 0.05$ )。观察组与对照组的不良反应发生率相当(12.00%比8.00%, $P > 0.05$ )。结论 卡维地洛联合凝血酶治疗肝硬化伴急性上消化道出血的临床疗效确切,可有效降低患者的PVF和SVF,改善凝血功能,且安全性良好。

**关键词:**卡维地洛;凝血酶;肝硬化;急性上消化道出血;门静脉血流量;脾静脉血流量;凝血功能

## Effect of Carvedilol Combined with Thrombin on Portal Venous Blood Flow, Splenic Venous Blood Flow, and Coagulation Function in Patients with Liver Cirrhosis and Acute Upper Gastrointestinal Bleeding

SHEN Hao, ZHAO Fei, WANG Bangping<sup>△</sup>

(The First People's Hospital of Suzhou, Suzhou, Anhui 234000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the effect of carvedilol combined with thrombin on portal venous flow (PVF), splenic venous flow (SVF), and coagulation function in patients with liver cirrhosis and acute upper gastrointestinal bleeding (UGIB). **Methods** A total of 100 patients with liver cirrhosis and acute UGIB admitted to the hospital from January 2022 to January 2025 were selected and divided into the control group and the observation group by the random number table method, with 50 cases in each group. The patients in the two groups were treated with thrombin, while the patients in the observation group were treated additionally with carvedilol. Both groups were treated continuously for 7 d. **Results** The total effective rate in the observation group was 94.00%, which was significantly higher than 80.00% in the control group ( $P < 0.05$ ). On the third day after treatment, the PVF, SVF, and activated - partial thromboplastin time (APTT) in the observation group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). On the seventh day after treatment, the PVF, SVF, APTT, thrombin time (TT), and prothrombin time (PT) in the observation group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ), while the levels of fibrinogen and cholinesterase in the observation group were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ).

\* 基金项目:安徽省科学技术厅重点研究与开发计划立项项目[202104j07020023]。

第一作者:沈浩,男,硕士研究生,主治医师,研究方向为消化性溃疡的诊治,(电子信箱)docsh123@163.com。

<sup>△</sup>通信作者:王帮平,男,大学本科,副主任医师,研究方向为消化性溃疡的诊治,(电子信箱)270820380@qq.com。

- [13] 余梦婷,刘毅,闫玲玲,等. 共振光散射光谱法测定依地酸钙钠注射液的含量[J]. 中国现代应用药学,2021,38(18):2234-2238.
- [14] 陈达,居斌,赵述强,等. HPLC法考察硫酸奈替米星注射液中依地酸二钠的含量[J]. 药学研究,2018,37(1):23-26.
- [15] 柯跃鸿,骆仁红,孙嘉嘉,等. HPLC法测定氯雷他定糖浆中依地酸二钠的含量[J]. 海峡药学,2022,34(6):54-56.
- [16] 宋娜娜,李响明,周永妍,等. HPLC法测定冠心宁注射液中依地酸二钠的含量[J]. 亚太传统医药,2022,18(1):80-83.
- [17] 顾倩,顾晓风. HPLC法测定盐酸氮卓斯汀滴眼液中依地酸二钠的含量[J]. 广东化工,2021,48(18):189-190.
- [18] WANG G, TOMASELLA FP. Ion-pairing HPLC methods to determine EDTA and DTPA in small molecule and biological pharmaceutical formulations[J]. J Pharm Anal, 2016, 6(3):150-156.
- [19] 姚晶晶,匡钊,丁苏苏. 离子色谱法测定妥布霉素地塞米松滴眼液中依地酸二钠含量[J]. 中国药业,2021,30(24):78-80.

(收稿日期:2025-02-12;修回日期:2025-11-27)

and all the above indexes in the observation group were significantly better on the seventh day after treatment than those before treatment ( $P < 0.05$ ). The incidence of adverse reactions in the observation group and the control group was comparable (12.00% vs. 8.00%,  $P > 0.05$ ). **Conclusion** Carvedilol combined with thrombin has a definite clinical efficacy and good safety in the treatment of liver cirrhosis and acute UGIB, which can effectively reduce PVF and SVF, and improve coagulation function.

**Key words:** carvedilol; thrombin; liver cirrhosis; acute upper gastrointestinal bleeding; portal venous blood flow; splenic venous blood flow; coagulation function

肝硬化及其并发症严重威胁患者健康,其中急性上消化道出血为最凶险的急症,具有死亡率高、再出血风险等特点。有13.63%的肝硬化患者会发生上消化道出血<sup>[1]</sup>。门静脉高压是急性上消化道出血的核心病理学基础,其本质是肝脏内阻力增高与内脏高动力循环共同作用,导致门静脉系统血流量激增、压力攀升<sup>[2]</sup>。脾静脉作为肝门静脉的重要属支,其血流动力学变化是反映肝脏充血状态及门静脉高压严重程度的直接窗口,并与脾肿大、脾功能亢进形成恶性循环<sup>[3]</sup>。同时,肝硬化患者普遍存在凝血功能障碍,肝脏合成功能下降导致纤维蛋白原(Fib)等关键凝血因子匮乏,进一步加剧出血风险及止血难度<sup>[4]</sup>。当前治疗急性出血以内镜和血管活性药物为主。凝血酶作为局部止血药物,能有效促进创面凝血,但对门静脉高压、内脏高动力循环及凝血因子合成障碍的改善作用有限<sup>[5]</sup>。卡维地洛作为非选择性 $\beta$ 受体、 $\alpha_1$ 受体阻滞剂,能有效降低门静脉压力,预防再出血<sup>[6]</sup>,但卡维地洛联合凝血酶治疗肝硬化伴上消化道急性出血的相关研究较少。故本研究中探讨了卡维地洛联合凝血酶治疗肝硬化伴急性上消化道出血患者的临床疗效,以及对患者门静脉血流量(PVF)、脾静脉血流量(SVF)及凝血功能的影响。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

纳入标准:符合肝硬化伴急性上消化道出血诊断标准<sup>[7]</sup>;年龄18~75岁。本研究方案经我院医学伦理委员会批准(审批号:2021055),患者签署知情同意书。

排除标准:非静脉曲张性出血;合并肝癌、肝性脑病Ⅲ期/Ⅳ期、肝肾综合征;严重心肺疾病;对本研究中所用药物过敏。

病例选择与分组:采用非劣性试验计数公式<sup>[8]</sup> $N_1 = N_2 = (1.6449 + 0.8417)^2 \times (Pe + Pc) [1 - (Pe + Pc) / 2] / (Pe - Pc)^2$ 计算样本量,其中 $Pe = 0.91$ , $Pc = 0.70$ , $N_1 = N_2 \approx 45$ , $N_1$ 和 $N_2$ 均增加10%~20%,则样本量为99~108例。另考虑院内实际情况,最终选取我院2022年1月至2025年1月收治的肝硬化伴急性上消化道出血患者100例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各50例。两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。

表1 两组患者一般资料比较( $n = 50$ )

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ( $n = 50$ )

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ( $\bar{X} \pm s$ ,岁)	病因[例(%)]			
			乙型病毒性 肝炎肝硬化	丙型病毒性 肝炎肝硬化	酒精性 肝硬化	自身免疫性 肝炎肝硬化
观察组	28/22	56.90 ± 9.22	20(40.00)	7(14.00)	17(34.00)	6(12.00)
对照组	26/24	58.31 ± 8.72	19(38.00)	9(18.00)	18(36.00)	4(8.00)
$\chi^2/t$ 值	0.161	0.786		0.704		
$P$ 值	0.688	0.434		0.872		

### 1.2 方法

两组患者入院即予禁食、抑酸、止血、抗休克等常规治疗。对照组患者在此基础上加用凝血酶散(武汉海特生物制药股份有限公司,国药准字H42020042,规格为每袋2000U)50 mL温水冲服,每日2次,每次2000U。观察组患者在对照组治疗基础上加用卡维地洛片(齐鲁制药有限公司,国药准字H20020535,规格为每片6.25 mg)口服,起始剂量为3.125 mg,每日2次,耐受良好者每24 h剂量倍增1次,目标剂量为12.5 mg,每日2次,最大耐受剂量根据个体化耐受情况确定。两组患者均连续治疗7 d。

### 1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:1)血流动力学指标。采用EPIQ 7G型彩色多普勒超声诊断仪(美国Philips公司)检测患者治疗前和治疗后第3,7天的空腹PVF和SVF。2)实验室指标。分别采集患者治疗前和治疗后第3,7天的晨间空腹静脉血各5 mL,检测患者的胆碱酯酶(ChE)、Fib,凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)。3)安全性。记录患者治疗期间低血压、心动过缓、头痛、呼吸困难等不良反应发生情况。

疗效判定:治疗后24 h内出血完全停止,呕血、黑便症状均消失,为显效;治疗后24~72 h出血缓解,呕血、黑便症状均消失,为有效;治疗后72 h后仍存在活动性出血,为无效。总有效 = 显效 + 有效。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS 26.0统计学软件分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 $t$ 检验;计数资料以率(%)表示,行 $\chi^2$ 检验,频数为1~5时行校正 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

结果见表2至表5。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), n = 50]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%), n = 50]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	39(78.00)	8(16.00)	3(6.00)	47(94.00)
对照组	30(60.00)	10(20.00)	10(20.00)	40(80.00)
$\chi^2$ 值				4.332
P值				0.037

表3 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), n = 50]

Tab. 3 Comparison of the incidence of adverse reaction between the two groups [case (%), n = 50]

组别	低血压	心动过缓	头痛	呼吸困难	合计
观察组	2(4.00)	1(2.00)	2(4.00)	1(2.00)	6(12.00)
对照组	1(2.00)	1(2.00)	2(4.00)	0(0)	4(8.00)
$\chi^2$ 值					0.444
P值					0.505

## 3 讨论

肝硬化伴急性上消化道出血的核心矛盾在于门静

脉高压与凝血功能障碍形成的恶性循环。门静脉高压不仅源于肝内血管阻力升高,也与脾脏主导的内脏高动力循环密切相关<sup>[9]</sup>。作为门静脉系统最大的属支,脾静脉的血流动力学紊乱长期被视为继发现象。但近期的研究提示,SVF增加可能通过加剧门静脉系统瘀血及脾功能亢进,独立增加出血风险<sup>[10]</sup>。急性期治疗以内镜和血管活性药物为主。凝血酶虽可快速封闭出血点,但对降低门静脉压力及改善内在凝血缺陷作用有限。非选择性 $\beta$ 受体阻滞剂因负性肌力作用在急性期应用受限,指南多推荐其用于再出血预防<sup>[11]</sup>。这类策略难以阻断门静脉高压与凝血失衡的互作环路,亟待探索兼顾止血与病因干预的新方案。卡维地洛的独特价值在于同步拮抗 $\alpha_1$ 受体与 $\beta$ 受体,可同时实现内脏血管扩张和心输出量降低。研究显示,其相较于传统 $\beta$ 受体阻滞剂具有以下三方面优势。一是通过阻断 $\alpha_1$ 受体选择性作用于脾动脉,快速减少脾静脉血流,直接缓解门静脉系统瘀血<sup>[12]</sup>;二是降低门静脉压力可触发凝血功能连锁改善门静脉高压所致肠道瘀血是内毒素入肝的主要途径,内毒素激活库普弗细胞会抑制凝血因子合成,卡维地洛降低门静脉压力后,内毒素水

表4 两组患者血流动力学指标比较( $\bar{X} \pm s, \text{mL} / \text{min}, n = 50$ )

Tab. 4 Comparison of hemodynamic indexes between the two groups ( $\bar{X} \pm s, \text{mL} / \text{min}, n = 50$ )

组别	PVF			SVF		
	治疗前	治疗后第3天	治疗后第7天	治疗前	治疗后第3天	治疗后第7天
观察组	752.80 ± 131.95	631.51 ± 105.24*	545.82 ± 118.85**	394.35 ± 85.74	326.96 ± 70.82*	281.74 ± 51.42**
对照组	785.79 ± 118.32	720.69 ± 138.28*	621.25 ± 119.17**	379.79 ± 62.88	354.79 ± 58.21	312.89 ± 67.83**
t值	1.316	3.630	3.169	0.968	2.145	2.588
P值	0.191	0.001	0.002	0.335	0.034	0.011

注:与本组治疗前比较,\* $P < 0.05$ ;与本组治疗后第3天比较,\*\* $P < 0.05$ 。表5同。

Notes: Compared with those before treatment, \* $P < 0.05$ ; compared with those on the third day after treatment, \*\* $P < 0.05$  (for Tab. 4 - 5).

表5 两组患者实验室指标比较( $\bar{X} \pm s, n = 50$ )

Tab. 5 Comparison of laboratory indexes between the two groups ( $\bar{X} \pm s, n = 50$ )

组别	Fib(g/L)			APTT(s)			TT(s)		
	治疗前	治疗后第3天	治疗后第7天	治疗前	治疗后第3天	治疗后第7天	治疗前	治疗后第3天	治疗后第7天
观察组	1.92 ± 0.40	2.13 ± 0.52	3.60 ± 0.90**	56.80 ± 8.12	51.01 ± 6.04*	33.75 ± 4.03**	23.06 ± 4.89	20.94 ± 3.78	16.96 ± 2.34**
对照组	1.97 ± 0.43	2.08 ± 0.51	2.74 ± 0.74**	56.11 ± 8.26	53.56 ± 5.69	37.42 ± 4.98**	22.67 ± 5.00	22.26 ± 3.89	20.09 ± 3.54**
t值	0.602	0.485	5.219	0.421	2.173	4.051	0.394	1.721	5.216
P值	0.549	0.629	<0.001	0.675	0.032	<0.001	0.694	0.088	<0.001

  

组别	PT(s)			ChE(U/L)		
	治疗前	治疗后第3天	治疗后第7天	治疗前	治疗后第3天	治疗后第7天
观察组	20.57 ± 3.74	18.05 ± 4.17*	14.35 ± 2.93**	3204.00 ± 121.89	3526.06 ± 125.23*	6155.18 ± 261.47**
对照组	21.38 ± 3.65	18.88 ± 4.00	19.09 ± 3.56	3209.29 ± 120.99	3515.25 ± 123.63*	5774.09 ± 216.06**
t值	1.096	1.016	7.269	0.218	0.434	7.945
P值	0.276	0.312	<0.001	0.828	0.665	<0.001

平下降,肝细胞合成功能逐步恢复<sup>[13]</sup>;三是减轻脾静脉“盗血”后,更多血流重新分布至肝脏,改善肝窦灌注,促进肝细胞能量代谢与ChE合成能力提升,有助于肝功能重建<sup>[14]</sup>。

SVF是反映内脏血流优化的重要指标<sup>[15]</sup>。本研究结果显示,与对照组比较,观察组患者治疗后第3,7天的PVF和SVF均显著降低( $P < 0.05$ ),表明联合治疗可显著改善门静脉血流淤滞状态。分析原因,脾血管 $\alpha_1$ 受体密度显著高于肝内血管,而卡维地洛可选择性作用于脾动脉 $\alpha_1$ 受体。有研究指出,SVF为320 mL/min时再出血率高达49%,而降至280 mL/min时再出血风险约为18%<sup>[16]</sup>。因此,临床可将脾静脉血流监测纳入常规评估体系,作为剂量调整的参考依据。

凝血功能与肝合成能力的协同改善构成疗效评估的双重依据。本研究结果显示,与对照组比较,观察组患者治疗后第3天的APTT和治疗后第7天的APTT,TT,PT均显著缩短( $P < 0.05$ ),治疗后第7天的Fib和ChE水平均显著升高( $P < 0.05$ )。表明联合治疗可能通过降低门静脉压力、改善肠道瘀血、加速内毒素清除,从而减弱库普弗细胞对凝血因子合成的抑制作用<sup>[17]</sup>,并促进脾静脉血流重新分布,优化肝窦灌注,恢复肝细胞线粒体能量代谢,促进ChE合成<sup>[18]</sup>。此外,两组患者的不良反应发生率相当( $P > 0.05$ )。理论上 $\beta$ 受体阻滞可能加重低血压,但本研究中通过阶梯式剂量滴定将低血压发生率控制在较低水平,且均为轻度、可自行恢复的血压下降。联合治疗方案中所用剂量的卡维地洛未显示出临床肾毒性,未来可通过更敏感的肾功能标志物或肾血流动力学监测进行深入评估。

综上所述,卡维地洛联合凝血酶治疗肝硬化伴急性上消化道出血的临床疗效确切,可有效降低患者的PVF和SVF,改善凝血功能,且安全性良好。但本研究存在以下三点局限性。一是脾静脉血流量检测的准确度依赖超声操作者的经验,虽已统一检测标准,但仍存在技术误差风险,未来需结合增强CT或MR血管成像交叉验证;二是仅观察了急性出血,未评估联合治疗方案对远期再出血、肝功能进展的影响;三是ChE检测采用丁酰硫代胆碱法,该方法在低白蛋白血症患者中可能存在基质效应干扰。后续需通过多中心、扩大样本量、延长随访周期、统一影像学评估流程解决以上问题。

#### 参考文献

[1] 李 铃,肖婷婷,李述美. 绵阳地区近5年肝硬化患者流行病学特征分析[J]. 肝脏,2025,30(3):322-325.  
[2] 钟玉福,林明强,冯奇桃,等. 肝硬化并发上消化道出血的

危险因素及其Hp感染基因型与Foxp3和ROR $\gamma$ t基因表达水平[J]. 中华医院感染学杂志,2023,33(12):1814-1818.  
[3] 李海霞,徐梦达. 生长抑素辅助治疗老年肝硬化上消化道出血的疗效及对患者脾静脉血流的影响[J]. 中国老年学杂志,2022,42(19):4681-4684.  
[4] 杨 健,詹前美. 凝血功能和血小板各项参数对重症肝硬化患者的检测价值[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志,2024,19(5):645-647.  
[5] 达鹏然,邓 凯,杨小莉. 老年肝硬化合并门静脉高压的病理及治疗研究进展[J]. 老年医学与保健,2025,31(1):270-275.  
[6] 陈 肖,郑晓媛,陈 佳,等. 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[J]. 中国药业,2022,31(2):24-27.  
[7] 陆再英,钟南山. 内科学(第7版)[M]. 北京:人民卫生出版社,2008:60-62.  
[8] 王瑞平. 随机对照临床试验设计中的样本量估算方法[J]. 上海医药,2023,44(1):48-52.  
[9] 张春洋,陈付群,陈兆云. 老年肝硬化患者发生门脉高压性上消化道出血的危险因素分析及无创预测模型的建立[J]. 新疆医科大学学报,2023,46(12):1623-1627.  
[10] 居 峰,王 栋,史玉民,等. 超声造影评估脾脏动静脉血流对乙型肝炎肝硬化患者EGV破裂出血的诊断价值[J]. 肝脏,2021,26(11):1253-1256.  
[11] LAINE L, BARKUN AN, SALTZMAN JR, et al. ACG Clinical Guideline: Upper Gastrointestinal and Ulcer Bleeding[J]. Am J Gastroenterol, 2021, 116(5):899-917.  
[12] 陈 肖,郑晓媛,陈 佳,等. 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[J]. 中国药业,2022,31(2):24-27.  
[13] 张敏敏,陈 刚,朱军民,等. 肝硬化失代偿期上消化道出血的机制研究进展[J]. 国际外科学杂志,2021,48(1):50-54.  
[14] 周红宇,周昌文,廖娜娜,等. 血清球蛋白/胆碱酯酶与乙肝后肝硬化门脉高压的关系[J]. 临床消化病杂志,2022,34(2):111-114.  
[15] ZHANG JD, SIMPSON PC, JENSEN BC. Cardiac  $\alpha_1A$  - adrenergic receptors: emerging protective roles in cardiovascular diseases[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2021, 320(2): H725-H733.  
[16] 潘小琴,肖 辉,尹强龙. 裸花紫珠胶囊联合西药治疗肝硬化上消化道出血临床研究[J]. 新中医,2022,54(19):101-104.  
[17] LI WY, CHANG N, LI LY. Heterogeneity and Function of Kupffer Cells in Liver Injury[J]. Front Immunol, 2022, 13: 940867.  
[18] ISHIKAWA J, TAKEO M, IWADATE A, et al. Mechanical homeostasis of liver sinusoid is involved in the initiation and termination of liver regeneration [J]. Commun Biol, 2021, 4(1):409.

(收稿日期:2025-06-11;修回日期:2025-10-29)