

肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治指南

中华医学会肝病学分会 中华医学会消化病学分会 中华医学会消化内镜学分会

通信作者:徐小元,北京大学第一医院消化内科,北京 100034, Email: xiaoyuanxu6@163.com; 唐承薇,四川大学华西医院消化内科,成都 610041, Email: shcqedmed@163.com; 令狐恩强,解放军总医院第一医学中心消化内科医学部,北京 100039, Email: linghuenqiang@vip.sina.com

【摘要】 为了规范肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的诊断、治疗和管理,中华医学会肝病学分会、中华医学会消化病学分会和中华医学会消化内镜学分会组织国内有关专家,结合近年来国内外肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血相关临床研究的最新进展,遵循循证医学的证据,修订了《肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治指南》,对肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的诊断、治疗和管理提出了推荐意见,旨在提高临床医生对于肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的临床救治水平。

【关键词】 指南; 管理; 食管胃静脉曲张出血; 肝硬化; 门静脉高压

Guidelines on the management of esophagogastric variceal bleeding in cirrhotic portal hypertension

Chinese Society of Hepatology, Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Society of Digestive Endoscopy of Chinese Medical Association

Corresponding authors: Xu Xiaoyuan, Department of Gastroenterology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China, Email: xiaoyuanxu6@163.com; Tang Chengwei, Department of Gastroenterology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China, Email: shcqedmed@163.com; Linghu Enqiang, Department of Gastroenterology, the First Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China, Email: linghuenqiang@vip.sina.com

【Abstract】 In order to standardize the diagnosis, treatment and management of esophagogastric variceal bleeding (EVB) in cirrhotic portal hypertension, the Chinese Society of Hepatology, Chinese Society of Gastroenterology, and Chinese Society of Digestive Endoscopy of Chinese Medical Association organized relevant experts, reviewed domestic and international latest progress in clinical research on EVB in cirrhotic portal hypertension, and followed the evidence of evidence-based medicine to update the Guidelines on the Management of EVB in Cirrhotic Portal Hypertension. The guideline provides recommendations for the diagnosis, treatment and management of EVB in cirrhotic portal hypertension and aims to improve the level of clinical treatment of EVB in cirrhotic portal hypertension.

【Key words】 Guideline; Management; Esophagogastric variceal bleeding; Cirrhosis; Portal hypertension

本文首发在中华肝病杂志 2022 年 10 期

DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20220824-00436

收稿日期 2022-08-24 本文编辑 刘雪松

引用本文:中华医学会肝病学分会,中华医学会消化病学分会,中华医学会消化内镜学分会.肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治指南[J].中华内科杂志,2023,62(1):7-22. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20220824-00436.



一、概述

门静脉高压症是指由各种原因导致的门静脉系统压力升高所引起的一组临床综合征,其最常见病因为各种原因所致的肝硬化。门静脉高压症基本病理生理特征是门静脉系统血流受阻和/或血流量增加,门静脉及其属支血管内静力压升高并伴侧支循环形成,临床主要表现为腹水、食管胃静脉曲张(gastroesophageal varices, GOV)及其破裂出血(esophagogastric variceal bleeding, EVB)和肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)等,其中 EVB 病死率高,是常见的消化系统急症之一。

为规范肝硬化门静脉高压 EVB 的预防、诊断和治疗,中华医学会肝病学会、中华医学会消化病学分会和中华医学会消化内镜学分会于 2008 年、2016 年先后组织国内有关专家制订了《肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治共识》《肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治指南》^[1-2]。随着基础与临床研究的进展,对肝硬化上消化道出血的临床诊治等方面有了进一步的认识,近年来,欧洲肝病学会(European Association for the Study of the Liver, EASL)、美国肝病学会(American Association for the Study of Liver Disease, AASLD)等先后制订、更新了多部相关指南和共识,发布了 Baveno VII 等^[3-7],对肝硬化上消化道出血的防治给出了推荐意见。

中华医学会肝病学会、中华医学会消化病学分会和中华医学会消化内镜学分会组织相关专家

修订了本指南,旨在针对肝硬化的临床诊断和治疗提供指导。在指南制定中尽可能地按照循证医学依据,成立了指导委员会、秘书组、专家组(包括通信专家)等,包含肝病、消化、内镜、感染、外科、介入、肿瘤、中医、药理、护理和临床研究方法学等领域的专家。

本指南编制的主要目的是帮助二级以上医院从事肝病、消化或感染等专业的临床医生在临床诊治决策中做参考。但指南不是强制性标准,不可能包括或解决肝硬化上消化道出血诊治中的所有问题。因此,临床医生在面对某一患者时,应遵循本指南的原则,充分了解病情,认真考虑患者的观点和意愿,并结合当地的医疗资源和实践经验制订全面合理的个体化诊疗方案。

指南中提及的证据和推荐意见基本按照 GRADE 系统(推荐分级的评估、制定与评价)进行分级(表 1)。

二、GOV 的自然史、发病机制和分级

(一)肝硬化

1. 肝硬化分期:国内按临床表现将肝硬化分为代偿期、失代偿期、再代偿期和/或肝硬化逆转^[8]。

肝硬化起病常隐匿,早期可无特异性症状、体征。根据是否出现腹水、EVB、HE 等并发症,国外指南也有将肝硬化分为 6 期,代偿期(1、2 期)、失代偿期(3、4、5 期)和晚期失代偿(6 期),5 期和 6 期年病死率高达 88%,临床特征见表 2。

2. 肝硬化门静脉高压的无创检查方法:肝硬度

表 1 推荐意见的证据等级和推荐强度等级

| 级别 | 详细说明 |
|----------|------------------------------------|
| 证据质量 | |
| 高(A) | 进一步研究不可能改变对该疗效评估结果的可信度 |
| 中(B) | 进一步研究有可能影响该疗效评估结果的可信度,且可能改变该评估结果 |
| 低或非常低(C) | 进一步研究很有可能影响该疗效评估结果的可信度,且很可能改变该评估结果 |
| 推荐强度等级 | |
| 强(1) | 明确显示干预措施利大于弊或弊大于利 |
| 弱(2) | 利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当 |

表 2 各期肝硬化临床特征

| 项目 | 代偿期肝硬化 | | | 失代偿期肝硬化 | | | 晚期失代偿 |
|------|----------------------|----------------------|------------------|----------------------------|------------------------|-----------|-------------------------------|
| | 1a 期 | 1b 期 | 2 期 | 3 期 | 4 期 | 5 期 | 6 期 |
| 特征 | 临床无显著门静脉高压,无消化道静脉曲张 | 临床有显著门静脉高压,但无消化道静脉曲张 | 消化道有静脉曲张,但无出血及腹水 | 有腹水,无消化道静脉曲张出血,伴或不伴消化道静脉曲张 | 有消化道静脉曲张出血,伴或不伴腹水或肝性脑病 | ≥2 个失代偿事件 | 难治性腹水、持续性脑病或黄疸、感染、肾脏和其他器官功能障碍 |
| 注意要点 | 预防临床显著门静脉高压,预防肝功能失代偿 | 预防静脉曲张等,预防肝功能失代偿 | | 预防失代偿期肝硬化肝功能进一步恶化,降低病死率 | | 降低病死率 | 降低病死率 |

测定与肝静脉压力梯度 (hepatic venous pressure gradient, HVPG) 具有一定相关性, 可用于肝硬化门静脉高压的辅助诊断^[9]。HVPG>10 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) 被认为是有临床意义的门静脉高压 (clinically-significant portal hypertension, CSPH)。CSPH 可以通过无创检测方法进行评估。对于多数病因导致的肝硬化患者, 当肝脏硬度测定 (liver stiffness measurement, LSM) >25 kPa 或 LSM 20~25 kPa 伴血小板<正常低限, 应考虑 CSPH; 当 LSM<15 kPa, 血小板>正常低限, 基本可排除 CSPH^[10]。瞬时弹性成像 (transient elastography, TE) 是无创诊断肝纤维化及早期肝硬化最简便的方法。病因不同的肝纤维化、肝硬化, 其 LSM 的临界值 (cutoff 值) 也不同 (表 3)^[11]。

多层螺旋增强 CT 也是一种广泛应用的无创检查方法, 由于无需应用镇静剂、患者耐受性好、同时可检出肝癌等病变、并且可对扫描的图像数据进行三维后处理, 显示的门静脉属支状况可以指导经颈静脉肝内门体分流术 (transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS) 指征决策及手术操作, 具有更高的费用效能^[12]。

多层螺旋增强 CT 能区别黏膜下 GOV 与食管周围 GOV, 也与内镜分级关系密切。活动性 EVB 患者, CT 对比剂可抵达食管内壁; 而非活动 EVB, 多在门静脉及其他并行循环通路中出现对比剂增强^[13]。

3. 胃镜检查: 胃镜检查是诊断 GOV 和 EVB 的金标准。作为一种侵入性的检查措施, 目前仍是确定 GOV 及评估 EVB 风险的主要方法^[14]。超声内镜 (endoscopic ultrasound, EUS) 可对食管、胃黏膜血流的变化提供更多信息, 尤其对早期胃底静脉曲张与胃底黏膜下其他病变的鉴别诊断具有重要价值^[15]。

(二) 发病机制和危险因素评估

任何原因引起的肝硬化均有可能引起门静脉高压, 门静脉压力系肝内血流阻力与血流量的乘积。肝硬化时, 在肝纤维化区域内有大量血管新生

及肝血窦血管化, 肝内血流量及阻力因此增加。门静脉高压也促进肝静脉属支血管新生, 形成门-体侧支循环。门-体侧支循环形成后, 内脏小血管舒张, 血流量增加, 肝内阻力未降低。因此, 这些自发性门体分流并不能有效减压, 门静脉高压持续存在^[16]。

代偿期肝硬化患者首先应确定是否存在 GOV, GOV 患者发生肝功能失代偿的风险和病死率均显著高于无 GOV 者。GOV 可见于约 50% 的肝硬化患者, 与肝病严重程度密切相关, 约 40% 的 Child-Pugh A 级和 85% 的 C 级患者发生 GOV。胃静脉曲张发生率约为 20%, 2 年出血发生率约为 25%^[17]。EVB 的年发生率为 5%~15%, 6 周的病死率可达 20%。

GOV 的出血危险因素包括: GOV 程度、红色征及 Child-Pugh 分级。GOV 程度与曲张静脉直径呈线性正相关, 肝病病程是静脉曲张进展的主要决定因素^[18]。轻度静脉曲张即曲张静脉直径<5 mm, 暂不需要预防性治疗^[19], 但应行多层螺旋增强 CT, 三维重建门静脉属支, 了解门静脉高压导致门静脉属支变化的全貌。肝硬化确诊后, 应定期复查上腹部多层螺旋增强 CT 及胃镜, 复查频度取决于患者的肝硬化程度和 GOV 程度。

HVPG 是门静脉高压风险评估的有效方法。HVPG>5 mmHg (正常 3~5 mmHg) 可诊断门静脉高压, HVPG>10 mmHg 是发生静脉曲张、肝硬化失代偿的预测因子, HVPG>20 mmHg 提示预后不良^[19]。一般认为, HVPG<12 mmHg 时 EVB 风险低。HVPG≤12 mmHg 或较基线值下降≥10% 者 (定义为“HVPG 应答者”) 不仅 EVB 复发风险低, 腹水、HE 和死亡的风险均降低。但 HVPG 的检测为侵入性操作, 当无创检测方法评估为 CSPH、多层螺旋增强 CT 及胃镜均明确肝硬化, 不建议行以单纯了解 HVPG 为目的有创性 HVPG 检测。

其他较重要的预测因素为曲张静脉的直径和肝脏储备功能。曲张静脉血管壁张力及管壁内外

表 3 不同病因肝硬化不同病情状态下肝脏硬度测定的诊断界值

| 常见病因 | 肝功情况说明 | 肝硬化诊断界值 (kPa) | 肝硬化排除界值 (kPa) |
|----------|----------------------|---------------|---------------|
| 慢性乙型肝炎 | ULN<ALT<5×ULN, 胆红素正常 | 17.0 | 10.6 |
| | ALT、胆红素正常 | 12.0 | 9.0 |
| 慢性丙型肝炎 | 无说明 | 14.6 | 10.0 |
| 非酒精性脂肪肝病 | 无说明 | 15.0 | 10.0 |
| 酒精性肝病 | 无说明 | 20 | 12.5 |

注: ULN 为正常值上限; ALT 为丙氨酸转氨酶

压力差是决定其是否破裂的主要因素,曲张静脉发生的部位也是重要因素。血管直径与血管壁张力、HVPG 密切相关。相同血管内压力下,直径越大,管壁张力越大,越容易破裂。EVB 未预防治疗的患者后期再出血率约为 60%,大部分发生在首次出血后 1~2 年。Child-Pugh 分级、白蛋白的水平以及国际标准化比值(INR)与临床显著门静脉高压症大致相关,可用于代偿期及失代偿期肝硬化患者的风险评估^[20]。Child-Pugh C 级;INR>1.5;门静脉直径>13 mm 和血小板明显减少;3 项条件可预测肝硬化患者发生静脉曲张的可能性,分别满足 0、1、2 项或 3 项者,出现食管静脉曲张的比率为<10%、20%~50%、40%~60% 和>90%。肝硬化患者符合 3 项条件中的 1 项及 1 项以上可作为内镜筛查静脉曲张和进行 EVB 一级预防的指征。MELD 积分可用于预测无静脉曲张患者肝脏失代偿的发展,亦可用于预测静脉曲张出血的 6 周病死率^[21]。

(三)GOV 的分级

关于 GOV 内镜下分型与分级标准,国内外不尽相同,国外常使用 Sarin 分型。本指南推荐 LDRf 分型^[22]作为我国 GOV 的分类记录方法。LDRf 分型主要参照 3 个因素进行描述记录:(1)曲张静脉位置(location, L);(2)曲张静脉直径(diameter, D);(3)危险因素(risk factor, Rf)。该分型方法便于识记和书写,可覆盖全消化道静脉曲张,集记录、分类、治疗方法与治疗时机为一体,针对不同部位、不同直径、不同血管表型的静脉曲张,采用何种治疗方法,治疗时机提出指导建议^[2, 23]。

LDRf 分型的表示方法如下:LXx D0.3~5.0 Rf 0, 1, 2。

LXx:第一个 X 为脏器英文名称的首字母,如食管 e (esophageal),胃 g (gastric),十二指肠 d (duodenum),空肠 j (jejunum),回肠 i (ileum),直肠 r (rectum)等。第二个 x 是曲张静脉位于该器官的哪一段,以食管为例,上段 s (superior)、中段 m (middle)、下段 i (inferior),分别记 Les、Lem、Lei。孤立性胃静脉曲张记 Lg,其中曲张静脉位于胃底 (fundus)、胃体 (body)、胃窦 (antrum),分别记 Lgf、Lgb、Lga。若食管静脉曲张延伸至胃底,则记做 Le,g;若曲张静脉为多段,则使用相应部位代号联合表示,如食管下段与胃底均存在静脉曲张,但未相通,记录为 Lei, Lgf。

D0.3~5.0:表示所观察到曲张静脉的最大直径,按 D+直径数字方法表示。数字节点以内镜下

治疗方式选择为依据:D0.3, D1.0, D1.5, D2.0, D3.0等。

Rf0, 1, 2:表示观察到的曲张静脉出血的风险指数。静脉曲张破裂出血的相关危险因素主要包括:(1)红色征(red color, RC):红色征阳性(RC+)指曲张静脉表面呈红斑,红色条纹,血泡样等改变,是曲张静脉易于出血的征象;(2)HVPG:用于判断 GOV 的发生及其预后;(3)糜烂:提示曲张静脉表层黏膜受损,是近期出血的征象,需要及时行内镜下治疗;(4)血栓头:无论是红色血栓头或白色血栓头,都是即将出血的征象,需要及时行内镜下治疗;(5)活动性出血:内镜下可以看到曲张静脉正在喷血或是渗血;(6)以上因素均无,但是镜下可见到新鲜血液,并能够排除非静脉曲张出血因素。依照是否有近期出血征象以及是否有急诊内镜下治疗的指征分为以下 3 个梯度:(1)Rf0:无以上 5 个危险因素,无近期出血指征;(2)Rf1:RC+ 或者 HVPG>12 mmHg,有近期出血的征象,需要择期进行内镜下治疗;(3)Rf2:可见糜烂、血栓头、活动性出血,需要及时行内镜下治疗。

GOV 也可按静脉曲张形态、是否有红色征及出血危险程度简分为轻、中、重 3 度。轻度(G1):GOV 呈直线形或略有迂曲,无红色征;中度(G2):GOV 呈直线形或略有迂曲,有红色征或 GOV 呈蛇形迂曲隆起但无红色征;重度(G3):GOV 呈蛇形迂曲隆起且有红色征或 GOV 呈串珠状、结节状或瘤状(不论是否有红色征)^[2, 23]。

推荐意见 1:肝硬化分为代偿期、失代偿期、再代偿期和/或肝硬化逆转(B1)。肝脏硬度检测联合血小板计数、多层螺旋增强 CT 可用于肝硬化门静脉高压的无创诊断(B1)。

推荐意见 2:胃镜检查是诊断 GOV 和 EVB 的金标准。确诊肝硬化的患者均应结合无创检测结果,通过胃镜检查了解是否存在 GOV 及其严重程度,对 GOV 进行分级,指出 GOV 轻、中、重度及其所在的部位、直径、有无出血的相关危险因素等(A1)。

推荐意见 3:无 GOV 的 CSPH 肝硬化患者建议每 2 年检查 1 次胃镜,轻度 GOV 可每年检查 1 次胃镜(C1)。

推荐意见 4:无创检测方法评估为 CSPH、多层螺旋增强 CT 及胃镜均明确肝硬化门静脉高压时,不建议单纯为了解门静脉压力而行有创性 HVPG



检测(B1)。HVPG>5 mmHg 存在门静脉高压, HVPG>10 mmHg 可发生静脉曲张, HVPG>12 mmHg 可发生 EVB, HVPG>20 mmHg 提示预后不良(A1)。

三、EVB 的一级预防

EVB 的管理策略包括:(1)预防首次 EVB (一级预防);(2)控制急性食管胃静脉曲张出血(acute esophageal-gastric variceal bleeding, AEVB);(3)预防再次 EVB (二级预防);(4)改善肝脏功能储备。

EVB 一级预防的目的是治疗原发病、抗纤维化,防止曲张静脉形成和进展、预防中-重度曲张静脉破裂出血,防止并发症的发生,提高生存率。

(一)病因治疗

引起肝硬化的病因包括病毒性、酒精性、脂肪性肝病、胆汁淤积性、自身免疫性、遗传代谢、药物性肝病及寄生虫病等,应重视对原发疾病的治疗。乙型肝炎是我国肝硬化的主要病因,抗病毒治疗可减轻肝纤维化,降低门静脉压力,从而起到预防静脉曲张发生或出血,且可降低终末期肝病和肝癌的发生。其他原因所致肝病也应积极针对原发疾病进行治疗,以阻止肝硬化的进展^[24-32]。

(二)抗炎、抗肝纤维化治疗

对某些疾病无法进行病因治疗,或充分病因治疗后肝脏炎症和/或肝纤维化仍然存在或进展的患者,可考虑给予抗炎抗肝纤维化的治疗^[33]。

在抗肝纤维化治疗中,目前尚无抗纤维化西药经过临床有效验证,中医中药发挥了较重要的作用^[34-35]。中医学认为肝纤维化基本病机是本虚标实,主要治疗原则有活血化瘀法、扶正补虚法和清热(解毒)利湿法等。目前常用的抗肝纤维化药物包括安络化纤丸、扶正化瘀胶囊、复方鳖甲软肝片等,其方药组成均体现了扶正祛邪、标本兼治的原则,在中医辨证基础上给予药物效果更佳。安络化纤丸可增强 CCl₄ 诱导的大鼠肝纤维化组织中基质金属蛋白酶(MMP)13 的表达、抑制 MMP-2 和 TIMP-1/2 的表达;对保护性细胞因子过氧化物酶体增殖剂激活受体 γ 有上调作用,对核因子 κ B 等细胞因子有下调作用;可通过抑制促纤维化细胞因子转化生长因子 β 1 和 Smads 信号通路发挥抗纤维化作用。临床研究发现,在抗病毒治疗基础上加用这些药物治疗慢性乙型肝炎、肝硬化患者可进一步减轻肝纤维化和肝硬化病情^[8, 36-39]。

在一级预防、控制 AEVB、二级预防时应注意

患者白蛋白水平,及时补充人血白蛋白,有利于创面的愈合、间接提高止血效果,减少感染的发生等。细菌感染是导致肝硬化患者再出血的关键因素,白蛋白可通过促进质子泵抑制剂和抗菌药物等重要药物的转运,控制出血风险^[40];白蛋白具有调节血管内外间隙的渗透压维持液体平衡,抗氧化清除自由基,保护毛细血管内皮完整性。联合抗菌药物在控制肝硬化炎症止血方面优于单用抗菌药物^[41]。

(三)不同程度静脉曲张的预防措施

1. 无食管静脉曲张:主要措施是针对病因治疗、抗炎保肝和抗肝纤维化。研究显示非选择性 β 受体阻滞剂(nonselective beta-blocker, NSBB)用于无食管静脉曲张者并无益处。

2. 轻度食管静脉曲张:NSBB 是否应用于较小食管静脉曲张者具有争议^[42]。因此,仅在出血风险较大的轻度食管静脉曲张患者中推荐使用 NSBB。

3. 中、重度食管静脉曲张

(1)药物:卡维地洛为同时具有阻断 α 1 受体作用的 NSBB,可降低肝血管张力和阻力。研究证实,卡维地洛降低 HVPG 的幅度可达 20%,显著高于普萘洛尔^[43]。为新的预防门静脉高压的药物。

NSBB 应用于中、重度食管静脉曲张时,治疗组首次出血风险明显低于对照组,同时病死率也显著降低。与内镜下曲张静脉套扎术(endoscopic variceal ligation, EVL)相比,预防效果相当^[44]。NSBB 通过降低心输出量、收缩内脏血管发挥降低门静脉压力的作用,同时,减少细菌易位,减少腹水、自发性细菌性腹膜炎的发生(spontaneous bacterial peritonitis, SBP)^[45]。

辛伐他汀可增加肝脏中一氧化氮的含量,从而降低肝硬化患者 HVPG 且不影响全身血流动力学稳定^[46]。辛伐他汀降低 HVPG 的效果可与 NSBB 叠加,但其长期应用的有效性和安全性尚需更大样本的研究。

单用硝酸酯类药物与单用 NSBB、硝酸酯类药物联合 NSBB、安慰剂相比,生存率之间的差异无统计学意义,在某些临床试验中,单用硝酸酯类药物的出血风险甚至高于安慰剂^[47],且其不良反应较多,因此不推荐单独使用硝酸酯类药物或联合使用 NSBB。

肝硬化患者血管紧张素 II 水平增加,可引起门静脉压力升高^[48],但将血管紧张素 II 受体拮抗剂(angiotensin receptor blocker, ARB)应用于门静脉高压患者未能取得较好疗效,在普萘洛尔基础上加



用氯沙坦未能增加 HVPG 下降幅度。血管紧张素转换酶抑制剂 (angiotension converting enzyme inhibitors, ACEI) 和 ARB 类药物作用相似, 但 ACEI/ARB 类药物的主要不良反应为低血压和肾功能衰竭, 因而目前不推荐 ACEI/ARB 类药物用于门静脉高压治疗^[49]。

螺内酯通过减少血容量和内脏血流也可降低门静脉压力, 螺内酯单用或联合 NSBB 能降低肝硬化患者的出血风险, 但对降低病死率无明显效果, 且不良事件发生率明显升高, 因此, 不推荐单用或在 NSBB 基础上加用螺内酯^[50]。

(2) 内镜: EVL 用于预防食管静脉曲张首次出血具有较好的疗效, 有研究对比了 EVL 和 NSBB 的一级预防效果, 显示两者在消化道出血率、病死率、出血相关病死率等方面差异无统计学意义^[51]。

(3) 内镜联合药物: 药物联合 EVL 疗效不优于单用药物或 EVL, 且增加不良事件发生率。研究显示联合治疗组在降低首次食管静脉曲张出血率上并无优势, 同时不良事件发生率显著增加^[52]。

(4) 门体分、断流术: 门体分、断流手术均通过降低门静脉压力, 减少首次出血风险, 但其 HE 发生率明显升高^[51], TIPS 和分流手术原理相似, 因此均不适用于作为预防首次出血的措施。

4. 胃静脉曲张: 关于胃静脉曲张出血的一级预防研究相对较少, GOV1Le, g 型为食管静脉曲张的延伸, 目前一级预防措施同食管静脉曲张。研究结果^[53]显示组织黏合剂组的胃静脉曲张出血率显著低于 NSBB 组和无治疗组, 与无治疗组相比, 组织黏合剂组的生存率也更高。组织黏合剂注射的主要不良事件为异位栓塞、感染等, 其应用于胃静脉曲张患者的安全性和有效性尚需进一步研究, 对这部分患者目前仍主张应用 NSBB。

5. 肝癌的监测: 肝硬化是肝癌发生高危人群^[54], 应每 3~6 个月 1 次常规筛查 (AFP+B 超), 每 12 个月 1 次加强筛查 [AFP、AFP-L3、维生素 K 缺乏或拮抗剂-II 诱导的蛋白质 (PIVKA)+CT 或 MRI]; 肝癌极高危人群, 癌前病变等应每 1~3 个月 1 次常规监测, 6~12 个月 1 次加强筛查, 如条件允许可进行肝活检、液体活检和钆塞酸二钠 (Gd-EOB-DTPA) 增强 MRI 等特殊检查, 提高早期肝癌的检出率。

推荐意见 5: EVB 的管理策略包括: (1) 预防首次 EVB (一级预防); (2) 控制 AEVB; (3) 预防再

次 EVB (二级预防); (4) 改善肝脏功能储备 (A1)。

推荐意见 6: 重视病因治疗, 积极进行抗病毒和抗肝纤维化等治疗 (A1)。安络化纤丸、扶正化瘀胶囊、复方鳖甲软肝片等中药可用于缓解肝纤维化、肝硬化及 GOV 等 (B1)。

推荐意见 7: 肝硬化在一级预防、控制 AEVB、二级预防时应注意患者白蛋白水平, 及时补充人白蛋白 (B1)。

推荐意见 8: 不推荐无 GOV 者使用 NSBB 用于一级预防 (B1)。

推荐意见 9: Child-Pugh B、C 级或红色征阳性的轻度 GOV, 推荐使用 NSBB 预防首次静脉曲张出血 (B1)。出血风险不大的轻度 GOV, 不推荐使用 NSBB (B2)。对于轻度 GOV 未使用 NSBB 者, 应定期复查胃镜 (B1)。

推荐意见 10: 中、重度 GOV、出血风险较大者 (Child-Pugh B、C 级或红色征阳性), 推荐使用 NSBB 或 EVL 预防首次静脉曲张出血 (A1)。出血风险不大者, 首选 NSBB, 对有 NSBB 禁忌证、不耐受或依从性差者可选 EVL (B2)。

推荐意见 11: 卡维地洛起始剂量 6.25 mg, 如耐受可 1 周后增至 12.5 mg、每日 1 次; 普萘洛尔起始剂量 10 mg、每日 2 次, 渐增至最大耐受剂量; 纳多洛尔起始剂量 20 mg、每日 1 次, 渐增至最大耐受剂量。应答标准: 静息心率下降到基础心率的 75% 或 50~60 次/min (A1); HVPG \leq 12 mmHg 或较基线下降 \geq 10% (B2)。

推荐意见 12: 不推荐单用硝酸酯类药物或与 NSBB 联用进行一级预防 (A2)。不推荐血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素 II 受体拮抗剂 (ACEI/ARB) 类药物进行一级预防 (B2)。不推荐螺内酯用于一级预防 (C2)。

推荐意见 13: 不推荐各种外科手术和 TIPS 用于一级预防 (A2)。不推荐 EVL 联合 NSBB 同时用于一级预防 (C2)。

推荐意见 14: NSBB 可用于胃静脉曲张出血的一级预防 (B2)。

推荐意见 15: 根据 LDRf 分型进行监测和治疗时机选择: Rf0, D0.3: (一级预防) 不治疗, 每年 1 次内镜检查; D1.0: 择期 EVL, 或每半年 1 次内镜检查 (B1)。D1.5: 食管静脉曲张择期 EIS+贲门部组织胶注射, 或每 3 个月到半年 1 次内镜检查; 食管以外曲张静脉组织胶注射, 或每 3 个月到半年 1 次



内镜检查(C2)。Rfl,3个月内进行治疗。

四、AEVB 的治疗

肝硬化 AEVB 是临床常见的危急重症,涉及多学科。因此,临床医生在救治肝硬化 AEVB 患者时,要综合考虑患者的情况、医院多学科协作诊治团队支撑条件及医生的技术水平,以降低病死率、提高止血成功率为首要目标。

(一)基本概念

1. AEVB 的诊断:AEVB 5 d 内被认为是急性出血,12~24 h 内进行胃镜检查是诊断 AEVB 的可靠方法。内镜下可见曲张静脉活动性出血(渗血、喷血)、血栓头或存在静脉曲张又未发现其他可解释出血的病变^[21]。

2. EVB 治疗无应答/失败:具有以下表现之一:(1)在药物治疗或内镜治疗后 ≥ 2 h,出现呕吐新鲜血液或鼻胃管吸出超过 100 ml 新鲜血液;(2)发生失血性休克;(3)未输血情况下,在任意 24 h 期间,血红蛋白下降 30 g/L(红细胞压积降低约 9%)。

3. EVB 再出血的征象:出血控制后再次有临床意义的活动性出血事件(呕血、黑便或便血;收缩压降低 >20 mmHg 或心率增加 >20 次/min;在没有输血的情况下血红蛋白下降 >30 g/L)。(1)早期再出血:指出血控制后 120 h~6 周内出现 AEVB;(2)迟发性再出血:出血控制 6 周后出现 AEVB;不包括非 EVB 患者。

(二)早期处理

1. 处理原则:主要是纠正低血容量休克,有效控制出血,防止出血相关并发症,如感染、电解质酸碱平衡紊乱、HE 等,保持呼吸道通畅,吸氧、监测生命体征和尿量。大量出血或生命体征不稳定患者建议入住 ICU。少量出血、生命体征稳定患者可在普通病房诊疗观察。

2. 限制性血容量的恢复:保持有效(至少 2 条)的静脉通路,以便快速补液输血,根据出血程度确定扩容量和液体性质,输血以维持血红蛋白维持在 60~70 g/L 以上,同时考虑其他因素,如心血管疾病、年龄和持续出血等,一般血红蛋白低于 70 g/L 需要输血,并遵守输血管理规范^[55-56]。血浆或输血等过度扩容,既不能纠正凝血功能障碍,还可能导导致容量超负荷,加重门静脉高压相关并发症。避免仅用盐溶液补液,从而加重腹水或其他血管外部位液体滞留。有效血容量恢复的指征:(1)收缩压 90~120 mmHg;(2)脉搏 <100 次/min;(3)尿量 $>$

17 ml/h;(4)临床表现为神志清楚/好转,无明显的脱水貌。

3. 内镜检查与治疗时机:欧洲消化内镜学会将患者入院(急诊)至开始内镜检查的时间 ≤ 12 h 定义为急诊内镜检查;早期(12~24 h)及延迟(>24 h)内镜检查^[57]。然而,不同指南对肝硬化患者内镜诊疗时间的推荐意见不一致。Baveno VII 建议血流动力学恢复后,伴有肝硬化征象的患者应在上消化道出血 12 h 内行内镜检查。欧洲国家和加拿大多中心前瞻性观察了 2 138 例肝硬化 AEVB 患者,发现与 12~24 h 相比, ≤ 6 h 或 6~12 h 行内镜检查并没有降低病死率^[58]。近年来,随着内镜治疗技术及经验的提高,依托肝硬化 AEVB 的多学科协作诊治团队,对难控制的失血性休克或 HE 患者,在征得家属充分理解和知情的基础上,全麻插管及 ICU 支持下,为了挽救患者的生命仍可采取内镜检查与治疗^[59]。

(三)药物治疗

一旦怀疑肝硬化 AEVB 时,早期应用降门静脉压及抗菌药物是首要的治疗方案。

1. 降门静脉压药物:临床常用降门静脉压药物有:特利加压素、十四肽生长抑素及奥曲肽^[60-61]。血管加压素,包括垂体后叶素,由于生物半衰期短、疗效有限及较严重的副作用,在肝硬化 AEVB 治疗中已很少应用。尽管 NSBB 可有效降低门静脉压力,但它可以降低血压和抑制心脏泵功能,在 AEVB 期应用 NSBB 存在风险。

(1)特利加压素:即三甘氨酸赖氨酸血管加压素(glypressin)是一种人工合成的血管加压素缓释剂,其不良反应较血管加压素少而轻。特利加压素作用于血管 V1 受体,引起内脏血管收缩,改善了内脏高动力循环状态,降低奇静脉及侧支循环的血流量。Meta 分析显示,与无血管活性药物相比,特利加压素提高了 48 h 内的出血控制率,并降低了住院病死率。与三腔二囊管相比,特利加压素显著减少了 30 d 的再出血和输血需求。因此,国内外指南及研究^[2-3]推荐特利加压素为控制 AEVB 的一线药物,2~12 mg/d,持续静脉滴注可能比间歇推注有效,且不良反应更少^[62]。一般疗程 3~5 d,止血成功率约 85%。特利加压素联合 EVL 可提高止血疗效。特利加压素可能引起低钠血症,尤其是肝功能差的患者,应监测血钠。

(2)生长抑素及奥曲肽:十四肽生长抑素半衰期 3~5 min,人工合成八肽生长抑素——奥曲肽,其半衰期为 70~90 min。生长抑素通过选择性收缩内

脏血管,降低肝内血管阻力及门静脉血流量,从而降低门静脉压力。生长抑素 250~500 $\mu\text{g}/\text{h}$,奥曲肽 25~50 $\mu\text{g}/\text{h}$,持续静脉滴注,不良反应少。一般疗程 3~5 d,其控制首次出血率约 80%。临床研究显示,特利加压素、生长抑素或奥曲肽在控制肝硬化 AEVB 的疗效相似。对于生长抑素或奥曲肽治疗失败者,可换用或联合特利加压素治疗。

2. 抗菌药物:肝硬化活动性消化道出血时,常存在胃肠黏膜炎症水肿、细菌移位,20%左右患者 48 h 内发生细菌感染^[63]。Child-Pugh A 级肝硬化患者细菌感染和死亡风险极低,需前瞻研究评估预防性抗菌药物的利弊。Child-Pugh C 级或合并糖尿病或肝癌患者容易感染,而早期再出血及病死率与未能控制的细菌感染有关。研究表明,抗菌药物是肝硬化 AEVB 治疗不可或缺的方法,在内镜检查前 8 h,预防性静脉给予广谱抗菌药物可减少菌血症和 SBP 的发生。首选头孢三代类抗菌药物,特别是既往接受喹诺酮类治疗的患者。药物选择可参考《抗菌药物临床应用指导原则(2021 版)》,可用头孢曲松 1~2 g/d,疗程 3~5 d,如有感染的证据,疗程可延长。尽管进行了抗菌药物预防,但仍有 20%AEVB 患者仍会发生细菌感染,其中最常见的是呼吸道感染和 SBP^[64]。

3. 质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI):当胃液 pH>5,可以提高消化道出血的止血成功率。PPI 种类较多,包括奥美拉唑、泮托拉唑等。PPI 40~80 mg/d,静脉推注,或 PPI 8 mg/h 持续静脉滴注,5~7 d。Meta 分析显示^[65],PPI 使用时间>1 个月,可降低肝硬化 AEVB 患者内镜治疗后的再出血率,但与出血相关病死率无相关。长期使用 PPI 可能造成肠道细菌移位,增加肝硬化患者 SBP 的发生^[66]。因此,内镜检查前使用 PPI 的患者,如无消化性溃疡等适应证,检查结束后应停止使用。

4. 其他药物:没有足够的证据表明在肝硬化 AEVB 治疗中,局部使用去甲肾上腺素冰盐水(8 mg 去甲肾上腺素/100 ml 生理盐水)、口服云南白药及凝血酶、静脉注射凝血酶、维生素 K₁ 等确切有效,应避免滥用这类止血药^[67-68]。对于肝硬化贫血患者,尤其是可能接受侵入性手术的患者,可通过补充铁、叶酸、维生素 B₆ 和维生素 B₁₂ 来提升血红蛋白水平,不推荐进行预防性输血。

营养不良会增加肝硬化 AEVB 患者不良结局的风险^[69],一般在活动性出血控制 24 h 后,可开始进食及口服营养制剂,早期进食并没有增加再出血

风险^[70-71]。乳果糖口服或灌肠等可快速促进肠道积血排出,对防治 HE 均有益处。

(四)胃镜治疗

目前,胃镜治疗仍是肝硬化 AEVB 的主要方法。其目的是控制急性出血及尽可能使静脉曲张消失或减轻,以防止其再出血。胃镜治疗方法包括 EVL、EIS 及钳夹法或组织黏合剂(组织胶)注射治疗。血流动力学稳定或恢复的疑似肝硬化 AEVB 患者,应 12~24 h 行胃镜检查。

1. EVL:EVL 适用于 LDRf 分型 D1.0~D2.0 食管静脉曲张和 GOV1 型 EVB 患者,或外科/血管介入等其他方法治疗后 AEVB 患者。当曲张静脉直径>2.0 cm,EVL 后近期再发大出血风险增加。常用六环或七环套扎器,首次套扎间隔 2~4 周可再次套扎或硬化剂注射等序贯治疗,直至静脉曲张消失或基本消失。

2. EIS:(1)适应证同 EVL,对于不适合 EVL 治疗的食管静脉曲张者,可采用 EIS,与 EVL 控制出血效果相似^[72];(2)第 1 次 EIS 后,间隔 2~4 周可再次 EIS 或 EVL,直至静脉曲张消失或基本消失。常用硬化剂为聚桂醇(10 ml:100 mg)等。采用曲张静脉内注射为主;每次注射 1~4 点;初次注射每点以 10 ml 左右为宜,总量一般不超过 40 ml/次,依照静脉曲张的严重程度,减少或增加剂量。5% 鱼肝油酸钠由于较多的副作用,临床已经很少应用。

3. 胃镜下组织黏合剂注射:适合 Sarin 分型孤立胃静脉曲张(IGV)和胃静脉曲张 II 型(GOV2)出血^[73]。常用组织黏合剂为 α -氰基丙烯酸正丁酯等,三明治夹心法静脉内注射,可用聚桂醇或高渗葡萄糖,不建议用碘化油夹心,一般 1 次注射应将曲张静脉完全闭塞。根据胃曲张静脉严重程度,估计注射剂量,效果不满意时可重复治疗至胃静脉闭塞^[74]。胃镜下注射凝血酶治疗胃静脉曲张出血取得较好效果,早期再出血率 9.3%,晚期再出血率 13.8%,6 周胃静脉曲张相关病死率为 7.6%,与组织黏合剂组相似,但不良事件发生率为 5.6%,较组织黏合剂组明显降低^[75]。

4. EUS 下组织黏合剂注射:适应证同胃镜下组织黏合剂注射。Meta 分析 EUS 下组织黏合剂注射治疗胃静脉曲张($n=851$),胃静脉曲张闭塞率为 84.4%、复发率为 9.1%,早期再出血为 7.0%,晚期再出血为 11.6%,优于胃镜下直接注射^[76]。

5. 药物辅助内镜治疗:降门静脉高压药物可显著降低 HVPG,提高内镜治疗安全性和疗效,减少

近期再出血^[77]。特利加压素与奥曲肽联合 EVL, 止血率分别为 98%、96%; 5 d 和 42 d 再出血率分别为 12%/9% 和 28%/24%; 两组之间没有差异。不建议常规使用凝血酶原复合物、新鲜冰冻血浆、纤维蛋白原来降低与内镜治疗相关出血的发生率, 以避免门静脉血栓的发生。

6. 自膨式覆膜食管金属支架(SEMS): 经过药物或内镜治疗后, 仍有 15%~20% 患者反复出血或活动性出血不能有效控制, 而其他挽救治疗措施(如 TIPS、外科手术)不可及, 严重威胁患者生命时, 内镜下 SEMS 挽救治疗有一定的效果^[78]。

7. 内镜治疗禁忌证: 绝对禁忌证: (1) 有消化道内镜检查禁忌证; (2) 患者未签署知情同意书; (3) 难纠正弥漫性血管内凝血或多器官功能衰竭。相对禁忌证: (1) 未控制的 HE 或失血性休克; (2) 伴有严重肝、肾功能障碍、大量腹水患者。

(五) 三腔二囊管压迫止血

药物治疗无效、无急诊内镜和 TIPS 治疗条件的情况下, 使用三腔二囊管压迫可作为暂时的挽救措施^[79], 止血成功率 80%~90%, 但再出血率达 50% 以上, 且患者痛苦大, 并发症较多, 如吸入性肺炎、食管破裂等。患者深度昏迷、不能配合操作或患者拒绝签署知情同意书, 既往有食管手术史等, 不能进行三腔二囊管压迫止血。

(六) TIPS

TIPS 是通常经颈静脉途径穿刺, 通过在肝静脉与门静脉之间的肝实质内建立分流道, 以微创的方式从结构上显著降低门静脉阻力的关键措施之一。TIPS 优点是微创, 手术成功可起到立竿见影的效果; 但术后有发生分流道再狭窄或闭塞和肝功能受损及 HE 的风险^[80-81]。采用聚四氟乙烯(polytetrafluoroethylene, PTFE) 内膜支架, 明显降低了 TIPS 术后再狭窄或闭塞及血栓形成等并发症。目前证据表明, TIPS 除了作为药物和/或内镜治疗失败患者的挽救治疗外, 对于 (1) Child-Pugh C 级 (< 14 分); (2) Child-Pugh B 级肝硬化合并内镜下 EVB; (3) HVPG > 20 mmHg 等高风险患者, 可尽早日行 TIPS 治疗, 即早期 TIPS (eTIPS) (72 h 内), 或优先强制 TIPS (pTIPS)。

在终末期或慢加急性肝衰竭 (ACLF) 的肝硬化 AEVB 患者中, pTIPS 可提高无肝移植生存率^[82]。因此, ACLF 入院时 HE 和高胆红素血症的 AEVB 患者, 也不是 TIPS 的绝对禁忌证。对于 GOV2、IGV1 的急性出血患者, TIPS 联合胃冠状静脉栓塞

术可降低胃静脉曲张早期再出血风险, 提高止血效果。

(七) 经静脉逆行球囊导管栓塞术

经静脉逆行球囊导管栓塞术 (balloon-occluded retrograde transvenous obliteration, BRTO) 通过球囊导管阻断异常分流道, 如胃肾分流, 注入硬化剂和/或弹簧圈栓塞曲张的胃静脉, 从而控制胃静脉曲张出血^[83]。BRTO 适用于 GOV2、IGV1 和少见部位静脉曲张出血, 特别是伴 HE 或 HE 高风险患者, 可作为内镜治疗或 TIPS 的替代方法。对比内镜下组织黏合剂与 BRTO 治疗肝硬化胃静脉曲张疗效及安全性的研究发现, 内镜治疗组再出血率高于 BRTO, 1 年和 2 年无再出血率分别为 77%/96.3% 和 65.2%/92.6%, 但 2 年生存率及并发症发生率相似^[84]。

(八) 脾切除和/或贲门周围血管断流术 (断流术)

适合 Child-Pugh A/B 级肝硬化 AEVB, 药物或内镜治疗不能控制的出血或无急诊 TIPS 条件, 行急诊断流术可能挽救患者的生命; 对 Child-Pugh C 级者优先考虑肝移植^[85]。由于脾切除术后门静脉血栓 (portal vein thrombosis, PVT) 发生率达 50% 左右, 且影响门静脉高压症的恢复及后续治疗措施, 如 TIPS 或肝移植等。因此, 脾切除术仅作为药物和内镜治疗失败, 或没有急诊 TIPS 条件的挽救治疗措施之一。

(九) 难治性 EVB

难治性 EVB 一般指药物和/或内镜治疗后, 5 d 内仍有活动性 EVB 的患者。临床多见于 Child-Pugh C 级或 ACLF 患者; 或 HVPG > 20 mmHg 患者^[81]。肝硬化难治性 EVB 患者, 需要根据各医院肝硬化门静脉高压症多学科协作诊治团队的技术优势, 选择 TIPS 或肝移植, 伴有 ACLF 患者优先进入肝移植等待名单^[86] (图 1)。

推荐意见 16: 药物是 EVB 的首选治疗方法 (A1)。血管活性药物特利加压素 (2~12 mg/d, 持续滴注)、生长抑素 (250~500 μg/h) 或奥曲肽 (25~50 μg/h), 是 AEVB 一线治疗药物, 疗程 3~5 d (A1)。

推荐意见 17: 抗菌药物可降低食管胃静脉曲张再出血率及出血相关病死率, 是肝硬化 AEVB 的重要治疗药物 (A1)。

推荐意见 18: EVL、EIS 可用于食管静脉曲张

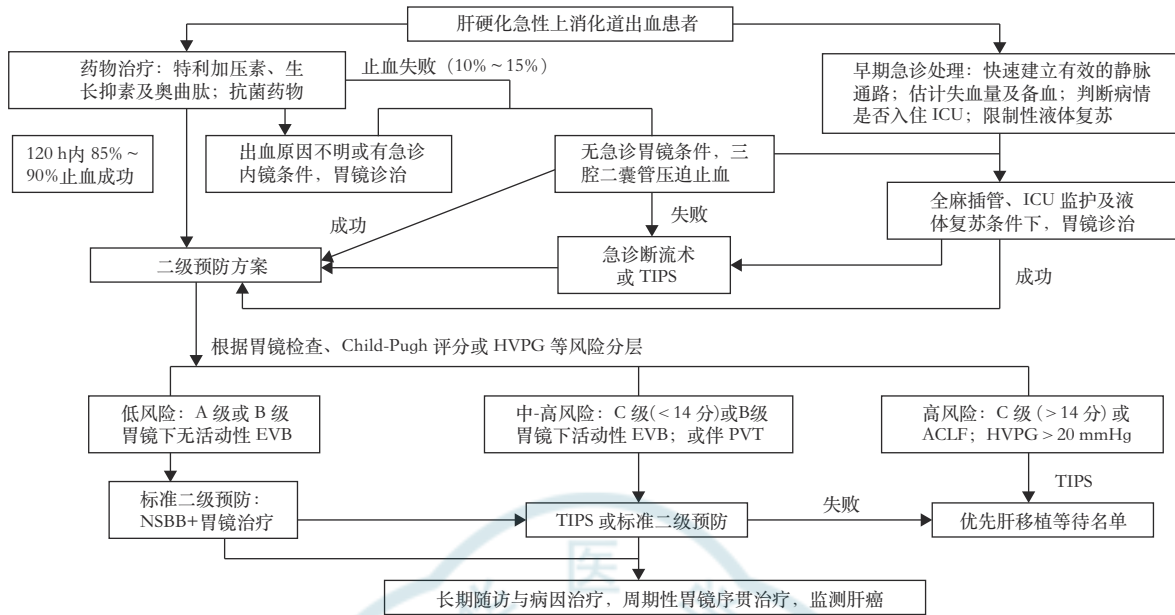


图1 肝硬化急性上消化道出血临床处理推荐流程 TIPS为经颈静脉肝内门体分流术;HVPG为肝静脉压力梯度;EVB为食管胃静脉曲张破裂出血;PVT为门静脉血栓;ACLF为慢加急性肝衰竭;NSBB为非选择性β受体阻滞剂;1 mmHg=0.133 kPa

或GOV1型EVB患者(A1);组织黏合剂注射治疗适合GOV2型、IGV型静脉曲张出血(A1)。

推荐意见 19:特利加压素、生长抑素及奥曲肽辅助内镜治疗,可提高内镜治疗的安全性和效果,降低内镜治疗后近期再出血率(A1)。

推荐意见 20:药物治疗无应答的患者,根据医院多学科协作诊治团队的条件和医生的经验,早期实施内镜或血管介入治疗(B1)。

推荐意见 21:三腔二囊管压迫止血可作为药物或内镜治疗无应答,或无条件进行急诊内镜/TIPS治疗的暂时过渡治疗方法(B1)。

推荐意见 22:麻醉插管及ICU支持,可提高急诊内镜治疗EVB的效果和安全性(B1)。

推荐意见 23:Child-Pugh A/B级患者,药物或内镜治疗无应答或无急诊TIPS条件,外科断流术仍是控制AEVB的有效方法(B1)。

五、EVB的二级预防

AEVB停止后,患者再次出血和死亡的风险仍很大。对于未进行二级预防的患者,1~2年内再出血率高达60%,6周病死率达20%。因此,二级预防对于降低肝硬化GOV再出血及病死率很重要。二级预防方法包括NSBB、内镜、血管介入及外科治疗^[86-87]。迄今,这些治疗方法的疗效及安全性比较,系统综述及Meta分析未能得出一致的结论^[88]。因此,如何优选以上治疗方法,需基于医院多学科协作诊治团队的技术优势;也需要开展多中心、前

瞻性、高质量的相关临床研究。

二级预防目的:根除或减轻GOV,减少再出血率及降低病死率。

二级预防时机:既往有EVB史或AEVB 5 d后,可开始二级预防。二级预防前,需常规评估肝脏储备功能及门静脉高压的严重程度。目前研究显示,Child-Pugh C级、PVT或癌栓、重度静脉曲张(直径>20 mm)或伴红色征、血泡征是食管胃静脉曲张再出血的高危因素。HVPG>20 mmHg是食管胃静脉曲张再出血、药物或内镜治疗无应答的预测指标。

(一)药物治疗

1. NSBB:常用药物为普萘洛尔及卡维地洛(见一级预防)。卡维地洛预防肝硬化静脉曲张再出血,与EVL效果相似^[89]。一项随访6年随机对照比较普萘洛尔与卡维地洛二级预防食管胃静脉曲张再出血的安全性及效果的研究发现^[90],卡维地洛组患者HVPG应答高于普萘洛尔组(72%比47.8%),1年和3年再出血率较低(卡维地洛组8.9%和24.0%比普萘洛尔组16.0%和36.7%)。在接受普萘洛尔治疗的患者中,新发/恶化的腹水更为常见(69.5%比40.0%)。与普萘洛尔比较,尽管卡维地洛有较高的HVPG应答程度,但总体病死率、上消化道出血、不良事件没有明显差异。

2. 血管扩张剂:包括硝酸盐、α₂-受体阻滞剂、钙离子阻滞药、5-羟色胺受体阻滞剂等^[91-92];大多为

基础研究证据,临床研究证据和经验很少。尽管 NSBB 联合硝酸酯类药物与 EVL 均可预防食管静脉曲张再出血,但硝酸酯类药物可能对肝硬化患者急性肾损伤存在不利影响^[93]。

总之,理想的降低门静脉压药应具备高度选择性作用于内脏血管床,能维持肝脏有效血液灌注及改善肝功能三个条件。因此,寻找新的降门静脉压药物仍是临床亟待解决的难题。

(二)胃镜治疗

目的是根除或显著减轻 GOV,减少再出血率及相关病死率。在临床实践中,精准预测或评估肝硬化静脉曲张出血或再出血的风险,减少不必要的内镜筛查,仍是临床面临的问题^[94]。

1. 胃镜联合 NSBB 治疗: NSBB 可降低肝硬化门静脉高压患者 HVP,预防 GOV 再出血及肝硬化失代偿^[95-96],内镜治疗可根除或减轻 GOV^[97-98];内镜治疗方法同 AEVB。EVL 联合普萘洛尔或卡维地络,与单一 EVL 或 NSBB 比较,具有更好的预防 GOV 再出血的效果,提高长期生存率^[99]。因此,胃镜联合 NSBB 是二级预防 GOV 再出血的标准方案,除非药物不能耐受;已经使用 NSBB 作为一级预防的患者,需要联合内镜治疗^[100-101]。但是,患者有大量腹水时,单独应用 EVL 比联合 NSBB 更适合预防 GOV 再出血,原因为 NSBB 不良反应及急性肾损伤风险增加^[102]。

2. 周期性序贯治疗、长期胃镜监测:胃镜治疗的间隔及周期仍无统一观点。经首次治疗,一般 2~4 周胃镜检查,评估首次治疗的效果。GOV 尚未到达根除或仍有再出血风险,且食管黏膜溃疡完全愈合,可再次行多个周期 EVL、EIS 或组织黏合剂等序贯治疗,直到患者 GOV 消失或无再出血风险^[97, 103]。GOV 消失或无出血风险后,至少 12 个月胃镜检查 1 次,以评估 GOV 复发风险。经过胃镜治疗的患者,应终生胃镜监测、跟踪序贯胃镜治疗。

(三)血管介入治疗

TIPS 和 BRTO 是肝硬化门静脉高压症血管介入的主要方法。TIPS 是 NSBB 和/或联合胃镜治疗后再出血的选择^[100-101]。对于 Child-Pugh A/B 级的患者,在胃镜和药物治疗无应答后,可考虑 TIPS 或外科断流术。符合 BRTO 适应证时,也可选择 BRTO。由于胃镜治疗技术的普及,其他经皮经肝途径的血管介入方法,如经皮经肝胃冠状静脉栓塞术,临床已经很少开展。

(四)肝移植

肝移植是终末期肝硬化、ACLF 患者最根本的治疗方法,特别是难治性 EVB 患者,有条件者应优先考虑肝移植^[101]。

推荐意见 24: 内镜联合 NSBB,是 EVB 二级预防的标准方案(A1),如不能耐受,可选择单一方法预防。

推荐意见 25: 首次内镜治疗后 2~4 周应胃镜检查,评估治疗效果。可间隔 2~4 周序贯性治疗多个周期,以 GOV 消失或无再出血风险为治疗终点;GOV 消除或明显减轻后至少 12 个月胃镜检查 1 次,以评估 GOV 复发及再出血的风险(C1)。

推荐意见 26: 肝硬化合并顽固性腹水或急性肾损伤患者,无论 EVB 一级或二级预防,均不建议使用 NSBB(B1)。

六、特殊类型静脉曲张的处理

(一)少见部位静脉曲张

少见部位静脉曲张指除食管和胃以外,消化系统其他部位静脉曲张,如十二指肠、胆管、大肠等;或消化系统以外部位,如腹膜、卵巢等。少见部位静脉曲张出血患者,1 年全因病死率、MELD 评分、入住 ICU、奥曲肽和抗生素使用率、HVP,均显著低于肝硬化 AEVB 患者。少见部位静脉曲张出血,可选择 EIS、EVL、组织黏合剂注射、TIPS 联合栓塞治疗等^[104],仅个案报道具有较好的疗效和安全性,需要多学科诊治。

(二)PVT 伴肝硬化 EVB

肝硬化合并 PVT 经 TIPS、抗凝和未治疗患者,PVT 早/晚期改善分别为 72%/78%、27%/29%、10%/17%,没有观察到低分子肝素抗凝药物引起的出血并发症增加^[105]。伴有 PVT 的肝硬化患者,TIPS 和低分子肝素抗凝都是安全、有效的方法^[106];TIPS 较 EVL 联合 NSBB 预防 Child-Pugh A/B 级肝硬化 PVT 预防再出血更有效,PVT 消退率更高。低分子肝素抗凝治疗越早,门静脉再通率越高。第 1 周开始治疗,再通率为 69%;第 2 周开始治疗,再通率则下降至 25%。但是,肝硬化 PVT 伴 AEVB 时,何时启动抗凝治疗仍无定论。对于近期形成的 PVT,一般认为活动性出血停止后,越早启动抗凝治疗,PVT 再通率越高。

(三)门静脉癌栓伴肝硬化 EVB

85%~90% 肝癌发生在肝硬化门静脉高压症的



基础上, AEVB 和癌栓的管理仍是临床棘手的问题。TIPS 是预防肝癌伴门静脉高压患者 GOV 再出血有效和安全的方法, 与内镜治疗相比, TIPS 明显降低再出血的风险, 但总体无肝移植生存无差异^[107]。

推荐意见 27: 组织黏合剂注射、EIS、EVL 及 TIPS, 是少见部位静脉曲张出血的有效治疗方法, 可根据患者的意愿和多学科协作诊治团队的技术优势选择(C1)。

推荐意见 28: 门静脉主干完全或部分 PVT (> 50%), 或累及肠系膜的 PVT 伴 GOV 出血风险、有症状或等待肝移植 PVT, 推荐低分子肝素抗凝治疗(B1)。

推荐意见 29: 肝硬化 PVT 伴 EVB, 可选择内镜治疗或 TIPS 控制急性出血; 预防再出血, TIPS 优于内镜治疗(A1)。出血控制后, 早期启动抗凝治疗, 可提高内镜或 TIPS 的治疗效果(B1)。

推荐意见 30: 肝硬化合并门静脉癌栓的 EVB, 可选择内镜治疗或 TIPS 控制急性出血, 预防再出血(B1)。

七、待解决的问题及展望

1. 肝硬化再代偿及门静脉高压逆转的概念相关研究与临床诊断标准。

2. 肝硬化门静脉压力/HVPG 的无创测定技术及生物标志物风险分层的研发与临床应用。

3. 肝硬化 GOV 严重程度的无创评估方法, NSBB、EVL 对 EVB 一级预防、预防肝硬化失代偿的效果及安全性, 新靶点降低门静脉压力药物的研发。

4. 血管活性药物、NSBB、内镜序贯治疗及 TIPS 在 AEVB、二级预防、肝硬化失代偿中的优化治疗效果及安全性评估, 内镜序贯治疗的周期及 NSBB 停药时机。

5. 中医药抗肝纤维化、肝硬化作用机制的深入研究。

6. 白蛋白、PVT、血小板水平等对肝硬化 EVB、肝硬化失代偿进展的影响与干预效果评估; 低分子肝素抗凝治疗的时机、疗程及效果和安全性评价。

执笔: 徐小元(北京大学第一医院消化内科); 丁惠国(首都医科大学附属北京佑安医院肝病消化中心); 令狐恩强(解放军总医院第一医学中心消化内科医学部); 唐承薇(四川

大学华西医院消化内科); 贾继东(首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心); 魏来(清华大学附属长庚医院肝胆胰中心); 段钟平(首都医科大学附属北京佑安医院肝病中心); 南月敏(河北医科大学第三医院中西医结合肝病科); 徐京杭(北京大学第一医院感染疾病科); 庄辉(北京大学医学部病原生物学系)

专家组(以姓氏汉语拼音为序): 柴宁莉(解放军总医院第一医学中心消化内科医学部); 陈东风(陆军特色医学中心大坪医院消化内科); 陈红松(北京大学人民医院肝病研究所); 陈煜(首都医科大学附属北京佑安医院疑难肝病及人工肝中心); 范建高(上海交通大学医学院附属新华医院消化内科); 高沿航(吉林大学第一医院肝胆胰内科); 高媛(北京大学第一医院消化内科); 韩涛(天津南开大学人民医院消化内科); 韩英(第四军医大学西京医院消化内科); 胡鹏(重庆医科大学附属第二医院感染病科); 黄留业(烟台毓璜顶医院消化内科); 江华(解放军总医院第一医学中心消化内科医学部); 李军(江苏省人民医院感染病科); 李荣宽(大连医科大学附属第二医院感染科); 刘德良(中南大学湘雅二医院消化内科); 刘建湘(北京大学第一医院消化内科); 刘景丰(福建医科大学孟超肝胆医院肝胆外科); 刘晓清(北京协和医院感染科); 刘玉兰(北京大学人民医院消化内科); 刘迎娣(解放军总医院第一医学中心消化内科医学部); 陆伦根(上海交通大学附属第一人民医院消化内科); 罗新华(贵州省人民医院感染科); 马颖才(青海省人民医院消化内科); 任万华(山东省立医院感染性疾病科); 宋瑛(西安高新医院消化内科); 田德安(华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科); 田雨(北京大学第一医院消化内科); 王江滨(吉林大学中日联谊医院消化内科); 王宪波(首都医科大学附属北京地坛医院中西医结合中心); 吴超(南京大学医学院附属鼓楼医院感染病科); 吴浩(四川大学华西医院消化内科); 邢卉春(北京地坛医院肝病科); 谢渭芬(海军军医大学附属长征医院消化内科); 杨丽(四川大学华西医院消化内科); 杨晋辉(昆明医科大学第二附属医院消化内科); 杨长青(同济大学附属同济医院消化内科); 尤红(首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心); 于岩岩(北京大学第一医院感染疾病科); 翟所迪(北京大学第三医院药剂科); 张春清(山东省立医院消化内科); 诸葛宇征(南京大学医学院附属鼓楼医院消化内科); 张縻云(山西医科大学第一医院感染病科); 周永健(广州市第一人民医院消化内科)

秘书组: 吴浩(四川大学华西医院消化内科); 田雨(北京大学第一医院消化内科); 韩莹(首都医科大学附属北京佑安医院肝病中心二科); 李磊(首都医科大学附属北京佑安医院肝病消化中心); 张晓彬(解放军总医院第一医学中心消化内科医学部); 孔媛媛(首都医科大学附属北京友谊医院临床流行病与循证医学研究室); 韩一凡(北京大学第一医院感染疾病科)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突



参 考 文 献

- [1] 中华医学会消化病学分会, Chinese Society of Hepatology and Chinese Society of Endoscopy, 中华医学会内镜学分会. 肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治共识[J]. 中华肝脏病杂志, 2008, 16(8):564-570. DOI: 10.3321/j.issn:1007-3418.2008.08.002.
- [2] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会消化病学分会, 中华医学会内镜学分会. 肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(2):203-219. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2016.02.002.
- [3] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis[J]. J Hepatol, 2018, 69(2): 406-460. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.024.
- [4] Biggins SW, Angeli P, Garcia-Tsao G, et al. Diagnosis, evaluation, and management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases[J]. Hepatology, 2021, 74(2): 1014-1048. DOI: 10.1002/hep.31884.
- [5] Aithal GP, Palaniyappan N, China L, et al. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis[J]. Gut, 2021, 70(1): 9-29. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321790.
- [6] Tripathi D, Stanley AJ, Hayes PC, et al. U.K. guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients[J]. Gut, 2015, 64(11):1680-1704. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309262.
- [7] de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, et al. Baveno VII-Renewing consensus in portal hypertension[J]. J Hepatol, 2022, 76(4): 959-974. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.12.022.
- [8] 中华医学会肝病学分会. 肝硬化诊治指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(11): 846 - 865. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.11.008.
- [9] Hu Z, Li Y, Li C, et al. Using ultrasonic transient elastometry (FibroScan) to predict esophageal varices in patients with viral liver cirrhosis[J]. Ultrasound Med Biol, 2015, 41(6): 1530-1537. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2015.02.005.
- [10] Pons M, Augustin S, Scheiner B, et al. Noninvasive diagnosis of portal hypertension in patients with compensated advanced chronic liver disease[J]. Am J Gastroenterol, 2021, 116(4): 723-732. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000994.
- [11] 中国肝炎防治基金会, 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会和中国研究型医院学会肝病专业委员会. 瞬时弹性成像技术诊断肝纤维化专家共识(2018年更新版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(3): 182-191. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.03.004.
- [12] Li Y, Li L, Weng HL, et al. Computed tomography vs liver stiffness measurement and magnetic resonance imaging in evaluating esophageal varices in cirrhotic patients: A systematic review and meta-analysis[J]. World J Gastroenterol, 2020, 26(18): 2247-2267. DOI: 10.3748/wjg.v26.i18.2247.
- [13] Kim SH, Kim YJ, Lee JM, et al. Esophageal varices in patients with cirrhosis: multidetector CT esophagography-comparison with endoscopy[J]. Radiology, 2007, 242(3): 759-768. DOI: 10.1148/radiol.2423050784.
- [14] Hwang JH, Shergill AK, Acosta RD, et al. The role of endoscopy in the management of variceal hemorrhage[J]. Gastrointest Endosc, 2014, 80(2):221-227. DOI: 10.1016/j.gie.2013.07.023.
- [15] Hammoud GM, Ibdah JA. Utility of endoscopic ultrasound in patients with portal hypertension[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(39):14230-14236. DOI: 10.3748/wjg.v20.i39.14230.
- [16] 李敏然, 徐小元. 肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治研究[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(4):247-249. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.04.003.
- [17] Morrison JD, Mendoza-Elias N, Lipnik AJ, et al. Gastric varices bleed at lower portosystemic pressure gradients than esophageal varices[J]. J Vasc Interv Radiol, 2018, 29(5): 636-641. DOI: 10.1016/j.jvir.2017.10.014.
- [18] D'Amico G, Pasta L, Morabito A, et al. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2014, 39(10): 1180-1193. DOI: 10.1111/apt.12721.
- [19] de Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension[J]. J Hepatol, 2015, 63(3): 743-752. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.05.022.
- [20] Qi X, Dai J, Yang M, et al. Association between portal vein thrombosis and survival in non-liver-transplant patients with liver cirrhosis: A Systematic Review of the Literature [J]. Gastroenterol Res Pract, 2015, 2015: 480842. DOI: 10.1155/2015/480842.
- [21] Asrani SK, Kamath PS. Prediction of early mortality after variceal bleeding: score one more for MELD[J]. Gastroenterology, 2014, 146(2):337-339. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.12.022.
- [22] 令狐狐强. 2009 静脉曲张及出血的内镜诊断和治疗规范试行方案注解[J]. 中华腔镜外科杂志(电子版), 2011, 4(5): 331-333. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6899.2011.05.003.
- [23] 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)[J]. 中国继续医学教育, 2010, 2(6):21-26. DOI: 10.3969/j.issn.1674-9308.2010.06.003.
- [24] 中华医学会肝病学分会. 扩大慢性乙型肝炎抗病毒治疗的专家意见[J]. 中华肝脏病杂志, 2022, 30(2):131-136. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20220209-00060.
- [25] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎防治指南(2019年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(12): 962-979. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.12.008.
- [26] Ghany MG, Morgan TR. Hepatitis C Guidance 2019 Update: American Association for the Study of Liver Diseases-Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection[J]. Hepatology, 2020, 71(2): 686-721. DOI: 10.1002/hep.31060.
- [27] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 酒精性肝病防治指南(2018更新版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2018, 26(3):188-194. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2018.03.007.
- [28] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018更新版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2018, 26(3): 195-203. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2018.03.008.

- [29] 中华医学会肝病学会. 自身免疫性肝炎诊断和治疗指南(2021)[J]. 中华内科杂志, 2021, 60(12): 1038-1049. DOI: 10.3760/cma.j.cn.112138-20211112-00796.
- [30] 中华医学会肝病学会. 原发性胆汁性胆管炎的诊断和治疗指南(2021)[J]. 中华内科杂志, 2021, 60(12): 1024-1037. DOI: 10.3760/cma.j.cn.112138-20211112-00794.
- [31] 中华医学会肝病学会. 原发性硬化性胆管炎诊断及治疗指南(2021)[J]. 中华内科杂志, 2021, 60(12): 1050-1074. DOI: 10.3760/cma.j.cn.112138-20211109-00786.
- [32] 黄昂, 梁庆升, 孙颖, 等. 慢性药物性肝损伤的诊治研究进展[J]. 传染病信息, 2018, 31(2): 105-107. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2018.02.003.
- [33] 中华医学会感染病学分会, 肝脏炎症及其防治专家共识专家委员会. 肝脏炎症及其防治专家共识[J]. 中华肝脏病杂志, 2014, 22(2): 94-103. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2014.02.006.
- [34] Liu YQ, Zhang C, Li JW, et al. An-Luo-Hua-Xian pill improves the regression of liver fibrosis in chronic hepatitis B patients treated with entecavir [J]. J Clin Transl Hepatol, 2022. DOI: 10.14218/JCTH.2022.00091.
- [35] 南月敏, 孔令波. 肝硬化的中西医结合诊治进展[J]. 中华肝脏病杂志, 2018, 26(5): 328-331. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2018.05.003.
- [36] 张莹雪, 孙凤霞, 李晓玲. 安络化纤丸联合恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化的系统评价[J]. 中国医院用药评价与分析, 2022, 22(1): 70-76, 82. DOI: 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.01.015.
- [37] Shi K, Liu Y, Wang X, et al. Adjuvant Fuzheng Huayu Capsule reduces the incidence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B-caused cirrhosis [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020: 8826091. DOI: 10.1155/2020/8826091.
- [38] 杨年欢, 袁国盛, 周宇辰, 等. 恩替卡韦联合复方鳖甲软肝片治疗慢性乙型肝炎肝纤维化 96 周的临床疗效[J]. 南方医科大学学报, 2016, 36(6): 775-779. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4254.2016.06.07.
- [39] Xiao HM, Shi MJ, Jiang JM, et al. Efficacy and safety of AnluoHuaxian pills on chronic hepatitis B with normal or minimally elevated alanine transaminase and early liver fibrosis: A randomized controlled trial[J]. J Ethnopharmacol, 2022, 293: 115210. DOI: 10.1016/j.jep.2022.115210.
- [40] Wang Z, Xie YW, Lu Q, et al. The impact of albumin infusion on the risk of rebleeding and in-hospital mortality in cirrhotic patients admitted for acute gastrointestinal bleeding: a retrospective study of a single institute[J]. BMC Gastroenterol, 2020, 20(1): 198. DOI: 10.1186/s12876-020-01337-5.
- [41] Fernández J, Clària J, Amorós A, et al. Effects of albumin treatment on systemic and portal hemodynamics and systemic inflammation in patients with decompensated cirrhosis[J]. Gastroenterology, 2019, 157(1): 149-162. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.03.021.
- [42] Qi XS, Bao YX, Bai M, et al. Nonselective beta-blockers in cirrhotic patients with no or small varices: A meta-analysis[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(10): 3100-3108. DOI: 10.3748/wjg.v21.i10.3100.
- [43] 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. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304038.
- [44] Gluud LL, Krag A. Banding ligation versus beta-blockers for primary prevention in oesophageal varices in adults [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012, (8): CD004544. DOI: 10.1002/14651858.CD004544.pub2.
- [45] Hernández-Gea V, Aracil C, Colomo A, et al. Development of ascites in compensated cirrhosis with severe portal hypertension treated with β -blockers[J]. Am J Gastroenterol, 2012, 107(3): 418-427. DOI: 10.1038/ajg.2011.456.
- [46] Pose E, Trebicka J, Mookerjee RP, et al. Statins: Old drugs as new therapy for liver diseases? [J]. J Hepatol, 2019, 70(1): 194-202. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.07.019.
- [47] Gluud LL, Langholz E, Krag A. Meta-analysis: isosorbide-mononitrate alone or with either beta-blockers or endoscopic therapy for the management of oesophageal varices[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2010, 32(7): 859-871. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04418.x.
- [48] Herath CB, Grace JA, Angus PW. Therapeutic potential of targeting the renin angiotensin system in portal hypertension[J]. World J Gastrointest Pathophysiol, 2013, 4(1): 1-11. DOI: 10.4291/wjgp.v4.i1.1.
- [49] Kim DH, Park JY. Prevention and management of variceal hemorrhage[J]. Int J Hepatol, 2013, 2013: 434609. DOI: 10.1155/2013/434609.
- [50] Karadsheh Z, Allison H. Primary prevention of variceal bleeding: pharmacological therapy versus endoscopic banding[J]. N Am J Med Sci, 2013, 5(10): 573-579. DOI: 10.4103/1947-2714.120791.
- [51] de Mattos ÂZ, Terra C, Farias AQ, et al. Primary prophylaxis of variceal bleeding in patients with cirrhosis: A comparison of different strategies[J]. World J Gastrointest Endosc, 2021, 13(12): 628-637. DOI: 10.4253/wjge.v13.i12.628.
- [52] Bai M, Qi X, Yang M, et al. Combined therapies versus monotherapies for the first variceal bleeding in patients with high-risk varices: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2014, 29(3): 442-452. DOI: 10.1111/jgh.12396.
- [53] Mishra SR, Sharma BC, Kumar A, et al. Primary prophylaxis of gastric variceal bleeding comparing cyanoacrylate injection and beta-blockers: a randomized controlled trial[J]. J Hepatol, 2011, 54(6): 1161-1167. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.09.031.
- [54] 中华医学会肝病学会. 原发性肝癌二级预防共识(2021年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2021, 29(3): 216-226. DOI: 10.3760/cma.j.cn.501113-20210210-00082.
- [55] O'Leary JG, Greenberg CS, Patton HM, et al. AGA Clinical Practice Update: Coagulation in Cirrhosis[J]. Gastroenterology, 2019, 157(1): 34-43.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.03.070.
- [56] Drebes A, de Vos M, Gill S, et al. Prothrombin complex concentrates for coagulopathy in liver disease: Single-center, clinical experience in 105 patients[J]. Hepatol Commun, 2019, 3(4): 513-524. DOI: 10.1002/hep4.1293.
- [57] Gralnek IM, Stanley AJ, Morris AJ, et al. Endoscopic diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage (NVUGIH): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline-Update 2021[J]. Endoscopy, 2021, 53(3): 300-332. DOI: 10.1055/



- a-1369-5274.
- [58] Lau J, Yu Y, Tang R, et al. Timing of endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(14): 1299-1308. DOI: 10.1056/NEJMoa1912484.
- [59] Jung DH, Huh CW, Kim NJ, et al. Optimal endoscopy timing in patients with acute variceal bleeding: A systematic review and meta-analysis[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 4046. DOI: 10.1038/s41598-020-60866-x.
- [60] Seo YS, Park SY, Kim MY, et al. Lack of difference among terlipressin, somatostatin, and octreotide in the control of acute gastroesophageal variceal hemorrhage[J]. *Hepatology*, 2014, 60(3): 954-963. DOI: 10.1002/hep.27006.
- [61] Gao ZQ, Han Y, Li L, et al. Pharmacological management of portal hypertension: current status and future[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2020, 133(19): 2362-2364. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001004.
- [62] Jha SK, Mishra M, Jha A, et al. Comparison of continuous versus intermittent infusions of terlipressin for the control of acute variceal bleeding in patients with portal hypertension: An open-label randomized controlled trial [J]. *Indian J Gastroenterol*, 2018, 37(4): 313-320. DOI: 10.1007/s12664-018-0871-8.
- [63] Triantos C, Kalafateli M, Assimakopoulos SF, et al. Endotoxin translocation and gut barrier dysfunction are related to variceal bleeding in patients with liver cirrhosis [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 836306. DOI: 10.3389/fmed.2022.836306.
- [64] Martínez J, Hernández-Gea V, Rodríguez-de-Santiago E, et al. Bacterial infections in patients with acute variceal bleeding in the era of antibiotic prophylaxis[J]. *J Hepatol*, 2021, 75(2): 342-350. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.03.026.
- [65] Lin L, Cui B, Deng Y, et al. The efficacy of proton pump inhibitor in cirrhotics with variceal bleeding: A systemic review and Meta-analysis[J]. *Digestion*, 2021, 102(2): 117-127. DOI: 10.1159/000505059.
- [66] Janka T, Tornai T, Borbély B, et al. Deleterious effect of proton pump inhibitors on the disease course of cirrhosis [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2020, 32(2): 257-264. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001499.
- [67] An Y, Bai Z, Xu X, et al. No benefit of hemostatic drugs on acute upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 4097170. DOI: 10.1155/2020/4097170.
- [68] Bates D, Edwards J, Langevin A, et al. Rebleeding in variceal and nonvariceal gastrointestinal bleeds in cirrhotic patients using Vitamin K(1): The LIVER-K Study [J]. *Can J Hosp Pharm*, 2020, 73(1): 19-26.
- [69] Anand AC. Nutrition and muscle in cirrhosis[J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2017, 7(4): 340-357. DOI: 10.1016/j.jceh.2017.11.001.
- [70] Wang R, Huang X, Zhou T, et al. Safety and feasibility of early oral nutrition after endoscopic treatment for patients with liver cirrhosis: A historical prospective and comparative effectiveness study[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2022, 46(7): 1660-1670. DOI: 10.1002/jpen.2328.
- [71] Lo GH, Lin CW, Hsu YC. A controlled trial of early versus delayed feeding following ligation in the control of acute esophageal variceal bleeding[J]. *J Chin Med Assoc*, 2015, 78(11): 642-647. DOI: 10.1016/j.jcma.2015.07.004.
- [72] Huang Y, Zhang W, Xiang H, et al. Treatment strategies in emergency endoscopy for acute esophageal variceal bleeding (CHESS1905): A Nationwide Cohort Study[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 872881. DOI: 10.3389/fmed.2022.872881.
- [73] Goral V, Yilmaz N. Current approaches to the treatment of gastric varices: Glue, Coil Application, TIPS, and BRTO[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2019, 55(7): 335. DOI: 10.3390/medicina55070335.
- [74] Hu Z, Zhang D, Swai J, et al. Risk of rebleeding from gastroesophageal varices after initial treatment with cyanoacrylate; a systematic review and pooled analysis[J]. *BMC Gastroenterol*, 2020, 20(1): 181. DOI: 10.1186/s12876-020-01333-9.
- [75] Gillespie SL, McAvoy NC, Yung DE, et al. Thrombin is an effective and safe therapy in the management of bleeding gastric varices. A Real-World Experience[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(4): 785. DOI: 10.3390/jcm10040785.
- [76] Mohan BP, Chandan S, Khan SR, et al. Efficacy and safety of endoscopic ultrasound-guided therapy versus direct endoscopic glue injection therapy for gastric varices: systematic review and meta-analysis[J]. *Endoscopy*, 2020, 52(4): 259-267. DOI: 10.1055/a-1098-1817.
- [77] Li B, Chen J, Zhang CQ, et al. The pharmacodynamic effect of terlipressin versus high-dose octreotide in reducing hepatic venous pressure gradient: a randomized controlled trial[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(9): 793. DOI: 10.21037/atm-20-6774.
- [78] Lau L, Sung J. Treatment of upper gastrointestinal bleeding in 2020: New techniques and outcomes[J]. *Dig Endosc*, 2021, 33(1): 83-94. DOI: 10.1111/den.13674.
- [79] Bridwell RE, Long B, Ramzy M, et al. Balloon tamponade for the management of gastrointestinal bleeding[J]. *J Emerg Med*, 2022, 62(4): 545-558. DOI: 10.1016/j.jemermed.2021.11.004.
- [80] Lv Y, Yang Z, Liu L, et al. Early TIPS with covered stents versus standard treatment for acute variceal bleeding in patients with advanced cirrhosis: a randomised controlled trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2019, 4(8): 587-598. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30090-1.
- [81] Kumar R, Kerbert A, Sheikh MF, et al. Determinants of mortality in patients with cirrhosis and uncontrolled variceal bleeding[J]. *J Hepatol*, 2021, 74(1): 66-79. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.06.010.
- [82] Trebicka J, Gu W, Ibáñez-Samaniego L, et al. Rebleeding and mortality risk are increased by ACLF but reduced by pre-emptive TIPS[J]. *J Hepatol*, 2020, 73(5): 1082-1091. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.04.024.
- [83] Wang ZW, Liu JC, Zhao F, et al. Comparison of the effects of TIPS versus BRTO on bleeding gastric varices: A Meta-analysis[J]. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2020, 2020: 5143013. DOI: 10.1155/2020/5143013.
- [84] Luo X, Xiang T, Wu J, et al. Endoscopic cyanoacrylate injection versus balloon-occluded retrograde transvenous obliteration for prevention of gastric variceal bleeding: A Randomized Controlled Trial[J]. *Hepatology*, 2021, 74(4): 2074-2084. DOI: 10.1002/hep.31718.
- [85] 中华医学会外科学分会脾及门静脉高压外科学组. 肝硬化门静脉高压食管、胃底静脉曲张破裂出血诊治专家共识 (2019 版) [J]. *中华消化外科杂志*, 2019, 18(12): 1087-1093. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.



- 12.001.
- [86] Magaz M, Baiges A, Hernández-Gea V. Precision medicine in variceal bleeding: Are we there yet? [J]. *J Hepatol*, 2020, 72(4): 774-784. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.01.008.
- [87] 盛基尧, 刘水, 杨永生, 等. 肝硬化门静脉高压症食管胃静脉曲张出血诊疗进展 [J]. *中华外科杂志*, 2020, 58(10): 808-812. DOI: 10.3760/cma.j.cn112139-20191111-00556.
- [88] Plaz Torres MC, Best LM, Freeman SC, et al. Secondary prevention of variceal bleeding in adults with previous oesophageal variceal bleeding due to decompensated liver cirrhosis: a network meta-analysis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 3(3): CD013122. DOI: 10.1002/14651858.CD013122.pub2.
- [89] Tian S, Li R, Guo Y, et al. Carvedilol vs endoscopic band ligation for the prevention of variceal bleeding: A Meta-analysis [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2019, 15: 191-200. DOI: 10.2147/TCRM.S193196.
- [90] Zacharias AP, Jeyaraj R, Hobolth L, et al. Carvedilol versus traditional, non-selective beta-blockers for adults with cirrhosis and gastroesophageal varices [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 10(10): CD011510. DOI: 10.1002/14651858.CD011510.pub2.
- [91] Baiges A, Hernández-Gea V, Bosch J. Pharmacologic prevention of variceal bleeding and rebleeding [J]. *Hepatol Int*, 2018, 12(Suppl 1): 68-80. DOI: 10.1007/s12072-017-9833-y.
- [92] Rajapaksha IG, Gunarathne LS, Angus PW, et al. Update on new aspects of the renin-angiotensin system in hepatic fibrosis and portal hypertension: Implications for novel therapeutic options [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(4): 702. DOI: 10.3390/jcm10040702.
- [93] Shi L, Zhang X, Li J, et al. Favorable effects of endoscopic ligation combined with drugs on rebleeding and mortality in cirrhotic patients: A Network Meta-Analysis [J]. *Dig Dis*, 2018, 36(2): 136-149. DOI: 10.1159/000484082.
- [94] Yan Y, Li Y, Fan C, et al. A novel machine learning-based radiomic model for diagnosing high bleeding risk esophageal varices in cirrhotic patients [J]. *Hepatol Int*, 2022, 16(2): 423-432. DOI: 10.1007/s12072-021-10292-6.
- [95] Paternostro R, Becker J, Hofer BS, et al. The prognostic value of HVPG-response to non-selective beta-blockers in patients with NASH cirrhosis and varices [J]. *Dig Liver Dis*, 2022, 54(4): 500-508. DOI: 10.1016/j.dld.2021.09.009.
- [96] Villanueva C, Albillos A, Genescà J, et al. β blockers to prevent decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension (PREDESCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial [J]. *Lancet*, 2019, 393(10181): 1597-1608. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31875-0.
- [97] Zheng J, Zhang Y, Li P, et al. The endoscopic ultrasound probe findings in prediction of esophageal variceal recurrence after endoscopic variceal eradication therapies in cirrhotic patients: A cohort prospective study [J]. *BMC Gastroenterol*, 2019, 19(1): 32. DOI: 10.1186/s12876-019-0943-y.
- [98] Dai C, Liu WX, Jiang M, et al. Endoscopic variceal ligation compared with endoscopic injection sclerotherapy for treatment of esophageal variceal hemorrhage: A Meta-analysis [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(8): 2534-2541. DOI: 10.3748/wjg.v21.i8.2534.
- [99] Dunne P, Young D, Chuah CS, et al. Carvedilol versus endoscopic band ligation for secondary prophylaxis of variceal bleeding-long-term follow-up of a randomised control trial [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2022, 55(12): 1581-1587. DOI: 10.1111/apt.16901.
- [100] Miao Z, Lu J, Yan J, et al. Comparison of therapies for secondary prophylaxis of esophageal variceal bleeding in cirrhosis: A Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials [J]. *Clin Ther*, 2020, 42(7): 1246-1275.e3. DOI: 10.1016/j.clinthera.2020.04.014.
- [101] Osman KT, Nayfeh T, Abdelfattah AM, et al. Secondary prophylaxis of gastric variceal bleeding: A Systematic Review and Network Meta-Analysis [J]. *Liver Transpl*, 2022, 28(6): 945-958. DOI: 10.1002/lt.26383.
- [102] Yoo JJ, Kim SG, Kim YS, et al. Propranolol plus endoscopic ligation for variceal bleeding in patients with significant ascites: Propensity score matching analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(5): e18913. DOI: 10.1097/MD.00000000000018913.
- [103] Alvi H, Zuberi BF, Rasheed T, et al. Evaluation of endoscopic variceal band ligation sessions in obliteration of esophageal varices [J]. *Pak J Med Sci*, 2020, 36(2): 37-41. DOI: 10.12669/pjms.36.2.1144.
- [104] House T, Webb P, Baarson C. Massive hemorrhage from ectopic duodenal varices: Importance of a Multidisciplinary Approach [J]. *Case Rep Gastroenterol*, 2017, 11(1): 36-41. DOI: 10.1159/000455184.
- [105] Zhan C, Prabhu V, Kang SK, et al. Comparison of non-tumoral portal vein thrombosis management in cirrhotic patients: TIPS versus anticoagulation versus no treatment [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(11): 2316. DOI: 10.3390/jcm10112316.
- [106] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on prevention and management of bleeding and thrombosis in patients with cirrhosis [J]. *J Hepatol*, 2022, 76(5): 1151-1184. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.09.003.
- [107] Luo J, Li M, Wu C, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic therapy for prevention of variceal rebleeding in patients with hepatocellular carcinoma meeting the Milan criteria [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 33(3): 436-442. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001750.

