

· 临床研究 ·

肝硬化食管静脉曲张结扎前血清钠水平对患者术后再出血及生存期的影响

张莹鑫, 沈 薇

(重庆医科大学附属第二医院消化内科 400010)

摘要:目的 探讨肝硬化食管静脉曲张结扎术(EVL)前血清钠水平对患者术后再出血及生存情况的影响。方法 对 218 例资料和随访结果完整的经 EVL 治疗的患者进行术前血钠浓度分级和终末期肝病模型(MELD)评分,分析不同血清钠水平和 MELD 指数与食管静脉曲张结扎术后再出血及生存期的关系。结果 血清钠大于或等于 135 mmol/L(正常组)患者的生存期平均为 69.11 个月,血清钠为大于 125~<135 mmol/L(低钠组)患者的生存期平均为 63.33 个月,血清钠小于或等于 125 mmol/L(重度低钠组)患者的平均生存率只有 47.42 个月。在行第 1 次 EVL 后的 6 年内,术后再次上消化道出血的发生率随着血清钠水平的降低而增加,分别为 58.03%、70.51%和 100%。MELD≤7 分的患者平均生存期超过 70.36 个月,>7~<9 分的患者平均生存期为 69.86 个月,而 MELD≥9 分的患者平均生存期 48.79 个月。MELD≥9 分的患者结合血清钠水平能够更好地评估术后死因构成。结论 EVL 前血清钠水平、MELD 评分均能较好地预测术后患者再出血及生存期,血清钠水平对于预测术后短期再出血及死因构成优于 MELD 评分,并且简单易推广。

关键词:食管和胃静脉曲张;血清钠浓度;食管曲张静脉套扎术;再出血;生存期

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.15.010

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)15-1481-03

Effects of serum sodium level before endoscopic variceal ligation on rehemorrhage and survival in patients with liver cirrhosis

Zhang Yingxin, Shen Wei

(Department of Digestive Diseases, Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

Abstract:Objective To analyze the effects of serum sodium level before the endoscopic variceal ligation(EVL) on upper gastrointestinal rehemorrhage and survival after EVL in the patients with liver cirrhosis. **Methods** The serum sodium concentrations of 218 patients before EVL operations were classified into three groups(≥ 135 mmol/L, $>125 - <135$ mmol/L and ≤ 125 mmol/L), and MELD scores were calculated among 218 patients before EVL operations. After EVL, these patients were followed up, and the survival and probability of rehemorrhage were analyzed. **Results** In 218 patients, the mean survival of the serum sodium concentration(≥ 135 mmol/L) was 69.11 months, the mean survival rate of the serum sodium concentration (125-135 mmol/L) was 63.33 months, and the mean survival of the serum sodium concentration(≤ 125 mmol/L) was only 47.42 months. With the serum sodium level decreasing, the incidence of rehemorrhage increased during 6 years after the first EVL. In the three groups of MELD scores (≤ 7 , $>7 - <9$, ≥ 9), the mean survival duration were 70.36, 69.86, 48.79 months respectively. Combining with the serum sodium level, MELD scores(>9) could assess the cause of death more precisely. **Conclusion** Both the serum sodium level and MELD scores could predict the rehemorrhage and survival, but the serum sodium level is better than MELD scores in shorter periods.

Key words: esophageal and gastric varices; serum sodium concentration; endoscopic variceal ligation; rehemorrhage; survival

肝硬化食管静脉曲张破裂出血是肝硬化门脉高压常见的并发症,病死率极高。食管曲张静脉结扎术(endoscopic variceal ligation, EVL)运用于临床后,大大降低了失代偿肝硬化患者上消化道出血的病死率^[1]。为探讨肝硬化 EVL 前血清钠水平对肝硬化 EVL 病例选择的指导意义,作者对本院 2000 年 1 月至 2009 年 12 月行肝硬化 EVL 的患者进行术后随访,分析 EVL 前血清钠水平与其术后再出血、死因构成及生存期的关系^[2],现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本科 2000 年 1 月至 2009 年 12 月共对 563 例患者行 EVL,本研究选取住院及随访资料完整的 218 例患者,其中男 156 例,女 62 例;年龄 28~78 岁,平均 50.8 岁。肝炎后肝硬化 152 例,酒精性肝硬化 54 例,其他原因引起肝硬化 12 例。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 术前常规胃镜检查明确是否食管静脉曲张破裂出血及出血部位^[3]。胃食管结合部及胃静脉曲张出血为

禁忌证。排除门静脉高压性胃病及消化性溃疡等出血。对贲门齿状线及其以上 5~6 cm 范围的曲张静脉密集多点结扎,每隔 4 周重复治疗 1 次,直至曲张静脉全部根治(平均每人 3.29 次)。术后 1、3、6、12 个月定期随访及胃镜复查^[4]。

1.2.2 研究方法 收集第 1 次结扎前生化、肝功能、凝血象等指标,按照患者术前各项指标计算出终末期肝病模型(MELD)分值,根据以往研究结果分为(≤ 7 分, $>7 - <9$ 分, ≥ 9 分)3 组^[1],并同时按血清钠分为正常组(≥ 135 mmol/L)、低钠组($>125 - <135$ mmol/L)和重度低钠组(≤ 125 mmol/L)3 组。

MELD 评分 = $9.6 \times \log(\text{肌酐 g/L} \times 100) + 3.8 \times \log(\text{胆红素 g/L} \times 100) + 11.2 \times \log(\text{INR}) + 6.4 \times (\text{病因:胆汁性或酒精性为 0,其他为 1})$,

1.2.3 随访方法 病案科资料查询及电话询问,最长随访时间为 9 年(因 218 例患者非同一时间行第 1 次 EVL,故截止 2009 年 12 月生存患者的生存期不同,本文以 6 年为目标生

存期)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 统计软件的“LifeTables”进行生存分析以及 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

218 例患者共接受 711 次 EVL 治疗, 截至本研究随访时间, 死亡 52 例, 166 例生存。在死亡的 52 例患者中, 21 例死于上消化道大出血, 其余患者死于肝硬化的其他并发症。最短生存期为 1 d(上消化道出血), 最长为 72 个月。

2.1 肝硬化 EVL 前血清钠的水平及 MELD 评分的分布情况 正常组 112 例, 占总数的 51.37%, 低钠组 78 例, 为 35.78%, 重度低钠组 28 例, 占 12.85%。低钠血症情况较为普遍, 占 49.01%。术前肝功能 MELD 分值最低为 1.55 分, 最高为 19.1 分, 均值为 7.73 分, 其中小于或等于 7 分为 83 例, $>7 \sim <9$ 分为 72 例, ≥ 9 分为 63 例。

2.2 肝硬化 EVL 前血清钠水平及 MELD 评分对生存率的影响 正常组患者的平均生存期超过 69.11 个月, 低钠组患者平均生存共期为 63.33 个月, 而重度低钠组患者的平均生存期只有 47.42 个月, 明显低于其他两组生存期 ($P < 0.01$)。MELD ≤ 7 分的患者中, 平均生存期超过 70.36 个月, $>7 \sim <9$ 分的患者中, 平均生存期为 69.86 个月, ≥ 9 分的患者平均生存期仅 48.79 个月, 明显低于其他两组生存期 ($P < 0.01$)。经生存函数分析, 随着随访时间增加, 重度低钠组及 MELD ≥ 9 的生存率明显降低, 见图 1、2。

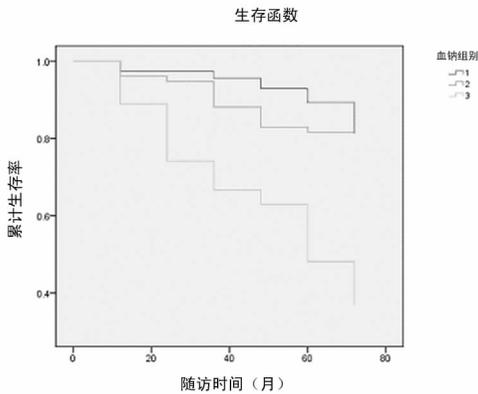


图 1 不同血钠组的生存期曲线

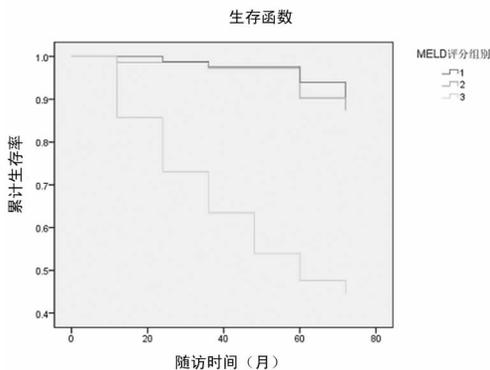


图 2 不同 MELD 评分组的生存率曲线

2.3 肝硬化 EVL 前血清钠水平及 MELD 评分与术后并发上消化道出血死亡的关系 死于上消化道出血的患者中重度低钠者占 47.62%, 而正常组及低钠组分别占 23.81% 和 28.57%。在血钠小于或等于 125 mmol/L 患者的死因中上消

化道出血高达 55%, 故重度低钠组发生上消化道出血而死亡的危险性明显高于其他两组, 其差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。在生存患者中, 低钠血症者为 47.43%; 在死亡患者中, 低钠血症者为 61.54%, 二者相比差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。重度低钠组在所有时间点上, 因上消化道出血而死亡的发生率均高于其他死因。在 MELD ≥ 9 分患者的死因中上消化道出血达 47.06%, 其余两组分别为 27.58% 和 33.33%, 其差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。60 个月内, 重度低钠组和 MELD ≥ 9 分组在不同时间点上, 因上消化道出血而死亡的发生率均大于或等于 50%。但是, 在术后前 6 个月内血钠小于或等于 125 mmol/L 对再出血死亡预测性优于 MELD ≥ 9 模型。

表 1 不同血钠组的死因及存活情况 (n)

组别	死于上消化道出血	死于其他并发症	存活人数	合计
正常组	5	15	92	112
低钠组	6	8	64	78
严重低钠组	10	8	10	28
合计	21	31	166	218

表 2 不同 MELD 评分组的死因及存活情况 (n)

组别	死于上消化道出血	死于其他并发症	存活人数	合计
≤ 7	2	7	74	83
$>7 \sim <9$	3	6	63	72
≥ 9	16	18	29	63
合计	21	31	166	218

2.4 肝硬化 EVL 前血清钠水平及 MELD 评分与术后并发上消化道出血的关系 术前血清钠正常组在行第 1 次 EVL 后的 6 年内, 再次发生消化道大出血的占 58.03%, 低钠组为 70.51%, 重度低钠组高达 100%, 重度低钠组明显高于其他两组的发生率, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$) (表 3)。术前 MELD ≤ 7 分, 在行第 1 次 EVL 后的 6 年内, 再次发生消化道大出血的占 43.37%, MELD $>7 \sim <9$ 分, MELD ≥ 9 分, MELD ≥ 9 分明显高于其他两组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$) (表 4)。严重低钠组和 MELD ≥ 9 分均在 36 个月时再出血人数达到最大值, 重度低钠组在 3、6、12 个月内的再出血人数占该组的比例分别为 35.71%、78.57% 及 89.28%, 均高于 MELD ≥ 9 分组的 30.16%、58.73% 及 74.60%。在术后前 12 个月内重度低钠对再出血的预测性明显优于 MELD ≥ 9 分模型。

表 3 不同血钠组 6 年内再发上消化道出血的情况 (n)

组别	6 年内再次出血的例数	未出血例数	合计
正常组	65	47	112
低钠组	55	23	78
严重低钠组	28	0	28
合计	148	70	218

2.5 血清钠与 MELD 评分的关系 63 例 MELD ≥ 9 分患者

中,严重低钠组有 28 例,18 例死亡,其中 10 例死于消化道出血;低钠组有 28 例,其中 12 例死亡,4 例死于上消化道出血;正常血钠组有 7 例,其中 4 例均死于其他并发症。经统计学检验,3 组死因构成差异有统计学意义($P < 0.05$)。当 MELD ≥ 9 分,随着血清钠水平的降低对 EVL 后再出血死亡的预测更有意义。

表 4 不同 MELD 组 6 年内再发上消化道出血情况(n)

MEDL	6 年内再次出血的例数	未出血例数	合计
≤ 7	36	47	83
$> 7 \sim < 9$	52	20	72
≥ 9	60	3	63
合计	148	70	218

3 讨 论

肝硬化门静脉高压引起的食管静脉曲张,是致死性上消化道出血的主要原因。随着 EVL 的广泛应用,已经显著降低了失代偿肝硬化患者上消化道出血的病死率。但是,有些患者在规范 EVL 治疗后仍短期并发上消化道出血,甚至因上消化道出血而死亡。因此,寻找术后预测评估指标,对于 EVL 病例的选择具有重要的临床指导意义。临床上准确预测 EVL 后再发生出血具有较大的难度。目前认为比较有意义的检测方法是肝静脉压力梯度和上消化道内镜检查,前者临床应用较少,而后者在临床上已广泛应用,但仍有不少患者因为经费或者其他原因没有接受定期检查。故寻找无创的临床指标预测 EVL 后再出血的风险性已成为当前研究热点^[5-7]。

MELD 评分是 Kamath 等^[8]在 2001 年提出的新的终末期肝病患者的肝功能评价体系。最初该模型成功地用于评估肝硬化患者经颈静脉肝内门体分流术后的短期生存率,MELD 评分被认为可决定终末期肝病患者病情严重程度,代替 Child 评分预测等待时间来决定终末期肝病患者肝移植的先后顺序^[9]。该模型能很好地预测肝硬化失代偿期患者的病死率^[10-11],MELD ≤ 9 分患者短期预后良好。本研究也显示 MELD ≥ 9 分的患者平均生存期仅 48.79 个月,明显低于 MELD ≤ 9 分的生存期,但 MELD 评分计算过于复杂,计算量较大,不利于临床上常规运用^[12]。

食管静脉曲张是肝硬化门静脉高压侧支循环建立与开放的结果,食管静脉曲张的程度与门脉压力密切相关^[13]。作为全身高动力循环的一部分,内脏高动力循环直接参与了肝硬化门脉高压的形成,并维持其持续存在。高动力循环的直接原因是周围动脉扩张,而其后果是引起有效血容量减少,激活血管加压素系统、肾素-醛固酮-血管收缩素系统及交感神经系统,导致水钠潴留和稀释性低钠血症。所以血清钠的水平可以间接反映门脉高压的严重程度。目前有研究发现血清钠与反映门静脉压力的肝静脉压力梯度呈显著负相关^[14-15]。有关血清钠与食管静脉曲张出血相关性的研究甚少。本研究显示,虽然肝硬化 EVL 前血清钠水平及 MELD 评分均能很好地预测术后的生存率,但是术后前 6 个月内严重低钠对再出血及再出血死亡预测性优于 MELD ≥ 9 模型,在 MELD ≥ 9 分的患者死因构成分析中,随着血清钠水平的降低对 EVL 后再出血死亡的预测性更具价值。由此可见,血清钠在一定程度上可反映患者 MELD 评分的水平,且相对于 MELD 评分而言,EVL 前严重低钠与术后短期再出血及上消化道出血致死的影响存在一

定的相关性,也提示血清钠水平与门静脉高压可能存在相关性^[16]。血清钠易于检测及收集,有望成为肝硬化 EVL 前评估、指导病例选择的指标,其临床预测的意义及可靠性有待于扩大样本量进一步验证,血清钠与门脉高压之间关系的机制有待于基础研究进一步探讨。

参考文献:

- [1] 张鸣,沈薇,陈伟庆,等.不同肝功能终末期肝病模型分级患者食管曲张静脉套扎术疗效及预后[J].中华肝脏病杂志,2006,14(12):925-826.
- [2] 马慧,王豪,孙焱,等.失代偿期肝硬化患者的终末期肝病模型预后分析[J].中华肝脏病杂志,2005,13(6):407-409.
- [3] 中华医学会消化内镜学分会.食管胃底静脉曲张内镜下诊断和治疗规范试行方案(2003年)[J].中华消化内镜杂志,2004,219(3):149-151.
- [4] 梅浙川,何璐,陈伟庆,等.密集多点结扎术治疗食管静脉曲张出血的临床疗效观察[J].中华肝脏病杂志,2005,13(4):294-296.
- [5] Dib N, Konate A, Oberti F, et al. Non-invasive diagnosis of portal hypertension in cirrhosis Application to the primary prevention of varices[J]. Gastroenterol Clin Biol, 2005,29(10):975-987.
- [6] Tarzarni MK, Somi MH, Farhang S, et al. Portal hemodynamics as predictors of high risk esophageal varices in cirrhotic patients [J]. World J Gastroenterol, 2008, 14(12):1898-1902.
- [7] 毕春山,展玉涛.终末期肝病模型评分/血钠比值对肝硬化食管静脉曲张和预后的预测[J].临床荟萃,2008,23(14):996-998.
- [8] Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease [J]. Hepatology, 2001, 33(2):464-470.
- [9] Huo TI, Lin HC, Huo SC, et al. Comparison of four model for end-stage liver disease-based prognostic systems for cirrhosis[J]. Liver Transpl, 2008, 14(6):837-844.
- [10] Mishra P, Desai N, Alexander J, et al. Applicability of MELD as a short-term prognostic indicator in patients with chronic liver disease: an Indian experience[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2007, 22(8):1232-1235.
- [11] 刘菲,熊伍军,刘雁冰,等.终末期肝病模型评分动态变化对评估失代偿期肝硬化患者预后的价值[J].中华消化杂志,2007,27(6):371-373.
- [12] Wang YW, Huo TI, Yang YY, et al. Correlation and comparison of the model for end-stage liver disease, portal pressure, and serum sodium for outcome prediction in patients with liver cirrhosis[J]. J Clin Gastroenterol, 2007, 41(7):706-712.
- [13] Wadhawan M, Dubey S, Shma BC, et al. Hepatic venous pressure gradient in cirrhosis: correlation with the size of varices, bleeding, ascites, and child s status[J]. Dig Dis Sci, 2006, 51(12):2264-2269.
- [14] Huo TI, Wang YW, Yang YY, et al. (下转第 1486 页)

升高与乳腺癌、黑色素瘤、胰腺癌、结肠癌、膀胱癌、非小细胞肺癌和胃癌等多种肿瘤的侵袭转移密切相关^[10-12]。

本实验采用原位杂交及免疫组化法检测了食管鳞癌中 RhoC mRNA 和蛋白的表达。结果显示在正常食管黏膜中, RhoC mRNA 和蛋白的表达均低于癌组织 ($P < 0.05$), 提示 RhoC 表达升高可能参与食管黏膜上皮细胞的恶性转化过程, 这可能与食管鳞癌的发生有关。RhoC mRNA 和蛋白的阳性表达率随癌组织浸润深度的加深而明显升高 ($P < 0.05$), RhoC mRNA 和蛋白的阳性表达率在有淋巴结转移的癌组织中明显高于无淋巴结转移癌组织 ($P < 0.05$), 提示 RhoC mRNA 和蛋白的异常表达可能与食管鳞癌的浸润及淋巴结转移密切相关, 此结果与多位学者在乳腺癌中的研究一致^[13-15]。本研究结果还显示, RhoC mRNA 和蛋白的阳性率随食管鳞癌分化程度的降低而明显下降 ($P < 0.05$), 提示 RhoC 基因在诱导肿瘤细胞分化过程中起重要作用。张惠忠等^[16]报道 RhoC 蛋白的表达与食管癌的分化程度无关 ($P > 0.05$), 出现这种差异的原因可能与标本的来源、数量及研究方法的不同有关。食管鳞癌中 RhoC mRNA 与其蛋白的表达呈正相关关系, 提示 RhoC mRNA 表达和蛋白表达具有一致性, 其 mRNA 的表达是蛋白表达的基础, 符合基因表达的中心法则, 食管鳞癌中 RhoC mRNA 的表达率略低于其蛋白的表达, 提示可能存在 RhoC 基因转录后调节。

综上所述, RhoC 基因的高表达与食管鳞癌的发生、浸润转移有关, 可作为一项提示食管鳞癌转移潜能的生物学指标, 检测其在食管鳞癌中的表达对于判断肿瘤浸润、转移能力及预后评估具有重要临床应用价值。

参考文献:

- [1] Zhao L, Wang H, Li J, et al. Overexpression of Rho GDP-dissociation inhibitor is associated with tumor progression and poor prognosis of colorectal cancer [J]. *J Proteome Res*, 2008, 7(9): 3994-4003.
- [2] Kurucz R, Belian E, Treue D, et al. Regulation of mRNA expression in drug-sensitive and drug-resistant gastric carcinoma cells is independent of YB-1 expression [J]. *Anticancer Res*, 2010, 30(2): 693-698.
- [3] Nishimori H, Yasoshima T. Inhibition of osteopontin reduces liver metastasis of human pancreatic cancer xenografts injected into the spleen in a mouse model [J]. *Surg Today*, 2010, 40(4): 347-356.
- [4] Jaubert-Possamai S, Le Trionnaire G, Bonhomme J, et al. Gene knockdown by RNAi in the pea aphid *Acyrtosiphon pisum* [J]. *BMC Biotechnol*, 2007, 7: 63-69.
- [5] Zhang RG, Zhao JJ, Yang LQ, et al. RNA interference-mediated hTERT inhibition enhances TRAIL-induced apoptosis in resistant hepatocellular carcinoma cells [J]. *Oncol Rep*, 2010, 23(4): 1013-1019.
- [6] 李晟磊, 刘宗文, 赵秋民, 等. 食管鳞癌组织中 RECK mRNA 和蛋白的表达及意义 [J]. *中国肿瘤临床*, 2007, 34(22): 1280-1283.
- [7] 陈轩, 王子卫, 张可. 生存素基因 mRNA 和蛋白在胃癌中表达及其意义 [J]. *重庆医学*, 2008, 37(13): 1453-1455.
- [8] Zang S, Chen F, Dai J, et al. RNAi-mediated knockdown of Notch-1 leads to cell growth inhibition and enhanced chemosensitivity in human breast cancer [J]. *Oncol Rep*, 2010, 23(4): 893-899.
- [9] Zhao L, Zhang C, Liao G, et al. RNAi-mediated inhibition of PDGF-D leads to decreased cell growth, invasion and angiogenesis in the SGC-7901 gastric cancer xenograft model [J]. *Cancer Biol Ther*, 2010, 9(1): 42-48.
- [10] Karlsson R, Pedersen ED, Wang Z, et al. Rho GTPase function in tumorigenesis [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1796(2): 91.
- [11] Heasman SJ, Ridlev AJ. Mammalian Rho GTPases: new insights into their functions from in vivo studies [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2008, 9(9): 690.
- [12] 赵增强, 余佩武, 赵永亮, 等. RhoC 蛋白在胃癌中的表达及其临床意义 [J]. *重庆医学*, 2005, 34(5): 738-739.
- [13] Kleer CG, Van Golen KL, Zhang YH, et al. Characterization of RhoC expression in benign and malignant breast disease [J]. *Am J Pathol*, 2002, 160(2): 579-584.
- [14] Van den Eynden GG, Van der Auwera I, Van Laere S, et al. Validation of a tissue microarray to study differential protein expression in inflammatory and non-inflammatory breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2004, 85(1): 13-22.
- [15] Yuan Z, Su J, You JF, et al. Correlation of expression of RhoC with invasiveness of breast cancer cells in vitro [J]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2007, 29(12): 898-903.
- [16] 张惠忠, 刘金耿, 魏益平, 等. 食管鳞癌 RhoC 和 OPN 蛋白的表达及其对患者预后的影响 [J]. *南方医科大学学报*, 2006, 26(11): 1612-1615.

(收稿日期: 2010-05-06 修回日期: 2010-11-06)

(上接第 1483 页)

Model for end-stage liver disease score to serum sodium ratio index as a prognostic predictor and its correlation with portal pressure in patients with liver cirrhosis [J]. *Liver Int*, 2007, 27(4): 498-506.

- [15] Huo TL, Wang YW, Yang YY, et al. Model for end-stage liver disease score to serum sodium ratio index as a prognostic predictor and its correlation with portal pressure in patients with liver cirrhosis [J]. *liver international*, 2007,

142(11): 498-506.

- [16] Tamar H, Taddei MD, Mario Strazzabosco MD. Hepatic Venous Pressure Gradient (HVPG), Serum Sodium (SNa), and Model of End-stage Liver Disease Score (MELD) Prognostic Significance and Correlations [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2007, 41(7): 641-643.

(收稿日期: 2010-12-10 修回日期: 2011-03-10)