

· 临床研究 ·

# 肝功能 Child-pugh 分级与食管曲张静脉套扎术疗效及预后的相关性分析

吴 为, 陈伟庆<sup>△</sup>

(重庆医科大学附属第二医院消化内科 400016)

**摘要:**目的 探讨肝功能 Child-pugh 分级与肝硬化患者食管曲张静脉套扎(EVL)术疗效及预后的相关性。方法 分析 213 例行 EVL 术肝硬化患者的病历和随访资料,采用 COX 比例风险回归模型分析 EVL 术后影响患者生存的因素,Kaplan-Meier (K-M)法估算肝功能 Child-pugh 各级患者的生存率。结果 共 156 例患者完成食管曲张静脉根除治疗。肝功能 A、B、C 级患者的曲张静脉复发率分别为 15.2%、30.8%、53.3%,C 级与 A、B 级比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),A、B 级间差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),肝功能 A、B、C 级患者的出血复发率分别为 3.0%、5.1%、8.9%,三者间差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),肝功能 A、B、C 级患者的 5 年生存率分别为 82.79%、54.94%、28.71%,且其生存曲线两两比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 肝功能 Child-pugh 分级与 EVL 术后曲张静脉的复发率和患者生存率密切相关,肝功能越差,曲张静脉复发率越高,患者的生存率越低。

**关键词:**食管和胃静脉曲张;肝硬化;结扎术;预后;Child-pugh 分级

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.16.009

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)16-1582-03

## Correlation analysis between Child-Pugh classification of liver function and therapeutic effects and prognosis of endoscopic variceal ligation

Wu Wei, Chen Weiqing<sup>△</sup>

(Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

**Abstract:** Objective To explore the correlation of Child-pugh classification of liver function with the therapeutic effects and prognosis of endoscopic variceal ligation(EVL) procedures performed in patients with liver cirrhosis. **Methods** Medical records and follow-up data of 213 patients with liver cirrhosis who had undergone EVL operation were analyzed. COX proportional hazards regression model was employed to analyze the factors affecting patients survival, Kaplan-Meier(K-M) method was used to estimate the survival rate of patients in different Child-pugh grading. **Results** A total of 156 patients completed eradication of esophageal varices procedure. Recurrence rates of varicose vein of patients in grade A, B and C of liver function were 15.2%, 30.8% and 53.3%, respectively, with significant difference between C and A or B( $P < 0.05$ ), and no significant difference between A and B( $P > 0.05$ ). Their recurrence rates of hemorrhage were 3.0%, 5.1% and 8.9%, respectively, with no significant difference among them( $P > 0.05$ ), their 5-year survival rates were 82.79%, 54.94% and 28.71%, respectively, which was statistically significant using pairwise comparison of their survival curves( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Child-pugh classification of liver function is closely related to varicose vein recurrence rate and patients survival rate after EVL. When liver function is worse, the recurrence rate of varicose vein is higher, and the survival rate is lower.

**Key words:** esophageal and gastric varices; liver cirrhosis; ligation; prognosis; Child-pugh classification

食管曲张静脉套扎(endoscopic variceal ligation, EVL)术因其在食管静脉曲张破裂出血的防治中具有一定的安全性和有效性<sup>[1-6]</sup>,目前已被广泛应用,本研究旨在回顾性及前瞻性分析本院近年来行 EVL 术治疗肝硬化合并食管静脉曲张患者的临床资料,探讨 EVL 术治疗能否改善食管静脉曲张患者的生存率及其影响因素以及不同肝功能 Child-pugh 分级患者术后静脉曲张的复发率和出血率。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集本院 2004 年 1 月至 2009 年 12 月行 EVL 术的肝硬化患者的病历资料共 213 例,且符合以下标准:

(1)住院病历资料完整;(2)既往未行食管静脉曲张硬化治疗;(3)未合并严重的心、肺、肾疾病;(4)病毒性肝炎患者未行抗病毒治疗;(5)未服用  $\beta$ -受体阻滞剂和硝酸酯类降低门静脉高压的药物。其中男 147 例,女 66 例;年龄 20~76 岁,平均 52.3

岁;肝炎后肝硬化 173 例,酒精性肝硬化 28 例,其他原因肝硬化 12 例。

**1.2 食管曲张静脉套扎方法** 术前常规胃镜检查以了解食管静脉曲张的程度和范围,采用 EG-2931 电子胃镜(日本 PEN-TAX 公司)和国产六连环套扎器(天津天医医疗器械公司)自贲门口齿状线开始,在齿状线及其以上 5~6 cm 范围内,由远及近,螺旋上升密集套扎曲张静脉。术后给予患者抑酸、保护食管及胃黏膜治疗,间隔 3~4 周重复套扎至食管曲张静脉根除或减小至轻度,术后 3、6、12 个月定期复查胃镜,以后每年复查胃镜一次,若发现食管静脉曲张复发至中度(即曲张静脉呈蛇形迂曲隆起、无红色征或直线形伴红色征)及以上时,则再次行曲张静脉套扎治疗。

**1.3 随访** 通过查询住院资料、胃镜检查结果或电话随访了解患者 EVL 术后的生存情况,生存分析的起始时间为初次行

EVL 的时间, 终止时间为患者死亡、失访或随访截止时间 (2010 年 5 月 31 日)。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS18.0 统计软件进行统计分析, 率的比较用  $\chi^2$  检验, COX 比例风险回归模型分析影响患者生存的因素, 寿命表法计算总体生存率, Kaplan-Meier (K-M) 法比较肝功能 Child-pugh 各级间的生存曲线并估算其生存率。

**2 结 果**

**2.1 食管静脉曲张的根治及随访情况** 213 例患者中有 57 例未完成食管曲张静脉根除治疗, 其中 11 例死亡 (肝功能衰竭 5 例, 肝癌 3 例, 上消化道大出血 3 例), 18 例未定期重复套扎的患者分别于第 1 次套扎后 4~9 个月因食管静脉曲张破裂出血行第 2 次套扎术, 28 例在未完成根除治疗前失访。共有 156 例患者完成食管曲张静脉根除治疗, 其中肝功能 A 级 33 例, B 级 78 例, C 级 45 例, 食管静脉曲张的程度见表 1。

**表 1 Child-pugh 分级与食管静脉曲张程度的关系 (n)**

Child-pugh 分级	食管曲张静脉形态*			食管曲张静脉 红色征
	F1	F2	F3	
A 级	0	3	30	31
B 级	0	1	77	76
C 级	0	0	45	45

\*: F1: 直线形或略有迂曲; F2: 蛇形迂曲隆起; F3: 串珠状、结节状或瘤状<sup>[7]</sup>。

**2.2 EVL 根治术后食管静脉曲张的复发及出血** 53 例 (34.0%) 患者于 EVL 根治术后食管静脉曲张复发, 其中 45 例发生于术后 6~24 个月; 9 例 (5.8%) 患者复发出血, 全部发生于术后 1~3 年。各肝功能 Child-pugh 分级的曲张静脉复发和出血情况见表 2, 肝功能 A、B、C 级间食管静脉曲张复发及出血率比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。

**表 2 食管静脉曲张复发及出血情况**

Child-pugh 分级	n	复发[n(%)]	破裂出血[n(%)]
A 级	33	5(15.2)*	1(3.0)
B 级	78	24(30.8)*	4(5.1)*
C 级	45	24(53.3)	4(8.9)

\*:  $P<0.05$ , 与肝功能 C 级比较。

**2.3 EVL 根治术后患者预后、生存的影响因素** 将 156 例患者第 1 次行根治术术前的 16 个变量 [性别、年龄、肝功能 Child-pugh 分级、ALT、AST、总胆汁酸、前清蛋白、胆碱酯酶、肌酐、血清钠、凝血酶原活动度 (prothrombin activity, PTA)、白细胞计数、血小板计数、脾脏指数 (脾长  $\times$  脾厚 / 2)、脾静脉宽度] 及门静脉宽度分别进行单因素 COX 回归分析 (表 3), 结果显示影响患者生存的因素为 PTA 和肝功能 Child-pugh 分级。进一步行多因素 COX 逐步回归分析, 结果显示影响预后、生存的因素仅有肝功能 Child-pugh 分级 ( $P=0.002$ )。COX 模型表达式如下:

$$h(t, X) = h_0(t) \exp(0.862X)$$

X 表示肝功能 Child-pugh 分级, 变量赋值: A 级 = 1, B 级 = 2, C 级 = 3, 以上公式表明肝功能越差, 肝硬化患者 EVL 术后的预后越差。

**2.4 EVL 根治术后患者的生存率** 156 例患者的总体生存率和肝功能 Child-pugh 各级患者生存率见表 4, 肝功能 Child-

pugh 各级患者生存曲线见图 1, 肝功能 A、B、C 级的生存曲线两两比较差异均有统计学意义 ( $P<0.05$ )。

**2.5 死因分析** 156 例患者中死亡 39 例 (25.00%), 其中 26 例死于肝功能衰竭, 10 例死于原发性肝癌, 3 例死于上消化道大出血。死于上消化道大出血的患者完成 EVL 根治术后均未定期复查胃镜, 且入院后拒绝再次行 EVL 术防治食管曲张静脉破裂出血。

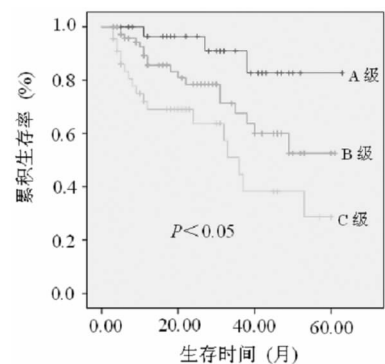
**表 3 单因素 COX 回归分析**

变量	系数	标准误	RR*	95%可信区间*		P
				下限	上限	
性别	0.302	0.358	1.353	0.670	2.731	0.399
年龄	-0.012	0.013	0.988	0.963	1.014	0.370
Child-pugh 分级	0.850	0.246	2.341	1.444	3.794	0.001
ALT	0.001	0.002	1.001	0.998	1.004	0.490
AST	0.000	0.002	1.000	0.997	1.003	0.988
总胆汁酸	-0.005	0.006	0.995	0.983	1.007	0.412
前清蛋白	0.002	0.002	1.002	0.998	1.006	0.310
胆碱酯酶	-0.151	0.136	0.860	0.658	1.123	0.267
血肌酐	-0.009	0.008	0.991	0.975	1.007	0.264
血清钠	-0.051	0.038	0.950	0.882	1.025	0.186
PTA	-0.025	0.011	0.976	0.955	0.997	0.027
白细胞计数	-0.037	0.059	0.963	0.858	1.082	0.529
血小板计数	-0.001	0.004	0.999	0.992	1.006	0.776
脾脏指数	0.006	0.014	1.006	0.980	1.033	0.655
脾静脉宽度	0.094	1.031	1.099	0.146	8.283	0.927
门静脉宽度	-2.063	1.538	0.127	0.006	2.590	0.180

\*: 危险比 (risk ratio, RR)。

**表 4 不同肝功能 Child-pugh 分级患者随访 1、3、5 年的生存率 (%)**

Child-pugh 分级	随访时间		
	1 年	3 年	5 年
A 级	96.43	91.07	82.79
B 级	85.72	67.61	54.94
C 级	69.11	44.66	28.71
总生存率	84.00	70.00	46.00



**图 1 肝功能 Child-pugh 各级患者的生存曲线**

### 3 讨 论

本研究共 156 例患者完成 EVL 术至食管曲张静脉根除, 术后肝功能 A、B、C 级患者的曲张静脉复发率分别为 15.2%、30.8%、53.3%, 肝功能 C 级的复发率显著高于肝功能 A、B 级, 且大部分于术后 6~24 个月复发, 与文献报道较一致<sup>[8]</sup>, 表明肝功能 Child-pugh 分级是 EVL 术后食管静脉曲张复发的影响因素之一, 分析其原因可能如下: (1) 肝功能越差, 肝实质的破坏越多, 与其相关的血管阻塞或闭塞越严重, 从而导致门静脉血流阻力增加; (2) 临床实验结果表明<sup>[9]</sup>, 肝硬化患者的血浆内皮素 (endothelin-1, ET-1) 水平显著高于对照组, 且在肝功能分级中呈现 C>B>A 级的规律, 而 ET-1 是已知的缩血管物质, 故推测肝功能越差, ET-1 所致的门静脉血流阻力越大; (3) 肝功能越差, 肝细胞对醛固酮的清除越少, 水钠潴留可间接引起门静脉血流量增加, 加重门静脉高压; (4) 其他因素, 如胃左静脉的分支类型、EVL 术后胃左静脉的离肝血流速度<sup>[10]</sup> 以及食管旁静脉的有效分流<sup>[11]</sup> 也与曲张静脉的复发有关。故肝功能 Child-pugh 分级可能只是 EVL 术后静脉曲张复发的影响因素之一。

食管曲张静脉根除后, 共有 9 例患者 (5.8%) 复发出血, 低于文献报道的食管曲张静脉自然出血率<sup>[12]</sup>, 且出血发生的时间晚于未完成根除治疗的患者, 但不同肝功能分级间的复发出血率无显著差异, 其原因可能为食管曲张静脉根除治疗后, 患者定期复查胃镜并重复套扎以保持食管静脉曲张程度在中度以下, 消除了食管曲张静脉破裂出血的解剖基础。也可能与多次治疗使食管旁静脉开放代偿有关<sup>[13-14]</sup>。另一方面, 由于肝功能越差, 静脉曲张的复发率越高, 故对于肝功能 C 级的患者, 若早期复查胃镜时发现食管静脉曲张复发, 但未达到再次行 EVL 术的标准时, 建议缩短随访间期 (如将 1 年改为半年), 并加用  $\beta$ -受体阻滞剂等降低门静脉高压的药物以进一步降低复发出血的风险<sup>[15-16]</sup>。

单因素 COX 回归分析表明 PTA 和肝功能 Child-pugh 分级是肝硬化患者 EVL 术后生存的显著影响因素, 而多因素 COX 逐步回归分析结果显示仅肝功能 Child-pugh 分级显著影响患者的生存, 国外学者对 118 篇肝硬化患者预后分析的文献进行系统回顾, 表明肝功能 Child-pugh 分级是肝硬化患者预后的独立影响因素<sup>[17]</sup>, 因此, 对于 EVL 术后的患者仍建议坚持改善肝功能的治疗, 如戒酒及抗病毒等<sup>[18-22]</sup>。有文献报道肝硬化一旦失代偿, 1、5 年生存率分别是 55%~70%、14%~28%<sup>[23]</sup>, 而本研究中 156 例患者 1、5 年生存率分别为 84%、46%, 提示 EVL 术可提高患者的生存率, 其机制可能为 EVL 术可降低食管静脉曲张破裂出血的风险, 减少因上消化道大出血引起的死亡; 另一方面, 由于食管静脉曲张破裂出血可诱发肝功能衰竭、肝性脑病等严重并发症, 故 EVL 术还可间接减少非消化道出血引起的死亡。

综上所述, EVL 术根除食管曲张静脉后有一定的复发率, 但只要定期复查胃镜, 必要时重复套扎, 可有效避免复发出血。由于肝功能越差, 曲张静脉的复发率越高, 肝硬化患者的生存率越低, 故肝硬化患者 EVL 术后仍需坚持胃镜复查及补充治疗。

### 参考文献:

[1] Zhang Y, Chen SY, Yu XF, et al. Cost-effectiveness analysis of emergency endoscopic variceal ligation plus octreotide

in the treatment of acute esophageal variceal bleeding in cirrhotic patients[J]. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi, 2006, 27(5):433-436.

- [2] Villanueva C, Piqueras M, Aracil C, et al. A randomized controlled trial comparing ligation and sclerotherapy as emergency endoscopic treatment added to somatostatin in acute variceal bleeding[J]. J Hepatol, 2006, 45(4):560-567.
- [3] Chen WC, Lo GH, Tsai WL, et al. Emergency endoscopic variceal ligation versus somatostatin for acute esophageal variceal bleeding[J]. J Chin Med Assoc, 2006, 69(2):60-67.
- [4] Lim EJ, Gow PJ, Angus PW. Endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of esophageal variceal hemorrhage in pre-liver transplant patients[J]. Liver Transpl, 2009, 15(11):1508-1513.
- [5] Laine L. Primary prophylaxis of esophageal variceal bleeding: an endoscopic approach[J]. J Hepatol, 2010, 52(6):944-945.
- [6] Lo GH. The role of endoscopy in secondary prophylaxis of esophageal varices[J]. Clin Liver Dis, 2010, 14(2):307-323.
- [7] 陆星华, 张泰昌. 食管胃静脉曲张内镜下诊断和治疗规范试行方案[J]. 中华消化内镜杂志, 2004, 21(3):149-151.
- [8] 朱春兰, 徐晓红, 张国梁, 等. 影响食管静脉曲张套扎术疗效的相关因素分析[J]. 中华消化内镜杂志, 2004, 21(3):157-159.
- [9] 刘玉杰, 张平. 内皮素在肝纤维化和肝硬化门静脉高压中的临床研究[J]. 世界感染杂志, 2005, 5(2):129-131.
- [10] Kuramochi A, Imazu H, Kakutani H, et al. Color Doppler endoscopic ultrasonography in identifying groups at a high-risk of recurrence of esophageal varices after endoscopic treatment[J]. J Gastroenterol, 2007, 42(3):219-224.
- [11] 于永征, 王沧海, 郭方, 等. 超声内镜对食管静脉曲张结扎术前后侧枝循环变化的临床研究[J]. 中华消化内镜杂志, 2004, 21(3):154-156.
- [12] de Franchis R, Dell'Era A. Non-invasive diagnosis of cirrhosis and the natural history of its complications[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2007, 21(1):3-18.
- [13] Matsumoto A, Hamamoto N, Ohnishi A, et al. Left gastric vein hemodynamics and variceal recurrence in patients undergoing prophylactic endoscopic ligation of high-risk esophageal varices[J]. Gastrointest Endosc, 1999, 50(6):768-774.
- [14] Lo GH, Liang HL, Lai KH, et al. The impact of endoscopic variceal ligation on the pressure of the portal venous system[J]. J Hepatol, 1996, 24(1):74-80.
- [15] Gonzalez R, Zamora J, Gomez-Camarero J, et al. Meta-analysis: Combination endoscopic and drug therapy to prevent variceal rebleeding in cirrhosis[J]. Ann Intern Med, 2008, 149(2):109-122.
- [16] Ravipati M, Katragadda S, Swaminathan (下转第 1587 页)

心脏及中枢神经系统不良反应,仅 3 例出现口干、恶心等反应,停药后消失。支气管扩张症常见的感染细菌为铜绿假单胞菌<sup>[15-18]</sup>,因此,该药物可安全、有效地治疗支气管扩张症合并细菌感染。

#### 参考文献:

- [1] Cole PJ. A new look at the pathogenesis and management of persistent bronchial sepsis: a vicious cycle hypothesis and its logical therapeutic connotations[M]//Davies RJ. Strategies for the management of chronic bronchial sepsis. Oxford: The Medicine Publishing Foundation, 1984: 1-20.
- [2] 朱元珏,陈文彬. 呼吸病学支气管扩张[M]. 北京:人民卫生出版社, 2003: 892-900.
- [3] 朱砚萍,瞿介明. 支气管扩张症的抗生素治疗[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2007, 6(3): 161-163.
- [4] 申小青. 支气管扩张症患者感染加重期的病原菌分布及其药敏情况[J]. 临床肺科杂志, 2007, 12(4): 370-371.
- [5] 霍海燕,萧淑华,郭苏. 104 例支气管扩张急性感染的病原学检测及药敏分析[J]. 黑龙江医学, 2007, 31(4): 286-287.
- [6] 陆再英,钟南山. 内科学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社, 2008: 39-42.
- [7] 李耘,肖永红,王进. 2004-2005 年卫生部全国革兰阴性菌细菌耐药性监测[J]. 中华传染病杂志, 2008, 26(4): 202-210.
- [8] Tsang KW, Tan KC, Ho PL, et al. Inhaled fluticasone in bronchiectasis: a 12 month study [J]. Thorax, 2005, 60(3): 239-243.
- [9] Barker AF, Couch L, Fiel SB, et al. Tobramycin solution for inhalation reduces sputum Pseudomonas aeruginosa density in bronchiectasis[J]. Am J Respir Crit Care Med,

2000, 162(2 Pt 1): 481-485.

- [10] van Kessel DA, van Velzen-Blad H, van den Bosch JM, et al. Impaired pneumococcal antibody response in bronchiectasis of unknown aetiology [J]. Eur Respir J, 2005, 25(3): 482-489.
- [11] 赵敏,赵国君,张勇,等. 新碳青霉烯类抗生素比阿培南[J]. 中国临床药理学杂志, 2005, 21(5): 390-392.
- [12] 袁挂清,唐迎曙. 新一代碳青霉烯类抗生素美罗培南[J]. 中华医学杂志, 2003, 83(1): 65.
- [13] 闻平,俞晓阳,虞建人,等. 比阿培南对 501 株临床分离致病菌的体外抗菌活性研究[J]. 抗感染药学, 2009, 6(3): 191-193.
- [14] 杨帆,赵旭,吴菊芳,等. 比阿培南治疗细菌性肺炎和尿路感染的多中心随机对照临床试验[J]. 中国感染与化疗杂志, 2007, 7(2): 73-78.
- [15] Pasteur MC, Helliwell SM, Houghton SJ, et al. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2000, 162(4 Pt 1): 1277-1284.
- [16] Petersen PJ, Jacobus NV, Weiss WJ, et al. In vitro and in vivo activities of LJC10, 627, a new carbapenem with stability to dehydropeptidase I [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1991, 35(1): 203-207.
- [17] Malanoski GJ, Collins L, Wennersten C, et al. In vitro activity of biapenem against clinical isolates of gram-positive and gram-negative bacteria [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1993, 37(9): 2009-2016.
- [18] Barker AF. Bronchiectasis [J]. N Engl J Med, 2002, 346(18): 1383-1393.

(收稿日期: 2011-02-20 修回日期: 2011-03-26)

(上接第 1584 页)

- PD, et al. Pharmacotherapy plus endoscopic intervention is more effective than pharmacotherapy or endoscopy alone in the secondary prevention of esophageal variceal bleeding: a meta-analysis of randomized, controlled trials [J]. Gastrointest Endosc, 2009, 70(4): 658-664. e5.
- [17] D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies [J]. J Hepatol, 2006, 44(1): 217-231.
- [18] Chu CM, Liaw YF. Hepatitis B virus-related cirrhosis: natural history and treatment [J]. Semin Liver Dis, 2006, 26(2): 142-152.
- [19] Schiff E, Simsek H, Lee WM, et al. Efficacy and safety of entecavir in patients with chronic hepatitis B and ad-

vanced hepatic fibrosis or cirrhosis [J]. Am J Gastroenterol, 2008, 103(11): 2776-2783.

- [20] 钮志林,徐密琴,叶杨,等. 阿德福韦酯治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化的临床观察 [J]. 传染病信息, 2008, 21(5): 308-309.
- [21] Das K, Das K, Datta S, et al. Course of disease and survival after onset of decompensation in hepatitis B virus-related cirrhosis [J]. Liver Int, 2010, 30(7): 1033-1042.
- [22] 罗涛,余浩东,刘忠和. 拉米夫定治疗低病毒载量乙型肝炎肝硬化临床观察 [J]. 重庆医学, 2009, 38(4): 417-418.
- [23] Wei L. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what determines prognosis after cirrhotic decompensation [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2008, 23(11): 1631-1632.

(收稿日期: 2010-12-27 修回日期: 2011-03-29)