

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.04.029

# 核苷(酸)类似物对乙型肝炎肝硬化患者食管静脉曲张的影响

朱艳萍,胡欣欣,袁 灵,曾白梅 综述,林世德<sup>△</sup>审校

(遵义医学院附属医院,贵州遵义 563000)

**[摘要]** 食管静脉曲张是失代偿期肝硬化患者的常见并发症之一,门静脉高压是食管静脉曲张形成的主要原因,门静脉高压在我国绝大多数是由乙型肝炎肝硬化所致。核苷(酸)类似物抗病毒治疗通过降低肝硬化患者病毒复制水平,减轻肝脏的炎症反应,改善肝纤维化程度,降低门静脉压力,减少食管静脉曲张的发生,降低出血风险,改善食管静脉曲张程度,甚至逆转食管静脉曲张。

**[关键词]** 肝炎,乙型;肝硬化;核苷(酸)类似物;食管静脉曲张

**[中图法分类号]** R512.6+2

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2019)04-0671-02

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是肝硬化最常见的病因,HBV 复制是导致肝硬化患者病情进展的主要因素。食管静脉曲张是肝硬化失代偿的表现,曲张的静脉破裂后常导致致命性的上消化道出血,严重影响肝硬化患者的预后。核苷(酸)类似物抗病毒治疗通过抑制病毒复制,改善肝功能,减轻门静脉高压,预防食管静脉曲张的发生,降低消化道出血的发生率。既往关于乙型肝炎肝硬化食管静脉曲张出血的防治指南也着重强调了病因治疗<sup>[1]</sup>,因此本文就核苷(酸)类似物抗病毒治疗对乙型肝炎肝硬化患者食管静脉曲张的影响作一综述。

## 1 食管静脉曲张(esophageal varices, EV)形成的机制

EV 是在肝硬化门静脉高压的基础上发生的,过去十多年对产生和维持门静脉高压的病理生理过程的研究结论主要有两方面,一是门静脉流出道梗阻,侧支循环形成;二是内脏血管扩张,高动力循环状态形成。前者为门静脉高压的首发因素,而后者则是维持和加剧门静脉高压的主要因素。一氧化氮(NO)是强有力的血管舒张因子,在门静脉高压高动力循环中起关键作用。一氧化氮合成酶(NOS)是 NO 合成的关键酶,肝硬化门静脉高压时内脏血管内皮细胞 NOS 表达增加,产生高浓度的 NO,引起内脏血管明显扩张,外周阻力降低,心输出量增加,水钠潴留,造成高动力循环;而脾动脉、肠系膜动脉扩张充血,门静脉回流增加,维持并加重了门静脉高压。门静脉压力升高后血液经过胃左和胃短静脉流入腔静脉系统,使侧支循环开放,导致食管静脉曲张。

## 2 预防 EV 破裂出血

据统计,30%的食管静脉曲张的肝硬化患者会发生上消化道出血,未经控制的出血 6 周内死亡率为 20%<sup>[2]</sup>。HBV 相关性失代偿期肝硬化患者的自然病史受 HBV DNA 复制的影响,疾病进展的风险与

HBV DNA 水平有关,合并并发症患者的 HBV DNA 水平高于无并发症患者<sup>[3]</sup>。早期肝纤维化患者一般不发生静脉曲张,而晚期肝硬化患者静脉曲张发生率高达 85%<sup>[4]</sup>。研究显示随着抗病毒治疗时间的延长,肝硬变程度减轻,食管静脉曲张的程度也随之降低<sup>[5-6]</sup>。抗病毒治疗是食管静脉破裂出血的独立因素<sup>[7]</sup>。汪保胜<sup>[8]</sup>回顾性分析了 50 例乙型肝炎肝硬化患者的临床资料,结果发现恩替卡韦治疗半年后代偿组患者上消化道出血发生率为 3.3%,显著低于失代偿组的 30.0%。洪军波等<sup>[9]</sup>研究早期再出血率与 Child-Pugh 评分的关系发现早期再出血组 Child-Pugh 评分为(9.42±2.16)分,非早期再出血组为(5.56±1.64)分,两组差异有统计学意义。由此可见抗病毒治疗时肝功能的储备状态对于出血的影响尤为重要。同时罗东风等<sup>[10]</sup>比较了恩替卡韦治疗代偿期和失代偿期乙型肝炎肝硬化 96 周的疗效发现,代偿组患者 HBV DNA 等肝脏各项指标治疗前后均优于失代偿组患者( $P<0.05$ ),108 例患者最终有 10 例发生上消化道出血,其中代偿组 2 例,失代偿组 8 例,两组比较差异有统计学意义( $P<0.01$ )。代偿期肝硬化为肝病的早期阶段,此阶段给予有效的抗病毒治疗将会减低降低 HBV 复制的速度,减轻病情的进一步发展,阻止其发展成为更为难治的失代偿肝硬化。

研究证实,抗病毒 2 年可以有效减少早期再出血及迟发性再出血<sup>[11]</sup>,LI 等<sup>[7]</sup>对抗病毒治疗超过 5 年的乙型肝炎肝硬化患者的临床资料进行分析,结果显示 5 年后恩替卡韦组和阿德福韦酯组的出血率分别为 17.2%、28.6%,显著低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),但拉米夫定组出血率为 53.3%,与对照组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),且拉米夫定治疗组发生病毒反弹的 3 例患者均出现上消化道出血,这可能与拉米夫定长期治疗后乙型肝炎病毒的 YMDD 基因突变有关。因此如果条件允许,开始治疗

时宜选用抗病毒作用强、耐药发生率低的核苷(酸)类似物。肖绍树等<sup>[12]</sup>观察内镜下套扎联合抗病毒治疗的疗效,结果发现抗病毒组食管静脉曲张复发率、再出血率分别为 12.5%、6.25%,显著低于非抗病毒组的 30.0%、20.0%,差异具有统计学意义。说明内镜下套扎只能暂时降低静脉曲张出血风险,长期抑制病毒复制才是预防静脉曲张的发生及出血的根本。上述研究提示有效的抗病毒治疗对于代偿期和失代偿期乙型肝炎肝硬化患者均具有重要价值,可以降低 HBV DNA 病毒载量,改善肝功能,降低食管静脉曲张及出血的发生。

### 3 逆转食管静脉曲张

HBV 病毒持续复制是乙型肝炎肝硬化患者病情进展的主要原因<sup>[13]</sup>,合理有效地进行核苷(酸)类似物抗病毒治疗可以逆转肝硬化<sup>[14]</sup>。有几项研究报道显示抗病毒治疗 HBsAg 转阴后,食管静脉曲张也自行消退<sup>[15]</sup>,说明 HBV 感染及持续复制是引起食管静脉曲张的主要原因。对此国内学者做出一系列研究,曾阿娟等<sup>[16]</sup>的一项前瞻性研究显示:经过 1 年恩替卡韦抗病毒治疗,食管静脉曲张消失率达到 26.6%,拉米夫定联合阿德福韦酯组为 25.0%,但两组比较差异无统计学意义,说明恩替卡韦单药治疗同拉米夫定联合阿德福韦酯治疗效果相当,两种治疗方案均可用于合并食管静脉曲张的肝硬化患者。钱云松<sup>[17]</sup>观察了拉米夫定对食管静脉曲张的影响,随访时间长达 3 年,最终 19.8% 的患者曲张静脉消退。KOGA 等<sup>[18]</sup>回顾性分析了拉米夫定治疗后食管静脉曲张的形态学变化,治疗结束时有 6 例患者食管静脉曲张消失或减轻,3 例患者食管曲张程度加重,3 例曲张程度无变化,但未治疗组食管静脉曲张均恶化,与治疗组比较差异有统计学意义。李长政等<sup>[19]</sup>也发现乙型肝炎肝硬化患者在恩替卡韦治疗 6 个月后食管静脉曲张便消失,且 3 年内未再发生上消化道出血,说明恩替卡韦抗病毒作用强,短期内即可达到抑制病毒复制,预防并发症发生的作用。JWA 等<sup>[20]</sup>的一项病例报告显示,1 例 48 岁男性乙型肝炎肝硬化患者在恩替卡韦(0.5 mg/d)治疗后 2 年复查胃镜显示食管静脉曲张程度已明显缓解,4 年后已完全消退,LAMPERTICO 等<sup>[21]</sup>也得出类似的研究结果。

### 4 总 结

综上所述,核苷(酸)类似物抗病毒可以预防乙型肝炎肝硬化患者食管静脉曲张的发生,减轻曲张程度,甚至可以逆转食管静脉曲张,从而达到降低上消化道出血率的目的。临床效果明显由于单独保肝及内镜下手术治疗,但现有数据大多为回顾性分析研究结果,存在诸多不可控因素,故需要大量前瞻性队列研究进一步证实。

### 参考文献

- [1] 中华医学会肝病学分会. 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, 2016, 55(1): 220-222.
- [2] SHAH V, LONG K H. Modeling our way toward the optimal management of variceal hemorrhage[J]. *Am J Gastroenterol*, 2004, 99(7): 1289-1290.
- [3] YUAN H J, YUEN M F, WONG K H, et al. The relationship between HBV-DNA levels and cirrhosis-related complications in Chinese with chronic hepatitis B[J]. *J Viral Hepat*, 2005, 12(4): 373-379.
- [4] 石艳, 肖绍树. 肝炎肝硬化门脉高压合并食管胃静脉曲张破裂出血与再出血危险性的预测[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2012, 6(4): 83-84.
- [5] 杨晓玲, 李嘉, 周莉, 等. 恩替卡韦初治代偿期和失代偿期乙型肝炎肝硬化患者 96 周疗效比较[J]. 天津医科大学学报, 2014, 20(3): 204-208.
- [6] YANG X, LI J, ZHOU L, et al. Comparison of telbivudine efficacy in treatment-naive patients with hepatitis B virus-related compensated and decompensated cirrhosis in 96 weeks[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 26(4): 396-403.
- [7] LI C Z, CHENG L F, LI Q S, et al. Antiviral therapy delays esophageal variceal bleeding in hepatitis B virus-related cirrhosis[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(40): 6849-6856.
- [8] 汪保胜. 恩替卡韦对不同时期乙型肝炎肝硬化患者抗病毒的疗效评价[J]. 基层医学论坛, 2017, 21(13): 1605-1607.
- [9] 洪军波, 吕农华, 汪安江, 等. 食管胃静脉曲张早期再出血的危险因素分析[J]. 中华消化杂志, 2010, 30(11): 836-837.
- [10] 罗东风, 丁南. 恩替卡韦治疗代偿期和失代偿期乙型肝炎肝硬化疗效比较[J]. 海南医学, 2015, 21(23): 3474-3477.
- [11] 王小云, 吴学琴, 汤纳, 等. 乙型肝炎后肝硬化失代偿期长期抗病毒治疗对上消化道再出血的影响[J/CD]. 宁夏医科大学学报, 2014, 36(3): 347-348.
- [12] 肖绍树, 朱珊玲, 刘荣, 等. 内镜下套扎或注射硬化剂联合抗病毒治疗对乙型肝炎肝硬化食管静脉曲张再出血的影响[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2015, 9(2): 74-77.
- [13] 程留芳, 李长政. 全国多中心食管胃静脉曲张出血调查[J]. 临床肝胆病杂志, 2012, 28(6): 462-464.
- [14] BOETTLE T, THIMME R. Antiviral therapy in hepatitis B virus-associated liver cirrhosis[J]. *Dig Dis*, 2015, 33(4): 608-612.
- [15] MUTING D, KALK J F, FISCHER R, et al. Spontaneous regression of oesophageal varices after long-term conservative treatment. Retrospective study in 20 patients with alcoholic liver cirrhosis, posthepatic cirrhosis and haemochromatosis with cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 1990, 10(2): 158-162.

本组研究结果显示,采用心电向量图、血浆脑钠肽及 HbAlc 水平对慢性肺心病患者进行诊断时,其 ROC 曲线下面积均低于 0.8,其诊断效能较差。而采用联合诊断时可有效提高诊断的 ROC 曲线下面积,且平行联合及系列联合诊断的 ROC 曲线下面积均高于 0.8。进一步分析发现,平行联合诊断的特异度大于 90%,系列联合诊断的灵敏度大于 90%。结果表明,在对门诊患者进行筛查时可采用平行联合诊断筛查,而对高危患者进行诊断时,可采用系列联合进行分析。

综上所述,采用心电向量图联合血浆脑钠肽、HbAlc 对慢性肺心病患者进行诊断时,可有效提高诊断特异度、灵敏度,并改善 ROC 曲线下面积。但本组研究临床样本量较少,有待后续扩大临床样本量深入研究。

## 参考文献

- [1] ZENG Y L, ZHENG H, CHEN Q R, et al. Bone marrow derived mesenchymal stem cells overexpressing MiR-21 efficiently repair myocardial damage in rats[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(17): 29161-29173.
  - [2] ZAKERI V, AKHBARDEH A, ALAMDARI N, et al. Analyzing seismocardiogram cycles to identify the respiratory phases[J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2017, 64(8): 1786-1792.
  - [3] 王岩, 滕林, 王红. 中医药防治肺心病的研究进展[J]. *中医药信息*, 2016, 33(6): 125-128.
  - [4] SEPEHRI A A, KOCHARIAN A, JANANI A, et al. An intelligent phonocardiography for automated screening of pediatric heart diseases[J]. *J Med Syst*, 2016, 40(1): 16-21.
  - [5] PASTORE C A, SAMESIMA N, FILHO H G, et al. Controversial and similar aspects of the Brugada and J wave patterns: The vectorcardiogram point of view-Revision 2 [J]. *J Electrocardiol*, 2016, 49(3): 439-445.
  - [6] 王艳彩. 心电向量图对左前分支阻滞合并陈旧性下壁心肌梗死的诊断优势[J]. *实用心电学杂志*, 2017, 26(3): 203-206.
  - [7] 耿旭红, 王永权. 肥厚性心肌病的心电图与心电向量图分析[J]. *临床心电学杂志*, 2016, 25(5): 351-355.
  - [8] CHELLIAH A, DHAM N, FRANK L H, et al. Myocardial strain can be measured from first trimester fetal echocardiography using velocity vector imaging[J]. *Prenat Diagn*, 2016, 36(5): 483-488.
  - [9] FERNLUND E, LIUBA P, CARLSON J, et al. MYBPC3 hypertrophic cardiomyopathy can be detected by using advanced ECG in children and young adults[J]. *J Electrocardiol*, 2016, 49(3): 392-400.
  - [10] TER HAAR C C, MAN S C, MAAN A C, et al. Subtraction electrocardiography: Detection of ischemia-induced ST displacement without the need to identify the J point [J]. *J Electrocardiol*, 2016, 49(3): 316-322.
  - [11] 孙晓溪, 胡东旭, 刘洋. PCI 术前应用血管塞注射液对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者相关指标的影响[J]. *中国药房*, 2017, 28(12): 1633-1637.
  - [12] BARABANENKOV Y N, OZRIN V D, KALININ M I. The asymptotic method in the theory of stochastic linear dynamical systems[J]. *J Med Syst*, 2016, 40(1): 1-10.
  - [13] MAHESHWARI S, ACHARYYA A, SCHIARITI M, et al. Frank vectorcardiographic system from standard 12 lead ECG: An effort to enhance cardiovascular diagnosis [J]. *J Electrocardiol*, 2016, 49(2): 231-242.
  - [14] 孙曾梅, 鄢云红, 李秀钧, 等. 高原人群糖化血红蛋白的研究进展[J]. *华西医学*, 2017, 32(12): 1935-1938.
  - [15] MAANJA M, WIESLANDER B, SCHLEGEL T T, et al. Diffuse myocardial fibrosis reduces electrocardiographic voltage measures of left ventricular hypertrophy independent of left ventricular mass[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(1): 3795-3802.
- (收稿日期: 2018-10-18 修回日期: 2018-12-31)
- 
- (上接第 672 页)
- [16] 曾阿娟, 丁惠国, 刘玉兰. 核苷(酸)类似物初始治疗对失代偿期乙型肝炎肝硬化病毒学及并发症的影响: 一项多中心、前瞻性、观察性研究[J]. *中华消化杂志*, 2015, 35(2): 80-85.
  - [17] 钱云松. 拉米夫定对乙型肝炎肝硬化患者食管胃底静脉曲张的影响[J]. *现代实用医学*, 2013, 25(3): 263-265.
  - [18] KOGA H, IDE T, OHO K, et al. Lamivudine treatment-related morphological changes of esophageal varices in patients with liver cirrhosis[J]. *Hepatol Res*, 2007, 37(7): 503-509.
  - [19] 李长政, 程留芳. 病毒学突破致食管静脉曲张出血及后续治疗 1 例[J]. *临床肝胆病杂志*, 2012, 28(12): 958-958.
  - [20] JWA H Y, CHO Y K, CHOI E K, et al. Regression of esophageal varices during entecavir treatment in patients with hepatitis-B-virus-related liver cirrhosis[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2016, 22(1): 183-187.
  - [21] LAMPERTICO P F, INVERNIZZI M, VIGANO N, et al. The long-term benefits of nucleos(t)ide analogs in compensated HBV cirrhotic patients with no or small esophageal varices: A 12-year prospective cohort study [J]. *J Hepatol*, 2015, 63(5): 1118-1125.
- (收稿日期: 2018-09-26 修回日期: 2018-12-16)