

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.01.020

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20191104.0914.004.html>(2019-11-05)

卡维地洛与普萘洛尔预防肝硬化食管胃静脉曲张首次出血的疗效研究

陈杰,安自民,赵娜,孔辛月

(天津市宝坻区人民医院消化内科,天津 301800)

[摘要] **目的** 比较卡维地洛与普萘洛尔预防肝硬化食管胃静脉曲张首次出血的临床效果。**方法** 选取该院 2010 年 5 月至 2017 年 12 月经胃镜等检查明确为肝硬化合并中、重度食管胃静脉曲张而既往无消化道出血病史的 71 例患者作为研究对象,分为卡维地洛组($n=35$)与普萘洛尔组($n=36$)。以静脉曲张破裂出血、死亡为主要终点事件。**结果** 两组年龄、性别、肝硬化病因、曲张静脉程度、Child-Pugh 分级比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。卡维地洛组平均随访(21.2 ± 8.8)个月,发生食管胃静脉曲张破裂出血 13 例,死亡 15 例;普萘洛尔组平均随访(18.2 ± 8.3)个月,发生食管胃静脉曲张破裂出血 11 例,死亡 16 例。Kaplan-Meier 曲线 Log-Rank 检验显示两组在曲张静脉出血及生存比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示曲张静脉程度($OR=6.479, 95\%CI:1.896\sim 22.142$)、Child-Pugh 分级($OR=4.896, 95\%CI:1.641\sim 14.604$)与出血风险呈正相关,病因为乙型肝炎肝硬化者($OR=0.306, 95\%CI:0.101\sim 0.929$)与出血风险呈负相关。Child-Pugh 分级($OR=3.361, 95\%CI:1.227\sim 9.206$)是死亡风险的唯一独立预测因素。**结论** 卡维地洛在预防肝硬化食管胃静脉曲张首次出血及改善预后方面并不优于普萘洛尔。

[关键词] 卡维地洛;普萘洛尔;肝硬化;食管和胃静脉曲张;出血**[中图法分类号]** R575.2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2020)01-0093-04

Study on the efficacy of carvedilol and propranolol in preventing first hemorrhage of cirrhotic esophagogastric varices

CHEN Jie, AN Zimin, ZHAO Na, KONG Xinyue

(Department of Gastroenterology, Tianjin Baodi Hospital, Tianjin 301800, China)

[Abstract] **Objective** To compare the clinical effect of carvedilol and propranolol in preventing first hemorrhage of cirrhotic esophagogastric varices. **Methods** From May 2010 to December 2017, 71 patients with cirrhosis and moderate or severe esophagogastric varices who had no previous history of gastrointestinal bleeding were included, then divided into the carvedilol group ($n=35$) and the propranolol group ($n=36$). The main endpoint was variceal bleeding and death. **Results** There were no significant differences in age, gender, etiology of cirrhosis, degree of esophagogastric varices, and Child-Pugh classification between the two groups. In the carvedilol group, the average follow-up time was (21.2 ± 8.8) months, 13 cases of esophagogastric variceal hemorrhage occurred, and 15 cases died. The average follow-up of the propranolol group was (18.2 ± 8.3) months, 11 cases of esophagogastric variceal hemorrhage occurred, and 16 cases died. Kaplan-Meier plots with Log-Rank test showed that there was no significant difference between the two groups in variceal hemorrhage and survival ($P>0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that the degree of varices ($OR=6.479, 95\%CI:1.896\sim 22.142$) and Child-Pugh grade ($OR=4.896, 95\%CI:1.641\sim 14.604$) were positively correlated with bleeding risk, and patients with hepatitis B cirrhosis ($OR=0.306, 95\%CI:0.101\sim 0.929$) was negatively associated with bleeding risk. The Child-Pugh grade ($OR=3.361, 95\%CI:1.227\sim 9.206$) was the only independent predictor of risk of death. **Conclusion** Carvedilol is not superior to propranolol in preventing first hemorrhage of esophagogastric varices and improving prognosis in patients with cirrhosis.

[Key words] carvedilol; propranolol; liver cirrhosis; esophagogastric and gastric varices; hemorrhage

食管胃静脉曲张破裂出血是肝硬化最常见的并发症之一,6 周死亡率高达 15%~25%^[1-2]。非选择性 β 受体阻断剂 (nonselective beta-blocker, NSBB) 能有效降低门静脉压力,被国内外指南推荐用于食管胃静脉曲张破裂出血的初级预防及二级预防^[3-4]。NSBB 如普萘洛尔在临床上广泛用于静脉曲张出血或再出血预防,但近年来研究发现普萘洛尔可增加肝硬化伴有顽固性腹水患者死亡率,其临床应用存在明显窗口期^[5-6]。卡维地洛作为第 3 代 NSBB 可能具有更好的降低门静脉压力的作用,但其对全身血压影响限制了其临床应用,其水钠潴留效应可能增加了利尿剂用量^[7-8]。目前认为卡维地洛在降低肝静脉压力梯度方面优于普萘洛尔,但这一效应能否转化为改善肝硬化并食管胃静脉曲张破裂出血长期临床预后证据甚少^[9]。本研究拟探讨卡维地洛与普萘洛尔预防肝硬化食管胃底静脉曲张首次出血的长期临床效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2010 年 5 月至 2017 年 12 月本院住院的 71 例肝硬化患者为研究对象。纳入标准:(1)年龄 18~75 岁;(2)根据临床特点、生化指标、影像学检查或肝活组织检查诊断为肝硬化;(3)内镜检查证实存在中-重度食管胃静脉曲张,无红色征,且无出血史;(4)所有纳入研究的患者均履行知情同意,并签署服用 NSBB 临床试验同意书。排除标准:(1)年龄小于 18 岁或大于 75 岁;(2)严重肝衰竭(胆红素大于 85.5 mmol/L 或国际标准化比例大于 2.5 或肝性脑病大于 II 级或 Child-Pugh 评分大于 12 分);(3)合并肝肾综合征或血清肌酐大于 132.6 mmol/L;(4)具有 NSBB 应用的禁忌证,如哮喘、慢性阻塞性肺疾病、严重心动过缓、房室传导阻滞、胰岛素依赖性糖尿病、外周动脉闭塞症等;(5)诊断为肝癌或其他恶性肿瘤。

1.2 方法

根据患者就诊顺序,采用随机数表法分为普萘洛尔组($n=36$)和卡维地洛组($n=35$)。记录患者基础血压、心率及体质量情况。入院后次日晨起抽取两组患者静脉血进行血常规、凝血功能、肝肾功能、血糖、电解质等检测。履行知情同意后开始药物治疗。普萘洛尔组:起始剂量为 10 mg,每天 2 次;卡维地洛组:起始剂量 6.25 mg,每天 1 次。服药期间监测患者血压、心率,进行药物剂量滴定,逐渐调整剂量至最大或静息心率下降至基础心率的 75%或静息心率达 50~60 次/分,血压不低于 90/60 mm Hg。药物剂量稳定

后,每 2 周随访观察患者有无眩晕、头痛、低血压、乏力、腹水等不良反应。整个研究过程中,两组患者均未使用血管活性药物。试验中所用药物:卡维地洛(金络)12.50 mg/片,由山东齐鲁制药厂有限公司生产,服用卡维地洛最大剂量为 12.50 mg,每天 2 次,最小剂量 6.25 mg,每天 1 次,平均(14.82±5.05) mg/d。盐酸普萘洛尔片(心得安)10 mg/片,由天津力生制药股份有限公司生产,服用普萘洛尔最大剂量为 20 mg,每天 3 次,最小剂量为 5 mg,每天 2 次,平均(29.44±7.54) mg/d。

1.3 统计学处理

采用 SPSS16.0 软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较采用 t 检验;计数资料以频数或百分率表示,比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法;使用 Logistic 回归模型进行多因素分析;采用 Kaplan-Meier 曲线法进行生存分析并用 Log-Rank 检验比较两组间终点事件异同,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

两组在性别、年龄、肝硬化病因、静脉曲张程度、Child-Pugh 分级比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

项目	卡维地洛组 ($n=35$)	普萘洛尔组 ($n=36$)	t/χ^2	P
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	50.69±11.91	49.42±11.93	0.049	0.655
男/女(n/n)	23/12	25/11	0.113	0.803
病因[n (%)]			1.569	0.667
乙型肝炎	25(71.43)	25(69.44)		
丙型肝炎	2(5.71)	3(8.33)		
酒精	5(14.29)	7(19.44)		
其他	3(8.57)	1(2.78)		
Child-Pugh 分级[n (%)]			0.211	0.900
A	12(34.29)	11(30.56)		
B	13(37.14)	13(36.11)		
C	10(28.57)	12(33.33)		
静脉曲张程度[n (%)]			2.327	0.312
中度	23(65.71)	19(52.78)		
重度	12(34.29)	16(44.44)		
腹水[n (%)]	14(40.00)	15(41.67)	0.019	0.886

2.2 出血及死亡危险因素分析

多因素 Logistic 回归分析显示年龄、男性、腹水、

表 2 肝硬化患者食管胃静脉曲张出血及死亡预测因素

参数	出血危险因素分析			死亡危险因素分析		
	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
年龄	1.761	0.451~6.689	0.415	0.969	0.919~1.022	0.248
男性	1.008	0.954~1.066	0.772	0.969	0.333~4.809	0.729
乙肝肝硬化	0.306	0.101~0.929	0.037	1.011	0.456~2.244	0.978
Child-Pugh 分级	4.896	1.641~14.604	0.040	3.361	1.227~9.206	0.018
静脉曲张程度	6.479	1.896~22.142	0.003	1.914	0.517~7.085	0.331
腹水	0.498	0.129~1.931	0.313	0.837	0.216~3.238	0.797
肝性脑病	1.058	0.153~7.325	0.955	7.791	0.663~91.604	0.103
静脉曲张出血				4.213	0.975~18.197	0.054

肝性脑病与出血风险无关,而 Child-Pugh 分级、静脉曲张程度与出血风险呈正相关,病因为乙肝肝硬化者与出血风险呈负相关。而年龄、男性、乙肝肝硬化、静脉曲张程度、腹水、肝性脑病、静脉曲张出血均与死亡风险无相关性,而 Child-Pugh 分级是死亡的唯一独立预测因素,见表 2。

计学意义($P=0.702$)。卡维地洛组发生曲张静脉出血 13 例,死亡 15 例;普萘洛尔组发生曲张静脉出血 11 例,死亡 16 例。Kaplan-Meier 曲线 Log-Rank 检验显示两组在曲张静脉出血($\chi^2=0.234, P=0.628$)及生存($\chi^2=1.497, P=0.221$)方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见图 1、2。

3 讨 论

食管胃静脉曲张破裂出血是导致肝硬化患者死亡的常见原因。食管胃静脉曲张出血一旦发生,病情凶险,病死率高。据统计 15%~25%食管胃静脉曲张出血患者在 6 周内死亡^[1]。因此,其预防及治疗是临床研究的重点及难点。目前,食管胃静脉曲张出血一级预防的手段包括药物、内镜等,而药物预防首选 β -受体阻滞剂。以往研究表明非选择性 β -受体阻滞剂用于无静脉曲张者并无益处,是否应用于轻度食管胃静脉曲张者存在争议^[10]。非选择性 β -受体阻滞剂应用于中、重度食管胃静脉曲张时能显著降低首次出血风险,且能降低死亡率,被广泛用于肝硬化合并中、重度食管胃静脉曲张破裂出血的初级预防。

普萘洛尔是目前指南推荐的用于降低门静脉压力的首选药物,但效果并不理想。有研究表明,临床上 15%~20%的患者因头晕、乏力等不良反应无法继续使用,长期应用普萘洛尔的患者仅有 30%~40%肝静脉压力梯度能降低 20%以上或降至 12 mm Hg 以下^[11]。新型非选择性 β -受体阻滞剂卡维地洛具有强效非选择性 α 、 β -受体双重阻滞作用,其 NSBB 作用是普萘洛尔的 2~4 倍。卡维地洛与普萘洛尔一样,可通过非选择性 β -受体阻滞作用减慢心率、降低心脏输出量和收缩内脏血管,从而降低门静脉压力。此外,其尚可通过 α -受体阻滞作用降低肝内血流阻力,进一步降低门静脉压力^[12]。临床研究表明卡维地洛有显著降低门静脉高压作用,短期应用卡维地洛降低肝硬

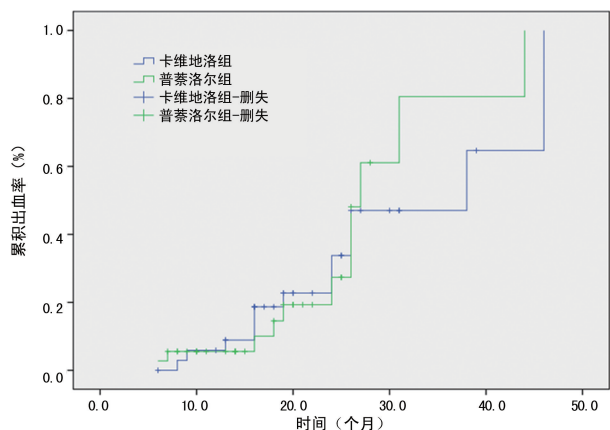


图 1 两组累积出血率比较

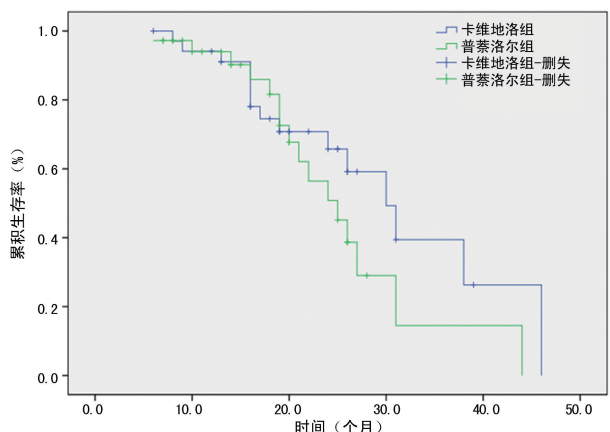


图 2 两组生存率比较

2.3 生存分析

卡维地洛组平均随访(21.2±8.8)个月,普萘洛尔组平均随访(18.2±8.3)个月,两组比较差异无统

化患者肝静脉压力梯度的效果优于普萘洛尔^[13]。然而相关研究多集中于药物对肝静脉压力梯度的影响,这种血流动力学异常优势能否转化为临床获益,则鲜有以临床事件为结局的大规模长期随访研究报道。

本研究纳入肝硬化合并中、重度食管胃静脉曲张而未发生出血的 71 例患者,长期随访观察,以曲张静脉出血及死亡为终点事件,比较卡维地洛与普萘洛尔预防效果。鉴于患者意愿及技术条件因素未进行肝静脉压力梯度研究。两组患者在性别、年龄、病因、肝功能储备、平均随访时间等比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。Kaplan-Meier 曲线 Log-Rank 检验显示卡维地洛及普萘洛尔在预防肝硬化食管胃静脉曲张首次出血及生存率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。既往研究提示的卡维地洛较普萘洛尔更能降低肝静脉压力梯度的血流动力学优势并未能带来较好的临床结局。

多因素 Logistic 回归分析结果可能更有助于理解这一结果。乙肝肝硬化、Child-Pugh 分级、静脉曲张程度为预测出血的独立危险因素。其中静脉曲张越严重、肝功能储备越差,出血危险越高。乙肝肝硬化较其他原因肝硬化出血风险相对较低,考虑与乙肝肝硬化普遍采用抗病毒治疗可能逆转肝纤维化,改善肝功能储备状态,从而部分缓解门静脉高压,降低曲张静脉严重程度有关^[14]。本研究发现 Child-Pugh 分级是预测肝硬化患者死亡的唯一因素,这与 FORTUNE 等^[15]研究结果相同。Child-Pugh 分级综合了凝血功能、胆红素、血清蛋白、腹水、肝性脑病 5 个要素,更为全面地反映了肝硬化患者肝功能储备状态,其对肝硬化患者预后的预测优势不难理解。NSBB 中无论是卡维地洛或普萘洛尔都不是针对病因的治疗,仅能改善肝硬化患者门静脉高压血流动力学状态,而对肝功能储备状态并无有益影响,从而也很难改善其长期临床结局^[16]。

本研究局限在于未纳入足够病例数,未能进行肝静脉压力梯度研究,且研究结局采用全因死亡,而未区分肝病相关死亡。尽管如此,仍可认为卡维地洛在预防肝硬化合并中、重度食管胃静脉曲张初次出血方面并不优于普萘洛尔,亦不能获得更好的临床结局。

参考文献

- [1] REVERTER E, TANDON P, AUQUSTIN S, et al. A MELD-based model to determine risk of mortality among patients with acute variceal bleeding[J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(2): 412-419.
- [2] NEVENS F, BITTENCOURT P L, COENRAAD M J, et al. Recommendations on the diagnosis and initial management of acute variceal bleeding and hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis[J]. *Dig Dis Sci*, 2019, 64(6): 1419-1431.
- [3] GARCIA-TSAO G, ABRALDES J G, BERZ-IQOTTI A, et al. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: risk stratification, diagnosis, and management; 2016 practice guidance by the American association for the study of liver diseases[J]. *Hepatology*, 2017, 65(1): 310-335.
- [4] 中华医学会肝病学会, 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*, 2016, 55(1): 57-72.
- [5] KRAG A, WIEST R, ALBILLOS A, et al. The window hypothesis: haemodynamic and non-haemodynamic effects of β -blockers improve survival of patients with cirrhosis during a window in the disease[J]. *Gut*, 2012, 61(7): 967-969.
- [6] KOCKERLING D, NATHWANI R, FORLANO R, et al. Current and future pharmacological therapies for managing cirrhosis and its complications[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(8): 888-908.
- [7] 李会贤, 孔德润. 卡维地洛在肝硬化门静脉高压患者中的临床应用[J]. *国际消化病杂志*, 2018, 38(2): 102-105.
- [8] MOCREZUMA-VELAZQUEZ C, KALAINY S, ABRALDES J G. Beta-blockers in patients with advanced liver disease: Has the dust settled? [J]. *Liver Transpl*, 2017, 23: 1058-1069.
- [9] MALANDRIS K, PASCHOS P, KATSOULA A, et al. Carvedilol for prevention of variceal bleeding: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Ann Gastroenterol*, 2019, 32(3): 287-297.
- [10] MANDORFER M, PECK-RADOSAVLIEVIC M, REIBERGER T. Prevention of progression from small to large varices: are we there yet? An updated Meta-analysis[J]. *Gut*, 2017, 66(7): 1347-1349.
- [11] REIBERGER T, FERLITSCH A, PAYER B A, et al. Non-selective beta-blockers improve the correlation of liver stiffness and portal pressure in advanced cirrhosis[J]. *J Gastroenterol*, 2012, 47(5): 561-568.

- [3] 艾克白尔·米吉提,阿不都外力·吾守尔,买尔旦·阿布都苏甫尔,等. 用 MIPPO 技术 LISS-DF 及 RN 内固定治疗股骨远端骨折的临床疗效比较[J]. 新疆医学,2017,47(4):353-355.
- [4] 马传飞,任传同,徐基涛. MIPPO 技术治疗 49 例胫骨远端骨折的临床疗效观察[J]. 河北医学,2016,22(1):122-124.
- [5] PIÉTUA G, EHLINGERB M. Minimally invasive internal fixation of distal femur fractures [J]. *Orthop Traumatol Surg Res*, 2017, 103(1S):S161-S169.
- [6] 李敏,姚龚,张鹏翼,等. MIPPO 技术锁定钢板内固定治疗胫骨远端骨折的临床研究[J]. 实用中西医结合临床,2017,17(5):77-78.
- [7] 马传飞,徐基涛,付洁. 改良式 MIPPO 技术治疗 59 例胫骨远端骨折的临床疗效观察[J]. 河南医学研究,2016,25(2):233-235.
- [8] 臧学慧,孙辉,高立华,等. 外固定架反向牵引结合有限切开 LISS 钢板内固定治疗复杂股骨远端骨折的临床疗效[J]. 中国骨与关节损伤杂志,2016,31(10):1084-1085.
- [9] 姚昱,章筛林. 解剖型锁定钢板经皮微创内固定治疗胫骨远端骨折[J]. 临床骨科杂志,2017,20(2):253-253.
- [10] 周皓甦,李昭凡,王光林. Orthofix 外固定支架在临床上的应用分析[J]. 中外医学研究,2016,14(4):156-158.
- [11] 陈农,马易群,周凯华,等. 临时跨关节外固定支
架固定联合延期内固定治疗复杂胫骨平台骨折[J]. 中华创伤骨科杂志,2016,18(4):312-317.
- [12] 邓华军,梅海波,赵伟. 骨牵引针联合 Ilizarov 外固定架治疗先天性胫骨假关节术后再骨折的危险因素分析[J]. 中华骨科杂志,2018,38(3):164-171.
- [13] 董文伟,史增元,刘振新,等. 胫骨骨折闭合复位手术架的设计与临床应用[J]. 中国修复重建外科杂志,2013,27(11):1281-1285.
- [14] 何锦勇,刘爱茵,庾广文,等. 双反牵引复位经皮微创锁定接骨板内固定治疗股骨远端骨折的临床疗效[J]. 中国医药科学,2017,7(13):195-197.
- [15] 叶晓生,王洪震,贾正平,等. 牵引床辅助新体位在股骨远端骨折手术中的应用及意义[J]. 中国血液流变学杂志,2016,26(3):343-345.
- [16] 张军,曹吉烈,李虎. 可调式下肢牵引架与 Brown 架在股骨粗隆间骨折保守治疗中的疗效比较[J]. 中国当代医药,2016,23(1):99-101.
- [17] KHURSHEED O, WANI M M, RASHID S, et al. Results of treatment of distal extra-articular femur fractures with locking plates using minimally invasive approach experience with 25 consecutive geriatric patients[J]. *Musculoskelet Surg*, 2015, 99(2):139-147.

(收稿日期:2019-04-02 修回日期:2019-06-16)

(上接第 96 页)

- [12] BAIGES A, HERNANDEZ-GEA V, BOSCH J. Pharmacologic prevention of variceal bleeding and rebleeding[J]. *Hepato Int*, 2018, 12(1):68-80.
- [13] SINAQRA E, PERRICONE G, D'AMICO M, et al. Systematic review with meta-analysis: the haemodynamic effects of carvedilol compared with propranolol for portal hypertension in cirrhosis [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 39(6):557-568.
- [14] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 更新版)[J]. 中华肝脏病杂志,2015,23(12):888-905.
- [15] FORTUNE B E, GARCIA-TSAO G, CIARLEQLIO M, et al. Child-turcotte-pugh class is best at stratifying risk in variceal hemorrhage: analysis of a US multicenter prospective study[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2017, 51(5):446-453.
- [16] ZACHARIAS A P, 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:CD011510.

(收稿日期:2019-03-28 修回日期:2019-06-12)