

DOI:10.16781/j.0258-879x.2016.06.0711

· 论 著 ·

内镜套扎术与 β 受体阻滞剂预防食管静脉曲张首次出血:一项随机对照试验的 meta 分析

甘冠华, 杨丽敏, 王 进*

郑州大学第一附属医院消化内科, 郑州 450052

[摘要] **目的** 比较内镜下套扎术(EVL)和 β 受体阻滞剂(β B)预防食管静脉曲张首次出血的有效性和安全性。**方法** 计算机检索至2015年5月EMBASE、PubMed、CENTRAL、万方数据库、中国知网期刊全文数据库和谷歌学术等数据库中的相关随机对照试验(RCT)。研究终点为首次曲张静脉出血、全因死亡、出血相关性死亡和主要不良事件。采用RevMan 5.3进行meta分析固定效应模型合并比值比(OR)与95%置信区间(CI)。**结果** 共纳入14篇RCT文献,总计1280例患者。Meta分析结果显示,与 β B相比,EVL治疗可减少首次曲张静脉出血的发生(OR=0.67,95%CI 0.49~0.91, $P=0.010$, $I^2=21\%$);两种方法治疗的患者全因死亡率和出血相关性死亡率差异均无统计学意义(全因死亡率:OR=1.14,95%CI 0.87~1.50, $P=0.35$, $I^2=0\%$;出血相关性死亡率:OR=0.72,95%CI 0.44~1.17, $P=0.19$, $I^2=0\%$);与非选择性 β B相比,EVL治疗具有较低不良事件发生率(OR=0.43,95%CI 0.29~0.64, $P<0.0001$, $I^2=40\%$),但与卡维地洛相比EVL治疗不良事件发生率更高(OR=10.59,95%CI 2.37~47.27, $P=0.002$)。**结论** EVL预防食管静脉曲张首次出血较 β B更有效,但两种预防措施的全因死亡和出血相关性死亡无明显差别。

[关键词] 内镜套扎术; β 受体阻滞剂;预防;静脉曲张首次出血;meta分析;随机对照试验

[中图分类号] R 571.3

[文献标志码] A

[文章编号] 0258-879X(2016)06-0711-07

Endoscopic variceal ligation versus β -receptor blockers for prophylaxis of primary esophageal variceal bleeding: a meta-analysis of randomized controlled trials

GAN Guan-hua, YANG Li-min, WANG Jin*

Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan, China

[Abstract] **Objective** To compare the efficacy and safety of endoscopic variceal ligation (EVL) and β -receptor blockers (β B) administration for prophylaxis of primary esophageal variceal bleeding. **Methods** EMBASE, PubMed, CENTRAL, Wanfang Database, CNKI database and Google Scholar were comprehensively searched in May 2015 for eligible full-text randomized controlled trials (RCTs). Endpoints of interest were first variceal bleeding, all-cause mortality, bleeding-related mortality and main adverse events. A fixed-effect model was firstly utilized to calculate the pooled odds risk (OR) with 95% confidence intervals (CIs). **Results** Fourteen studies involving 1280 patients were identified fulfilled the inclusion criteria in this analysis. Compared with β B, EVL significantly reduced the incidence rate of first variceal bleeding (OR=0.67, 95%CI: 0.49-0.91, $P=0.010$, $I^2=21\%$). All-cause and bleeding-related mortality had no significant difference in the two groups (all-cause mortality [OR=1.14, 95%CI: 0.87-1.50, $P=0.35$, $I^2=0\%$] and bleeding-related mortality [OR=0.72, 95%CI: 0.44-1.17, $P=0.19$, $I^2=0\%$]). EVL had lower incidence rate of main adverse events than non-selective β B (OR=0.43, 95%CI: 0.29-0.64, $P<0.0001$, $I^2=40\%$). However, compared with EVL, the incidence rate of main adverse events in Carvedilol was significantly lower (OR=10.59, 95%CI: 2.37-47.27, $P=0.002$). **Conclusion** EVL is more effective in preventing the primary esophageal variceal bleeding compared with β B, but the two methods have no differences in all-cause mortality or bleeding-related mortality.

[Key words] endoscopic variceal ligation; β -receptor blockers; prophylaxis; primary variceal esophageal bleeding; meta-analysis; randomized controlled trials

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2016, 37(6): 711-717]

[收稿日期] 2015-10-23 **[接受日期]** 2015-12-22

[作者简介] 甘冠华, 硕士生. E-mail: ganer1111@163.com

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 0371-66862072, E-mail: wangjin3@medmail.com.cn

食管静脉曲张是肝硬化及门脉高压的严重并发症之一,约30%~40%的肝硬化代偿期及60%的失代偿期患者合并食管静脉曲张,而其静脉曲张首次出血的死亡率高达20%~50%^[1]。 β 受体阻滞剂(β -receptor blocker, β B)及内镜下套扎术(endoscopic variceal ligation, EVL)是目前临床上食管静脉曲张破裂出血一级预防的常用治疗方案,但两者各有不同的优势及局限性,且其有效性及安全性差异尚无统一结论。EVL治疗肝硬化静脉曲张虽然比较安全有效,但也易诱发曲张静脉血栓形成,且EVL并不能改善肝硬化患者门脉高压状态及相应脏器的血流量,因此术后常易复发^[2]。而 β B(普萘洛尔、纳多洛尔等)则可以通过收缩内脏血管、减少门脉系统血流量、降低门脉压力减少曲张静脉破裂出血的风险^[3]。本研究检索相关国内外高质量随机对照试验(randomized controlled trials, RCT)并进行meta分析,比较两者在食管静脉曲张破裂出血一级预防中的有效性及安全性,以期指导临床选择适宜的预防策略。

1 资料和方法

1.1 文献检索策略 计算机检索 EMBASE、PubMed、CENTRAL (cochrane central register of controlled trials)、万方数据库、中国知网期刊全文数据库和谷歌学术等数据库。英文检索词为“endoscopic variceal ligation、 β -blockers/propranolol/carvedilol/nadolol、prophylaxis/prevention、primary variceal bleeding”等。中文检索词为“内镜下套扎、 β 受体阻滞剂/普萘洛尔/卡维地洛/纳多洛尔、预防、首次曲张静脉出血”等。语言限定为英文和中文。辅以手工检索相关会议论文集等材料,选取文献均为全文发表的研究。检索截止时间为2015年5月。

1.2 文献纳入与排除标准 纳入文献均满足:(1)研究类型为RCT,无论是否采用盲法;(2)文中明确标明受试者的纳入与排除标准;(3)干预措施为EVL vs β B(包括普萘洛尔、纳多洛尔、卡维地洛等);(4)测量指标为首次曲张静脉出血、全因死亡、出血相关性死亡及主要不良事件。不符合上述纳入标准的文献予以排除。

1.3 数据提取及质量评价 本研究采用Cochrane手册提供的方法^[4],以PRISMA声明为准则^[5]。使用预先试用过的数据提取表从文章中获取相关信息,包括研究人群的基线临床特点和临床结局的措

施。提取过程由2名研究者分别独立进行,结果存在分歧时征询第三名研究者。

根据Cochrane协作网推荐的偏倚风险评估方法对纳入的RCT文献进行评估,评估方法如下:(1)随机分配方案的产生;(2)分配隐藏;(3)对患者及医生或治疗师实施盲法;(4)对资料收集和分析人员实施盲法;(5)结果数据是否完整;(6)选择性的结果报告;(7)影响真实性的其他潜在风险。

1.4 临床结局指标定义 在比较EVL和 β B对食管静脉曲张破裂出血预防的安全性和有效性时,比较下列临床结局指标:(1)首次曲张静脉出血;(2)全因死亡,即研究治疗及随访期间发生死亡的患者数量;(3)出血相关性死亡,即研究治疗及随访期间因静脉曲张破裂出血而发生死亡的患者数量;(4)主要不良事件,即研究治疗和随访期间与治疗措施相关的主要不良事件。

1.5 统计学处理 采用Cochrane协作网提供的RevMan 5.3进行meta分析。采用比值比(OR)及其95%置信区间(CI)作为疗效分析的合并统计量。各研究组间的异质性采用 I^2 检验, $I^2 \leq 50\%$ 时,可认为各研究组间具有同质性,采用固定效应模型合并结果;若 $I^2 > 50\%$,则认为各研究组间存在异质性,分析其异质性来源。在排除研究质量、干预措施等方面存在的异同后,采用亚组分析,并谨慎解释研究结果。进行敏感性分析以考察meta分析结果的稳健性。考虑到本研究仅收集了发表的全文文献,采用漏斗图评估发表偏倚情况。检验水准(α)为0.05。应用GRADE profiler 3.6评价干预措施对于各个结局指标影响的证据质量及推荐等级。

2 结果

2.1 纳入文献情况及基本资料特征 根据检索式及检索词共检索到符合纳入标准的文献14篇^[6-19](英文13篇,中文1篇),文献筛选流程见图1。共纳入1280例患者,其中EVL组636例, β B组644例。分别收集各研究的临床资料特征(包括发表年份、单中心/多中心、患者年龄、性别、随访时间、 β B种类等,表1);其中12篇文献采用普萘洛尔^[6-9, 11-16, 18-19],1篇采用纳多洛尔^[10],1篇采用卡维地洛^[17]。经Cochrane偏倚风险评估工具对纳入的RCT文献进行评估,均可评定为低风险偏倚。对本研究关注的临床结局指标(首次曲张静脉出血、全因死亡、出血相关性死亡和主要不良事件)进行数据提取。

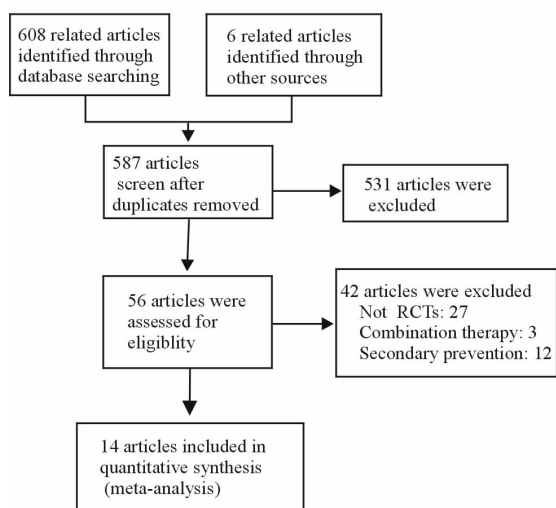


图1 文献筛选流程图

Fig 1 Flow chart of study selection

2.2 首次曲张静脉出血 meta 分析结果 EVL 组共 85 例(13.4%)患者出现首次曲张静脉出血,βB 组

为 120 例(18.6%)。由于 $I^2 = 21\%$,各研究间异质性较小,采用固定效应模型进行分析,结果发现与 βB 相比,EVL 可降低患者首次曲张静脉出血的发生率($OR=0.67,95\%CI 0.49\sim 0.91,P=0.010$),见图 2。

2.3 全因死亡 meta 分析结果 EVL 组和 βB 组预防食管静脉曲张出血时,两组患者的全因死亡率分别为 23.1%(147/636)和 21.3%(137/644)。由于 I^2 为 0%,各研究间同质性较好,采用固定效应模型进行分析,结果发现两组患者全因死亡率差异无统计学意义($OR=1.14,95\%CI 0.87\sim 1.50,P=0.35$),见图 3。

2.4 出血相关性死亡 meta 分析结果 两组预防食管静脉曲张首次出血的研究中,共 69 例(5.4%)患者发生出血相关性死亡,其中 EVL 组为 29 例,βB 组为 40 例,两组差异无统计学意义($OR=0.72,95\%CI 0.44\sim 1.17,P=0.19,I^2=0\%$),见图 4。

表1 14篇纳入研究的临床资料特征

Tab 1 Characteristics of clinical data of the included 14 studies

Article	Year	RCT	Single/Multi centers	Patients <i>n</i>		Mean age (year), $\bar{x}\pm s$		Male (%)	Follow-up <i>t</i> /month	Type of βB
				EVL	βB	EVL	βB			
De, et al ^[6]	1999	Yes	Single	15	15	41.6±12.5	39.2±16.7	73	18	Propranolol
Drastich, et al ^[7]	2011	Yes	Multi	40	33	57±9	56±10	70	10	Propranolol
Jutabha, et al ^[8]	2005	Yes	Multi	31	31	54.3±1.7	54.9±2.2	71	12	Propranolol
Lay, et al ^[9]	2006	Yes	-	50	50	56±10	55±11	78	35	Propranolol
Lo, et al ^[10]	2004	Yes	Single	50	50	55±12	57±11	77	23	Nadolol
Lui, et al ^[11]	2002	Yes	Multi	44	66	53.6±10.2	55.2±10.5	60	20	Propranolol
Norberto, et al ^[12]	2007	Yes	Single	31	31	52.5±6.1	51.7±8.0	-	14	Propranolol
Psilopoulos, et al ^[13]	2005	Yes	Single	30	30	61.5±8.25	59.3±9.5	70	28	Propranolol
Pérez-Ayuso, et al ^[14]	2010	Yes	Single	39	36	60±7	58±9	49	55	Propranolol
Sarin, et al ^[15]	1999	Yes	Single	45	44	44±12	39±17	73	0.5-18	Propranolol
Shah, et al ^[16]	2014	Yes	Multi	86	82	47.2±13.2	48.3±11.3	73	13.3	Carvedilol
Schepke, et al ^[17]	2004	Yes	Multi	75	77	54.3±10.5	57.3±9.7	69	34	Propranolol
Thuluvath, et al ^[18]	2005	Yes	Single	16	15	50±10	53±10.5	55	27	Propranolol
Feng, et al ^[19]	2012	Yes	Single	84	84	53.6±10.9	54.2±10.6	63	18-36	Propranolol

RCT: Randomized controlled trials; EVL: Endoscopic variceal ligation; βB: β-Receptor blockers. -: Not explicitly mentioned

2.5 主要不良事件 meta 分析结果 EVL 组发生主要不良事件(包括 EVL 治疗后食管穿孔、套扎部位溃疡、出血等威胁生命事件)者共 62 例(9.7%),非选择性 βB 组发生主要不良事件(包括严重窦性心动过缓、低血压等)者共 89 例(15.8%),卡维地洛组 2 例(2.4%)。行 meta 分析时,由于各研究间异质性较大($I^2 = 66\%$),行亚组分析,根据 βB 的不同将 βB 组分非选择性 βB 组和卡维地洛组 2 个亚组。结果发现 EVL 组不良事件发生率低于非选择性 βB 组($OR=0.43,95\%CI 0.29\sim 0.64,I^2 = 40\%$),但高于卡维地洛组($OR=10.59,95\%CI 2.37\sim 47.27$),差

异均具有统计学意义($P<0.05$),见图 5。

2.6 敏感性分析 逐一排除每篇文献后分别行 meta 分析,结果显示,汇总敏感性和特异性均未见明显改变,说明纳入文献的稳定性好。

2.7 发表偏倚及证据级别评价 EVL 组与 βB 组的首次曲张静脉出血、全因死亡、出血相关性死亡和主要不良事件的漏斗图均基本呈现下宽上窄、左右对称的图形,提示无发表偏倚。

采用 GRADEprofiler 3.6 评价 EVL 对于各临床结局指标影响的情况,首次曲张静脉出血为权重最大的指标,证据级别为高质量,强推荐。

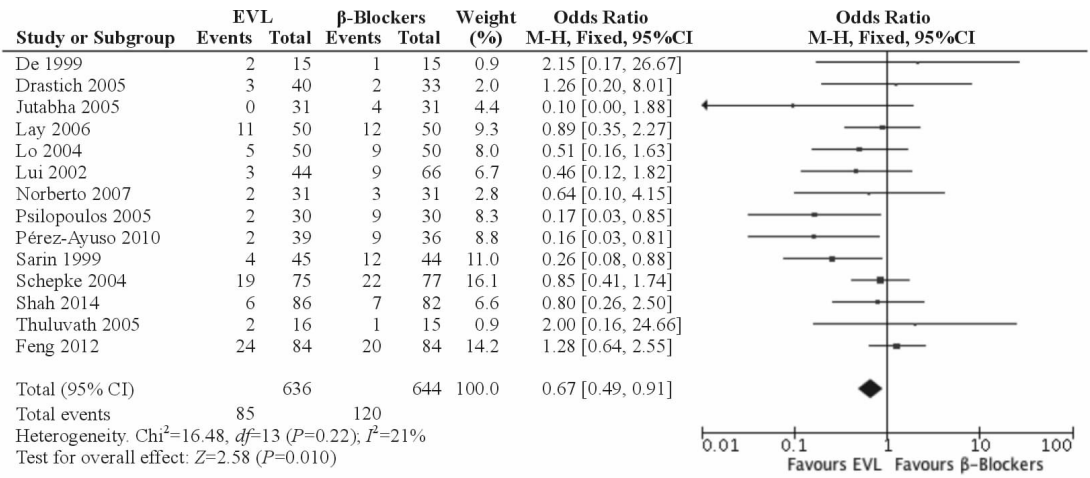


图2 EVL组与βB组预防首次曲张静脉出血的森林图

Fig 2 Forest plots for prevention of first variceal bleeding: EVL vs βB

EVL: Endoscopic variceal ligation; βB: β-Receptor blockers

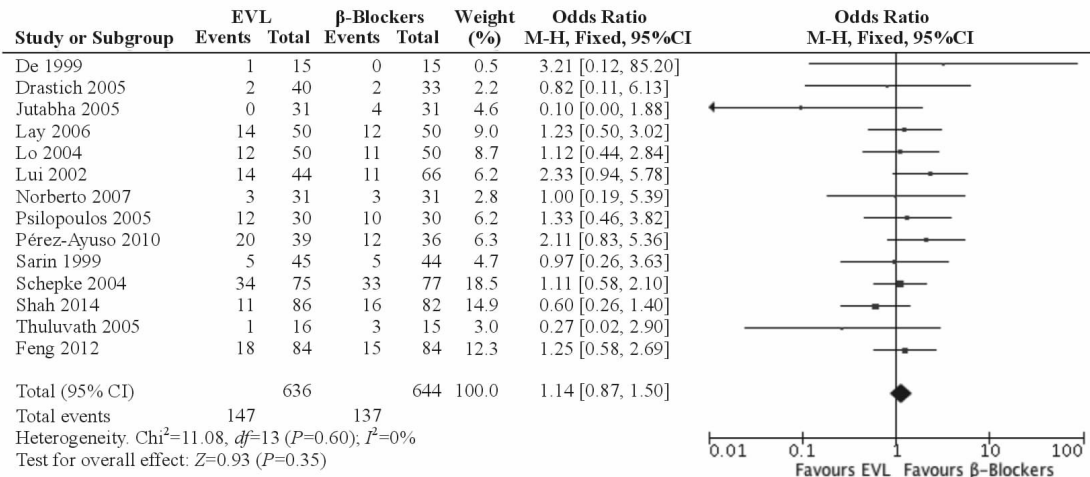


图3 EVL组与βB组预防食管静脉曲张出血的全因死亡的森林图

Fig 3 Forest plots of all-cause mortality in prevention of first variceal bleeding: EVL vs βB

EVL: Endoscopic variceal ligation; βB: β-Receptor blockers

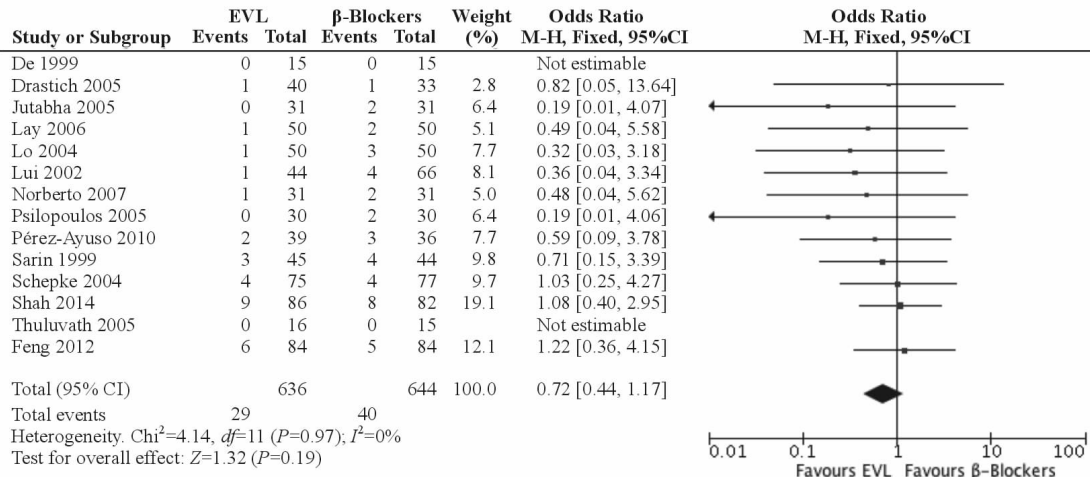
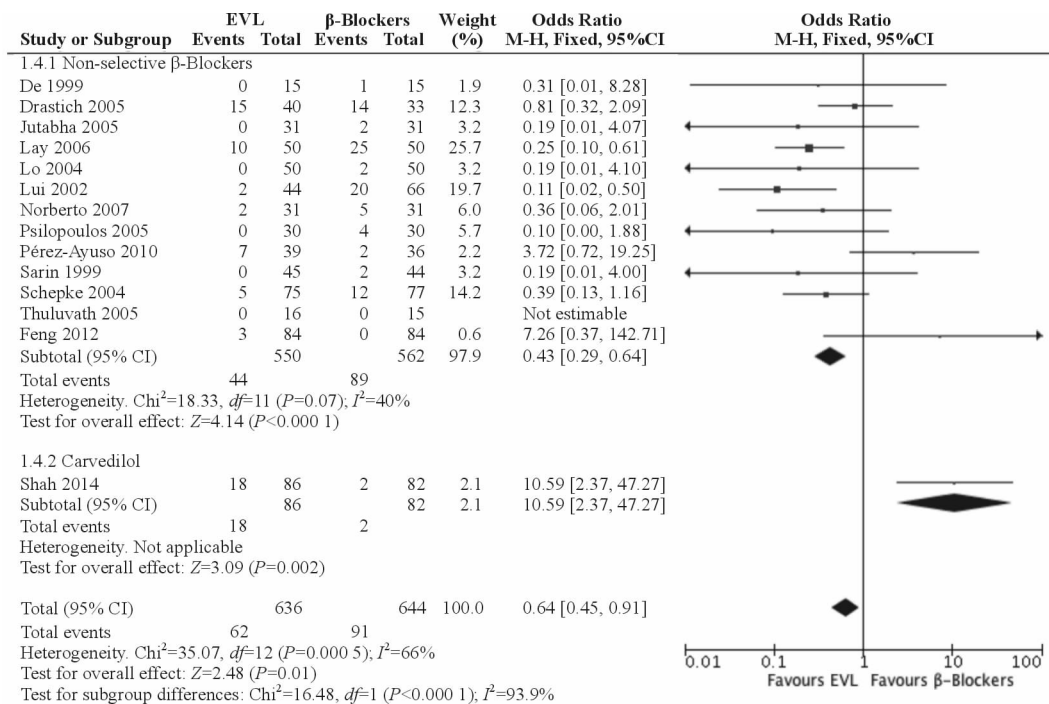


图4 EVL组与βB组预防食管静脉曲张出血的出血相关性死亡的森林图

Fig 4 Forest plots of bleeding-related mortality in prevention of first variceal bleeding: EVL vs βB

EVL: Endoscopic variceal ligation; βB: β-Receptor blockers

图 5 EVL 组与 β B 组预防食管静脉曲张出血的主要不良事件的森林图Fig 5 Forest plots of main adverse events in prevention of first variceal bleeding: EVL vs β BEVL: Endoscopic variceal ligation; β B: β -Receptor blockers

3 讨论

近一半的肝硬化患者合并食管静脉曲张,其中每年约 10%~30% 的患者发生曲张静脉破裂出血^[20],而大约 20%~35% 的患者因首次出血死亡^[15, 21]。因此对存在高出血风险的食管静脉曲张患者积极进行一级预防具有重要价值,目前常用的一级预防方案包括 EVL 和长期口服 β B 等。

近年研究显示,套扎治疗对门静脉高压的血流动力学的影响不大,不会明显加重门静脉高压,反而能改善回肝血流,有利于肝脏血供和肝功能的恢复,对门静脉的属支无明显影响^[22-27]。EVL 可能出现的并发症包括食管溃疡、食管狭窄、食管穿孔、胸骨后疼痛不适、急性出血甚至休克。

目前临床常用的 β B 主要为普萘洛尔及纳多洛尔,但其禁忌证相对较多,如窦性心动过缓、支气管哮喘、慢性阻塞性肺部疾病、心功能衰竭、低血压、房室传导阻滞、肝功能 Child-Pugh C 级、急性出血期等。此外,长期应用 β B 还可能发生头晕、乏力、呼吸困难、性功能障碍等不良反应。

本研究结果发现,EVL 预防食管静脉曲张首次出血较 β B 更有效,分析其原因,首先可能是 EVL 可以直接消除曲张静脉。有研究表明,经 EVL 治疗

后,48.9% 的 GOV1 型及 13.3% 的 GOV2 型胃静脉曲张可随着食管静脉曲张的根除而消失,这可能与胃曲张静脉血液流出通道受阻、血流速度减慢,而形成血栓有关^[28];其次,EVL 的应用已经较为普遍,且并发症较前明显减少。一级预防药物需要有较好的依从性,部分患者不规律口服或擅自停药将无法有效降低门脉压,反而可能因停药使门脉压反跳性升高,增加曲张静脉破裂出血风险。此外,约 1/3 门脉高压患者在规律口服 β B 的情况下,即使心率下降 25% 仍不能有效降低门脉压,分析其作用机制可能是这部分患者血液中的普萘洛尔同时起到了收缩内脏血管并增加对门静脉侧支循环阻力的作用,从而抵消了降低的门静脉血流量;另有学者认为其可能与该部分患者心血管系统 β 受体数目下调有关^[29]。部分患者无法耐受 β B 的不良反应而停药、减药量,同样也不能有效降低门脉压,达到预防出血的效果。

在安全性方面,EVL 较非选择性 β B 具有更少的不良事件发生率,但全因死亡和出血相关性死亡与 β B 相比无明显差别。考虑原因可能是口服 β B 的不良反应较多,但致死的较少,而 EVL 可能会引起急性消化道出血、食管穿孔、败血症等致死性不良事件;且 β B 有明确的降低门脉压作用,而 EVL 对门脉

压的影响尚无定论。随着技术和术式的改进,EVL的严重不良事件会更少,甚至有可能降低患者的全因死亡率和出血相关死亡率。在分析主要不良事件时,本研究因为异质性问题将 β B组分成分非选择性 β B组和卡维地洛组2个亚组,卡维地洛组较EVL组具有更低的主要不良事件发生率。卡维地洛不仅对非选择性 β 受体有较强的阻滞作用,还能阻滞 α 1肾上腺素受体,从而扩张肝内血管并降低血管阻力,进一步降低门静脉压,且其降门脉压的效果明显强于普萘洛尔及纳多洛尔^[30]。

综上,本研究表明EVL在预防肝硬化患者食管静脉曲张首次破裂出血上较 β B更具优势。 β B不良反应的发生与其药物种类、应用剂量大小及人种差异等有关,而本研究纳入试验大多来自国外,故研究结果对于国人的适用性可能受到影响;而卡维地洛的应用是否会带来利于 β B的证据,两者均需进一步大规模的RCT证实。此外,Baveno IV共识推荐了 β B、EVL或联合治疗3种选择,同时指出联合治疗可能更为有效,本研究尚未涉及相关内容。

【参考文献】

- [1] D'AMICO G, LUCA A. Natural history. Clinical-haemodynamic correlations. Prediction of the risk of bleeding[J]. *Baillieres Clin Gastroenterol*, 1997, 11: 243-256.
- [2] GUNNARSDOTTIR S A, OLSSON R, BJÖRNSSON E S. Characteristics, prognosis and outcome of patients with oesophageal varices in a university hospital in Sweden 1994-1999 [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2005, 40: 1462-1468.
- [3] DE FRANCHIS R; Baveno V Faculty. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension[J]. *J Hepatol*, 2010, 53: 762-768.
- [4] HIGGINS J P T, GREEN S. Cochrane handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5. 1. 0 [EB/OL]. (2011-03-25)[2015-03-25]. <http://www.cochrane-handbook.org>.
- [5] LIBERATI A, ALTMAN D G, TETZLAFF J, MULROW C, GÖTZSCHE P C, IOANNIDIS J P, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration [J]. *BMJ*, 2009, 339: b2700.
- [6] DE B K, GHOSHAL U C, DAS T, SANTRA A, BISWAS P K. Endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of oesophageal variceal bleed: preliminary report of a randomized controlled trial [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 1999, 14: 220-224.
- [7] DRASTICH P, LATA J, PETRTYL J, BRUHA R, PROCHAZKA V, VANASEK T, et al. Endoscopic variceal band ligation compared with propranolol for prophylaxis of first variceal bleeding[J]. *Ann Hepatol*, 2011, 10: 142-149.
- [8] JUTABHA R, JENSEN D M, MARTIN P, SAVIDES T, HAN S H, GORNBEIN J. Randomized study comparing variceal and propranolol to prevent initial variceal hemorrhage in cirrhotics with high-risk esophageal varices[J]. *Gastroenterology*, 2005, 128: 870-881.
- [9] LAY C S, TSAI Y T, LEE F Y, LAI Y L, YU C J, CHEN C B, et al. Endoscopic variceal ligation versus propranolol in prophylaxis of first variceal bleeding in patients with cirrhosis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2006, 21: 413-419.
- [10] LO G H, CHEN W C, CHEN M H, LIN C P, LO C C, HSU P I, et al. Endoscopic ligation vs nadolol in the prevention of first variceal bleeding in patients with cirrhosis[J]. *Gastrointest Endosc*, 2004, 59: 333-338.
- [11] LUI H F, STANLEY A J, FORREST E H, JALAN R, HISLOP W S, MILLS P R, et al. Primary prophylaxis of variceal hemorrhage: a randomized controlled trial comparing band ligation, propranolol, and isosorbide mononitrate [J]. *Gastroenterology*, 2002, 123: 735-744.
- [12] NORBERTO L, POLESE L, CILLO U, GRIGOLETTO F, BURROUGHS A K, NERI D, et al. A randomized study comparing ligation with propranolol for primary prophylaxis of variceal bleeding in candidates for liver transplantation [J]. *Liver Transpl*, 2007, 13: 1272-1278.
- [13] PSILOPOULOS D, GALANIS P, GOULAS S, PAPANIKOLAOU I S, ELEFSINIOTIS I, LIATSOS C, et al. Endoscopic variceal ligation vs. propranolol for prevention of first variceal bleeding: a randomized controlled trial [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2005, 17: 1111-1117.

- [14] PÉREZ-AYUSO R M, VALDERRAMA S, ESPINOZA M, ROLLÁN A, SÁNCHEZ R, OTAROLA F, et al. Endoscopic band ligation versus propranolol for the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients with high risk esophageal varices[J]. *Ann Hepatol*, 2010, 9: 15-22.
- [15] SARIN S K, LAMBA G S, KUMAR M, MISRA A, MURTHY N S. Comparison of endoscopic ligation and propranolol for the primary prevention of variceal bleeding[J]. *N Engl J Med*, 1999, 340: 988-993.
- [16] SHAH H A, AZAM Z, RAUF J, ABID S, HAMID S, JAFRI W, et al. Carvedilol vs. esophageal variceal band ligation in the primary prophylaxis of variceal hemorrhage: a multicentre randomized controlled trial [J]. *J Hepatol*, 2014, 60: 757-764.
- [17] SCHEPKE M, KLEBER G, NÜRNBERG D, WILLERT J, KOCH L, VELTZKE-SCHLIEKER W, et al. Ligation versus propranolol for the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis [J]. *Hepatology*, 2004, 40: 65-72.
- [18] THULUVATH P J, MAHESHWARI A, JAGANNATH S, AREPALLY A. A randomized controlled trial of β -blockers versus endoscopic band ligation for primary prophylaxis; a large sample size is required to show a difference in bleeding rates[J]. *Dig Dis Sci*, 2005, 50: 407-410.
- [19] 冯超,黄飞舟,聂晚频,刘浔阳,任树平. 内镜下套扎术与普萘洛尔预防肝硬化食管曲张静脉首次出血的对照研究[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2012, 37: 513-516.
- [20] GARCIA-TSAO G. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension; variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis[J]. *Gastroenterology*, 2001, 120: 726-748.
- [21] PAGLIARO L, D'AMICO G, SÖRENSEN T I, LEBREC D, BURROUGHS A K, MORABITO A, et al. Prevention of first bleeding in cirrhosis. A meta-analysis of randomized trials of nonsurgical treatment [J]. *Ann Intern Med*, 1992, 117: 59-70.
- [22] KURT M, ONAL I K, IBIS M, TAS A, OZDERIN Y O, OKTEN R S. Splenic infarction: rare complication of N-butyl-2-cyanoacrylate injection for gastric varices [J]. *Dig Endosc*, 2010, 22: 74-75.
- [23] VILLANUEVA C, COLOMO A, ARACIL C, GUARNER C. Current endoscopic therapy of variceal bleeding[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2008, 22: 261-278.
- [24] 李涛,杨镇. 门脉高压性血管病变研究进展[J]. *世界华人消化杂志*, 2005, 13: 64-68.
- [25] 江学良,权启镇,王要军,孙自勤,齐风. 食管曲张静脉套扎对门静脉血液动力学的影响[J]. *中华消化内镜杂志*, 1999, 16: 368-369.
- [26] 蒋波涛,徐丽,李荣华,晏喻婷,李桂红,周州,等. 内镜下治疗食管和胃静脉曲张出血的疗效及门静脉血流动力学改变的临床研究[J/CD]. *中华消化病与影像杂志(电子版)*, 2015, 5: 23-27.
- [27] 谭友文,於学军,殷玉梅. 肝硬化门静脉高压门脉血流动力学检测及其临床意义[J]. *中华超声影像学杂志*, 2001, 10: 151-153.
- [28] 王奎,陈伟庆,高健,何松,邱烈旺,何璐,等. 食管静脉曲张结扎术对胃静脉曲张及其出血的影响[J]. *第三军医大学学报*, 2012, 34: 1117-1119.
- [29] 王建华,李宏为,林言箴,杨卫平,陈皓. 门脉高压症时心肌细胞和血液淋巴细胞 β 受体的测定及意义[J]. *中国现代医学杂志*, 1998, 8: 14-16.
- [30] 任荣荣. 卡维地洛与普萘洛尔降低肝硬化门静脉高压患者HVPG的近期疗效比较[D]. 济南: 山东大学, 2012.

[本文编辑] 曾奇峰