

肝硬化食管静脉曲张破裂出血危险因素的 Meta 分析

单成祥¹, 杨 宁¹, 杭建飞², 杨广顺^{1*}

(1. 第二军医大学东方肝胆外科医院胆道二科, 上海 200438; 2. 杭州市余杭区第一人民医院麻醉科, 杭州 311100)

[摘要] **目的:**综合分析肝硬化门脉高压症下食管静脉曲张破裂出血的危险因素,为制定相关预防措施提供临床依据。**方法:**检索 1986~2006 年国内外针对食管静脉曲张破裂出血危险因素的临床研究,进行 Meta 分析,计算每个危险因素的优势比值(OR 值)及其 95%可信区间[95% CI]。**结果:**共纳入研究的文献 19 篇,累积病例 2 849 例(出血组 995 例,对照组 1 854 例)。Meta 分析提示,肝功评分 Child C 级、凝血酶原活动度降低、低白蛋白血症、重度食管静脉曲张、红色征阳性、门静脉增宽、脾静脉增宽、血小板减少、白细胞减少、贫血均为食管静脉曲张破裂出血的危险因素;而肝功评分 Child A 级、轻度食管静脉曲张为食管静脉曲张破裂出血的保护因素;性别、年龄、肝功能评分 Child B 级、出现腹水、发生肝性脑病、高胆红素血症以及中度食管静脉曲张与曲张静脉破裂出血无显著相关。**结论:**改善 Child C 级患者肝功能、恢复正常凝血功能、纠正低白蛋白血症、针对重度曲张静脉预防性内镜下治疗或行预防性断流术以及分流术等有助于降低食管静脉曲张破裂出血的发生率。

[关键词] 食管和胃静脉曲张;出血;危险因素;Meta 分析

[中图分类号] R 657.34 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2007)08-0888-06

Risk factors for bleeding esophageal varices in patients with hepatocirrhosis: a Meta-analysis

SHAN Cheng-xiang¹, YANG Ning¹, HANG Jian-fei², YANG Guang-shun^{1*} (1. Department of Biliary Tract II, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200438, China; 2. Department of Anesthesiology, The First People's Hospital of Yuhang, Hangzhou 311100)

[ABSTRACT] **Objective:** To analyze the related risk factors for esophageal variceal bleeding (EVB) in patients with hepatocirrhosis and portal hypertension, so as to provide clinical evidences for establishing preventive measures for EVB. **Methods:** Using “* esophag*”, “* varice*”, “* bleeding*”, “* hemorrhage*”, and “* risk factor*” as the key words, we searched the clinical studies (1986-2006) about the risk factors of EVB in hepatocirrhosis patients in PubMed, Medline, Chinese Biomedical Database, Elsevier Database, OVID Database, etc. for Meta-analysis. The odds ratio(OR)of each risk factor was estimated and the 95% confidence interval[95% CI] was calculated. **Results:** Totally 19 papers met our criteria and were included in this Meta-analysis. The 19 papers involved 995 EVB patients and 1 854 controls. Meta-analysis revealed that a hepatic function of Child C, decreased prothrombin activity, hypoalbuminemia, severe esophageal varices, positive red-color sign, extended portal vein width and splenic vein width, thrombopenia, leucopenia and anemia were the risk factors of EVB; a hepatic function of Child A and mild esophageal varices were the protective factors of EVB. The gender, age, hepatic function of Child B, ascites, hepatic encephalopathy, hyperbilirubinemia and midrange esophageal varices were not significantly associated with EVB. **Conclusion:** Improvement of poor hepatic function, blood coagulation status, hypoalbuminemia and treatment & prevention of severe esophageal varices (by endoscopic variceal ligation, devascularization and shunt) can help to reduce the incidence of EVB.

[KEY WORDS] esophageal and gastric varices; hemorrhage; risk factors; Meta-analysis

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2007, 28(8): 888-893]

门脉高压症所致的食管静脉曲张破裂出血(esophageal varical bleeding, EVB)是肝硬化失代偿患者最常见的致死性并发症之一。据统计,40%~70%的肝硬化患者会出现食管静脉曲张,其中 1/3 将发生出血,首次出血病死率为 20%~40%,再出血率为 50%~80%,再出血病死率约为 30%~70%^[1]。准确预测 EVB 的危险性,对于预防出血、改善预后都很重要。然而,历来关于 EVB 危险因素的研究结果差异很大,为此,本研究对国内外学者关于肝硬化患者发生 EVB 的研究进行汇总及 Meta 分

析,对 EVB 的危险因素进行系统评价,分析其确切的危险因素,为进一步采取针对性治疗方案来降低肝硬化患者 EVB 的发生率和病死率奠定基础。

1 资料和方法

1.1 文献来源及检索方法 通过检索 PubMed 数据库、Medline 数据库、中国生物医学文献数据库

[作者简介] 单成祥,硕士生. E-mail:chengxiangshan@hotmail.com
* Corresponding author. E-mail:gs-yang00@yahoo.com

(CBM),全文数据库包括 Elsevier 数据库、OVID 数据库、重庆维普中文数据库、中文科技期刊全文数据库和中国学术期刊网全文数据库,搜集国内外 1986~2006年间发表的关于肝硬化患者发生食管静脉曲张破裂出血危险因素的相关文献。中文检索关键词或字段为“食管静脉曲张”、“出血”、“危险因素”,英文检索关键词为“* esophag * ”、“varice * ”、“bleeding”或“hemorrhage”、“risk factor * ”。最后,为提高文献查全率,查阅所有入选文献所引用的参考文献并按照相应标准予以纳入或剔除。

1.2 文献纳入及剔除标准

1.2.1 纳入标准 (1)试验为前瞻性队列研究、回顾性队列研究。(2)文献涉及肝硬化 EVB 危险因素的研究,相同样本的多篇文献,选择其临床资料最全的 1 篇作为研究对象。(3)文献资料详细:①所有病例均为经 CT、内镜或病理学等相关检查证实为肝硬化并具有食管静脉曲张的患者,病例组出现下列指标:呕血、胃管内抽出血性液体、临床出现休克表现、收缩压降低(<90 mmHg,1 mmHg=0.133 kPa)、脉搏增快(>100 次/min)、24 h 内血红蛋白(Hb)下降≥20 g/L,并经内镜检查证实为食管静脉曲张破裂出血;②所有受试者均无严重心肺脑等疾患,除肝硬化外,无其他肝脏疾患;③研究的终点指标:出血和死亡的例数;④经过随访。(4)文献数据准确、可用,计数指标以“人”计,计量指标具有均值和标准差。(5)提供优势比(odds ratio,OR 值)以及 95%可信区间(confidence interval,CI),或根据文献提供的数据可以计算出 OR 值以及[95% CI]。

1.2.2 剔除标准 (1)未给出原始临床数据,只具有计算后的 OR 值以及[95% CI]的病例对照研究由于无法利用原始数据进行 Meta 分析,予以剔除;(2)临床信息报道太少,无法利用的文献予以剔除。

1.3 文献质量评价标准 入选文献均经文献质量评价标准评价为高质量文献,评价标准见表 1。

表 1 文献质量评价标准
Tab 1 Evaluation criteria for reference quality

Factor	Yes	No
Randomness	1	0
Controlled study	1	0
Blindness	1	0
Sample capacity	1	0
Comparable baseline	1	0
Correct statistics	1	0
Clinic data in detail	2	0
Loss of follow-up	1	0

Score≤3 is low quality; Score≥4 is high quality

1.4 统计学处理 遵循 Meta 分析步骤^[2],在完善文献检索、资料提取后,运用 Cochrane 协作网提供的 Review Manager 4.2 软件进行统计学分析^[3]。

首先对所选文献结果进行齐性检验,依次选定每个已提出的可疑危险因素,计算合并后资料 P 值,评价针对本危险因素的所有纳入文献的研究结果间有无显著性差异,若 $P \geq 0.05$,说明各文献结果为均质性,则采用固定效应模型分析;若 $P < 0.05$,说明各文献结果为非均质性,则寻找异质性的原因,根据分析结果,剔除导致异质性的文献,或对纳入文献进行亚组分析或采用随机效应模型。由于本 Meta 分析所涉及的计量资料是经不同医院的仪器测量,而且国内外测量方法也略有不同,所以凡本研究涉及的连续性资料均先进行标化处理后再行分析。考虑到本研究仅仅收集了发表的文献,我们用失效安全数[失效安全系数 = $K \times (Z^2 - 1.645^2) / 1.645^2$]来估计发表偏倚对在 $P = 0.05$ 水平有统计学意义的合并检验结果的影响,此值越大说明发表偏倚的影响越小,结论的可靠性越高。

2 结果

2.1 文献检索结果 根据拟定的文献纳入及剔除标准,纳入本次 Meta 分析的相关文献共 19 篇^[4-22],其中中文文献 10 篇,外文文献 9 篇。涉及病例 2 849 例,其中出血组 995 例,对照组 1 854 例。入选文献患者的基本特征见表 2。

2.2 文献齐性检验结果 逐一选定每个已提出的危险因素,对所有涉及此因素的纳入文献的研究结果进行齐性检验。结果显示,凡涉及到性别、年龄、Child 分级 B 级和 C 级、发生肝性脑病、凝血酶原活动度降低、低白蛋白血症、高胆红素血症、白细胞减少、贫血等危险因素的文献,研究结果一致性较好,故采用固定效应模式进行分析;而报道肝功评分 Child A 级、出现腹水、食管静脉曲张程度、门静脉增宽、脾静脉增宽、血小板减少等危险因素的文献,研究结果一致性较差,如表 3。

文献异质性原因分析及统计处理策略如下:(1)肝功评分 Child A 级:按照逐一排除法,在剔除 1998 年陈慧等^[14]文献后,显示 P 值为 0.08,文献异质性消失。分析异质性原因,考虑与该研究中对照组住院患者以 Child B 级为多,存在选择偏倚有关。(2)出现腹水:腹水的诊断标准相关文献无明确叙述,是否经体检发现还是经 B 超等辅助检查手段检出未有明确表达,若为前者,必然会使部分少量腹水患者漏诊,导致数据差异,引起文献异质。(3)食管静脉曲张

张程度、门静脉增宽、脾静脉增宽、血小板减少;相关文献均为高质量文章,关于病例纳入标准、病例分组、干预措施、统计方法等方面均不会导致文献异质,采用随机效应模型进行分析。

表 2 入选文献患者的基本特征资料
Tab 2 Data of enrolled patients

Reference	Bleeding group			Non-bleeding group		
	N	Male(n)	Average age	N	Male(n)	Average age
Park et al 2004 ^[4]	55	51	NM	249	171	NM
El-Atti et al 1999 ^[5]	28	19	61±11.3	59	39	58.1±12.4
Nevens et al 1998 ^[6]	28	19	61±11.3	59	39	58.1±12.4
Miller et al 2003 ^[7]	6	4	48.16±14.55	22	10	48.86±11.61
NIEC 1988 ^[8]	85	62	NM	236	166	NM
Siringo et al 1994 ^[9]	22	NM	NM	65	NM	NM
Basili et al 1996 ^[10]	28	15	60±9	52	32	59±9
Liu et al 2006 ^[11]	42	32	59.8±15	44	33	60.6±13.6
Zoli et al 1996 ^[12]	65	NM	NM	279	NM	NM
Chen et al 2005 ^[13]	64	55	53.44±7.38	90	72	51.8±6.98
Chen et al 1998 ^[14]	109	87	51±12	109	87	50±11
Duan et al 2005 ^[15]	64	NM	NM	66	NM	NM
Ping et al 2000 ^[16]	90	74	49.8±10.4	108	86	50.2±11.4
Wang et al 2001 ^[17]	56	NM	NM	138	NM	NM
Tan et al 2003 ^[18]	41	NM	49.29±10.47	45	NM	45.76±8.71
Wang et al 2005 ^[19]	80	NM	NM	100	NM	NM
Wei et al 2004 ^[20]	40	34	49.8±10.4	50	41	50.2±11.4
Zhang et al 2001 ^[21]	85	NM	NM	73	NM	NM
Zhao et al 2000 ^[22]	52	NM	NM	73	NM	NM

NIEC; The North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices; NM; Not mentioned

表 3 各可疑危险因素合并后的齐性检验结果
Tab 3 Results of heterogeneity test
of pooled suspected risk factors

Suspected risk factors	Number of references	χ^2	P value
Gender	11	11.27	0.34
Age	10	4.27	0.89
Child A	17	37.24	0.002
Child B	17	25.40	0.06
Child C	17	24.68	0.08
Ascites	12	53.67	<0.000 01
Hepatic encephalopathy	7	2.19	0.90
Low prothrombin activity	5	4.92	0.30
Hypoalbuminemia	3	1.00	0.61
Albumin(count)	4	1.31	0.73
Hyperbilirubinemia	3	17.57	0.19
Bilirubin(count)	4	132.79	<0.000 01
Mild esophageal varices	15	74.71	<0.000 01
Moderate esophageal varices	16	67.05	<0.000 01
Severe esophageal varices	16	71.86	0.003
Red sign	7	8.7	<0.000 01
Extended portal vein	10	68.18	<0.000 01
Extended splenic vein	7	51.49	<0.000 01
Thrombopenia	9	76.04	<0.000 01
Leucopenia	5	1.83	0.77
Anemia	5	0.21	1.00

2.3 各可疑危险因素与食管静脉曲张破裂出血的 Meta 分析 (1)肝功能评分 Child C 级、凝血酶原活动度降低、低白蛋白血症、重度食管静脉曲张、红色征阳性、门静脉增宽、脾静脉增宽、血小板减少、白细胞减少、贫血均为食管静脉曲张破裂出血的危险因素。(2)肝功评分 Child A 级、轻度食管静脉曲张则为食管静脉曲张破裂出血的保护因素,即肝功评分 Child A 级、轻度食管静脉曲张的肝硬化患者不易出现食管静脉曲张破裂出血。(3)性别、年龄、肝功评分 Child B 级、出现腹水、发生肝性脑病、高胆红素血症、中度食管静脉曲张与曲张静脉破裂出血关系不显著。具体 Meta 分析结果见表 4。

3 讨论

据报道肝硬化患者 1 年内约有 5% 发生食管静脉曲张,1 年后有 10%~20% 从小的静脉曲张发展为大的静脉曲张,2 年内出血的危险性为 20%~30%,首次出血 1 周内的死亡率为 25%~50%^[23]。所以正确评估肝硬化食管静脉曲张破裂出血风险的重要性毋庸置疑。

表 4 各危险因素与食管静脉曲张破裂出血的 Meta 分析结果

Tab 4 Meta analysis result of risk fators and esophageal variceal bleeding

Risk factors	Bleeding (N)	Control (N)	OR value [95 % CI]	P value	Disabled safety index
Count					
Gender	452	776	1.31[0.92-1.69]	0.08	8
Child A	205	639	0.65[0.46-0.90]	0.01	24
Child B	435	749	0.96[0.81-1.13]	0.60	—15
Child C	320	342	1.65[1.37-1.98]	<0.000 01	155
Ascites	304	548	1.21[0.78-1.89]	0.40	9
Hepatic encephalopathy	50	106	1.34[0.91-1.95]	0.13	—2
Hyperbilirubinemia	86	279	0.86[0.62-1.19]	0.36	—3
Hypoalbuminemia	79	394	0.57[0.41-0.78]	0.000 4	11
Red sign	184	230	3.99[3.05-5.23]	<0.000 01	255
Mild esophageal varices	80	796	0.09[0.05-0.18]	<0.000 01	240
Moderate esophageal varices	302	606	0.98[0.82-1.17]	0.82	—15
Severe esophageal varices	502	287	6.31[3.99-9.98]	<0.000 01	606
Computation					
Age	476	638	1.19[—0.03-2.41]	0.06	4
Hyperbilirubinemia	111	227	—0.08[—0.34-0.18]	0.56	—4
Low prothrombin activity	190	304	—0.33[—0.52—0.15]	0.000 4	25
Hypoalbuminemia	120	227	—0.29[—0.52—0.07]	0.01	10
Extended portal vein	662	872	0.83[0.73-0.94]	<0.000 01	167
Extended splenic vein	520	579	1.10[0.97-1.23]	<0.000 01	132
Thrombopenia	579	671	—0.81[—1.12—0.51]	<0.000 01	81
Leucopenia	404	440	—1.11[—1.39—0.83]	<0.000 01	482
Anemia	337	375	—1.60[—1.77—1.43]	<0.000 01	1 405

本 Meta 分析结果提示,年龄、性别非肝硬化患者食管静脉破裂出血的危险因素,Child C 级患者食管静脉曲张破裂出血发生率明显高于其他肝功能分级患者,而 Child A 级患者食管静脉破裂出血发生率则低于其他肝功能分级患者,有显著性差异($P<0.05$)。所以 Child 分级为 C 级是肝硬化食管静脉曲张破裂出血的危险因素,而 Child 分级为 A 级是 EVB 的保护因素。但是需要解决的问题是:Child 分级是 5 个临床表现和生化指标汇总得出的综合评判,这 5 个单独因素其中哪个是引起曲张静脉破裂出血的主要因素,哪个是次要因素,或者是否 5 个因素中只有部分因素对曲张静脉破裂出血有影响,而其他指标无任何影响。从本 Meta 分析中发现:低蛋白血症、PT 活动度降低会增加患者曲张静脉破裂出血的发生率,而发生腹水、高胆红素血症、肝性脑病并不是出血的危险因素,这意味着 Child 评分中只有 2 项是曲张静脉破裂出血的危险因素,这也解释了为何 Child 分级为 A 级、B 级并没有成为食管静脉曲张破裂出血的危险因素,考虑是因为低蛋白血症、PT 活动度降低被另外 3 项指标的效应掩盖

了。从本研究发现凝血酶原活动度降低亦等同于 PT 延长,是食管静脉曲张破裂出血的危险因素,而且随着 PT 的逐渐延长,凝血酶原活动度的逐渐降低,发生出血的概率越来越高。本质上两者均是反映外源性凝血因子总的凝血状况,这提示凝血机制障碍,尤其是外源性凝血机制障碍容易引发食管静脉出血。所以临床上对于 PT 明显延长,尤其是高于正常 2 倍以上者,要积极给予肌注维生素 K_1 、输注凝血因子及凝血酶原复合物、补充新鲜血浆等来改善凝血功能。

本研究结果表明,红色征、重度食管静脉曲张是食管静脉曲张破裂出血的危险因素,而轻度食管静脉曲张为其保护性因素。由于正常食管下段的静脉丛分为 4 层,即上皮内血管丛、表浅静脉丛、深部固有静脉丛以及外膜静脉丛,而食管静脉的红色征实质上是与黏膜下曲张静脉相通的上皮内和上皮曲曲张小静脉丛,因而红色征阳性的患者说明门静脉压力增高明显,侧支循环代偿也比较严重,其出血的危险性显然要高于红色征阴性的患者。而重度食管静脉曲张也是门静脉压力明显增高时引起的侧支循环

代偿,其一定程度上可以反映门静脉压力,当临床上出现此类患者并伴随其他高危因素时,为避免致死性食管静脉曲张破裂出血,预防性使用 β 受体阻滞剂、生长抑素类、垂体后叶素加硝酸甘油等降低门脉压力的药物,或进行预防性内镜下曲张静脉套扎或注射硬化剂或行预防性断流术或分流术,后者能否降低患者出血率及病死率,这需要进行进一步临床研究证实。对于食管静脉曲张的内镜诊断各个学者所遵循的标准略有不同,诊断也略有差异,包括有以 Grade 分级为标准的 3 级分级法,也有依照 Dagradi 分级标准的 5 级分级法^[16],而日本门脉高压症研究会根据食管曲张静脉的基本色调、有无红色征、曲张静脉形态、部位、有无糜烂等制定出曲张静脉的 5 项诊断标准。本研究通过查询相关资料,综合各种分级的内镜下相关指标^[24],将原先依照不同分级的曲张食管静脉整合为标准的 Grade 分级,分为轻、中、重 3 级。当然这也会引起一定的偏倚导致结果可信度降低。但若按照原先各种分类而进行整合分析,由于分类增多,平均样本量减少,这也会对结果造成一定误差。笔者呼吁临床上各级临床工作者对食管静脉曲张的诊断应按照相同标准来制定。

此外,本研究提示,门静脉增宽、脾静脉增宽和重度食管静脉曲张是食管静脉曲张破裂出血的危险因素,而轻度食管静脉曲张是食管静脉曲张破裂出血的保护性因素,即轻度食管静脉曲张不易发生出血。通常情况下,门静脉内压力低于脾静脉内压力,故脾静脉血液回流入门静脉。当肝硬化时,由于影响门静脉系统血液循环的肝脏病变长期存在,脾静脉血流回流阻力不断增加,脾静脉宽度增大,当门静脉压力持续增高时,侧支循环建立,食管静脉曲张。所以门静脉、脾静脉宽度、食管静脉曲张程度和直径大小是直接反映门静脉压力的可靠指标。

本研究还发现血小板减少、白细胞减少、贫血也是食管静脉曲张破裂出血的危险因素,但肝硬化时发生一系或三系减少的原因较多,除与肝硬化脾功能亢进、脾脏滞留时间延长、破坏增加外,还与肝硬化患者骨髓造血受抑制、多次抽血化验、急慢性出血等因素有关^[25]。而除血小板以外的其余二系均无生理止血功能,所以白细胞减少、贫血能否预测食管静脉曲张破裂出血尚需考证。笔者考虑产生这种情况可能是由于未能较好把握白细胞减少、贫血与食管静脉曲张破裂出血的相关性。

因国内外关于肝硬化发生病因区别显著,在我国,70%~80%的肝硬化患者都是肝炎后肝硬化,而国外 50%~83%都是酒精性肝硬化^[26],若按照病因为危险因素,病例统计较为困难,而且选择偏倚显著,故本研究未在病因学上分析食管静脉曲张破裂出血的危险因素。由于所检索文献对肝硬化食管静脉曲张破裂出血的诱因,如行为因素、饮食因素等叙述甚少,而且各种因素的分类尚不清晰,所提供信息不能形成有力对比,故本研究未分析行为因素、饮食因素等对食管静脉曲张破裂出血的影响。

鉴于 Meta 分析是把相同研究问题的多个研究结果视为一个多中心研究的结果,运用多中心研究的统计方法进行综合分析,其本质上也是回顾性分析,而且由于不同医院不同观察者在选择病例、制定病例组和对照组入选标准、搜集临床数据等方面均会具有一定习惯从而产生差异,所以文献的一致性要比同一个人制定入选标准并搜集所有观察项目差,所得的统计学分析结果也会存在一定的偏倚,这也呼吁临床工作者在以后的病例选择和资料录取中制定严格的计划。用于此次 Meta 分析的资料都是公开发表的文献,未能包括会议和未发表文献,这对 Meta 分析要求的查全率是一个不足,所以一些发表偏倚不可避免。为了对发表偏倚的误差进行评价,本次研究引用了失效安全系数这一概念来衡量文献的发表偏倚。失效安全系数 $=K \times (Z^2 - 1.645^2) / 1.645^2$,此值越大说明发表偏倚的影响越小,结论的可靠性越好。根据表 4 我们可以看出无论是计数型还是计量型低白蛋白血症这个危险因素的失效安全系数均较小,分别为 11 和 10,说明本次 Meta 分析的这部分结果可能有待进一步探讨,而其余危险因素的失效安全系数均较大,说明其受发表偏倚的影响较小,能够比较正确体现食管静脉曲张破裂出血的真正危险因素,也为临床预防和治疗 EVB 提供了一定的临床证据。

本 Meta 分析进行数据综合分析时,列入的研究结果均为单因素回归分析所得。未能排除各因素间的相互影响,从而可能会对综合分析结果产生一定影响,此外,本次 Meta 分析得出的各项危险因素所涉及的文献来源并非完全相同,无法直接统计多因素。但总体来讲,本研究的 Meta 分析初步明确若干肝硬化食管静脉曲张破裂出血的危险因素,提示改善 Child C 级患者肝功能、恢复正常凝血功能、纠正

低白蛋白血症、对曲张静脉进行预防性内镜下治疗或行预防性断流术或分流术等有助于减少食管静脉曲张破裂出血的发生。至于上述各项预防出血方案究竟能在何等程度上降低出血率和病死率,尚需大量高质量的前瞻性研究进一步证实。

[参考文献]

[1] 曾民德. 食管胃静脉曲张出血的预测及其治疗对策[J]. 中华肝病杂志, 1998, 6: 65-66.

[2] 方积乾, 陆 盈. Meta 分析[M]//现代医学统计学. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 150-209.

[3] 张鸣明, 李幼平. Cochrane 协作网及 Cochrane 图书馆[M]. 北京: 科学出版社, 2002: 25-26.

[4] Park D K, Um S H, Lee J W, et al. Clinical significance of variceal hemorrhage in recent years in patients with liver cirrhosis and esophageal varices[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2004, 19: 1042-1051.

[5] El-Atti E A, Nevens F, Bogaerts K, et al. Variceal pressure is a strong predictor of variceal haemorrhage in patients with cirrhosis as well as in patients with non-cirrhotic portal hypertension[J]. Gut, 1999, 45: 618-621.

[6] Nevens F, Bustami R, Scheys I, et al. Variceal pressure is a factor predicting the risk of a first variceal bleeding: a prospective cohort study in cirrhotic patients[J]. Hepatology, 1998, 27: 15-19.

[7] Miller L, Banson F L, Bazir K, et al. Risk of esophageal variceal bleeding based on endoscopic ultrasound evaluation of the sum of esophageal variceal cross-sectional surface area[J]. Am J Gastroenterol, 2003, 98: 454-459.

[8] The North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. [J]. N Engl J Med, 1988, 319: 983-989.

[9] Siringo S, Bolondi L, Gaiani S, et al. Timing of the first variceal hemorrhage in cirrhotic patients: prospective evaluation of Doppler flowmetry, endoscopy and clinical parameters[J]. Hepatology, 1994, 20(1 Pt 1): 66-73.

[10] Basili S, Ferro D, Leo R, et al. Bleeding time does not predict gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis. The CALC Group. Coagulation Abnormalities in Liver Cirrhosis[J]. J Hep-

atol, 1996, 24: 574-580.

[11] Liu T T, Wong W J, Hou M C, et al. Hemorheology in patients with liver cirrhosis: special emphasis on its relation to severity of esophageal variceal bleeding[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2006, 21: 908-913.

[12] Zoli M, Merkel C, Magalotti D, et al. Evaluation of a new endoscopic index to predict first bleeding from the upper gastrointestinal tract in patients with cirrhosis[J]. Hepatology, 1996, 24: 1047-1052.

[13] 陈福春, 潘 琦, 洪玉才. 肝硬化患者并发急性上消化道出血的危险因素分析[J]. 浙江实用医学, 2005, 10: 383-385.

[14] 陈 慧, 陈旻湖. 肝硬化食管静脉曲张破裂出血的危险因素——附 218 例分析[J]. 新医学, 1998, 29(增刊 2): 29-30.

[15] 段文斌, 闫永平, 王 波, 等. 肝硬化并发上消化道出血的危险因素分析[J]. 肝脏, 2005, 10: 177-178.

[16] 平 丽, 马明珍. 肝硬化食管静脉曲张破裂出血危险因素分析[J]. 中国基层医药, 2000, 7: 11-12.

[17] 王莉花, 姜慧敏, 张建良, 等. 86 例重度食管静脉曲张患者上消化道出血的相关因素分析[J]. 临床消化病杂志, 2001, 13: 161-163.

[18] 谭至柔, 黄 雪. 肝硬化并发上消化道出血的危险因素探讨[J]. 临床荟萃, 2003, 18: 809-811.

[19] 王学初. 肝硬化食管静脉曲张破裂出血危险因素分析[J]. 宁夏医学杂志, 2005, 27: 487.

[20] 魏晓晶, 马海峰, 车海斌, 等. 肝硬化食管静脉曲张破裂出血的危险因素[J]. 现代实用医学, 2004, 16: 488-489.

[21] 张金坤. 食管静脉曲张破裂出血的相关因素[J]. 苏州医学杂志, 2001, 24: 24-25.

[22] 赵根成, 李 芳. 肝硬化上消化道出血与临床相关因素的分析[J]. 中原医刊, 2000, 27: 27-28.

[23] Schepis F, Camma C, Niceforo D, et al. Which patients with cirrhosis should undergo endoscopic screening for esophageal varices detection[J]? Hepatology, 2001, 33: 333-338.

[24] 卜小乐, 丁大洪. 全国食管胃底静脉曲张内镜下诊断和治疗规范研讨会纪要[J]. 中华消化内镜杂志, 2000, 17: 200.

[25] 李 琴, 孙桂珍, 王宝恩, 等. 肝硬化患者血小板计数与血小板生成素及脾脏指数间的关系[J]. 中华肝病杂志, 2004, 12: 210-212.

[26] 张赤志, 田德英. 中西医结合肝脏病学[M]. 北京: 人民军医出版社, 2002: 391-394.

[收稿日期] 2007-01-06 [修回日期] 2007-06-21

[本文编辑] 孙 岩, 贾泽军