

【临床评价】

肝硬化急性食管胃静脉曲张出血的药物治疗策略研究

郑娇龙, 周丽丽, 蔡丽蓉, 李东良*

联勤保障部队第九〇〇医院(福州总医院) 肝胆内科, 福建 福州 350025

摘要: **目的** 对照观察肝硬化急性食管胃静脉曲张出血(EVB)常用治疗药物生长抑素、特利加压素及其联合治疗与加用或不加用抗生素等不同策略的疗效。**方法** 选取联勤保障部队第九〇〇医院收治的肝硬化食管胃静脉曲张首次破裂急性出血的患者97例,根据用药不同分为对照组(39例,生长抑素治疗)和治疗组(58例,生长抑素联合特利加压素治疗)。对照组应用十四肽生长抑素250~500 $\mu\text{g/h}$ 持续静脉泵入;治疗组在对照组基础上加用特利加压素4~6 mg/d,持续静脉泵入,活动性出血控制后,特利加压素改为2 mg/d持续静脉泵入。观察两组患者止血成功率、止血时间、再出血率及死亡率的差异。并将两组患者中是否加用抗生素进行亚组分析,对比两种治疗策略中加用抗生素对急性食管胃静脉曲张出血的止血效果及患者生存率的影响。**结果** (1)两种治疗策略疗效比较:治疗组与对照组比较,止血成功率(75.86% vs 56.41%, $\chi^2=4.058$, $P=0.044$),止血所需时间[(4.3 $\pm$ 2.0) d vs (5.5 $\pm$ 2.6) d, $t=2.297$, $P=0.024$]和再出血率(5.17% vs 20.51%, $\chi^2=5.458$, $P=0.025$)差异均具有统计学意义。但两组患者死亡率(18.97% vs 12.82%, $\chi^2=0.639$, $P=0.424$)比较差异无统计学意义。(2)抗生素对EVB治疗效果的影响:在对照组中加抗生素与未加抗生素组相比,止血成功率(63.16% vs 50.00%, $\chi^2=0.686$, $P=0.408$)、止血时间[(5.2 $\pm$ 2.9) d vs (5.9 $\pm$ 2.0) d, $t=-0.740$, $P=0.465$]和再出血率(15.79% vs 25.00%, $\chi^2=0.507$, $P=0.695$)差异均无统计学意义,但两组患者死亡率(0.00% vs 25.00%, $\chi^2=5.449$, $P=0.047$)差异具有统计学意义;在治疗组中加抗生素与未加抗生素组相比止血成功率(78.72% vs 63.64%, $\chi^2=1.108$, $P=0.433$),再出血率(6.38% vs 0.00%, $\chi^2=0.740$, $P=1.000$)和死亡率(14.89% vs 36.36%, $\chi^2=2.674$, $P=0.102$)差异均无统计学意义,但两组患者的止血时间[(4.1 $\pm$ 1.8) d vs (5.7 $\pm$ 2.4) d, $t=-2.045$, $P=0.047$]差异具有统计学意义。**结论** 生长抑素联合特利加压素治疗肝硬化急性食管胃静脉曲张出血患者的止血成功率、止血时间、再出血发生率均优于生长抑素单药治疗组,因此认为生长抑素联合特利加压素是目前急性食管胃静脉曲张出血相对较好的治疗策略;抗生素在生长抑素单药治疗组和生长抑素与特利加压素联合治疗组中得出的结果不一致,抗生素在肝硬化EVB治疗中的作用和价值尚不确定。

关键词: 肝硬化;食管胃静脉曲张出血;特利加压素;生长抑素;抗生素**中图分类号:** R975, R978.7 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2020)10-2015-06**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.10.014

Comparative study on drug treatment strategy of esophageal and gastric varices bleeding in patients with liver cirrhosis

ZHENG Jiaolong, ZHOU Lili, CAI Lirong, LI Dongliang

Department of Hepatobiliary Medicine, 900 Hospital of the Joint Logistics Team, Fuzhou 350025, China

Abstract: **Objective** to investigate the therapeutic effects of somatostatin alone or somatostatin combined with terlipressin, each with or without the use of antibiotics, on esophageal and gastric variceal bleeding in patients with cirrhosis; To further optimize the non-invasive treatment strategy for EVB caused by liver cirrhosis. **Methods** A total of ninety-seven cases of acute hemorrhage of esophageal gastric varices with cirrhosis were collected in 900 Hospital of the Joint Logistics Team. They were divided into two groups, as somatostatin treatment group ($n=39$), somatostatin combined with terlipressin ($n=58$). Somatostatin treatment group received somatostatin 250 — 500 $\mu\text{g/h}$ by continuous intravenous infusion. The combined treatment group received fourteen peptide

收稿日期: 2020-03-19

基金项目: 福建省社会发展引导性重点项目(2016Y0068)

第一作者: 郑娇龙(1990—),男,硕士,住院医师,研究方向为肝硬化门脉高压症。Tel: (0591)22859128 E-mail: 893806824@qq.com

*通信作者: 李东良,教授,主任医师,博士生导师,研究方向为肝胆疾病临床和科研。E-mail: dongliangli93@163.com

somatostatin and terlipressin at a dose of 4 — 6 mg/d simultaneously by continuous intravenous infusion. When the bleeding was ceased, terlipressin dosing was adjusted to 2 mg/d. The hemostasis rate, hemostasis time, re-bleeding rate and mortality rate were analyzed. Stratified analysis based on the use of antibiotics for hemostasis rate of esophageal gastric bleeding and survival rate were conducted. **Results** (1) Comparison of the efficacy of two treatment strategies: combined treatment group and somatostatin monotherapy group compared the success rate of hemostasis (75.86% vs 56.41%, $\chi^2=4.058$, $P=0.044$), hemostasis time [(4.3±2.0) d vs 5.5±2.6) d, $t=2.297$, $P=0.024$] and rebleeding rate (5.17% vs 20.51%, $\chi^2=5.458$, $P=0.025$). Differences were with statistical significance. There was no statistical difference between the two groups of patient mortality (18.97% vs 12.82%, $\chi^2=0.639$, $P=0.424$). (2) The effect of antibiotics on the treatment of EVB: with antibiotics in somatostatin treatment group compared with non antibiotic group success rate of hemostasis (63.16% vs 50%, $\chi^2=0.686$, $P=0.408$), bleeding time [(5.2±2.9) d vs 5.9±2.0) d, $t=-0.740$, $P=0.465$] and rebleeding rate (15.79% vs 25%, $\chi^2=0.507$, $P=0.695$) were not statistically significant. But the difference of the mortality rate of patients in the two groups (0% vs 25% $\chi^2=5.449$, $P=0.047$), were statistically significant; With antibiotics in the combination therapy group compared with non antibiotic group hemostasis success rate (78.72% vs 63.64%, $\chi^2=1.108$, $P=0.433$), rebleeding rate (6.38% vs 0%, $\chi^2=0.740$, $P=1.000$) and mortality (14.89% vs 36.36%, $\chi^2=2.674$, $P=0.102$) had no statistical significance. But the two groups of patients with bleeding time [(4.1±1.8)d vs (5.7±2.4) d, $t=-2.045$, $P=0.047$] the difference was statistically significant. **Conclusion** The success rate of hemostasis, hemostasis time, rebleeding occurrence rate of somatostatin combined terlipressin in treating liver cirrhotic patients with acute esophageal and gastric variceal bleeding were better than the single drug treatment with somatostatin, somatostatin combined with terlipressin group is currently better treatment strategies for acute esophageal and gastric variceal hemorrhage. The effects of antibiotics in somatostatin group and somatostatin combined with terlipressin group obtained inconsistent results, so the effects of antibiotics in the treatment of cirrhosis of the liver and EVB in this study is yet to be ascertained.

Key words: cirrhosis; esophageal and gastric variceal bleeding; terlipressin; somatostatin; antibiotics

门静脉高压症是由门静脉系统血流动力学异常和压力持久增高而引起的一组临床综合征,绝大部分系由肝硬化引起,临床主要表现为腹水、食管胃底静脉曲张(gastroesophageal varices, GOV)、食管胃静脉静脉曲张破裂出血(esophagogastric variceal bleeding, EVB)和肝性脑病等。其中EVB病死率最高,是最常见的消化系统急症之一,EVB患者中每年有10%~30%发生出血,20%~35%患者死于首次出血^[1]。目前药物止血治疗仍然是EVB首先采取的措施,临床急诊降门脉压力药物主要有两类:血管加压素及其类似物和十四肽生长抑素及其类似物^[2]。虽然这两类药物的单用治疗在临床治疗急性食管胃静脉曲张破裂出血的疗效均有较多报道^[3],但由于这两类药物的作用靶点和机制不同,联合应用有可能会提高EVB急性出血的止血效果。因此,笔者所在的团队开展了生长抑素单药治疗及特利加压素联合生长抑素治疗EVB急性出血两种治疗策略的对比研究。另外,对于活动性出血的EVB患者加用抗生素辅助治疗预防感染是否能使患者获益,也进行了对比分析,以寻找更加有效的治疗方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 病例纳入标准 不同病因的肝硬化诊断分

别符合2001年中华医学会肝病学会修订的《病毒性肝炎防治方案》^[4]、2015年中华医学会肝病学会修订的《慢性乙型肝炎防治指南》^[5]、2015年中华医学会肝病学会修订的《丙型肝炎防治指南》^[6]、2010年中华医学会肝病学会修订的《酒精性肝病诊疗指南》^[7]及《非酒精性脂肪肝诊疗指南》^[8]的肝硬化临床诊断标准。食管胃静脉曲张的诊断符合2015年中华医学会肝病学会修订的《肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治指南》^[2]的食管静脉曲张诊断标准。

1.1.2 病例排除标准 (1)<18岁及孕妇或哺乳期妇女;(2)不符合肝硬化门脉高压食管胃静脉曲张急性出血诊断标准的病例;(3)EVB合并原发性及继发性肝脏恶性肿瘤的病例;(4)门静脉血栓、特发性门脉高压症、布加综合征等特殊类型的门脉高压病例;(5)已行门脉高压手术或微创治疗的EVB病例;(6)肝衰竭及凝血功能严重障碍的病例(凝血酶原活动度≤40%);(7)观察用药使用不规范的和观察时间未超过1周的病例;(8)非首次EVB病例;(9)临床资料不完整的病例。

1.1.3 病例来源 回顾性收集符合上述纳入和排除标准的2010年1月1日—2015年10月15日南京军区福州总医院[现更名为联勤保障部队第九〇〇医院(福州总医院)]97例住院的肝硬化门脉高压食管胃底

静脉曲张出血患者的临床资料。按照用药方式分为对照组(用生长抑素治疗)和治疗组(生长抑素联合特利加压素治疗)。对照组39例,其中男33例、女6例,平均年龄(54.5 ± 13.0)岁;又根据是否加用抗生素分为加抗生素亚组和未加抗生素亚组,加用抗生素亚组19例,其中男16例、女3例,平均年龄(55.1 ± 11.8)岁;未加抗生素亚组20例,其中男17例、女3例,平均年龄(54.0 ± 14.3)岁。观察组

58例,其中男52例、女6例,平均年龄(55.8 ± 11.0)岁;根据是否加用抗生素又分为加抗生素亚组和未加抗生素亚组,加用抗生素亚组47例,其中男44例、女3例,平均年龄(56.2 ± 11.0)岁,未加抗生素亚组11例,男8例、女3例,平均年龄(53.4 ± 11.2)岁。对照组和观察组以及各自亚组的患者在性别、年龄、肝硬化病因、出血时血红蛋白浓度等方面均无统计学差异,具有可比性,见表1。

表1 两组一般资料的比较

Table 1 Comparison on general data between two groups

组别	平均年龄/岁	性别/例		肝硬化原因/例				血红蛋白/($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)
		男	女	肝炎	酒精性	血吸虫病	其他	
生长抑素	54.5 ± 13.0	33	6	25	7	0	7	85.70 ± 21.2
加抗生素亚组	55.1 ± 11.8	16	3	14	2	0	3	83.80 ± 22.2
未加抗生素亚组	54.0 ± 14.3	17	3	11	5	0	4	87.50 ± 20.6
联合用药	55.8 ± 11.0	52	6	33	13	1	11	81.34 ± 24.6
加抗生素亚组	56.2 ± 11.0	44	3	27	11	1	8	79.30 ± 26.1
未加抗生素亚组	53.4 ± 11.2	8	3	6	2	0	3	89.70 ± 14.7

1.2 分组与治疗

所有患者均给予禁食禁水、输血、补液、抑酸护胃、保肝、维持水、电解质和酸碱平衡及营养支持等治疗。

对照组根据是否加用抗生素分为2个亚组。(1)加抗生素亚组:在常规治疗的基础上应用十四肽生长抑素(北京双鹭药业股份有限公司,国药准字H20054015,规格3 mg/支,生产批号20091207、20131016)250~500 $\mu\text{g}/\text{h}$ 持续静脉泵入,并联合应用抗生素(①注射用拉氧头孢钠,浙江惠迪森药业有限公司,国药准字H20083975,规格1.0 g/支;②注射用拉氧头孢钠,海南海灵化学制药有限公司,国药准字H10930215,规格0.25 g/支;③盐酸左氧氟沙星注射液,扬子江药业集团有限公司,国药准字H19990324,规格0.1 g/支;④注射用头孢曲松钠他唑巴坦钠,海口奇力制药股份有限公司,国药准字H20100187,规格1 g/支;⑤注射用头孢噻肟钠舒巴坦钠,湘北威尔曼制药股份有限公司,国药准字H20090096,规格0.75 g/支;⑥注射用比阿培南,正大天晴药业集团股份有限公司,国药准字H20080743,规格0.3 g/支)治疗;(2)未加抗生素亚组:在常规治疗的基础上,应用十四肽生长抑素(北京双鹭药业股份有限公司,规格3 mg/支,生产批号20091207、20131016)250~500 $\mu\text{g}/\text{h}$ 持续静脉泵入。

治疗组根据是否加用抗生素分为2个亚组。(1)

加抗生素亚组:在常规治疗的基础上,应用十四肽生长抑素(北京双鹭药业股份有限公司,规格3 mg/支,生产批号20091207、20131016)250~500 $\mu\text{g}/\text{h}$ 持续静脉泵入,同时加用特利加压素(深圳翰宇药业股份有限公司,国药准字H20093804,1 mg/支,生产批号P17621C)4~6 mg/d,持续静脉泵入,活动性出血控制后2 mg/d持续静脉泵入,治疗时间均为3~5 d;同时静脉滴注抗生素(同对照组)治疗;(2)未加抗生素亚组:在常规治疗的基础上,应用十四肽生长抑素250~500 $\mu\text{g}/\text{h}$ 持续静脉泵入,同时加用特利加压素(深圳翰宇药业股份有限公司,1 mg/支,生产批号P17621C)4~6 mg/d,持续静脉泵入,活动性出血控制后2 mg/d持续静脉泵入,治疗时间均为3~5 d。

治疗期间监测患者生命体征,每日观察大便颜色并送检联勤保障部队第九〇〇医院检验科行大便潜血试验,2~3 d留取全血送检本单位检验科行血常规检验。

1.3 疗效评估

1.3.1 出血停止的标准^[2,5] (1)停止呕血及排黑便;(2)生命体征稳定;(3)血液检查红细胞、血红蛋白、红细胞压积稳定。

止血成功率=出血停止病例/本组病例

1.3.2 再出血判定^[9] 出血控制后再次出现呕血、黑便等消化道出血症状,收缩压下降超过20 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)或心率增加超过20

次/min,在未输血情况下血红蛋白下降超过30 g/L;出血控制后72 h~6周内再发出血为早期再出血,出血控制6周后再发出血为迟发性再出血。据此将出血控制后72 h内再发出血定义为急性期止血失败。

再出血率=再出血病例/本组病例

死亡率=死亡病例/本组病例

1.4 统计学处理

应用SPSS 19.0统计软件进行统计处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两种治疗策略的疗效对比

联合治疗组止血成功率(75.86% vs 56.41%, $\chi^2 = 4.058$, $P = 0.044$),止血所需时间[(4.3±2.0) d vs (5.5±2.6) d, $t = 2.297$, $P = 0.024$]和再出血率(5.17% vs 20.51%, $\chi^2 = 5.458$, $P = 0.025$)与生长抑素单药治疗相比差异均具有统计学意义。但两组患者死亡率(18.97% vs 12.82%, $\chi^2 = 0.639$, $P = 0.424$)比较,差异无统计学意义,见表2。

表2 两组疗效比较

Table 2 Comparison on efficacy between two groups

组别	n/例	止血成功率/%	止血时间/d	再出血率/%	死亡率/%
对照	39	56.41	5.5±2.6	20.51	12.82
治疗	59	75.86*	4.3±2.0*	5.17*	18.97

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.2 抗生素对EVB治疗效果的影响

在对照组(生长抑素治疗)中加抗生素与未加抗生素组相比在止血成功率(63.16% vs 50.00%, $\chi^2 = 0.686$, $P = 0.408$)、止血时间[(5.2±2.9) d vs (5.9±2.0) d, $t = -0.740$, $P = 0.465$]和再出血率(15.79% vs 25.00%, $\chi^2 = 0.507$, $P = 0.695$)方面均无统计学意义,但两组患者死亡率(0.00% vs 25.00%, $\chi^2 = 5.449$, $P = 0.047$)差异具有统计学意义,见表3。

在观察组(联合治疗)中加抗生素与未加抗生素相比成功止血率(78.72% vs 63.64%, $\chi^2 = 1.108$, $P = 0.433$),再出血率(6.38% vs 0.00%, $\chi^2 = 0.740$, $P = 1.000$)和死亡率(14.89% vs 36.36%, $\chi^2 = 2.674$, $P = 0.102$)差异无统计学意义,但两组患者止血时间[(4.1±1.8) d vs (5.7±2.4) d, $t = -2.045$, $P = 0.047$]比较,差异具有统计学意义,见表4。

表3 对照组中加抗生素与未加抗生素的疗效比较

Table 3 Comparison on curative effect of antibiotics and no antibiotics in control group

组别	止血成功率/%	止血时间/d	再出血率/%	死亡率/%
未加抗生素	50.00	5.9±2.0	25.00	25.00
加抗生素	63.16	5.2±2.9	15.79	0.00*

与未加抗生素组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs non antibiotic group

表4 治疗组中加抗生素与未加抗生素的疗效比较

Table 4 Comparison on efficacy of antibiotics and no antibiotics in treatment group

组别	止血成功率/%	止血时间/d	再出血率/%	死亡率/%
未加抗生素	63.64	5.7±2.4	0.00	36.36
加抗生素	78.72	4.1±1.8*	6.38	14.89

与未加抗生素组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs non antibiotic group

3 讨论

3.1 肝硬化上消化道出血的危害及治疗药物

上消化道出血是导致肝硬化病人死亡因素中最常见之一^[10]。超过80%的出血是由于曲张静脉所致,其中位于食道和胃交界处是最常见的出血部位^[11],6周死亡率约20%^[12]。目前临床急诊常用降低门脉压力的药物包括血管加压素及其类似物(特利加压素)、十四肽生长抑素及其类似物(奥曲肽)。药物治疗是各级医院、各级临床医生均容易获得的可快速掌握的技能。因此,在疑似或确诊的食管胃静脉曲张出血后,药物治疗仍然是一线方案^[8]。

血管加压素通过活化的磷脂酶C和三磷酸肌醇通路增加细胞内钙离子诱导激活位于血管内皮的平滑肌的V1受体从而产生强大的缩血管作用,特别是小动脉,从而起到减少门脉压力的作用,以及减少侧支循环血量^[13]。然而,它的强烈收缩血管作用却带来了其他不良反应^[14-15]。特利加压素是能通过酶裂解甘氨酸残基后缓慢转变成加压素而起作用的合成加压素,这一结果可连续释放少量抗利尿激素,因此带来长期生物效应(不必要连续输注)和更少的并发症,也被发现能有效减少肾血管收缩系统活性和改善患者的肾功能^[12]。

生长抑素是目前临床使用较为普遍的环十四肽激素类的止血药物,能够显著降低HVP、曲张静脉压力和奇静脉血流量^[15]。由于其血流动力学是暂时性的,故需持续的输注,其治疗EGVB的作用

机制主要为^[16-17]:(1)可明显抑制机体内扩血管激素的合成和分泌过程,从而选择性地收缩内脏血管平滑肌组织,最终能够实现降低患者门脉压力的治疗作用;(2)其可使食管下括约肌的压力显著性提高,从而有效地减少侧支血管的血量;(3)能够明显抑制患者体内胃泌素和胃酸的合成及释放的过程;(4)可有效降低患者再发出血的发生率;(5)可明显减少肝内动脉血管的总血流量和肝内血管组织的阻力;该药具有疗效可靠和不良反应发生率低等特点,可明显提高EGVB患者的早期止血率和降低再出血率。

3.2 本研究的选题依据及现实意义

虽然特利加压素与生长抑素均为公认的治疗肝硬化急性食管胃静脉曲张出血的一线药物,但是,究竟单药治疗还是联合治疗效果更好,尚缺乏可靠的循证医学证据,因此,有关指南^[8]并未推荐二类药物联合治疗。另外,对于肝硬化食管胃静脉曲张出血的患者是否使用抗生素预防感染,目前在临床上还有不同的主张。主张使用的学者认为肝硬化患者急性静脉曲张出血于48 h内出现细菌感染很常见,发生率约有20%,早期的再出血和无法控制的出血也与细菌感染密切相关;内镜等有创检查和治疗也增加感染的机会,一旦并发细菌感染,内毒素血症可以加重患者的肝脏损伤,凝血功能障碍加剧,不利于止血,增加再出血和患者死亡的风险^[18-19]。也有较多研究证明尽早使用抗生素可使止血所需时间缩短、再次出现出血的机率减低以及出现感染的机会减少,进而可减少住院时间,降低住院的经济支出^[20]。还有学者认为预防性使用抗生素对降低再出血发生率缺乏足够的根据^[21]。有的研究认为是否使用抗生素应根据患者病情确定,对于全身症状较轻,肝功能代偿能力较好的患者没有预防性使用抗生素必要,不仅会增加患者经济负担,还有可能诱发耐药的发生^[22]。

本研究针对上述2个问题进行了对比分析。对于明确诊断为肝硬化食管胃静脉曲张出血的患者在一般治疗、扩容等基础治疗的基础上采取生长抑素单药治疗和生长抑素联合特利加压素治疗联合治疗组在止血成功率、止血时间及再出血率均优于生长抑素单药治疗组。因此,认为生长抑素联合特利加压素组是目前急性食管胃静脉曲张出血较好的治疗策略。抗生素在生长抑素单用治疗组和生长抑素与特利加压素联合治疗组中得出的结果不

一致,认为抗生素在肝硬化EVG治疗中的作用和价值在本研究中尚不能确定,还需要进行有针对性的临床研究进行确证。

3.3 本研究的不足及改进方向

本研究存在的主要不足总结为以下4点:(1)本研究为回顾性分析研究,与前瞻性研究比较在科研设计上存在一定缺陷,再加上信息资料不全和不符合设计要求的患者不能入组,剔除的病例数较多,导致入组分析例数偏少;(2)本研究收集的病例间隔时间较长(2010—2015年),发表时滞较长;(3)受回顾性研究的限制临床症状等主观症状的变化在本研究中无法准确反映;(4)抗生素的种类、剂量、使用时间不完全一致等。

针对存在的上述问题,课题组将在以后的研究中通过前瞻性科研设计,与有关临床科研单位通力合作,开展多中心、随机对照研究,为肝硬化食管胃静脉曲张出血药物组合和联合治疗的评价提供更加可靠的循证医学证据。

参考文献

- [1] Sarin S K, Lamba G S, Kumar M, et al. Comparison of endoscopic ligation and propranolol for the primary prevention of variceal bleeding [J]. N Engl J Med, 1999, 340(13): 988-993.
- [2] 徐小元, 丁惠国, 贾继东, 等. 肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血防治指南(2015) [J]. 中华胃肠内镜电子杂志, 2015(4): 1-21.
- [3] Wang C, Han J, Xiao L, et al. Efficacy of vasopressin/terlipressin and somatostatin/octreotide for the prevention of early variceal rebleeding after the initial control of bleeding: a systematic review and meta-analysis [J]. Hepatol Int, 2015, 9(1): 120-129.
- [4] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 中华医学会肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案 [J]. 传染病信息, 2000 (4): 141-150.
- [5] 王贵强, 王福生, 成军, 等. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年版) [J]. 实用肝脏病杂志, 2016, 19(3): 389-400.
- [6] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎防治指南(2015 更新版) [J]. 中华传染病杂志, 2015, 33(12): 705-724.
- [7] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组, 厉有名. 酒精性肝病诊疗指南(2010年修订版) [J]. 中华肝脏病杂志, 2010, 18(3): 167-170.
- [8] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组, 范建高. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版) [J]. 中华肝脏病杂志, 2010, 18(3): 163-166.

- [9] 程留芳, 贾继东, 徐小元, 等. 肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治共识(2008, 杭州) [J]. 中华保健医学杂志, 2008, 10(4): 241-248.
- [10] Chung W J. Management of portal hypertensive gastropathy and other bleeding [J]. Clin Mol Hepatol, 2014, 20(1): 1-5.
- [11] Sauerbruch T, Appenrodt B, Schmitz V, et al. The conservative and interventional treatment of the complications of liver cirrhosis: Part 2 of a series on liver cirrhosis [J]. Deutsches Arzteblatt Int, 2013, 110(8): 126-132.
- [12] Christos T, Maria K. Endoscopic treatment of esophageal varices in patients with liver cirrhosis [J]. World J Gastroenterol, 2014, 36: 13015-13026.
- [13] Lee F Y, Wang S S, Tsai M H, et al. Adrenal dysfunction in portal hypertensive rats with acute hemorrhage [J]. PloS One, 2014, 9(3): e92093.
- [14] Hu Y M, Liu X Y, Hu Y P, et al. The effect of vasopressin on the hemodynamics in CABG patients [J]. J Cardiothor Surg, 2013, 16(8): 49.
- [15] Satapathy S K, Sanyal A J. Nonendoscopic management strategies for acute esophagogastric variceal bleeding [J]. Gastroenterol Clin North Am, 2014, 43(4): 819-33.
- [16] Zhang J Q, Tao R, You Z L, et al. Gamna-Gandy bodies of the spleen detected with susceptibility weighted imaging: maybe a new potential non-invasive marker of esophageal varices [J]. PloS One, 2013, 8(1): e55626.
- [17] 王 军, 彭 浩. 特利加压素联合生长抑素治疗肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血疗效观察 [J]. 实用肝脏病杂志, 2015, 18(4): 418-419.
- [18] Yeong Y L, Hoi-Poh T, Sanjiv M. Role of prophylactic antibiotics in cirrhotic patients with variceal bleeding [J]. World J Gastroenterol, 2014(7): 1790-1796.
- [19] Maria P, Jose M B, Juan J, et al. Diagnosis and management of bacterial infections in decompensated cirrhosis [J]. World J Hepatol, 2013(1): 16-25.
- [20] 郝 勇, 谭 萍, 赵亚刚, 等. 肝硬化食管胃底静脉曲张出血患者预防性抗菌治疗的前瞻性研究 [J]. 实用肝脏病杂志, 2012, 15(1): 29-31.
- [21] Chavez-Tapia N C, Barrientos-Gutierrez T, Tellez-Avila F, et al. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding - an updated Cochrane review [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2011, 34(5): 509-518.
- [22] 黄紫庆, 袁桂林, 冷佳源, 等. 肝硬化消化道出血院内感染的危险因素及其临床意义 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2015, 24(8): 982-986.