

去甲肾上腺素、血凝酶联合质子泵抑制剂治疗对肝硬化合并上消化道出血患者血液流变学及外周血 NO、ET 的影响*

孟庆志¹ 张月华² 王海舰¹ 郑艳龙³ 李建霞¹

【摘要】 目的:探讨去甲肾上腺素、血凝酶联合质子泵抑制剂(PPI)治疗对肝硬化合并上消化道出血(UGIB)患者血液流变学及外周血 NO、内皮素(ET)的影响。**方法:**选取 2018 年 1 月—2019 年 1 月接受治疗的肝硬化合并 UGIB 的 96 例患者为研究对象,随机分为对照组和观察组,每组 48 例。对照组给予去甲肾上腺素和泮托拉唑治疗,观察组在此基础上给予血凝酶治疗。分别于治疗前后测定血液流变学及血清 NO、ET、AT-Ⅱ和血红蛋白含量,测定血清氧化应激反应因子(MDA、ox-LDL、AOPP)和抗氧化酶(SOD、GSH-Px、CAT)含量;记录 2 组患者的输血量、止血时间、住院时间以及 24 h 内的止血率和止血后 3 d 的出血率;观察 2 组患者治疗前后的 UGIB 危急程度与治疗效果,并记录不良反应发生情况。**结果:**2 组患者治疗前血清相关检测指标的含量比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 3 d 后,2 组患者 AT-Ⅱ、ET、MDA、ox-LDL 和 AOPP 含量均明显降低($P<0.05$),NO、SOD、GSH-Px 和 CAT 含量明显升高($P<0.05$),观察组的含量变化比对照组更显著($P<0.05$),并且观察组的血液流变学显著高于对照组($P<0.05$)。对照组血红蛋白含量较治疗前显著降低($P<0.05$),而观察组无显著变化($P>0.05$)。观察组患者输血量、止血时间、再出血率、住院时间和 UGIB 危急程度均明显低于对照组($P<0.05$),且观察组患者有更高的止血率和治疗有效率($P<0.05$)。2 组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**去甲肾上腺素、血凝酶联合 PPI 治疗能显著改善肝硬化合并 UGIB 患者的出血症状和氧化应激反应,提高外周血 NO 含量、降低 ET 含量,改善患者血液流变学,缩短住院时间,有较好的治疗效果,安全性可靠,值得临床推广。

【关键词】 肝硬化;上消化道出血;去甲肾上腺素;血凝酶;质子泵抑制剂

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2022.02.09

【中图分类号】 R575.2 **【文献标志码】** A

Effect of norepinephrine and hemagglutinin combined with proton pump inhibitor on hemorheology and peripheral blood NO and ET in patients with cirrhosis complicated with upper gastrointestinal bleeding

MENG Qingzhi¹ ZHANG Yuehua² WANG Haijian¹ ZHENG Yanlong³ LI Jianxia¹

(¹Department of Emergency, Langfang People's Hospital, Langfang, 065000, China; ²Department of Oncology, Langfang People's Hospital; ³Department of Imaging, Langfang People's Hospital)

Corresponding author: MENG Qingzhi, E-mail: 1113825902@qq.com

Abstract Objective: To explore the effect of norepinephrine, hemagglutinin combined with proton pump inhibitor(PPI) on hemorheology and peripheral blood NO and ET in patients with cirrhosis complicated with upper gastrointestinal bleeding(UGIB). **Methods:** A total of 96 patients with cirrhosis complicated with UGIB who received treatment in our hospital from January 2018 to January 2019 were selected as the research objects and randomly divided into control group and observation group, with 48 cases in each group. Patients in the control group were treated with norepinephrine and pantoprazole, and patients in the observation group were treated with hemagglutinin on the basis of the control group. The hemorheology, the contents of NO, ET, AT-Ⅱ and hemoglobin in serum, the contents of oxidative stress factors(MDA, ox-LDL, AOPP) and antioxidant enzymes(SOD, GSH-Px, CAT) in serum were measured before and after treatment, respectively. The blood transfusion volume, hemostatic time, hospital stay, hemostatic rate within 24 h and the bleeding rate in 3 days after hemostasis were recorded in 2 groups. The severity of UGIB and treatment effect before and after treatment were observed in 2

*基金项目:河北省廊坊市科技支撑计划项目(No:2020013073)

¹廊坊市人民医院急诊科(河北廊坊,065000)

²廊坊市人民医院肿瘤科

³廊坊市人民医院影像科

通信作者:孟庆志,E-mail:1113825902@qq.com

groups, and the incidence of adverse events was recorded. **Results:** There was no significant difference in the contents of serum related indicators between 2 groups before treatment($P>0.05$). After 3 d treatment, the contents of AT-Ⅱ, ET, MDA, ox-LDL and AOPP in 2 groups were significantly decreased($P<0.05$), while the contents of NO, SOD, GSH-Px and CAT were significantly increased($P<0.05$). The content changes in the observation group were more significant than those in the control group($P<0.05$), and the hemorheology in the observation group was significantly higher than that in the control group($P<0.05$). The hemoglobin content in the control group was significantly decreased compared with that before treatment($P<0.05$), but there was no significant change in the observation group($P>0.05$). The amount of blood transfusion, hemostatic time, rebleeding rate, hospital stay and the critical degree of UGIB in the observation group were significantly lower than those in the control group($P<0.05$), and the observation group had higher hemostatic rate and treatment effective rate($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse events between 2 groups($P>0.05$). **Conclusion:** Norepinephrine and hemagglutinin combined with PPI can significantly improve the bleeding symptoms and oxidative stress of patients with cirrhosis complicated with UGIB, increase the content of NO in peripheral blood, reduce the content of ET, improve the hemorheology of patients, and shorten the length of hospital stay. It has good therapeutic effect, safety and the reliability, and is worthy of clinical promotion.

Key words cirrhosis; upper gastrointestinal bleeding; norepinephrine; hemagglutinin; proton pump inhibitor

肝硬化是临床常见的一种慢性进行性肝病,肝硬化合并上消化道出血(upper gastrointestinal bleeding,UGIB)是临床常见的危急症之一,如果抢救不及时,会导致失血性休克甚至死亡^[1]。肝硬化引起 UGIB 的原因与食管静脉曲张破裂出血和门脉高压性胃病等有关^[2],患者血液中凝血因子能力降低,导致血液流变学改变^[3],再出血的发生率较高,此外有研究发现,血管活性因子如 NO、内皮素(ET)等在肝硬化门脉高压与出血的形成中有重要作用^[4-5]。

药物和内镜等内科治疗仍是肝硬化合并 UGIB 患者的重要治疗方式^[6],内科治疗药物以质子泵抑制剂(proton pump inhibitor,PPI)如泮托拉唑为基础^[7],同时结合止血药物^[8]。然而目前并没有公认的一线用药方案。由于每类药物的作用机制不相同,2 种或多种药物联合应用是目前临床中常用的治疗手段。本文通过对去甲肾上腺素、血凝酶和 PPI 联合应用来观察其对肝硬化合并 UGIB 患者的临床止血效果,并分析其对血液流变学和外周血 NO、ET 的影响,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2018 年 1 月—2019 年 1 月于我院接受治疗的肝硬化合并 UGIB 患者为研究对象,纳入标准:①符合《肝硬化门静脉高压症食管、胃底静脉曲张破裂出血诊治专家共识》中的临床诊断标准^[9];②年龄 ≥ 18 岁;③对本研究知情并自愿签署知情同意书者。排除标准:①合并消化道溃疡、溃疡性结肠炎、急性糜烂性出血或肿瘤引发的上消化道出血者;②合并肝性脑病、支气管哮喘、血液系统疾病或其他重要脏器损伤者;③既往接受过手术或药物等治疗者;④对本研究中的去甲肾上腺素、血凝酶或 PPI 严重过敏或不耐受者;⑤精神障碍者;⑥妊

娠期或哺乳期女性;⑦中途退出或临床资料不全者。

本研究共纳入 96 例患者,按随机数表法分为对照组和观察组,每组 48 例。其中对照组男 28 例,女 20 例;年龄 43~69 岁,平均 (62.76 ± 7.63) 岁;平均出血量 (769.23 ± 97.35) mL;Child-Pugh 分级^[10]:B 级 32 例,C 级 16 例;食管胃底静脉曲张程度^[11]:I 级 14 例,II 级 23 例,III 级 11 例。观察组男 27 例,女 21 例;年龄 42~69 岁,平均 (61.96 ± 8.03) 岁;平均出血量 (773.21 ± 102.46) mL;Child-Pugh 分级:B 级 31 例,C 级 17 例;食管胃底静脉曲张程度:I 级 13 例,II 级 23 例,III 级 12 例。2 组患者的性别、年龄、出血量等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究通过医院伦理委员会批准。

1.2 方法

2 组患者均给予禁食、卧床休息、抗感染和营养支持等常规处理,大量出血者,输入新鲜血液或右旋糖酐,纠正患者低血容量并预防并发症。2 组患者均接受泮托拉唑治疗(40 mg/次,bid,静脉滴注),对照组在此基础上给予去甲肾上腺素(30 mg+生理盐水 20 mL,tid,口服),观察组患者在对照组的基础上给予血凝酶治疗(1 单位+生理盐水 2 mL,bid,静脉注射),2 组患者用药时间均为 3 d。

1.3 观察指标

1.3.1 血清指标及血液流变学测定 分别于治疗前和治疗结束后采集 2 组患者的空腹静脉血 3 mL,静置 30 min 后离心,取上清液。采用血红蛋白分析试剂盒对患者血清中血红蛋白的含量进行测定;采用酶联免疫吸附试剂盒对血清中 AT-Ⅱ的含量进行测定;采用试剂盒测定血清中 NO 含量;采用放射性免疫法测定血清中 ET 的含量;采

用放射性免疫沉淀试剂盒对血清中的氧化应激反应因子(MDA、ox-LDL 和 AOPP)和抗氧化酶(SOD、GSH-Px、CAT)含量进行测定。分别于治疗前后采用全自动血液流变仪检测 2 组患者全血高切、低切黏度及血浆黏度等变化。

1.3.2 转归情况 记录 2 组患者的输血量、止血时间和住院时间;分别记录 2 组患者 24 h 内的止血例数和止血后 3 d 的再出血例数,计算止血率和再出血率。输血标准:①患者出现失血性休克等症状;②血红蛋白<70 g/L 或红细胞比容<25%(输血量的多少由患者的血红蛋白量的水平决定)。再出血率=(止血 48 h 后再次出血例数/总例数)×100%。

1.3.3 治疗效果评估 参照相关指南对 2 组患者的临床疗效进行评估^[12]:①显效:治疗 24 h 内急性症状消失,呕血或便血基本消失,血红蛋白水平>95 g/L;②好转:治疗 48 h 内急性症状缓解,呕血或便血基本消失,血红蛋白水平>90 g/L;③无效:72 h 后生命体征不稳定,未达上述标准。治疗有效率=(显效例数+好转例数)/总例数×100%。

1.3.4 UGIB 危急程度 分别于治疗前后,采用 Glasgow-Blatchford 评分系统(GBS)^[13],通过测定血红蛋白、血尿素氮及收缩压水平,结合患者是否出现黑便、晕厥等临床表现进行评估,满分 23 分,分值越高代表 UGIB 危急程度越高。

1.3.5 不良反应发生情况 观察 2 组患者治疗期间恶心呕吐、腹痛、一过性血压升高及眩晕嗜睡等不良反应的发生情况,比较 2 组患者的不良反应发生率。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 20.0 进行数据处理,其中计量资料以 $\bar{X} \pm S$ 表示,采用 t 检验;计数资料以例(%)表

示,采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者血管活性因子含量比较

2 组患者治疗前血清 NO、AT-Ⅱ 和 ET 含量比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 3 d 后,2 组患者血清 AT-Ⅱ 和 ET 含量均降低,NO 含量有不同程度升高,与各组治疗前比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,观察组患者血清 AT-Ⅱ 和 ET 含量显著低于对照组($P < 0.05$),血清 NO 含量显著高于对照组($P < 0.05$),见表 1。

2.2 2 组患者氧化应激指标比较

2 组患者治疗前血清中氧化应激反应因子和氧化酶的含量比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 3 d 后,2 组患者血清 MDA、ox-LDL 和 AOPP 含量均明显降低($P < 0.05$),SOD、GSH-Px 和 CAT 含量显著升高($P < 0.05$)。治疗后,观察组患者血清 MDA、ox-LDL 和 AOPP 含量明显低于对照组($P < 0.05$),且抗氧化酶 SOD、GSH-Px 和 CAT 含量显著高于对照组($P < 0.05$),见表 2、3。

2.3 2 组患者血液流变学指标比较

2 组患者治疗前全血高切黏度、低切黏度和血浆黏度比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 3 d 后,全血高切黏度、低切黏度和血浆黏度均有升高($P < 0.05$),且 2 组间差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

2.4 2 组患者治疗后转归情况比较

观察组患者的输血量、止血时间和住院时间均显著低于对照组($P < 0.05$);观察组 24 h 内的止血率显著高于对照组($P < 0.05$);观察组止血后 3 d 的再出血率显著低于对照组($P < 0.05$),见表 5。

表 1 2 组治疗前后血管活性因子含量比较

$\bar{X} \pm S$

组别	例数	NO/(mol · L ⁻¹)		AT-Ⅱ/(pg · mL ⁻¹)		ET/(ng · L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	48	52.63±5.54	61.94±7.25 ¹⁾	5.73±0.78	4.09±0.65 ¹⁾	115.75±19.87	103.08±10.49 ¹⁾
观察组	48	53.86±5.41	72.51±7.22 ¹²⁾	5.69±0.82	3.53±0.49 ¹²⁾	117.01±21.02	92.65±9.15 ¹²⁾

与同组治疗前比较,¹⁾ $P < 0.05$;与对照组比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

表 2 2 组治疗前后氧化应激反应因子含量比较

$\bar{X} \pm S$

组别	例数	MDA/(μmol · L ⁻¹)		ox-LDL/(mmol · L ⁻¹)		AOPP/(μmol · L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	48	9.84±0.53	7.28±0.38 ¹⁾	48.93±2.04	39.07±1.33 ¹⁾	223.48±9.78	171.62±27.04 ¹⁾
观察组	48	9.89±0.64	6.31±0.43 ¹²⁾	49.42±2.11	31.87±1.01 ¹²⁾	221.90±10.98	147.57±23.06 ¹²⁾

与同组治疗前比较,¹⁾ $P < 0.05$;与对照组比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

表 3 2 组治疗前后氧化酶含量比较

组别	例数	SOD		GSH-Px		CAT	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	48	48.92±6.98	63.76±7.76 ¹⁾	42.76±5.77	63.08±5.99 ¹⁾	28.91±2.65	39.37±2.26 ¹⁾
观察组	48	49.43±7.02	72.87±9.23 ¹²⁾	43.19±6.11	77.24±6.87 ¹²⁾	28.65±2.38	45.53±2.09 ¹²⁾

与同组治疗前比较,¹⁾ $P<0.05$;与对照组比较,²⁾ $P<0.05$ 。

表 4 2 组治疗前后血液流变学指标比较

组别	例数	全血高切黏度		全血低切黏度		血浆黏度	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	48	4.91±0.68	6.96±0.76 ¹⁾	6.26±0.77	7.18±0.69 ¹⁾	2.07±0.25	2.73±0.26 ¹⁾
观察组	48	4.42±0.72	7.87±0.93 ¹²⁾	6.19±0.61	8.24±0.87 ¹²⁾	2.11±0.38	3.35±0.29 ¹²⁾

与同组治疗前比较,¹⁾ $P<0.05$;与对照组比较,²⁾ $P<0.05$ 。

表 5 2 组患者治疗后转归情况比较

组别	例数	输血量/mL	止血时间/h	住院时间/d	止血/例(%)	再出血/例(%)
对照组	48	371.98±34.09	36.23±2.89	13.09±2.87	34(70.83)	11(22.92)
观察组	48	257.01±33.88 ¹⁾	27.18±2.11 ¹⁾	8.99±0.88 ¹⁾	41(85.42) ¹⁾	6(12.50) ¹⁾

与对照组比较,¹⁾ $P<0.05$ 。

2.5 2 组患者治疗前后血红蛋白含量比较

2 组患者治疗前血红蛋白含量比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 3 d 后,观察组患者的血红蛋白水平无显著下降($P>0.05$),而对照组患者的血红蛋白水平较治疗前明显下降($P<0.05$),且 2 组间差异有统计学意义($P<0.05$),见表 6。

表 6 2 组患者治疗前后血红蛋白含量比较 $\bar{X}\pm S$

组别	例数	治疗前	治疗后
对照组	48	72.19±8.63	64.21±4.87 ¹⁾
观察组	48	73.01±9.64	71.65±4.19 ²⁾

与同组治疗前比较,¹⁾ $P<0.05$;与对照组比较,²⁾ $P<0.05$ 。

2.6 2 组患者治疗效果比较

治疗 3 d 后,观察组总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 7。

2.7 2 组患者 UGIB 危急程度比较

2 组患者治疗前 GBS 评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 3 d 后,2 组患者 GBS 评分均有不同程度的降低,且与治疗前比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。与对照组比较,观察组患

者治疗后 GBS 评分更低,2 组间差异有统计学意义($P<0.05$),见表 8。

表 7 2 组患者治疗效果比较 例(%)

组别	例数	显效	好转	无效	总有效
对照组	48	10(20.83)	25(52.08)	13(27.08)	35(72.92)
观察组	48	14(29.17)	28(58.33)	6(12.50)	42(87.50) ¹⁾

与对照组比较,¹⁾ $P<0.05$ 。

表 8 2 组患者 UGIB 危急程度比较

组别	例数	分, $\bar{X}\pm S$	
		治疗前	治疗后
对照组	48	18.11±2.54	12.14±1.01 ¹⁾
观察组	48	17.99±2.37	10.76±0.78 ¹²⁾

与同组治疗前比较,¹⁾ $P<0.05$;与对照组比较,²⁾ $P<0.05$ 。

2.8 2 组患者不良反应发生情况比较

观察组患者治疗期间有 8 例患者出现不良反应,总不良反应发生率为 16.67%,对照组为 18.75%,2 组间总不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 9。

表 9 2 组患者不良反应发生情况比较

组别	例数	恶心呕吐	腹痛	眩晕嗜睡	血压升高	总不良反应
对照组	48	3(6.25)	2(4.17)	1(2.08)	3(6.25)	9(18.75)
观察组	48	2(4.17)	1(2.08)	1(2.08)	4(8.33)	8(16.67)

3 讨论

以泮托拉唑、奥美拉唑等为代表的PPI是肝硬化合并UGIB治疗的基础药物之一,其作用于胃壁细胞抑制胃酸分泌,能避免胃黏膜损伤并为凝血反应提供适宜的pH值,有效减少再出血发生率^[14]。去甲肾上腺素选择作用于 α 受体,有强烈的收缩血管作用,可以促进血小板聚集,实现快速止血^[15],但由于其易被代谢,作用时间短,再出血的发生率较高。血凝酶能促进纤维蛋白原转化为纤维蛋白,加速血液凝固,此外还能促进血小板不可逆聚集释放,加速血凝,为治疗出血的常用药^[16]。本研究也发现,观察组患者的输血量、止血时间和住院时间均显著低于对照组($P<0.05$),24 h内止血率高且止血后3 d的再出血率低($P<0.05$),说明泮托拉唑、去甲肾上腺素和血凝酶联合应用能产生协同止血作用,缩短止血时间,降低再出血发生率。

肝硬化合并UGIB患者体内循环血量大量丢失,激活肾素-血管紧张素-醛固酮(RAAS)系统^[17],引起多种血管活性因子如AT-II、ET等的代偿性分泌增加,AT-II可以直接促进血管收缩并引起水钠潴留、增加循环血量;ET可以通过作用于NO合酶来抑制NO分泌,引起血管收缩而导致肝细胞的缺血缺氧,增加机体氧化应激,加重肝细胞损害^[18],此外还可以加重门脉高压^[19],导致出血加重或再出血。当对患者止血或补液后,机体恢复血液灌注,氧化应激反应增强,进一步加重肝脏损伤^[20]。本研究发现,观察组患者经过治疗后血清氧化应激反应因子(MDA、ox-LDL和AOPP)和血管活性相关因子(AT-II、ET)含量显著降低($P<0.05$),抗氧化酶(SOD、GSH-Px、CAT)和NO含量有明显增加($P<0.05$),且与对照组比较,观察组的上述指标有更明显的改变($P<0.05$)。说明泮托拉唑、去甲肾上腺素和血凝酶能改善肝硬化合并UGIB患者的氧化应激反应,降低对RAAS的刺激,减少AT-II、ET等血管活性因子的分泌,上述作用的产生可能一方面得益于药物联合后强大的止血作用,降低输血量,减少缺血后灌注;另一方面得益于血凝酶有促进出血血管局部上皮细胞生长的作用^[21]。

肝硬化合并UGIB患者凝血活酶时间和凝血酶原时间延长、纤维蛋白原表达降低,血液中凝血因子能力降低^[22],导致血液流变学改变^[23]。本研究发现,观察组患者治疗后全血高切黏度、低切黏度和血浆黏度均明显提高($P<0.05$),与对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$),说明联合血凝酶治疗后能激活纤维蛋白原,显著改善患者血液流变学。

另外本研究发现,观察组患者经过治疗后

UGIB危急程度降低,临床治疗总有效率为87.50%,与对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$),而2组治疗期间不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),安全性相当。

综上所述,去甲肾上腺素、血凝酶联合PPI治疗能显著改善肝硬化合并UGIB患者的出血时间和氧化应激反应,提高外周血NO含量、降低ET含量,改善患者血液流变学,降低再出血率,缩短住院时间,有较好的治疗效果,安全性可靠,值得临床推广。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Tantai XX, Liu N, Yang LB, et al. Prognostic value of risk scoring systems for cirrhotic patients with variceal bleeding[J]. World J Gastroenterol, 2019, 25(45):6668-6680.
- [2] Lu Z, Sun X, Han J, et al. Characteristics of peptic ulcer bleeding in cirrhotic patients with esophageal and gastric varices[J]. Sci Rep, 2020, 10(1):20068.
- [3] Xavier SA, Vilas-Boas R, Boal Carvalho P, et al. Assessment of prognostic performance of Albumin-Bilirubin, Child-Pugh, and Model for End-stage Liver Disease scores in patients with liver cirrhosis complicated with acute upper gastrointestinal bleeding[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2018, 30(6):652-658.
- [4] 吴亚玲, 朱建勋, 陈艳艳. 奥曲肽联合凝血酶治疗肝硬化合并上消化道出血的疗效及对患者止血效果、不良反应的影响[J]. 现代消化及介入诊疗, 2019, 24(3):271-274.
- [5] 王芳, 徐雷, 张囡囡. 血管活性因子及炎症因子在肝硬化上消化道出血合并糖尿病患者异常表达的意义[J]. 肝脏, 2019, 24(1):78-80.
- [6] Brand M, Prodehl L, Ede CJ. Surgical portosystemic shunts versus transjugular intrahepatic portosystemic shunt for variceal haemorrhage in people with cirrhosis[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2018, 10(10):CD001023.
- [7] Gao F, Méndez-Sánchez N, Qi X. Vasoconstrictors in combination with proton pump inhibitors as an initial treatment of acute upper gastrointestinal bleeding in liver cirrhosis: is it evidence based? [J]. Ann Transl Med, 2018, 6(16):327.
- [8] Li Y, Li H, Zhu Q, et al. Effect of acute upper gastrointestinal bleeding manifestations at admission on the in-hospital outcomes of liver cirrhosis: hematemesis versus melena without hematemesis[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2019, 31(11):1334-1341.
- [9] 周光文, 杨连粤. 肝硬化门静脉高压症食管、胃底静脉曲张破裂出血诊治专家共识(2015)[J]. 中国实用外科杂志, 2015, 35(10):1086-1090.
- [10] 屠军, 陈金联, 朱金水. Child-Pugh评分对肝硬化食管胃底静脉曲张出血患者预后风险因素的临床评估

- [J]. 临床消化病杂志, 2016, 28(1): 39-42.
- [11] 中华医学会肝病学会, 中华医学会消化病学会, 中华医学会内镜学会. 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, 2(4): 1-21.
- [12] Tayyem O, Bilal M, Samuel R, et al. Evaluation and management of variceal bleeding[J]. Dis Mon, 2018, 64(7): 312-320.
- [13] Lee EW, Shahrouki P, Alanis L, et al. Management Options for Gastric Variceal Hemorrhage[J]. JAMA Surg, 2019, 154(6): 540-548.
- [14] Zhang J, Diao P, Zhang L. Intravenous versus oral omeprazole on patients with high risk bleeding peptic ulcers: A prospective randomized clinical trial protocol [J]. Medicine(Baltimore), 2021, 100(14): e25136.
- [15] Koya Y, Shibata M, Watanabe T, et al. Influence of gastroesophageal flap valve on esophageal variceal bleeding in patients with liver cirrhosis[J]. Dig Endosc, 2021, 33(1): 100-109.
- [16] Sheng YJ, Tu JW, Zhou YR. Application of omeprazole combined with hemocoagulase in respiratory failure complicated with upper gastrointestinal bleeding[J]. World Chin J Digestol, 2019, 27(11): 676-681.
- [17] Patel S, Rauf A, Khan H, et al. Renin-angiotensin-aldosterone(RAAS): The ubiquitous system for homeostasis and pathologies [J]. Biomed Pharmacother, 2017, 94: 317-325.
- [18] Darmadi D, Ruslie RH. Endothelin-1 level as a predictor of hepatopulmonary syndrome in liver cirrhosis [J]. Med Glas(Zenica), 2020, 17(2): 389-394.
- [19] Cho TJ, Kim HJ, Cho J. Endothelin-converting enzyme-1 expression in acute and chronic liver injury in fibrogenesis[J]. Anim Cells Syst (Seoul), 2019, 23(3): 170-175.
- [20] Park SW, Cho E, Jun CH, et al. Upper gastrointestinal ectopic variceal bleeding treated with various endoscopic modalities; Case reports and literature review [J]. Medicine(Baltimore), 2017, 96(1): e5860.
- [21] Masuda H, Sato A, Shizuno T, et al. Batroxobin accelerated tissue repair via neutrophil extracellular trap regulation and defibrinogenation in a murine ischemic hindlimb model [J]. PLoS One, 2019, 14(8): e0220898.
- [22] Lesmana C, Raharjo M, Gani RA. Managing liver cirrhotic complications; Overview of esophageal and gastric varices[J]. Clin Mol Hepatol, 2020, 26(4): 444-460.
- [23] Sauerbruch T, Wong F. Treatment of Oesophageal Varices in Liver Cirrhosis[J]. Digestion, 2019, 99(4): 261-266.

(收稿日期: 2021-08-11)

(上接第 121 页)

- [23] Anandavadevelan P, Lagergren P. Cachexia in patients with oesophageal cancer [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2016, 13(3): 185-198.
- [24] 张翔宇, 杨玉赏, 尚启新, 等. 术前炎症细胞比值与新辅助治疗食管癌患者术后肺炎及远期预后的相关性研究[J]. 中华外科杂志, 2021, 59(8): 660-666.
- [25] Gu WS, Fang WZ, Liu CY, et al. Prognostic significance of combined pretreatment body mass index (BMI) and BMI loss in patients with esophageal cancer[J]. Cancer Manag Res, 2019, 11: 3029-3041.
- [26] 沙宗美, 鲍扬漪. D-二聚体和肿瘤标记物在胃癌中的诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(10): 74-77.
- [27] 范刚, 张丁兮, 邹燕, 等. 术前血浆 D-二聚体水平与早期宫颈癌患者临床病理特征及其预后的相关性[J]. 现代临床医学, 2020, 46(1): 7-10.
- [28] 赵乐, 杨国栋, 常永超. D-二聚体联合 CA19-9、SCC 对食管癌的诊断价值[J]. 实验与检验医学, 2019, 37(5): 882-884.
- [29] Li J, Zheng Z, Fang M. Impact of pretreatment plasma D-dimer levels and its perioperative change on prognosis in operable esophageal squamous cell carcinoma [J]. Oncotarget, 2017, 8(45): 79537-79545.
- [30] 王彦, 李佳龙, 吴砚铭, 等. 术前 D-二聚体水平与中国食管癌患者预后关系的系统评价与 Meta 分析[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2020, 27(6): 93-96.

(收稿日期: 2021-10-31)