·肝纤维化及肝硬化·

DOI：10.12449/JCH260718

肝硬化伴分流的1型孤立性胃静脉曲张出血患者行内镜二级预防治疗的长期预后分析

周玉玲，何玲玲，马佳丽，李 坪，魏红山，艾正琳

首都医科大学附属北京地坛医院消化内科，北京 100015

通信作者：艾正琳，aizhenglin@126.com（ORCID：0000-0002-9781-9658）

摘要：目的 通过观察肝硬化伴自发分流的1型孤立性胃静脉曲张出血患者，行内镜二级预防治疗后的长期生存结局及相关并发症的发生情况，分析影响长期预后的独立因素。**方法** 纳入2015年1月5日—2019年11月29日首都医科大学附属北京地坛医院收治的70例肝硬化伴自发分流的1型孤立性胃静脉曲张出血患者为研究对象，收集患者年龄、性别、病因、血常规、肝功能、肾功能、凝血功能指标、蔡尔德-皮尤评分，以及是否合并胆汁淤积、肝癌、血栓、腹水、肝性脑病等基线资料。所有患者均行内镜二级预防再出血治疗，并随访5年。主要评价指标为异位栓塞率、全因死亡率，次要评价指标为肝病相关死亡和肝病相关并发症。计量资料2组间比较采用成组*t*检验或Mann-Whitney *U*检验；计数资料2组间比较采用χ^2检验。采用Cox回归模型分析影响患者1年、3年及5年生存时间的预后因素，采用Logistic回归分析影响肝病相关并发症的独立危险因素。**结果** 随访5年内，异位栓塞率为0。随访第1年全因死亡率为5.7%，第3年为24.3%，第5年为32.9%。肝病相关死亡第1年2例，第3年8例，第5年12例，5年肝病相关死亡率为17.14%（12/70）。随访第5年死亡患者中合并肝癌（17.39% vs 0.00%，χ^2=8.669，*P*=0.003）和腹水（52.17% vs 38.30%，χ^2=7.272，*P*=0.026）的发生率显著高于生存患者。生存患者的5年再出血（10.64% vs 100.00%，χ^2=51.383，*P*<0.001）、腹水（8.51% vs 52.17%，χ^2=21.574，*P*<0.001）及肝性脑病（0.00% vs 21.74%，χ^2=12.029，*P*=0.002）的发生率均显著低于死亡患者。多因素Cox回归分析显示，在患者1年的随访中，术前合并肝癌[风险比（*HR*）=14.601，95%*CI*：2.049～104.098，*P*=0.007]、凝血酶原时间（*HR*=1.662，95%*CI*：1.090～2.535，*P*=0.018）是患者生存的独立危险因素，HGB水平（*HR*=0.863，95%*CI*：0.747～0.998，*P*=0.046）是延长患者生存的保护性因素；在3～5年的长期随访中，术前合并肝癌（3年：*HR*=40.174，95%*CI*：8.939～180.559，*P*<0.001；5年：*HR*=26.739，95%*CI*：6.993～102.243，*P*<0.001）、腹水（3年：*HR*=3.638，95%*CI*：1.751～7.575，*P*=0.001；5年：*HR*=2.555，95%*CI*：1.419～4.598，*P*=0.002）是患者死亡的独立危险因素。Logistic回归分析显示，随访3年：术前合并腹水可减少再出血的发生[比值比（*OR*）=0.255，95%*CI*：0.102～0.636，*P*=0.003]，并发肝癌是发生再出血的独立危险因素（*OR*=16.231，95%*CI*：1.298～202.878，*P*=0.031）；凝血酶原时间是患者发生肝性脑病的保护性因素（*OR*=0.790，95%*CI*：0.648～0.964，*P*=0.020）。随访5年：术后腹水加重是再出血的独立危险因素（*OR*=5.578，95%*CI*：1.474～21.103，*P*=0.011），术后腹水加重（*OR*=175.046，95%*CI*：14.306～2 141.909，*P*<0.001）是并发腹水的独立危险因素。**结论** 术前合并肝癌、凝血酶原时间是影响患者1年生存的独立危险因素，高HGB水平是增加患者1年生存的保护因素。术前合并肝癌和腹水是影响伴有自发分流的1型孤立性胃静脉曲张出血患者长期预后的独立危险因素，可显著缩短生存时间。术前合并腹水可减少再出血的发生；术后并发肝癌及术后腹水加重是再出血的独立危险因素；术后腹水加重是未来并发腹水的独立危险因素。

关键词： 肝硬化；食管和胃静脉曲张；内窥镜检查；预后

基金项目： 北京市医院管理局消化内科协调发展中心重点项目（XXZ0404）

Long-term prognosis of liver cirrhosis patients with spontaneous portosystemic shunt undergoing secondary endoscopic preventive therapy for type 1 isolated gastric variceal bleeding

Zhou Yuling, He Lingling, Ma Jiali, Li Ping, Wei Hongshan, Ai Zhenglin

Department of Gastroenterology, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Corresponding author: *Ai Zhenglin*, *aizhenglin@126.com* (*ORCID*: *0000-0002-9781-9658*)

Abstract: **Objective** To observe the long-term survival outcomes and complications of liver cirrhosis patients with spontaneous portosystemic shunt and type 1 isolated gastric varices (IGV-1) bleeding after secondary endoscopic preventive therapy, and to investigate the independent influencing factors for long-term prognosis. **Methods** A total of 70 liver cirrhosis patients with spontaneous portosystemic shunt and IGV-1 bleeding who were admitted to Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, from January 5, 2015 to November 29, 2019 were enrolled as subjects, and related baseline data were collected, including age, sex, etiology, routine blood test results, liver function parameters, renal function parameters, coagulation parameters, Child-Pugh score, and the presence or absence of comorbidities such as cholestasis, hepatocellular carcinoma, thrombosis, ascites, and hepatic encephalopathy. All patients underwent secondary endoscopic preventive therapy for rebleeding and were followed up for 5 years. The primary endpoints were ectopic embolism rate and all-cause mortality rate, and the secondary endpoints were liver-related mortality and liver-related complications. The independent-samples *t* test or the Mann-Whitney *U* test was used for comparison of continuous data between groups, and the chi-square test was used for comparison of categorical data between groups. The Cox regression analysis was used to investigate the prognostic factors for 1-, 3-, and 5-year survival time, and the Logistic regression analysis was used to identify the independent risk factors for liver disease-related complications. **Results** The incidence rate of ectopic embolism was 0% within 5 years of follow-up. The 1-, 3-, and 5-year all-cause mortality rates were 5.7%, 24.3%, and 32.9%, respectively. There were 2 cases of liver-related death in year 1, 8 cases in year 3, and 12 cases in year 5, resulting in a liver disease-related mortality rate of 17.14% (12/70). Compared with the survival group, the death group had significantly higher incidence rates of hepatocellular carcinoma (0.00% vs 17.39%, χ^2=8.669, *P*=0.003) and ascites (38.30% vs 52.17%, χ^2=7.272, *P*=0.026), and compared with the death group, the survival group had significantly lower 5-year incidence rates of rebleeding (10.64% vs 100.00%, χ^2=51.383, *P*<0.001), ascites (8.51% vs 52.17%, χ^2=21.574, *P*<0.001), and hepatic encephalopathy (0.00% vs 21.74%, χ^2=12.029, *P*=0.002). The multivariate Cox regression analysis showed that during the 1-year follow-up, comorbidity with hepatocellular carcinoma before surgery (hazard ratio [*HR*]=14.601, 95% confidence interval [*CI*]: 2.049—104.098, *P*=0.007) and PT (*HR*=1.662, 95%*CI*: 1.090—2.535, *P*=0.018) were independent risk factors for survival, and HGB level (*HR*=0.863, 95%*CI*: 0.747—0.998, *P*=0.046) was a protective factor for prolonged survival; during the long-term follow-up for 3 or 5 years, preoperative comorbidities with hepatocellular carcinoma (3 years: *HR*=40.174, 95%*CI*: 8.939—180.559, *P*<0.001; 5 years: *HR*=26.739, 95%*CI*: 6.993—102.243, *P*<0.001) and ascites (3 years: *HR*=3.638, 95%*CI*: 1.751—7.575, *P*=0.001; 5 years: *HR*=2.555, 95%*CI*: 1.419—4.598, *P*=0.002) were independent risk factors for mortality. The Logistic regression analysis showed that during the follow-up for 3 years, comorbidity with ascites before surgery (odds ratio [*OR*]=0.255, 95%*CI*: 0.102—0.636, *P*=0.003) was associated with a lower risk of rebleeding, while comorbidity with hepatocellular carcinoma before surgery (*OR*=16.231, 95%*CI*: 1.298—202.878, *P*=0.031) was an independent risk factor for rebleeding; prothrombin time was a protective factor against hepatic encephalopathy (*OR*=0.790, 95%*CI*: 0.648—0.964, *P*=0.020); during the follow-up for 5 years, aggravation of ascites after surgery (*OR*=5.578, 95%*CI*: 1.474—21.103, *P*=0.011) was an independent risk factor for rebleeding, and aggravation of ascites after surgery (*OR*=175.046, 95%*CI*: 14.306—2 141.909, *P*<0.001) were independent risk factors for the development of ascites in the future. **Conclusion** Comorbidity with hepatocellular carcinoma before surgery and prothrombin time are independent risk factors for 1-year survival, whereas a high HGB level is a protective factor for increasing 1-year survival. Preoperative comorbidities with hepatocellular carcinoma and ascites are independent risk factors for the long-term prognosis of patients with spontaneous portosystemic shunt and IGV-1 bleeding and can significantly shorten survival time. Preoperative comorbidity with ascites can reduce the occurrence of rebleeding, while postoperative hepatocellular carcinoma and aggravation of ascites after surgery are independent risk factors for rebleeding; aggravation of ascites after surgery is an independent risk factor for the development of ascites in the future.

Key words: Liver Cirrhosis; Esophageal and Gastric Varices; Endoscopy; Prognosis

Research funding: Key Project of the Digestive Medicine Coordinated Development Center, Beijing Hospitals Authority (XXZ0404)

胃静脉曲张是肝硬化门静脉高压侧支循环建立的重要表现，根据Sarin分型，胃静脉曲张可分为胃食管静脉曲张和孤立性胃静脉曲张。其中，局限于胃底的孤立性胃静脉曲张被定义为1型，其发生率仅占2%[1]，但病死率极高，尤其是伴有自发分流的1型孤立性胃静脉曲张，病死率高达45%～55%[2-3]。目前，针对1型孤立性胃静脉曲张二级预防再出血，多数国内外指南、共识均推荐内镜治疗作为一线治疗方案[4-6]。然而，既往临床研究对内镜二级预防再出血治疗后患者的长期生存情况报道相对较少。为此，本研究回顾性分析伴有分流的1型孤立性胃静脉曲张出血患者在接受内镜二级预防再出血治疗后的长期预后，以期为优化临床治疗方案提供更多循证依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 纳入2015年1月5日—2019年11月29日本院收治的伴有自发分流的1型孤立性胃静脉曲张患者为研究对象，所有患者均行内镜二级预防再出血治疗，并随访5年，回顾性分析其临床资料及生存情况。纳入标准：(1)明确诊断为肝硬化伴自发分流的1型孤立性胃静脉曲张出血；(2)不能耐受非选择性β-受体阻断剂；(3)仅愿意接受内镜治疗方案进行二级预防再出血。排除标准：(1)合并严重心、肺原发疾病及肾功能不全、血液系统疾病等；(2)治疗和/或过程中行球囊导管闭塞下逆行性静脉栓塞术、经颈静脉肝内门体分流术、外科手术及肝移植；(3)失访或临床资料不完整。

1.2 内镜治疗方案 采用金属夹辅助组织胶联合聚桂醇治疗，或金属夹联合Loop圈辅助组织胶联合聚桂醇治疗，以预防静脉曲张再出血。(1)曲张静脉直径≤1 cm：应用金属夹辅助组织胶联合聚桂醇治疗，分别于胃底曲张静脉的流入端与流出端放置金属夹(≥2枚)，并于金属夹之间的曲张静脉内采用“改良三明治法”注射混合物[7]。(2)曲张静脉直径>1 cm：采用金属夹联合Loop圈辅助组织胶联合聚桂醇治疗，以金属夹(<2枚)辅助Loop圈套取曲张静脉团，分别于圈套的静脉团内、流入端及流出端分点注射“改良三明治法”混合物[8-9]。

1.3 腹水的诊断及分级 由具有5年以上临床经验的超声医生规范操作腹部超声检查，明确诊断有无腹水。腹水量的分级标准按照中华医学会制定的《肝硬化腹水诊疗指南(2023年)》[10]执行：<2 cm为0级(亚临床)，<3 cm为1级(少量)，3～10 cm为2级(中量)，>10 cm为3级(大量)。

1.4 门静脉系统栓塞的诊断 采用彩色多普勒超声或计算机体层成像/磁共振成像检查，明确门静脉系统有无癌栓或/和血栓形成，包括门静脉主干及左右分支、脾静脉及肠系膜上静脉。

1.5 肝性脑病的诊断及分级 根据《肝硬化肝性脑病诊疗指南(2024年版)》[11]对肝性脑病进行分级，包括0级、1级、2级、3级及4级肝性脑病。

1.6 随访 治疗后每3个月复查1次胃镜，必要时行序贯治疗[8]：采用改良组织胶联合聚桂醇，以2 mL聚桂醇+0.5 mL α-氰基丙烯酸正丁酯+2 mL盐水的混合液，分点多次注射治疗至曲张静脉实变。若静脉曲张明显减轻，则延长至半年或1年复查1次，继续行序贯治疗直至静脉曲张基本消失，随访时间为5年。每次随访同时进行腹部及门静脉超声或计算机体层成像/磁共振成像检查。若出现胃静脉曲张再出血，嘱患者立即就诊。研究终点为死亡。

1.7 观察指标 基线资料包含性别、年龄、病因、血红蛋白(hemoglobin，HGB)、血小板、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase，ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase，AST)、人血白蛋白、总胆红素、血清肌酐、国际标准化比值、凝血酶原时间(prothrombin time，PT)、蔡尔德-皮尤评分(Child-Pugh score，Child-Pugh评分)；是否合并胆汁淤积、肝癌、门静脉系统血栓、腹水和肝性脑病分级。主要观察指标为异位栓塞率，1年、3年和5年的全因死亡率；次要观察指标为1年、3年、5年的肝病相关死亡情况和肝病相关并发症，包括早期再出血、再出血、术后血栓形成、肝性脑病、腹水及肝癌发生。

1.8 统计学方法 采用SPSS 25.0统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，2组间比较采用成组t检验；非正态分布的计量资料以$M(P_{25}\sim P_{75})$表示，2组间比较采用Mann-Whitney U检验；计数资料组间比较采用χ^2检验。采用Cox回归模型分析主要观察指标(患者死亡及1年、3年、5年生存时间)的独立影响因素，采用Logistic回归分析次要观察指标(肝病相关并发症)的独立影响因素。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 本研究共纳入70例肝硬化伴有自发分流的1型孤立性胃静脉曲张出血患者，年龄34～81岁；病因组成为：乙型肝炎肝硬化26例，丙型肝炎肝硬化6例，酒精性肝硬化11例，自身免疫相关性肝硬化10例，药物性肝硬化1例，不明原因肝硬化16例。患者基线资料见表1。

表1　70例肝硬化伴有自发分流的1型孤立性胃静脉曲张出血患者的基线资料

Table 1　Baseline characteristics of 70 patients with type 1 isolated gastric variceal bleeding complicating liver cirrhosis with spontaneous shunts

项目	数值	项目	数值
性别[例(%)]		血栓形成[例(%)]	2(2.9)
男	36(51.4)	年龄(岁)	59.06±11.24
女	24(48.6)	Alb(g/L)	32.554±6.538
肝癌[例(%)]	4(5.7)	HGB(g/L)	83.5(70.0～101.0)
胆汁淤积[例(%)]	45(64.3)	PLT($\times 10^9$/L)	88.2(60.5～132.5)
腹水[例(%)]		ALT(U/L)	23.100(12.375～30.325)
0级	40(57.2)	AST(U/L)	23.050(15.875～38.150)
1级	22(31.4)	TBil(μmol/L)	17.600(11.225～29.825)
2级	8(11.4)	SCr(μmol/L)	64.500(56.225～77.350)
肝性脑病[例(%)]		PT(s)	13.90(12.55～16.00)
0期	65(92.9)	INR	1.270(1.145～1.558)
1期	4(5.7)	Child-Pugh评分(分)	5.00(4.00～6.25)
2期	1(1.4)		

注：Alb，白蛋白；HGB，血红蛋白；PLT，血小板；ALT，丙氨酸氨基转移酶；AST，天冬氨酸氨基转移酶；TBil，总胆红素；SCr，血清肌酐；PT，凝血酶原时间；INR，国际标准化比值。

2.2　主要观察指标　所有患者内镜治疗后均未发生致死性异位栓塞。在5年随访中，第1、3、5年患者的全因死亡率见表2，死亡原因分析见图1。随访第1、3、5年的肝病相关并发症（异位静脉曲张出血、肝衰竭、肝肾综合征、肺部感染、肝癌）导致的死亡例数分别为2、8、12例。第5年死亡人数明显升高，是否合并肝癌和腹水在生存组与死亡组间的差异均有统计学意义（P值均<0.05）（表3）。

表2　5年随访患者的全因死亡情况

Table 2　The all-cause mortality of patients during the 5-year follow-up period

随访时间	生存(例)	死亡(例)	全因死亡率(%)
第1年	66	4	5.7
第3年	53	17	24.3
第5年	47	23	32.9

2.3　次要观察指标　对随访期间生存与死亡患者的并发症进行比较，1年：术后并发腹水、术后并发肝性脑病、术后并发肝癌发生率比较差异均有统计学意义（P值均<0.05）；3年：再出血、术后并发腹水的发生率比较差异均有统计学意义（P值均<0.05）；5年：再出血、术后并发腹水、术后并发肝性脑病发生率比较差异均有统计学意义（P值均<0.05）（表4）。

2.4　生存时间的多因素Cox回归分析　Cox回归分析结果显示，随访1年：术前合并肝癌、PT时间延长是患者生存时间的独立危险因素（P值均<0.05），HGB是生存时间的独立保护因素（P=0.046）；随访3年：术前合并肝癌、术前合并腹水是患者生存时间的危险因素（P值分别为<0.001、0.001）；随访5年：术前合并肝癌和腹水是影响患

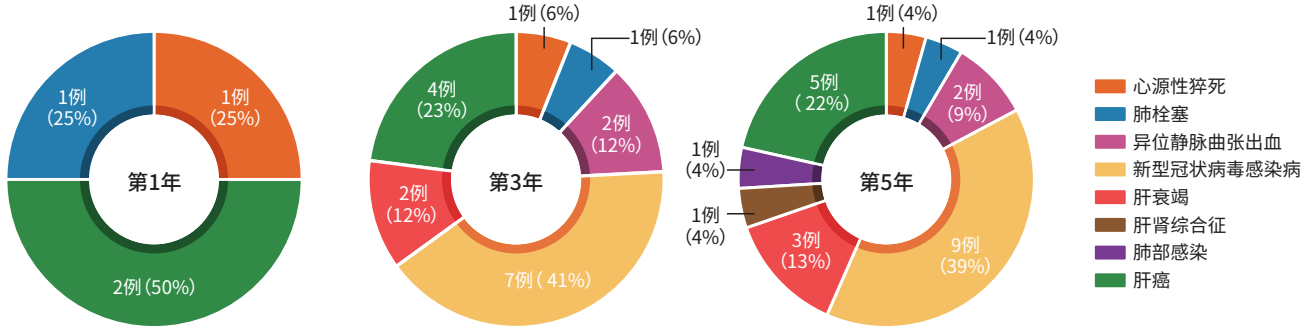


图1　5年随访患者的死亡原因分析

Figure 1　Analysis of the causes of death in patients during the 5-year follow-up period

表3 随访第5年生存与死亡患者间的一般资料比较

Table 3 Comparison of baseline between surviving and deceased patients at the 5-year follow-up

项目	生存组（n=47）	死亡组（n=23）	统计值	P值
年龄（岁）	57.280±11.978	62.700±8.715	t=1.931	0.058
Alb（g/L）	32.857±6.843	31.935±6.770	t=−0.552	0.583
HGB（g/L）	86.0（71.0～101.0）	75.2（62.2～98.0）	Z=−1.119	0.263
PLT（$\times 10^9$/L）	91.0（59.0～131.0）	86.0（63.3～135.0）	Z=−0.094	0.925
ALT（U/L）	21.4（12.3～28.9）	24.2（12.9～35.5）	Z=−0.456	0.648
AST（U/L）	26.1（17.7～35.7）	22.6（14.7～40.6）	Z=−0.719	0.472
TBil（μmol/L）	16.5（10.6～29.9）	19.8（13.6～28.6）	Z=−1.044	0.296
SCr（μmol/L）	65.2（56.4～77.8）	59.3（54.9～75.9）	Z=−1.094	0.274
PT（s）	13.6（12.4～16.0）	14.4（13.4～17.5）	Z=−1.589	0.112
INR	1.25（1.12～1.55）	1.34（1.24～1.59）	Z=−1.157	0.247
Child-Pugh评分（分）	5（4～5）	5（4～7）	Z=−1.283	0.200
性别[例（%）]			χ^2=0.356	0.551
男	23（48.94）	13（56.52）		
女	24（51.06）	10（43.48）		
肝癌[例（%）]	0（0.00）	4（17.39）	χ^2=8.669	0.003
胆汁淤积[例（%）]	14（29.79）	11（47.83）	χ^2=2.189	0.139
腹水[例（%）]	18（38.30）	12（52.17）	χ^2=7.272	0.026
肝性脑病[例（%）]	2（4.26）	3（13.04）	χ^2=3.383	0.147
术前血栓形成[例（%）]	1（2.13）	1（4.35）	χ^2=0.274	0.600

注：Alb，白蛋白；HGB，血红蛋白；PLT，血小板；ALT，丙氨酸氨基转移酶；AST，天冬氨酸氨基转移酶；TBil，总胆红素；SCr，血清肌酐；PT，凝血酶原时间；INR，国际标准化比值；Child-Pugh评分，蔡尔德-皮尤评分。

表4 随访期间生存与死亡患者发生肝病相关并发症情况的比较

Table 4 Incidence of the hepatic complications and analysis of patients between two groups by all-cause mortality

并发症	总计	生存组	死亡组	χ^2值	P值
随访1年（例）	70	66	4		
早期再出血[1)][例（%）]	8（11.43）	6（9.09）	2（50.00）	0.547	0.459
再出血[例（%）]	15（21.43）	13（19.70）	2（50.00）	0.010	0.921
腹水[例（%）]	8（11.43）	6（9.09）	2（50.00）	6.235	0.013
门静脉栓塞[例（%）]	5（7.14）	4（6.06）	1（25.00）	2.040	0.153
肝性脑病[例（%）]	3（4.26）	2（3.03）	1（25.00）	4.438	0.035
肝癌[例（%）]	4（5.71）	2（3.03）	2（50.0）	15.443	<0.001
随访3年（例）	70	53	17		
再出血[例（%）]	19（27.14）	10（18.87）	9（52.94）	7.557	0.006
腹水[例（%）]	15（21.43）	6（11.32）	9（52.84）	13.243	<0.001
门静脉栓塞[例（%）]	3（4.29）	1（1.89）	2（11.76）	3.062	0.080
肝性脑病[例（%）]	4（5.71）	2（3.77）	2（11.76）	1.526	0.217
肝癌[例（%）]	8（11.43）	4（7.55）	4（23.53）	3.248	0.072
随访5年（例）	70	47	23		
再出血[例（%）]	28（40.00）	5（10.64）	23（100.00）	51.383	<0.001
腹水[例（%）]	16（22.86）	4（8.51）	12（52.17）	21.574	<0.001
门静脉栓塞[例（%）]	7（10.00）	3（6.38）	4（17.39）	2.172	0.141
肝性脑病[例（%）]	5（7.14）	0（0.00）	5（21.74）	12.029	0.002
肝癌[例（%）]	12（17.14）	7（14.89）	5（21.74）	1.065	0.587

注：1）指治疗后3月内发生的再出血。

者5年生存时间的独立危险因素（*P*值分别为<0.001、0.002）（表5）。

2.5 肝病相关并发症的Logistic回归分析 Logistic回归分析结果显示，随访3年：术前合并腹水可减少再出血的发生（*P*=0.003），术后并发肝癌是发生再出血的独立危险因素（*P*=0.031）；PT是患者发生肝性脑病的保护性因素（*P*=0.020）。随访5年：术后腹水加重是再出血的独立危险因素（*P*=0.011）；术后腹水加重是并发腹水的独立危险因素（*P*<0.001）（表6）。

3 讨论

目前，针对伴有自发分流的1型孤立性胃静脉曲张患者再出血的二级预防，临床上多采用超声内镜引导下弹簧圈联合组织胶治疗，或球囊导管闭塞下逆行性静脉栓塞术、经颈静脉肝内门体分流术等介入治疗。已有研究表明，上述治疗方法可以有效减少患者再出血率、病死率、异位栓塞等的发生[12-13]。然而，这些方法对操作医师的技术水平和医疗机构的设备要求较高，在一定程度上限制了其临床推广。本团队前期研究发现，针对伴有自发分流的1型孤立性胃静脉曲张患者，采用金属夹辅助组织胶治疗或金属夹联合Loop圈辅助组织胶治疗进行二级预防再出血，能有效降低再出血率和病死率，无致死性异位栓塞发生，并可减少1年内的治疗次数[7-9]，同时显著降低了对操作医师技术和医疗设备的要求，具有重要的推广意义。基于此，本研究进一步扩大样本量，对采用金属夹辅助组织胶治疗或金属夹联合Loop圈辅助组织胶治疗方案的患者进行长期随访，关注其预后及相关并发症的发生情况，为此类患者治疗方案的选择提供更多临床依据。

本研究治疗方案进行二级预防再出血患者的1年、3年及5年随访结果显示，所有患者治疗后均未发生致死性异位栓塞，进一步验证了该治疗方案具有较高安全性。随访第1年的全因死亡率为5.7%，第3年为24.3%，第5年高达32.9%。进一步分析显示，第1年肝病相关死亡人数仅有2例，第3年上升至8例，第5年肝病相关死亡高达12例。随着时间延长，肝病相关病死率逐渐增加。

表5 生存时间的多因素Cox回归分析

Table 5 Survival time of Cox multivariate regression

影响因素	*β*值	*SE*	*Wald*值	*HR*（95%*CI*）	*P*值
随访1年					
术前合并肝癌（无=0，有=1）	2.681	1.002	7.159	14.601（2.049～104.098）	0.007
PT（s）	0.508	0.215	5.564	1.662（1.090～2.535）	0.018
HGB（g/L）	−0.147	0.074	3.967	0.863（0.747～0.998）	0.046
随访3年					
术前合并肝癌（无=0，有=1）	3.693	0.767	23.200	40.174（8.939～180.559）	<0.001
术前合并腹水（无=0，有=1）	1.291	0.373	11.982	3.638（1.751～7.557）	0.001
随访5年					
术前合并肝癌（无=0，有=1）	3.268	0.684	23.061	26.739（6.993～102.243）	<0.001
术前合并腹水（无=0，有=1）	0.938	0.300	9.786	2.555（1.419～4.598）	0.002

注：PT，凝血酶原时间；HGB，血红蛋白；*HR*，风险比；*CI*，置信区间。

表6 肝病相关并发症的Logistic回归分析

Table 6 Logistic regression anlysis of hepatic complications

影响因素	*β*值	*SE*	*Wald*值	*OR*（95%*CI*）	*P*值
随访3年再出血					
术前合并腹水（无=0，有=1）	−1.367	0.467	8.576	0.255（0.102～0.636）	0.003
术后并发肝癌（无=0，有=1）	2.787	1.289	4.677	16.231（1.298～202.878）	0.031
随访3年肝性脑病					
PT（s）	−0.236	0.101	5.406	0.790（0.648～0.964）	0.020
随访5年再出血					
术后腹水加重（无=0，有=1）	1.719	0.674	6.409	5.578（1.474～21.103）	0.011
随访5年腹水					
术后腹水加重（无=0，有=1）	5.165	1.278	16.339	175.046（14.306～2 141.909）	<0.001

注：PT，凝血酶原时间；*OR*，比值比；*CI*，置信区间。

Li等[14]报道北京地区的肝病患者的累积5年肝病相关并发症所致病死率约为18.52%，肝硬化失代偿期患者5年病死率约为13.33%[15]；本研究结果显示，随访第5年肝病相关并发症所致死亡例数为12例，占总人群的17.14%（12/70）。Huang等[16]报道2019年全球肝硬化年龄标准化病死率约为18%，东南亚地区可达25%。在肝病相关死亡原因中，肝癌所致死亡占比最高，达45.45%，是影响患者生存与死亡的最重要因素。Fadlallah等[17]的报道显示，肝癌是肝硬化患者最主要的死亡原因之一，占死亡原因的50%以上。本研究中，肝功能衰竭是引起肝病相关死亡的次要原因。Hernaez等[18]的报道显示，慢加急性肝衰竭患者28 d内病死率可高达30%～50%。既往研究表明，胃静脉曲张患者急性出血后未进行二级预防治疗，1～2年内再出血率高达60%，6周病死率达20%[19]。本研究中，异位静脉出血死亡2例，但无胃静脉曲张出血死亡，进一步印证本研究采用的治疗方案对改善患者预后具有重要作用。肝肾综合征是肝硬化晚期出现肾功能损伤、内源性血管活性系统和动脉循环系统明显失常的一种严重并发症，是终末期肝病的表现之一。本研究中，随访第5年肝肾综合征引起的死亡占肝病相关死亡的8.33%（1/12）。Patidar等[20]的报道显示，美国肝硬化肝肾综合征住院患者的90 d病死率高达49%。

在非肝病相关死亡原因组成中，新型冠状病毒感染导致的死亡占39.13%，显著高于其他原因。研究发现，新型冠状病毒感染后，病毒直接感染、细胞因子风暴、药物等因素可导致肝功能严重损伤，同时肝硬化患者自身存在免疫功能障碍，其死亡风险进一步增加[21-22]。Su等[23]的报道显示，肝硬化患者感染新型冠状病毒后30 d内病死率显著增加3.31倍。此外，肝硬化患者合并症较多，也增加了死亡风险。本研究心源性猝死、肺栓塞和肺部感染是引起死亡的其他重要原因。多项研究表明，肝脏的组织学变化会对心血管系统产生影响，显著增加重大心血管事件的发生风险[16,24-26]。肝硬化患者存在凝血功能障碍，深静脉血栓形成、肺栓塞、中风等风险显著增加[26]。Verma等[27]通过系统评价和荟萃分析发现，合并细菌、真菌感染的肝硬化患者预后差，病死率高达64.1%，其中以肺部真菌感染病死率最高，约为79.4%[28]。因此，非肝病相关死亡不容忽视。

本研究对1年内生存和死亡患者的肝病相关并发症进行比较发现，两组患者发生早期再出血的差异无统计学意义。随着随访时间延长，生存与死亡患者间发生再出血的差异有统计学意义，这与多数研究结果一致[29-31]。在长达5年的随访中，内镜治疗后门静脉血栓形成在生存与死亡患者间的差异无统计学意义。多项系统回顾和荟萃分析显示，门静脉血栓形成不会影响患者的长期预后[32-33]，与本研究结果一致。同时，生存与死亡患者在治疗后是否并发肝癌方面的差异也无统计学意义。既往未有研究证实胃静脉曲张的内镜下治疗能改善肝硬化患者的肝癌发生率[34]，本研究亦然。本研究5年随访中，生存患者发生腹水和肝性脑病较死亡患者明显减少，与其他研究结果相似。Gupta等[32]、Tapper等[33]的报道显示，腹水、肝性脑病是肝硬化患者首次失代偿后进一步加重失代偿风险的因素，是影响肝硬化患者5年生存率的重要因素。

本研究对影响患者生存时间的相关因素进行分析发现，在短期及长期随访中术前合并肝癌、腹水均是影响患者生存的独立危险因素，显著缩短了患者的生存时间，这与多数研究结论一致。既往研究指出，肝癌患者的5年生存率可从早期的36%降至晚期的13%，早期和晚期HCC的中位生存期分别为6～9个月与1～2个月[16]。Tapper等[33]报道的肝硬化并发腹水患者的中位生存时间为0.92年。本研究中，PT是影响患者第1年生存的独立危险因素，而HGB是保护因素，这可能与患者发生再出血相关。

在患者3～5年的随访中，对肝病相关并发症的进一步分析显示，术前合并腹水的患者再出血的发生减少，可能与术前合并腹水，降低了部分门静脉的灌注压有关，导致有效血容量不足，使门静脉高压侧支循环重新分配，故再出血减少。而术后并发肝癌及术后腹水加重是影响患者中远期再出血发生的独立危险因素。术后腹水加重提示门静脉压力升高；术后并发肝癌可恶化肝功能储备，进一步加重门静脉高压，从而使出血风险进一步增加，形成恶性循环，诱发再出血发生，这与多项研究结果一致。已有研究发现，腹水患者的中远期再出血风险显著增加（风险比=1.424），肝癌患者的再出血风险也显著增加（比值比=2.53）[16,35]。本研究发现，PT是患者发生中远期肝性脑病的保护性因素，与既往研究结果不一致，考虑本研究样本量小，存在混杂偏倚的缘故。PT是反映肝脏储备能力的重要指标，PT延长提示肝脏功能差，清除肝内有毒物质能力降低，肝性脑病发生风险增加[30]。本研究显示，术后腹水加重是患者远期发生腹水的独立危险因素。临床研究发现，现有腹水是预测未来腹水复发、顽固性腹水或其他失代偿事件的最强危险因素之一[30]，与本研究结果一致。

本研究报道了70例肝硬化伴有自发分流的1型孤立性胃静脉曲张患者行内镜二级预防再出血治疗后，其5年生存结局及肝病相关并发症的发生情况，并分析了长期预后、肝病相关并发症的独立影响因素。结果显示，术前合并肝癌和腹水严重影响患者的长期预后，缩短生存时间。PT延长影响患者的1年生存，高HGB水平增加患者的1年生存。术前合并腹水可减少再出血的发生，术后并发肝癌及术后腹水加重可明显增加再出血的发生率；术后腹水加重增加未来腹水发生的风险。然而，本研究为单中心、小样本量研究，且1型孤立性胃静脉曲张的发生率较低，导致部分结果可能存在系统误差，后续可通过多中心、大样本量的研究进一步验证和补充本研究的结论。

伦理学声明：本研究方案于2018年4月26日经首都医科大学附属北京地坛医院伦理委员会审批，批号：京地伦科字（2018）第（021）-01号。所有患者均充分知情并签署知情同意书。

利益冲突声明：本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明：艾正琳、魏红山和李坪负责课题设计；李坪、马佳丽、艾正琳和周玉玲负责研究实施；何玲玲负责随访和数据统计分析；周玉玲负责撰写文章；艾正琳负责拟定写作思路及最后定稿。

参考文献：

[1] Sarin S K, Lahoti D, Saxena S P, et al. Prevalence, classification and natural history of gastric varices: A long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients[J]. Hepatology, 1992, 16(6): 1343-1349. DOI: 10.1002/hep.1840160607.

[2] Garcia-Tsao G, Abraldes J G, Berzigotti 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. DOI: 10.1002/hep.28906.

[3] Lee E W, Shahrouki P, Alanis L, et al. Management options for gastric variceal hemorrhage[J]. JAMA Surg, 2019, 154(6): 540. DOI: 10.1001/jamasurg.2019.0407.

[4] 中华医学会肝病学分会, 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, 2023, 62(1): 7-22. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20220824-00436.
Chinese Society of Hepatology, Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Society of Digestive Endoscopology of Chinese Medical Association. Guidelines on the management of esophagogastric variceal bleeding in cirrhotic portal hypertension[J]. Chin J Intern Med, 2023, 62(1): 7-22. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20220824-00436.

[5] de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, et al. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension[J]. J Hepatol, 2022, 76(4): 959-974. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.12.022.

[6] Gralnek I M, Camus Duboc M, Garcia-Pagan J C, et al. Endoscopic diagnosis and management of esophagogastric variceal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline[J]. Endoscopy, 2022, 54(11): 1094-1120. DOI: 10.1055/a-1939-4887.

[7] 马佳丽, 艾正琳, 胡居龙, 等. 金属夹辅助内镜超声引导组织胶注射治疗合并胃肾分流的肝硬化胃静脉曲张患者的效果初探[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(4): 734-738. DOI: 10.12449/JCH240415.
Ma Jiali, Ai Zhenglin, Hu Julong, et al. The preliminary therapeutic effect of endoscopic ultrasound-guided tissue adhesive injection with the assistance of metal clips in treatment of cirrhotic patients with gastric varices and gastric-renal shunt[J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(4): 734-738. DOI: 10.12449/JCH240415.

[8] 艾正琳, 闵敏, 胡居龙, 等. 三种内镜下改良组织胶方案治疗孤立性胃静脉曲张的疗效评价[J]. 四川大学学报(医学版), 2022, 53(3): 386-390. DOI: 10.12182/20220560102.
Ai Zhenglin, Min Min, Hu Julong, et al. Efficacy evaluation of three endoscopic therapies of isolated gastric varices with modified tissue adhesive[J]. J Sichuan Univ Med Sci, 2022, 53(3): 386-390. DOI: 10.12182/20220560102.

[9] Ai Z L, Li P. Loop combined endoscopic clip and cyanoacrylate injection to treat severe gastric varices with spleno-renal shunt[J]. VideoGIE, 2020, 5(12): 652-654. DOI: 10.1016/j.vgie.2020.07.020.

[10] 中华医学会肝病学分会. 肝硬化腹水诊疗指南(2023年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2023, 31(8): 813-826. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20230719-00011.
Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis (2023 version)[J]. Chin J Hepatol, 2023, 31(8): 813-826. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20230719-00011.

[11] 中华医学会肝病学分会. 肝硬化肝性脑病诊疗指南(2024年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2024, 32(9): 799-812. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20240630-00309.
Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Chinese guidelines on the management of hepatic encephalopathy in cirrhosis (2024)[J]. Chin J Hepatol, 2024, 32(9): 799-812. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20240630-00309.

[12] Xia Y F, Tie J, Wang G C, et al. Small transjugular intrahepatic portosystemic shunt plus variceal embolization for gastric varices: A multicenter cohort study[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2025, 23(6): 965-977.e20. DOI: 10.1016/j.cgh.2024.04.037.

[13] Zhu J Y, Xia Y F, Wang G C, et al. TIPS versus endoscopic cyanoacrylate injection for the treatment of gastric fundal variceal rebleeding: A propensity score-matched retrospective cohort study[J]. Surg Endosc, 2025, 39(6): 3662-3670. DOI: 10.1007/s00464-025-11761-x.

[14] Li M, Wei Z H, Su J T, et al. Changing spectrum and mortality disparities of etiology of liver cirrhosis in Beijing, China[J]. J Med Virol, 2024, 96(1): e29405. DOI: 10.1002/jmv.29405.

[15] 郑文敏, 田元元. 1990—2019年中国肝硬化发病和死亡年龄-时期-队列分析及预测[J]. 疾病监测, 2024, 39(11): 1489-1494. DOI: 10.3784/jbjc.202401290061.
Zheng Wenmin, Tian Yuanyuan. Age-period-cohort analysis and prediction of incidence and mortality of cirrhosis in China, 1990-2019[J]. Dis Surveillance, 2024, 39(11): 1489-1494. DOI: 10.3784/jbjc.202401290061.

[16] Huang D Q, Terrault N A, Tacke F, et al. Global epidemiology of cirrhosis: Aetiology, trends and predictions[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2023, 20(6): 388-398. DOI: 10.1038/s41575-023-00759-2.

[17] Fadlallah H, El Masri D, Bahmad H F, et al. Update on the complications and management of liver cirrhosis[J]. Med Sci, 2025, 13(1): 13. DOI: 10.3390/medsci13010013.

[18] Hernaez R, Liu Y, Kramer J R, et al. Model for end-stage liver disease-sodium underestimates 90-day mortality risk in patients with acute-on-chronic liver failure[J]. J Hepatol, 2020, 73(6): 1425-1433. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.06.005.

[19] Ginès P, Krag A, Abraldes J G, et al. Liver cirrhosis[J]. Lancet, 2021, 398(10308): 1359-1376. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01374-X.

[20] Patidar K R, Belcher J M, Regner K R, et al. Incidence and outcomes of acute kidney injury including hepatorenal syndrome in hospitalized patients with cirrhosis in the US[J]. J Hepatol, 2023, 79(6): 1408-1417. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.07.010.

[21] Liu N, Wu S, Guo J. Spillover health losses of COVID-19 in China: Evidence from non-COVID-19-related mortality[J]. Public Heal, 2024, 235: 8-14. DOI: 10.1016/j.puhe.2024.06.026.

[22] Gupta T, Sharma H. COVID-19 and the liver: Are footprints still there? [J]. World J Gastroenterol, 2023, 29(4): 656-669. DOI: 10.3748/wjg.v29.i4.656.

[23] Su F. COVID-19 and cirrhosis: A combination we must strive to prevent[J]. Gastroenterology, 2021, 161(5): 1371-1373. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.08.037.

[24] Rodrigues S G, Mendoza Y P, Bosch J. Beta-blockers in cirrhosis: Evidence-based indications and limitations[J]. JHEP Rep, 2020, 2(1): 100063. DOI: 10.1016/j.jhepr.2019.12.001.

[25] Møller S, Wiese S, Barløse M, et al. How non-alcoholic fatty liver disease and cirrhosis affect the heart[J]. Hepatol Int, 2023, 17(6): 1333-1349. DOI: 10.1007/s12072-023-10590-1.

[26] Xian J C, Tang Y Z, Shao H, et al. Effect of portal vein thrombosis on the prognosis of patients with cirrhosis without a liver transplant: A systematic review and meta-analysis[J]. Medicine, 2021, 100(16): e25439. DOI: 10.1097/MD.0000000000025439.

[27] Verma N, Singh S, Roy A, et al. Cirrhosis and fungal infections-a cocktail for catastrophe: A systematic review and meta-analysis with machine learning[J]. Mycoses, 2022, 65(9): 844-858. DOI: 10.1111/myc.13482.

[28] Verma N, Singh S, Syal A, et al. Invasive aspergillosis is a critical determinant of mortality in cirrhosis: A systematic review with meta-analysis[J]. Med Mycol, 2021, 59(11): 1092-1100. DOI: 10.1093/mmy/myab044.

[29] Ardevol A, Alvarado-Tapias E, Garcia-Guix M, et al. Early rebleeding increases mortality of variecal bleeders on secondary prophylaxis with β-blockers and ligation[J]. Dig Liver Dis, 2020, 52(9): 1017-1025. DOI: 10.1016/j.dld.2020.06.005.

[30] O'Shea R S, Davitkov P, Ko C W, et al. AGA clinical practice guideline on the management of coagulation disorders in patients with cirrhosis[J]. Gastroenterology, 2021, 161(5): 1615-1627. e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.08.015.

[31] Guerrero A, del Campo L, Piscaglia F, et al. Anticoagulation improves survival in patients with cirrhosis and portal vein thrombosis: The IMPORTAL competing-risk meta-analysis[J]. J Hepatol, 2023, 79(1): 69-78. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.02.023.

[32] Gupta A, Rana R, Agarwal S, et al. Assessing the risk of further decompensation and survival in patients with cirrhosis with variceal bleeding as their first decompensation event[J]. Am J Gastroenterol, 2023, 118(5): 833-839. DOI: 10.14309/ajg.0000000000002018.

[33] Tapper E B, Parikh N D. Diagnosis and management of cirrhosis and its complications: A review[J]. JAMA, 2023, 329(18): 1589-1602. DOI: 10.1001/jama.2023.5997.

[34] 中华医学会外科学分会脾及门静脉高压外科学组. 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(2025版)[J]. 中华消化外科杂志, 2025, 24(3): 271-280. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20241228-00590.
Chinese Society of Spleen and Portal Hypertension Surgery, Chinese Society of Surgery, Chinese Medical Association. Expert consensus on the diagnosis and treatment of esophageal and gastric variceal rupture bleeding in cirrhotic portal hypertension (2025 edition) [J]. Chin J Dig Surg, 2025, 24(3): 271-280. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20241228-00590.

[35] Yokoyama S, Honda T, Ishizu Y, et al. Predicting early rebleeding and mortality after endoscopic hemostasis of esophagogastric varices: Diagnostic performance of aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index and model for end-stage liver disease-Na score [J]. J Hepato Biliary Pancreat Sci, 2024, 31(11): 830-839. DOI: 10.1002/jhbp.12057.

收稿日期：2025-11-17；**录用日期：**2026-04-13

本文编辑：林姣

引证本文：周玉玲, 何玲玲, 马佳丽, 等. 肝硬化伴分流的1型孤立性胃静脉曲张出血患者行内镜二级预防治疗的长期预后分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2026, 42(7): 1614-1622.
Zhou Yuling, He Lingling, Ma Jiali, et al. Long-term prognosis of liver cirrhosis patients with spontaneous portosystemic shunt undergoing secondary endoscopic preventive therapy for type 1 isolated gastric variceal bleeding[J]. J Clin Hepatol, 2026, 42(7): 1614-1622.