·肝纤维化及肝硬化·

DOI：10.12449/JCH250515

单用卡维地洛与联合内镜下静脉曲张套扎术对肝硬化食管胃静脉曲张破裂出血二级预防的效果比较

刘晓晨，夏翊夫，张春清

山东大学附属省立医院消化内科，济南 250021

通信作者：张春清，zhangchunqing_sdu@163.com（ORCID：0000-0001-8711-1579）

摘要：目的 旨在通过对比单用卡维地洛与卡维地洛联合内镜下静脉曲张套扎术（endoscopic variceal ligation，EVL）预防食管胃静脉再出血的治疗效果，为临床治疗提供策略。**方法** 回顾性选取2010年10月—2023年6月于山东大学附属省立医院治疗，单用卡维地洛或卡维地洛联合EVL预防食管胃静脉曲张再出血的178例患者，分为单用卡维地洛组（n=47）和联合治疗组（n=131）；收集两组患者再出血及死亡情况。符合正态分布的计量资料两组间比较采用成组t检验，非正态分布的计量资料两组间比较采用Mann-Whitney U检验。计数资料两组间比较采用χ^2检验。Cox比例风险模型用于单变量和多变量分析。采用Kaplan-Meier方法估计再出血和死亡的累积发生率。通过倾向性评分匹配（PSM）对卡维地洛组和联合治疗组进行匹配，使得两组患者基线相似，减小选择偏差并增强因果推断的可信度。**结果** 联合治疗组再出血率显著低于卡维地洛组（10年累积发生率：29.8% vs 36.2%，HR=0.505，95%CI：0.292～0.847，P=0.015），但两组在肝脏相关死亡率方面差异无统计学意义（10年累积发生率：21.3% vs 21.4%，HR=0.799，95%CI：0.406～1.578，P=0.518），PSM分析结果进一步验证了上述结论的稳定性。Cox回归分析显示，肌酐是影响再出血（HR=1.004，95%CI：1.001～1.008，P=0.011）和肝脏相关死亡率（HR=1.004，95%CI：1.001～1.007，P=0.019）的独立危险因素。**结论** 卡维地洛联用EVL预防食管胃静脉曲张出血效果优于卡维地洛单用。

关键词： 肝硬化；食管和胃静脉曲张；套扎疗法；卡维地洛；二级预防

基金项目： 国家自然科学基金（81970533）；山东省自然科学基金（ZR2022ZD21）

Effectiveness of carvedilol alone versus carvedilol combined with endoscopic variceal ligation in secondary prevention of gastroesophageal variceal bleeding in patients with liver cirrhosis

LIU Xiaochen，XIA Yifu，ZHANG Chunqing

Department of Gastroenterology，Provincial Hospital Affiliated to Shandong University，Jinan 250021，China

Corresponding author：ZHANG Chunqing，zhangchunqing_sdu@163.com（ORCID：0000-0001-8711-1579）

Abstract：Objective To compare the therapeutic effects of carvedilol alone and carvedilol combined with endoscopic variceal ligation（EVL）in the prevention of re-bleeding from gastroesophageal varices，and to provide strategies for clinical treatment. **Methods** We retrospectively included 178 patients who had received carvedilol alone or carvedilol plus EVL to prevent gastroesophageal variceal re-hemorrhage from October 2010 to June 2023. They were divided into carvedilol alone group（47 cases）and carvedilol+EVL group（131 cases）. Between-group comparisons were conducted using the paired t test for normally distributed continuous data，the Mann-Whitney U test for non-normally distributed continuous data，and the chi-square test for categorical data. A Cox proportional hazards model was employed for univariable and multi-variable analyses. The cumulative incidence rates of re-bleeding and mortality were estimated using the Kaplan-Meier method. The baseline characteristics of the two groups were matched through propensity score matching（PSM）to reduce selection bias and enhance the credibility of causal inference. **Results** The re-bleeding rate of the carvedilol+EVL group was significantly lower than that of the carvedilol alone group（10-year

cumulative incidence: 29.8% vs 36.2%, hazard ratio [*HR*]=0.505, 95% confidence interval [*CI*]: 0.292—0.847, *P*=0.015). There was no significant difference in liver-related mortality (10-year cumulative incidence: 21.3% vs 21.4%, *HR*=0.799, 95%*CI*: 0.406—1.578, *P*=0.518). The results were stable with PSM analysis. The Cox regression analysis revealed that creatinine was an independent risk factor affecting re-bleeding (*HR*=1.004, 95%*CI*: 1.001—1.008, *P*=0.011) and liver-related mortality (*HR*=1.004, 95%*CI*: 1.001—1.007, *P*=0.019). **Conclusion** Carvedilol combined with EVL is better than carvedilol alone in the prevention of gastroesophageal variceal re-bleeding.

Key words: Liver Cirrhosis; Esophageal and Gastric Varices; Cuff Ligating Therapy; Carvedilol; Secondary Prevention

Research funding: National Natural Science Foundation of China (81970533); Natural Science Foundation of Shandong Province (ZR2022ZD21)

非选择性β受体阻滞剂(nonselective beta blocker, NSBB)一直是预防食管胃静脉曲张再出血的一线疗法，卡维地洛作为新一代β受体阻滞剂，在降低肝静脉压力梯度(hepatic venous pressure gradient, HVPG)、减少再出血方面效果显著。与包括普萘洛尔或纳多洛尔在内的其他NSBB相比，卡维地洛具有更强的降低HVPG的作用。卡维地洛对普萘洛尔"无应答者"也有临床疗效[1]，且临床耐受性更好，作为食管胃静脉曲张出血的一级预防药物，还可改善长期生存率。根据Baveno Ⅶ临床指南，预防复发性静脉曲张出血的一线治疗是传统的NSBB或卡维地洛和内镜下静脉曲张套扎术(endoscopic variceal ligation, EVL)的联合治疗[2]。但对于不能获得或耐受联合治疗的患者，这些治疗中的任何单一方案都可以用作二级出血预防措施。单一方案的应用能否取得联合治疗相近的临床效果，值得进一步研究。本研究旨在评估卡维地洛联合EVL与卡维地洛单用对肝硬化食管胃静脉曲张再出血的预防效果。

1 资料与方法

1.1 *研究对象* 纳入2010年10月—2023年6月在本院消化内科住院治疗的单用卡维地洛或卡维地洛联合EVL二级预防食管胃静脉曲张出血的患者，平均随访4.3(1.9～7.2)年。所有患者都接受了针对肝硬化的病因治疗，包括持续抗病毒治疗、戒酒或服用熊去氧胆酸等。

纳入标准：(1)根据临床体征、影像学或肝活检诊断为肝硬化；(2)18～80岁；(3)单用卡维地洛或卡维地洛联合EVL用于食管胃静脉曲张出血的二级预防；(4)随访时卡维地洛服用量稳定。排除标准：(1)既往没有静脉曲张出血；(2)未规律服用卡维地洛治疗；(3)基线脉率<50次/min或收缩压<90 mmHg；(4)严重外周血管疾病；(5)门静脉血栓超过管腔的50%；(6)既往接受过经颈静脉肝内门体分流术或门-腔分流术治疗；(7)肝细胞癌或其他晚期肿瘤。

1.2 *研究方法* 所有患者均给予卡维地洛12.5 mg/d。联合组给予卡维地洛联合EVL治疗。EVL采用美国Willson-Cook公司生产的六连发套扎器，术前行内镜检查了解食管静脉曲张情况，确定结扎部位，而后进镜治疗。在内镜前端安装套扎器后，再次将内镜插入食管，从贲门口齿状线位置开始操作，在5 cm范围内行环状结扎。套扎结束后，观察有无套扎环脱落及活动性出血情况，判断无出血及套扎环位置良好后退镜至食管[3]。

本研究的主要终点是全因再出血，次要终点是肝脏相关死亡的发生。全因再出血的定义符合Baveno Ⅶ共识中的建议。入组患者定期门诊或住院随访(至少每6个月1次)进行评估，收集查体、肝功能、血常规以及腹部超声检查的数据。随访时间定义为从入院日期到死亡、肝移植、最后一次就诊或研究结束的时间。

1.3 *统计学方法* 采用SPSS 25.0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，两组间比较采用成组t检验。非正态分布的计量资料以$M(P_{25}\sim P_{75})$表示，两组间比较采用Mann-Whitney U检验。计数资料两组间比较采用χ^2检验。Cox比例风险模型用于单变量和多变量分析。采用Kaplan-Meier方法估计再出血和死亡的累积发生率。$P<0.05$为差异有统计学意义。通过倾向性评分匹配(PSM)对卡维地洛组和联合EVL治疗组进行匹配，使得两组患者基线相似，减小选择偏差并增强因果推断的可信度。

2 结果

2.1 *一般资料* 共纳入178例患者，分为卡维地洛组(n=47)和联合治疗组(n=131)，平均(53.10±13.28)岁，男114例(64.0%)，两组患者肝功能比较，差异无统计学意义(P=0.259)(表1)。全体患者的食管胃静脉曲张出血类型分

别为食管静脉曲张出血26例、GOV1型56例、GOV2型83例、GOV3型8例、IGV1型1例、未知4例。卡维地洛组分别为食管静脉曲张出血11例、GOV1型15例、GOV2型15例、GOV3型1例、IGV1型1例、未知4例。联合治疗组分别为食管静脉曲张出血15例、GOV1型41例、GOV2型68例、GOV3型7例（图1）。

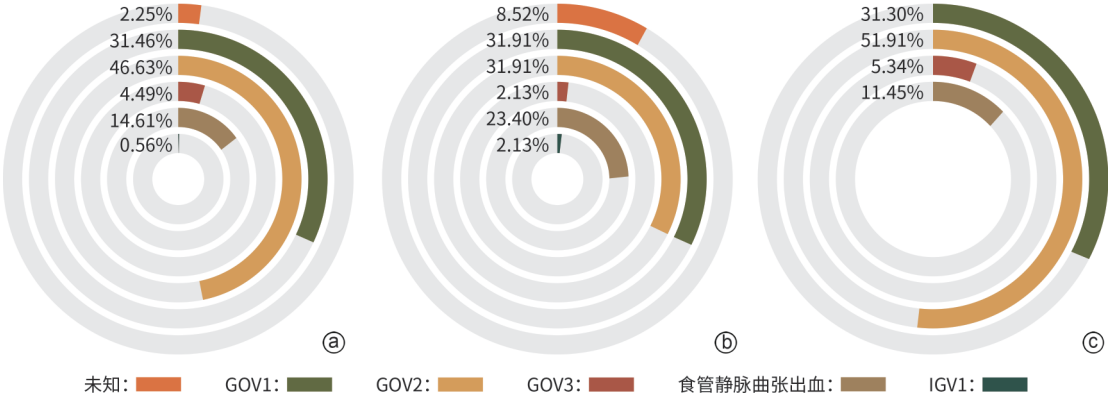
卡维地洛组有29例没有接受过EVL治疗，18例各接受过1次EVL治疗（原因为使用卡维地洛治疗后病情恶化或再次出血），平均每例接受0.38次EVL治疗；联合治疗组有87例各接受过1次EVL治疗，35例各接受过2次

表1　两组患者的基线数据比较

Table 1　Demographic and baseline data for all patients

项目	卡维地洛组（n=47）	联合治疗组（n=131）	统计值	P值
年龄（岁）	51.06±12.71	53.76±13.51	t=−1.193	0.986
男/女（例）	32/15	82/49	χ^2=0.453	0.501
脾栓塞或脾切除（无/有，例）	37/10	118/13	χ^2=3.962	0.047
腹水（无/有，例）	30/17	65/66	χ^2=2.807	0.094
肝性脑病（无/有，例）	47/0	129/2	χ^2=0.726	0.394
肝硬化病因			χ^2=6.646	0.248
乙型肝炎[例（%）]	24（51.1）	76（58.0）		
丙型肝炎[例（%）]	3（6.4）	7（5.3）		
酒精性肝病[例（%）]	9（19.1）	27（20.6）		
胆汁淤积性肝病[例（%）]	1（2.1）	5（3.8）		
自身免疫性肝病[例（%）]	1（2.1）	7（5.3）		
隐源性肝病[例（%）]	9（19.1）	9（6.9）		
AST（U/L）	38（25～53）	31（23～41）	Z=−2.712	0.007
ALT（U/L）	27（17～37）	22（16～31）	Z=−1.272	0.203
Alb（g/L）	35.3±5.1	33.9±5.8	t=1.456	0.510
TBil（μmol/L）	19.50（14.60～33.80）	20.03（14.30～26.00）	Z=−0.921	0.357
Cr（μmol/L）	61.00（53.60～72.40）	62. 50（52.80～73.22）	Z=−0.290	0.772
PT（s）	14.05（13.30～14.90）	14.30（13.20～15.50）	Z=−1.010	0.312
Hb（g/L）	102（80～111）	84（69～97）	Z=−3.769	<0.001
PLT（×10^9/L）	80.5（69.0～144.0）	75.5（49.0～109.0）	Z=−1.511	0.131
Child-Pugh评分（分）	6（5～7）	6（6～7）	Z=−1.900	0.058
Child-Pugh A/B/C级（例）	31/16/0	72/55/4	χ^2=2.705	0.259
HVPG（mmHg）	14.13±4.86	14.59±4.30	t=−0.611	0.408

注：AST，谷草转氨酶；ALT，谷丙转氨酶；Alb，白蛋白；TBil，总胆红素；Cr，肌酐；PT，凝血酶原时间；Hb，血红蛋白；PLT，血小板计数。



注：a，全部患者；b，卡维地洛组；c，联合治疗组。GOV，食管胃静脉曲张；IGV，孤立型胃静脉曲张。

图1　不同组别患者食管胃静脉曲张出血的类型和比例

Figure 1　Types and proportions of gastric variceal bleeding in different groups of patients

EVL治疗，8例各接受过3次EVL治疗，1例接受过7次EVL治疗，平均每例接受1.44次EVL；全体患者平均接受EVL次数为1.16。

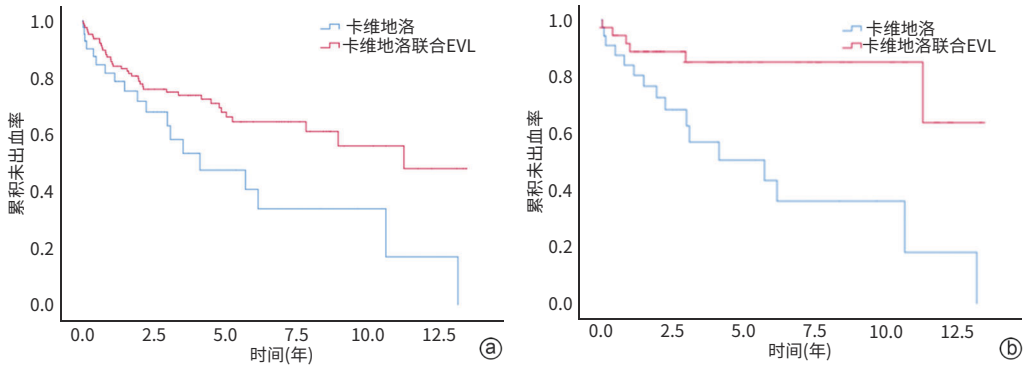
2.2 卡维地洛单用及联用EVL对再出血疗效的影响 共59例（33.1%）患者出现再出血，其中卡维地洛组19例（10.7%），联合治疗组40例（22.5%）。联合治疗组10年总体再出血率显著低于卡维地洛组（29.8% vs 36.2%，*HR*=0.505，95%*CI*：0.292～0.847，*P*=0.015）（图2a）。PSM调整了两组间不平衡的风险因素（包括脾切除或栓塞史、AST、Hb）后，匹配患者76例（卡维地洛组和联合治疗组各38例），两组患者的风险因素较为均衡。调整后，两组生存曲线显示卡维地洛组和联合治疗组之间仍存在显著差异（*HR*=0.240，95%*CI*：0.093～0.621，*P*=0.003）（图2b）。

单因素及多因素分析结果表明，Cr是影响患者再出血的独立危险因素（*HR*=1.004，95%*CI*：1.001～1.008，*P*=0.011），Cr水平越高，再出血风险越大（表2）。

2.3 卡维地洛单用及联用EVL对患者肝脏相关死亡率的影响 随访期间共有41例（23.0%）患者因肝脏相关原因死亡，其中卡维地洛组12例（6.7%），联合治疗组29例（16.3%）。此外，还有1例（0.6%）患者死于直肠癌，另有3例（1.7%）死因不明。卡维地洛组与联合治疗组相比，10年肝脏相关死亡率差异无统计学意义（21.3% vs 21.4%，*HR*=0.799，95%*CI*：0.406～1.578，*P*=0.518）（图3a）。PSM调整了两组间不平衡的风险因素（包括脾切除或栓塞史、AST、Hb）后，匹配患者76例（卡维地洛组和联合治疗组各38例），两组患者的风险因素较为均衡。调整后，卡维地洛组和联合治疗组之间差异仍无统计学意义（*HR*=0.681，95%*CI*：0.285～1.623，*P*=0.386）（图3b）。

在不同肝功能评分的患者中，PSM调整前后，联合治疗组与卡维地洛组患者肝病相关死亡率差异均无统计学意义（Child-Pugh A级，调整前：*HR*=0.916，95%*CI*：0.322～2.608，*P*=0.870；调整后：*HR*=0.864，95%*CI*：0.245～3.048，*P*=0.820。Child-Pugh B级，调整前：*HR*=0.694，95%*CI*：0.283～1.702，*P*=0.425；调整后：*HR*=4.864，95%*CI*：0.561～42.187，*P*=0.151）（图4）。

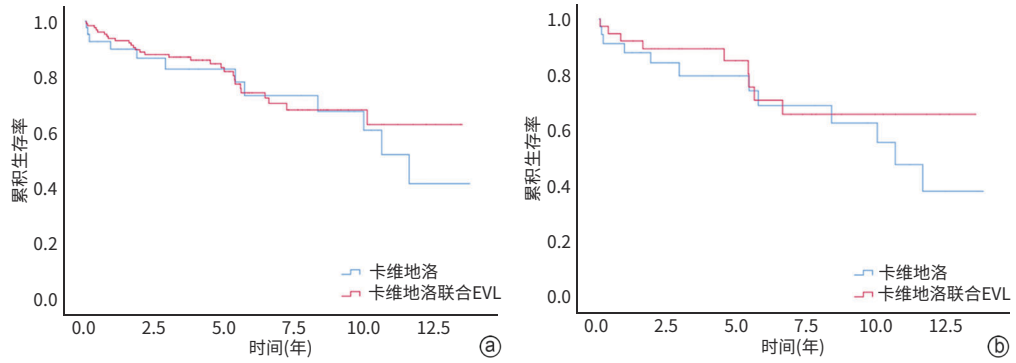
单因素及多因素分析表明，Cr是肝脏相关死亡的独立危险因素（*HR*=1.004，95%*CI*：1.001～1.007，*P*=0.019），即Cr越高，患者肝脏相关死亡率越高（表3）。



注：a，PSM处理前；b，PSM处理后。

图2 两组患者再出血情况的生存分析

Figure 2 Survival analysis curve of rebleeding in the two groups of patients



注：a，PSM处理前；b，PSM处理后。

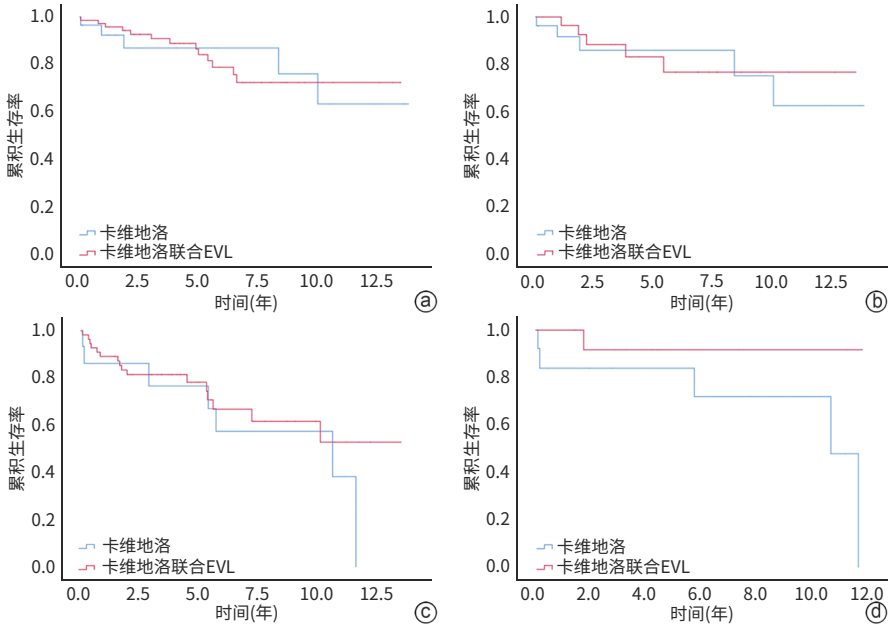
图3 两组患者肝脏相关死亡的生存分析

Figure 3 Survival analysis curve of liver related death in the two groups of patients

表2　两组患者再出血的单因素分析

Table 2　Univariate analysis of liver cirrhosis rebleeding

项目	β值	HR	95%CI	P值
年龄	0.016	1.016	0.996～1.037	0.107
HVPG	−0.008	0.992	0.933～1.055	0.805
AST	0.003	1.003	0.955～1.012	0.466
ALT	−0.002	0.998	0.987～1.008	0.679
Alb	−0.003	0.968	0.926～1.012	0.151
TBil	−0.007	0.993	0.973～1.014	0.533
Cr	0.004	1.004	1.001～1.007	0.019
PT	0.084	0.919	0.796～1.062	0.254
Hb	−0.007	0.993	0.983～1.004	0.204
PLT	0.000	1.000	0.996～1.004	0.872
治疗方式				
卡维地洛 vs 联合治疗	0.683	0.505	0.292～0.874	0.015
性别				
男 vs 女	0.371	1.450	0.857～2.451	0.166
病因				
乙型肝炎 vs 丙型肝炎	−1.016	0.362	0.162～0.810	0.013
乙型肝炎 vs 酒精	−1.245	0.288	0.074～1.119	0.072
乙型肝炎 vs 胆汁淤积性肝病	−0.542	0.582	0.239～1.415	0.232
乙型肝炎 vs 自身免疫性肝病	1.237	3.445	1.114～10.656	0.032
乙型肝炎 vs 隐源性肝病	−1.417	0.242	0.030～1.939	0.182
Child-Pugh分级				
A级 vs B级	0.233	1.262	0.756～2.106	0.373
A级 vs C级	−11.957			0.970
脾切除或脾栓塞				
无 vs 有	−0.266	0.767	0.346～1.698	0.513
肝性脑病				
无 vs 有	0.004	1.004	0.136～7.414	0.997
腹水				
无 vs 有	0.209	1.232	0.737～2.061	0.427



注：a，Child-Pugh A级患者PSM处理前；b，Child-Pugh A级患者PSM处理后；c，Child-Pugh B级患者PSM处理前；d，Child-Pugh B级患者PSM处理后。

图4　不同肝功能分级患者肝脏相关死亡的生存分析

Figure 4　Survival curve of liver related death in patients with different liver function grades

表3　两组患者肝脏相关死亡的单因素分析

Table 3　Univariate analysis of liver related death

项目	β值	*HR*	95%*CI*	*P*值
年龄	0.024	1.025	1.000 ~ 1.050	0.054
HVPG	0.062	1.064	0.991 ~ 1.141	0.087
AST	0.009	1.009	1.001 ~ 1.017	0.023
ALT	0.003	1.003	0.994 ~ 1.012	0.549
Alb	−0.030	0.971	0.920 ~ 1.025	0.281
TBil	0.015	1.016	1.002 ~ 1.029	0.024
Cr	0.005	1.005	1.001 ~ 1.008	0.004
PT	−0.056	0.945	0.789 ~ 1.133	0.541
Hb	0.001	1.001	0.989 ~ 1.014	0.862
PLT	0.000	1.000	0.995 ~ 1.005	0.985
治疗方式				
卡维地洛 vs 联合治疗	−0.224	0.799	0.405 ~ 1.578	0.518
性别				
男 vs 女	0.130	1.138	0.601 ~ 2.157	0.691
病因				
乙型肝炎 vs 丙型肝炎	0.366	1.442	0.429 ~ 4.854	0.554
乙型肝炎 vs 酒精	0.555	1.742	0.871 ~ 3.483	0.116
乙型肝炎 vs 胆汁淤积性肝病	0.546	1.726	0.227 ~ 13.661	0.598
乙型肝炎 vs 自身免疫性肝病	−11.911			0.978
乙型肝炎 vs 隐源性肝病	0.163	1.177	0.348 ~ 3.984	0.793
Child-Pugh分级				
A级 vs B级	0.609	1.839	0.991 ~ 3.408	0.053
A级 vs C级	−11.797			0.980
脾切除或脾栓塞				
无 vs 有	−0.010	0.990	0.413 ~ 2.371	0.982
腹水				
无 vs 有	0.257	1.293	0.696 ~ 2.402	0.415
肝性脑病				
无 vs 有	−3.043	0.048	0.000 ~ 1 186.160	0.556

3　讨论

作为第三代NSBB，卡维地洛在治疗肝硬化食管胃静脉曲张中的应用已得到广泛认可。其通过α1受体阻断作用和非选择性的β受体阻断作用引起两种毛细血管的扩张，降低肝内血管阻力和降低门静脉压力[1,4]。与传统NSBB相比，具有更好的降低HVPG及预防肝硬化合并食管胃静脉曲张破裂出血的临床效果[5-6]。

EVL作为一种内镜治疗技术，减少了对药物反应的依赖性，通过直接对曲张静脉进行套扎，达到即刻止血和预防再出血的目的，且安全性高[7]。在本研究中，联用EVL后，患者的再出血率较卡维地洛单用组显著降低。提示EVL联合NSBB仍应作为二级预防的优先选择，进一步证实联合治疗的临床优势。然而，进一步研究显示联合治疗预防再出血的优势并不能转化为生存效益，两组的10年生存率无显著差异（*P*=0.518）。

患者的基础疾病状态是影响治疗效果的关键因素之一[8-10]。肝硬化患者的肝功能受损程度、并发症的存在与否，体检、生化和血液学指标，以及食管胃静脉曲张的严重程度，都会直接影响药物的治疗效果。本研究发现Cr是肝脏相关死亡率的独立危险因素，Cr可反映肝肾功能，肝肾功能严重受损的患者可能对药物的代谢和排泄能力下降，从而影响药物的疗效和安全性[11-14]。

本研究存在以下局限性：首先，在研究方法上，尽管回顾性研究设计能够较好地控制偏倚，但其固有的回顾性特征可能导致信息偏差。其次，由于严格的纳入标准以及基线数据的不均匀性，研究需进行PSM，这进一步减少了样本量，可能影响结果的稳定性和外推性。此

外，作为一项回顾性研究，无法对患者的药物治疗依从性进行有效监测，而依从性是评估治疗效果和分析结果的重要依据。

未来研究可进一步扩大样本量，以增强结果的稳定性和可靠性，从而为卡维地洛联合EVL在肝硬化合并食管胃静脉曲张破裂出血二级预防中的应用提供更充分的循证医学依据。此外，可以开展多中心、前瞻性研究，以更全面地评估该联合治疗方案的长期疗效和安全性，为临床实践提供更可靠的指导。

伦理学声明：本研究于2019年12月21日经由山东大学附属省立医院生物医学研究伦理委员会批准，批号SWYX：NO.2019-206。本研究报告符合STROBE指南。

利益冲突声明：本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明：刘晓晨、张春清、夏翊夫参与研究的思路设计，收集数据，撰写文章；张春清参与修改文章，并最后定稿。

参考文献：

[1] VILLANUEVA C, ALBILLOS A, GENESCÀ J, et al. β blockers to prevent decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension (PREDESCI): A randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial[J]. Lancet, 2019, 393(10181): 1597-1608. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31875-0.

[2] 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.

[3] WANG SN, WANG GC, ZHANG MY, et al. Prevention for rebleeding of esophageal varices under the guidance of hepatic venous pressure gradient[J/OL]. Chin J Dig Med Imageology Electron Ed, 2019, 9(6): 256-262. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-2015.2019.06.005.
王思宁, 王广川, 张明艳, 等. 肝静脉压力梯度指导下食管静脉曲张再出血预防方法选择[J/OL]. 中华消化病与影像杂志(电子版), 2019, 9(6): 256-262. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-2015.2019.06.005.

[4] REIBERGER T, ULBRICH G, FERLITSCH A, et al. Carvedilol for primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients with haemodynamic non-response to propranolol[J]. Gut, 2013, 62(11): 1634-1641. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304038.

[5] ALBILLOS A, KRAG A. Beta-blockers in the era of precision medicine in patients with cirrhosis[J]. J Hepatol, 2023, 78(4): 866-872. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.12.005.

[6] KIM SG, KIM TY, SOHN JH, et al. A randomized, multi-center, open-label study to evaluate the efficacy of carvedilol vs. propranolol to reduce portal pressure in patients with liver cirrhosis[J]. Am J Gastroenterol, 2016, 111(11): 1582-1590. DOI: 10.1038/ajg.2016.327.

[7] BAO H, SUO RN. Progress in endoscopic treatment of acute esophageal variceal hemorrhage[J]. Int J Dig Dis, 2024, 44(2): 71-74. DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2024.02.001.
包涵, 索日娜. 急性食管静脉曲张破裂出血的内镜下治疗进展[J]. 国际消化病杂志, 2024, 44(2): 71-74. DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2024.02.001.

[8] CORTI MC, GAZIANO M, HENNEKENS CH. Iron status and risk of cardiovascular disease[J]. Ann Epidemiol, 1997, 7(1): 62-68. DOI: 10.1016/s1047-2797(96)00112-3.

[9] MORALES CASTRO D, DRESSER L, GRANTON J, et al. Pharmacokinetic alterations associated with critical illness[J]. Clin Pharmacokinet, 2023, 62(2): 209-220. DOI: 10.1007/s40262-023-01213-x.

[10] PHILIPS BJ, LANE KT, DIXON J, et al. The effects of acute renal failure on drug metabolism[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2014, 10(1): 11-23. DOI: 10.1517/17425255.2013.835802.

[11] ALMUKHTAR S. Transforming growth factor-β1 gene polymorphism rs1800471 and end-stage renal disease[J]. Br J Biomed Sci, 2021, 78(4): 233-235. DOI: 10.1080/09674845.2021.1908689.

[12] LI L, WAN QS, YANG SK, et al. Impact of vitamin D receptor gene polymorphism on chronic renal failure susceptibility[J]. Ther Apher Dial, 2018, 22(6): 575-587. DOI: 10.1111/1744-9987.12714.

[13] MUNGMUNPUNTIPANTIP R, WIWANITKIT V. PDGFRA gene polymorphism and high myopia: Correspondence[J]. Ophthalmic Genet, 2022, 43(3): 430. DOI: 10.1080/13816810.2022.2068042.

[14] WU ZY, WU ZG, QI HM, et al. Correlation between MRAS gene polymorphism and atherosclerosis[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(10): 5644-5649. DOI: 10.26355/eurrev_202005_21355.

收稿日期：2024-09-18；**录用日期：**2024-10-23

本文编辑：朱晶

引证本文：LIU XC, XIA YF, ZHANG CQ. Effectiveness of carvedilol alone versus carvedilol combined with endoscopic variceal ligation in secondary prevention of gastroesophageal variceal bleeding in patients with liver cirrhosis[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(5): 900-906.
刘晓晨, 夏翊夫, 张春清. 单用卡维地洛与联合内镜下静脉曲张套扎术对肝硬化食管胃静脉曲张破裂出血二级预防的效果比较[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(5): 900-906.