

非选择性 β 受体阻滞剂在终末期肝病中的应用现状

许向波^{1,2}, 周新苗², 郭晓钟², 祁兴顺²

(1. 沈阳药科大学研究生院, 辽宁 沈阳 110016;

2. 沈阳军区总院消化内科, 辽宁 沈阳 110840)

摘要:食管静脉曲张出血是门脉高压的并发症之一。非选择性 β 受体阻滞剂可通过拮抗 β_1 受体和 β_2 受体降低门脉高压, 用于食管静脉曲张出血的一级预防和二级预防。本文旨在评述非选择性 β 受体阻滞剂在终末期肝病中的应用现状。

关键词:非选择性 β 受体阻滞剂; 食管静脉曲张; 食管静脉曲张出血

中图分类号: R575.2

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2018.09.007

文章编号: 1006-1959(2018)09-0023-03

The Application Status of Non-selective β -blocker in End-stage Liver Disease

XU Xiang-bo^{1,2}, ZHOU Xin-miao², GUO Xiao-zhong², QI Xing-shun²

(1. Graduate School of Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, Liaoning, China;

2. Department of Gastroenterology, Shenyang Military Region General Hospital, Shenyang 110840, Liaoning, China)

Abstract: Esophageal variceal bleeding is one of the complications of portal hypertension. Non-selective β -blockers can reduce portal hypertension by antagonizing β_1 and β_2 receptors for primary and secondary prevention of esophageal variceal bleeding. This article aims to review the current status of non-selective β -blockers in patients with end-stage liver disease.

Key words: Non-selective β -blocker; Esophageal varices; Esophageal variceal bleeding

肝硬化是慢性肝病终末期阶段, 以肝功能减退和门脉高压相关并发症为主要临床表现。食管胃静脉曲张及其相关出血是门脉高压主要并发症。Child A 级患者中食管胃静脉曲张患病率约为 42%, 而 Child B/C 级患者中高达 72%^[1]。门脉高压定义为肝静脉压力梯度(HVPG) > 5 mmHg; 在食管静脉曲张患者中, HVPG > 12 mmHg 具有出血风险; HVPG 降至 < 12 mmHg 或较基线降低 > 20% 时, 再出血风险可明显降低^[2]。非选择性 β 受体阻滞剂(NSBB)能有效降低门静脉压力, 因此被国内外指南推荐用于预防食管静脉曲张出血。

1 非选择性 β 受体阻滞剂的作用机制

传统的 NSBB 包括普萘洛尔和纳多洛尔, 可通过拮抗 β_1 受体使心率减慢, 心肌收缩力减弱, 心排血量减少; 通过拮抗 β_2 受体使内脏血管收缩。卡维地洛除了非选择性拮抗 β 受体外, 还可通过拮抗 α_1 受体扩张肝内血管^[3]。目前证据表明, 卡维地洛较普萘洛尔降低门静脉压力的效果更佳^[3]。

2 非选择性 β 受体阻滞剂预防食管静脉曲张出血的主要证据

指南推荐, NSBB 或食管静脉曲张套扎术(EVL)

用于食管静脉曲张出血的一级预防, 但并不推荐药物联合内镜治疗。荟萃分析表明^[4], 高危食管静脉曲张患者中, 内镜联合药物治疗组较单独治疗组在静脉曲张出血、全因上消化道出血和死亡率方面上并无显著优势; 相反, 联合治疗组观察到的不良事件发生率更高。对于存在 NSBB 禁忌症或不耐受的患者来说, 可考虑 EVL^[5]。也有研究发现^[6], EVL 的一级预防效果优于 NSBB, 但两组间出血相关的死亡率和总体死亡率并无差异。然而, EVL 可导致致命性并发症, 且无法降低门脉压力。

指南推荐, NSBB 联合 EVL 用于食管静脉曲张出血的二级预防。有研究发现^[7], NSBB 联合 EVL 可降低再出血风险, 但不会降低总体死亡率。荟萃分析显示^[8], 联合治疗较单独 EVL 显著降低再出血率和死亡率, 但未增加并发症; 联合治疗较单独药物治疗可降低静脉曲张再出血率, 但增加溃疡相关出血率, 对总体死亡率并无影响。最近, 我们也提出, 若患者对 NSBB 无血流动力学应答, 联合 EVL 并不能改善预后^[9]。

3 当前有关非选择性 β 受体阻滞剂应用的指南推荐

食管静脉曲张出血导致的 6 周死亡率高达 15%~25%^[10], 因此, 预防食管静脉曲张首次出血和再出血尤为重要。美国肝病学会^[2]、欧洲肝病学会^[10]、Baveno VI 共识^[11]、英国胃肠病学会^[12]、中华医学会肝脏病学分会^[13]对食管静脉曲张出血的一级和二级预

基金项目: 中国博士后科学基金(编号: 2015M582886)

作者简介: 许向波(1988.11-), 女, 内蒙古赤峰人, 硕士研究生, 研究方向: 消化系统疾病诊治

通讯作者: 祁兴顺(1984.7-), 男, 辽宁沈阳人, 博士, 副主任医师, 研究方向: 肝硬化、门静脉高压、肝细胞癌诊治

表 1 NSBB 在食管静脉曲张出血的一级及二级预防的指南推荐

学会		一级预防		二级预防
		无食管静脉曲张	轻度食管静脉曲张	中重度食管静脉曲张
中华医学会 肝脏病学分会	张 不推荐	1.Child B/C 级或红色征阳性患者推荐使用 NSBB 预防首次静脉曲张出血; 2.出血风险不大时,不推荐使用 NSBB。	1.Child B/C 级或红色征阳性患者推荐使用 NSBB 或 EVL; 2. 出血风险不大者首选 NSBB; 3.对 NSBB 有禁忌证、不耐受或依从性差者,可选 EVL。	1.未接受一级预防的患者,二级预防可选择 NSBB 或 EVL 单独治疗或二者联合治疗; 2.对于已接受 NSBB 一级预防应答差或不能耐受者,可改为 EVL; 3.肝硬化合并顽固性腹水者,无论一级或二级预防,均不推荐 NSBB。
美国肝病学会	不推荐	不推荐	推荐 NSBB 或 EVL	NSBB 联合 EVL 是预防再出血的一线治疗
欧洲肝病学会	/	小静脉曲张伴红色征或 Child C 级小静脉曲张推荐使用 NSBB。	1.NSBB 或 EVL; 2. 根据当地资源和专业背景、患者偏好、禁忌症和不良事件等,进行选择; 3.应优先选 NSBB。	推荐 NSBB 与 EVL 联合
英国胃肠学会	/	1.NSBB 或 EVL; 2.NSBB 作为一线治疗; 3.如对 NSBB 有禁忌症或者不耐受,可选 EVL,应考虑患者意愿。	NSBB	1.推荐 NSBB 与 EVL 联合治疗; 2.根据临床诊断和患者偏好,可选择单独治疗; 3.已单用 NSBB,如无临床指征,则无需再行 EVL。
Baveno VI 共识	不推荐	1.伴红色征或 Child C 级的患者出血风险增加; 2.轻度静脉曲张但无上述高危指征,NSBB 可能预防出血。	推荐 NSBB 或 EVL	1. 联合 NSBB 和 EVL 作为一线治疗方案; 2.不应单用 EVL 进行治疗,除非 NSBB 不耐受或存在禁忌证; 3.NSBB 单药治疗用于不能或不愿应用 EVL 治疗的肝硬化患者。

防均作出了相应的推荐,见表 1。

4 非选择性 β 受体阻滞剂在无静脉曲张或小静脉曲张的患者中的价值

无静脉曲张的患者中,指南并不推荐应用 NSBB^[2,11,13]。然而,在预防食管静脉曲张由小变大的方面上,各国指南并无统一推荐。美国指南并不推荐使用 NSBB;中国、欧洲和 BavenoVI 共识推荐,根据 Child 分级和红色征,酌情应用 NSBB。在无或小食管静脉曲张患者中,NSBB 组进展至大食管静脉曲张、发生上消化道出血和死亡的风险与安慰剂组相似,而 NSBB 组的不良反应显著更高^[14]。这一结论也被另一项荟萃分析所证实^[15]。这可能是由于 HVPg>5 mmHg 且<10 mmHg 的患者中高动力循环状态和

门静脉压力都弱于临床显著性门静脉高压(HVPg \geq 10 mmHg)患者。因此,对于这一阶段的患者来说,消除病因才是主要的治疗目标。

5 非选择性 β 受体阻滞剂慎用于肝硬化腹水患者

2010 年,有研究首次提出,难治性腹水患者使用 NSBB 会降低生存率^[16]。美国肝病学会指南推荐,腹水患者 NSBB 的用量不应超过 160 mg/d^[2]。然而,一项单中心回顾性研究探讨了 NSBB 在腹水和难治性腹水的肝移植患者中的利弊,结果显示,NSBB 对伴有腹水的终末期肝病患者是有益的^[17]。此外,Bossen 等^[18]和 Chirapongsathorn 等^[19]研究也未发现肝硬化腹水患者中 NSBB 对总体死亡率有不良影响。

6 非选择性 β 受体阻滞剂与门静脉血栓

我们首次提出^[20],NSBB 降低门静脉血流的同时,可能会导致门静脉血栓形成。一项回顾性研究发现^[21],使用 NSBB 是肝硬化门静脉血栓形成的独立危险因素。然而,一项意大利的研究发现^[22],门静脉血栓形成与 NSBB 并无显著关系。

7 结语

NSBB 应用于食管静脉曲张出血的一级和二级预防。与此同时,如何规避 NSBB 在肝硬化腹水患者中的不良结局、预防 NSBB 所致门静脉血栓等副作用,值得进一步探讨。

参考文献:

- [1]Kovalak M,Lake J,Mattek N,et al.Endoscopic screening for varices in cirrhotic patients:data from a national endoscopic database[J].Gastrointestinal Endoscopy,2007,65(1):82-88.
- [2]韩丹,祁兴顺,于洋,等.《2016 年美国肝病学会肝硬化门静脉高压出血的风险分层、诊断和管理实践指导》摘译[J].临床肝胆病杂志,2017,33(3):422-427.
- [3]杨春娇,祁兴顺,郭晓钟.卡维地洛治疗肝硬化门静脉高压的研究进展[J].临床肝胆病杂志,2015,31(3):469-471.
- [4]Bai M,Qi X,Yang M,et al.Combined therapies versus monotherapies for the first variceal bleeding in patients with high-risk varices:a meta-analysis of randomized controlled trials [J].Journal of Gastroenterology&Hepatology,2014,29 (3):442 - 452.
- [5]Tripathi D,Graham C,Hayes PC.Variceal band ligation versus beta-blockers for primary prevention of variceal bleeding:a meta-analysis [J].European Journal of Gastroenterology&Hepatology,2007,19(10):835-845.
- [6]Glued LL,Krag A.Banding ligation versus beta-blockers for primary prevention in oesophageal varices in adults[J].Cochrane Database of Systematic Reviews,2012,8(8):CD004544.
- [7]Thiele M,Krag A,Rohde U,et al.Meta-analysis:banding ligation and medical interventions for the prevention of rebleeding from oesophageal varices [J].Alimentary Pharmacology&Therapeutics,2012,35(10):1155-1165.
- [8]Puente A,Hernandez-Gea V,Graupera I,et al.Drugs plus ligation to prevent rebleeding in cirrhosis:an updated systematic review[J].Liver International,2014,34(6):823-833.
- [9]Qi X,Mendez-Sanchez N,Mancuso A,et al.Who should receive endoscopic variceal ligation after recovering from acute variceal bleeding[J].Hepatology,2018,67(5):2057-2058.
- [10]Angeli P,Bernardi M,Villanueva C,et al.EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis [J].Journal of Hepatology,2018 (18):31966 - 31964.
- [11]彭颖,祁兴顺,郭晓钟,等.2015 年 Baveno VI 共识:门静脉高压的风险分层及个体化管理[J].临床肝胆病杂志,2015,31(08):1202-1207.
- [12]邓晗,祁兴顺,郭晓钟.《2015 年英国肝硬化静脉曲张出血防治指南》摘译[J].临床肝胆病杂志,2015,31(6):852-854.
- [13]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的防治指南[J].临床肝胆病杂志,2016,32(02):203-219.
- [14]Qi XS,Bao YX,Bai M,et al.Nonselective beta-blockers in cirrhotic patients with no or small varices:A meta-analysis [J].World Journal of Gastroenterology,2015,21(10):3100-3108.
- [15]Kumar A,Sharma P,Anikhindi SA,et al.Can Non-Selective Beta-Blockers(NSBBs)Prevent Enlargement of Small Esophageal Varices in Patients with Cirrhosis a Meta-analysis [J].Journal of Clinical and Experimental Hepatology,2017,7(4):275-283.
- [16]Serste T,Melot C,Francoz C,et al.Deleterious effects of beta-blockers on survival in patients with cirrhosis and refractory ascites[J].Hepatology,2010,52(3):1017-1022.
- [17]Leithead JA,Rajoriya N,Tehami N,et al.Non-selective beta-blockers are associated with improved survival in patients with ascites listed for liver transplantation [J].Gut,2015,64 (7):1111-1119.
- [18]Bossen L,Krag A,Vilstrup H,et al.Nonselective beta-blockers do not affect mortality in cirrhosis patients with ascites:Post Hoc analysis of three randomized controlled trials with 1198 patients [J].Hepatology,2016,63(6):1968-1976.
- [19]Chirapongsathorn S,Valentin N,Alahadab F,et al.Nonselective beta-Blockers and Survival in Patients With Cirrhosis and Ascites:A Systematic Review and Meta-analysis [J].Clinical Gastroenterology&Hepatology,2016,14(8):1096-1104.
- [20]Qi XS,Bai M,Fan DM.Nonselective beta-blockers may induce development of portal vein thrombosis in cirrhosis [J].World Journal of Gastroenterology,2014,20(32):11463-11466.
- [21]Zampino R,Lebano R,Coppola N,et al.The use of nonselective beta blockers is a risk factor for portal vein thrombosis in cirrhotic patients [J].Saudi Journal of Gastroenterology,2018,24 (1):25-29.
- [22]Violi F,Corazza GR,Caldwell SH,et al.Portal vein thrombosis relevance on liver cirrhosis:Italian Venous Thrombotic Events Registry[J].Internal and Emergency Medicine,2016,11(8):1059-1066.

收稿日期:2018-4-13;修回日期:2018-5-3

编辑/杨倩