

肝硬化食管胃静脉曲张出血的内镜下治疗进展

葛彪, 韩文*, 张盼, 张嘉欣, 白莆菥

延安大学附属医院消化内科, 陕西 延安

收稿日期: 2023年8月14日; 录用日期: 2023年9月8日; 发布日期: 2023年9月14日

摘要

食管胃静脉曲张(gastroesophageal varices, GOV)是肝硬化常见的并发症之一, 由失代偿期门静脉高压导致。一旦破裂出血, 则病情凶险, 对患者生命威胁极大, 因此静脉曲张未破裂时须进行一级预防, 防止静脉曲张程度进展、预防出血; 若已经破裂出血, 则要立即止血, 进行二级预防、防止再次出血。在临床诊疗中, 内镜下治疗以其与其他治疗方式相比具有有效、经济、普遍等优势, 在临床中广泛应用, 常用技术包括内镜下套扎术(endoscopic variceal ligation, EVL)、内镜下硬化治疗(endoscopic injection sclerotherapy, EIS)、内镜下氰基丙烯酸酯注射(endoscopic cyanoacrylate injection, ECI)等; 并且新技术层出不穷, 如改良套扎、辅助硬化、EUS引导下氰基丙烯酸酯(cyanoacrylate, CYA)注射、EUS引导下弹簧圈置入及联合治疗等。本文就近年来有关肝硬化GOV内镜下治疗的新技术、新观点综述如下, 旨在为临床医师选择患者获益最大的治疗方式时提供参考。

关键词

肝硬化, 食管胃静脉曲张出血, 内镜下治疗

Advances in Endoscopic Treatment of Esophagogastric Variceal Bleeding in Liver Cirrhosis

Biao Ge, Wen Han*, Pan Zhang, Jiixin Zhang, Puxi Bai

Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Aug. 14th, 2023; accepted: Sep. 8th, 2023; published: Sep. 14th, 2023

Abstract

Gastroesophageal varices (GOV) is one of the common complications of liver cirrhosis, caused by

*通讯作者。

文章引用: 葛彪, 韩文, 张盼, 张嘉欣, 白莆菥. 肝硬化食管胃静脉曲张出血的内镜下治疗进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(9): 14482-14492. DOI: 10.12677/acm.2023.1392026

portal hypertension during the decompensated phase. Once ruptured and bleeding, the condition is very dangerous and life-threatening to the patients. Therefore, when the varices are not ruptured, primary prevention should be carried out to prevent the progression of varices and bleeding; if the varices have already ruptured and bled, bleeding should be stopped immediately, and secondary prevention should be carried out to prevent re-bleeding. In clinical diagnosis and treatment, endoscopic treatment is widely used in the clinic due to its advantages of effectiveness, economy and universality compared with other treatment modalities. The commonly used techniques include endoscopic variceal ligation (EVL), endoscopic injection sclerotherapy (EIS), endoscopic cyanoacrylate injection (ECI), etc. and new techniques are emerging, such as modified ligation, assisted sclerotherapy, EUS-guided cyanoacrylate (CYA) injection, EUS-guided spring coil placement and combined treatment. In this article, we summarize the new techniques and opinions on endoscopic treatment of GOV in cirrhosis in recent years, with the aim of providing reference for clinicians to choose the treatment modality with the greatest benefit to patients.

Keywords

Liver Cirrhosis, Esophagogastric Variceal Bleeding, Endoscopic Treatment

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

众多的慢性肝疾病在进展到肝组织全面纤维化、伪小叶结构形成、肝内外血管增生等病变阶段时，便被定义为肝硬化。在疾病的补偿期，患者并未显现出突出的症状，而在补偿能力丧失阶段，其显著特征则是门脉高压和肝功能大范围受损。最为典型的临床表现包括腹水、食管胃静脉曲张而导致的破裂出血、肝性脑病等病状，其中，食管胃静脉曲张破裂出血(esophagogastric variceal bleeding, EVB)的死亡率极高，是最常见的消化系统急症之一[1]。

肝硬化作为全球性疾病，其失代偿期人数与死亡人数常年居高不下，2017年全球疾病负担研究数据分析显示，在195个国家和地区中，肝硬化死亡人数由1990年的不到89.9万人增加到2017年的超过132万人，2017年，全球有1060万失代偿性肝硬化患者和1.12亿代偿性肝硬化患者[2]。由于具有GOV的患者比没有的人风险和死亡率都大幅度增加，故在肝硬化代偿阶段的病人需要弄清楚是否附带GOV。大约有50%的肝硬化病患有GOV，并且其和肝病的严重程度成正比，大约有40%的Child-Pugh A级和85%的C级的病人会发生GOV。胃静脉曲张的发生率大致为20%，每2年出血的几率大约是5%。EVB每年发生的比例为5%至15%，如果出现EVB，六周内死亡率可能会上升至20% [3] [4]。

目前，依赖肝静脉压力梯度(hepatic venous pressure gradient, 简称HVPG)的手法，已被广泛应用于评估肝硬化失代偿阶段门静脉高压的严重程度及出血的可能性。如果HVPG的读数超出5 mmHg (正常为3~5 mmHg)，则该情况能被判定为门静脉高压。倘若HVPG的数值高于10 mmHg，这无疑为门静脉曲张和肝硬化失代偿出现的预兆。以HVPG超过20 mmHg为准则，这一情况预示着预后效果恶劣。通常，HVPG值小于1 mmHg时，EVB的风险概率会有所降低。对于那些HVPG值小于1 mmHg，或者较基础值下降10%或以上的个体(即被标记为“HVPG反应者”)，他们面临EVB复发、腹水、肝性脑病以及死亡的几率也会显著减少。然而，必须注意的是，HVPG测定方法属于创伤性检查，因此在实际操作中可能受到诸多条件的制约[5] [6]。

若患者已出现 GOV 则其是否发生 EVB 主要取决于曲张静脉血管壁张力及管壁内外压力差, 曲张静脉发生的部位也是重要因素。血管的直径与其壁的张力和 HVPG 有着紧密的关系, 在同等血压下, 直径更大的血管, 其壁张力更高, 破裂的可能性也更大[5] [7]。如果患有肝硬化的人在 5 天内发生了 EVB, 则被定义为急性出血, 在这种情况下, 在 12 到 24 小时进行胃镜检查是诊断急性静脉曲张破裂出血的可靠手段。通过内窥镜可以观察到静脉曲张活动性出血(包括渗血或喷血)和血栓头, 就可以进行诊断。同时, 如果患者有静脉曲张但没有发现其他能解释出血原因的病变, 也能得出诊断[7]。

EVB 的治疗手段包括: 1) 早期干预措施; 2) 运用药物治疗; 3) 进行胃镜治疗; 4) 采用三腔二囊管压迫止血的方式; 5) 经颈静脉肝内门体分流术(即 TIPS 术); 6) 经静脉逆行球囊导管栓塞术(balloon-occluded retrograde transvenous obliteration, BRTO); 7) 脾切除和或贲门周围血管断流术(断流术)。而 EVB 的管理策略又可分为: 1) 预防 EVB 首次发生(一级预防); 2) 控制急性出血; 3) 预防再次 EVB(二级预防); 4) 改善肝脏功能储备[6]。

一级预防时药物与内镜相较无明显优势。在不同程度静脉曲张的一级预防中: 研究显示无食管静脉曲张时使用非选择性 β 受体阻滞剂(nonselective beta-blocker, NSBB)并无益处; 轻度食管静脉曲张时 NSBB 的使用尚存争议; 中、重度食管静脉曲张时应用 NSBB 与行内镜下静脉曲张套扎术(endoscopic variceal ligation, EVL)相比, 预防效果相当。有研究表明联合治疗组在降低初次食管静脉曲张出血的比率上并没有优越性, 同时负面事件发生率显著提高。门体分、断流手术都可通过减轻门静脉压力来下降初次出血的风险, 但是其肝脑病的发生率显著上升。TIPS 和分流手术的工作原理类似, 但它们对医疗设施的要求相对较高, 且医疗开销也偏高, 因此都不适合作为预防初次出血的策略[6] [8]。

目前内镜检查多沿用欧洲消化内镜学会推荐的划分标准, 定义急诊内镜时限为入院后 < 1 h; 早期内镜时限为入院后 1~4 h; 延迟内镜时限为入院后 > 4 h [9]。但不同指南对肝硬化患者内镜检查时机存在意见分歧。Baveno VII 建议肝硬化 EVB 患者血流动力学恢复后, 应在上消化道出血 1 h 内行内镜检查[10]。欧洲和加拿大一项多中心前瞻性研究观察了 138 例肝硬化急性出血患者, 发现与 1~4 h 相比, 1 h 内行内镜检查并没有降低病死率[11]。

最新指南指出, 内镜下治疗仍是治疗肝硬化 GOV 及 EVB 的主要措施[5] [12] [13] [14] [15]。主要通过行内镜治疗去控制急性出血, 并力求尽量消除或者减少静脉曲张, 以预防复发出血对生命构成威胁。近年来, 肝硬化 EVB 的诊疗技术蓬勃发展, 在具体内镜治疗方法上已有新技术产生, 本文就肝硬化 EVB 内镜下治疗作一综述。

2. 内镜下套扎术(Endoscopic Variceal Ligation, EVL)

EVL 就是通过运用环状结扎器进行静脉的封堵、结扎, 原理是阻止曲张静脉的血液流通, 继而让其纤维化以防止和最小化出血情况的发生[16]。食管静脉曲张是 EVL 主要的应用领域。标准、集密以及非集密螺旋型结扎是 EVL 最常用的手段。EVL 的优势在于其可以立即切断血流, 亦能形成一部分缺血性坏死、肉芽组织, 并随后关闭曲张静脉以停止出血, 并可以降低出血再次发生的可能性。针对中度或重度食管静脉曲张以及出血风险较高的病患, 都可以选择 EVL 作为预防初次静脉曲张出血的手段[8]。而 LDRf 分型 D1.0~D2.0 的食管静脉曲张和 GOV1 型 EVB 病患, 或者是经过外科/血管介入等其它方式治疗过的 EVB 病患, 也可以使用 EVL [6]。首次结扎之后, 大约四周后再进行下一次结扎或者注入硬化剂等疗后继续治疗, 直到曲张静脉的消失或者基本消失为止。EVL 治疗目前已较成熟并广泛普及。经过张晓亮等专家对 56 例接受食管静脉曲张破裂出血 EVL 治疗病例的临床资料进行研究后发现, 手术前后的肝功能, 并无异常的变化, 这也意味着仅进行套扎手术不会引发急性肝损伤[17]。一项综合分析显示, 针对食管静脉曲张破裂出血, 首选的治疗方法是食管静脉曲张套扎术[18]。还有一项研究调查了特利加压素和奥曲肽

联合内镜下 EVL 早期再出血疗效, 结论观点是特利加压素和奥曲肽与 EVL 治疗结合使用的安全性和疗效是一致的[19]。

崔美兰团队的研究揭示了密集套扎在治疗方法选择上的优势。他们对密集套扎(一个方法是使用自齿状线沿螺旋形向上进行套扎, 在食管下端进行多点套扎, 同时确保同一静脉内上下两个套扎点的距离保持在 1~2 cm, 每次套扎 8~10 个位点, 可以改善甚至消除静脉曲张的情况)和非密集套扎(该方法的操作方式也是沿螺旋线向上进行套扎, 但同一静脉的上下两个套扎点之间的距离在 2~3 cm, 每次套扎 5~6 个位点, 也能改善或消除静脉曲张的状况)进行了对比研究, 以治疗食管静脉曲张的出血问题。研究成果表明, 采用密集套扎法治疗食管静脉曲张的出血更为安全, 无论是静脉曲张的消失率还是套扎次数, 都优于非密集套扎, 同时复发时间也晚[20]。

3. 内镜下硬化治疗(Endoscopic Injection Sclerotherapy, EIS)

硬化剂于 1939 年由 Crafoord 等首次报道用于治疗食管静脉曲张[21]。我国于 20 世纪 80 年代开始使用 EIS 治疗食管静脉曲张[22]。目前国主要使用国内制造的聚桂醇作为硬化剂。其作用原理是在注射入静脉曲张部位后, 对血管内膜造成伤害, 触发无菌性化学炎症, 并进一步形成血栓和纤维化, 最终能导致管道完全塞闭和消失, 从而实现对食管胃静脉曲张破裂流血的治疗[23]。

结合国内外最新指南及研究结果, EIS 治疗的适应证总结如下: 1) 急性食管静脉曲张出血(AEVB); 2) 食管静脉曲张出血的二级预防; 3) 作为胃静脉曲张组织胶治疗的预充剂[3] [4] [5] [6] [23]。对于下述的情况 EVL 不适宜的食道静脉曲张病人, EIS 治疗可能是个好选择: 1) 食道静脉曲张直径大于某特定值; 2) 存在乳胶过敏症状的患者; 3) 有过 EVL 或 EIS 治疗历史, 食道壁发生纤维化或瘢痕化, 曲张静脉无法被套扎器所抓取; 4) 若患者的食管静脉曲张并有食管狭窄扭曲, 使得 EVL 操作难以进行[24]。在食道静脉曲张的首次 EIS 治疗后, 大约需要隔 4 周左右进行下一次 EIS 直至静脉曲张不能再看到或已经基本不能看到。首次治疗的推荐剂量为对单一血管注射 1 mL。每次治疗可注射 1 到 4 点, 单次使用的总量一般不超出 40 mL, 重复治疗或联合治疗的话, 根据剩余血管的长短和直径来决定注射剂量[23]。

与传统认知中 EVL 与 EIS 控制出血效果相似的结论相比, 戴聪等提出了不同观点[18]。在 2015 年, 他们对 EVL 及 EIS 治疗 EVB 病人的危险比以及 95% 信赖区间进行了大量研究。细致的研究结果揭示了 EIS 组在治疗食管静脉突出出血患者的再次出血风险上较 EVL 组高。相对于 EIS, EVL 在处理食管静脉扩张出血患者的根源问题上效果更突出。在活动性出血静脉突出并发症的发生率上, EVL 组明显低于 EIS 组。然而, 无论是 EVL 还是 EIS 组的死亡率, 在统计上并无显著差距。

近年来对于 EIS 与 EVL 的疗效评价有了新的意见。2021 年 Hayashi, T 等提出了与 EVL 相比 EIS 可改善肝功能的结论[25]。该研究共纳入肝硬化 103 例接受预防性 EIS 和 EVL 治疗的患者。EIS 组的总生存率高于 EVL 组($p = 0.03$)。多因素分析显示, EIS 是死亡的负因素(HR: 0.46, 95% 置信区间: 0.24~0.88, $p = 0.02$)。EIS 组白蛋白和凝血酶原时间改善($p < 0.01$), 导致 Child-Pugh 评分、ALBI 评分和 MELD 评分改善($p < 0.05$)。这些在 EVL 组中没有改善。在线性回归分析中, EIS 是与治疗后白蛋白值升高相关的重要因素(估计回归系数: 0.17, 95% 置信区间: 0.05~0.29, $p = 0.005$)。这些结果表明, EIS 可以改善肝功能和预后。

相较于 EVL 与传统 EIS 疗效对比的众说纷纭, 辅助硬化治疗技术具有 EV 复发率低、硬化剂用量少、镜下视野清晰等优势。辅助硬化治疗主要包括: 帽辅助内镜硬化疗法(Cap-Assisted Endoscopic Sclerotherapy, CAES)、球囊压迫辅助下 EIS (balloncompression-assisted EIS, bc-EIS) 等。

CAES 是一种技术, 通过在内镜前端装上透明帽, 以帮助确定在 EIS 阶段注射的精确位置和深度, 并减少注射地点的出血。王静等进行了 CAES 与直接 EIS 在肝硬化患者食管静脉曲张出血管理中的疗效

和安全性的研究,并得出了与直接 EIS 相比,使用 CAES 可降低食管静脉曲张复发率、再出血率和并发症发生率的结论[26]。王安江等在其一项随机试验中共纳入 40 名患者(年龄:51.1 岁 ± 10.0 岁;男性:70.8%)并随机分配到 EVL 和 CAES 组,该研究表明 CAES 可降低食管静脉曲张的复发率,其安全性与 EVL 在出现中等食管静脉曲张肝硬化和 EVB 病史的患者的长期管理中相当[27]。

bc-EIS:行该检查时球囊从胃镜前端置入,在距离胃镜顶 2 cm 处固定。将球囊内气体抽吸后关闭阀门。待进镜至食管中下段,距贲门 5 cm 处,打开阀门,球囊内注入 20 mL 空气,关闭阀门,此时球囊充气呈泳圈形,充分压迫食管表面曲张的静脉血管,透明针穿刺见柱状回血时开始注 1%聚桂醇注射液,依次对每根曲张静脉内注射 1%聚桂醇注射液 10 mL 和亚甲蓝注射液 0.1 mL,注射完毕用透明帽压迫注射针眼部位防止出血。项艺等在其临床研究得出 bc-EIS 的硬化剂用量较指南推荐量约减少 1/2、注射点出血少,特别是一次治疗后静脉曲张完全消失率 > 70%的结论,证明了 bc-EIS 在临床实践中的优势[28]。

4. 内镜下氰基丙烯酸酯注射(Endoscopic Cyanoacrylate Injection, ECI)

当氰基丙烯酸酯注入血管内后,它的工作原理是其分子会在血管内迅速凝结并硬化,以此来阻塞血管并切断血液的流动,以实现堵塞血管的效果。组织胶最早于 20 世纪 80 年代在德国用于急性胃静脉曲张出血的治疗[29] [30],我国组织胶的使用最早于上世纪 90 年代开始[31]。我国目前使用的组织胶为氰基丙烯酸酯,目前 ECI 已成为胃静脉曲张出血的首选治疗方法[1] [4] [5] [10] [32] [33] [34] [35]。

ECI 治疗的适应证总结如下:1) 急性胃静脉曲张出血;2) 有出血高危风险胃静脉曲张的一级预防;3) 胃静脉曲张出血的二级预防;4) 急性食管静脉曲张出血(esophageal varices bleeding, EVB)其他方法无效或不可及;5) 少见部位静脉曲张出血。内镜直视下注射组织胶时,应将组织胶注射入曲张静脉内,回抽见血可作为组织胶在曲张静脉内的一个重要标志。组织胶注射量应根据曲张静脉的直径进行估计,一般情况下直径 1 cm 曲张静脉注射组织胶 1 mL,最好一次将可见曲张静脉完全闭塞。如曲张静脉表面存在活动性出血或血栓头,建议于出血点或血栓头附近穿刺注射组织胶,不主张在出血点或血栓头上直接穿刺注射[36]。

关于胃静脉曲张急性出血期的治疗,目前国内外指南均作出了明确推荐,对于 GOV2 型和 IGV1 型推荐 ECI 治疗,对于 GOV1 型遵循肝硬化门静脉高压食管静脉曲张出血治疗原则,首选 EVL。2021 年 Sakkari 等评估了内镜下氰基丙烯酸酯注射治疗胃静脉曲张的效果,该研究纳入 583 例患者,得出了 ECI 治疗胃静脉曲张可降低全因死亡率的结论,验证了该方法的安全性[37]。美国肝病学会及 Baveno VII 指南提出 GOV1 型也可选择 ECI [10] [33]。一项 Meta 分析结果显示:GOV1 型和 IGV1 型静脉曲张经 ECI 治疗后再出血率低于 EVL (26.1%:47.7%, 17.6%:85.7%) [38]。

对于出血的胃静脉曲张患者若呈现脾肾分流或胃肾分流的病症,欧洲肝病学会和美国胃肠病学会推荐可能对其实施球囊导管逆行静脉栓塞术(BRTO)的治疗[32] [33]。两项回顾性分析表明 BRTO 治疗胃静脉曲张出血的再出血率低于 ECI [39] [40]。而且有研究显示,行 ECI 后再出血率高于 TIPS (30%:15%),但经济效益分析 ECI 优于 TIPS [41]。因此对于 GOV2 型和 IGV1 型静脉曲张,我国指南推荐 ECI、外科断流术和 TIPS 均可作为胃静脉曲张出血的二级预防措施,而欧洲肝病学会推荐使用 TIPS,美国肝病学会则推荐 TIPS 或 BRTO [5] [33] [34] [35]。

在使用传统的内镜技术时,以组织胶注射为治疗手段可能会引发异位栓塞的危险[42] [43]。针对这个潜在的风险,张明艳和其团队通过胃镜直接对胃曲张静脉的分支进行钛夹关闭,以此降低或中断曲张静脉内的血流。在这样的条件下,他们继续进行曲张静脉内的组织胶注射。在他们所进行的研究实验中,共有 10 名患者成功接受了这种利用钛夹辅助的内镜组织胶注射疗法,随访时间从 39 天至 157 天不等[5] [33] [34] [35],平均随访 85.7 d。对 10 例手术后的患者进行复检,其胃静脉曲张情况已大体消失或获得

显著缓解,但其中有1名患者手术后出现了排胶溃疡复发出血。尽管没有出现异位栓塞的相关症状和体征,也没有出现其他显著的并发症,但由于检查的样本数量不足,因此这个结论的可信性还存在争议[44]。

5. 超声内镜(Endoscopic Ultrasonography, EUS)

在传统内镜的头部装上超声设备,这就构成了超声内镜的基础框架。借助超声波进行扫描,能够提供消化道黏膜、黏膜之下和周围结构的可视化图像。使用EUS能够呈现消化道内壁的曲张静脉和消化道外壁的门静脉及其分支血管,并且可参考多普勒超声来评估血流量和流速[45][46]。在肝硬化静脉曲张的治疗中,EUS主要发挥引导、定位作用。目前常用于引导氰基丙烯酸酯注射、弹簧圈置入及联合治疗[47]。

2007年,Romero-Castro及其团队率先在EUS引导下使用22G穿刺针进行CYA注射,成功治疗了5例GV患者,此举确认了EUS引导下的CYA注射是一种即安全又有效的结方式[48]。Bick等研究指出,他们共纳入104例患者,比较EUS引导细针注射CYA与常规内镜注射治疗GV方面的疗效。该研究结果表明,那些使用EUS引导注射CYA的人,所需要的剂量少于使用常规内镜注射的人(2.0 mL:3.3 mL)。而剂量相同的情况下,使用EUS引导注射可以治疗更多的曲张静脉(1.6:1.1)。在副作用发生率上,EUS引导注射和常规内镜注射无明显差别,而重复出血和与非静脉曲张有关的出血发生率比常规内镜注射更低[49]。大量已有研究评估了EUS引导CYA注射对于肝硬化和门静脉高压导致的食管胃静脉曲张的一级预防和急性出血的治疗效果,结果显示在一级预防治疗中,曲张静脉的完全闭塞率达到了100%,而对于急性出血,治疗后的完全闭塞率位于77%~100%,再次出血的可能只有0~5% [49][50][51][52]。

2010年,Romero-Castro率先报道了他们使用弹簧圈进行治疗严重EVB的EUS引导术。在这个过程中,通过EUS和透视的帮助,弹簧圈被置入胃内的曲张静脉,防止其移位。全部手术中,13个弹簧圈被放置完毕。手术结束后并没有发生弹簧圈移位或异位栓塞的情况[53]。接着,Romero-Castro团队改良了这一手术方法,将弹簧圈放入滋养静脉而非直接置入曲张静脉,以达到构建一个能阻断血流的网格的目的。后来,Romero-Castro及其团队比较了EUS引导的CYA注射和弹簧圈置入两种治疗GOV的策略。他们的团队进行的一次多中心前瞻性非随机研究发现,两种治疗方式在治疗曲张静脉后的闭塞率和再出血率上相当。但是,比较之后发现弹簧圈置入法在一次内镜手术后实现曲张静脉完全闭塞的可能性更大,且弹簧圈置入组的手术后并发症和再次接受治疗的次数都低于EUS引导的CYA注射组[51]。

Kenneth在2011年初次试行结合EUS引导弹簧圈置入与CYA注射用于治疗GOV的方法,结果表明这种方法非常安全且实行可行,并且疗效明显[54]。经过对EUS引导弹簧圈置入与联合疗法进行的随机控制试验表明,这两种疗法的技术成功率均为100%。此外,联合治疗方法在降低重复出血率和再干预率方面展现出更高效的成果[55]。另外Muhammad也进行了一项包含323名病人的全面的回顾和综合分析,旨在探讨通过EUS引导弹簧圈置入和CYA注射治疗GOV的安全性和效果。数据分析得出:同步治疗的有效性为98.66%(95% CI 97.14~99.62);在初次治疗结束之后,静脉瘤的完全阻塞率达到78.31%(95% CI 73.05~83.14);在需要接受一次或几次治疗的病人中,完全阻塞率可以提升到96.79%(95% CI 94.8~98.60);治疗完成后的流血概率为4.92%(95% CI 2.85~7.52);腹部疼痛的几率为9.79%(95% CI 6.82~13.24),肺血栓形成的几率为0%(95% CI 0.89~4.06),发烧的几率为1.17%(95% CI 0.30~2.61),与手术有关的流血概率为2.62%(95% CI 1.18~4.63)。这又一次确认了联合疗法对于GOV病患是可靠且有功效的[56]。

6. 内镜下联合治疗

肝硬化静脉曲张的内镜下治疗方式多种多样,在临床治疗中可根据实际情况灵活运用。常用联合治疗方式包括:EVL联合EIS、EVL联合ECI、内镜下组织胶注射联合硬化剂治疗等[3][4][5][6][57]。EVL

联合 EIS 治疗目前已较普遍, 关于其疗效的研究及文章不在少数, 安全性与有效性均得到验证[58]。2018 年韩文等进行了一项回顾性研究, 研究涵盖 162 位严重的肝硬化食管静脉曲张病人, 根据所采用的疗法, 将病人分为 EIS 和 ELIS 两组进行研究。结果显示, EIS 和 ELIS 在治疗严重肝硬化门静脉高压食管静脉曲张的效果上并无显著的区别, 但是, 使用 ELIS 可以显著地减少硬化剂的用量, 以及降低治疗次数[16]。与单纯 EVL 相比, EVL 联合 EIS 同样具备优势。在 2000 年, 杜爱民和他的同伴们针对肝硬化 EVB 患者进行了 EVL 和 EVL + EIS 的效果比较, 实验结果显示, EVL + EIS 的方式在总体有效率上高于单独使用 EVL, 同时其再出血率和平均 EVL 使用次数也比单独使用 EVL 的数值低, 此外, 其并发症发生率并未上升。这充分证实了合并使用这两种方式的疗效[59]。

在 2016 年, 朱庆曦带领的团队针对肝硬化 EVB 的患者, 比较了联合应用硬化剂和组织胶、保守疗法以及将组织胶注射与绑扎手术结合的三种治疗方案的效果。研究结果揭示, 通过内窥镜操作, 施行的组织胶注射和绑扎手术的治疗成效明显优越, 即使在并发症和死亡率方面也表现低, 总的有效率提升, 因此确立了其作为对抗食道和胃底静脉曲张破裂出血的首选止血办法[58]。在 EVB 经组织胶联合 EVL 治疗后常需行二次 EVL 治疗。在刘慧民的一篇回顾性研究中, 他研究了关于使用组织胶联合 EVL 处理 EVB 后是否应该立刻执行第二次套扎。他发现, 在全内镜下对胃底进行组织胶注射和套扎手术后的早期再次套扎, 显著地减轻了静脉曲张的严重程度和再次出血的风险, 这个治疗方案不仅安全可靠, 还对门静脉系统产生了积极的效应[60]。

目前内镜下组织胶注射联合硬化剂治疗方式通常为“聚桂醇 + 氰基丙烯酸酯 + 聚桂醇”, 即改良“三明治”法。该治疗方式的优效性已得到普遍认可, 并已在临床广泛应用。程明、汪嵘等人的研究均对内镜下组织胶注射联合硬化剂治疗的安全性及优效性进行了验证[61] [62], 此处不再赘述。

7. 讨论

治疗 EVB 的方式多种多样。对不同的病症都有独特的对应方法。但同时必须严格遵守内镜治疗的禁忌证, 包括: 1) 有上消化道内镜检查禁忌; 2) 未纠正的失血性休克; 3) 未控制的肝性脑病、患者不配合; 4) 患者未签署知情同意书; 5) 伴有严重肝、肾功能障碍、大量腹水患者[3] [4] [5] [6] [57] [63]。然而, 对于急需救治的肝硬化伴有 EVB 的病人, 应根据具体情况灵活应变。当情况危急时, 经家属同意, 且循环、麻醉团队支持等条件在, 应以挽救患者生命、患者利益最大化为治疗目的[6]。

EUS 由于其独特的优势在肝硬化食管胃静脉曲张的治疗中日益重要, 并且其优势不仅局限于治疗, 在静脉曲张的诊断、评估与预测方面也有其不可替代的作用。当食道胃静脉曲张扩展到深层或者胃壁黏膜变得极度皱褶时, 传统内镜检查容易出现漏诊或误诊的情况, 进一步影响治疗效果。研究数据显示 EUS 在发现 GOV 方面的正确率显著优于普通内镜(66%:34%, $p < 0.005$), 这说明 EUS 在诊断 GOV 上的敏感性更优[64]。因此 EUS 诊断食管静脉曲张更具优势。邻近食管的侧支血管对胃食管静脉曲张(GOV)患者的康复状况具有显著的临床关联性。如果内窥镜超声(EUS)检测出存在侧支静脉和穿通静脉等复发率较高的情况, 建议强化对这些患者的进一步状况的监测[65] [66]。曲张静脉的直径与静脉曲张再发之间有很密切的关联。因此, 采用 EUS 来测量食管旁曲张静脉的直径, 可以作为评估静脉内曲张联合治疗(EVL)后复发状况的依据[67]。除了预测静脉曲张可能再次发生的风险, EUS 也可以评估内窥镜治疗前后是否存在再次出血的可能性。应用 EUS 的多普勒超声功能测量曲张静脉横截面积、血流速度等指标, 有助于识别及预测具有高危出血风险的 GOV [68] [69]。EUS 作为治疗肝硬化食管胃静脉曲张的新技术, 拥有先天优势的同时也存在其现阶段不可避免的缺点。技术难度大、患者花费高等条件限制了 EUS 的普及, 目前在三级甲等医院才有可能实施。正因 EUS 技术未广泛普及, 所以目前 EUS 治疗静脉曲张相关的前瞻性、多中心、大样本研究及文章仍较罕见, 相关结论的可信度仍有待验证。

随着科学技术的不断进步,内镜下治疗也在不断发展,其在肝硬化 GOV 治疗中扮演的角色也越发重要,但目前尚无完美的内镜下治疗技术存在,每种治疗方式均各有长短。EVL 能够应用于食管静脉曲张的治疗,但如果静脉曲张的直径超出 2 cm EVL 就无法实施。最严重的副作用是套扎环过早脱落。这可能导致大量出血,极端情况下可能威胁到患者的生命。而且,重复套扎可能会使食管形成疤痕,从而导致食管狭窄。EIS、ECI 可对 EVL 无能为力的曲张静脉进行治疗,但食管溃疡、穿孔、再出血及异位栓塞等风险并发症需要时刻警惕。每个患者的病情不尽相同,因此选择治疗方式时应从患者角度出发,综合医师技术、医院设备以及患者病情、经济能力、患者意愿等实际情况,使患者获益最大化。

已有文章提出不论肝硬化 GOV 患者的基础 HVPG 水平如何,规律内镜下治疗均可显著降低肝硬化 GOV 患者的再出血率及死亡率,并延长再出血间隔时间[70]。作者在实际工作中发现并非所有肝硬化 GOV 患者均能遵医嘱定期复查胃镜,影响其依从性的原因十分复杂。其中两项重要因素为患者对频繁进行胃镜检查导致身心不适的畏惧心理,和对 GOV 内镜下治疗过程的了解不足。因此,医务工作者应提高自身胃镜检查技术和内镜下治疗技术,尽量减轻患者痛苦;临床医师除提高自身内镜技术、切身为患者选择获益最大的治疗方式外,还应对肝硬化患者进行临床宣教与定期随访,通过与患者谈话交流的方式使其了解肝硬化食管静脉曲张的内镜治疗为一项长期治疗过程,需要医患双方共同长期坚持,并且行规律内镜下治疗对患者有益,从而提高患者依从性,改善其生活质量。

参考文献

- [1] 徐小元, 丁惠国, 李文刚, 等. 肝硬化诊治指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(11): 2408-2425.
- [2] 单姗, 赵连晖, 马红, 等. 肝硬化的定义、病因及流行病学[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(1): 14-16.
- [3] 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.
- [4] 杨连粤, 白雪莉. 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(2019 版) [J]. 中国实用外科杂志, 2019, 39(12): 1241-1247.
- [5] 徐小元, 丁惠国, 令狐恩强, 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, 2023, 39(3): 527-538.
- [6] 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(2): 203-219.
- [7] Asrani, S.K. and Kamath, P.S. (2014) Prediction of Early Mortality after Variceal Bleeding: Score One More for MELD. *Gastroenterology*, **146**, 337-339. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.12.022>
- [8] 孙鑫, 宋明全. 食管胃底静脉曲张破裂出血内镜下治疗进展[J]. 世界华人消化杂志, 2018, 26(26): 1562-1566.
- [9] Gralnek, I.M., Stanley, A.J., Morris, A.J., et al. (2021) Endoscopic Diagnosis and Management of Nonvariceal Upper Gastrointestinal Hemorrhage (NVUGIH): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline—Update 2021. *Endoscopy*, **53**, 300-332. <https://doi.org/10.1055/a-1369-5274>
- [10] De Franchis, R., Bosch, J., Garcia-Tsao, G., et al. (2022) Baveno VII—Renewing Consensus in Portal Hypertension. *Journal of Hepatology*, **76**, 959-974. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.12.022>
- [11] Lau, J.Y.W., et al. (2020) Timing of Endoscopy for Acute Upper Gastrointestinal Bleeding. *The New England Journal of Medicine*, **382**, 1299-1308. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912484>
- [12] 黄金涛. 增强 CT 及 CT 门静脉成像在肝硬化食管胃静脉曲张出血患者急诊经颈静脉肝内门体分流术前评估以及与内镜对比的价值研究[D]: [硕士学位论文]. 苏州: 苏州大学, 2022.
- [13] 韩冰, 涂传涛. 肝硬化门静脉高压诊治 Baveno VII 共识解读——消化内镜视角[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2023, 31(2): 85-88.
- [14] 刘梦莹, 李伟之, 李培杰, 等. 失代偿期门静脉高压并发食管胃静脉曲张出血的防治: 内镜 Vs 经颈静脉肝内门体分流术[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(7): 1529-1534.
- [15] 伍婷, 黄嘉敏, 李雅, 等. 肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血治疗的研究进展[J]. 内科, 2023, 18(1): 63-66.
- [16] 韩文, 王芳, 陈兰兰, 等. 食管静脉曲张套扎硬化序贯治疗的临床研究[J]. 中国内镜杂志, 2018, 24(12): 38-42.

- [17] 张晓亮, 高志星, 焦建新. 食管静脉曲张套扎 56 例临床疗效分析[J]. 潍坊医学院学报, 2014, 36(4): 276-278.
- [18] Dai, C., *et al.* (2015) Endoscopic Variceal Ligation Compared with Endoscopic Injection Sclerotherapy for Treatment of Esophageal Variceal Hemorrhage: A Meta-Analysis. *World Journal of Gastroenterology*, **21**, 2534-2541. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i8.2534>
- [19] Bum, C.S., Jin, P.K., Soo, L.J., *et al.* (2006) [Comparison of Terlipressin and Octreotide with Variceal Ligation for Controlling Acute Esophageal Variceal Bleeding—A Randomized Prospective Study]. *The Korean Journal of Hepatology*, **12**, 385-393.
- [20] 崔美兰, 贾彦生, 闫会敏, 等. 内镜下密集套扎法治疗食管静脉曲张破裂出血的效果观察[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(8): 1683-1688.
- [21] Chafoord, C. and Frenckner, P. (2009) New Surgical Treatment of Varicose Veins of the Oesophagus. *Acta Oto-Laryngologica*, **27**, 422-429. <https://doi.org/10.3109/00016483909123738>
- [22] 程留芳, 王志强, 蔡逢春, 等. 食管静脉曲张出血硬化治疗十三年回顾[J]. 中华消化杂志, 2001, 21(11): 14-16.
- [23] 中华医学会消化内镜学分会食管胃静脉曲张内镜诊断与治疗学组. 肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张内镜下硬化治疗专家共识(2022, 长沙) [J]. 中华消化内镜杂志, 2023, 40(1): 1-11.
- [24] 谭玉勇, 乐梅先, 刘德良. 硬化剂在肝硬化食管静脉曲张破裂出血防治中的优化应用[J]. 中华胃肠内镜电子杂志, 2020, 7(1): 39-42.
- [25] Hayashi, T., Watanabe, T., Shibata, M., *et al.* (2021) Endoscopic Injection Sclerotherapy Improves Liver Function Compared with Endoscopic Variceal Ligation. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 20479. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-99855-z>
- [26] Wang, J., Zhang, X. and Zhao, S. (2020) Transparent Cap-Assisted Endoscopic Injection Sclerotherapy for the Treatment of Patients with Esophageal Varices. *Medicine*, **99**, e20721. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000020721>
- [27] Wang, A.-J., Zheng, X.-L., Hong, J.-B., *et al.* (2020) Cap-Assisted Endoscopic Sclerotherapy vs Ligation in the Long-Term Management of Medium Esophageal Varices: A Randomized Trial. *Clinical and Translational Gastroenterology*, **11**, e00285. <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000285>
- [28] 项艺. 蔓状隆起型胃底静脉曲张内镜下套扎与组织胶注射治疗的对比分析及可充气球囊压迫辅助下硬化剂注射治疗 38 例食管-胃底静脉曲张的疗效评价[D]: [硕士学位论文]. 合肥: 安徽医科大学, 2022.
- [29] Soehendra, N., Grimm, H., Nam, V.Ch. and Berger, B. (1987) N-Butyl-2-Cyanoacrylate: A Supplement to Endoscopic Sclerotherapy. *Endoscopy*, **19**, 221-224. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1018288>
- [30] Soehendra, N., Nam, V.Ch., Grimm, H. and Kempeneers, I. (1986) Endoscopic Obliteration of Large Esophagogastric Varices with Bucrylate. *Endoscopy*, **18**, 25-26. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1013014>
- [31] 程留芳, 令狐恩强, 王志强, 等. 孤立性胃底静脉曲张病因分析与治疗方法[J]. 中华消化杂志, 2000, 20(1): 42-44.
- [32] Henry, Z., Patel, K., Patton, H., *et al.* (2021) AGA Clinical Practice Update on Management of Bleeding Gastric Varices: Expert Review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **19**, 1098-1107. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.01.027>
- [33] Tripathi, D., *et al.* (2015) U.K. Guidelines on the Management of Variceal Haemorrhage in Cirrhotic Patients. *Gut*, **64**, 1680-1704. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309262>
- [34] Garcia-Tsao, G., Abraldes, J.G., *et al.* (2017) Portal Hypertensive Bleeding in Cirrhosis: Risk Stratification, Diagnosis, and Management: 2016 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, **65**, 310-335. <https://doi.org/10.1002/hep.28906>
- [35] Angeli, P., Bernardi, M., Villanueva, C., *et al.* (2018) EASL Clinical Practice Guidelines for the Management of Patients with Decompensated Cirrhosis. *Journal of Hepatology*, **69**, 406-460. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.024>
- [36] 中华医学会消化内镜学分会食管胃静脉曲张内镜诊断与治疗学组. 肝硬化门静脉高压消化道静脉曲张内镜下组织胶注射治疗专家共识(2022, 长沙) [J]. 中华消化内镜杂志, 2023, 40(1): 12-23.
- [37] Chirapongsathorn, S., *et al.* (2021) Safety and Efficacy of Endoscopic Cyanoacrylate Injection in the Management of Gastric Varices: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JGH Open*, **5**, 1047-1055. <https://doi.org/10.1002/jgh3.12629>
- [38] Qiao, W., *et al.* (2015) Cyanoacrylate Injection versus Band Ligation in the Endoscopic Management of Acute Gastric Variceal Bleeding. *Medicine*, **94**, e1725. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001725>
- [39] Hong, C.H., *et al.* (2009) Treatment of Patients with Gastric Variceal Hemorrhage: Endoscopic N-Butyl-2-Cyanoacrylate Injection versus Balloon-Occluded Retrograde Transvenous Obliteration. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **24**, 372-378. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2008.05651.x>

- [40] Stein, D.J., Salinas, C., Sabri, S., *et al.* (2019) Balloon Retrograde Transvenous Obliteration versus Endoscopic Cyanoacrylate in Bleeding Gastric Varices: Comparison of Rebleeding and Mortality with Extended Follow-Up. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, **30**, 187-194. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2018.12.008>
- [41] Mahadeva, S., Bellamy, M.C., Kessel, D., *et al.* (2003) Cost-Effectiveness of N-Butyl-2-Cyanoacrylate (Histoacryl) Glue Injections; Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt in the Management of Acute Gastric Variceal Bleeding. *The American Journal of Gastroenterology*, **98**, 2688-2693. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.08769.x>
- [42] Upadhyay, A.P., Ananthasivan, R., Radhakrishnan, S. and Zubaidi, G. (2005) Cortical Blindness and Acute Myocardial Infarction Following Injection of Bleeding Gastric Varices with Cyanoacrylate Glue. *Endoscopy*, **37**, 1034. <https://doi.org/10.1055/s-2005-870211>
- [43] Michael, P.G., Antoniadis, G., *et al.* (2018) Pulmonary Glue Embolism: An Unusual Complication Following Endoscopic Sclerotherapy for Gastric Varices. *Sultan Qaboos University Medical Journal*, **18**, e231-e235. <https://doi.org/10.18295/squmj.2018.18.02.020>
- [44] 张明艳, 金苏云, 孙若楠, 等. 钛夹辅助下内镜组织胶注射治疗胃静脉曲张[J]. 中华消化病与影像杂志(电子版), 2019, 9(6): 252-255.
- [45] 赵海英, 宗晔, 冀明, 等. 超声内镜在门脉高压所致食管胃底静脉曲张中的应用价值[J]. 中国实用内科杂志, 2022, 42(10): 800-804.
- [46] Braden, B., Gupta, V. and Dietrich, C. (2019) Therapeutic EUS: New Tools, New Devices, New Applications. *Endoscopic Ultrasound*, **8**, 370-381. https://doi.org/10.4103/eus.eus_39_19
- [47] 郭先文, 丁震. 超声内镜治疗胃底静脉曲张[J]. 中国实用内科杂志, 2022, 42(10): 805-809.
- [48] Romero-Castro, R., Pellicer-Bautista, F.J., Jimenez-Saenz, M., *et al.* (2007) EUS-Guided Injection of Cyanoacrylate in Perforating Feeding Veins in Gastric Varices: Results in 5 Cases. *Gastrointestinal Endoscopy*, **66**, 402-407. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2007.03.008>
- [49] Bick B.L., *et al.* (2019) EUS-Guided Fine Needle Injection Is Superior to Direct Endoscopic Injection of 2-Octyl Cyanoacrylate for the Treatment of Gastric Variceal Bleeding. *Surgical Endoscopy*, **33**, 1837-1845. <https://doi.org/10.1007/s00464-018-6462-z>
- [50] Franco, M.C., *et al.* (2014) Efficacy and Safety of Endoscopic Prophylactic Treatment with Undiluted Cyanoacrylate for Gastric Varices. *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*, **6**, 254-259. <https://doi.org/10.4253/wjge.v6.i6.254>
- [51] Romero-Castro, R., Ellrichmann, M., Ortiz-Moyano, C., *et al.* (2013) EUS-Guided Coil versus Cyanoacrylate Therapy for the Treatment of Gastric Varices: A Multicenter Study (with Videos). *Gastrointestinal Endoscopy*, **78**, 711-721. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2013.05.009>
- [52] Gonzalez, J.-M., Giacino, C., Pioche, M., *et al.* (2012) Endoscopic Ultrasound-Guided Vascular Therapy: Is It Safe and Effective? *Endoscopy*, **44**, 539-542. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1291609>
- [53] Romero-Castro, R., *et al.* (2010) Endoscopic Ultrasound (EUS)-Guided Coil Embolization Therapy in Gastric Varices. *Endoscopy*, **42**, E35-E36. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1215261>
- [54] Binmoeller, K.F., Weilert, F., Shah, J.N., *et al.* (2011) EUS-Guided Transesophageal Treatment of Gastric Fundal Varices with Combined Coiling and Cyanoacrylate Glue Injection (with Videos). *Gastrointestinal Endoscopy*, **74**, 1019-1025. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2011.06.030>
- [55] Robles-Medrand, C., *et al.* (2020) Endoscopic Ultrasonography-Guided Deployment of Embolization Coils and Cyanoacrylate Injection in Gastric Varices versus Coiling Alone: A Randomized Trial. *Endoscopy*, **52**, 268-275. <https://doi.org/10.1055/a-1123-9054>
- [56] Baig, M., Ramchandani, M. and Puli, S.R. (2022) Safety and Efficacy of Endoscopic Ultrasound-Guided Combination Therapy for Treatment of Gastric Varices: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Journal of Gastroenterology*, **15**, 310-319. <https://doi.org/10.1007/s12328-022-01600-0>
- [57] 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]. 内科理论与实践, 2009, 4(2): 152-158.
- [58] 朱庆曦, 田霞, 刘蒙, 等. 内镜下套扎联合组织胶注射治疗食管静脉曲张破裂出血的临床疗效[J]. 世界华人消化杂志, 2016, 24(13): 2045-2050.
- [59] 杜爱民, 崔月萍, 杨霞, 等. EVL 和 EIS 序贯治疗食管静脉曲张破裂出血对比研究[J]. 肝脏, 2022, 27(4): 440-442.
- [60] 刘慧民, 龚志斌. 内镜下胃底组织胶注射联合套扎术后早期再次套扎术预防肝硬化食管胃静脉曲张再出血作用[J]. 世界华人消化杂志, 2022, 30(17): 748-755.
- [61] 程明, 楼妙姿. 改良聚桂醇组织胶“三明治”注射联合套扎治疗食管胃底静脉曲张的疗效分析[J]. 中华全科医学, 2018, 16(7): 1110-1112.

- [62] 汪嵘, 赵丹瑜, 郭补伟. 内镜下聚桂醇传统注射与联合组织胶三明治夹心法治疗食管静脉曲张出血的疗效观察[J]. 中华胃肠内镜电子杂志, 2017, 4(2): 49-52.
- [63] 中华医学会消化内镜学分会食管胃静脉曲张学组. 消化道静脉曲张及出血的内镜诊断和治疗规范试行方案(2009年)[J]. 中国继续医学教育, 2010, 2(6): 21-26.
- [64] Choudhuri, G., Dhiman, R.K. and Agarwal, D.K. (1996) Endosonographic Evaluation of the Venous Anatomy around the Gastro-Esophageal Junction in Patients with Portal Hypertension. *Hepato-Gastroenterology*, **43**, 1250-1255.
- [65] Sarairoh, H.A., Bilal, M. and Singh, S. (2017) Role of Endoscopic Ultrasound in Liver Disease: Where Do We Stand in 2017? *World Journal of Hepatology*, **9**, 1013-1021. <https://doi.org/10.4254/wjh.v9.i24.1013>
- [66] Irisawa, A., Saito, A., Obara, K., *et al.* (2001) Endoscopic Recurrence of Esophageal Varices Is Associated with the Specific EUS Abnormalities: Severe Periesophageal Collateral Veins and Large Perforating Veins. *Gastrointestinal Endoscopy*, **53**, 77-84. <https://doi.org/10.1067/mge.2001.108479>
- [67] Carneiro, F.O.A.A., Retes, F.A., Matuguma, S.E., *et al.* (2016) Role of EUS Evaluation after Endoscopic Eradication of Esophageal Varices with Band Ligation. *Gastrointestinal Endoscopy*, **84**, 400-407. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2016.02.006>
- [68] Sat, T., *et al.* (2008) Observation of Gastric Variceal Flow Characteristics by Endoscopic Ultrasonography Using Color Doppler. *The American Journal of Gastroenterology*, **103**, 575-580. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01644.x>
- [69] Lee, Y.T., *et al.* (2002) Diagnosis of Gastroesophageal Varices and Portal Collateral Venous Abnormalities by Endosonography in Cirrhotic Patients. *Endoscopy*, **34**, 391-398. <https://doi.org/10.1055/s-2002-25286>
- [70] 张娜, 彭春艳, 张峰, 等. 肝硬化食管胃静脉曲张破裂出血行规律内镜下治疗的临床价值[J]. 中华消化内镜杂志, 2022, 39(5): 384-387.