

网络出版时间: 2023-09-19 15:50:00 网络出版地址: <https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20230918.1415.033>

肝硬化食管胃静脉曲张出血一级预防新策略

叶深丰¹, 聂源¹, 刘林祥¹ 综述 朱萱^{1,2} 审校

摘要 食管胃静脉曲张是肝硬化门静脉高压症患者常见的并发症之一,食管胃静脉曲张破裂出血具有病情凶险、病死率高等特点,是影响肝硬化患者预后的重要因素。预防食管胃静脉曲张破裂出血对延长肝硬化患者生存期、改善肝硬化患者预后十分重要。该文对食管胃静脉曲张一级预防新策略进展进行综述,分析表明他汀类药物能明显降低肝硬化患者的门脉压力,降低静脉曲张破裂出血的发生率,但其使用剂量与安全性仍需进一步研究;此外,内镜下曲张静脉精准断流术、内镜药物联合治疗方式也具有一定潜力。

关键词 食管胃静脉曲张;一级预防;他汀类药物

中图分类号 R 575.2

2023-02-22 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:81960120)

作者单位:¹南昌大学第一附属医院消化科,南昌 330006

²江西省消化疾病研究中心,南昌 330006

作者简介:叶深丰,男,硕士研究生;

朱萱,男,教授,主任医师,研究生导师,责任作者,E-mail: jyyfyzx@163.com

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2023)10-1796-05
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2023.10.033

肝硬化(liver cirrhosis, LC)是各种慢性肝病的晚期表现。在从肝硬化代偿期发展到失代偿期的过程中,各种并发症的出现会显著影响患者预后^[1-2]。其中首次食管胃静脉曲张破裂出血(esophagogastric variceal bleeding, EGVB)后6周内病死率居高不下,对患者生命造成严重威胁^[2-3]。近年来,他汀类药物在降低肝硬化患者门脉压力方面取得不错的疗效;由国内首次提出的内镜下精准食管胃静脉曲张断流术在EGVB的治疗方面取得了良好的效果;此外药物与内镜联合治疗在EGVB一级预防方面得到进一步探讨。

1 药物治疗

门脉高压的出现是代偿期肝硬化患者发展为失代偿期肝硬化的危险因素,临床上通过肝静脉压力

- maxilla? [J]. Int J Oral Maxillofac Surg 2021, 50(7): 964-8.
- [14] 吴平凡,李羽,雷振革等.种植体引起双膦酸盐相关性下颌骨坏死1例[J].华西口腔医学杂志,2020,38(4):460-3.
- [15] 张婷,吕晓君,李琳等.唑来膦酸对绝经后骨质疏松患者种植体周围颌骨骨质的疗效分析[J].临床口腔医学杂志,2020,36(1):26-8.
- [16] 王乔齐,孙岩,张焯等.补肾活血方联合阿仑膦酸钠促进骨质疏松患者种植体骨结合临床研究[J].新中医,2022,54(2):90-4.
- [17] 吴骞,李志勇.低中年资肿瘤科医生对双膦酸盐相关颌骨坏死临床预防意识的调查分析[J].医药前沿,2020,10(34):226-7.
- [18] Jiang L, Zhang W, Wei L, et al. Early effects of parathyroid hormone on vascularized bone regeneration and implant osseointegration in aged rats [J]. Biomaterials 2018, 179: 15-28.
- [19] Liapaki A, Chen Y, Hadad H, et al. Evaluation of oral implant survival rate in postmenopausal women with osteopenia/osteoporosis. A retrospective pilot study [J]. J Stomatol Oral Maxillofac Surg 2022, 123(6): e777-81.
- [20] 杨瑶瑶,袁文红,张倩倩等.锶、钆共掺杂纳米管种植体对骨质疏松大鼠骨结合的影响[J].实用口腔医学杂志,2021,37(3):323-7.
- [21] 聂秀吉,李淑娴,马宗民等.种植体不同设计参数对下颌骨牙齿种植的影响[J].医用生物力学,2021,36(6):890-5.
- [22] 钱付民,韩东仪.数字化导板引导下无牙颌种植后即刻负重的应用效果及对种植体稳定性的影响[J].医学信息,2021,34(22):100-2.
- [23] Costa Valente M L, Castro D T, Shimano A C, et al. Influence of an alternative implant design and surgical protocol on primary stability [J]. Braz Dent J, 2019, 30(1): 47-51.
- [24] Rues S, Schmitter M, Kappel S, et al. Effect of bone quality and quantity on the primary stability of dental implants in a simulated bicortical placement [J]. Clin Oral Investig 2021, 25(3): 1265-72.
- [25] 景杨,夏炎,陈梦琦等.软组织水平种植体不同愈合方式对早期边缘骨吸收影响的回顾性研究[J].实用口腔医学杂志,2021,37(4):509-12.
- [26] Rotter B E, Blackwell R, Dalton G. Testing progressive loading of endosteal implants with the Periosteal: a pilot study [J]. Implant Dent, 1996, 5(1): 28-32.
- [27] Acharya P H, Patel V V, Duseja S S, et al. Comparative evaluation of peri-implant stress distribution in implant protected occlusion and cusally loaded occlusion on a 3 unit implant supported fixed partial denture: a 3D finite element analysis study [J]. J Adv Prosthodont 2021, 13(2): 79-88.
- [28] Liu W, Huang J, Chen F, et al. MSC-derived small extracellular vesicles overexpressing miR-20a promoted the osteointegration of porous titanium alloy by enhancing osteogenesis via targeting BAMBI [J]. Stem Cell Res Ther 2021, 12(1): 348.
- [29] Juboori M J A, Attas M A A, Gomes R Z, et al. Using resonance frequency analysis to compare delayed and immediate progressive loading for implants placed in the posterior maxilla: a pilot study [J]. Open Dent J 2018, 12: 801-10.

梯度(hepatic venous pressure gradient, HVPG)来判断门脉高压的程度, HVPG是肝静脉楔压(wedged hepatic venous pressure, WHVP)与游离肝静脉压(free hepatic venous pressure, FHVP)的差值,反映了门静脉与腹腔静脉之间的压力差。有研究^[4]表明当肝硬化患者HVPG从基线下降20%或降至12 mmHg时,肝硬化患者的EGVB的发生率会降低,且患者总体预后得到改善。目前推荐非选择性 β 受体阻滞剂(non-selective beta-blockers, NSBB)和食管胃底曲张静脉套扎术(endoscopic variceal ligation, EVL)作为肝硬化食管胃静脉曲张患者一级预防的首选措施^[5-6]。其中,卡维地洛较传统的NSBB类药物降低门脉压力的程度更大,其血流动力学反应比例更高,且未带来更严重的不良反应,故正逐步成为EGVB一级预防的首选药物^[5, 7-8]。然而NSBB的使用受到目标人群的个体差异的限制,部分肝硬化患者NSBB的血流动力学反应较差, HVPG下降程度不明显^[9]。此外, NSBB禁忌证的存在也使得部分患者不能使用NSBB,故需要一种新型的药物来降低门脉压力。

他汀类药物是一种3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶抑制剂,可以通过抑制RhoA/Rho激酶途径,降低肝星状细胞的收缩性,从而降低肝内血管阻力;同时他汀类药物可降低血小板聚集和活化,具有阻断内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)下调调节因子的作用,增加eNOS活性,从而增加组织一氧化氮水平,降低血管平滑肌细胞迁移和增殖,降低巨噬细胞增殖,减轻血管炎症反应^[10-11];已有动物研究^[12]表明辛伐他汀具有多效性作用,可以影响肝脏脂质代谢与氧化应激的相关通路,改善非酒精性脂肪性肝病造模小鼠相关微循环功能障碍,恢复组织灌注;综上,他汀类药物具有改善肝硬化患者炎症,降低门脉压力的理论基础。

1.1 单独使用他汀类药物预防 EGVB 已有研究表明单独使用辛伐他汀可以降低门静脉压力。Abraldes et al^[13]进行的一项研究表明,不论患者是否使用NSBB,辛伐他汀组HVPG的平均下降比例均高于安慰剂组,这表明它对门脉压力的影响可能与NSBB是相加的。此外,辛伐他汀组与安慰剂组对比并未观察到额外的不良反应。Elsalam et al^[14]进行的一项通过超声评估门脉高压患者辛伐他汀治疗前后的研究,结果表明辛伐他汀组(20 mg/d)肝动脉阻力指数和门脉高压指数均较基线下降,且未发现明显副作用,这表明辛伐他汀是一种安全有效的

门脉高压降压药。但由于以上研究随访时间均较短,纳入患者较少,关于他汀类药物在长期给药、大剂量给药或在晚期肝硬化患者中是否保持良好的安全性还需要具体评估。

1.2 他汀类药物联合 NSBB 预防 EGVB 在他汀类药物与NSBB联用方面上, Bishnu et al^[11]进行的一项随机对照双盲研究发现阿托伐他汀联合普萘洛尔组HVPG下降的幅度较普萘洛尔单药组更大,且联合组中发生血流动力学反应的比例更高;在该研究中,一共纳入30例肝硬化门脉高压患者,并随机分为普萘洛尔单药组和普萘洛尔加用阿托伐他汀联合治疗组;两组WHVP、FHVP和HVPG基线值分别无统计学差异,治疗1个月后普萘洛尔组HVPG较基线平均下降百分比为15.96%,联合治疗组HVPG较基线平均下降百分比为30.48%,表明在普萘洛尔的基础上添加阿托伐他汀可显著降低肝硬化合并门静脉高压症患者的门静脉压力;且联合组WHVP较基线下降幅度比普萘洛尔组明显,因此认为阿托伐他汀可能是通过降低WHVP而引起HVPG的下降,而对FHVP的影响较小;此外,在1个月的治疗中,普萘洛尔组有6例(50%)患者发生HVPG血流动力学反应(即HVPG较基线下降20%或HVPG降至低于12 mmHg),而联合组有10例(90.91%)患者发生HVPG血流动力学反应,这表明联合治疗发生HVPG血流动力学反应的比例高于普萘洛尔单独治疗。该研究纳入患者较少,且两次门脉系统血流动力学指标测量相差间隔较短,研究结果有一定局限性,仍待进一步临床研究证明。

然而, Vijayaraghavan et al^[10]进行的一项随机对照试验中,认为辛伐他汀联合卡维地洛治疗对比卡维地洛单药治疗并不能明显降低患者HVPG或增加血流动力学反应的患者比例。该研究共纳入220例患者,随机分至卡维地洛单独治疗组、卡维地洛加辛伐他汀联合治疗组,在3个月后的HVPG复查中,两组HVPG均较基线值下降,但两组HVPG下降的比例无统计学差异。结果表明在有效卡维地洛治疗的基础上加用辛伐他汀,并持续12周,并不能实现更大程度的HVPG降低和更高的发生HVPG血流动力学反应的患者比例。

以上两个研究的结果并不相似,出现以上异质性的原因是多方面的。一方面,两研究的干预措施稍有不同,一研究为他汀类药物单用与联合普萘洛尔治疗对比,另一研究是他汀类药物单用与联合卡维地洛治疗对比,考虑卡维地洛的降压效果较普萘

洛尔明显,后一研究中联合组中他汀类药物的降压效果可能被卡维地洛掩盖,因此导致两研究结论不同。另一方面,两研究随访时间都较短,对于他汀类药物的长期使用安全性和有效性可能需要更长期的研究证实。Wani et al^[15]在卡维地洛无应答者中进行了一项序贯试验,结果发现在单药应用卡维地洛没有产生血流动力学反应的患者中,在加用辛伐他汀之后,有42%的患者出现了血流动力学反应,这表明卡维地洛与辛伐他汀的序贯治疗可能是门脉高压症药物治疗的一个新的方法。

他汀类药物治疗过程中最常见的不良反应通常为过一性胃肠道症状(腹泻、腹痛、胀气和便秘)、头痛和皮疹,其他已被证实的不良反应有肌肉损伤、肝功能损伤^[16],目前他汀类药物在肝硬化患者中使用的安全剂量尚不清楚。在一项随机对照研究中,59例肝硬化患者被随机分成辛伐他汀20 mg/d治疗组、40 mg/d治疗组以及安慰剂组,通过12周的治疗,结果发现辛伐他汀高剂量组患者的丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、肌酸激酶水平均较低剂量组更高。这表明肝硬化失代偿患者中使用较高剂量的辛伐他汀(40 mg/d)会产生较严重的肌肉毒性和肝脏毒性,推荐20 mg/d作为他汀类药物在失代偿期肝硬化患者中使用的安全剂量^[17]。

2 内镜治疗

目前食管胃底静脉曲张一级预防的内镜干预措施主要包括:食管胃底静脉曲张套扎术(endoscopic variceal ligation, EVL)、食管胃底静脉曲张硬化剂注射术(endoscopic injection sclerotherapy, EIS)、食管胃底静脉曲张组织胶注射术以及内镜下静脉曲张精准断流术(endoscopic selective varices devascularization, ESVD)。

EVL是目前一级预防的内镜治疗中最常推荐的措施,特别是对于存在NSBB禁忌证或不耐受NSBB治疗且合并高危静脉曲张的代偿期肝硬化患者,推荐EVL作为预防首次静脉曲张出血的措施^[5]。一篇Meta分析^[18]表明接受EVL治疗与接受卡维地洛治疗的患者在静脉曲张出血、全因病死率和出血相关病死率方面无显著区别。与EVL相比,EIS治疗的病死率、复发性出血率和不良事件的发生率较高,因此大多数专家和国际协会不再建议将硬化剂治疗用于一级预防^[19]。然而,在近年的一项研究中,结果表明EIS组中Child-Pugh评分、白蛋白-胆红素评分和终末期肝病模型评分均有改善,

而EVL组上述指标在3个月内无明显变化,且EIS组总生存率高于EVL^[20]。综上所述,EIS或许具有改善肝功能和患者预后的潜力,但还需要进一步研究验证EIS的疗效和安全性。目前单独使用食管胃底静脉曲张组织胶注射术作为一级预防措施的研究较少,在中国多联合EIS使用。研究^[21]表明在胃静脉曲张内注射组织胶治疗组出血率显著低于NSBB组和无治疗组,且病死率显著下降,但组织胶注射的不良反较严重,包括脑卒中、门静脉栓塞、脾梗死、冠状动脉栓塞和非致死性肺栓塞等,因此,术前需要进行充分评估,再决定是否行组织胶注射治疗。

国内有学者提出内镜下精准食管胃静脉曲张断流术来进行EGVB的治疗,ESVD是指通过精准探寻静脉曲张来源支,用组织胶结合聚桂醇静脉注射从而进行精确断流的方式治疗食管胃底静脉曲张。研究^[22]证明在EGVB患者治疗方面,ESVD与传统的EIS相比具有治疗次数少、术后静脉曲张消失率高的优势,且ESVD的6周内再出血率和迟发再出血率均低于传统的组织胶注射治疗。

在一项纳入150例肝硬化静脉曲张患者的研究中,将患者分至硬化剂注射组与ESVD治疗组,经过6个月的随访,结果发现ESVD组患者3个月内的食管胃静脉曲张改善情况优于硬化剂注射组,且再出血率更低,6个月内存活率更高,但两组6个月内不良反应类型相似且发生率无显著差,这表明ESVD在EGVB治疗和二级预防方面疗效肯定^[23]。

但目前关于ESVD在一级预防中应用的研究缺乏,ESVD应用于EGVB一级预防的潜力,尚需要进一步研究验证其有效性和安全性。

3 药物与内镜联合治疗

研究表明EVL和NSBB在预防静脉曲张首次出血方面较安慰剂组都能显著降低出血率,NSBB除可以降低HVPG外,同时还可以减少其他肝硬化失代偿事件的发生,而EVL着重于控制静脉曲张的进展^[9,24],对HVPG影响较小。因此推断将EVL联合NSBB作为一级预防的措施是可行的,然而,目前国际上大多数的指南中均未提出将联合治疗作为一种一级预防的方式,这可能与当下研究未能证实联合治疗优于NSBB或EVL单种治疗有关。

目前是否将药物联合内镜治疗作为一级预防的措施还存在争议。在一项纳入284例食管胃底静脉曲张患者的随机对照研究^[25]中,101例患者仅接受EVL治疗,180例患者接受EVL联合NSBB治疗,经

过 16.2 个月的随访后,与单独使用 EVL 治疗相比, EVL 联合 NSBB 治疗组出血率、病死率皆差异无统计学意义, EVL 可预防首次静脉曲张出血; 且与既往的单用 NSBB 的研究相比, EVL 联合 NSBB 治疗与单用 NSBB 治疗在一级预防中的首次出血率相似。这表明在该研究中, EVL 与 NSBB 的联合使用并未降低出血率,也未降低病死率,但该研究并没有对比联合组治疗的不良反应发生率、病死率等。

在另一项纳入 271 例肝硬化患者的关于 EGVB 一级预防的单中心回顾性研究^[26]中,将患者分为 EVL 联合普萘洛尔治疗组和 EVL 单独治疗组,并通过倾向性评分匹配来排除混杂因素的影响,经过 42 个月的长时间随访,结果表明联合组的全因病死率明显高于 EVL 单独治疗组(45.9% vs 31.2%, $P = 0.039$),其中联合组死于肝衰竭的患者比例明显高于 EVL 单独治疗组(40.5% vs 20%, $P = 0.02$),两组患者 EGVB、肝肾综合征以及自发性腹膜炎的发生率并无明显差异。综上表明普萘洛尔与 EVL 联合治疗并不会降低 EGVB 的发生率,相反,可能会增加与肝衰竭相关的病死率,考虑该研究纳入了合并腹水的患者,普萘洛尔对肝硬化腹水患者血流动力学的影响可能解释了联合治疗组患者的病死率较高原因^[27]。此外,有研究^[17-28]发现联合治疗可能会导致额外的不良反应,不建议用于 EGVB 的一级预防。

然而,在韩国高丽大学医学院进行的一项随机对照研究^[29]共纳入 260 例肝硬化伴食管胃静脉曲张的患者,分别分为普萘洛尔组、EVL 组、普萘洛尔加用 EVL 联合治疗组,三组患者基线可比,经过 2 年的随访,三组患者出血率分别为 14.0%、14.9%、3.4%,其中普萘洛尔组和 EVL 组出血率无显著差异,联合组出血率显著低于普萘洛尔组($P = 0.013$)和 EVL 组($P = 0.007$);此外,与 EVL 组对比,联合组静脉曲张复发率更低($P = 0.004$),三组病死率无显著差异。结果表明, EVL + 普萘洛尔联合治疗在降低首次静脉曲张出血的发生率方面比单纯普萘洛尔治疗或 EVL 治疗更有效,尤其是在高危食管静脉曲张中, EVL + 普萘洛尔联合治疗组的静脉曲张复发率比单纯 EVL 组低,且未增加患者病死率。

随后,在印度肝胆科学研究所进行的一项随机对照研究也表明联合治疗更具优势, Pande et al^[30]共纳入 270 例 Child-Pugh B 或 C 级肝硬化患者作为研究对象,将他们分别分为卡维地洛组、EVL 组、卡维地洛和 EVL 联合治疗组,且分别于实验开始前、治疗 3 个月后、治疗 12 个月后测量患者 HVPG,记

录三组患者首次静脉曲张出血率、出血相关病死率以及其他不良事件发生率(包括急性肾衰竭、自发性腹膜炎、腹水、EVL 后溃疡出血);结果发现三组患者首次静脉曲张出血率分别为 37.8%、22.2%、8.9%,联合组出血率低于其他两组,且联合组治疗后出现溃疡出血的概率略低于 EVL 组(3.3% vs 6.7%),其他不良事件发生率三组无显著差异。

以上两篇随机对照研究^[29-30]结果均显示联合治疗的疗效不弱于单独 NSBB 或 EVL 治疗,两研究分别对比了普萘洛尔与卡维地洛联合 EVL 的疗效,同时从 HVPG 变化、出血相关病死率、曲张静脉复发率以及其他不良反应发生率等多个方面评估联合治疗的疗效以及安全性,可信度高。这与既往研究结果有差异,可能与研究人群肝硬化程度、肝硬化病因以及不同时期 EVL 的技术发展水平有关,药物联合内镜治疗有望成为 EGVB 一级预防措施。

4 小结与展望

现阶段 EGVB 治疗的基石仍是 NSBB 和 EVL 治疗,近年来他汀类药物降低 HVPG 的效果已有研究证实,但其在 EGVB 一级预防中的具体治疗策略,特别是不同肝硬化患者使用剂量方面仍需要进一步研究,且其长期使用的安全性还需要进一步研究验证;此外,近年来兴起的 ESVD 能否作为食管胃底静脉曲张内镜治疗的一级预防措施,仍需要进一步前瞻性随机对照研究证实; NSBB 与内镜联合治疗是否作为 EGVB 一级预防的方法目前研究结果并不一致,尚无统一的结论,有待大型前瞻性研究验证。

参考文献

- [1] Yoshiji H, Nagoshi S, Akahane T, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for liver cirrhosis 2020 [J]. J Gastroenterol, 2021, 56(7): 593-619.
- [2] Gines P, Krag A, Abraldes J G, et al. Liver cirrhosis [J]. Lancet, 2021, 398(10308): 1359-76.
- [3] Mc Donald S A, Barclay S T, Hutchinson S J, et al. Uptake of endoscopic screening for gastroesophageal varices and factors associated with variceal bleeding in patients with chronic hepatitis C infection and compensated cirrhosis, 2005-2016: a national database linkage study [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2019, 50(4): 425-34.
- [4] Baiges A, Hernandez-Gea V, Bosch J. Pharmacologic prevention of variceal bleeding and rebleeding [J]. Hepatol Int, 2018, 12 (Suppl 1): 68-80.
- [5] De Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, et al. Baveno VII-renewing consensus in portal hypertension [J]. J Hepatol, 2022, 76

- (4): 959–74.
- [6] Garcia-Tsao G, Abraldes J G. Nonselective beta-blockers in compensated cirrhosis: preventing variceal hemorrhage or preventing decompensation? [J]. *Gastroenterology*, 2021, 161(3): 770–3.
 - [7] Sharma M, Singh S, Desai V, et al. Comparison of therapies for primary prevention of esophageal variceal bleeding: a systematic review and network meta-analysis [J]. *Hepatology*, 2019, 69(4): 1657–75.
 - [8] Gralnek I M, Camus D 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): 1094–120.
 - [9] Villanueva C, Albillos A, Genesca 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): 1597–608.
 - [10] Vijayaraghavan R, Jindal A, Arora V, et al. Hemodynamic effects of adding simvastatin to carvedilol for primary prophylaxis of variceal bleeding: a randomized controlled trial [J]. *Am J Gastroenterol*, 2020, 115(5): 729–37.
 - [11] Bishnu S, Ahammed S M, Sarkar A, et al. Effects of atorvastatin on portal hemodynamics and clinical outcomes in patients with cirrhosis with portal hypertension: a proof-of-concept study [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 30(1): 54–9.
 - [12] Pereira E, Araujo B P, Rodrigues K L, et al. Simvastatin improves microcirculatory function in nonalcoholic fatty liver disease and downregulates oxidative and ALE-RAGE stress [J]. *Nutrients*, 2022, 14(3): 716.
 - [13] Abraldes J G, Albillos A, Banares R, et al. Simvastatin lowers portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension: a randomized controlled trial [J]. *Gastroenterology*, 2009, 136(5): 1651–8.
 - [14] Elsalam S A, Elwan N, Salah R, et al. Evaluation of portal hypertension by Doppler ultrasound in cirrhotic patients before and after simvastatin [J]. *Hepatol Int*, 2018, 12(2): S567–8.
 - [15] Wani Z A, Mohapatra S, Khan A A, et al. Addition of simvastatin to carvedilol non responders: A new pharmacological therapy for treatment of portal hypertension [J]. *World J Hepatol*, 2017, 9(5): 270–7.
 - [16] Munoz A E, Pollarsky F D, Marino M, et al. Addition of statins to the standard treatment in patients with cirrhosis: Safety and efficacy [J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(28): 4639–52.
 - [17] Pose E, Napoleone L, Amin A, et al. Safety of two different doses of simvastatin plus rifaximin in decompensated cirrhosis (LIVER-HOPE-SAFETY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020, 5(1): 31–41.
 - [18] Dwinata M, Putera D D, Adda'i M F, et al. Carvedilol vs endoscopic variceal ligation for primary and secondary prevention of variceal bleeding: Systematic review and meta-analysis [J]. *World J Hepatol*, 2019, 11(5): 464–76.
 - [19] De Mattos A Z, Terra C, Farias A Q, et al. Primary prophylaxis of variceal bleeding in patients with cirrhosis: A comparison of different strategies [J]. *World J Gastrointest Endosc*, 2021, 13(12): 628–37.
 - [20] Hayashi T, Watanabe T, Shibata M, et al. Endoscopic injection sclerotherapy improves liver function compared with endoscopic variceal ligation [J]. *Scientific Reports*, 2021, 11(1): 20479.
 - [21] 韦 炜, 洪依萍. 肝硬化门静脉高压相关并发症的防治原则 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(1): 22–5.
 - [22] 郑 捷, 潘志刚, 苏东星. ESVD 用于门脉高压食管胃静脉曲张破裂出血治疗的临床效果研究 [J]. *国际消化病杂志*, 2020, 40(5): 339–42.
 - [23] 甘 辉, 占路娟, 朱丽燕, 等. 内镜精准食管胃静脉曲张断流术治疗肝硬化食管胃静脉曲张破裂出血的疗效分析 [J]. *现代实用医学*, 2022, 34(9): 1208–10.
 - [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.
 - [25] Pfisterer N, Dexheimer C, Fuchs E M, et al. Betablockers do not increase efficacy of band ligation in primary prophylaxis but they improve survival in secondary prophylaxis of variceal bleeding [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, 47(7): 966–79.
 - [26] Yoo J J, Kim S G, Kim Y S, et al. Propranolol plus endoscopic ligation for variceal bleeding in patients with significant ascites: Propensity score matching analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(5): e18913.
 - [27] Giannelli V, Roux O, Laouenan C, et al. Impact of cardiac function, refractory ascites and beta blockers on the outcome of patients with cirrhosis listed for liver transplantation [J]. *J Hepatol*, 2020, 72(3): 463–71.
 - [28] Roccarina D, Best L M, Freeman S C, et al. Primary prevention of variceal bleeding in people with oesophageal varices due to liver cirrhosis: a network meta-analysis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 4: D13121.
 - [29] Seo Y S, Kim M Y, Yim H J, et al. Multicenter prospective randomized controlled trial comparing propranolol, endoscopic band ligation, and combination therapy for the primary prophylaxis variceal bleeding in patients with liver cirrhosis [J]. *J Hepatol*, 2017, 66(1): S35.
 - [30] Pande A, Sarin S K, Jindal A, et al. Efficacy of carvedilol, endoscopic variceal ligation (EVL) or a combination for the prevention of first variceal bleed in Child B and C cirrhosis with high risk varices: a randomized controlled trial (NCT03069339) [J]. *Hepatology*, 2019, 70(Suppl1): 96A.