

DOI: 10.12235/E20200184

文章编号: 1007-1989 (2021) 03-0034-05

论著

无痛内镜下食管胃静脉曲张治疗术对 轻微肝性脑病的影响

艾明华¹, 谭小平¹, 徐超¹, 张庆¹, 李杰¹, 陈万静²

(长江大学附属第一医院 1.消化内科; 2.麻醉科, 湖北 荆州 434000)

摘要: **目的** 探讨无痛内镜下食管胃静脉曲张治疗术(组织胶注射+套扎或组织胶+硬化剂注射)对轻微肝性脑病(MHE)的影响。**方法** 采用前瞻性队列研究,将92例食管胃静脉曲张患者分为MHE组($n=44$)和无肝性脑病组(对照组, $n=48$)。采用数字连接试验(NCT)、数字符号试验(DST)评估两组患者术前、术后2h和术后24h MHE的发生情况和术后麻醉复苏时间。**结果** MHE组术后NCT评分和DST评分与术前比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。对照组术后NCT评分及DST评分与术前比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。MHE组麻醉复苏时间平均为 (7.2 ± 2.7) min,对照组平均为 (6.9 ± 3.5) min,两组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 食管胃静脉曲张内镜术中使用丙泊酚联合瑞芬太尼对MHE无明显影响,且不会诱发显性肝性脑病(OHE),是一种安全、舒适的方式,值得在临床中推广应用。

关键词: 丙泊酚;瑞芬太尼;食管胃静脉曲张;肝性脑病;肝硬化

中图分类号: R575;R614

Effect of painless endoscopic treatment of esophageal and gastric varices on mild hepatic encephalopathy

Ming-hua Ai¹, Xiao-ping Tan¹, Chao Xu¹, Qing Zhang¹, Jie Li¹, Wan-jing Chen²

(1.Department of Gastroenterology; 2.Department of Anesthesiology, the First Affiliated Hospital of Yangtze University, Jingzhou, Hubei 434000, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of painless endoscopic liver cirrhosis esophagogastric varices treatment (tissue glue injection and ligation or tissue glue and sclerosant injection) on mild hepatic encephalopathy (MHE). **Methods** Using a prospective cohort study, 92 patients with esophagogastric varices were divided into MHE group ($n=44$) and non-hepatic encephalopathy group (control group, $n=48$). All the patients occurrence of mild hepatic encephalopathy (MHE) before surgery, 2 h after surgery, and 24 h after surgery, and the anesthesia recovery time were evaluated by number connection test (NCT) and digital symbol test (DST). **Results** There was no significant difference in postoperative NCT score and DST score in the MHE group compared with preoperative ($P>0.05$). The NCT score and DST score of the control group after operation were also not significantly different from those before the operation ($P>0.05$). In terms of anesthesia resuscitation time, the MHE group required an average of (7.2 ± 2.7) min and the control group an average of (6.9 ± 3.5) min, there was no statistically significant difference between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** The use of Propofol combined with Remifentanyl in

收稿日期: 2020-05-07

[通信作者] 谭小平, E-mail: tanxp1971@163.com; Tel: 18163139523

endoscopic surgery for esophagogastric varices has no significant effect on MHE and does not induce overt hepatic encephalopathy (OHE). It is a safe and comfortable method, and it is worthy of clinical promotion.

Keywords: Propofol; Remifentanyl; esophagogastric varices; hepatic encephalopathy; liver cirrhosis

肝硬化失代偿期患者建议定期内镜随访食管胃底静脉曲张程度,必要时需反复多次行内镜下治疗术。内镜下食管胃静脉曲张治疗术包括内镜下硬化剂注射法(endoscopic injection sclerotherapy, EIS)、食管静脉曲张套扎术(esophageal varix ligation, EVL)和胃底组织胶注射术(histoacryl injection, HI)。这些方法对操作者技术要求高,且风险大,操作时间较长,术中出血可能会诱发或加重肝性脑病,而患者在清醒状态下很难配合治疗,易频繁恶心呕吐,有增加消化道出血的风险。因此,大多数医院选择气管插管全麻下行该类手术,但术中常用麻醉药物需经肝脏代谢转化,增加了患者肝脏负担,且麻醉镇静药物也有诱发肝性脑病的风险^[1]。临床上将未经控制的显性肝性脑病(overt hepatic encephalopathy, OHE)作为手术禁忌证^[2]。轻微肝性脑病(minimal hepatic encephalopathy, MHE)患者发生OHE和门脉高压的风险较高,也应高度重视。本文旨在研究无痛内镜下食管胃静脉曲张

治疗术中丙泊酚联合瑞芬太尼应用对肝硬化MHE的潜在影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 患者资料 本试验为前瞻性队列研究,采用倾向性评分匹配法(propensity score matching, PSM),纳入长江大学附属第一医院2018年1月—2019年11月收治的符合纳入和排除标准的肝硬化食管胃静脉曲张患者92例,按照MHE诊断标准将患者分为MHE组($n=44$)和对照组(无肝性脑病, $n=48$)。其中,男64例,女28例,年龄28~64岁。两组患者性别、年龄、食管胃静脉曲张程度和肝硬化Child-Pugh分级等比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表1。所有患者均签署手术同意书及临床研究同意书,本研究通过医院伦理委员会审核批准。

表1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general data between the two groups

组别	年龄/岁	性别/例		病因/例					Child-Pugh分级/例			静脉曲张程度/例		
		男	女	乙肝	血吸虫	丙肝	酒精	其他	A级	B级	C级	轻度	中度	重度
MHE组($n=44$)	49.0±9.6	28	16	18	13	6	5	2	14	20	10	0	30	14
对照组($n=48$)	52.7±9.8	36	12	20	14	5	5	4	21	22	5	0	35	13
χ^2/t 值	-1.38 [†]	1.40		-0.54					-1.58			-4.95		
P 值	0.082	0.237		0.957					0.114			0.620		

注:†为 t 值

1.1.2 纳入标准 ①所有入选对象均符合我国肝硬化诊治指南的诊断标准^[3];②数字连接试验(number connection test, NCT)和数字符号试验(digital symbol test, DST)均阳性,即诊断为MHE^[4]。

1.1.3 排除标准 ①年龄>64岁;②有OHE者;③近4周服用镇静剂、安眠剂等药物;④存在理解困难或视听障碍者;⑤有严重心、脑、肺和肾疾病,不能耐受麻醉或手术者。

1.2 方法

1.2.1 监测和镇静过程 行气管插管全身麻醉,监测患者基础生命体征,包括血压、心率、呼吸频率和血氧饱和度,由不参与内镜手术的专业麻醉师进行。麻醉开始时,静脉给予瑞芬太尼1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$,2 min后缓慢静脉推注丙泊酚1.2~1.6 mg/kg ,待患者达到全身麻醉状态(睫毛反射消失、呼之不应时),可进行手术,使用输液泵连续输注丙泊酚,速度维

持在 3~5 mg/(kg·h), 如有身体活动或不适的迹象, 再额外静脉输注 20 mg 丙泊酚, 并在需要时提高输注速率。间断推注罗库溴铵维持肌松, 根据患者情况调整药物剂量, 维持合适的麻醉深度, 如果观察到心肺抑制情况, 则减少镇静药剂量, 增加氧流量。

1.2.2 NCT 采用 NCT 量表记录每位患者术前 1 d、术后 2 h 和术后 24 h 的 NCT 评分。评分方法: 将 1~25 的数字随机分布在纸上, 要求受试者用笔将 1~25 按顺序连接起来。阳性标准: 年龄 < 35 岁, 用时 > 34.3 s; 年龄 35~44 岁, 用时 > 45.7 s; 年龄 45~54 岁, 用时 > 52.8 s; 年龄 55~64 岁, 用时 > 61.9 s。

1.2.3 DST 采用韦氏成人智力量表中国修订版 (Wechsler adult intelligence scale-revised in China, WAIS-RC) 于术前 1 d、术后 2 h 和术后 24 h 进行评定。数字 1~9 代表了九种简单符号, 把符号填写在相应的数字下面, 受试者在测定 90 s 内按顺序依次写出与数字相应的符号数, 每一个正确填充记 1.0 分, 倒转符号记 0.5 分, 错误为 0.0 分。阳性标准: 年龄 < 35 岁, 得分 < 40.5 分; 年龄 35~44 岁, 得分 < 35.0 分; 年龄 45~54 岁, 得分 < 28.5 分; 年龄 55~64 岁, 得分 < 26.0 分。

1.3 观察指标

1.3.1 主要观察指标 内镜术后 MHE 症状加重, 表

现为 NCT 评分增加, DST 评分减少。术中所使用麻醉药物均起效快、代谢迅速, 瑞芬太尼半衰期为 10~20 min, 丙泊酚半衰期为 30~60 min, 为排除术中麻醉药物对患者意识的影响, NCT 评分及 DST 评分至少要在术后 2 及 24 h 完成。

1.3.2 次要观察指标 麻醉复苏时间。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 23.0 软件进行统计学处理, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 行 *t* 检验; 计数资料以例表示, 行 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者 NCT 和 DST 评分比较

两组患者术前、术后 2 h 和术后 24 h 的 NCT 和 DST 评分比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); MHE 组术后 NCT 评分及 DST 评分与术前比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 对照组术后 NCT 评分及 DST 评分与术前比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2 和 3。

2.2 两组患者麻醉复苏时间和不良事件发生情况比较

MHE 组麻醉复苏时间平均为 (7.2 ± 2.7) min, 对照组平均为 (6.9 ± 3.5) min, 两组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。所有患者均未发生不良事件。

表 2 两组患者不同时点 NCT 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of NCT scale at different time point between the two groups (score, $\bar{x} \pm s$)

组别	术前	术后 2 h	术后 24 h
MHE 组 ($n = 44$)	59.0 ± 12.3	61.1 ± 17.2 [†]	58.4 ± 14.2 [†]
对照组 ($n = 48$)	41.6 ± 8.5	43.0 ± 11.3 [†]	40.3 ± 10.6 [†]
<i>t</i> 值	7.56	6.04	7.01
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000

注: [†]与术前比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)

表 3 两组患者不同时点 DST 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of DST scale at different time point between the two groups (score, $\bar{x} \pm s$)

组别	术前	术后 2 h	术后 24 h
MHE 组 ($n = 44$)	31.1 ± 7.3	32.2 ± 8.5 [†]	30.5 ± 8.1 [†]
对照组 ($n = 48$)	41.2 ± 9.2	42.4 ± 10.4 [†]	40.5 ± 8.9 [†]
<i>t</i> 值	-5.21	-5.24	-6.12
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000

注: [†]与术前比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)

3 讨论

肝硬化患者行胃镜检查过程中发生恶心、呕吐等反应,有诱发食管胃底静脉曲张破裂出血的风险^[4],且内镜下治疗风险较大,一般在麻醉下进行。瑞芬太尼和丙泊酚具有起效快、半衰期短的特点,丙泊酚有良好的镇静催眠遗忘作用但无镇痛作用,瑞芬太尼是一种新型的阿片类受体激动剂,具有起效迅速、作用时间短而强的优点,两者常在内镜手术麻醉中联合使用^[5]。MHE是肝性脑病发病过程中非常隐匿的阶段,此时,肝硬化患者会出现神经心理学/神经生理学异常而无定向力障碍、无扑翼样震颤等,即认知功能正常^[6-7]。术前MHE通常隐匿难以察觉,而使用麻醉剂是肝性脑病常见的诱发因素之一,临床上未经控制的OHE为内镜手术禁忌证,但关于MHE的研究较少,在无痛胃镜治疗术中,MHE有转变为OHE的风险。

FAGÀ等^[8]研究表明,丙泊酚用于肝硬化患者深度镇静时,不会引起肝性脑病或加重MHE,且未发生严重的并发症。国内有研究^[9]报道,无痛胃镜下肝硬化EVL中使用丙泊酚与芬太尼联合镇静是安全的,且患者耐受性好,医生操作更顺利。有文献^[10]报道,仅使用内镜下EVL单一手术方式,手术时间较短,但内镜下胃HI联合EVL或EIS手术耗时较长,需要相对大剂量的麻醉剂。KHAMAYSI等^[11]探讨了丙泊酚与咪达唑仑在代偿期肝硬化合并MHE患者中进行无痛胃镜检查的安全性,结果显示,丙泊酚比咪达唑仑更安全、复苏时间更短,且不会加重MHE。HOR等^[12]对1例肝硬化肝性脑病合并癫痫持续状态者使用丙泊酚治疗,患者症状立即得到控制,且安全有效。但WATANABE等^[13]指出,在无痛内镜下食管静脉曲张EIS中使用丙泊酚,术后2h NCT评分增加,表明MHE加重,但该文献仅采用NCT评分评价MHE症状,且病例数较少,有一定的偏倚。

本研究显示,MHE组术前、术后2h及术后24h均存在MHE,对照组不同时间点均无MHE发生;提示无痛内镜下食管胃静脉曲张治疗术对MHE无明显影响,且不会诱发OHE,丙泊酚联合瑞芬太尼用于肝硬化食管胃静脉曲张术患者的麻醉时,不会引起肝性脑病或加重MHE,与无肝性脑病的患者相比,不需要调整药物剂量,且无严重并发症发生,是一种安全舒适的手术方式。本研究的优势在于:①按国内指

南率先使用NCT和DST两个量表定义MHE;②评价了丙泊酚及瑞芬太尼两种麻醉药物联合使用,对MHE患者无痛内镜下食管胃静脉曲张治疗术的安全性;③包含了术前、术后2h和术后24h的评分数据;④提出在无痛内镜下食管胃静脉曲张治疗术中,MHE并不影响患者的麻醉苏醒时间。

综上所述,无痛内镜下食管胃静脉曲张治疗术中使用丙泊酚和瑞芬太尼联合麻醉,对MHE无明显影响,且不会诱发OHE,是一种安全、舒适的治疗方法,值得在临床中推广。但本研究存在一定局限性,仅为单中心前瞻性队列研究,且病例数较少,仍需在今后的研究中加大样本量,行随机对照试验来证实。

参 考 文 献 :

- [1] 中华医学会肝病学会. 肝硬化肝性脑病诊疗指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2018, 26(10): 721-736.
- [1] Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatic encephalopathy in cirrhosis[J]. Chinese Journal of Hepatology, 2018, 26(10): 721-736. Chinese
- [2] 中华医学会消化内镜学分会麻醉协作组. 常见消化内镜手术麻醉管理专家共识[J]. 临床麻醉学杂志, 2019, 35(2): 177-185.
- [2] Anesthesia Cooperative Group, Chinese Society of Digestive Endoscopy, Chinese Medical Association. Expert consensus on anesthesia management of common digestive endoscopic surgery[J]. Journal of Clinical Anesthesiology, 2019, 35(2): 177-185. Chinese
- [3] 中华医学会肝病学会. 肝硬化诊疗指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(11): 2408-2425.
- [3] Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Chinese guidelines on the treatment of liver cirrhosis[J]. Journal of Clinical Hepatology, 2019, 35(11): 2408-2425. Chinese
- [4] MAYORGA C A, ROCKEY D C. Clinical utility of a standardized electronic order set for the management of acute upper gastrointestinal hemorrhage in patients with cirrhosis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2013, 11(10): 1342-1348.
- [5] ROEHM K D, PIPER S N, MALECK W H, et al. Prevention of propofol-induced injection pain by remifentanyl: a placebo-controlled comparison with lidocaine[J]. Anaesthesia, 2003, 58(2): 165-170.
- [6] American Association for the Study of Liver Diseases, European Association for the Study of the Liver. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases[J]. J Hepatol, 2014, 61(3): 642-659.

- [7] BAJAJ J S, CORDOBA J, MULLEN K D, et al. Review article: the design of clinical trials in hepatic encephalopathy-an International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) consensus statement[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 33(7): 739-747.
- [8] FAGÀ E, DE CENTO M, GIORDANINO C, et al. Safety of propofol in cirrhotic patients undergoing colonoscopy and endoscopic retrograde cholangiography: results of a prospective controlled study[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 24(1): 70-76.
- [9] MAO W, WEI X Q, TAO J, et al. The safety of combined sedation with propofol plus fentanyl for endoscopy screening and endoscopic variceal ligation in cirrhotic patients[J]. *J Dig Dis*, 2014, 15(3): 124-130.
- [10] 张亚辉, 张丽艳, 欧阳义, 等. 无痛胃镜下套扎术对肝硬化食管静脉曲张治疗的安全性研究[J]. *中外医学研究*, 2018, 16(13): 18-20.
- [10] ZHANG Y H, ZHANG L Y, OUYANG Y, et al. Safety of ligation under painless gastroscopy in treatment of endoscopic variceal in cirrhosis patients[J]. *Chinese and Foreign Medical Research*, 2018, 16(13): 18-20. Chinese
- [11] KHAMAYSI I, WILLIAM N, OLGA A, et al. Sub-clinical hepatic encephalopathy in cirrhotic patients is not aggravated by sedation with propofol compared to midazolam: a randomized controlled study[J]. *J Hepatol*, 2011, 54(1): 72-77.
- [12] HOR S, CHEN C, TSAI S. Propofol pump controls nonconvulsive status epilepticus in a hepatic encephalopathy patient: a case report[J]. *World J Clin Cases*, 2019, 7(18): 2831-2837.
- [13] WATANABE K, HIKICHI T, TAKAGI T, et al. Propofol is a more effective and safer sedative agent than midazolam in endoscopic injection sclerotherapy for esophageal varices in patients with liver cirrhosis: a randomized controlled trial[J]. *Fukushima J Med Sci*, 2018, 64(3): 133-141.

(彭薇 编辑)

本文引用格式:

艾明华, 谭小平, 徐超, 等. 无痛内镜下食管胃静脉曲张治疗术对轻微肝性脑病的影响[J]. *中国内镜杂志*, 2021, 27(3): 34-38.

AI M H, TAN X P, XU C, et al. Effect of painless endoscopic treatment of esophageal and gastric varices on mild hepatic encephalopathy[J]. *China Journal of Endoscopy*, 2021, 27(3): 34-38. Chinese