

非选择性 β 受体阻滞剂对肝硬化伴腹水患者死亡率影响的Meta分析^Δ

陈肖*,郑姣妮,何瑶,阮一,陈杨,郑晓媛[#](重庆市第四人民医院药剂科,重庆 400014)

中图分类号 R575.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)08-1003-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.08.19

摘要 目的:系统评价非选择性 β 受体阻滞剂(NSBB)对肝硬化伴腹水患者死亡率的影响,为临床用药提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、Cochrane图书馆、Embase、Web of Science、中国知网、万方数据库,收集关于NSBB对肝硬化伴腹水患者死亡率影响的随机对照试验(RCT)和队列研究。试验组患者给予NSBB治疗,对照组患者给予空白对照或单硝酸异山梨酯、静脉曲张套扎术等其他预防静脉曲张出血的措施。检索时限均为自建库起至2019年9月30日。筛选文献并提取资料,分别采用Cochrane系统评价手册5.1.0中推荐的偏倚风险评估工具和纽卡斯尔-渥太华量表评价RCT和队列研究的质量;采用Rev Man 5.3统计软件对两组患者的全因死亡率进行Meta分析。结果:共纳入18项研究,合计8 649例患者,其中4项为RCT、14项为队列研究。Meta分析结果显示,使用NSBB的所有肝硬化伴腹水患者[RR=0.85, 95% CI(0.65, 1.11), $P=0.22$]、重度腹水患者[RR=0.58, 95% CI(0.15, 2.22), $P=0.42$]或难治性腹水患者[RR=0.85, 95% CI(0.61, 1.20), $P=0.36$]的全因死亡率与对照组比较,差异均无统计学意义。分别按研究方法(RCT vs. 队列研究)和用药种类进行亚组分析,结果显示,使用NSBB的试验组患者的全因死亡率与对照组比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论:使用NSBB不会增加肝硬化伴腹水,甚至伴重度腹水或难治性腹水患者的全因死亡率。

关键词 非选择性 β 受体阻滞剂;肝硬化;腹水;死亡率;Meta分析

Effects of Non-selective β -blockers on Mortality of Patients with Cirrhosis and Ascites: A Meta-analysis

CHEN Xiao, ZHENG Jiaoni, HE Yao, RUAN Yi, CHEN Yang, ZHENG Xiaoyuan (Dept. of Pharmacy, Chongqing Fourth People's Hospital, Chongqing 400014, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically evaluate the effects of non-selective β -blockers (NSBB) on mortality of patients with cirrhosis and ascites, and to provide evidence-based reference for clinical drug use. METHODS: Retrieved from PubMed, the Cochrane Library, Embase, Web of Science, CNKI and Wanfang database, randomized controlled trials (RCTs) and cohort studies about the effects of NSBB on mortality of patients with cirrhosis and ascites were collected from the date of database establishment to Sept. 30th, 2019. The patients in the trial group were treated with NSBB, the patients in the control group were treated with blank control or isosorbidedmononitrate, variceal ligation or other measures to prevent variceal bleeding. After literature screening and data extraction, the quality of RCTs and cohort studies were evaluated by using bias risk evaluation tool recommended by Cochrane system evaluator manual 5.1.0 and Newcastle-Ottawa scale. Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.3 statistical software. RESULTS: Totally 18 studies were included, involving 8 649 patients, 4 RCTs and 14 cohort studies. Results of Meta-analysis showed that, there was no significant difference in all-cause mortality between the patients using NSBB of trial group [RR=0.85, 95% CI(0.65, 1.11), $P=0.22$], severe ascites [RR=0.58, 95% CI(0.15, 2.22), $P=0.42$] or refractory ascites [RR=0.85, 95% CI(0.61, 1.20), $P=0.36$] and the control group. Subgroup analysis showed that, there was no significant difference in all-cause mortality between the patients using NSBB of trial group and control group according to the research method (RCT vs. cohort study) and the type of drug use ($P>0.05$). CONCLUSIONS: The use of NSBB does not increase the incidence of all-cause mortality in cirrhosis patients with ascites, or even in those with severe ascites or refractory ascites.

KEYWORDS Non-selective β -blockers; Cirrhosis; Ascites; Mortality; Meta-analysis

肝硬化是一种常见的消化系统疾病,当患者出现静脉曲张出血、进展至肝硬化失代偿期时,病死率会显著升高^[1]。门静脉高压是肝硬化患者静脉曲张出血的主要原因。非选择性 β 受体阻滞剂(Non-selective β -blocker,

NSBB)可通过降低心输出量、收缩内脏血管、减少高动力循环而发挥降门静脉压力作用,可显著降低静脉曲张出血的风险,国内外一线指南均推荐将NSBB用于静脉曲张出血的一级预防和二级预防^[2-3]。然而,早期研究提示,NSBB可能会对肝硬化伴腹水患者的血流动力学产生不利的影响,与未使用NSBB治疗的腹水患者比较,NSBB可降低伴难治性腹水的肝硬化患者的生存率^[4]。近年来,有部分学者提出了不同看法,即NSBB的使用

^Δ基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目(No.2018MSXM147)

*主管药师。研究方向:临床药学、医院药学。E-mail:136143931@qq.com

[#]通信作者:副主任药师,硕士。研究方向:药理学、医院药学。E-mail:thymolblue@163.com

与腹水患者的死亡没有直接关系^[9]。由此可见,NSBB在肝硬化伴腹水患者,尤其是难治性腹水患者中的使用仍然存在争议。为此,本研究采用Meta分析的方法系统评价了NSBB对肝硬化伴腹水患者死亡率的影响,以期为临床用药提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 随机对照试验(RCT)或队列研究;语种限定为英文和中文。

1.1.2 研究对象 临床确诊为肝硬化且经腹部B超或CT等检查证实伴有腹水的患者,其种族、年龄及性别均不限;严重腹水包括重度腹水和难治性腹水。肝硬化原因包括乙型肝炎病毒感染、丙型肝炎病毒感染、酗酒、自身免疫性肝病等。

1.1.3 干预措施 试验组患者给予普萘洛尔、卡维地洛或纳多洛尔等NSBB治疗;对照组患者给予空白对照或单硝酸异山梨酯、静脉曲张套扎术等其他预防静脉曲张出血的措施。

1.1.4 结局指标 ①全因死亡率;②重度腹水全因死亡率;③难治性腹水全因死亡率。

1.1.5 排除标准 ①重复发表的文献;②无相关结局指标的文献;③不能获得摘要或全文的文献。

1.2 检索策略

计算机检索PubMed、Cochrane图书馆、Embase、Web of Science、中国知网、万方数据库,收集NSBB对伴腹水肝硬化患者死亡率影响的RCT和队列研究。中文检索词为“普萘洛尔”“卡维地洛”“纳多洛尔”“β受体阻滞剂”“肝硬化”“腹水”;英文检索词为“Propranolol”“Carvedilol”“Nadolol”“Betablockers”“Cirrhosis”“Ascites”。检索时限均为各数据库建库起至2019年9月30日。采用主题词与自由词相结合的方式检索。

1.3 文献筛选和资料提取

由2名评价者独立筛选文献,并交叉核对,如遇分歧则通过讨论协商解决或咨询第三方协助裁定。文献筛选时首先阅读题目,排除明显不相关的文献后,进一步阅读摘要和全文以确定是否纳入本研究。如有需要,通过邮件联系通信作者以获取必要信息。资料提取内容包括第一作者、发表年份、研究类型、病例数、患者年龄、腹水分级、干预措施、随访时间及结局指标等。

1.4 文献质量评价

由2名评价者独立评价文献的偏倚风险,并交叉核对,如遇分歧则通过讨论协商解决。采用Cochrane系统评价手册5.1.0中推荐的偏倚风险评估工具对纳入的RCT研究质量进行评价,包括随机序列产生是否恰当;是否使用盲法;是否分配隐藏;结局数据是否完整;是否

选择性报告研究结果;是否存在其他偏倚来源。采用纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa scale, NOS)对纳入的队列研究质量进行评价,1~4分为低质量研究,5~9分为高质量研究。

1.5 统计学方法

采用Rev Man 5.3软件进行Meta分析。效应分析统计量采用相对危险度(RR)及其95%置信区间(CI)表示。各研究结果间的统计学异质性采用 χ^2 检验及 I^2 检验进行分析。若各研究结果间无统计学异质性($P \geq 0.1$, $I^2 \leq 50\%$),采用固定效应模型进行分析;反之,则采用随机效应模型进行分析。存在明显异质性时进行亚组分析或敏感性分析。采用倒漏斗图评价发表偏倚。检验水准 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检共得到文献561篇,剔除重复的研究后得到文献358篇,阅读题目和摘要,剔除血流动力学研究等明显不相关文献后得到文献85篇,进一步阅读全文排除不符合纳入标准的文献,最终纳入18篇(项)研究^[4-21],均为英文文献,其中4项RCT^[6-9],14项队列研究^[4-5, 10-21],包括试验组患者3 822例,对照组患者4 827例,共计8 649例患者。文献筛选流程见图1。

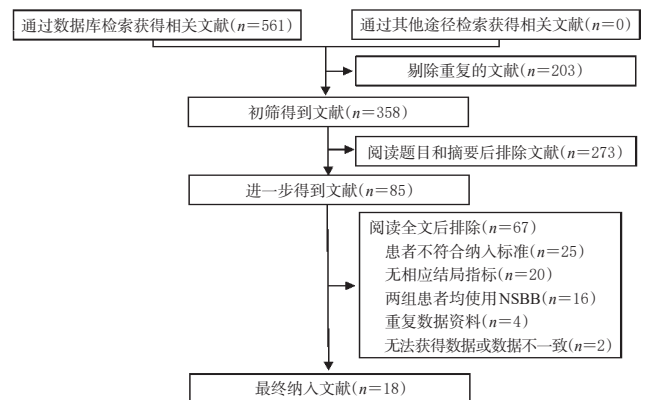


图1 文献筛选流程

Fig 1 Flow chart for literature screening

18项研究^[4-21]均报告了研究类型、试验组与对照组的样本量及患者年龄;15项研究^[4-14, 16-17, 20-21]详细记录了NSBB的具体药物名称及使用剂量;15项研究^[4-10, 12-14, 16-17, 19-21]报告了随访时间;9项研究^[4-5, 12-13, 17-21]报告了腹水的严重程度。纳入研究的基本信息详见表1。

2.2 纳入研究质量评价结果

4项RCT^[6-9]均提及随机分组,其中1项研究^[7]采用计算机随机方法,1项研究^[9]采用随机数字表法,2项研究^[6, 8]提及随机但具体方法不清楚;3项研究^[7-9]使用了分配隐藏方法;1项研究^[6]使用了盲法;4项RCT研究结局数据均完整,均无选择性报告结局指标和其他偏倚来

源,RCT的质量评价结果见表2。14项队列研究^[4-5,10-21] 质量评价结果见表3。
 的NOS评分均大于5分,均为高质量研究,队列研究的 2.3 Meta分析结果

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 Basic information of included studies

第一作者及发表年份	研究类型	试验组例数/ 对照组例数	平均年龄($\bar{x}\pm s$),岁		腹水分级(试验组例数/ 对照组例数)	干预措施		随访时间	结局指标
			试验组	对照组		试验组	对照组		
Sersté T 2010 ^[4]	队列研究	77/74	60.9±12.2	59.8±11.4	难治性腹水(77/74)	普萘洛尔100 mg/d,疗程未提及	无NSBB	48个月	①③
Sinha R 2017 ^[5]	队列研究	132/132	59.1±12.7	59.8±11.9	重度腹水(30/32)	卡维地洛12.5 mg/d,疗程未提及	无NSBB	60个月	①②
Groszmann RJ 1990 ^[6]	RCT	22/32	54±11	54±9	未提及	普萘洛尔40~320 mg/d,用药至消化道出血或死亡	安慰剂	24个月	①
Escorsell A 2002 ^[7]	RCT	19/23	56±11	57±9	未提及	普萘洛尔40 mg/d,用药至静脉曲张再出血或死亡	经颈静脉肝内门体分流术	2个月	①
Shah HA 2014 ^[8]	RCT	33/32	48.3±11.3	47.2±13.2	未提及	卡维地洛12.5 mg/d,用药至消化道出血或死亡	内镜套扎术1次/3周,至曲张静脉消失	24个月	①
Lo GH 2004 ^[9]	RCT	17/20	57±11	55±12	未提及	纳多洛尔60 mg/d,用药至患者死亡或研究结束	内镜套扎术1次/3~4周,至曲张静脉消失或无法套扎	48个月	①
Borroni G 2002 ^[10]	队列研究	25/27	59	61	未提及	纳多洛尔40~120 mg/d,4周	单硝酸异山梨酯20~40 mg/d,6周	36个月	①
Cholongitas E 2006 ^[11]	队列研究	101/33	63±9.4	64±12	未提及	普萘洛尔45 mg/d,疗程未提及	无NSBB	未提及	①
Robins AE 2012 ^[12]	队列研究	36/78	55.0	56.5	难治性腹水(36/78)	普萘洛尔48.9 mg/d,疗程未提及	无NSBB	50个月	①③
Leithead JA 2015 ^[13]	队列研究	159/163	54.7±9.1	53.4±10.2	难治性腹水(56/61)	普萘洛尔80 mg/d或卡维地洛6.25 mg/d,疗程未提及	无NSBB	27个月	①③
Bang UC 2016 ^[14]	队列研究	703/703	55±9	54±9	未提及	普萘洛尔96 mg/d,疗程未提及	无NSBB	24个月	①
Mazhar K 2013 ^[15]	队列研究	619/941	未提及	未提及	未提及	NSBB,疗程未提及	无NSBB	未提及	①
Mandorfer M 2014 ^[16]	队列研究	245/362	58±11.2	57.2±12.1	未提及	普萘洛尔62.5 mg/d或卡维地洛14.5 mg/d,疗程未提及	无NSBB	84个月	①
Kimer N 2015 ^[17]	队列研究	23/38	62(58~67)	60.5(54~66)	难治性腹水(23/38)	普萘洛尔80 mg/d或美托洛尔50 mg/d,疗程未提及	无NSBB	50个月	①③
Aday AW 2016 ^[18]	队列研究	617/941	未提及	未提及	重度腹水(187/234)	NSBB,疗程未提及	无NSBB	未提及	①②
Bossen L 2016 ^[19]	队列研究	559/629	57(51~64)	57(50~64)	难治性腹水(258/330)	普萘洛尔或卡维地洛,用法用量未提及,疗程未提及	无NSBB	12个月	①③
Onail S 2017 ^[20]	队列研究	128/188	53.8±10	54.3±10	重度腹水(43/87) 难治性腹水(41/83)	普萘洛尔80 mg/d或卡维地洛6.25 mg/d,疗程未提及	无NSBB	7个月	①③
Bhutta AQ 2018 ^[21]	队列研究	307/411	58±10	56±10	难治性腹水(167/199)	普萘洛尔40 mg/d或卡维地洛12.5 mg/d或纳多洛尔20 mg/d或其他NSBB,疗程未提及	无NSBB	6个月	①③

表2 RCT研究的质量评价

Tab 2 Quality evaluation of RCT studies

第一作者及发表年份	随机序列产生	盲法	分配隐藏	结果数据的完整性	选择性报告研究结果	其他偏倚来源
Groszmann RJ 1990 ^[6]	不清楚	双盲	不清楚	完整	无	无
Escorsell A 2002 ^[7]	计算机随机	不清楚	连续编号的不透明密封信封	完整	无	无
Shah HA 2014 ^[8]	不清楚	不清楚	连续编号的不透明密封信封	完整	无	无
Lo GH 2004 ^[9]	随机数字表	不清楚	不透明的密封信封	完整	无	无

2.3.1 全因死亡率 18项研究^[4-21]均报道了两组患者的全因死亡率,各研究间有统计学异质性($P<0.000\ 01$, $I^2=96\%$),采用随机效应模型进行Meta分析,详见图

2。Meta分析结果显示,试验组患者的全因死亡率与对照组比较差异无统计学意义[RR=0.85,95%CI(0.65,1.11), $P=0.22$]。

因各研究间异质性较大,本研究分别按研究类型和NSBB药物种类进行亚组分析。按研究类型进行亚组分析:4项RCT研究采用随机效应模型进行Meta分析,详见图3。Meta分析结果显示,试验组患者的全因死亡率与对照组比较差异无统计学意义[RR=1.08,95%CI(0.69,1.70), $P=0.73$]。14项队列亦采用随机效应模型进行Meta分析,详见图3。Meta分析结果显示,试验组

表3 队列研究的质量评价

Tab 3 Quality evaluation of cohort studies

第一作者及发表年份	研究人群选择				组间可比性		结果测量		NOS评分
	暴露组的代表性	非暴露组的选择	暴露因素的确定	确定研究起始时是否确定结局指标	暴露组和非暴露组的可比性	结果测定方法	随访时间是否足够长	随访是否完整	
Sersté T 2010 ^[4]	1	1	1	1	2	1	1	1	9
Sinha R 2017 ^[5]	1	1	1	1	2	1	1	1	9
Borroni G 2002 ^[10]	1	1	1	1	2	1	1	1	9
Cholongitas E 2006 ^[11]	0	0	1	1	2	1	0	1	6
Robins AE 2012 ^[12]	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Leithead JA 2015 ^[13]	0	0	1	1	2	1	1	1	7
Bang UC 2016 ^[14]	0	0	1	1	2	1	1	1	7
Mazhar K 2013 ^[15]	1	1	1	1	1	1	0	0	6
Mandorfer M 2014 ^[16]	1	1	1	1	2	1	1	1	9
Kimer N 2015 ^[17]	1	1	1	1	2	1	1	1	9
Aday AW 2016 ^[18]	1	1	1	1	1	1	0	1	7
Bossen L 2016 ^[19]	1	1	1	1	2	1	0	1	8
Onail S 2017 ^[20]	1	1	1	1	2	1	0	1	8
Bhutta AQ 2018 ^[21]	1	1	1	1	1	1	0	1	7

患者的全因死亡率与对照组比较差异亦无统计学意义[RR=0.81, 95%CI(0.60, 1.09), P=0.16]。

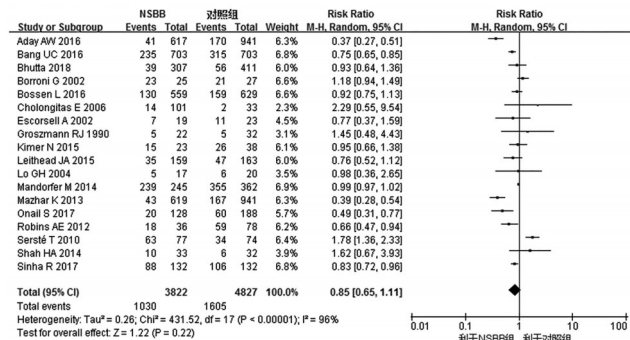


图2 两组患者全因死亡率的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of all-cause mortality in 2 groups

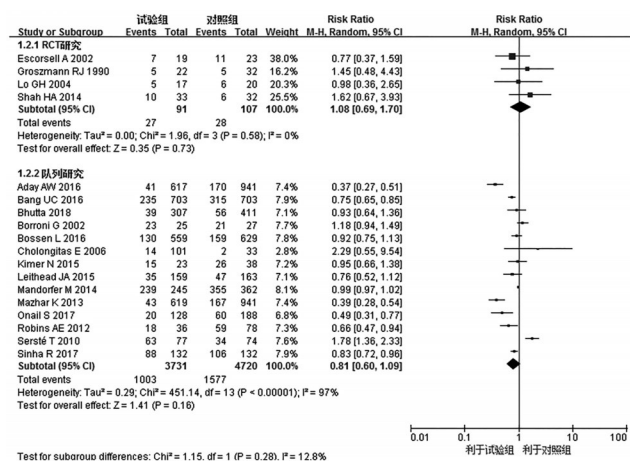


图3 不同研究类型全因死亡率的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of all-cause mortality for different study types

按不同NSBB药物品种进行亚组分析: 7项研究^[4,6-7,11-14]报道了使用普萘洛尔的肝硬化腹水患者与对照组的全因死亡率(另有5项研究^[16-17,19-21]虽有患者使用了普萘洛尔,但未报道仅使用普萘洛尔的患者全因死亡率),3项研究^[5,8,13]报道了使用卡维地洛的肝硬化腹水患者与对照组的全因死亡率(另有4项研究^[16,19-21]虽有患者使用了卡维地洛,但未报道仅使用卡维地洛的患者全因死亡率),2项研究^[9-10]报道了使用纳多洛尔的肝硬化腹水患者与对照组的全因死亡率,虽然纳多洛尔亚组研究间异质性较小($P=0.67, I^2=0$),但普萘洛尔亚组($P<0.0001, I^2=84%$)与卡维地洛亚组($P=0.01, I^2=77%$)研究间异质性仍较大,故采用随机效应模型进行Meta分析,详见图4。Meta分析结果也显示,使用普萘洛尔[RR=1.02, 95%CI(0.69, 1.52), $P=0.91$]、卡维地洛[RR=1.25, 95%CI(0.66, 2.37), $P=0.49$]、纳多洛尔[RR=1.17, 95%CI(0.93, 1.47), $P=0.17$]的患者全因死亡率与对照组患者比较,差异均无统计学意义。

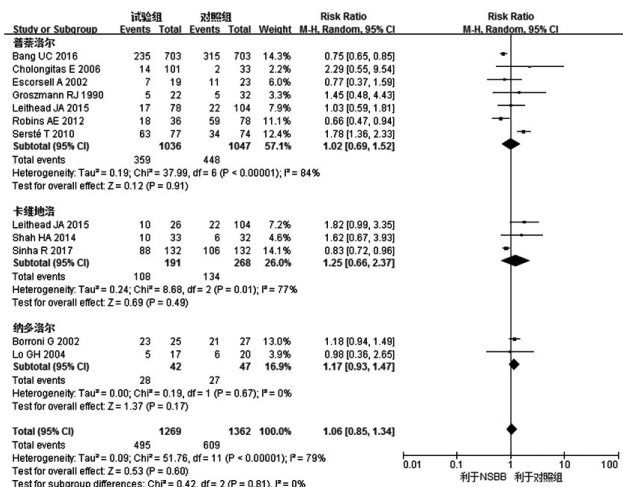


图4 不同NSBB药物全因死亡率的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of all-cause mortality for different NSBB

2.3.2 严重腹水患者的全因死亡率 9项研究^[4-5,12-13,17-21]

报道了试验组与对照组严重腹水(重度腹水及难治性腹水)患者的全因死亡率,各研究间有统计学异质性($P<0.0001, I^2=84%$),采用随机效应模型进行Meta分析,详见图5。Meta分析结果显示,试验组患者的全因死亡率与对照组比较差异无统计学意义[RR=0.79, 95%CI(0.57, 1.08), $P=0.14$]。进一步按腹水严重程度进行亚组分析,其中2项研究^[5,18]报道了两组重度腹水患者的全因死亡率,7项研究^[4,12-13,17,19-21]报道了两组难治性腹水患者的全因死亡率,详见图5。结果显示,两组严重腹水患者全因死亡率的差异均无统计学意义[重度腹水:RR=0.58, 95%CI(0.15, 2.22), $P=0.42$;难治性腹水:RR=0.85, 95%CI(0.61, 1.20), $P=0.36$],详见图5。

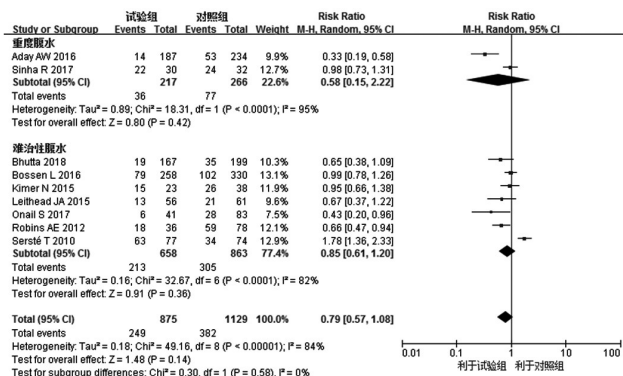


图5 严重腹水患者全因死亡率的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of all-cause mortality in patients with severe ascites

2.4 发表偏倚分析

以全因死亡率为指标,全因死亡率的RR为横坐标,SE(lg[RR])为纵坐标绘制倒漏斗图,详见图6。结果显示,各研究散点左右分布不完全对称,提示本研究可能存在发表偏倚。

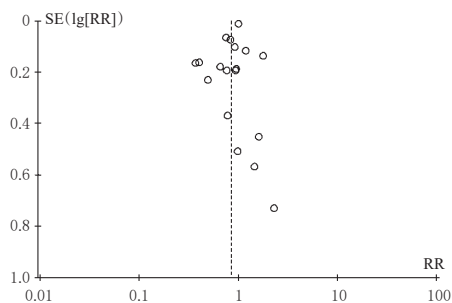


图6 全因死亡率的倒漏斗图

Fig 6 Funnel plot of all-cause mortality

3 讨论

静脉曲张出血是肝硬化失代偿期常见的并发症,首次出血后,1年内再出血率约60%,病死率高达33%^[2]。因此,预防静脉曲张出血和再出血,对降低肝硬化患者,尤其是伴腹水的失代偿期肝硬化患者的病死率至关重要。普萘洛尔、卡维地洛等NSBB可通过阻滞内脏血管床 β_2 受体,引起内脏血管收缩,减少门静脉血流量;同时,其可作用于心脏 β_1 受体,抑制心肌收缩,减少体循环血量,协同降低门静脉压力梯度,从而起到预防静脉曲张破裂出血与复发的作用^[22]。大量高质量循证医学证据支持NSBB用于静脉曲张出血的一级预防与二级预防^[2-3],但大部分研究并未纳入重度腹水或难治性腹水患者。

有研究表明,NSBB可能会加重腹水,导致肝硬化伴腹水患者发生急性肾功能损伤或肝肾综合征等,从而进一步增加死亡风险^[4,23]。一项以肝硬化难治性腹水患者为对象的研究证实,NSBB可对患者心肌产生负性肌力作用,抑制心脏泵血功能,对其血流动力学产生不利影响^[24]。基于此,NSBB在肝硬化伴腹水患者,尤其是伴难治性腹水患者的使用中一直存在争议,部分学者认为晚期肝硬化伴腹水患者应当慎用NSBB,难治性腹水患者则须禁用该类药。出于对肝硬化伴腹水患者用药安全性与高出血风险的考虑,部分学者甚至提出了“治疗窗”假说^[25]。2016年美国梅奥诊所发表了一项纳入了3 145例肝硬化腹水患者的系统评价,结果表明使用NSBB防治门静脉高压出血的肝硬化伴腹水患者死亡率与未暴露于NSBB的对照组患者比较,差异无统计学意义($P>0.05$)^[26]。Njei B等^[27]进一步研究发现,尽管普萘洛尔、纳多洛尔不增加肝硬化伴腹水患者的死亡率,但卡维地洛却与其全因死亡率升高有关[RR=1.75, 95% CI (1.06, 2.90), $P<0.05$]。这可能与卡维地洛拮抗 α_1 受体产生扩血管效应、增强水钠潴留有关^[28]。Sinha R等^[5]开展的一项探讨肝硬化伴腹水患者长期使用卡维地洛安全性的单中心回顾性研究结果显示,长期应用卡维地洛对肝硬化伴腹水患者是安全的,即使是中度或重度腹

水,也不增加死亡风险。近年来,部分研究证实长期低剂量使用NSBB不会增加肝硬化伴腹水患者的病死率,反而能降低死亡风险^[29]。

本次Meta分析结果显示,使用NSBB的试验组患者的全因死亡率与对照组比较,差异无统计学意义,即NSBB的使用与肝硬化伴腹水患者全因死亡率增加无关,也不增加伴重度腹水、难治性腹水患者的全因死亡率;RCT和队列研究的结果相似;普萘洛尔、卡维地洛等不同NSBB的研究结果也相似。

本研究的局限性包括:(1)纳入RCT少,且均为单中心研究,可能存在实施偏倚;(2)纳入研究间异质性较大,尽管进行了研究类型、NSBB药物品种等亚组分析,各研究间仍有较大的异质性,可能存在发表偏倚;(3)纳入研究中使用的NSBB药物给药剂量不同,可能影响评价结果。

综上所述,使用NSBB与肝硬化伴腹水,甚至伴重度腹水患者全因死亡率的升高无关。然而,现有证据大部分基于回顾性研究,故此结论尚需多中心、前瞻性的RCT加以验证。

参考文献

- [1] D'AMICO G, PASTA L, MORABITO A, et al. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 39(10): 1180-1193.
- [2] GARICA-TSAO G, ABRALDES JG, BERZIGOTTI A, et al. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the american association for the study of liver diseases[J]. *Hepatology*, 2017, 65(1): 330-335.
- [3] 中华医学会肝病学会, 中华医学会消化病学分会, 中华医学会内镜学分会. 肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血防治指南[J]. *临床肝胆病杂志*, 2016, 32(2): 203-219.
- [4] SERSTÉ 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.
- [5] SINHA R, LOCKMAN KA, MALLAWARACHCHI N, et al. Carvedilol use is associated with improved survival in patients with liver cirrhosis and ascites[J]. *J Hepatol*, 2017, 67(1): 40-46.
- [6] GROSZMANN RJ, BOSCH J, GRACE ND, et al. Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol versus placebo in the prevention of a first variceal hemorrhage[J]. *Gastroenterology*, 1990, 99(5): 1401-1407.
- [7] ESCORSELL A, BAÑARES R, GARCÍA-PAGÁN JC, et

- al. TIPS versus drug therapy in preventing variceal rebleeding in advanced cirrhosis: a randomized controlled trial[J]. *Hepatology*, 2002, 35(2):385-392.
- [8] SHAH HA, AZAM Z, RAUF J, et al. Carvedilol vs. esophageal variceal band ligation in the primary prophylaxis of variceal hemorrhage: a multicentre randomized controlled trial[J]. *J Hepatol*, 2014, 60(4):757-764.
- [9] LO GH, CHEN WC, CHEN MH, et al. Endoscopic ligation vs. nadolol in the prevention of first variceal bleeding in patients with cirrhosis[J]. *Gastrointest Endosc*, 2004, 59(3):333-338.
- [10] BORRONI G, SALERNO F, CAZZANIGA M, et al. Nadolol is superior to isosorbide mononitrate for the prevention of the first variceal bleeding in cirrhotic patients with ascites[J]. *J Hepatol*, 2002, 37(3):315-321.
- [11] CHOLONGITAS E, PAPTAEODORIDIS GV, MANESSIS EK, et al. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: is prophylactic propranolol therapy beneficial? [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2006, 21(3):581-587.
- [12] ROBINS AE, BOWDEN A, WATSON W, et al. DTU-001 propranolol at modest dose does not impair survival in patients with cirrhosis and refractory ascites[J]. *Gut*, 2012. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302514c.1.
- [13] LEITHEAD JA, RAJORIYA N, TEHAMI N, et al. Non-selective β -blockers are associated with improved survival in patients with ascites listed for liver transplantation[J]. *Gut*, 2015. DOI: 1136/gutjnl-2013-306502.
- [14] BANG UC, BENFIELD T, HYLDSTRUP L, et al. Effect of propranolol on survival in patients with decompensated cirrhosis: a nationwide study based Danish patient registers[J]. *Liver Int*, 2016, 36(9):1304-1312.
- [15] MAZHAR K, ELLIOTT AC, ROCKEY DC. The beneficial effect of beta-blockers in patients with cirrhosis, portal hypertension, and ascites[J]. *Gastroenterology*, 2013. DOI: 10.1016/S0016-5085(13)63514-3.
- [16] MANDORFER M, BOTA S, SCHWABL P, et al. Non-selective β -blockers increase risk for hepatorenal syndrome and death in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis[J]. *Gastroenterology*, 2014. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.03.005.
- [17] KIMER N, FEINEIS M, MØLLER S, et al. Beta-blockers in cirrhosis and refractory ascites: a retrospective cohort study and review of the literature[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2015, 50(2):129-137.
- [18] ADAY AW, MAYO MJ, ELLIOTT A, et al. The beneficial effect of beta-blockers in patients with cirrhosis, portal hypertension and ascites[J]. *Am J Med Sci*, 2016, 351(2):169-176.
- [19] BOSSEN L, KRAG A, VILSTRUP H, et al. Non-selective β -blockers do not affect mortality in cirrhosis patients with ascites: post hoc analysis of three RCTs with 1 198 patients[J]. *Hepatology*, 2016, 63(6):1968-1976.
- [20] ONALI S, KALAFATELI M, MAJUMDAR A, et al. Non-selective beta-blockers are not associated with increased mortality in cirrhotic patients with ascites[J]. *Liver Int*, 2017, 37(9):1334-1344.
- [21] BHUTTA AQ, GARCIA-TSAO G, REDDY KR, et al. Beta-blockers in hospitalized patients with cirrhosis and ascites: mortality and factors determining discontinuation and reinitiation[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, 47(1):78-85.
- [22] BOSCH J, GARCIA-PAGAN JC. Prevention of variceal rebleeding[J]. *The Lancet*, 2003, 361(9361):952-954.
- [23] KIM SG, LARSON JJ, LEE JS, et al. Beneficial and harmful effects of nonselective beta blockers on acute kidney injury in liver transplant candidates[J]. *Liver Transplantat*, 2017, 23(6):733-740.
- [24] FERRARESE A, TIKHONOFF V, CASIGLIA E, et al. Hemodynamic evaluation of nonselective β -blockers in patients with cirrhosis and refractory ascites[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2018. DOI: 10.1155/2018/4098210.
- [25] KRAG A, WIEST R, ALBILLOS A, et al. The window hypothesis: haemodynamic and non-haemodynamic effects of beta-blockers improve survival of patients with cirrhosis during a window in the disease[J]. *Gut*, 2012. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301348.
- [26] SAKKARIN C, VALENTIN N, ALAHDAB F, et al. Non-selective β -blockers and survival in patients with cirrhosis and ascites: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2016, 14(8):1096-1104.
- [27] NJEI B, MCCARTY TR, GARCIA-TSAO G. Beta-blockers in patients with cirrhosis and ascites: type of beta-blocker matters[J]. *Gut*, 2016, 65(8):1393-1394.
- [28] BOSCH J. Carvedilol for portal hypertension in patients with cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2010, 51(6):2214-2218.
- [29] THORHAUGE KH, LINDVIG KP, LALEMAN W, et al. Lack of consensus for usage of β -blockers in end-stage liver disease[J]. *Gut*, 2016. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-311573.

(收稿日期:2019-11-21 修回日期:2020-03-05)

(编辑:孙冰)