

门脉高压性胃病研究进展

刘小娇 陈明镨

武汉大学人民医院消化内科 430060

通信作者:陈明镨,Email: kaimingchen@163.com

【摘要】 门脉高压性胃病(portal hypertensive gastropathy, PHG)是各种原因引起门静脉高压导致的胃黏膜非炎症病变,常见于肝硬化门脉高压症,可并发消化道出血,是肝脏疾病中除食管胃底静脉曲张引起消化道出血的第二大原因,严重者可危及生命。近年来,国内外对有关 PHG 的发病机制、诊断和治疗进行了相关研究,本文对研究进展进行了综述。

【关键词】 高血压,门静脉; 门脉高压性胃病; 消化道出血

DOI:10.3760/cma.j.cn321463-20191014-00688

门脉高压性胃病(portal hypertensive gastropathy, PHG)和食管胃底静脉曲张是门静脉高压的常见并发症。PHG 主要继发于肝硬化门脉高压症,也可见于非肝硬化门静脉高压。PHG 在肝硬化患者中发病率为 20%~80%,其中 10%~15%可并发消化道出血^[1],急性消化道出血可出现呕血、黑便,严重者危及生命;慢性消化道出血常表现为缺铁性贫血^[2]。内镜是诊断 PHG 的主要方法,其特征表现为马赛克征或蛇皮样外观^[3]。PHG 组织学特征为胃黏膜及黏膜下毛细血管、静脉扩张充血,无明显炎症浸润。发病机制多认为与门静脉高压、胃黏膜屏障功能削弱等有关,幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, HP)感染及肝功能分级在 PHG 发生、发展中的作用仍存争议。此外,食管胃底静脉曲张患者进行内镜下治疗,PHG 会加重^[2]。降低门静脉压力是 PHG 的主要治疗目的,首选药物治疗。药物治疗失败后,可采取经颈静脉肝内门腔静脉分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)、外科手术及内镜治疗等作为补救性措施。肝移植可控制 PHG 难治性出血,逆转肝功能^[4]。近年来发现,内镜下止血措施在 PHG 治疗中有一定疗效。

一、PHG 的发病机制

1. 门静脉高压:PHG 发病机制尚无定论,但大多学者认为门静脉高压是 PHG 发生的必要条件。门静脉压力升高时,静脉回流受阻,胃黏膜下毛细血管充血扩张,血管通透性增加,血浆外渗,导致大量动静脉短路开放,动脉血氧饱和度降低,引起胃黏膜缺血、缺氧,局部胃黏膜损伤^[5]。研究发现,通过药物、TIPS 或手术治疗降低门静脉压力后,PHG 可得到改善,提示门静脉高压在 PHG 发生、发展中起着重要作用^[6]。另外,研究发现食管胃底静脉曲张患者行内镜治疗,如套扎及硬化剂注射等后,PHG 可加重,这可能与血流重新分布导致门静脉血流增加、压力升高有关^[2]。

2. 胃黏膜屏障功能削弱:PHG 患者多存在有不同程度肝功能受损,灭活门静脉血流中的有毒物质能力下降,导致内

毒素血症。内毒素激活激肽系统,使组织缺血、缺氧,细胞代谢障碍,胃黏膜屏障功能削弱。前列腺素(PG)可促进胃黏膜黏液分泌,改善胃黏膜微循环,增强胃黏膜屏障保护功能。前列腺素 E₂(PGE₂)是胃黏膜重要的保护因子,研究发现 PHG 患者胃黏膜 PGE₂含量明显低于非 PHG 组^[6]。PHG 患者血中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)升高,刺激一氧化氮(NO)、前列环素(PGI₂)大量释放,胃部血管扩张更为明显,进而加重胃黏膜充血,破坏胃黏膜上皮细胞的完整^[7]。

3. HP 感染:PHG 与 HP 感染的关系仍存在较大争议,不少学者研究了 HP 感染在 PHG 发生、发展中的作用,但是有关 PHG 对 HP 定植、增殖及其对胃黏膜的毒性作用,即其自身和代谢产物易位的研究甚少^[8]。研究发现肝硬化患者 HP 感染率低于普通人群,PHG 患者胃黏膜肠上皮化生高于对照组,基于此有学者提出 PHG 胃黏膜环境的改变是 HP 增殖的不利因素^[9]。但是有研究发现,PHG 患者 HP 感染率高于对照组(44.3%比 27.1%),且 HP 感染与 PHG 严重程度相关,因此认为 PHG 患者抗 HP 治疗是必要的^[10]。一项国内研究表明,HP 与 PHG 在肝硬化和 PHG 严重程度上显著相关,根除 HP 有利于延缓 PHG 进展^[11]。目前,需要更多的研究来阐明 HP 与 PHG 间的相互作用。

二、PHG 的危险因素

有关 PHG 危险因素分析发现,肝硬化 PHG 患者发病率及严重程度随食管静脉曲张严重程度及肝功能 Child-Pugh 分级升高而增加,且食管静脉曲张是 PHG 的独立危险因素。大量研究表明,肝硬化门静脉高压患者食管胃静脉曲张套扎及组织胶注射术后 PHG 发病率及严重程度也相应增加,这可能与血流重新分布导致门静脉血流增加、压力升高有关^[2,12]。

三、PHG 的诊断

(一) 内镜检查

1. 白光内镜:内镜是诊断 PHG 的主要方法,多数 PHG

患者无明显特异性症状,多在内镜检查时发现。目前临床上 PHG 常用的内镜诊断标准有 4 种:McCormack 法、NIEC 法(the New Italian Endoscopic Classification)、Baveno II 评分系统以及 Tanoue 分类法。1985 年,McCormack 等^[13]首次根据 PHG 的内镜下表现将其分为轻、重 2 型,提出病变主要位于胃体、胃底部。轻者表现为细小粉红色斑点或猩红热样疹,条纹状胃黏膜皱襞上出现浅红斑,红色或粉红色水肿多边形区域被白色网格状结构间隔,即蛇皮样变或马赛克征;重度表现为散在的樱桃红斑点和弥漫出血性融合病变。1992 年,NIEC 将 PHG 内镜下胃黏膜表现分为 4 种,即马赛克征、红点状病变、樱桃红斑、黑褐色斑点,该分类方法将出现马赛克征者归为轻度,红斑或黑棕色斑归为重度^[14]。按 Baveno II 评分系统,轻度马赛克型为 1 分,重度马赛克型为 2 分;孤立红斑为 1 分,融合红斑为 2 分;并存胃窦血管扩张为 2 分;轻度 PHG 评分 ≤ 3 分,重度评分 ≥ 4 分,该评分系统能够准确预测 PHG 相关出血风险,可重复性好^[15]。Tanoue 分类法将 PHG 分为轻、中、重度,轻度为黏膜轻度充血水肿,无马赛克征;中度为黏膜高度充血水肿,有马赛克征;重度为在中度基础上出现出血点。

2. 胶囊内镜:胶囊内镜主要用于小肠疾病诊断,对 PHG 诊断也有一定价值。研究发现,胶囊内镜对 PHG 诊断率为 69%,受病变部位影响较大,胃体病变诊断率达 100%,而胃底部仅有 48%,同时胶囊内镜对胃弥漫性病变诊断的敏感度高^[16]。有研究显示胶囊内镜对于 PHG 诊断与内镜诊断一致率达 90.6%^[17],但该研究样本量较小,仍需进一步证实其诊断价值。

3. 染色内镜:随着电子染色内镜技术的广泛应用,通过改善图像质量,进一步提高了 PHG 诊断的准确性。一项前瞻性研究对比了高清智能电子染色内镜(I-scan)与白光内镜对 PHG 的诊断价值,结果显示 I-scan 技术更能准确辨别马赛克征及红斑等特征性病变,对 PHG 诊断的敏感度高^[18]。

(二) 影像学检查

近年来,越来越多研究关注 PHG 的非侵入性诊断方法。有研究发现,PHG 患者行动态 CT 检查时胃黏膜出现一过性灌注缺陷征,即在肝动脉期出现一过性胃体或胃底的瞬时或亚段黏膜低密度改变,在静脉期或平衡期恢复正常密度,提出了胃灌注缺陷征的诊断标准,该方法对 PHG 诊断的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值分别为 75%、88.6%、90%、72.1%^[19],但目前仍需更多的研究来证实该方法的可靠性。

(三) 血清学检查

血氨与严重的肝病、门腔分流有关,血氨升高可导致血管扩张,影响内质网氧化应激进而激活肝星状细胞,产生内皮素,增加肝脏血管阻力,导致加重门静脉高压。研究发现,血氨与 PHG 发病率和严重程度有关,对于重度 PHG 伴出血风险的患者鼓励降血氨治疗^[20]。

(四) 血小板/脾长径比值

通过对可能参与 PHG 的影响因素进行了多变量分析,

并研究血小板/脾长径和右肝叶直径/白蛋白对 PHG 的诊断价值,结果提示与右肝叶直径/白蛋白相比,血小板/脾长径对 PHG 诊断的敏感度和准确率高,能更好地预测 PHG^[21]。

四、PHG 的鉴别

PHG 与胃窦血管扩张症(gastric antral vascular ectasia, GAVE)均可并发急、慢性消化道出血,但急性出血少见,PHG 主要见于肝硬化门静脉高压患者,70%的 GAVE 发生于结缔组织病患者,多见于中老年女性,也可见于肝硬化患者。内镜是鉴别两者主要方法,PHG 内镜呈现特征性马赛克征,病变多位于胃体、胃底部;GAVE 内镜特点为胃窦部出现纵行条纹状红斑,病变主要发生在胃窦部,俗称“西瓜胃”;肝硬化合并 GAVE 患者内镜表现为弥漫性病变,与 PHG 患者鉴别困难,可进行组织活检加以区分。PHG 组织学特点:胃黏膜层毛细血管、黏膜下层小静脉迂曲扩张,无炎症浸润或轻度炎症浸润;GAVE 组织学特点主要表现为胃窦部血管扩张,纤维性血栓形成,梭形细胞增殖及纤维玻璃样变^[22]。PHG 首选药物治疗以降低门静脉压力;降门静脉压力治疗对 GAVE 无效,可行内镜下治疗如氩离子凝固术(argon plasma coagulation, APC)等^[23]。

五、PHG 的治疗

降低门静脉压力是 PHG 的基本治疗方法,以药物治疗为主,近年来亦有 APC、洒止血粉等治疗方法的报道。

(一) 药物治疗

1. 无症状的 PHG:无症状 PHG 患者一般不推荐预防性治疗,对于 PHG 合并食管胃底静脉曲张患者,若无禁忌可使用非选择性 β 受体阻滞剂(non-selective beta receptor blockers, NSBBs)。

2. 急性消化道出血:限制性扩容,保持呼吸道通畅,血红蛋白低于 7 g/dL 应予以输血,严格的输血指征可使患者受益^[2]。奥曲肽及血管加压素可用于治疗 PHG 并发的消化道出血。有研究评估了奥曲肽、垂体后叶素、奥美拉唑对 PHG 急性出血患者的疗效,48 h 止血成功率分别为 100%、64%、59%,不良反应发生率分别为 10%、40%、3.33%,提示奥曲肽兼具显著疗效性及安全性,奥美拉唑疗效可且安全性高,奥曲肽联合奥美拉唑疗效显著^[24]。

3. 慢性消化道出血:NSBBs 可降低门静脉压力,控制慢性消化道出血,有效预防复发。一项随机对照研究显示,相对于安慰剂组,普萘洛尔组内镜表现明显缓解^[25]。有关普萘洛尔对 PHG 并急、慢性消化道出血二级预防作用的随机对照试验显示,普萘洛尔组 PHG 患者再出血率明显低于对照组,推荐其用于 PHG 所致消化道出血的二级预防^[26]。PHG 并发慢性消化道出血时,患者常表现为缺铁性贫血,一般需要补充铁剂,血红蛋白低于 7 g/dL 时可酌情输血^[27]。

(二) 内镜治疗

近年来有研究将 APC 用于 PHG 相关性出血并发症治疗。研究发现,APC 治疗可改善 PHG 患者消化道出血症状,减少输血需求,尤其对胃体、胃底病变者效果显著,且 APC

联合普萘洛尔对 PHG 疗效更佳^[28]。一项小样本前瞻性研究发现, APC 具有较好的二级预防效果并明显减少输血需求^[29]。另外有研究报道, 对于 PHG 弥漫性病变, APC 存在局限性, 内镜下止血粉喷洒能快速形成机械屏障, 达到止血目的, 适用于弥漫性病变^[30], 但由于此研究是个案报道, 仍需扩大样本以证实其价值。

(三) 其他

当药物及内镜治疗无效时, 可采用介入治疗, 如 TIPS。TIPS 通过降低门静脉压力, 改善 PHG 症状, 提高生存率, 减少 PHG 再出血率和再住院率。有文献报道, TIPS 术后 9 例 PHG 患者内镜下表现明显改善, 且 1 例难治性出血得到控制^[31]。此外, 球囊导管闭塞下逆行性经静脉途径栓塞术 (balloon-occluded retrograde transvenous obliteration, BRTO) 主要用于治疗伴自发性分流道形成的胃底静脉曲张破裂出血, 可改善肝性脑病和肝脏血流, 保护肝功能。有报道发现 BRTO 治疗 PHG 也可能有效^[22], 但缺乏相关对照研究。

(四) 肝移植

其他方法无效时, 肝移植可作为治疗 PHG 难治性出血的一个选择, 需进行综合评估。当肝功能恶化及出现严重并发症, 如腹水、肝性脑病及消化道出血, 终末期肝病模型评分 ≥ 15 分可考虑肝移植。

六、结语

PHG 是由于门静脉高压引起的胃黏膜非炎性改变, 主要发生在胃体、胃底部, PHG 患者常无明显特异性症状, 多在内镜筛查时发现; 内镜是一种侵入性操作, 受到一定限制, 近年来在 PHG 的非侵入性诊断方面取得一些进展, 旨在诊断 PHG, 评估 PHG 病情并判断预后; 治疗上主要是以药物为主, 药物治疗失败后, 可考虑内镜、介入、外科手术等方法; APC 及内镜下止血粉喷洒治疗 PHG 仍需进一步证实它们的有效性和安全性。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Primignani M, Carpinelli L, Preatoni P, et al. Natural history of portal hypertensive gastropathy in patients with liver cirrhosis. The New Italian Endoscopic Club for the study and treatment of esophageal varices (NIEC)[J]. *Gastroenterology*, 2000, 119(1): 181-187. DOI: 10.1053/gast.2000.8555.
- [2] Snyder P, Ali R, Poles M, et al. Portal hypertensive gastropathy with a focus on management [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015, 9(9): 1207-1216. DOI: 10.1586/17474124.2015.1059275.
- [3] Jeon SR, Kim JO. Capsule Endoscopy for Portal Hypertensive Enteropathy[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2016, 2016: 8501394. DOI: 10.1155/2016/8501394.
- [4] 王文生. 门脉高压性胃病临床研究进展[J]. *实用肝脏病杂志*, 2019, 22(4): 601-604. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2019.04.038.
- [5] Patwardhan VR, Cardenas A. Review article: the management of portal hypertensive gastropathy and gastric antral vascular ectasia in cirrhosis [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 40(4): 354-362. DOI: 10.1111/apt.12824.
- [6] 乔冠恩, 尹义梅, 张文忠, 等. 肝硬化患者胃黏膜前列腺素 E2 的研究[J]. *临床消化病杂志*, 2006, 18(5): 299-300. DOI: 10.3870/j.issn.1005-541X.2006.05.020.
- [7] Gjeorgievski M, Cappell MS. Portal hypertensive gastropathy: A systematic review of the pathophysiology, clinical presentation, natural history and therapy [J]. *World J Hepatol*, 2016, 8(4): 231-262. DOI: 10.4254/wjh.v8.i4.231.
- [8] Hu JK, Li XM, Gu BH, et al. Helicobacter pylori and portal hypertensive gastropathy [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2018, 17(6): 578-580. DOI: 10.1016/j.hbpd.2018.10.007.
- [9] Ponzetto A, Figura N. Helicobacter pylori infection among patients with liver cirrhosis [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 30(4): 490. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001038.
- [10] Sathar SA, Kunnathuparambil SG, Sreesh S, et al. Helicobacter pylori infection in patients with liver cirrhosis: prevalence and association with portal hypertensive gastropathy [J]. *Ann Gastroenterol*, 2014, 27(1): 48-52.
- [11] Huang J, Cui J. Evaluation of Helicobacter pylori Infection in Patients with Chronic Hepatic Disease [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2017, 130(2): 149-154. DOI: 10.4103/0366-6999.197980.
- [12] Poddar U, Bhatnagar S, Yachha SK. Endoscopic band ligation followed by sclerotherapy: Is it superior to sclerotherapy in children with extrahepatic portal venous obstruction? [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 26(2): 255-259. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06397.x.
- [13] McCormack TT, Sims J, Eyre-Brook I, et al. Gastric lesions in portal hypertension: inflammatory gastritis or congestive gastropathy? [J]. *Gut*, 1985, 26(11): 1226-1232. DOI: 10.1136/gut.26.11.1226.
- [14] Spina GP, Arcidiacono R, Bosch J, et al. Gastric endoscopic features in portal hypertension: final report of a consensus conference, Milan, Italy, September 19, 1992 [J]. *J Hepatol*, 1994, 21(3): 461-467. DOI: 10.1016/s0168-8278(05)80329-0.
- [15] Stewart CA, Sanyal AJ. Grading portal gastropathy: validation of a gastropathy scoring system [J]. *Am J Gastroenterol*, 2003, 98(8): 1758-1765. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07595.x.
- [16] Aoyama T, Oka S, Aikata H, et al. Is small-bowel capsule endoscopy effective for diagnosis of esophagogastric lesions related to portal hypertension? [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 29(3): 511-516. DOI: 10.1111/jgh.12372.
- [17] Eisen GM, Eliakim R, Zaman A, et al. The accuracy of PillCam ESO capsule endoscopy versus conventional upper endoscopy for the diagnosis of esophageal varices: a prospective three-center pilot study [J]. *Endoscopy*, 2006, 38(1): 31-35. DOI: 10.1055/s-2005-921189.
- [18] Achim AC, Vesa SC, Dumitru E. The Efficacy of Virtual Chromoendoscopy in the Diagnosis of Portal Hypertensive Gastropathy

- [J]. *J Gastrointestin Liver Dis*, 2016, 25 (3): 289-293. DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.253.chr.
- [19] Kiyono S, Maruyama H, Kobayashi K, et al. Non-Invasive Diagnosis of Portal Hypertensive Gastropathy: Quantitative Analysis of Microbubble-Induced Stomach Wall Enhancement [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2016, 42(8): 1792-1799. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2016.03.011.
- [20] El-Kalla F, Mansour L, Kobtan A, et al. Blood Ammonia Level Correlates with Severity of Cirrhotic Portal Hypertensive Gastropathy [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2018, 2018: 9067583. DOI: 10.1155/2018/9067583.
- [21] Mandhwani R, Hanif FM, Ul Haque MM, et al. Noninvasive Clinical Predictors of Portal Hypertensive Gastropathy in Patients with Liver Cirrhosis [J]. *J Transl Int Med*, 2017, 5(3): 169-173. DOI: 10.1515/jtim-2017-0025.
- [22] Han S, Chaudhary N, Wassef W. Portal hypertensive gastropathy and gastric antral vascular ectasia [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2015, 31 (6): 506-512. DOI: 10.1097/MOG.000000000-0000214.
- [23] Ghobrial C, Rabea M, Mohsen N, et al. Gastric antral vascular ectasia in portal hypertensive children; Endoscopic band ligation versus argon plasma coagulation [J]. *J Pediatr Surg*, 2019, 54 (8): 1691-1695. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2018.07.015.
- [24] 周永宁, 彭贵勇, 吴静, 等. 奥曲肽、垂体后叶素和奥美拉唑治疗门脉高压性胃病急性出血的对照研究 [J]. *世界华人消化杂志*, 2002, 10 (2): 197-200. DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.2002.02.018.
- [25] Hosking SW, Kennedy HJ, Seddon I, et al. The role of propranolol in congestive gastropathy of portal hypertension [J]. *Hepatology*, 1987, 7 (3): 437-441. DOI: 10.1002/hep.1840070304.
- [26] Pérez-Ayuso RM, Piqué JM, Bosch J, et al. Propranolol in prevention of recurrent bleeding from severe portal hypertensive gastropathy in cirrhosis [J]. *Lancet*, 1991, 337(8755): 1431-1434. DOI: 10.1016/0140-6736(91)93125-s.
- [27] Handel J, Lang E. Transfusion strategy for acute upper gastrointestinal bleeding [J]. *CJEM*, 2015, 17 (5): 582-585. DOI: 10.1017/cem.2014.76.
- [28] Hanafy AS, El Hawary AT. Efficacy of argon plasma coagulation in the management of portal hypertensive gastropathy [J]. *Endosc Int Open*, 2016, 4 (10): E1057-1062. DOI: 10.1055/s-0042-114979.
- [29] Herrera S, Bordas JM, Llach J, et al. The beneficial effects of argon plasma coagulation in the management of different types of gastric vascular ectasia lesions in patients admitted for GI hemorrhage [J]. *Gastrointest Endosc*, 2008, 68 (3): 440-446. DOI: 10.1016/j.gie.2008.02.009.
- [30] Smith LA, Morris AJ, Stanley AJ. The use of hemospray in portal hypertensive bleeding; a case series [J]. *J Hepatol*, 2014, 60 (2): 457-460. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.10.008.
- [31] Urata J, Yamashita Y, Tsuchigame T, et al. The effects of transjugular intrahepatic portosystemic shunt on portal hypertensive gastropathy [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 1998, 13 (10): 1061-1067. DOI: 10.1111/j.1440-1746.1998.tb00571.x.

(收稿日期: 2019-10-14)

(本文编辑: 顾文景)

内镜下射频消融治疗胆道疾病的疗效

张端 侯波 陈艳琴

山西医科大学附属山西省人民医院消化内镜中心, 太原 030012

通信作者: 侯波, Email: 13803463970@163.com

【摘要】 射频消融 (radiofrequency ablation, RFA) 已往主要用于遏制局部肿瘤。随着内镜成像技术的进步和内镜下新型 RFA 探针的出现, RFA 用于胆管良恶性狭窄的报道层出不穷。本文就 RFA 治疗胆道疾病的研究进展进行了综述。

【关键词】 胆道疾病; 胰胆管造影术, 内窥镜逆行; 内镜下射频消融术

基金项目: 山西省重点研发计划项目 (201803D31159)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20190905-00606

射频消融 (radiofrequency ablation, RFA) 是一种将热能传递到肿瘤内部, 在局部产生高温并使其发生凝固坏死的治疗方法, 因此常被用于遏制局部肿瘤。早期的 RFA 导管只能用在经皮或外科手术中, 近年来, 随着内镜成像技术的进步和新的内镜下 RFA 探头的出现, 在胆道内进行 RFA 得以实现, 通过动物实验和应用在恶性胆道狭窄患者的研究, 发

现该治疗是安全有效的, 并且可以增加支架的畅通时间^[1-2]。本文就 RFA 治疗胆管狭窄以及内镜下十二指肠乳头切除术胆道残留腺瘤组织的治疗效果综述如下。

一、RFA 设备

常用的胆道射频导管有两种, 一种是 Habib™ EndoHPB (英国 EMcision 公司), 另一种是 ELRA™ (韩国 Taewoong 医