

· 综述 ·

十二指肠静脉曲张的诊治进展

万义鹏 刘聪 朱莹

南昌大学第一附属医院消化内科 330006

通信作者:朱莹, Email: jyyfyzx@163.com

【提要】 十二指肠静脉曲张是门脉高压症异位静脉曲张的一种类型,一旦发生破裂出血则出血量大、止血困难、预后差。本文结合目前的临床研究,重点介绍了诊断和治疗方面的研究进展,以帮助临床医生作出更合理的临床决策。

【关键词】 静脉曲张; 门静脉高压相关性静脉曲张; 异位静脉曲张; 十二指肠静脉曲张

基金项目:国家自然科学基金(81960120)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20200108-00025

Advances in diagnosis and treatment of duodenal varices

Wan Yipeng, Liu Cong, Zhu Xuan

Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China

Corresponding author: Zhu Xuan, Email: jyyfyzx@163.com

门静脉高压相关性静脉曲张大致可分为食管静脉曲张、胃静脉曲张和异位静脉曲张。异位静脉曲张是指一组除食管静脉曲张和胃静脉曲张以外,位于肠系膜血管床任何部位的静脉侧支循环的形成^[1]。十二指肠静脉曲张(duodenal varices, DV)是异位静脉曲张的一种主要类型,其本质上是肠系膜上静脉/门静脉主干和下腔静脉之间形成扩张的侧支静脉^[2]。DV 是一种非常罕见的疾病,占有肝硬化静脉曲张的 1%~3%^[3]。尽管近年来内镜和血管介入技术有长足的进步,但 DV 的诊断仍面临很大挑战。研究表明, DV 一旦发生破裂出血,其再出血率和死亡率分别高达 40% 和 60%^[4]。然而,关于 DV 治疗的研究主要是病例报道和小样本的病例系列研究,缺乏大样本的随机对照研究,到目前为止仍未形成临床指南和专家共识。目前, DV 破裂出血治疗方法的选择取决于各临床医院的设备和内镜医生的经验,并且国内很多中心对这一少见病并未引起重视。因此,我们将结合目前的临床研究,重点介绍 DV 诊断和治疗的研究进展,以帮助临床医生作出更合理的临床决策。

一、DV 的诊断

目前 DV 的诊断方法很多,如普通内镜、内镜超声(EUS)、血管造影和影像检查等,但 DV 诊断仍面临很大挑战。胃镜是最常用的 DV 诊断方法,但也经常出现漏诊^[5]。十二指肠镜和双气囊小肠镜亦可用于诊断十二指肠远端的静脉曲张^[3]。当内镜检查不能明确出血原因时,则可以使用其他的检查方法。多排螺旋 CT、MRI 均可用于 DV 破裂出血的诊断,目前大多数医院会对 DV 患者行 CT 或 MRI 检

查以辅助诊断^[6-7]。血管造影常用于内镜、CT 等检查未明确诊断,并伴有消化道活动性出血的情况。在极少情况下,上消化道出血患者采取外科剖腹探查术进行的诊断。

随着 EUS 技术的发展, EUS 开始运用于 DV 的诊断,并且在内镜治疗后亦可以用于评估血管的闭塞情况^[8]。与普通内镜相比,在诊断方法上 EUS 有以下优点: (1) 提高静脉曲张的诊断率,尤其是对异位静脉曲张、黏膜下或肌层饲养静脉的诊断; (2) 急性静脉曲张大出血影响内镜视野的情况下, EUS 视野不受影响; (3) 辨别静脉曲张的传入和传出静脉^[9]。

二、DV 破裂出血的治疗

目前报道的 DV 治疗方式包括药物、内镜、血管介入和外科手术治疗^[10]。Baveno VI 共识推荐,在考虑静脉曲张破裂出血的 24 h 内开始运用抗生素和血管活性药物,如特利加压素、生长抑素或奥曲肽^[11]。但是单独使用药物治疗 DV 破裂出血疗效差^[12],因此药物治疗常常作为基础治疗,即药物联合内镜或血管介入等其他治疗,而不是单独用于治疗 DV 破裂出血。目前,内镜治疗和血管介入治疗已成为治疗 DV 破裂出血的主流方法,而外科手术仅作为一种最后挽救性治疗措施,主要是因为外科手术存在创伤大、恢复慢、再出血率高和死亡率高等缺点^[12]。

(一) 内镜治疗

内镜治疗 DV 破裂出血的方法包括内镜下组织胶注射术(endoscopic injection cyanoacrylate, ECA)、内镜下静脉曲张套扎术(endoscopic variceal ligation, EVL)、内镜下硬化剂

注射术(endoscopic injection sclerotherapy, EIS)、内镜止血夹治疗和内镜下联合治疗。内镜治疗 DV 破裂出血是可行的、有效的,且常常被作为一线治疗,特别是 ECA 和 EBL,因两者具有较高的止血成功率和较少的不良事件发生率^[13],是目前 DV 的主要内镜治疗方法。另外,由于 EUS 有许多优越的特点,其引导下的内镜治疗是 DV 破裂出血的一个极具前景的治疗方法。但总体来说,由于目前关于 DV 的研究大多数是个案报道和回顾性小样本研究,因此尚需要大样本、随机对照研究进一步证实内镜治疗的疗效和安全性。

1. ECA

ECA 技术于 1990 年开始应用于 DV 破裂出血的治疗。Gabr 等^[14]的报道了 18 例 DV 破裂出血的 ECA 治疗,治疗成功率为 100%,随访 1 年,未观察到再出血病例,6 例(33.3%)出现内镜治疗相关性溃疡。Rana 等^[8]的研究中纳入了 10 例 DV 患者,4 例接受 ECA 治疗且均获得止血成功,随访 4~46 个月,未观察到再出血和死亡病例。

2. EVL

EVL 治疗 DV 破裂出血的报道始见于 1998 年,1 例 69 岁男性肝癌并上消化道出血患者行 EVL 治疗后止血成功,随访 3 周后 DV 消除^[15]。Gunnerson 等^[16]的研究回顾了 1995—2012 年的相关文献,共归纳总结了 19 例(包括本中心的 4 例患者)行 EVL 治疗的 DV 患者,19 例患者均止血成功,其中 3 例发生再出血,2 例死于肝衰竭。

3. EIS

EIS 治疗 DV 破裂出血是有效的,但不良事件的发生率较高。Sauerbruch 等^[17]于 1982 年报道了 1 例 DV 破裂出血接受 EIS 治疗的患者,止血获得成功,但术后形成内镜治疗相关性溃疡,随访 18 个月未观察到再出血和死亡。Temel 等^[10]报道了 1 例 48 岁女性肝硬化患者,因上消化道出血住院,内镜诊断 DV 破裂出血并行 EIS 成功,随访 1 年未发现再出血和死亡。Khan 等^[18]的研究回顾了 9 例 DV 破裂出血患者,所有患者止血成功,但均形成了内镜治疗相关性溃疡。

4. 内镜止血夹

内镜止血夹治疗 DV 破裂出血的研究较少,目前总体疗效欠佳。Iqbal 等^[2]报道了 1 例 55 岁男性消化道出血患者,内镜检查诊断为 DV 破裂出血,内镜下止血夹治疗失败,随后紧急行血管介入治疗成功止血,但患者最终于入院 24 h 内死于多器官功能衰竭。Kakizaki 等^[19]研究中纳入了 10 例 DV 患者,6 例行内镜止血夹治疗、1 例行 ECA 治疗,其余未行内镜下治疗,2 例发生再出血,5 例死亡(其中 3 例死于再出血、2 例死于肝衰竭)。

5. EUS 引导下的内镜治疗

随着 EUS 技术的成熟,EUS 引导下的内镜治疗也逐步应用于 DV 的治疗,并取得了较好的临床疗效。Rana 等^[20]报道了 1 例 35 岁肝外门静脉高压患者,因呕血、黑便就诊,内镜诊断 DV 破裂出血,行 EUS 引导下组织胶注射治疗后止血成功,随访 6 个月未观察到再出血。So 等^[21]报道了 1 例胰腺癌合

并肝外门静脉阻塞的 DV 破裂出血患者,行 EUS 引导下弹簧线圈治疗后止血成功,随访 10 个月未出现再出血。Choudhary 等^[22]报道了 1 例 63 岁的隐源性肝硬化并 DV 破裂出血患者,在普通内镜止血失败后行 EUS 引导下弹簧线圈联合组织胶注射治疗,成功止血。Wallstabe 等^[23]报道了 1 例 25 岁女性患者,既往因慢性胰腺炎行十二指肠空肠吻合术和脾、胰尾切除术,因上消化道出血行内镜检查,诊断出血来源于 DV,因不能在普通内镜下行硬化剂治疗,故行 EUS 引导下组织胶注射治疗并成功止血,随访期内未观察到再出血等情况。

与普通内镜相比,在治疗方面 EUS 有以下优点:

(1)EUS 引导下可将组织胶、硬化剂、弹簧线圈精准注入或置入目标血管内;(2)EUS 可以评价目标血管治疗后的效果;(3)EUS 可以避免胃壁和非责任血管的损伤;(4)EUS 引导下治疗可以减少相关并发症的风险;(5)EUS 可用于早期预测门静脉高压性静脉曲张发生出血风险的评估^[9]。

(二) 血管介入

血管介入方法通常包括经皮肝穿刺闭塞术(percutaneous transhepatic obliteration, PTO)、经回结肠静脉闭塞术(transileocolic vein obliteration, TIO)、经静脉球囊闭塞逆行栓塞术(balloon-occluded retrograde transvenous obliteration, BRTO)、经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)和双气囊闭塞栓塞术(double-balloon-occluded-embolotherapy, DBOE)。根据 DV 的形成机制可知:传入支主要来源于门静脉主干和肠系膜上静脉;与结肠静脉曲张和直肠静脉曲张相比,DV 的压力更高。因此,TIPS 治疗 DV 破裂出血在理论上可以有效降低 DV 的压力,从而达到有效止血的目的。

研究表明 EVL 或 EIS 治疗 DV 破裂出血失败时,TIPS 可作为二线治疗或挽救性治疗,但是在行 TIPS 治疗之前应明确是否有自发性的门体分流,它的存在会增加 TIPS 支架闭塞和 DV 再出血的风险^[6]。当 DV 破裂出血患者不适合行外科手术或等待行肝移植时,TIPS 可作为一线治疗^[11]。Jonnalagadda 等^[24]报道了 1 例 48 岁肝硬化门静脉高压患者,因黑便、头晕入院,内镜诊断为 DV 出血,EIS 治疗后患者仍有活动性出血症状,故行急诊 TIPS 治疗,术后患者血红蛋白维持稳定,无活动性出血征象,止血成功。Illuminati 等^[25]报道了 1 例 40 岁男性上消化道出血患者,行内镜检查发现有食管静脉曲张和 DV,最终确定出血来自 DV 并行 ECA 治疗,24 h 后再次出现活动性出血,紧急行 TIPS 治疗,术后门体压力梯度从 16 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)降至 9 mmHg,术后 5 个月内患者未再出血。

目前研究表明血管闭塞术治疗 DV 破裂出血是安全的、有效的,并且与 TIPS 相比,血管闭塞术的创伤更小^[19]。Copelan 等^[26]的研究回顾了当前关于血管闭塞术治疗 DV 破裂出血的现状,收入 32 例关于血管闭塞治疗 DV 出血的患者,其中行 BRTO 治疗 21 例、DBOE 治疗 5 例、其他方法治疗 6 例,血管闭塞术止血率约为 90%,不良事件发生率为 3%。

另有研究表明,BRTO 治疗压力较低的静脉曲张破裂出血患者、肝性脑病患者和门静脉不通畅患者是有效的^[2]。因此,当内镜治疗失败且 TIPS 相对禁忌时,BRTO 是 DV 破裂出血的另一个有用治疗选择。但由于 BRTO 的技术难度高,在临床的普及程度远不及内镜,所以目前仍未得到广泛应用。理论上,DBOE 比 BRTO 更好,这是由于 DBOE 从供血静脉和引流静脉接近,DBOE 手术期间静脉曲张再出血的风险似乎比 BRTO 手术期间低。但是,DBOE 需要相当高的技能,因此并不适合紧急情况。

三、总结

DV 是一种非常罕见的疾病,但是一旦发生出血则有出血量大、止血困难和预后差等特点。内镜(胃镜和十二指肠镜)是诊断 DV 破裂出血的主要方法。关于 DV 的治疗,目前内镜治疗(特别是 EVL 和 ECA)常被作为一线治疗,血管介入(TIPS 和血管闭塞术)被作为二线治疗,外科手术仅作为最后的挽救治疗措施。我们注意到,EUS 对 DV 破裂出血的诊断和治疗是一个有前景的方法。然而,目前关于 DV 的研究大多数是个案报道和回顾性小样本系列研究,并且缺乏不同治疗方法之间的比较数据,因此尚需要大样本随机对照研究进一步验证。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Henry ZH, Caldwell SH. Management of bleeding ectopic varices [J]. Tech Gastrointest Endosc, 2017, 19(2): 101-107. DOI: 10.1016/j.tgie.2017.03.007.
- [2] Iqbal S, Likhtshteyn M, O'Brien D, et al. Duodenal varix rupture-a rare cause of fatal gastrointestinal hemorrhage: a case report and review of literature[J]. Am J Med Case Rep, 2019, 7(4): 62-66. DOI: 10.12691/ajmcr-7-4-3.
- [3] Sato T, Akaike J, Toyota J, et al. Clinicopathological features and treatment of ectopic varices with portal hypertension[J]. Int J Hepatol, 2011, 2011: 960720. DOI: 10.4061/2011/960720.
- [4] Mora-Soler A, Velasco-Guardado A, Acosta-Materán R, et al. Endoscopic treatment of duodenal varices with cyanoacrylate[J]. Rev Esp Enferm Dig, 2013, 105(10): 629-632. DOI: 10.4321/s1130-01082013001000010.
- [5] Sato T. Treatment of ectopic varices with portal hypertension[J]. World J Hepatol, 2015, 7(12): 1601-1605. DOI: 10.4254/wjh.v7.i12.1601.
- [6] Anand R, Ali SE, Raissi D, et al. Duodenal variceal bleeding with large spontaneous portosystemic shunt treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt and embolization: a case report[J]. World J Radiol, 2019, 11(8): 110-115. DOI: 10.4329/wjr.v11.i8.110.
- [7] Haq I, Shah AA, Chandramohan S. Distal duodenal varices: first presentation of upper gastrointestinal bleeding [J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2017, 27(3): S11-12. DOI: 237.
- [8] Rana SS, Bhasin DK, Sharma V, et al. Clinical, endoscopic and endoscopic ultrasound features of duodenal varices: a report of 10 cases[J]. Endosc Ultrasound, 2014, 3(1): 54-57. DOI: 10.4103/2303-9027.121243.
- [9] 万义鹏, 汪安江, 朱莹. 超声内镜引导治疗门静脉高压相关性静脉曲张的研究进展[J]. 中华消化内镜杂志, 2018, 35(11): 861-864. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2018.11.015
- [10] Temel T, Aktas A, Ozgenel SM, et al. Complete eradication of bleeding duodenal varices with endoscopic polydocanol sclerotherapy[J]. Euroasian J Hepatogastroenterol, 2016, 6(2): 176-178. DOI: 10.5005/jp-journals-10018-1194.
- [11] de Franchis R, Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: report of the Baveno VI Consensus Workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension[J]. J Hepatol, 2015, 63(3): 743-752. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.05.022.
- [12] McCarty TR, Afinogenova Y, Njei B. Use of wireless capsule endoscopy for the diagnosis and grading of esophageal varices in patients with portal hypertension: a systematic review and meta-analysis[J]. J Clin Gastroenterol, 2017, 51(2): 174-182. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000589.
- [13] Park SW, Cho E, Jun CH, et al. Upper gastrointestinal ectopic variceal bleeding treated with various endoscopic modalities: case reports and literature review[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(1): e5860. DOI: 10.1097/MD.0000000000005860.
- [14] Gabr M. Su1496 management of bleeding ectopic varices in cirrhosis: a single center experience [J]. Gastrointest Endosc, 2011; 73(4 Suppl): AB283.
- [15] Yeh YY, Hou MC, Lin HC, et al. Case report: successful obliteration of a bleeding duodenal varix using endoscopic ligation [J]. J Gastroenterol Hepatol, 1998, 13(6): 591-593. DOI: 10.1111/j.1440-1746.1998.tb00695.x.
- [16] Gunnerson AC, Diehl DL, Nguyen VN, et al. Endoscopic duodenal variceal ligation: a series of 4 cases and review of the literature (with video) [J]. Gastrointest Endosc, 2012, 76(4): 900-904. DOI: 10.1016/j.gie.2012.05.020.
- [17] Sauerbruch T, Weinzierl M, Dietrich HP, et al. Sclerotherapy of a bleeding duodenal varix [J]. Endoscopy, 1982, 14(5): 187-189. DOI: 10.1055/s-2007-1021618.
- [18] Khan MQ, Al-Momen S, Alghssab A. Duodenal varices causing massive lower gastrointestinal hemorrhage [J]. Ann Saudi Med, 1999, 19(5): 440-443. DOI: 10.5144/0256-4947.1999.440.
- [19] Kakizaki S, Toyoda M, Ichikawa T, et al. Clinical characteristics and treatment for patients presenting with bleeding duodenal varices [J]. Dig Endosc, 2010, 22(4): 275-281. DOI: 10.1111/j.1443-1661.2010.01007.x.
- [20] Rana SS, Bhasin DK, Rao C, et al. Endoscopic ultrasound-guided treatment of bleeding duodenal varix [J]. Indian J Gastroenterol, 2011, 30(6): 280-281. DOI: 10.1007/s12664-011-0139-z.
- [21] So H, Park do H, Jung K, et al. Successful endoscopic ultrasound-guided coil embolization for severe duodenal bleeding [J]. Am J Gastroenterol, 2016, 111(7): 925. DOI: 10.1038/ajg.2016.73.

- [22] Choudhary NS, RAI R, RAJESH P, et al. Endoscopic ultrasound guided emergency coil and glue for actively bleeding duodenal varix after failed endoscopy[J]. J Dig Endosc, 2015, 6 (3):139-141. DOI: 10.4103/0976-5042.165726.
- [23] Wallstabe I, Zurek M, Geyer C. Endoscopic ultrasound-guided injection of N-butyl-2-cyanoacrylate into portal venous collateral vessels that were feeding bleeding duodenal varices [J]. Endoscopy, 2019, 51 (10): E293-294. DOI: 10.1055/a-0915-1424.
- [24] Jonnalagadda SS, Quiason S, Smith OJ. Successful therapy of bleeding duodenal varices by TIPS after failure of sclerotherapy [J]. Am J Gastroenterol, 1998, 93 (2): 272-274. DOI: 10.1111/j.1572-0241.1998.270_3.x.
- [25] Illuminati G, Smail A, Azoulay D, et al. Association of transjugular intrahepatic portosystemic shunt with embolization in the treatment of bleeding duodenal varix refractory to sclerotherapy[J]. Dig Surg, 2000, 17 (4): 398-400. DOI: 10.1159/000018885.
- [26] Copelan A, Chehab M, Dixit P, et al. Safety and efficacy of angiographic occlusion of duodenal varices as an alternative to TIPS: review of 32 cases [J]. Ann Hepatol, 2015, 14 (3): 369-379.

(收稿日期:2020-01-08)

(本文编辑:顾文景)

共聚焦激光显微内镜在胆道狭窄中的临床应用

方晓焱 杨建锋 张筱凤

南京医科大学附属杭州医院消化内科 310000

通信作者:杨建锋, Email: yjf3303@zju.edu.cn

【提要】 胆道系统良恶性狭窄的鉴别始终是临床上一大难题,虽然各种先进的成像技术(胆管镜、窄带成像)和新型的活检技术(胆道镜靶向活检)已被用于检查胆道狭窄,但它们诊断胆管恶性肿瘤的准确性仍不够满意。微探头共聚焦激光显微内镜(probe-based confocal laser endomicroscopy, pCLE)是一种新型内镜成像技术,它在性质不明胆管狭窄的诊断中具有较高的敏感度和阴性预测值,这对于诊断或排除胆道恶性肿瘤有重要指导意义。本文就 pCLE 在性质不明胆管狭窄中的应用作一综述。

【关键词】 血管显微镜检查; 胆管疾病; 临床方案; 共聚焦激光显微内镜

基金项目:浙江省医药卫生科技计划项目(2019ZD017, 2021ZH003);浙江省医药卫生技术成果项目(2018PY037)

DOI:10.3760/cma.j.cn321463-20200426-00641

Application of probe-based confocal laser endomicroscopy in the bile duct

Fang Xiaoyan, Yang Jianfeng, Zhang Xiaofeng

Department of Gastroenterology, Hangzhou Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Hangzhou 310000, China

Corresponding author: Yang Jianfeng, Email: yjf3303@zju.edu.cn

胆管癌是胆管系统中最常见的恶性肿瘤,目前其诊断方法如 ERCP 活检、细胞刷或超声内镜引导下的细针穿刺细胞学检查的诊断准确性非常低^[1],且大多数肿瘤沿胆管壁浸润性生长而非放射状生长形成肿块^[2-3],故确诊时通常已属晚期,患者存活率较低。而早期胆管癌(T1 期肿瘤局限于胆管壁且淋巴结转移的可能性低)患者经手术切除治疗后,具有较高的五年生存率^[4]。因此,胆管癌的早期诊断和治疗对患者的预后至关重要。微探头共聚焦激光显微内镜(probe-based confocal laser endomicroscopy, pCLE)能实时提供显微组织信息,包括血流、细胞结构、荧光剂摄取和渗漏等动态信息,从而提高诊断胆管恶性肿瘤的准确性^[5-6]。

一、原理和技术

pCLE 是一种能够提供体内、实时显微组织信息的新型成像技术。该技术使上皮和上皮黏膜可视化并包含动态信息,如血流、对比剂摄取和渗漏。这种成像方式的原理是使聚焦光(如激光)通过共焦孔径,减少平面上下的散射光。一次只有一个单一的点,即“共焦点”可以成像,在水平和垂直平面上对所有的光点进行扫描即得到动态图像^[7]。为了提高图像对比度,这项技术还需要静脉注射荧光素等对比剂。荧光素可通过毛细血管扩散并使表面上皮细胞外基质染色。对比剂分布的差异有助于分析识别肿瘤组织表面黏膜^[8]。pCLE 微探头(Mauna Kea Technology, Paris, France)可通过胆管镜通道或 ERCP 导管腔导入胆道内。它的外径为