

门静脉高压症治疗的现状及进展

周俊 综述 郑传胜 审核

【中图分类号】R657.3⁺4; R735.7 【文献标识码】A 【文章编号】1000-0313(2006)10-1072-03

门静脉系统血流受阻和/或血流量增加,导致门静脉及其属支静力压升高称为门静脉高压症(portal hypertension, PHT)。主要临床表现有脾大、门腔静脉侧支循环形成和开放以及腹水,常伴发脾功能亢进、消化道出血和自发性腹膜炎等。正常门静脉压力为5~10 mmHg,门静脉压力和肝静脉嵌塞压超过下腔静脉压5 mmHg或肝静脉压力梯度>5 mmHg时提示门静脉高压。门静脉高压症的病因很多,主要为各种原因引起的肝硬化,占80%~90%,西方国家以酒精性肝硬化为主。依治疗目的主要可分为门静脉高压并发症的治疗和门静脉高压的治疗。并发症的治疗方法主要有手术治疗、介入放射治疗、内镜下治疗及药物治疗。目前,分流术、断流术及联合手术的应用仍是治疗门脉高压症的并发症主要措施。本文将重点介绍手术、介入放射及药物治疗门静脉高压食管胃底静脉曲张破裂出血(esophago-gastric varicosis bleeding, EGVB)、腹水等方面的概况,及门静脉高压治疗的新进展。

外科治疗

门体分流术:通过门静脉与体静脉吻合而分流血液,以降低门静脉压力,进而达到防止EGVB的目的。大量临床资料表明,分流术可立即止血,并且远期止血效果满意,其控制出血率可达85%~100%。分流术后,胃黏膜充血水肿得到改善,黏膜功能得到恢复。分流术的主要问题是门静脉的血流影响较大,使门静脉向肝血流减少,甚至出现离肝血流,术后患者肝脏血营养因子减少,更加重了肝脏营养障碍,呈进行性恶化,出现肝萎缩和脂肪肝变性。另外某些毒性物质如氨等亦可不经过肝脏直接作用于脑组织,易发生肝性脑病,尤其是大口径吻合的门腔分流术更易发生。同时,尚有一些患者由于术后吻合口血栓形成而发生再出血。分流术的手术病死率为12%,5年生生存率为65%,肝性脑病发生率38%^[1,2]。

门奇断流术:能减少或阻断门奇静脉之间反常血流的手术统称为门奇断流术。为克服门体分流术的一些不足,断流术的术式很多,包括食管下段横断术、胃底横断术、食管下段胃近端切除术、胃底静脉曲张结扎术及贲门周围血管离断术等。断流术主要针对胃脾区的高血流状态,通过截断门奇静脉间的侧支循环,实现控制EGVB的目的。在一定意义上,断流术既阻断了门奇静脉的反常血流,制止曲张静脉破裂出血,又保持甚至增加了门静脉的向肝血流,有利于肝功能的恢复与保护。断流术的急诊止血率为96.9%,术后5年肝性脑病发生率为

2.5%,术后5年和10年再出血率为6.0%~13.3%,其中以贲门周围血管离断术应用最多^[1,2]。

分流术和断流术的疗效一直是争论的焦点,一般说来,分流术的远期效果好,断流术的近期效果更佳。断流术的适应证更广,而且更容易普及。但大样本的资料证明断流术的远期疗效与分流术没有统计学差异^[1]。

介入放射治疗

经皮经肝食管胃底静脉曲张栓塞术(percutaneous transhepatic obliteration of esophago-gastric varices, PTO):一种经皮经肝穿刺途径将导管置入门静脉并超选择地插入胃冠状静脉和胃短静脉,然后经导管注入栓塞剂,阻断曲张静脉达到止血目的的一种介入疗法。本法主要用于经内科治疗无效的重度食管静脉曲张并有肝功能衰竭者、近期有可能再出血者和外科手术后再次发生食管静脉曲张者。但仅行胃冠状静脉栓塞无法降低门静脉压力,因此术后仍存在静脉再曲张和再出血的可能。所以PTO多与其它疗法联合应用^[3]。

经气囊导管闭塞法逆行性静脉栓塞术(balloon occluded retrograde transvenous obliteration, BROTO):1992年提出在气囊闭塞下逆行性静脉栓塞术,治疗存在较大门体通道的胃底静脉曲张患者。此法与以往其它方法不同之处在于BROTO完全是经血管内途径进行操作,导管经股静脉进入下腔静脉,通过门体分流侧支或交通支进入门静脉属支。此法完全经静脉操作,安全可靠,效果令人满意,几乎无并发症,并可重复进行治疗,不仅适于治疗肝硬化代偿期门静脉高压胃底静脉曲张患者,对于失代偿期者亦可施行,因此可作为治疗孤立性胃底静脉曲张的首选方法^[3,4]。

脾动脉栓塞术:肝硬化合并门脉高压的患者表现为食管胃底静脉曲张、腹水及脾功能亢进。脾动脉栓塞术是通过部分阻断脾动脉而减少脾动脉血流,从而降低门脉压力达到止血目的,另一方面由于部分脾动脉栓塞,栓塞部分的脾功能丧失,达到治疗脾功能亢进的目的,剩余的脾脏尚保留免疫功能。但其远期疗效不甚满意,因为部分性脾栓塞术数年后患者仍会再次出现EGVB。所以,该方法常与其它方法联合应用。

上述各种方法各具特点,但都存在一个共同缺点,即未能解决造成食管胃底静脉曲张的根本原因即门脉压力增高的问题。经颈静脉肝内门腔静脉支架分流术(transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt, TIPSS)在临床的成功应用,为这一问题的解决提供了可能。TIPSS的最突出的优点是创伤性小,适应证广,并发症少,降低门脉压可靠,随着聚四氟乙烯等新型支架的出现,其长期效果可与外科手术媲美。但仍存在分流道狭窄、闭塞率较高和肝性脑病的问题。TIPSS也被成功

作者单位:430022 武汉,华中科技大学同济医学院附属协和医院放射科

作者简介:周俊(1978-),男,湖北武汉人,硕士研究生,主要从事介入放射工作。

的应用于 Budd-Chiari 综合征、门静脉血栓等的治疗。TIPSS 的治疗原理是在门静脉分支与右肝静脉间置入可扩张的金属支架,建立肝内门体分流,从而达到降低门脉压力,减少或消除由于门脉高压所致的 EGVB、腹水等症状。TIPSS 对急诊出血控制率为 88%~100%,术前有腹水者,术后腹水消失率为 70%~75%,静脉曲张消失率为 75%^[5,6]。

内镜治疗

静脉注射硬化剂已广泛应用于食管静脉曲张的治疗,特别是对急性出血或近期出血的患者,其止血率、远期出血复发率都有较满意的效果。目前内镜注射硬化剂治疗在控制食管胃底静脉曲张出血的疗效已得到充分肯定,成功率达 90%。部分患者对硬化治疗反应不佳,急症出血患者可因出血量过大,内镜下可视性差而难以进行。近年来内镜治疗门脉高压食管静脉曲张已显示出独特的优越性,特别是内镜下曲张静脉结扎术的出现更拓展内镜治疗的领域^[7,8]。

内科药物治疗

EGVB 的平均病死率约 30%,2 年内再出血率达 70%,再出血平均病死率达 60%。对于初发者目前仍以药物治疗为主,针对性的药物治疗不仅在止血方面起着重要作用,还为其后的内镜治疗及手术争取了时间。药物治疗止血率达 70%以上,药物与内镜联合治疗止血成功率为 93%~95%^[9]。

三甘氨酸赖氨酸血管加压素(terlipressin, TP)为人工合成的长效血管加压素制剂,耐受性较好,不良反应少,并可定时静脉推注,是目前治疗急性 EGVB 最常用的药物。临床研究证明,其止血成功率已达 80%以上;对照研究表明能降低 EGVB 的病死率。Huang 等的动物实验证实 TP 可降低门静脉压(24.3±1.5)%,但同时提高了平均动脉压(73.3±4.6%)和总的外周血管阻力(133±8)%,心指数降低(30.6±3.8)%和心率减慢(10.4±2.1)%,但仍有不可避免的不良反应。许多学者力图通过联合用药,以提高疗效和减少不良反应。TP 治疗急性 EGVB 时,应持续治疗 5d,以防止早期再出血。此外,该药尚可用于治疗门静脉高压性胃病、预防内镜食管曲张静脉硬化剂注射治疗后的早期再出血^[9,10]。

奥曲肽(octreotide)是生长抑素类药物,将其用于急性 EGVB 的门静脉高压症患者,总止血率达 86.96%,且无严重不良反应。奥曲肽止血迅速,疗效肯定,安全可靠,耐受性好。实验研究认为奥曲肽主要通过减少门静脉侧支循环血流而起到止血作用。Aboud 等的研究提示,奥曲肽对肠系膜动脉和主动脉均无影响,而对门静脉高压症大鼠的门脉分流脉管具有选择性效应。奥曲肽在临床应肝急性 EGVB 的时间尚短,其止血疗效和对病死率的影响尚不完全明了,有待进一步研究^[9,11]。

门静脉高压的治疗

针对门静脉高压的治疗包括药物治疗、基因治疗和肝移植等。

β 受体阻滞剂是目前治疗门静脉高压的主要药物。由于非

选择性受体阻滞剂具有阻滞 β_1 和 β_2 受体的双重作用,能降低内脏血流量和心输出量,其降低门静脉压力和预防 EGVB 的作用明显强于选择性 β_1 受体阻滞剂氨酰心安。血流动力学研究证实心得安可平均降低门静脉压力基础值 12%~16%,并能显著减少奇静脉的血流量和食管曲张静脉的压力。约 1/3~1/2 患者肝静脉压力梯度降至 12mmHg 以下或较基础值降低 20%以上,可有效预防出血,一经使用,需长期维持治疗,以防止门静脉压“反跳”^[9,12]。

随着对门静脉高压症发病机制和病理生理的进一步研究和理解,针对性的治疗措施也将越来越多。如将一种抑制一氧化氮产生的药物 Naftazone 用于治疗门静脉高压鼠的实验研究,证实该药可以减少肝和门静脉侧支循环阻力,从而降低门静脉压力,同时增加心输出量,对动脉压无显著影响^[13]。内皮素受体拮抗剂复合物 TAK-044 的动物实验研究提示该药可将门静脉压从(17.6±3.3)mmHg 降至(13.6±2.8)mmHg ($P < 0.05$),并可改善肝细胞坏死状况和降低血浆转氨酶水平。ET- α 受体阻滞剂 JKG-301 和 ET- β 受体阻滞剂 IRL-1038 的实验研究显示,ET- β 受体阻滞剂有降低门静脉高压鼠的内脏血流和门静脉压力的作用,而 ET- α 受体阻滞剂则无显著作用^[14]。

基因治疗:正常和受损肝调节肝窦血流量的因素包括组织、细胞和体液因子。ET 和一氧化氮是肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)收缩的重要调节因素,特别在受损细胞,其平衡程度决定了肝内阻力的水平。国内外研究者降低由功能性阻力引起的门静脉压力,集中于通过基因克隆和转染技术将一氧化氮基因转染肝窦内皮细胞,调节肝窦 HSC 的收缩性来达到降低肝内阻力和降低门静脉压力的目的。余庆等^[15]将异种一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)转染到肝窦内皮细胞或其它如 HSC 等窦周细胞上,结果发现,通过转基因治疗,明显改善肝内一氧化氮缺乏状况,并降低肝内血流阻力。因此,利用基因技术来治疗肝硬化门静脉高压症是可行的,有广阔的前景。

肝移植术是唯一能去除病因,彻底根治的手术。肝移植的安全性、根治性和良好的远期效果已为人们所接受。在国外目前肝硬化已成为肝移植的首个适应证,应明确的是肝移植的目的是治疗不可逆转的终末期肝硬化,而非门静脉高压症及其并发 EGVA,当然肝移植也可彻底治愈了伴随的门静脉高压症,所以只有一部分的门静脉高压症患者适合做肝移植,其余患者仍应尽可能采用非手术治疗,必要时还要依靠传统的手术来治疗出血^[16]。

在门静脉高压症的治疗中,针对门静脉高压并发症的治疗,仍然是目前治疗的主要目的。内科药物及其内镜下套扎和硬化剂注射对于轻度初发的曲张静脉出血是首选疗法,但是对于反复发生的胃底静脉曲张破裂出血、腹水等手术治疗、介入放射治疗是主要的治疗方法。

(注:1mmHg=0.133kPa)

参考文献:

- [1] Wang Y. Surgical Treatment of Portal Hypertension[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2002, 1(2): 211-214.

- [2] Zhou GW, Tao ZY, Peng CH, et al. Reasonable Choice of Surgical Procedures for Patients with Portal Hypertension[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2003, 2(3): 330-333.
- [3] 齐藤博哉. 门脉高压症的介入放射学治疗[J]. 日本医学介绍, 2001, 22(1): 2.
- [4] 张金山. 现代腹部介入放射学[M]. 北京: 科学出版社, 2000. 193-243.
- [5] Rossle M, Grandt D. TIPSS: an Update[J]. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, 2004, 18(1): 99-123.
- [6] Rosado B, Kamath PS. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts: an Update[J]. Liver Transplantation, 2003, 9(3): 207-217.
- [7] Van Stiegmann G. Update of Endoscopic Band Ligation Therapy for Treatment of Esophageal Varices[J]. Endoscopy, 2003, 35(8): S5-8.
- [8] Groszmann RJ, Garcia-Tsao G. Endoscopic Variceal Banding vs Pharmacological Therapy for the Prevention of Recurrent Variceal Hemorrhage: What Makes the Difference[J]. Gastroenterology, 2002, 123(4): 1388-1391.
- [9] Mela M, Mancuso A, Burroughs A. Drug Treatment for Portal Hypertension[J]. Ann Hepatol, 2002, 1(3): 102-120.
- [10] Ioannou GN, Doust J, Rockey DC. Systematic Review: Terlipresin in Acute Oesophageal Variceal Haemorrhage[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2003, 17(1): 53-64.
- [11] Abraldes JG, Bosch J. Somatostatin and Analogues in Portal Hypertension[J]. Hepatology, 2002, 35(6): 1305-1312.
- [12] Talwalkar JA, Kamath PS. An Evidence based Medicine Approach to Beta-blocker Therapy in Patients with Cirrhosis[J]. Am J Med, 2004, 116(11): 759-766.
- [13] Sogni P, Yang S. A Cute and Chronic Haemodynamic Effects of Naflazone in Portal Hypertensive Rats[J]. Eur J Pharmacol, 1998, 43(1): 358-364.
- [14] Cho JJ, Hoehner B, Herbst H, et al. An oral Endothelin A-receptor Agonist Blocks Collagen Synthesis and Deposition in Advanced Rat Liver Fibrosis[J]. Gastroenterology, 2000, 11(8): 1169-1178.
- [15] Yu Q, Shao R, Qian HS, et al. Gene Transfer of the Neuronal NO Synthase Isoform to Cirrhotic Rat Liver Ameliorates Portal Hypertension[J]. J Clin Invest, 2000, 105(6): 741-748.
- [16] Klupp J, Kohler S, Pascher A, et al. Liver Transplantation as Ultimate Tool to Treat Portal Hypertension[J]. Digestive Diseases, 2005, 23(1): 65-71.

(收稿日期: 2005-10-11 修回日期: 2006-02-20)

《实用放射学杂志》征订启事

《实用放射学杂志》是国内外公开发行的医学影像学学术期刊,创刊于1985年。本刊坚持以学术性为前提,注重理论与实践相结合,学术性与实用性相结合,面向基层,突出实用的办刊宗旨,全面介绍X线、CT、MRI、介入放射学、超声、核医学、影像技术学等医学影像学方面的新知识、新成果,受到广大医学影像医务工作者的普遍欢迎和喜爱,读者和作者遍布全国各个省、自治区、直辖市。自1992年以来,多次获得国家期刊管理部门的表彰与奖励。本刊为中国期刊方阵双效期刊,中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊),中国科学引文数据库来源期刊,临床医学·特种医学核心期刊,中国科技期刊精品数据库收录期刊,《CAJ-CD规范》执行优秀期刊。

主要栏目: 实验研究、中枢神经放射学、头颈部放射学、胸部放射学、腹部放射学、骨骼肌肉放射学、泌尿生殖放射学、血管放射学、乳腺放射学、介入放射学、影像技术学、核医学、超声影像学、综述、计算机在医学影像学中的应用、继续教育、论著摘要、经验交流、读片窗、病例报道等。本刊载文信息量大、内容新颖、实用性强,对临床工作指导意义大。读者对象主要为广大医学影像学工作者。

本刊为月刊,大16开,进口亚光纸印刷。为了满足广大作者及读者的需要,自2007年1月起,由128页增至144页,每册10元,全年120元。邮发代号:52-93。欢迎广大读者积极到本地邮局订阅,如错过邮局订阅时间,可随时汇款至本刊编辑部订阅。

中国标准连续出版物号: ISSN 1002-1671 CN 61-1107/R

编辑部地址: 710068 陕西省西安市环城南路西段20号海联大厦605室

电话: 编辑部、发行部 029-82122004 社长室 029-88404722 办公室、广告部 029-82122003 (传真)

电子信箱: syfsxzz@sina.com 网址: http://syfsxzz.periodicals.net.cn