

肝硬化门脉高压症内科治疗的选择与评价

丁惠国

丁惠国, 首都医科大学附属北京佑安医院肝病消化科 北京市 100069

丁惠国, 首都医科大学博士研究生导师, 北京佑安医院肝病消化科主任, 北京中西医结合学会肝病专业委员会委员, 研究方向为慢性肝病及其并发症的基础与临床。

北京市自然科学基金项目, No. 7062032

通讯作者: 丁惠国, 100069, 北京市, 首都医科大学附属北京佑安医院肝病消化科, dinghuiguo@medmail.com.cn

电话: 010-83997155 传真: 010-63295525

收稿日期: 2007-05-01 接受日期: 2007-05-10

Evaluation on treatment of liver cirrhosis with portal hypertension

Hui-Guo Ding

Hui-Guo Ding, Department of Gastroenterology (hepatology), You'an Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100069, China

Supported by the Natural Science Foundation of Beijing, No. 7062032

Correspondence to: Department of Gastroenterology (hepatology), You'an Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100069, China. dinghuiguo@medmail.com.cn

Received: 2007-05-01 Accepted: 2007-05-10

Abstract

Gastroesophageal variceal bleeding (EVV) is a frequent and life-threatening complication in cirrhotic patients with portal hypertension. Despite advances in endoscopic and pharmacologic treatment for EVV, it remains an unacceptably high mortality and risk of rebleeding. For primary and secondary prevention of EVV, non-surgical treatment strategies are still particularly challenging. Nonselective beta blockade, propranolol, is considered the first choice in the primary prophylaxis of EVV. Somatostatin and its analogue, octreotide, have been used as first-line treatment for EVV. The rate of controlling EVV accounts for 85%-90%, pituitrin, a vasopressin has essentially been abandoned because of side effects. Available treatments for prevention of rebleeding have been recommended, such as the beta blockers, nitrates (especially used in combination with beta blockers), and mechanical therapies such as endoscopic sclerotherapy/

band ligation and transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS). TIPS should not be used as a first-line treatment for EVV, but as a rescue for medical or endoscopic treatment failure. The evaluations on combination of non-surgical treatment for EVV are still not more evidence-based medical trails. The clinical studies on treatment for slight varices and early portal hypertension are positively needed.

Key Words: Portal hypertension; Propranolol; Somatostatin; Transjugular intrahepatic portosystemic shunt; Endoscopic therapy

Ding HG. Evaluation on treatment of liver cirrhosis with portal hypertension. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007;15(14):1579-1582

摘要

心得安推荐作为预防Child A或B级肝硬化患者中-重度静脉曲张初次出血; 生长抑素及其类似物为急性食管胃底静脉曲张出血(EVB)的首选药物, 控制出血疗效85%-90%; 心得安或联合5-单硝异山梨醇、内镜下套扎或硬化剂可作为预防静脉曲张再出血的方法; 经颈静脉肝内门腔分流术(TIPS)仅为Child B或C级患者准备肝脏移植的过度。内科联合治疗方法的评价需要循证医学的证据, 轻度静脉曲张及早期门脉高压的治疗策略仍需要进一步研究。

关键词: 门脉高压症; 心得安; 生长抑素及其类似物; 经颈静脉肝内门腔分流术; 内镜治疗

丁惠国. 肝硬化门脉高压症内科治疗的选择与评价. *世界华人消化杂志* 2007;15(14):1579-1582

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/1579.asp>

0 引言

肝硬化门脉高压症是指门静脉压力增加(>15 mmHg), 门静脉系统血流受阻和/或血流量增加, 伴侧支循环形成的一组临床综合征。近20年研究发现, 肝脏储备功能及肝静脉压力梯度(hepatic venous pressure gradient, HVP)是决定

■背景资料

食管胃底静脉曲张出血是肝硬化门脉高压症最严重的常见并发症, 近年来, 非手术治疗取得了很大的进步。但是, 食管胃底静脉曲张再出血率很高, 病死率仍高达20%-30%。因此, 肝硬化门脉高压症仍是目前国外医生面临的重要问题。

■研发前沿

近20 a来,国内外学者在细胞及分子水平较深入地研究了肝硬化门脉高压症的发生、发展机制,为临床治疗提供了新思路 and 药物。但是,临床医生面对这些治疗方法,如何科学、客观、正确的选择?本文提出了一些重要的观点。

食管胃底静脉曲张出血(EVB)的重要因素,如果HVP $G < 10$ mmHg,肝硬化患者不发生静脉曲张;如果HVP $G < 12$ mmHg,可控制门静脉高压相关的并发症^[1-3]。另一方面,门脉高压症的发病机制中存在许多可逆因素,为药物治疗提供了理论基础^[4-5]。因此,理论上讲,长期用药持续降低门脉压力,可能减少门脉高压症相关并发症的发生率,但目前仍无理想的治疗方法。本文概述近年来国内外有关肝硬化门脉高压症内科治疗的方法,临床医生如何正确选择与评价。

1 门脉高压症的生物学基础

门脉高压症发生的细胞分子生物学机制尚未完全阐明。目前认为,肝脏损伤是肝硬化门脉高压症形成的始动因素,而肝窦周细胞及其与血管活性介质间的相互作用是维持肝硬化门脉高压症及其进一步发展的重要因素,也是临床药物治疗的理论基础^[5]。在肝窦周细胞中,活化肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSCs)具有类平滑肌细胞的特性,表达内皮素、血管紧张素及生长抑素等多种血管活性物质的受体^[6]。HSCs的收缩与舒张在调节肝窦阻力及微循环中具有重要作用,与肝硬化门脉高压症的发生、发展有密切关系。近年来,以HSCs为靶点,研究如何调节HSCs的舒缩功能可能是门脉高压症内科治疗的新策略。

2 基本概念与共识^[7-8]

2.1 门脉高压症的治疗目的 (1)控制急性EVB; (2)预防食管胃底静脉曲张首次出血或再次出血; (3)改善肝脏储备功能。

2.2 基本概念(根据Baveno IV 共识)^[7] (1)静脉曲张出血的诊断:急诊内镜检查(出血48 h内)是唯一可靠的诊断方法。内镜下可见静脉曲张活动性出血(渗血、喷血);曲张静脉血栓或血瘤形成;内镜下除曲张静脉外,无其他病灶; (2)出血控制失败:72 h内出现以下表现定义为控制出血失败。①6 h内输血4单位以上,生命体征不稳定(收缩压 < 70 mmHg,心率 > 100 次/min或心率增加 > 20 次/min; ②间断呕血或/和便血;收缩压降低20 mmHg以上或心率增加 > 20 次/min;继续输血才能维持Hb稳定; ③药物或内镜治疗后新鲜呕血或便血超过2 h;在没有输血的情况下,Hb下降3 g/d上; ④需要改变治疗方法。 (3)静脉曲张再出血:①出血控制后再次有活动性出血的表现:呕血或/和便血;收缩压降低20 mmHg以上或心率

增加 > 20 次/min;在没有输血的情况下,Hb下降3 g/d上; ②早期再出血:出血控制后72 h 6 mo内出现活动性出血; ③迟发性再出血:6 mo后出现活动性出血。

3 门脉高压症内科治疗策略^[7-10]

3.1 药物治疗

3.1.1 生长抑素及其类似物 生长抑素(somatostatin: 商品名为思他宁)在肝脏代谢,正常人半衰期为2-3 min,肝硬化患者半衰期为3-5 min。1982年人工合成了八肽生长抑素(Sandostatin: 商品名为善宁),其半衰期为70-90 min。有关生长抑素及其类似物对肝硬化门脉高压症血液动力学影响的研究报道结果不一致^[3,11]。研究发现,生长抑素及其类似物能降低HVP G 及肝脏血流量,全身动脉压及血管阻力无变化;也有研究发现,尽管生长抑素能减少肝脏血流量,但对HVP G 无影响。我们研究发现^[11],不同剂量善宁均能明显降低门脉压力,门脉血流量参数和门静脉最大血流速度(PFV $_{max}$)降低;octreotide 50 μ g/h组患者停药后48 h,门脉压力无明显回升;而octreotide 25 μ g/h组患者门脉压力逐步回升。生长抑素及其类似物影响门脉高压症血液动力学机制尚不完全清楚;认为通过生长抑素受体亚型抑制肝星状细胞的收缩及血管扩张活性物质的作用,如胰高血糖素、血管活性肠肽、一氧化氮等^[6,11]。控制急性EVB疗效达85%-90%,国内大多数专家推荐将该类药作为首选。对于生长抑素及其类似物控制出血失败者,内科可考虑急诊内镜或三腔二囊管压迫控制急性出血,Child-Pugh A级肝硬化患者还可行急诊外科手术。近10年来,内科药物治疗门脉高压症并发EVB取得了很大的成绩,病死率基本在20%以内。

3.1.2 血管加压素及其类似物 人工合成的血管加压素为9肽,半衰期为10-20 min,较早推荐用于治疗EVB。近来发现,急性出血患者与非出血者比较,血管加压素几乎没有降低HVP G ;同时,出血伴有休克者与不伴休克者比较,血管加压素未明显降低HVP G 。因此,对血管加压素治疗EVB提出疑问。但也有资料表明:门脉高压症循环血管扩张因子增加可能减弱对血管加压素的反应。血管加压素及其类似物通过血管平滑肌V2受体引起血管收缩。多数学者报道,该类药控制首次急性EVB疗效为50%-60%,停药24-48 h再出血率为45%,约1/3患者出现明显的不良反应。国内主要应用垂体后叶素,其疗效与血管加

压素相似, 价格低廉, 在一些基层医院仍作为控制急性EVB的一线药物。

3.1.3 心得安(普萘洛尔) 心得安是一种非选择性 β 受体阻滞药, 用于治疗门脉高压症近30年历史。大量临床研究证实^[1-2,7]: 普萘洛尔可作为预防中-重度静脉曲张首次或及再出血的标准治疗, 不宜作为急性EVB的治疗。普萘洛尔从小剂量开始, 20-40 mg/d, 最大剂量为160 mg/d, 副反应少, 价格低廉。普萘洛尔的反应指标: HVPg降低到12 mmHg以下, 能防止静脉曲张出血; 或心率下降基础心率的25%(不低于55次/min)。禁忌证: (1)Child C级患者: 普萘洛尔通过减少肝动脉血液灌注和门静脉血液灌注而发挥作用, 会因肝脏血液灌注减少而加重肝脏损害; (2)其他禁忌证, 如窦性心动过缓, 支气管哮喘, 慢性阻塞性肺部疾病、低血压、房室传导阻滞等。长期服药后突然停药可引起胃肠道出血; 然而, 没有证据说明这种所谓的反跳性出血是一个严重的问题。对于肝硬化Child A或B级患者, 如果对心得安的反应性差或基础心率低, 可联合应用血管扩张药, 如硝苯吡啶、5-单硝酸异山梨醇等, 但仍需要更多临床循证医学依据。

3.1.4 其他值得期望的药物 包括血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)和血管紧张素受体阻断剂^[2-4]。

失代偿期肝硬化患者应用ACEI目的是改善不良的水钠代谢、降低HVPg。近来发现, 肝硬化氮质血症腹水患者多次服伊那普利(enalapril, 10 mg/d), 早期动脉压明显下降, 平均每天尿量增加12%-14%, 尿钠增加40%-50%; 尿PGF₂, 6-酮-PGF_{1 α} 及激肽水平增加。因此, 伊那普利能改善肝硬化氮质血症腹水的肾功能及水钠潴留, 但对HVPg的影响及防治EVB的作用缺少临床研究。

门静脉血管系统存在血管紧张素受体(AT), 其中75%为AT₁亚型, 25%为AT₂亚型。近来研究表明, AT₁受体阻断剂-氯沙坦可显著降低HVPg, 有效地降低门脉压^[12]。Schneider *et al*^[13]洛沙坦(Losartan)用于30例重度食管静脉曲张(HVGP \geq 20 mmHg)和15例中度静脉曲张(HVGP<20 mmHg)的门静脉高压症患者, 25 mg/d, 1 wk后重度组HVGP下降(46.8 \pm 15.5)%, 中度组下降(44.1 \pm 14.7)%, 平均动脉压仅有轻微下降, 对肝、肾无损害, 是预防EBV非常有潜力的一种药物, 但尚需进一步临床研究^[14]。

3.1.5 药物联合应用 由于部分肝硬化门脉高压患者因各种原因对药物无反应或不宜使用, 故需选择联合用药(表1)。

表1 肝硬化门脉高压症治疗药物的选择

推荐药物及方法	
急性出血	一线药物: 生长抑素(思他宁)或其类似物(善宁) 血管加压素/垂体后叶素 + 硝酸甘油/酚妥拉明
预防初 次出血	一线药物: 心得安 心得安+5-单硝酸异山梨醇/螺内酯/硝苯吡啶
预防再 次出血	一线药物: 心得安 心得安+5-单硝酸异山梨醇/螺内酯/硝苯吡啶 长效生长抑素类似物、血管紧张素受体拮抗剂

理想的药物至少应具备: 选择性作用内脏血管床, 降低门静脉压; 能维持肝脏有效血液灌注及改善肝功能; 长期甚至终身用药方便, 依从性好。因此, 寻找新的药物、药物优化组合等仍需进一步的基础和临床研究。

3.2 内镜治疗 内镜治疗的目的是控制急性食管静脉曲张出血及尽可能使静脉曲张消失或减轻以防止其再出血。内镜治疗包括硬化剂或组织黏合剂注射治疗(EIS)、内镜下曲张静脉套扎术(EVL)和EIS, EVL治疗EVB分别有50和20 a历史。临床研究证明^[7-8,12], EIS/EVL控制EBV与生长抑素及其类似物相似, 因此在活动性EVB时, 不推荐作为首选。在预防EVB方面, 国外较多临床研究证明, EVL在预防肝硬化患者初次EVB效果与心得安相似。由于国内医疗环境原因, 大多数专家推荐EIS/EVL仅作为防治肝硬化患者再次EVB的方法, EIS/EVL连续3次以上的患者, 其静脉曲张约50%可消失或明显减轻。国内多数学者推荐内镜下组织黏合剂注射仅适合胃底静脉曲张出血, 内镜下激光治疗静脉曲张出血国内外文献报道少, 影响内镜治疗效果的因素, 包括血液动力学、侧枝循环及肝功能等需要多中心联合研究评价。内镜治疗禁忌证: 活动性大出血, 循环状态不稳定者; 肝性脑病不合作者, 患者或家属拒绝签字者。

3.3 放射介入治疗 TIPS介入治疗在短期内明显降低门静脉压, 因此推荐用于治疗EVB^[1,7,10]。(1)适应证: ①难控制的急性EVB; ②多次内镜治疗无效的静脉曲张出血; ③顽固性腹水。(2)禁忌证: ①严重的或快速进展性肝功能衰竭; ②严重的或难以控制的肝性脑病; ③严重出血倾向。TIPS术前多科讨论, 判断手术成功的可能性和存在的风险; 由于TIPS远期效果差。因此, 专家建议该方法是肝移植的过度。近年来, 聚四氟乙烯(polytetrafluoroethylene, PTFE)内膜支架应用于临床, 明显降低了TIPS术后再狭窄及血

■创新盘点

本文就国内外肝硬化门脉高压症临床与基础研究的进展, 结合我国医疗技术水平, 提出了内科治疗的策略及亟待研究的问题。

■应用要点

肝硬化门脉高压症患者预后差, 医生诊治过程中承担的风险大。本文就目前我国医疗环境, 为临床医生如何科学、客观、正确的选择门脉高压症的治疗方法, 以获得最大的疗效, 将风险降至最小, 本文有较重要的参考价值。

■同行评价

本文对肝硬化门脉高压症内科治疗的选择与评价进行了较全面论述,内容重要,新颖。论述思路清晰,论据充分,所提观点可信,具有较高学术价值。

栓形成,远期效果提高,但需要进一步临床对照研究。

食管胃冠状静脉栓塞术治疗EVB已有50多年历史,控制出血率为90%左右。缺点是创伤较大,由于近几年EIS及EVL的普及,经皮经肝胃冠状静脉栓塞术很少开展,不推荐作为EBV的治疗方法。

4 问题与展望

对于轻度静脉曲张的处理意见及是否用药物预防肝硬化患者静脉曲张的发生,目前缺乏可靠的临床对照研究。已有的数据证明,心得安不能预防静脉曲张的发生、发展。因此,多数学者建议,对于明确诊断的肝硬化患者,每年一次内镜检查,了解静脉曲张的情况。HVPg是预测肝硬化门脉高压症是否发生相关并发症及评价降门脉压药物的理想指标,但是HVPg测定创伤较大,临床难常规开展。非常有兴趣的是,2007年欧洲肝脏病年会(EASL)有专家报道,采用无创方法测定肝脏硬度(liver stiffness, LS)可反映HVPg^[15]。因此,测定LS进一步研究门脉高压症发生发展的自然史,随机、对照研究药物、内镜、放射介入及多种联合治疗等方法预防肝硬化患者1 a、2 a等EVB的效果及成本-效益,具有重要的临床价值。

5 参考文献

- 1 Sharara AI, Rockey DC. Gastroesophageal variceal hemorrhage. *N Engl J Med* 2001; 345: 669-681
- 2 Blei AT. Portal hypertension and its complications. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23: 275-282
- 3 Gonzalez A, Augustin S, Perez M, Dot J, Saperas E,

Tomasello A, Segarra A, Armengol JR, Malagelada JR, Esteban R, Guardia J, Genesca J. Hemodynamic response-guided therapy for prevention of variceal rebleeding: an uncontrolled pilot study. *Hepatology* 2006; 44: 806-812

- 4 Minor MA, Grace ND. Pharmacologic therapy of portal hypertension. *Clin Liver Dis* 2006; 10: 563-581
- 5 丁惠国, 汪俊韬, 于中麟. 门脉高压症的细胞调节机制. *中华肝脏病杂志* 1998; 6: 121-122
- 6 张娟, 丁惠国, 尤红, 唐淑珍, 尚宏伟, 王兴翠, 贾继东. 生长抑素受体亚型在人肝星状细胞的表达及其临床意义. *首都医科大学学报* 2006; 27: 441-444
- 7 de Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2005; 43: 167-176
- 8 丁惠国, 于中麟, 胡中杰, 金瑞. 预防食管胃底静脉曲张再出血的内科治疗: 荟萃分析. *中华消化内镜杂志* 2000; 17: 228-229
- 9 Triantos CK, Burroughs AK. Prevention of the development of varices and first portal hypertensive bleeding episode. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21: 31-42
- 10 Longacre AV, Garcia-Tsao G. A commonsense approach to esophageal varices. *Clin Liver Dis* 2006; 10: 613-625
- 11 卢实春, 孟繁坤, 丁惠国, 张劲光, 丁蕾, 王淑珍. 双倍剂量奥曲肽对肝硬化门脉高压症断流术后患者血液动力学的影响. *中华内科杂志* 2007; 46: 290-293
- 12 Habib A, Sanyal AJ. Acute Variceal Hemorrhage. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2007; 17: 223-252
- 13 Schneider AW, Kalk JF, Klein CP. Effect of losartan, an angiotensin II receptor antagonist, on portal pressure in cirrhosis. *Hepatology* 1999; 29: 334-339
- 14 Castano G, Viudez P, Riccitelli M, Sookoian S. A randomized study of losartan vs propranolol: Effects on hepatic and systemic hemodynamics in cirrhotic patients. *Ann Hepatol* 2003; 2: 36-40
- 15 The European Association for the Study of the Liver. Cirrhosis and its Complications. *J hepatol (supplement)* 2007; 46: S34-S35

电编 郭海丽 编辑 张海宁