

门脉高压性胆病诊治进展

张晓岚, 安君艳

张晓岚, 安君艳, 河北医科大学第二医院消化科 河北省石家庄市 050000

张晓岚, 教授, 主任医师, 主要从事肝纤维化和炎症性肠病发病机制的研究。

作者贡献分布: 张晓岚负责本文的构思、设计, 写作由张晓岚和安君艳完成。

通讯作者: 张晓岚, 050000, 河北省石家庄市, 河北医科大学第二医院消化科, xiaolanzh@126.com

电话: 0311-66002301

收稿日期: 2008-12-02 修回日期: 2008-12-11

接受日期: 2008-12-15 在线出版日期: 2008-12-18

Advance in treatment and diagnosis of portal hypertensive biliopathy

Xiao-Lan Zhang, Jun-Yan An

Xiao-Lan Zhang, Jun-Yan An, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China

Correspondence to: Xiao-Lan Zhang, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China. xiaolanzh@126.com

Received: 2008-12-02 Revised: 2008-12-11

Accepted: 2008-12-15 Published online: 2008-12-18

Abstract

Portal hypertensive biliopathy (PHB) refers to abnormalities of the entire biliary tract including intrahepatic and extrahepatic bile ducts, cystic duct and gallbladder in patients with portal hypertension. The pathogenesis of PHB is not clearly known and it has been postulated that external pressure by dilated veins of portal cavernoma and/or ischaemic strictures of the bile duct may play a role. Approximately 20% of patients are with symptoms of biliary system, which is associated with higher age, longer duration of diseases, higher frequency of common bile duct (CBD) stones and gallbladder stones, and abnormal liver function. Magnetic resonance (MR) cholangiography and MR portography are the initial choice of investigation in the evaluation of PHB. Endoscopy or surgical method is optional to treat patients with symptoms, aiming at management of portal hypertension and relief of obstructive jaundice.

Key Words: Portal hypertensive biliopathy; Extrahepatic portal venous obstruction; Diagnosis; Treatment

Zhang XL, An JY. Advance in treatment and diagnosis of portal hypertensive biliopathy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(35): 3933-3936

摘要

门脉高压性胆病(PHB)为继发于门静脉高压特别是肝外门静脉阻塞患者的肝内、外胆管和/或胆囊壁、胆囊管的异常改变。PHB的发病机制尚不完全清楚, 目前认为与门静脉海绵状血管瘤曲张压迫胆管和胆管壁缺血性损害有关。约20% PHB患者存在胆道系统症状, 且与年龄、疾病持续时间、胆石症的发生频率以及肝功能异常相关。磁共振胆管造影术和门静脉造影术是PHB患者的首选检查方法, 有症状者可予内镜或外科手术治疗, 治疗目的为降低门脉高压和解除梗阻。

关键词: 门脉高压性胆病; 肝外门静脉阻塞; 诊断; 治疗

张晓岚, 安君艳. 门脉高压性胆病诊治进展. *世界华人消化杂志* 2008; 16(35): 3933-3936

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/3933.asp>

0 引言

肝外门静脉阻塞(extrahepatic portal venous obstruction, EHPVO)是门脉高压的常见病因, 在发展中国家占到了40%, 也是儿童上消化道出血的常见病因。早在1965年, Gibson *et al*^[1]就报道了EHPVO与黄疸的相关性; 1992年, Sarin *et al*^[2]将这种继发于门脉高压患者的肝内、外胆管和/或胆囊壁的异常改变称为门脉性胆道病(portal biliopathy); 此后, 又有多位学者报道了因EHPVO、门静脉海绵状血管变形而并发的症状性胆管梗阻病例; 2007年, Dhiman *et al*^[3]建议将这种门脉高压导致的胆管异常称之为门脉高压性胆病(portal hypertensive biliopathy, PHB)。胆管异常包括局部狭窄、扩张、壁凹凸不平、成角、移位及结石形成等, 胆囊管偶被累及。

1 病因和发病机制

1.1 病因 PHB可继发于任何病因引起的门脉高

■背景资料

门脉高压性胆病为门脉高压症的晚期并发症, 肝外门静脉阻塞是其主要病因。由于大多数患者无症状, 故极易引起漏诊, 目前国内报道罕见。

■同行评议者

刘绍能, 主任医师, 中国中医科学院广安门医院消化科

■研发前沿

随着检测水平的提高,门脉高压性胆病亦开始引起临床工作者的关注,研究热点主要集中在该病的发病机制、诊断及治疗措施的合理选择。

压症,但以EHPVO多见。Dialawari *et al*统计521例门脉高压症患者发现,由EHPVO引起者占40%,肝硬变占41%,非硬变性门脉纤维化占18%,其中在EHPVO的原因中,门静脉血栓是主因^[4]。经内镜下逆行性胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)证实, EHPVO患者中81%-100%有胆病表现,远高于肝硬化患者(0%-33%)或特发性门脉高压患者(9%-40%)^[5]。

门静脉血栓形成为EHPVO的重要病因和发病机制,而引起门静脉血栓形成的因素有以下3类:(1)直接损伤门静脉的病变,如脐炎、脐静脉插管、新生儿腹膜炎、腹腔内各种化脓性感染、急性慢性胰腺炎、腹部创伤、肝癌及其他肿瘤浸润等;(2)门静脉先天性畸形,如门静脉狭窄、闭锁或发育不全等;(3)间接引起门静脉血栓形成的疾病,如败血症、脱水以及骨髓增生性病变,遗传性天然抗凝物质如AT II、蛋白C、蛋白S缺乏等引起的高凝状态。

1.2 发病机制 PHB的发病机制尚不完全清楚。目前认为肝门部海绵状血管瘤的压迫和/或胆管壁缺血可能发挥着关键作用^[6-7]。

肝外胆管环绕两个静脉系统:(1)胆总管上静脉丛-Saint网状静脉丛,为紧贴胆总管和肝管外壁的纤细网状血管丛,正常情况下内径不超过1 mm;(2)胆总管旁静脉丛-Petren静脉丛,他与胆管壁平行,直接与胃、胰十二指肠静脉和门静脉相通,汇入肝内静脉。门静脉血栓形成或EHPVO发生后,即可导致门脉周围与胆管周围向肝性侧支循环的发生,形成所谓门脉海绵窦样转化(cavernous transformation of the portal vein, CTPV)或门脉海绵状血管瘤。由于胆管壁薄而软,被侧支血管以及胆管旁曲张的静脉压迫后,凸入胆管腔内,血供受损而发生缺血性改变,使胆管内壁凹凸不平,并可形成细小的不规则瓣膜样改变,呈现类似食管静脉曲张的外观。病变主要位于胆总管,左肝管也常受累,且较严重,可能与脐静脉汇入门静脉左支处易形成显著侧支血管有关。上述病变导致了胆管造影上的各种改变,包括:不规则状、局灶性狭窄,成角、变位、充盈缺损,波浪状与口径改变,狭窄以上胆管扩张,这些改变称为“胆管周围静脉曲张外压性改变”或“假性硬化性胆管炎”,或“假性胆管癌征”,可继发病状性胆道梗阻、胆管炎与结石形成。

组织学和形态学研究表明,海绵状血管瘤的形成不仅与门静脉周围静脉曲张有关,而且与静脉内血栓形成导致的脉管新生和结缔组织

生成有关,后者可导致疏松的、肿瘤样固体物质形成,且在分流手术后不能消失^[6,8]。

除静脉曲张压迫胆管而致胆病外,胆道系统的改变可能还与引流胆管的静脉内血栓形成致胆管壁缺血性损害有关,但其引起胆管损伤的机制尚不清楚。有学者认为,门静脉血栓导致的静脉损伤,可通过损害毛细血管和小动脉形成的血管网而引起胆管的狭窄和扩张,进而导致胆管的缺血坏死。经胆管造影证实,PHB患者的肝内和肝外胆管狭窄或扩张与肝移植后缺血引起的胆管改变相类似^[9],说明缺血可能在PHB的发病中发挥着一定作用。

Dhiman *et al*^[3]认为这两种机制可同时存在,因为胆病的一些表现如切迹形成、管壁凹凸不平、光滑压迹引起的狭窄等在外科分流术后,随胆总管旁侧支血管的消失而消失;但另一些变化如胆管成角、扩张则可持续存在,提示系缺血引起的胆管固定性狭窄和梗阻^[10]。

2 临床表现

虽然大部分EHPVO患者均存在胆道的异常,但仅少数患者有腹痛、黄疸、瘙痒或发热等症状。其临床特征可分为两类:(1)与慢性胆汁淤积相关的症状,这主要是由扩张的静脉丛压迫胆管或缺血所致;(2)与胆石相关的症状,即胆绞痛和胆囊炎。

据Dhiman *et al*^[3]报道,53例EHPVO患者中,仅13例(24.5%)有胆道系统症状,其中腹痛10例(18.9%),黄疸9例(17%),发热2例(15%),胆管炎3例(23%)。同无症状的患者相比,这些患者的症状与年龄、疾病持续的时间、胆结石的发生频率以及肝功能异常有关。Sezgin *et al*^[11]调查表明存在胆道系统症状的EHPVO患者中位年龄为39岁,提示有症状的患者多为成年人,这可能与其EHPVO病程较长有关。

此外,尚有少数患者存在胆总管结石,Bhatia *et al*^[12]认为可能是由胆管狭窄引起的胆汁淤积所致;还有一些患者存在肝功能的异常,表现为腹水、低白蛋白血症和凝血酶原时间延长,且随年龄增长和疾病持续时间延长,肝功能异常增多^[13],再次表明PHB为EHPVO的晚期并发症。

另有一些患者因消化道出血就诊,经检查证实为食管静脉曲张破裂出血,并伴有胆病。EHPVO患儿常发育迟缓,多伴有脾功能亢进。

3 辅助检查

3.1 ERCP ERCP被视为诊断PHB的最重要手段,不但能对病变进行诊断,必要时还可进行针对

■相关报道

Dhiman *et al*报道,53例肝外门静脉阻塞患者中,仅13例(24.5%)有胆道系统症状,其中腹痛10例(18.9%),黄疸9例(17%),发热2例(15%),胆管炎3例(23%)。

性治疗, 且对儿童患者的诊断也极有价值. PHB患者的胆管造影可见各种改变, 主要表现为胆总管和/或肝管壁凹凸不平, 局灶性或多发性的、长度不等的狭窄, 局灶性结节状扩张, 结石引起的充盈缺损, 胆管移位, 切迹、成角畸形, 肝内胆管聚集或呈人工修剪状. 有些征象易与硬化性胆管炎或胆管癌相混淆. 多数患者(55%-100%)左肝管异常, 壁凹凸不平, 肝内分支呈葡萄串样扩张; 右肝管变化则不明显, 少数充盈欠佳. 大多数肝硬化或特发性门脉高压症患者仅可见肝内胆管的异常, 而EHPVO患者同时存在肝内和肝外胆管的异常^[14]. 此外, 少数患者还可看到胆囊管或胆囊壁的异常.

根据ERCP所见, 可将PHB分为4型. I型: 病变仅累及肝外胆管; II型: 仅肝内胆管受累; III型: 同时累及肝外和一侧(左或右)肝内胆管; IV型: 肝外胆管和两侧肝内胆管同时受累.

3.2 磁共振胆管造影术和门静脉造影术 磁共振胆管造影术为非侵入性检查, 可清晰显示扩张的管道且不受肠腔气体的干扰, 缺点是无法测量血流频谱, 不能了解血流走行方向. 磁共振造影术在检查EHPVO患者的胆汁异常方面同ERCP技术不相上下, 但在检测肝内胆管异常以及鉴别胆总管扩张与胆总管结石方面则优于ERCP^[3,15]. Condat *et al*^[6]认为, 磁共振造影术的检测结果与ERCP相类似, 但后者属于半侵入性检查手段, 对有症状的PHB患者应当限制使用. 门静脉造影术可清晰显示门静脉系统血管构成异常, 特别是门静脉与腔静脉间的侧支循环形成及严重程度, 也可发现EHPVO及CTPV等改变. 因此, 磁共振胆管造影术和门静脉造影术应当作为PHB患者的首选检查手段.

3.3 超声 PHB患者肝脏回声多正常; 典型者门静脉呈蜂窝状或多囊状, 血流方向不规则, 可呈动静脉混合性血流, 其他患者可见门静脉血栓、变形、狭窄或显示不清, 门静脉壁增厚及周围有多少不等的增粗迂曲的侧支血管; 因肝门处回声改变, 原有解剖结构紊乱, 胆管难以辨认. 肝门处胆管局部扩张, 可合并胆管结石; 胆管被扭曲的侧支血管环绕; 部分患者肝内胆管扩张. 胆囊常增大, 约30%-55%患者可见胆囊静脉曲张, 声像图见胆囊壁内或其周围、胆囊窝中扭曲扩张的血管; 胆囊收缩功能正常, 且很少合并胆囊结石. 脾脏增大, 脾静脉扩张, 脾门、胰腺和左肾周围均可见侧支血管.

3.4 超声内镜 超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)在鉴别胆总管扩张和/或胆总管结石方

面有较大的应用价值. Palazzo *et al*^[16]对21例患者进行超声内镜检查发现, 16例患者(76%)可见胆总管壁静脉曲张, 11例患者胆总管周围静脉曲张(52%), 9例患者存在胆囊血管曲张(43%), 其中3例患者表现为梗阻性黄疸, 且这3例患者的静脉曲张均在胆总管.

在诊断PHB中, 应联合应用超声内镜, 因其在诊断肝外胆管病变方面可提供有价值的信息, 尤其是当其他影像学检查无阳性发现时, 其可揭示胆道阻塞的病因, 包括血管曲张、结石、狭窄或肿瘤.

3.5 实验室检查 部分患者血清胆红素升高(37.6-164.2 $\mu\text{mol/L}$). 血清碱性磷酸酶常明显升高, 可达患者年龄上限值的2-5倍; 此项检查有助于门静脉高压疑似合并胆病患者的随访. 免疫学指标如血清抗核抗体、抗线粒体抗体及抗平滑肌抗体等一般阴性.

3.6 其他检查 (1)内镜: EHPVO患者发生其他异位静脉曲张的概率明显增高, 可达20%-30%. Bayraktar *et al*报道了17例存在“假性胆管癌征”的CTPV患者, 经内镜检查发现患者均有不同程度的十二指肠静脉曲张, 多位于降部大弯侧^[17]. (2)肝活检: EHPVO患者的肝组织学检查未发现胆管缺失、胆小管增生、汇管区炎症或肝硬化等改变.

4 治疗

迄今, 尚未对PHB的治疗达成共识. 无症状的PHB患者无需治疗, 对有症状的PHB患者强调个体化治疗, 原则上应着重处理肝外型门脉高压所致的出血和解除胆道梗阻.

4.1 内镜治疗 内镜治疗包括内镜下括约肌切开术、取石术、机械性碎石术以及胆管狭窄扩张术等, 其中内镜下乳头括约肌切开取石和/或放置胆管支架是治疗存在胆总管结石或胆管结石合并胆管炎的PHB患者的首选方法. 但内镜治疗不能解除原发的胆管梗阻, 故术后结石的复发率很高. 切开乳头取石时应谨防损伤位于壶腹及其附近的粗大侧支血管, 以免引发大出血. 并发食管静脉曲张破裂出血的患者可注射硬化剂, 但硬化疗法会加重胆总管旁静脉曲张, 使PHB恶化.

4.2 外科手术 有症状的胆管阻塞患者不能接受内镜治疗时, 以及内镜治疗后胆管梗阻复发或进展时, 均应考虑外科手术治疗. 在EHPVO门静脉高压十分明显的状态下, 肝门处被具有多条曲张静脉的纤维组织包裹, 肝十二指肠韧带增厚、纤维变性, 也存在大量扭曲的静脉; 胆总管显示不清, 术者常将侧支血管误认为胆总管; 施行胆

■应用要点

本文围绕门脉高压性胆病的发病机制、诊断和治疗进展进行了综合、详细的介绍, 总结了各种检测手段的应用价值, 探讨了内镜治疗和手术治疗的适应证、临床应用的利弊以及当前门脉高压性胆病治疗中的一些误区, 强调应选择个体化治疗方案, 对临床工作具有指导意义.

■同行评价

门脉高压性胆病在临床上应是较多见,但研究较少。本文综述了目前的研究进展,较好地反映了门脉高压性胆病的病因、发病机制、诊断及治疗现状,具有一定的可读性。

道手术十分棘手,术中可能伤及丰富的侧支血管,发生大出血的危险性极大。因此,首先应认清PHB之主要矛盾是门脉高压,即门静脉主干闭塞引起的EHPVO所继发的肝十二指肠韧带内、门脉周围、胆管周围甚至胆管的静脉曲张,引起的胆道梗阻。综上,门体分流应是一线的根本治疗。

业已证实,症状性PHB是门体分流术的指征之一^[18]。手术可减少侧支循环形成、减轻围绕胆总管的侧支静脉曲张程度,缓解因其压迫而造成的胆管梗阻。而且门体分流术还能预防消化道静脉曲张破裂出血,减轻继发于PHB的肝功能改变,并有助于纠正患儿发育迟缓。EHPVO患者的肝功能相对较好,甚至能耐受紧急情况下的门体分流术。但手术仍有一定死亡率,有时术中找不到可供分流的血管。

有一些患者在门体分流术后胆道系统的改变和症状仍然存在,须接受Ⅱ期手术:肝空肠吻合术方能解除胆道梗阻^[10,19]。但手术常因为腹腔内存在大量侧支静脉或其他原因而失败^[20]。对内窥镜治疗或外科手术失败的难治性患者,肝移植将成为其唯一选择。

4.3 其他治疗 近年报道,PHB患者在经颈静脉肝内门体分流(transjugular intrahepatic portosystem shunt, TIPS)术后胆管病变也可消失^[19]。经皮经肝途径充气扩张狭窄胆管取石也曾获得成功^[20]。

5 结论

PHB是继发于门脉高压的胆道系统异常,ERCP或胆总管造影术往往有阳性发现。在各种原因引起的门脉高压中,EHPVO导致的PHB最为多见,但也可见于肝硬化患者或特发性门脉高压患者。大多数PHB患者或被其他症状所掩盖,仅约有1/5的患者可表现出腹痛、黄疸、发热等胆道系统症状。PHB的发病机制尚不完全清楚,可能与肝门部海绵状血管瘤的压迫和胆管壁缺血有关。无症状的PHB患者无需治疗,有症状的PHB患者应根据其疾病特征选择个体化的治疗方案,主要包括内镜治疗和外科手术治疗,但两种治疗手段并不矛盾,而是互相补充。

6 参考文献

- 1 Gibson JB, Johnston GW, Fulton TT, Rodgers HW. Extrahepatic portal-venous obstruction. *Br J Surg* 1965; 52: 129-139
- 2 Sarin SK, Bhatia V, Makwana U. Portal biliopathy in extrahepatic portal venous obstruction. *Indian J Gastroenterol* 1992; 11(Suppl 1): A82
- 3 Dhiman RK, Behera A, Chawla YK, Dilawari JB, Suri S.

- Portal hypertensive biliopathy. *Gut* 2007; 56: 1001-1008
- 4 Dilawari JB, Chawla YK. Pseudosclerosing cholangitis in extrahepatic portal venous obstruction. *Gut* 1992; 33: 272-276
- 5 Chandra R, Kapoor D, Tharakan A, Chaudhary A, Sarin SK. Portal biliopathy. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 1086-1092
- 6 Condat B, Vilgrain V, Asselah T, O'Toole D, Rufat P, Zappa M, Moreau R, Valla D. Portal cavernoma-associated cholangiopathy: a clinical and MR cholangiography coupled with MR portography imaging study. *Hepatology* 2003; 37: 1302-1308
- 7 Dhiman RK, Puri P, Chawla Y, Minz M, Bapuraj JR, Gupta S, Nagi B, Suri S. Biliary changes in extrahepatic portal venous obstruction: compression by collaterals or ischemic? *Gastrointest Endosc* 1999; 50: 646-652
- 8 Chaudhary A, Dhar P, Sarin SK, Sachdev A, Agarwal AK, Vij JC, Broor SL. Bile duct obstruction due to portal biliopathy in extrahepatic portal hypertension: surgical management. *Br J Surg* 1998; 85: 326-329
- 9 Cameron AM, Busuttil RW. Ischemic cholangiopathy after liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2005; 4: 495-501
- 10 Sarin SK, Agarwal SR. Extrahepatic portal vein obstruction. *Semin Liver Dis* 2002; 22: 43-58
- 11 Sezgin O, Oğuz D, Altıntaş E, Sarıtaş U, Sahin B. Endoscopic management of biliary obstruction caused by cavernous transformation of the portal vein. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 602-608
- 12 Bhatia V, Jain AK, Sarin SK. Choledocholithiasis associated with portal biliopathy in patients with extrahepatic portal vein obstruction: management with endoscopic sphincterotomy. *Gastrointest Endosc* 1995; 42: 178-181
- 13 Rangari M, Gupta R, Jain M, Malhotra V, Sarin SK. Hepatic dysfunction in patients with extrahepatic portal venous obstruction. *Liver Int* 2003; 23: 434-439
- 14 Malkan GH, Bhatia SJ, Bashir K, Khemani R, Abraham P, Gandhi MS, Radhakrishnan R. Cholangiopathy associated with portal hypertension: diagnostic evaluation and clinical implications. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 344-348
- 15 Shin SM, Kim S, Lee JW, Kim CW, Lee TH, Lee SH, Kim GH. Biliary abnormalities associated with portal biliopathy: evaluation on MR cholangiography. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188: W341-W347
- 16 Palazzo L, Hochain P, Helmer C, Cuillerier E, Landi B, Roseau G, Cugnenc PH, Barbier JP, Cellier C. Biliary varices on endoscopic ultrasonography: clinical presentation and outcome. *Endoscopy* 2000; 32: 520-524
- 17 Bayraktar Y, Balkanci F, Kayhan B, Ozenç A, Arslan S, Telatar H. Bile duct varices or "pseudocholangiocarcinoma sign" in portal hypertension due to cavernous transformation of the portal vein. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 1801-1806
- 18 Vibert E, Azoulay D, Aloia T, Pascal G, Veilhan LA, Adam R, Samuel D, Castaing D. Therapeutic strategies in symptomatic portal biliopathy. *Ann Surg* 2007; 246: 97-104
- 19 He ZP, Fan LJ. Diagnosis and treatment of portal biliopathy. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2002; 1: 581-586
- 20 Perego P, Cozzi G, Bertolini A. Portal biliopathy. *Surg Endosc* 2003; 17: 351-352