

门静脉高压性肠病的研究现状

胡美迪, 郭贵海

■背景资料

近20年来, 门静脉高压(PHT)及由PHT导致的机能改变, 已得到越来越多的认识与关注, 20世纪80年代, 门静脉高压性胃病(PHG)已得到学术界认可, 而后的进一步研究表明, 类似的黏膜病变也会发生在PHT状态下的肠道, 称之为门静脉高压性肠病(PHE), 但目前尚无针对PHE的大规模前瞻性研究。

胡美迪, 郭贵海, 南昌大学第一附属医院消化内科 江西省南昌市 330006

作者贡献分布: 本综述由胡美迪完成, 郭贵海审核。

通讯作者: 郭贵海, 主任医师, 330006, 江西省南昌市永外正街17号, 南昌大学第一附属医院消化内科. guoguihai@163.com
电话: 0791-8692505

收稿日期: 2009-05-07 修回日期: 2009-06-16

接受日期: 2009-06-23 在线出版日期: 2009-07-18

Advances in research on portal hypertensive enteropathy

Mei-Di Hu, Gui-Hai Guo

Mei-Di Hu, Gui-Hai Guo, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Gui-Hai Guo, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, 17 Yongwaizheng Street, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. guoguihai@163.com

Received: 2009-05-07 Revised: 2009-06-16

Accepted: 2009-06-23 Published online: 2009-07-18

Abstract

Portal hypertensive enteropathy, whose fundamental pathologic change is a vasculopathy characterized histopathologically by mucosal and submucosal vessel dilatation, oedema and congestion, mainly results from a combination of increased intrahepatic vascular resistance and increased blood flow through the portal venous system. Though portal hypertensive enteropathy usually has non-specific clinical manifestations, it is a major cause of lower gastrointestinal bleeding. Up to now, there has been no standard for the diagnosis and grading of portal hypertensive enteropathy. Unfortunately, the experience of treatment for portal hypertensive enteropathy only comes from some small-sample trials. For these reasons, an in-depth study of portal hypertensive enteropathy is still necessary. In this article, we will review the advances in research on portal hypertensive enteropathy.

Key Words: Portal hypertension; Portal hypertensive enteropathy; Cirrhosis

Hu MD, Guo GH. Advances in research on portal hypertensive enteropathy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(20): 2054-2057

摘要

肝硬化门静脉高压性肠病(portal hypertensive enteropathy, PHE)的2大主要发病机制是肝内门脉血流阻力增加和流经门脉血流增多. PHE的基本特征是组织病理学上的特征性血管病变. 临床表现无特异性, 但却是下消化道出血的主要原因. 目前为止, PHE的诊断和分级尚无统一标准, 治疗上也仅限于小样本经验总结, 因此, 关于PHE的进一步研究非常必要. 本文就PHE的研究现状作一综述.

关键词: 门静脉高压; 门静脉高压性肠病; 肝硬化

胡美迪, 郭贵海. 门静脉高压性肠病的研究现状. 世界华人消化杂志 2009; 17(20): 2054-2057

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/2054.asp>

0 引言

门静脉高压性胃肠病(portal hypertensive gastroenteropathy, PHGE)的特征是, 在门静脉高压(portal hypertension, PHT)状态下, 胃肠道黏膜发生特殊病变. 早在1985年, McCormack *et al* 就首先阐述了在PHT患者的胃黏膜中发生的特殊病变, 他们称之为充血性胃病(congestive gastropathy)^[1]. 经过大量研究发现, 类似的黏膜病变也会发生在PHT状态下的肠道, 称之为门静脉高压性肠病(portal hypertensive enteropathy, PHE), 包括门静脉高压性小肠病(包括空肠病、回肠病等)和门静脉高压性结肠病(portal hypertensive colonopathy, PHC). 肠道在PHE时发生的病变是PHT患者发生下消化道出血的重要原因. 现就有关文献对PHE的有关问题综述如下.

1 发病率

目前, 各文献报道的PHE的发病率尚无统一数据, 并且差异较大. 由Misra *et al*^[1]观察发现, PHC的发病率为52.3%, 门脉高压性回肠病(portal hypertensive ileopathy, PHI)的发病率为25%, 而且PHC与PHI可重叠发生. De Palma *et al*^[2]运用胶囊内镜进行研究分析, 发现有67.5%的肝硬化患者有PHE. Nagral *et al*^[3]研究PHT空肠病发生

■同行评议者

李国威, 教授, 西安交通大学医学院第二附属医院普通外科

率, 得出结果仅为16%。而由Urbain *et al*^[4]进行的类似研究则称, 出现PHE镜下表现的肝硬化患者有50%。任习芳 *et al*^[5]报道PHC在门静脉高压患者中的发病率是52%。各数据出现如此差异的可能原因包括: (1)入选病例不同, 有的研究将所有临床诊断为肝硬化的患者包括在内, 而有些则只收录出现了并发症的患者; (2)判断标准不同; (3)肠镜检查范围不尽相同; (4)检查设备不同, 有些研究者使用的是传统推进式内镜, 而有些研究者使用的是新近的设备(如胶囊内镜)。

2 发病机制

2.1 PHT PHE通常发生在PHT的情况下。正常的肝静脉压力梯度(hepatic venous pressure gradient, HVPG)<5 mmHg^[6], 当门脉压力超过11 mmHg时或者门脉系统与右心房的压力梯度超过10 mmHg时即存在门脉高压^[7]。

PHT的出现往往是由于门脉血流阻力增加和流经门脉血流增多2大因素造成^[3,6,8-11]。其中, 门脉血管阻力增加是始动因素, 被认为是“后向血流学说”, 究其原因有2个方面, 即机械性因素和动力性因素。机械性因素是由于假小叶的形成、肝窦内再生结节等多种因素造成了肝血窦阻力增加, 肝脏微循环障碍。而动力性因素是指肝脏小静脉收缩激活了肝血窦周围的星状细胞(hepatic stellate cells, HSC), 活化后的HSC能使血管平滑肌收缩^[12]并由此始动纤维化^[6,10]。

当门脉高压形成之后, 外周血管扩张, 且血流阻力降低、心输出量增加, 出现高动力循环, 进而使回流入肝脏的血流增多, 并由此进一步加重了PHT^[6,13], 此即“前向血流学说”。

2.2 分子生物学基础研究发现, 血管活性物质失衡在PHE的形成和发展中起到了重要作用。一氧化氮(nitric oxide, NO)为一种较强的扩血管物质, 普遍存在于各系统中, 包括肠道。Aller *et al*^[14]通过对大鼠进行肝门静脉结扎实验(portal vein-ligated, PVL)得知, 实验中大鼠的肝脏和肠道均有NO表达, 证明NO在维持门脉高压和PHE典型血管病变和黏膜损伤的形成和发展中起到了重要作用。PHT状态下, NO的主要来源是, 细胞内毒素、脂多糖和炎症因子作用于NO合酶(nitric oxide synthase, NOS)的可诱导单体(inducible nitric oxide synthase, iNOS), 使其过度表达, 合成大量NO^[8], iNOS的长期过度表达与肝硬化高动力循环状态有关^[15]。

2.3 相关因素 目前为止, 关于PHE与肝功能、食管静脉曲张的关系, 存在2种截然不同的观

点, 即两者间呈正相关或负相关。支持前者的学者认为PHE与肝功能Child C级、2度以上食管静脉曲张、门脉高压性胃病(portal hypertensive gastropathy, PHG)强烈相关^[2,16]。支持后者的学者认为PHE与肝功能Child分级无关, 门脉的大小和侧枝循环的建立均不能很好地预测PHE的发生^[3]。任习芳 *et al*^[5]的研究进一步认为PHC在行食管静脉曲张扎术或硬化剂治疗前后发病率并无明显差别。

肝硬化患者有3.6%-56%会发生直肠静脉曲张^[17], Misra *et al*^[1]指出在有直肠静脉曲张的肝硬化患者中, PHC的发病率是32%, 在无直肠静脉曲张的患者中该发病率为68%, 造成这种结果的原因, 可能是由于曲张的直肠静脉减少了结肠血管的压力。

3 组织学表现

PHT状态下, 发生在小肠和大肠的病理改变包括血管数增多、出现壁厚扩张的黏膜血管、黏膜固有层水肿、黏膜肌层增厚、纤维肌性增生、腺体萎缩、绒毛/隐窝比率下降以及慢性炎性渗出等。这些都属于非特异性改变^[3,8]。

4 临床表现

PHE亦无特异的临床表现, 主要表现包括下消化道出血、腹痛、排便习惯和粪便性状的改变, 以及由此导致的贫血, 或者无任何症状。1项针对PHC的研究资料显示, 在行结肠镜检查的1组肝硬化患者中, 有大便潜血阳性者占34%、黑便者23%、缺铁性贫血者10%、腹泻者4%、腹痛者4%、血清CEA水平升高4%, 在这些患者中, PHC发病率是66%^[18]。基于PHE患者的肠道发生了血管和黏膜病变, 这就为消化系出血埋下了伏笔^[3]。与PHG所致的消化系出血不同的是, PHG主要导致上消化道出血, 而PHE则以下消化道出血为多见, 其中, 慢性隐匿过程居多, 主要表现为大便隐血阳性及黑便, 大出血发生率仅为4%^[18]。

5 内镜下表现

PHE的内镜下表现包括: 肠道黏膜血管扩张、血管发育不良、黏膜血管曲张、黏膜慢性炎性改变、黏膜充血、红斑样损伤和活动性出血等^[1-2,4,9]。但是, 各种改变的发生概率尚无统一数据。De Palma *et al*^[2]通过应用胶囊内镜对PHE患者的肠道黏膜进行研究, 发现有67.5%的患者出现黏膜损伤, 其中, 毛细血管扩张、血管发育不良(24.3%), 红斑样损伤(62.2%), 黏膜慢性炎性改变(13%)、静脉曲张(8.1%), 且64.9%的研究对象有多种改变混合存在, 存在活动性出血者达

■研发前沿

目前, 已有部分学者就PHE的发病率、病理改变、镜下表现、临床表现及治疗方案进行相关研究, 获得了一些宝贵资料。诊断和治疗作为临床工作的重点, 进一步解决这一问题便成为今后PHE研究的重点。

■相关报道

De Palma *et al*^[1]呼吁建立PHE的分级标准使PHE的诊断更规范. 他们也为PHE的镜下表现提供了一个分级标准, 分别把“肠道炎症改变”、“血管损害”设定为PHE镜下表现的1度、2度. 但他们也提到, 该分级标准的临床意义并不显著, 因为“分级标准”只有在对疾病预后有参考价值时才有意义.

到10.8%. 由Urbain *et al*^[4]所做的相似研究表明: 内镜下, 50%的肝硬化受检者出现了肠道黏膜血管损伤, 其中血管发育不良样损伤占30%, 黏膜血管曲张占15%, 活动性出血10%, 以及红斑样改变占32%.

6 诊断

国外学者Aydede *et al*^[19]把组织病理异常(即黏膜血管扩张、绒毛/隐窝比率下降、黏膜固有层水肿以及纤维肌性增生)作为临床诊断PHE的标准. 国内学者任习芳 *et al*^[5]在做PHE研究时, 在门脉高压患者出现相应内镜下表现(即肠黏膜明显弥漫性充血水肿、蜘蛛痣和血管扩张、斑片状充血、黏膜下自发性出血等)时, 作出PHE的诊断. 由此可见, 关于PHE的诊断, 目前尚无统一标准. 合理标准应根据肝硬化PHT病史, 结合相应临床表现、内镜下表现、组织学表现等作出诊断.

正因为还没有统一的诊断标准, 故对于是否把直肠病变归入PHE的范畴, 仍存在争议. De Palma *et al*^[2]呼吁建立PHE的分级标准使PHE的诊断更规范. 他们也为PHE的镜下表现提供了一个分级标准, 分别把“肠道炎症改变”、“血管损害”设定为PHE镜下表现的1度、2度. 但他们也提到, 该分级标准的临床意义并不显著, 因为“分级标准”只有在对疾病预后有参考价值时才有意义.

De Palma *et al*发出的呼吁, 确实值得引起同行们的注意, 今后应该进行相关研究, 以提出PHE的包括临床表现、镜下表现、病理学、门脉压值等方面的明确诊断标准和分级依据, 另外, PHE与肝硬化PHT状态下的食管病变、胃的病变的关系, 以及出血率、发生率、死亡率也应该得到进一步的阐释^[9].

若以上问题能得到解决, 必然使关于PHE的认识上升到新的高度, 令临床医师和患者对病情的轻重程度和预后都有清晰的概念.

7 治疗

PHE无特异的临床表现, 出现一般症状时, 可予以相应的对症治疗, 肠道静脉曲张导致的下消化道出血是PHE最严重的临床表现, 下面主要就此方面的治疗阐述如下.

7.1 曲张静脉出血的治疗 首先, 要重视一般性治疗, 包括建立静脉通道、必要时输血、短程预防性使用抗生素等; 其次, 尽快使用止血药. 目前, 由PHE引起的下消化道静脉曲张出血的药

物治疗, 与由胃食管静脉曲张出血的药物治疗基本相同. 生长抑素及其类似物奥曲肽、特利加压素已被广泛用于这方面的治疗. 生长抑素能显著减少门脉血流及门脉压力^[20], 可有效地控制出血, 但是其作用短暂, 因此需要持续静滴, 临床上, 尚不能用以长期降低门脉压力^[21-22], 继出血后第一个24 h持续静滴后, 再予推注, 可有效止血并降低死亡率^[23], 特利加压素有相似的作用^[24]. 奥曲肽与生长抑素相比有更长的半衰期, 使用效果也比较理想, 去年, 有国内学者报道, 使用长效奥曲肽降低门脉压力, 效果较好^[25], 长效奥曲肽还可部分改善PHT的高动力循环状态, 并调整血管的渗透性^[19]. 与普萘洛尔相比, 奥曲肽可更明显减轻黏膜毛细血管扩张和黏膜充血水肿, 还可以改善因PHE引起的组织形态学异常. 在成功止血并停用奥曲肽之前, 应该加用普萘洛尔稳定门脉压力. 虽然, 药物治疗能取得比较理想的效果, 但这些效果是暂时的, 还应尽快行内镜检查, 明确出血灶, 在必要时尽快行内镜下治疗^[26]; 再次, 近年来, 部分文献中报道了内镜下治疗PHE静脉曲张出血的内容. 1991年, Kozarek *et al*报道PHC并直肠静脉曲张出血在内镜下热力探头电凝及注射硬化剂止血的病例. Misra *et al*^[1]指出, 因为回肠静脉曲张靠近回盲部, 可以考虑用内镜下曲张静脉结扎(endoscopic varices ligation, EVL)或者内镜硬化疗法(endoscopic sclerotherapy, EST)止血, 今年, 又有文献提到, 可以用单气囊肠镜作相应的治疗^[27]. 但是, 目前关于这方面的文献报道并不多, 具体的适应证和效果尚不很明确. 另外, 也有少数资料报道了把介入引入PHE出血的治疗, 1998年, Balzer *et al*报道了首例经颈静脉肝内门脉系统分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)治疗PHC所致的下消化道复发性出血. 该术由有经验的医师操作时, 成功实施, 且不出急性并发症的概率在90%以上, 但因TIPS术后会引发缓发的功能不全和并发症(如肝性脑病和肝功能衰竭), 使TIPS的推广受到限制^[28-29]. 如今, 非手术治疗静脉曲张出血的成功率已较高, 但必要时, 传统的外科手术仍可作为一种重要的备用手段^[30].

7.2 出血的初级、次级预防 2008年, 任习芳 *et al*^[5]报道, 在成功止血后, 用普萘洛尔即可有效预防再出血. 但目前, 关于预防静脉曲张出血方面的资料尚不多, 究其原因, 是由于PHE引起的静脉曲张出血研究病例不多, 这方面的治疗仅

限于小规模样本的经验总结, 还有很多未明确之处, 需要进一步研究解决。

8 结论

PHE通常发生在肝硬化PHT的情况下, 其病变部位可在结肠、空肠、回肠等处。当发生PHE时, 肠道血管增多、黏膜水肿、腺体萎缩; 临床表现以下消化道出血最常见、最严重; 内镜下多表现为红斑样损伤、血管发育不良等; PHE的具体诊断标准尚待进一步明确; 目前, PHE的治疗方法以对症治疗为主, 且重在针对预防及控制下消化道出血。关于PHE, 找到明确的发病机制、危险因素, 建立内镜下表现、组织病理表现与诊断、分级的关系, 得出明确的出血率、死亡率等临床转归, 规范治疗方案等等, 都是值得进一步研究的问题。

9 参考文献

- Misra SP, Dwivedi M, Misra V, Gupta M. Ileal varices and portal hypertensive ileopathy in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 778-783
- De Palma GD, Rega M, Masone S, Persico F, Siciliano S, Patrone F, Matantuono L, Persico G. Mucosal abnormalities of the small bowel in patients with cirrhosis and portal hypertension: a capsule endoscopy study. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 529-534
- Nagral AS, Joshi AS, Bhatia SJ, Abraham P, Mistry FP, Vora IM. Congestive jejunoathy in portal hypertension. *Gut* 1993; 34: 694-697
- Urbain D, Vandebosch S, Hindryckx P, Colle I, Reynaert H, Mana F, Vanden Branden S, Van Vlierberghe H, De Vos M, De Looze D. Capsule endoscopy findings in cirrhosis with portal hypertension: a prospective study. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 392-393
- 任习芳, 姚洁华, 郑宗军, 龚发良. 肝硬化并门脉高压性肠病42例. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 4115-4117
- Dib N, Oberti F, Calès P. Current management of the complications of portal hypertension: variceal bleeding and ascites. *CMAJ* 2006; 174: 1433-1443
- Gauthier F. Recent concepts regarding extra-hepatic portal hypertension. *Semin Pediatr Surg* 2005; 14: 216-225
- Palma MD, Aller MA, Vara E, Nava MP, Garcia C, Arias-Diaz J, Balibrea JL, Arias J. Portal hypertension produces an evolutive hepatointestinal pro- and anti-inflammatory response in the rat. *Cytokine* 2005; 31: 213-226
- Marrero RJ, Barkin JS. Wireless capsule endoscopy and portal hypertensive intestinal vasculopathy. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 535-537
- Stanley AJ, Hayes PC. Portal hypertension and variceal haemorrhage. *Lancet* 1997; 350: 1235-1239
- Aller MA, Arias JL, Cruz A, Arias J. Inflammation: a way to understanding the evolution of portal hypertension. *Theor Biol Med Model* 2007; 4: 44
- Reynaert H, Thompson MG, Thomas T, Geerts A. Hepatic stellate cells: role in microcirculation and pathophysiology of portal hypertension. *Gut* 2002; 50: 571-581
- 马骁, 刘冰熔. 门静脉高压药物治疗的新进展. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 3775-3781
- Aller MA, Vara E, Garcia C, Palma MD, Arias JL, Nava MP, Arias J. Proinflammatory liver and antiinflammatory intestinal mediators involved in portal hypertensive rats. *Mediators Inflamm* 2005; 2005: 101-111
- Ferguson JW, Dover AR, Chia S, Cruden NL, Hayes PC, Newby DE. Inducible nitric oxide synthase activity contributes to the regulation of peripheral vascular tone in patients with cirrhosis and ascites. *Gut* 2006; 55: 542-546
- 严正平, 陈俊, 王笑秋, 林长生, 金祖锡. 门静脉高压性结肠病的内镜表现. *中华消化内镜杂志* 2003; 20: 56-57
- Iredale JP, Ridings P, McGinn FP, Arthur MJ. Familial and idiopathic colonic varices: an unusual cause of lower gastrointestinal haemorrhage. *Gut* 1992; 33: 1285-1288
- 孙宇, 王维民. 门静脉高压性结肠病. *中华外科杂志* 2006; 44: 786-788
- Aydede H, Seda Vatansever H, Erhan Y, Ilkgül O. Effects of ocreotide on intestinal mucosa in rats with portal hypertensive enteropathy. *Acta Histochem* 2009; 111: 74-82
- Yan BM, Lee SS. Emergency management of bleeding esophageal varices: drugs, bands or sleep? *Can J Gastroenterol* 2006; 20: 165-170
- Cheung J, Wong W, Zandieh I, Leung Y, Lee SS, Ramji A, Yoshida EM. Acute management and secondary prophylaxis of esophageal variceal bleeding: a western Canadian survey. *Can J Gastroenterol* 2006; 20: 531-534
- 朱长清, 董胜翔, 茅益民, 曾民德, 蒋义斌, 许建明, 田德安, 刘吉勇, 徐三平, 孙樱, 罗和生, 王炳元. 奥曲肽治疗肝硬化门静脉高压食管胃底静脉曲张急性出血的多中心对照研究. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 2570-2573
- Chatterjee S, Van Marck E. Can somatostatin control acute bleeding from oesophageal varices in *Schistosoma mansoni* patients?[ISRCTN63456799]. *BMC Infect Dis* 2004; 4: 58
- Boyd R, Butler J. Best evidence topic report. Terlipressin or somatostatin for the treatment of bleeding oesophageal varices. *Emerg Med J* 2005; 22: 433-434
- 杨文燕, 吴建新, 戴强, 江佛湖. 长效奥曲肽对大鼠肝纤维化门静脉高压形成的影响. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 2815-2819
- Aller MA, Arias JL, Arias J. The mast cell integrates the splanchnic and systemic inflammatory response in portal hypertension. *J Transl Med* 2007; 5: 44
- Traina M, Tarantino I, Barresi L, Mocciano F. Variceal bleeding from ileum identified and treated by single balloon enteroscopy. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1904-1905
- Patel NH, Chalasani N, Jindal RM. Current status of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Postgrad Med J* 1998; 74: 716-720
- Bass NM. Role of TIPS in portal hypertension: variceal bleeding and ascites. *Tech Vasc Interv Radiol* 1998; 1: 44-50
- Cello JP, Crass RA, Federle MP. Colonic varices: an unusual source of lower gastrointestinal hemorrhage. *West J Med* 1982; 136: 252-255

■同行评价

本文内容丰富, 参考文献引用合理, 具有较好的可读性。

编辑 李军亮 电编 何基才