

文章编号:1005-6947(2005)02-0138-04

· 综述 ·

肝硬化门静脉高压症的发病机制及药物治疗现状

许浩 综述 施宝民, 穆庆岭 审校

(山东大学临床医学院山东省立医院 肝胆外科, 山东 济南 250012)

摘要:近年有关门静脉高压症的发病机制及实验研究取得较大进展,各种新药物和治疗方法也随之产生。笔者结合近年相关文献,从门静脉高压症的发病机制、食管静脉曲张等方面对门静脉高压症的药物治疗作一综述。

关键词: 肝硬化/并发症; 高血压, 门静脉/病因学; 综述文献

中图分类号: R571.3; R657.34

文献标识码: A

肝硬化最终几乎都会引起门静脉高压症(portal hypertension, PHT),继而可发生食管胃底静脉曲张破裂大出血、肝肾综合征、肝性脑病等致命并发症。近年来,随着对PHT发病机制认识的加深,其药物治疗取得了较大进展。笔者拟从PHT的发病机制、食管静脉曲张等方面对本病的药物治疗作一综述。

1 PHT 发病机制

最初认为PHT完全是由于肝前、肝内及肝后门静脉流出道受阻,导致门静脉阻力增加,门静脉流入量减少所致,即所谓“后向性血流学说”。以后的研究表明,门脉流入总量并不减少,而是增多,即所谓“前向性血流学说”。过去10年间对产生和维持门静脉高压的病理生理过程作了阶段性划分,即PHT的血流动力学改变包括:(1)门静脉流出道血管阻力增加,门脉侧枝循环形成;(2)内脏血管扩张及内脏血流量增加,血容量增加,周围血管扩张等。门静脉流出道血管阻力增加为门静脉高压症的首发因素,而维持和加剧门静脉高压症的则是全身

血管扩张,血管阻力降低,血容量增加,即高动力循环综合征^[1]。

门静脉高压时肝血管阻力增加一是由于病变引起肝脏被动性的结构紊乱,二是由于肝脏肌成纤维细胞、活化的星型细胞、小静脉的收缩。这种血管紧张度的增加受内源性血管收缩物质的调节,如内皮素、 α 肾上腺素、白三烯、血栓烷A₂、血管紧张素II等^[2]。血管紧张度的减少受一氧化氮(nitric oxide, NO)、前列环素和其他血管舒张物质(有机硝酸盐类、抗肾上腺素因子和钙通道阻滞剂)的调节^[3]。血管舒张和血管收缩调节的失衡,表现为血管收缩物质活性增强,而肝内NO生成明显减少,导致血管阻力增加。肝内NO合成不足缘于肝微血管内皮功能障碍,通过促进局部血栓形成和血管纤维化,导致血管紧张度增加^[3]。NO和其他血管扩张物质治疗的理论依据正基于此。

高动力循环综合征则归因于内源性血管舒张因子释放所致的内脏血管扩张。通过血管收缩药物可拮抗这种作用。如非选择性 β 受体阻滞剂、垂体加压素及生长抑素等。门静脉高压时内脏血管扩张伴有全身血管扩张,心脏指数增加,血容量过多,循环系统功能亢进。低钠饮食和利尿剂螺内酯的应用可以改善高动力循环,降低门静脉压力。联合使用血管收缩剂(降低门静脉血流量)和血管舒张剂

(减少肝内血管抵抗力)可能有效地降低门静脉压力。

2 食管静脉曲张

食管曲张静脉破裂出血(esophageal vein bleeding, EVB)是PHT最严重的并发症之一,与EVB有关的因素包括曲张食管静脉压(esophageal variceal pressure, EVP)、食管腔内压梯度、曲张静脉壁的厚度和弹性等。目前尚无测量上述指标的常规方法,给临床应用带来困难。门静脉血管阻力亦反映食管静脉压力,但其测定通常在外科手术中进行,故其应用较为局限。因此肝静脉压力差(hepatic venous pressure gradient, HVPG)是食管静脉压力的极好反映。当HVPG > 10 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)时,食管静脉开始出现曲张,其出现率为每年5%~15%,且以每年4%~10%的速度递增^[4]。当食管静脉直径大于5 mm时,即为中重度食管静脉曲张^[5]。从无静脉曲张到重度静脉曲张一般要超过2年。提示临床内镜筛选应以2年为限。当HVPG > 12 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)时,EVB才会发生。食管静脉曲张破裂首次出血病死率达40%,再出血率达60%以上^[6]。

有40%~50%的EVB患者出血自然停止,表明伴随门静脉压力和血流量减少,血容量不足会导致内脏血管收缩,有利于出血自止;而大量输血

收稿日期:2004-08-09;

修订日期:2005-01-03。

作者简介:许浩(1980-),男,山东济南人,山东大学临床医学院山东省立医院医师,主要从事肝胆外科方面的研究。

通讯作者:施宝民 电话:13953178316 (手机); E-mail:baomins@tom.com。

会抵消这种应激反应。在所有 EVB 患者中,6 周内发生再次出血的比例为 30~40%^[7],而再出血中又有 40% 发生在最初 5d 内,此时形成一个再出血的高峰期。在未行治疗的对照组,其 1~2 年内再出血的比率是 63%,病死率为 33%^[8]。因此所有发生 EVB 的患者均应进行预防性治疗。将 HVPG 降至 12 mmHg 以下或降低 20% 以上,是目前普遍接受的门静脉高压症的治疗目标^[7]。

3 食管静脉曲张的处理

3.1 预防

PHT 的药物治疗开始于 1980 年;Lebrec 首次报告普萘洛尔用于预防曲张静脉出血。此后,非选择性 β 受体阻滞剂被广泛应用,对无论首次出血还是复发出血的治疗或预防都有极其重要作用。

3.1.1 未出血者 (1) 肝硬化而无食管静脉曲张者每 2~3 年进行 1 次内镜筛选,轻度静脉曲张者每 1~2 年 1 次筛选^[8]。目前不建议对以上病例进行预防性治疗。(2) 对中、重度曲张病例如没有禁忌证,建议使用非选择性 β -受体阻滞剂,不支持非选择性 β 受体阻滞剂与单硝酸异山梨酯(isosorbide mononitrate, ISMN) 的联合预防。(3) 有 β 受体阻滞剂禁忌证的患者,选择内镜静脉套扎疗法,不宜单独使用单硝酸异山梨酯(ISMN) 预防。研究表明:在中、重度静脉曲张患者中连续使用普萘洛尔和纳多洛尔可显著减少 EVB 发生率(从空白对照的 25% 到应用 β 受体阻滞剂的 15%)^[9]。对于轻度静脉曲张的病例这种治疗则没有明显效果^[8]。在初期预防中,静脉套扎是惟一有效的选择。但其使用须限制在重度静脉曲张并且对 β 受体阻滞剂有禁忌证的患者。

3.1.2 预防再出血 对有出血史者,无论 β 受体阻滞剂还是内镜均可用于预防和治疗再次出血。对进行 β 受体阻滞剂治疗的病例进行血流动力学检测,如果 HVPG 无法降低 20% 以

上或无法降至 12 mmHg 以下,应加用 ISMN。对于使用 β 受体阻滞剂或内镜治疗仍有出血的病例,应联合使用这两种方法。对于联合治疗无效的病例则应考虑 TIPS 或外科分流术(Child A 级)或断流术。

无论非选择性 β 受体阻滞剂还是内镜都可用于再出血的一线预防。前者的使用可使出血率从 63% 降至 42%,病死率从 27% 降至 20%^[9]。 β 受体阻滞剂与 ISMN 合用,可以使 HVPG 至少降低 20%。食管曲张静脉内镜硬化疗法也减少了再出血与病死率,但内镜套扎疗法在其高效性及安全性方面优于硬化疗法。当有 β 受体阻滞剂禁忌证时,毫无疑问应选择内镜疗法;如果没有禁忌证,则两者均可选择。实验证明这两种疗法的生存率无明显差异。对于单独使用这两种疗法仍有出血的患者可联合应用该两种疗法。若患者在经历了 β 受体阻滞剂 ISMN 及内镜治疗后仍再出血时,则应选择 TIPS,外科分流或断流术。

3.2 急性出血的治疗

EVB 的初期处理应包括纠正血容量不足引起的休克,出血部位的止血,预防应激性胃肠出血,尽早补充血容量,将血细胞比容维持在 25%~30%,以防止长时间血容量不足所致的内源性感染或肾衰竭^[8]。但应避免过量输血,否则会引起门静脉压力反弹,出血不易停止或发生再出血。目前推荐的止血治疗是从入院开始即给予血管活性药物,在进行内镜检查的同时予以内镜套扎或注射疗法止血,并且检查有无合并全身感染。抗生素联合特利加压素(terlipressin) 治疗,是在急性出血中惟一证明可以提高生存率的药物治疗方法^[10]。为防止早期再出血,药物治疗应维持 5d 以上。联合药物与内镜治疗的效果优于两者单独使用,早期出血控制率可达 75%,且能减少 6 周病死率。药物治疗以 terlipressin 为首选,生长抑素、善得定是二线药物。如果这些药物无效,可选择加压素联合连续硝酸甘油滴

注^[9]。

4 治疗中的问题

非选择性 β 受体阻滞剂的长期治疗只能使 30%~40% 的 PHT 患者的 HVPG 降低 20% 以上或降低 12 mmHg^[6]。如何调整 β 受体阻滞剂的剂量,使其发挥最大效应? 目前认为逐步加大其剂量直到心率降低 25%,或低于 55 次/min,或出现动脉低血压为宜,可提高其疗效,但有着较高的副反应率和停药率。另一种提高疗效的办法是增加一种血管扩张剂。原理是:(1) 扩张静脉系统,减少门脉侧枝循环阻力,抵消了 β 受体阻滞剂使之增加的不利作用;(2) 降低动脉血压,反射性收缩内脏血管,进一步减少门静脉血流量。增加 ISMN 可显著提高长期应用 β 受体阻滞剂的疗效。门静脉有大量 α 受体,因此 α 受体阻滞剂可降低门脉血流阻力,降低门静脉压力。卡维地洛联合一种非选择性 β 受体阻滞及 α 受体阻滞剂,有类似于普萘洛尔加用哌唑嗪的联合用药效果,因使卡维地洛比普萘洛尔更能显著地降低门静脉压力。然而研究表明长期使用其效果有差异。另一项研究表明,卡维地洛 25 mg/d 会导致很多患者因显著低血压而被迫中止治疗^[11],但 12.5 mg 剂量有较好的耐受性,可以维持对门静脉压力的降压作用^[12]。随机试验中,卡维地洛降低 HVPG 的有效率可达 54%,而普萘洛尔的有效率为 23%^[13]。

5 PHT 药物治疗的展望

理想的药物应是通过降低肝脏血管阻力以降低门静脉压力,同时能维持或者增加肝脏血流量。药物的扩血管作用应仅局限于肝脏,而避免全身内脏血管扩张,并能减少肝纤维化及提高肝功能。但目前尚无如此理想的药物。

5.1 降低肝脏血流阻力的药物

5.1.1 α_1 受体阻滞剂 哌唑嗪对于降低肝硬化患者的 HVPG 很有效。

HVPG 的降低伴随着肝脏血流的增加,提示肝的血管抵抗性降低。但长期使用会显著降低动脉压力及全身血管抵抗性,激活内源性血管活性物质,导致血浆容量增加,钠水潴留,腹水增加^[14]。哌唑嗪对于循环系统的不良影响可用普萘洛尔抵消。与普萘洛尔和 ISMN 联用相比,普萘洛尔与哌唑嗪的联用增加了降低 HVPG 的有效性;但由于其显著降低动脉压,故耐受性不及普萘洛尔与 ISMN 的联用^[15]。

5.1.2 肾素-血管紧张素阻滞剂

血管紧张素 II 可能参加肝脏循环,提高肝血管抵抗性,对门静脉高压的发生有促进作用。封闭肾素-血管紧张素系统可能是 PHT 治疗的新途径。在新近的非随机试验中,洛沙坦(血管紧张素受体拮抗剂)有显著降低门静脉压力的作用,与普萘洛尔相比,不会引起心率的减慢,及血流动力学的改变,副作用较小^[16,17]。但另一项研究^[18]表明,洛沙坦封闭血管紧张素 II 受体,对于降低 HVPG 效果甚微,而对肾脏肌苷清除率及排钠功能无明显影响。

5.1.3 内皮素受体阻滞剂

在 PHT 中,内皮素也增加了肝血管阻力,同时提高了侧枝循环的灌注压^[19]。对于 PHT 的治疗,应用内皮素受体阻滞剂却得到相反的结果。长期使用 RO 48-5695(非选择性内皮素受体阻滞剂)后对门静脉压力无影响,甚至增加了肝纤维化^[20]。相反,在四氯化碳导致的门静脉高压大鼠模型中,TAK-044(ET-1 受体阻滞剂)可提高肝脏合成白蛋白(清蛋白)的能力,减少胶原 I 型蛋白 mRNA 的合成,明显逆转 PHT 的进程^[21]。

5.1.4 NO

NO 的不足对肝静脉紧张度的增加及肝纤维化,局部血栓形成有密切关系。长期应用 NO 底物,可降低肝血管抵抗性,改善纤维化,延长肝硬化的形成。但在严重肝硬化患者中使用非肝选择性的 NO 供体,如 ISMN,可增加外周血管的舒张,进一步降低动脉压力。初步报道^[22],

NCX-1000(一种熊脱氧胆酸衍生物)的连续应用,在肝硬化大鼠中,可防止腹水形成,降低肝血管阻力,但这种药物尚需临床验证。另一种途径是通过门静脉注射编码 NOS 基因的腺病毒载体或是乙溴醋胺 NOS,以增加肝细胞 NO 合酶(NOS)的表达。在肝硬化大鼠中,增加的 NOS 表达可以降低门静脉压力^[23],但此法目前尚不能用于临床。

5.2 减少内脏血流的药物

PHT 患者的内脏血管扩张及门脉血流增加。老的药物,如 β 肾上腺素受体阻滞剂、加压素、生长抑素,仍是常用于临床的血管收缩剂。对于严重肝硬化,血管收缩剂可改善其肾功能及高动力状态。但这些药物系通过增加肝损害而降低门静脉压力。

5.2.1 NO 阻滞剂

全身性应用 NOS 阻滞剂 L-单甲基精氨酸可降低心率,提高动脉血压,改善患者的高动力血流状态,但是能否增强肾功能,减少钠水潴留各家报道不一^[24]。有报道,L-NMMA 可改善肾功能,减少钠水潴留。但也有持相反观点的报道^[25]。由于 L-NMMA 能引起肾脏血管的收缩,血浆流量减少,肾小球滤过率降低,因此无法改善肾功能,钠水排泄并未增加。并且 NO 抑制会使肝脏血管阻力增加,抵消因门静脉血流降低引起的门静脉压力降低。因此,期待出现能排除肝肾作用的选择性 NO 受体阻滞剂。

参考文献:

[1] 王继见,高根五. 门脉高压症发病机理的研究近况[J]. 中国普外基础与临床杂志,2000,7(4):275-277.

[2] Rockey DC, Weisiger RA. Endothelin induced contractility of stellate cells from normal and cirrhotic rat liver: implications for regulation of portal pressure and resistance [J]. Hepatology, 1996,24(1):233-240.

[3] Wiest R, Groszmann RJ. The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: too much, not enough [J]. Hepatology, 2002,35(2):

478-491.

[4] Hegab AM, Luketic VA. Bleeding esophageal varices How to treat this dreaded complication of portal hypertension [J]. Postgrad Med, 2001,109(2):75-76;81-86;89.

[5] D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach [J]. Semin Liver Dis, 1999,19(4):475-505.

[6] D'Amico G, Luca A. Natural history. Clinical-haemodynamic correlations. Prediction of the risk of bleeding [J]. Baillieres Clin Gastroenterology, 1997,11(2):243-256.

[7] de Franchis R, Primignani M. Natural history of portal hypertension in patients with cirrhosis [J]. Clin Liver Dis, 2001,5(3):645-663.

[8] de Franchis R. Updating consensus in portal hypertension: report of the Baveno III consensus workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension [J]. J Hepatol, 2000,33(5):846-852.

[9] D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach [J]. Semin Liver Dis, 1999,19(4):475-505.

[10] Burroughs AK, Patch DW. Management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients [J]. Gut, 2001,48(5):738-740.

[11] Stanley AJ, Therapondos G, Helmy A, et al. Acute and chronic haemodynamic and renal effects of carvedilol in patients with cirrhosis [J]. J Hepatol, 1999,30(3):479-484.

[12] Tripathi D, Therapondos G, Lui HF, et al. Haemodynamic effects of acute and chronic administration of low-dose carvedilol, a vasodilating beta-blocker, in patients with cirrhosis and portal hypertension [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2002,16(3):373-380.

[13] Banares R, Moitinho E, Matilla A, et al. Randomized comparison of long-term carvedilol and propranolol administration in the treatment of portal hypertension in cirrhosis [J]. Hepatology, 2002,36(6):1367-1373.

[14] Albillos A, Lledo JL, Rossi I, et al. Continuous prazosin administration in cirrhotic patients: effects on portal hemodynamics and on liver and renal function [J]. Gastroenterology,

- 1995, 109(4):1257-1265.
- [15] Albillos A, Garcia-Pagan JC, Perez-Paramo, *et al.* Propranolol plus prazosin compared with propranolol plus isosorbide-5-mononitrate in the treatment of portal hypertension [J]. *Gastroenterology*, 1998, 115(1):116-123.
- [16] Castano G, Viudez P, Riccitelli M, *et al.* A randomized study of losartan vs propranolol: Effects on hepatic and systemic hemodynamics in cirrhotic patients [J]. *Ann Hepatol*, 2003, 2(1):36-40.
- [17] De BK, Bandyopadhyay K, Das TK, *et al.* Portal pressure response to losartan compared with propranolol in patients with cirrhosis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2003, 98(6):1371-1376.
- [18] Tripathi D, Therapondos G, Lui HF, *et al.* Chronic administration of losartan, an angiotensin II receptor antagonist, is not effective in reducing portal pressure in patients with preascitic cirrhosis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2004, 99(2):390-394.
- [19] Chan CC, Wang SS, Lee FY, *et al.* Effects of endothelin-1 on portal-systemic collaterals of common bile duct-ligated cirrhotic rats [J]. *Eur J Clin Invest*, 2004, 34(4):290-296.
- [20] Poo JL, Jimenez W, Maria MR, *et al.* Chronic blockade of endothelin receptors in cirrhotic rats; hepatic and hemodynamic effects [J]. *Gastroenterology*, 1999, 116(1):161-167.
- [21] Thirunavukkarasu C, Yang Y, Subbotin VM, *et al.* Endothelin receptor antagonist TAK-044 arrests and reverses the development of carbon tetrachloride induced cirrhosis in rats [J]. *Gut*, 2004, 53(7):1010-1019.
- [22] Fiorucci S, Antonelli E, Morelli O, *et al.* NCX-1000, a NO-releasing derivative of ursodeoxycholic acid, selectively delivers NO to the liver and protects against development of portal hypertension [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(15):8897-8902.
- [23] Van de Castele M, Omasta A, Janssens S, *et al.* In vivo gene transfer of endothelial nitric oxide synthase decreases portal pressure in an aesthetised carbon tetrachloride cirrhotic rat [J]. *Gut*, 2002, 51(3):440-445.
- [24] La Villa G, Barletta G, Pantaleo P, *et al.* Hemodynamic, renal, and endocrine effects of acute inhibition of nitric oxide synthase in compensated cirrhosis [J]. *Hepatology*, 2001, 34(1):19-27.
- [25] Thiesson HC, Skott O, Jespersen B, *et al.* Nitric oxide synthase inhibition does not improve renal function in cirrhotic patients with ascites [J]. *Am J Gastroenterol*, 2003, 98(1):180-186.

文章编号:1005-6947(2005)02-0141-01

· 病例报告 ·

吞服皮鞋钢板致十二指肠破裂 1 例

顾国岳, 李寿强

(山东省东营市东营区人民医院 普通外科, 山东 东营 257085)

关键词:十二指肠/损伤; 破裂; 病例报告

中图分类号:R574.51; R641; R44

文献标识码:D

患者 男, 32岁。因吞服皮鞋钢板后32h, 剧烈腹痛2h入院。体查: 痛苦表情。腹平坦, 板状腹, 全腹压痛及反跳痛, 移动浊音阳性。腹部平片见腹腔内长条形金属异物, 长15cm, 宽2cm。诊断为吞服钢板致肠破裂。在全麻下行急诊剖腹探查术。术中见腹腔内有约500mL暗褐色液体, 十二指肠内有长条形金属异物, 十二指肠水平段起始部破裂, 自此裂孔可见肠内

金属异物, 通过裂孔取出异物并修补裂孔, 胃管置入十二指肠降部, 行空肠造瘘, 十二指肠破裂孔旁放置硅胶引流管后关腹。术后5d去除胃管, 7d拔除腹腔引流管, 10d拔除空肠造瘘管后治愈出院。

讨论 消化道异物临床以小剪刀、剃须刀片及铁钉等多见。本例患者吞食长15cm, 宽2cm钢板实属罕见。十二指肠降部长7~8cm, 且球部降部连接处以锐角走行, 钢板进入胃内后竟能通过幽门和球部而进入十二指肠降部并导致水平部破裂更为罕见。一般来说, 消化道异物诊断较易。

治疗也不困难, 多食含纤维素丰富的蔬菜和食物, 通过纤维素包裹和促进胃肠蠕动多能自行将异物排出。不能排出者可通过手术或内镜取出。若导致肠破裂则需开腹手术治疗, 包括取出异物、修补破裂口及放置引流。对于十二指肠破裂者多需扩大裂口彻底探查十二指肠损伤部位, 注意胆胰壶腹有无损伤, 必要时切开胆总管放置T型管引流, 术后常规胃肠减压, 抑制胰液、胃液分泌, 并加强对症支持治疗, 患者多能痊愈出院, 但应注意禁食时间宜长, 一般为5~7d, 腹腔引流应保持1周左右。

收稿日期:2004-11-08。

作者简介:顾国岳(1969-), 男, 山东利津人, 山东省东营市东营区人民医院主治医师, 主要从事胃肠、肝胆方面的研究。

通讯作者:顾国岳