

· 综述 ·

肝炎肝硬化门脉高压合并食管胃静脉曲张破裂出血
与再出血危险性的预测

石艳 肖绍树

食管胃静脉曲张(esophagogastric varices, EGV)是肝硬化门脉高压的重要并发症,一旦破裂则可引起大出血,严重者可导致死亡,因此对其危险性的预测一直是临床关注的重点。在我国,肝炎是肝硬化的主要病因,肝硬化患者中,肝炎肝硬化占大多数,本文就肝炎肝硬化门脉高压合并食管胃静脉曲张破裂出血与再出血危险性的预测作一综述。

一、肝炎肝硬化 EGV 出血与再出血的自然史

无静脉曲张的肝炎肝硬化患者的食管静脉曲张的年发生率约为 8%。内镜随诊发现,无静脉曲张的肝硬化患者确诊 1 年和 3 年后分别有 5% 和 28% 发生食管静脉曲张;轻度食管静脉曲张患者确诊 1 年和 3 年后有 12% 和 31% 进展为重度食管静脉曲张。食管静脉曲张首次出血的年发生率为 5%~15%。食管静脉曲张出血后 1 d 之内的再出血率可达 30%~50%,1 年之内再出血率可达 60%~80%。若未经治疗,近 60% 的患者于首次出血后 1~2 年内发生再出血^[1-3]。

胃静脉曲张在门脉高压中的发生率为 10%~50%,其中大多为食管及胃静脉曲张并存,单独发生胃静脉曲张的仅占 5%~12%。虽然胃静脉曲张破裂出血发生率较食管静脉曲张破裂出血发生率低,约 10%~36%,但危险性更大、病死率更高^[4]。

二、肝炎肝硬化 EGV 出血与再出血的相关因素

1. 食管曲张静脉的压力:EGV 及其破裂出血主要原因是门脉高压。肝静脉压力梯度(hepatic venous pressure gradient, HVPG)是决定食管胃静脉曲张出血的重要因素。HVPG 正常值为 3~5 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa)。HVPG < 10 mm Hg 时,肝纤维化患者通常不发生静脉曲张;肝纤维化伴食管胃静脉曲张患者的 HVPG 至少为 10~12 mm Hg,若 HVPG < 12 mm Hg,则无出血危险;若 HVPG > 20 mm Hg,1 周内出血与再出血率为 83%;若 < 20 mm Hg,出血与再出血率仅为 29%^[3]。但此项检查目前尚难以在临床中推广。孔德润等^[5]前瞻性地研究食管曲张静脉压力与食管静脉曲张破裂出血的相关性,研究中对未发生过食管曲张静脉出血的 57 例患者随访 1 年。采用内镜下无创性食管曲张静脉气囊测压仪检测曲张静脉压力,研究终点为患者出现食管静脉曲张破裂出血;同时观察了食管静脉曲张内镜下的表现、患者肝功能分级、肝硬化病因及腹水指征与食管曲张静脉破裂出血的相关性。结果显示,1 年内共 34 例(59.6%)患者发生首次食管曲张静脉破裂出血;单因素分析结果显示,食管曲张静脉压力、曲张静脉直径、内镜下红色征与出血风险相关,进一步多因素 Logistic 回归分析结果显示,

食管曲张静脉压力是预测首次出血最主要的危险因子;预测出血的食管曲张静脉压力临界值为 25.3 mm Hg,其敏感性与特异性均为 91%。

2. 曲张静脉的直径:曲张静脉壁张力是决定其是否破裂的主要因素。由于曲张静脉压力增加导致血管直径增粗,因此血管直径是决定血管壁张力的因素之一。其病理发展过程可以用 Laplace 定律解释^[6],血管张力 = (血管内压 - 血管外压) × 血管半径 / 血管厚度。血管内压力越大,则血管增粗程度越大,血管壁也变薄。小直径食管胃静脉曲张的血流阻力大于大直径,血管阻力可使压力衰减。据以往研究结果表明,早期再出血组曲张静脉平均内径为 (0.88 ± 0.23) cm,非早期再出血组为 (0.66 ± 1.64) cm^[67]。

3. EGV 患者的肝功能:EGV 发病与肝病严重程度有关,肝纤维化患者通常不发生静脉曲张,有 40% Child-Pugh A 级患者发生静脉曲张,而 Child-Pugh C 级患者静脉曲张发生率则高达 85%。原发性胆汁性肝硬化患者早期甚至在肝硬化发生之前均可发生静脉曲张和静脉曲张出血。有研究显示有 16% 丙型肝炎合并桥接纤维化者可发生食管静脉曲张^[8]。洪军波等^[7]研究显示,早期再出血组患者 Child-Pugh 评分平均为 (9.42 ± 2.16) ,而非早期再出血组患者评分则平均为 (5.56 ± 1.64) 。

4. 血清腹水白蛋白梯度:根据 Starling 定律^[9],血清腹水白蛋白梯度(serum ascites albumin gradient, SAAG)是反映门静脉压力的良好指标^[10]。SAAG 与食管胃底静脉曲张出血显著相关^[11]。蒋彩凤等^[10]对 108 例肝硬化腹水患者和 60 例肝硬化合并原发性肝癌患者追踪随访 1 年,观察其发生食管胃底静脉曲张破裂出血的情况,并进行统计学分析;单因素非条件 Logistic 回归分析结果显示腹水白蛋白、血清腹水白蛋白梯度、血小板、部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、门静脉宽度、脾脏长度和厚度是食管胃静脉曲张破裂出血的危险因素,年龄和血清白蛋白则是保护因素。多因素非条件 Logistic 回归分析结果显示 SAAG、APTT 和门静脉宽度是独立的食管胃静脉曲张破裂出血的危险因素,其中 SAAG 敏感度和特异度分别为 96.3% 和 56.3%,研究认为 SAAG 对预测食管胃静脉曲张破裂出血具有较好的价值。

5. 血小板计数:肝硬化门脉高压是食管胃静脉曲张形成的基础,而门脉高压所致的脾脏肿大和脾功能亢进患者的血细胞计数主要表现为血小板计数减少。随着门静脉压力的增加,脾功能亢进加重,血小板计数也随之降低。近年来较多研究显示血小板/脾厚径能较好的预测食管静脉曲张^[12-13]。秦俊杰等^[14]研究结果提示血小板的动态变化能进一步反映门静脉压力情况,进而也反映食管胃静脉曲张程度的变化。其研究中将 80 例肝硬化患者按照食管曲张静脉程

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2012.04.022

作者单位:435005 黄石市,湖北省黄石市五医院功能科(石艳),消化内科(肖绍树)

通讯作者:肖绍树,Email:Xiaoshaochu@163.com

度分为重度组和非重度组,对复诊前后患者血小板数的变化和食管静脉曲张程度进行分析,其中15例非重度组患者复诊前后血小板数分别为 $(112.47 \pm 35.43) \times 10^9/L$ 和 $(102.34 \pm 25.78) \times 10^9/L$,差异无统计学意义($P > 0.05$),另有21例患者1个月内由非重度发展为重度,复诊前后血小板计数分别为 $(97.16 \pm 31.45) \times 10^9/L$ 和 $(69.87 \pm 16.89) \times 10^9/L$,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。研究认为血小板可作为预测重度食管静脉曲张的指标,短期内血小板明显下降作为预测食管静脉曲张程度加重的指标。

6. 乙型肝炎病毒(HBV):HBV DNA不断复制导致肝细胞持续性破坏是肝硬化进展的重要原因。洪军波等^[7]观察了140例食管胃静脉曲张患者早期再出血与HBV DNA复制的关系,其中早期再出血组患者中HBV DNA(+)者22例、阴性者6例,出血率为78.57%;非早期出血组患者中HBV DNA(+)者47例、(-)者46例,出血率为50.53%,两组差异具有统计学意义。提示HBV DNA复制可成为食管胃静脉曲张患者早期再出血的另一重要预测因素。

7. 补充血容量:食管胃静脉曲张出血量一般较大,普遍存在血容量不足,因此主要的治疗是补充血容量,但短时间输入大量液体过度扩容后,存在诱发再出血的危险。输血指征^[15]如下:①收缩压 < 80 mm Hg或较基础收缩压降低 > 30 mm Hg;②血红蛋白 < 50 g/L;③血细胞压积 $< 25\%$;④心率增快 > 120 次/min。一般治疗中不宜将患者血红蛋白浓度升至90 g/L以上,以免诱发再出血。血容量充足的指征^[2]:①收缩压90~120 mm Hg;②脉搏 < 100 次/min;③尿量 > 40 ml/h;④血 $Na^+ < 140$ mmol/L;⑤神志清楚或好转,无明显脱水貌。

三、肝炎肝硬化EGV的检查

1. 内镜检查:内镜检查是目前评价食管胃静脉曲张严重程度的主要方法,按食管静脉曲张形态及出血危险程度分为3级^[1]。轻度(G I):曲张静脉呈直线形,直径为0.3 cm无红色征;中度(G II):曲张静脉直径为0.3 cm,有红色征。曲张静脉呈蛇形迂曲隆起,直径为1.0 cm,无红色征。重度(G III):曲线静脉直径1.0 cm,曲张静脉呈串珠状、结节状或瘤状,直径1.5 cm及以上,有或无红色征。关于内镜检查的频率,无静脉曲张的代偿期肝硬化患者每2~3年内镜检查1次,有轻度静脉曲张者每1~2年内镜检查1次,失代偿期肝硬化患者每年检查1次。

2. 超声内镜检查:正常情况下,超声内镜(endoscopic ultrasonographs, EVS)显示人食管壁厚度 ≤ 5 mm,黏膜及表面光滑;食管壁内静脉内径小,故超声不能显示,一旦食管静脉扩张、充血、食管壁水肿则可导致食管壁增厚并出现蜂窝状无回声区,彩色多普勒超声检查有静脉血流信号。当食管壁 > 8 mm时,尤其是伴有食管壁逆肝血流者提示近期有发生食管静脉破裂出血的可能。胃底静脉曲张内镜直视可下判断主要黏膜表面迂曲的条索或结节状隆起及黏膜颜色的改变,而胃壁和胃壁外的曲张静脉均是观察的盲区。超声内镜(EUS)不仅可清晰地显示胃壁的各层结构,还能显示胃壁周围的曲张血管以及血管走行、分布及曲张静脉与胃壁的关系,

为胃静脉曲张的诊断提供更准确的依据。此外,EUS还有助于明确红色征的发生机制和评估EGV出血的风险。Schiano等^[16]应用高频率小探头高分辨超声内镜和电子内镜进行研究,发现在普通电子内镜下所见到的红色征,经EUS证实是黏膜表面扩张的血管瘤。诸琦等^[17]报道高频超声小探头对胃底静脉曲张检出率为100%,显著优于常规内镜下的直视观察。

总之,肝炎肝硬化食管胃静脉曲张破裂出血与再出血的预测主要是内镜检查,早期干预治疗能够预防和减少食管胃静脉曲张破裂出血,提高生存率,改善患者生存质量。

参考文献

- 1 中华医学会消化内镜学分会食管胃静脉曲张组. 消化道静脉曲张及出血的内镜诊断和治疗规范试行方案(2009年). 中华消化内镜杂志,2010,27(1):1-4.
- 2 中华医学会消化病学分会、中华医学会肝病学会、中华医学会内镜学分会. 肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治共识. 中华肝脏病杂志,2008,16(8):564-570.
- 3 徐小元,李路. 肝硬化食管胃静脉曲张出血的预防和治疗对策. 中华肝脏病杂志,2009,17(4):252-253.
- 4 张春清. 胃底静脉曲张诊断治疗进展. 中华消化内镜杂志,2008,25(2):57-59.
- 5 孔德润,许建明,张磊,等. 食管曲张静脉压力是预测肝硬化曲张静脉破裂出血的主要危险因素. 中华消化杂志,2009,29(2):86-89.
- 6 刘浔阳,朱晒红,黄飞舟,等. 食管曲张静脉微创测压研究. 中华消化杂志,2001,21(7):411-413.
- 7 洪军波,吕农华,汪安江,等. 食管胃静脉曲张早期再出血的危险因素分析. 中华消化杂志,2010,30(11):836-837.
- 8 Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, et al. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. Am J Gastroenterol,2007,102(9):2086-2102.
- 9 Starling EH. On the absorption of fluids from the connective tissue spaces. J phgsiol,1896,19(4):312-326.
- 10 蒋彩凤,施斌,谢渭芬. 血清腹水白蛋白梯度对食管胃底静脉曲张破裂出血的预测价值. 中华消化杂志,2011,31(9):591-593.
- 11 Mene A, Sharma D, Raina VK. Correlation between serum-ascites albumin concentration gradient with gastrointestinal bleeding in patients of portal hypertension. Trop Doct,2003,33(1):39-41.
- 12 Barikbin R, HeKmatni A, Omidifar N, et al. Prediction severity of esophageal varices: a new cutoff point for platelet count/spleen diameter ratio. Minerva Gastroenterol Dietol,2010,56(1):1-6.
- 13 Barrera F, Riquelme A, Soza A, et al. Platelet count/spleen diameter ratio non-invasive preaction of high risk esophageal varices in cirrhotic pacientes. Ann Hepatol,2009,8(4):325-330.
- 14 秦俊杰,白平平,颜波群,等. 血小板计数预测重度食管静脉曲张的临床意义. 临床肝胆病杂志,2011,27(10):1075-1076.
- 15 李兆申,湛先保. 食管胃底静脉曲张出血的诊治建议(草案). 中华内科杂志,2006,45(7):524-526.
- 16 Schiano TD, Adrian AL, Cassidy MJ, et al. Use of high-resolution endoluminal sonography to measure the radius and wall thickness of esophageal varices. Gastrointest Endosc,1996,44(4):425-428.
- 17 诸琦,吴大林,徐家裕,等. 小探头超声用胃底静脉曲张诊断及判断组织粘合剂疗效的初步评价. 中华消化杂志,2000,20(2):114-116.

(收稿日期:2011-11-26)

(本文编辑:孙荣华)

石艳,肖绍树. 肝炎肝硬化门脉高压合并食管胃静脉曲张破裂出血与再出血危险性的预测[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2012,6(4):351-352.