

肝硬化食管胃静脉曲张的内镜诊治进展*

华中科技大学同济医学院附属同济医院 王云 陈倩 望荣华 赵显充 谢华平 晏维 程斌*,
武汉 40030

关键词 食管胃静脉曲张; 内镜; 诊治

中图分类号 R575.2

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20190104

肝硬化(hepatic cirrhosis)是由一种或多种原因引起的以门脉高压和肝功能减退为主要特征的慢性进行性肝病,常表现为腹水、食管胃静脉曲张(gastroesophageal varices, GOV)、食管胃静脉曲张破裂出血(esophagogastric variceal bleeding, EVB)、肝性脑病、继发感染等,其中 EVB 起病凶险,病死率高,是最常见的消化系统急危重症之一^[1]。目前 GOV 及 EVB 的治疗主要围绕以下 2 个方面开展:①降低门静脉压力,如药物治疗(非选择性 β 受体阻滞剂)、血管介入治疗(如经颈静脉肝内门体分流术)、外科手术(如门静脉分流术)等;②闭塞曲张静脉,如内镜下治疗和血管介入治疗(如逆行性颈静脉球囊栓塞术)等^[2]。内镜下治疗疗效确切,目前已在国内外多种指南中作为重要的多级预防及治疗措施予以推荐^[3~6]。随着内镜设备的不断改进与相关治疗技术的不断发展,内镜下治疗主要包括内镜下套扎术(endoscopic variceal ligation, EVL)、内镜下硬化剂注射术(endoscopic injection sclerotherapy, EIS)、组织黏合剂注射术(tissue adhesive injection)、超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)引导下弹簧圈置入术、内镜引导下自体膨胀覆膜金属支架置入术(self-expandable metal stents, SEMS)以及联合治疗等,不同类型的 GOV 其内镜治疗方案不尽相同,本文就 GOV 的内镜下相关诊治进展作一评价。

GOV 的分类与内镜诊断

目前国内外多采用 Sarin 分类方法将 GOV 分为食管静脉曲张、胃底静脉曲张及孤立胃静脉曲张(isolated gastric varices, IGV)^[7]。食管静脉曲张可分为轻、中、重 3 度,轻度(G1):食管静脉曲张呈直线形或略有迂曲,无红色征;中度(G2):食管静脉曲张呈直线形或略有迂曲,有红色征或食管静脉曲张呈

蛇形迂曲隆起但无红色征;重度(G3):食管静脉曲张呈蛇形迂曲隆起,且有红色征或食管静脉曲张呈串珠状、结节状或瘤样(不论是否有红色征)^[8]。胃底曲张静脉根据其与食管静脉曲张的关系及其在胃内的位置可分为 3 型,1 型(GOV1):最常见,表现为食管静脉曲张沿胃小弯伸展 2~5 cm;2 型(GOV2):食管静脉曲张沿胃底大弯延伸;3 型(GOV3):既向小弯侧延伸,又向胃底延伸。而 IGV 不伴有食管静脉曲张,可分为 2 型,1 型(IGV1)位于胃底,而 2 型(IGV2)则常位于胃体、胃窦或者幽门周围。

食管胃十二指肠镜是 GOV 筛查及诊断的金标准,同时可用于评估曲张静脉破裂出血的危险性^[9]。

胶囊内镜通常用于评估小肠病变和隐匿性出血,因具有耐受性良好的优点,在 GOV 的筛查上也做了诸多尝试^[10]。Colli 等^[11]对 16 项研究进行了 Meta 分析,结果显示胶囊内镜诊断的汇总敏感度 84.8%,汇总特异度为 84.3%,其中仅一项研究出现了食管狭窄嵌顿的严重不良事件。另外一项纳入 17 项研究的 Meta 分析所得出的结果与前者大致相同^[12]。因此就目前来看胶囊内镜检查的灵敏度还不足以取代食管胃十二指肠镜,但可能作为拒绝或禁忌使用食管胃十二指肠镜时的补充检查措施。

EUS 在观察食管胃十二指肠表面黏膜相的基础上,可同时提供黏膜下等管壁解剖层次结构及血流等信息,借此可将曲张静脉与其他黏膜及黏膜下病变相鉴别,同时亦可识别交通支、壁外血管与分流道,在门静脉高压曲张静脉范围、程度的评估及指导进一步内镜下精准治疗中发挥重要作用^[13~16]。此外 EUS 可通过识别曲张静脉表面的血细胞斑点,检测侧支静脉曲张的有无及其直径,数字化分析曲张静脉的切割面积等来判断曲张静脉的严重程度,并可在 EUS 引导下通过测量肝静脉压力梯度来评估门脉高压严重程度从而预测曲张静脉破裂出血的危险性^[16~20]。EUS 在 GOV 诊断及指导治疗的应用正

*基金项目:国家自然科学基金面上项目(No:81372352)

*通信作者:程斌, E-mail: b. cheng@tjh. tjmu. edu. cn

在不断扩大,随着器械的改进与技术的进步,具有广泛的应用前景。

GOV 的内镜治疗

内镜下套扎术 20 世纪 80 年代 EVL^[21] 作为 EIS 的替代方法而被首先运用于食管静脉曲张出血的治疗,约 78% 的患者经治疗后曲张静脉消除或减轻且没有重大并发症发生。20 世纪 90 年代 Jutabha 等^[22] 首次报道 EVL 治疗 IGV1 出血患者有效。2006 年 Tan 等^[23] 报道 EVL 可成功治疗 GOV1 出血,且可减低 GOV2 和 IGV1 的再出血率。此后相似研究不断报道,目前 EVL 在多种指南中被推荐为急性食管静脉曲张出血和 GOV1 破裂出血的内镜治疗首选方法^[3,4,6]。近期 Seleem 等^[24] 对 EVL 在其他类型 GOV 的治疗作用进行了一项研究,该研究纳入 GOV2 6 例、IGV1 34 例、IGV2 10 例患者,结果显示术后溃疡 2 例(均为 IGV1 患者)、出血 1 例(IGV1 患者)、胸痛 6 例(GOV2 4 例,IGV1 4 例),仍需大样本量研究来进一步验证 EVL 在其他类型 GOV 中的治疗作用。EVL 治疗 GOV 的并发症主要为套扎后再出血、溃疡、发热、门脉高压性胃病等^[25]。

内镜下硬化剂注射术 EIS 作为最早的内镜治疗方法,经大样本随机对照研究证实后即成为食管静脉曲张出血和二级预防的有效治疗方法^[26]。关于 EIS 治疗 GOV 的研究主要是 GOV(GOV1 为主),而 IGV 的研究则相对较少^[27]。EIS 的并发症主要为食管狭窄、穿孔、出血、溶血反应、异位栓塞等^[28],因 EIS 的再出血率、死亡率和并发症发生率均高于 EVL,目前其应用已相对较少^[29]。EIS 化学封闭静脉曲张,而 EVL 通过橡皮筋的机械作用消除静脉曲张,研究报道 EVL 联合 EIS 使用比单独使用 EVL 更有效,但仍需进一步的随机对照试验来证实^[30]。

内镜下组织黏合剂注射术 在 2015 年英国颁布的指南中,组织黏合剂注射术被推荐为 GOV2 和 IGV1 出血的内镜治疗首选方法^[6]。随后 Bawardy 等纳入 95 例患者行组织黏合剂注射术,其中 GOV1 占 3%,GOV2 占 61%,IGV1 约 36%,所有患者均实现了初始止血,92% 的患者注射后 1 个月内持续止血,2 例患者发生血栓相关不良事件(肺栓塞),进一步证实了该方法的安全有效^[31]。组织黏合剂注射术的不良反应主要为异位栓塞及出血,基于以上问题 Singh 等比较了组织黏合剂夹心疗法(15 例 GOV 患者)与普通组织黏合剂注射术(15 例 GOV 患者)的疗效,结果显示夹心疗法止血率更高、再出血率更

低,且无相关栓塞并发症发生^[32],但仍需大样本研究进一步证实。

超声内镜引导下弹簧圈置入术 异位栓塞是内镜下治疗的严重并发症,在胃肾、脾肾等分流道形成后,内镜注射治疗所形成的固化物可经分流道漂移至体循环从而栓塞肺、脑、心等重要脏器血管,风险更大^[31,33,34]。EUS 引导下可将弹簧圈精准置入脾肾分流道,降低异位栓塞的发生^[35~37]。2011 年美国学者 Binmoeller 等^[35] 首次将 EUS 引入胃底静脉曲张出血的治疗,对 30 例 GOV 患者(IGV1 25 例,GOV2 5 例)在 EUS 引导下置入弹簧圈并于胃底静脉曲张处注射组织黏合剂,其中 2 例活动性出血获得立即止血,23 例静脉闭塞,且均无再出血,疗效确切。Romero-Castro 等^[36] 纳入 30 例 GOV 患者(GOV1 1 例、GOV2 14 例、IGV1 15 例),其中 11 例行 EUS 引导下弹簧线圈置入术的患者中有 10 例静脉闭塞,仅 1 例发生异位栓塞,而 19 例行组织黏合剂注射治疗的患者虽然所有的曲张静脉均闭塞,但 11 例发生了异位栓塞。Binmoeller 团队同时也进行了一项为期 6 年的临床研究,结果显示 152 例 GOV 患者(IGV1 143 例,GOV2 9 例),技术成功率为 99%,93% 的病例在术后平均约 16 周所行的 EUS 随访中显示曲张静脉闭塞,仅 1 例患者出现肺栓塞^[37]。本中心对 10 例合并分流道的 GOV 患者亦进行了 EUS 引导下联合治疗,均无异位栓塞的发生且短期随访内仅 1 例术后少量出血,进一步证实了该方案的有效性。因此 EUS 引导下弹簧圈置入术联合组织黏合剂注射治疗可有效控制 EVB,并可能减少经分流道所致的异位栓塞的发生,是难治性 GOV 可供选择的一个相对安全、有效的方法。

内镜引导下自体膨胀覆膜金属支架置入术 2006 年 Hubmann 等^[38] 首先报道将 SEMS 用于 17 例不可控制的急性 EVB 的患者,所有患者均成功置入 SEMS 并起到即时止血作用,SEMS 在保留 2 ~ 14 d 后移除并行进一步治疗(经颈静脉肝内门体分流术、门静脉分流术、肝移植等)。在随后的诸多尝试中,SEMS 在 70% ~ 100% 的病例中实现持久止血、降低再出血风险的作用,并作为进一步治疗的桥梁发挥重要作用^[39,40]。Holster 等^[41] 对 5 例经 EVL 无法控制 EVB 且不适合接受经颈静脉肝内门体分流术的患者置入 SEMS 来作为最终治疗,结果 5 例患者均在置入时即成功止血,4 名患者实现持续止血,其中 3 例患者 SEMS 保持原位直至死亡(6 ~ 214 d),提示对于预期寿命有限的患者或出血时不适合

经颈静脉肝内门体分流术的患者,SEMS 可能是无法控制的 EVB 的最终治疗方法。

不同的 GOV 类型适宜不同的内镜治疗方案。EVL 是急性食管静脉曲张出血和 GOV1 的优选治疗方案,联合 EIS 可能效果更佳,而内镜下组织黏合剂注射术则更适用于 GOV2 和 IGV1 的内镜治疗。对于合并分流道等异位栓塞风险大的难治性 GOV 患者,EUS 引导下弹簧圈置入术联合组织黏合剂注射治疗则是可供选择的治疗方案。SEMS 可作为无法控制的 EVB 的过渡治疗方法,并可能成为预期寿命有限的患者或出血时不适合经颈静脉肝内门体分流术患者的最终治疗方法。GOV 内镜治疗的相关研究目前仍多为回顾性小样本研究,证据级别较低,仍需进一步的前瞻性、多中心、随机对照试验来不断优化治疗方案的选择。

参 考 文 献

- Ardevol A, Ibanez-Sanz G, Profitos J, et al. Survival of patients with cirrhosis and acute peptic ulcer bleeding compared with variceal bleeding using current first-line therapies [J]. *Hepatology*, 2018, 67 (4):1458-1471.
- Toshikuni N, Takuma Y, Tsutsumi M. Management of gastroesophageal varices in cirrhotic patients: current status and future directions [J]. *Ann Hepatol*, 2016, 15 (3):314-325.
- de Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension [J]. *J Hepatol*, 2015, 63 (3):743-752.
- 徐小元, 丁惠国, 贾继东, 等. 肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治指南 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2016, 32 (02):203-219.
- Garcia-Tsao G, Abralides JG, Berzigotti A, et al. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases [J]. *Hepatology*, 2017, 65 (1):310-335.
- Tripathi D, Stanley AJ, Hayes PC, et al. U. K. guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients [J]. *Gut*, 2015, 64 (11):1680-1704.
- Sarin SK, Lahoti D, Saxena SP, et al. Prevalence, classification and natural history of gastric varices: a long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients [J]. *Hepatology*, 1992, 16 (6):1343-1349.
- 程留芳, 贾继东, 徐小元, 等. 肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治共识 (2008, 杭州) [J]. *中华保健医学杂志*, 2008 (4):241-248.
- Hwang JH, Shergill AK, Acosta RD, et al. The role of endoscopy in the management of variceal hemorrhage [J]. *Gastrointest Endosc*, 2014, 80 (2):221-227.
- Iddan G, Meron G, Glukhovskiy A, et al. Wireless capsule endoscopy [J]. *Nature*, 2000, 405 (6785):417.
- Colli A, Gana JC, Turner D, et al. Capsule endoscopy for the diagnosis of oesophageal varices in people with chronic liver disease or portal vein thrombosis [J]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014 (10):D8760.
- Mccarty TR, Afinogenova Y, Njei B. Use of wireless capsule endoscopy for the diagnosis and grading of esophageal varices in patients with portal hypertension: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2017, 51 (2):174-182.
- Sigounas DE, Shams A, Hayes PC, et al. Endoscopic ultrasound assessment of gastrointestinal polypoid lesions of indeterminate morphology in patients with portal hypertension [J]. *Endosc Int Open*, 2018, 6 (3):E292-E299.
- Hammoud GM, Ibdah JA. Utility of endoscopic ultrasound in patients with portal hypertension [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20 (39):14230-14236.
- Wang AJ, Li BM, Zheng XL, et al. Utility of endoscopic ultrasound in the diagnosis and management of esophagogastric varices [J]. *Endosc Ultrasound*, 2016, 5 (4):218-224.
- Leung VK, Sung JJ, Ahuja AT, et al. Large paraesophageal varices on endosonography predict recurrence of esophageal varices and rebleeding [J]. *Gastroenterology*, 1997, 112 (6):1811-1816.
- Nakamura H, Endo M, Shimokuji K, et al. Esophageal varices evaluated by endoscopic ultrasonography: observation of collateral circulation during non-shunting operations [J]. *Surg Endosc*, 1990, 4 (2):69-74.
- Schiano TD, Adrain AL, Vega KJ, et al. High-resolution endoluminal sonography assessment of the hemocystic spots of esophageal varices [J]. *Gastrointest Endosc*, 1999, 49 (4 Pt 1):424-427.
- Miller L, Banson FL, Bazir K, et al. Risk of esophageal variceal bleeding based on endoscopic ultrasound evaluation of the sum of esophageal variceal cross-sectional surface area [J]. *Am J Gastroenterol*, 2003, 98 (2):454-459.
- Huang JY, Samarasena JB, Tsujino T, et al. EUS-guided portal pressure gradient measurement with a simple novel device: a human pilot study [J]. *Gastrointest Endosc*, 2017, 85 (5):996-1001.
- Goff JS, Reveille RM, Stiegmann GV. Three years experience with endoscopic variceal ligation for treatment of bleeding varices [J]. *Endoscopy*, 1992, 24 (5):401-404.
- Jutabha R, Jensen DM, Egan J, et al. Randomized, prospective study of cyanoacrylate injection, sclerotherapy, or rubber band ligation for endoscopic hemostasis of bleeding canine gastric varices [J]. *Gastrointest Endosc*, 1995, 41 (3):201-205.
- Tan PC, Hou MC, Lin HC, et al. A randomized trial of endoscopic treatment of acute gastric variceal hemorrhage: N-butyl-2-cyanoacrylate injection versus band ligation [J]. *Hepatology*, 2006, 43 (4):690-697.
- Seleem WM, Hanafy AS. Management of different types of gastric varices with band ligation: a 3-year experience [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 29 (8):968-972.
- Mansour L, El-Kalla F, El-Bassat H, et al. Randomized controlled trial of scleroligation versus band ligation alone for eradication of gastroesophageal varices [J]. *Gastrointest Endosc*, 2017, 86 (2):307-

- 315.
- 26 Sclerotherapy after first variceal hemorrhage in cirrhosis. A randomized multicenter trial [J]. N Engl J Med, 1984, 311 (25) : 1594-1600.
- 27 Jutabha R, Jensen DM, Egan J, et al. Randomized, prospective study of cyanoacrylate injection, sclerotherapy, or rubber band ligation for endoscopic hemostasis of bleeding canine gastric varices [J]. Gastrointest Endosc, 1995, 41 (3) : 201-205.
- 28 Seidman E, Weber AM, Morin CL, et al. Spinal cord paralysis following sclerotherapy for esophageal varices [J]. Hepatology, 1984, 4 (5) : 950-954.
- 29 Laine L, Cook D. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for treatment of esophageal variceal bleeding. A meta-analysis [J]. Ann Intern Med, 1995, 123 (4) : 280-287.
- 30 Dhiman RK, Chawla YK. A new technique of combined endoscopic sclerotherapy and ligation for variceal bleeding [J]. World J Gastroenterol, 2003, 9 (5) : 1090-1093.
- 31 Al-Bawardy B, Gorospe EC, Saleem A, et al. Outcomes and Predictors of Rebleeding After 2-Octyl Cyanoacrylate Injection in Acute Gastric Variceal Hemorrhage [J]. J Clin Gastroenterol, 2016, 50 (6) : 458-463.
- 32 Singh V, Singh R, Bhalla A, et al. Cyanoacrylate therapy for the treatment of gastric varices: a new method [J]. J Dig Dis, 2016, 17 (6) : 392-398.
- 33 Singer AD, Fananapazir G, Maufa F, et al. Pulmonary embolism following 2-octyl-cyanoacrylate/lipiodol injection for obliteration of gastric varices: an imaging perspective [J]. J Radiol Case Rep, 2012, 6 (2) : 17-22.
- 34 Tan YM, Goh KL, Kamarulzaman A, et al. Multiple systemic embolisms with septicemia after gastric variceal obliteration with cyanoacrylate [J]. Gastrointest Endosc, 2002, 55 (2) : 276-278.
- 35 Binmoeller KF, Weilert F, Shah JN, et al. EUS-guided transesophageal treatment of gastric fundal varices with combined coiling and cyanoacrylate glue injection (with videos) [J]. Gastrointestinal Endoscopy, 2011, 74 (5) : 1019-1025.
- 36 Romero-Castro R, Ellrichmann M, Ortiz-Moyano C, et al. EUS-guided coil versus cyanoacrylate therapy for the treatment of gastric varices: a multicenter study (with videos) [J]. Gastrointest Endosc, 2013, 78 (5) : 711-721.
- 37 Bhat YM, Weilert F, Fredrick RT, et al. EUS-guided treatment of gastric fundal varices with combined injection of coils and cyanoacrylate glue: a large U. S. experience over 6 years (with video) [J]. Gastrointest Endosc, 2016, 83 (6) : 1164-1172.
- 38 Hubmann R, Bodlaj G, Czompo M, et al. The use of self-expanding metal stents to treat acute esophageal variceal bleeding [J]. Endoscopy, 2006, 38 (9) : 896-901.
- 39 Escorsell A, Bosch J. Self-expandable metal stents in the treatment of acute esophageal variceal bleeding [J]. Gastroenterol Res Pract, 2011, 2011 : 910986.
- 40 Maufa F, Al-Kawas FH. Role of self-expandable metal stents in acute variceal bleeding [J]. Int J Hepatol, 2012, 2012 : 418369.
- 41 Holster IL, Kuipers EJ, van Buuren H R, et al. Self-expandable metal stents as definitive treatment for esophageal variceal bleeding [J]. Endoscopy, 2013, 45 (6) : 485-488.

(2019-01-20 收稿)

医学名词规范使用的注意事项

1. 严格运用全国科学技术名词审定委员会审定公布的名词, 不应一义多词或一词多义。
2. 未经审定公布的词语, 可选用中国医学科学院医学情报研究所最新版《中文医学主题词表 (CMeSH)》、《医学主题词注释字顺表》及中医古籍出版社的《中国中医药学主题词表》中的主题词。
3. 尚无统一译名的名词术语, 于文内第 1 次出现时注明原词或注释。
4. 中西药名以最新版《中华人民共和国药典》和中国药典委员会编写的《中国药品通用名称》为准, 不得使用商品名。
5. 中药药典未收录者附注拉丁文。
6. 冠以外国人名体的征、病名等人名后不加“氏”或“s”, 如帕金森病; 若为单字名, 则保留“氏”字, 如福氏杆菌、尼氏染色 (Nissl's staining)。
7. 名词术语一般应用全称, 若全称较长且反复使用, 可用缩略语或简称, 第 1 次出现时写出全称, 并加括号写出简称, 后文用简称。已通用的中文简称可用于文题, 但在文内仍应写出全称, 并注简称。
8. 中国地名以最新公布的行政区划名称为准, 外国地名的译名以新华社公开使用的译名为准。
9. 复合名词用半字线连接, 如下丘脑-垂体-肾上腺轴。
10. 英文名词除专有名词 (国名、地名、姓氏、协作组、公司、会议等) 首字母大写外, 其余均小写。德文名词首字母大写。

本刊编辑部