

血管畸形与消化道出血的诊治研究进展*

南昌大学第一附属医院 钟嫦 周晓东*, 南昌 330006

关键词 消化道出血; 血管畸形; 诊断; 治疗

中图分类号 R573.2

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20200104

消化道血管畸形是消化道非静脉曲张出血常见的原因之一,血管畸形主要包括毛细血管扩张和动静脉瘘(动静脉畸形)。对于有症状的消化道血管畸形,其诊断及治疗显得尤为重要。本文通过总结血管畸形诊断与治疗方面的相关研究进展,报道如下。

消化道血管畸形的诊断

胃肠道血管畸形 胃肠道血管畸形(gastrointestinal vascular malformations, GIVM)是指病变动脉、静脉或毛细血管的结构畸形^[1],主要包括血管扩张、AVF(AVM)、血管瘤、血管发育不良等。电子胃肠镜为胃肠道血管畸形诊断的首选检查手段,并可在可视下取活组织送病理学检查。

胃肠道血管发育不良(gastrointestinal angiodysplasia, GIA)是一种获得性血管浅表病变,为消化道最常见的血管畸形。GIA的病变通常表现为鲜红色、圆形、小病灶(直径<10 mm),病变略微突起,轮廓不规则,可见周围黏膜的苍白光环。组织学检查提示受影响处胃肠黏膜下静脉和毛细血管的小血管扩张,受影响的扩张血管仅由内皮细胞排列,而平滑肌细胞少见甚至缺乏。GIA占上消化道出血所有病因的4%,发病部位通常位于胃和/或十二指肠^[1]。有荟萃分析表明,在隐匿性胃肠道出血的诊断中,胶囊内镜在判断出血部位以及发现小肠病变方面优于推进式肠镜及小肠钡剂造影检查^[2]。

遗传性出血性毛细血管扩张症(hereditary hemorrhagic telangiectasia, HHT)患者除鼻出血外最常见的出血形式是胃肠道出血。HHT患者中内镜检查出毛细血管扩张,位于胃和十二指肠的阳性检出率分别为89%和61%。典型的内镜下表现是结节性血管瘤,在形式和大小方面与外部毛细血管扩张无差异^[3]。对于内镜难以发现的出血,有研究提出一项新诊断技术,当考虑与血管病变相关的间歇性出血(如血管扩张或Dieulafoy病)时,药物激发联合内

镜检查可作为胃肠道复杂出血患者的诊断方法^[4]。激发试验药物包括抗血小板聚集药物或抗凝血剂。研究表明大多数出血性血管发育不良或毛细血管扩张症患者缺乏血管性血友病因子(vWF)多聚体^[5,6]。

动静脉瘘是指动脉与静脉之间存在的异常通道,也称为动静脉畸形。早在1986年,Moreto^[7]根据内镜检查结果将47例胃和十二指肠AVM分为3类:具有叶状边缘的鲜红色病灶、毛细血管扩张形式和黏膜下结节形式。

此外,研究^[8]表明CT血管造影检测活动性急性胃肠道出血的总敏感性为85.2% [95% CI: 75.5%~91.5%],总特异性为92.1% [95% CI: 76.7%~97.7%]。表明CT血管造影检查具有很高的诊断准确性,在检测和定位肠道出血部位方面具有突出价值,且侵入性小。

肝血管畸形 先天性门体分流是一种少见的门静脉畸形,其特征是门静脉与腔静脉之间存在先天性异常沟通,门静脉血全部或部分未进入肝脏而直接汇入腔静脉,肝内门静脉可缺如、发育不良或正常。肝动脉-门静脉瘘是一种特殊的肝脏血管畸形疾病,肝动脉-门静脉瘘可位于肝内或肝外,这取决于分流血管的位置。

血管造影是诊断这些分流的金标准,但多排CT血管造影和MR血管造影同样具有诊断价值,而且是非侵入性的诊断方法^[9]。Abernethy畸形是一种先天性肝外门体静脉分流(congenital extrahepatic portosystemic shunt, CEPS)的血管畸形,其临床表现包括门静脉高压、消化道出血、肝脏多发结节、肝性脑病和肝肺综合征等。根据门静脉血流是否进入肝脏,该病可分为两型^[10~12],I型:门静脉血全部向下腔静脉分流而不流经肝脏。其中Ia型患者肠系膜上静脉与脾静脉无汇合,其血流分别直接注入下腔静脉或左肾静脉;而Ib型肠系膜上静脉与脾静脉汇合成一段短的肝外静脉后注入体循环静脉。II型:门静脉血部分回流到肝脏。II型比I型更为罕

*基金项目:国家自然科学基金资助项目(No:81760524)

*通信作者:周晓东, E-mail: yfyxd@163.com

见,经常导致消化道出血,以下消化道为主,血管造影能直观显示门静脉畸形及动态血流方向。

胰腺动静脉畸形 胰腺 AVM 是一类非常罕见的血管畸形疾病,在消化道 AVM 中所占比例 < 5%^[13]。胰腺 AVM 可能是先天性或继发于创伤、胰腺炎或肿瘤病变。最常见发病部位为胰头,约占 60%,其次为胰体和胰尾,仅有 7% ~ 12% 的患者涉及全胰。多达 50% 的病例出现胃肠道出血。目前认为是 AVM 中的梗塞延伸至十二指肠壁,导致局部缺血和溃疡形成^[14]。各种影像学检查可用于诊断胰腺 AVM。对比增强动态计算机断层扫描可显示病灶中小血管点的强烈增强或聚集,及动脉期门静脉的早期充盈^[15]。磁共振成像显示 T1 和 T2 加权像中信号空洞的圆形病变。胰腺 AVM 影像学表现包括:扩张扭曲的充盈动脉、蔓状的胰腺内血管网和门静脉等静脉早期充盈^[16]。

消化道血管畸形的治疗方法

治疗的主要目的是止血,同时防止再次出血的发生。治疗与否和治疗方式的选择取决于病变的大小、部位、数量及贫血和失血的严重程度。另外,无症状、偶发、无出血的 GIA 不需要预防性治疗,因为未来出血的风险很低,且大多数患者将维持无症状表现^[1]。

内镜治疗 内镜具有诊断和治疗的双重作用,对于内镜可以到达的部位,如果病灶为局灶性微小病变,可采取多点钛夹、圈套缝合、热活检钳电凝,必要时联合靶状金属钛夹系统镜下治疗。此外,有个案报道内镜下注射硬化剂治疗蓝色橡皮疱痣综合征患者的十二指肠血管畸形^[17]。内镜治疗具有安全、方便、创伤小、可反复多次操作的特点,尤其适用于不能耐受手术的患者,但由于血管畸形往往为多发病灶,内镜下局部治疗的复发率较高。此外,有随机对照试验结果表明,与标准的视觉引导下止血相比,多普勒超声引导内镜下止血显著降低 30 d 的再出血率^[18]。

血管介入治疗 血管介入治疗是在血管造影发现病变的基础上,经微导管将明胶海绵与造影剂混合后靶向注入病变的供血动脉,以达到止血的效果。也可用不同直径的明胶海绵颗粒、PVC 栓塞颗粒注入以堵塞出血的血管。较大的畸形血管可用弹簧圈直接栓塞。上述治疗方法止血快、疗效好,但应避免过度栓塞造成肠坏死。CEPS 患者的治疗方法取决于分流的类型及其临床特征。对于 I 型 CEPS 患

者,由于没有肝内门静脉分支,门静脉和下腔静脉之间的分流是肠系膜上静脉和脾静脉血的唯一引流途径。因此,Ⅰ型 CEPS 需通过肝移植治疗,而不是闭塞分流血管。而Ⅱ型 CEPS 患者存在部分门静脉血进入肝脏,通过手术结扎或经皮经导管栓塞闭塞分流血管可能会起到治疗效果^[12,19,20]。尽管血管栓塞术比内窥镜治疗有更多的并发症,但对于内镜无法到达的小肠血管异常增生的活动性出血患者,它更常使用。但是需要特殊的技术设备和专业训练有素的操作人员^[21]。

外科手术治疗 急诊腹腔镜检查有助于早期诊断小肠出血和术前定位小肠血管畸形的明显出血^[22]。胰腺 AVM 病变常有多个供血动脉,使介入栓塞治疗实施较困难,不易成功,在大多数情况下,手术治疗是其首选治疗方法。当出血量大或出血部位无法在内镜下发现时,往往还需行外科手术寻找出血点,或行止血术。

药物治疗 激素疗法是新药出现前最常用的治疗方法。但是越来越多研究表明激素疗法对于血管畸形无明显效果。意大利胃肠病学学会建议激素疗法虽然安全,但不能有效控制血管扩张导致的出血^[23]。

目前新的药物治疗方案包括用非选择性和选择性 β -受体拮抗剂,如普萘洛尔和阿替洛尔治疗血管瘤,以及用西罗莫司治疗伴有血小板减少症的蓝色橡皮疱痣综合征和皮肤内脏血管瘤^[24]。普萘洛尔常用剂量是起始每天 1 mg/kg,逐渐加量,6 个月内增至每天 2 ~ 3 mg/kg。西罗莫司是一个类似他克莫司的大环内酯类免疫抑制剂,它被证明可有效治疗血管病变,减少出血频率和继发性缺铁性贫血^[25],但是目前尚未制定规范的治疗方案,通常西罗莫司的起始剂量可选用每日 0.05 ~ 0.10 mg/kg,并监测其血药浓度^[26]。

沙利度胺是一种有效且相对安全的治疗方法,具有免疫调节、抗血管生成、抗肿瘤和抗炎作用,可防止由于胃肠道血管畸形引起的复发性出血^[27],其中抗血管生成作用可能使沙利度胺具有治疗胃窦血管扩张症、血管发育不良或其他具有共同机制[如血管内皮生长因子及其他血管生成因子高表达水平]血管病变的潜在价值,但其存在有致畸的不良反应。具有抗肿瘤血管生成的贝伐单抗目前被认为是治疗 HHT 的一线方案。在 Vivek 等^[28]的研究中,采用的贝伐单抗治疗 HHT 所致的消化道出血的方案如下,初始治疗:以 5 mg/kg 的剂量静脉注射,

前 4 个疗程每 2 周 1 次用药,后 4 个疗程为每月 1 次,共 8 个疗程。若初始治疗反应不理想,可在给药间期加用额外剂量或者调整给药剂量。根据患者疗效决定是否维持治疗。而其他文献认为贝伐单抗的剂量为 5 mg/kg,每 3 周 1 次,共 3~6 次,作为诱导治疗,然后按治疗需要或治疗重度鼻出血和/或胃肠道出血的 HHT 患者,可以在间隔期予以维持治疗^[29]。目前贝伐单抗 5 mg/kg 的使用剂量得到较多专家认可,但是对于用药周期及疗程仍未达成共识。Buscarini 等^[30]报道的沙利度胺和贝伐单抗治疗 HHT 不良事件(包括死亡)发生率分别为 0.44 和 0.40。James 等^[31]对贝伐单抗的疗效持有怀疑态度,他认为目前的研究无法证实贝伐单抗对治疗 HHT 相关性胃肠道出血有效,尽管目前系统性贝伐单抗被视为治疗 HHT 患者难治性出血的一线治疗。

激光治疗 对于上消化道血管发育不良的激光治疗,早在 1985 年就有研究显示 Nd:YAG 激光治疗是一种安全有效的治疗方法^[32,33]。激光治疗的长期结果与病变的位置无关,胃和结肠病变均可以获得相同的疗效。影响结果更重要的因素是病变数量,病变越多,激光治疗降低出血率的效果越差。大部分再出血的原因主要在于治疗性内窥镜检查中遗漏或未完全治疗的病变。此外,激光治疗最佳照射功率和持续时间仍然未知,经验表明对每个病变施加的总能量应不超过 200J。但激光治疗并非对所有患者有效,Osler-Weber-Rendu 综合征患者和 Von Willibrand 病患者的效果很差,且激光治疗有穿孔风险^[34]。目前激光治疗在出现消化道出血的血管畸形患者中应用较少。

随着诊断水平的不断提高,非静脉曲张出血的病因分析中血管畸形为主要原因。治疗上,以内镜下止血为主,剖腹探查术及手术止血仍是临床医师可以选择的最终手段。目前非静脉曲张出血的诊治方案较全面,特别是内镜下治疗方案选择较多,但是血管畸形的治疗以及预防出血的策略则需更多的研究来制定安全可行的临床方案

参考文献

- 1 Becq A, Rahmi G, Perrod G, et al. Hemorrhagic angiodysplasia of the digestive tract: pathogenesis diagnosis and management[J]. *Gastrointest Endosc*, 2017, 86(5): 792-806.
- 2 Triester SL, Leighton JA, Leontiadis GI, et al. A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to other diagnostic modalities in patients with obscure gastrointestinal bleeding. [J]. *Am J Gastroenterol*, 2005, 100(11): 2407-2418.
- 3 Vase P, Grove O. Gastrointestinal lesions in hereditary hemorrhagic telangiectasia[J]. *Gastroenterology*, 1986, 91(5): 1079-1083.
- 4 Raines DL, Jex KT, Nicaud MJ, et al. Pharmacologic provocation combined with endoscopy in refractory cases of GI bleeding[J]. *Gastrointest Endosc*, 2017, 85(1): 112-120.
- 5 Veyradier A, Balian A, Wolf M, et al. Abnormal von Willebrand factor in bleeding angiodysplasias of the digestive tract[J]. *Gastroenterology*, 2001, 120(2): 346-353.
- 6 Randi AM, Laffan MA. Von Willebrand factor and angiogenesis: basic and applied issues[J]. *J Thromb Haemost*, 2017, 15(1): 13-20.
- 7 Moretó M, Figa M, Ojembarrena E, et al. Vascular malformations of the stomach and duodenum; an endoscopic classification[J]. *Endoscopy*, 1986, 18(6): 227-229.
- 8 García-Blázquez V, Vicente-Bártulos A, Olavarria-Delgado A, et al. Accuracy of CT angiography in the diagnosis of acute gastrointestinal bleeding: systematic review and meta-analysis. [J]. *Eur Radiol*, 2013, 23(5): 1181-1190.
- 9 Singhal M, Lal A, Thapa BR, et al. Congenital atresia of portal vein with portocaval shunt associated with cardiac defects, skeletal deformities, and skin lesions in a boy[J]. *J Pediatr Surg*, 2008, 43(8): 25-28.
- 10 沈贵月, 江晓静. 先天性肝外门体静脉分流 Abernethy 畸形 1 例并文献复习[J]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2018, 10(1): 83-85.
- 11 孙增鹏, 蒋波, 沈贤波, 等. 肠系膜下静脉-下腔静脉分流治疗先天性肝外门腔静脉分流并发下消化道出血 1 例[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2017, 23(8): 525-529.
- 12 Alonso-Gamarra E, Parrón M, Pérez A, et al. Clinical and radiologic manifestations of congenital extrahepatic portosystemic shunts: a comprehensive review[J]. *Radiographics*, 2011, 31(3): 707-722.
- 13 高绥之, 郭世伟, 金钢. 胰腺动静脉畸形诊治进展[J]. *中国实用外科杂志*, 2017, 37(10): 1181-1183.
- 14 Aida K, Nakamura H, Kihara Y, et al. Duodenal ulcer and pancreatitis associated with pancreatic arteriovenous malformation[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2002, 14(5): 551-554.
- 15 Chang S, Lim HK, Lee WJ, et al. Arteriovenous malformation of the pancreas in a patient with gastrointestinal bleeding: helical CT findings[J]. *Abdom Imaging*, 2004, 29(2): 259-262.
- 16 Chang S, Lim HK, Lee WJ, et al. Pancreatic arteriovenous malformation involving adjacent duodenum with gastrointestinal bleeding: report of a case[J]. *J Nippon Med Sch*, 2006, 73(6): 346-350.
- 17 Kumei T, Toya Y, Shiohata T, et al. Gastrointestinal: Endoscopic injection sclerotherapy for duodenal vascular malformation in blue rubber bleb nevus syndrome [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 34(6): 963.
- 18 Jensen DM, Kovacs TOG, Ohning GV, et al. Doppler endoscopic probe monitoring of blood flow improves risk stratification and outcomes of patients with severe nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(6): 1310-1318.
- 19 Gordon-Burroughs S, Balogh J, Weiner MA, et al. Liver transplantation in an adult with adenomatosis and congenital absence of the portal vein: a case report[J]. *Transplant Proc*, 2014, 46(7): 2418-2421.

水平存在明显的相关性,抑制 TGF- β 1、IL-6 的表达可能有利于防治腹膜纤维化。

参考文献

- 1 Chu Y, Wang Y, Zheng Z, et al. Proinflammatory effect of high glucose concentrations on HMrSV5 cells via the autocrine effect of HMGB1 [J]. *Front Physiol*, 2017, 29(8):762.
 - 2 雒真龙, 潘昊, 裴广畅, 等. IgG4 相关性疾病伴肾脏损害病例报告并文献复习[J]. *内科急危重症杂志*, 2015, 21(6):419-422, 425.
 - 3 Yang L, Fan Y, Zhang X, et al. miRNA-23 regulates high glucose induced epithelial to mesenchymal transition in human mesothelial peritoneal cells by targeting VDR[J]. *Exp Cell Res*, 2017, 360(2):375-383.
 - 4 李敏芝, 熊燕移, 史伟文, 等. 全反式维甲酸对腹膜透析相关性腹膜纤维化大鼠转化生长因子 β 1、结缔组织生长因子、 α 平滑肌肌动蛋白表达的影响[J]. *中国医药导报*, 2015, (22):4-7.
 - 5 Shin HS, Ko J, Kim DA, et al. Metformin ameliorates the Phenotype Transition of Peritoneal Mesothelial Cells and Peritoneal Fibrosis via a modulation of Oxidative Stress[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):5690.
 - 6 魏昕, 郝国军, 刘燕丽, 等. miR-200a 在腹膜透析相关性腹膜纤维化中的表达[J]. *中华肾脏病杂志*, 2015, 31(4):261-268.
 - 7 Grantham CE, Hull KL, Graham-Brown MPM, et al. The Potential Cardiovascular Benefits of Low-Glucose Degradation Product, Biocompatible Peritoneal Dialysis Fluids: A Review of the Literature[J]. *Perit Dial Int*, 2017, 37(4):375-383.
 - 8 Lim HW, Sultan KS. Sclerosing Mesenteritis Causing Chylous Ascites and Small Bowel Perforation[J]. *Am J Case Rep*, 2017, 22(18):696-699.
 - 9 Nam BY, Park JT, Kwon YE, et al. Periostin-Binding DNA Aptamer Treatment Ameliorates Peritoneal Dialysis-Induced Peritoneal Fibrosis [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2017, 16(7):396-407.
 - 10 Trošt Rupnik A, Kovač D, Pajek J, et al. The impact of gene polymorphisms in angiotensin receptor 1 and aldosterone synthase in peritoneal dialysis patients[J]. *Clin Nephrol*, 2017, 88(13):73-77.
 - 11 Yang CY, Chau YP, Chen A, et al. Targeting cannabinoid signaling for peritoneal dialysis-induced oxidative stress and fibrosis[J]. *World J Nephrol*, 2017, 6(3):111-118.
 - 12 Minutti CM, Jackson-Jones LH, García-Fojeda B, et al. Local amplifiers of IL-4R α -mediated macrophage activation promote repair in lung and liver[J]. *Science*, 2017, 356(6342):1076-1080.
 - 13 Che M, Shi T, Feng S, et al. The MicroRNA-199a/214 Cluster Targets E-Cadherin and Claudin-2 and Promotes High Glucose-Induced Peritoneal Fibrosis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(8):2459-2471.
 - 14 林涛, 陈楠. 腹膜溶质转运的分子遗传机制研究进展[J]. *中国血液净化*, 2017, 16(5):329-332.
 - 15 Ossorio M, Bajo MA, Del Peso G, et al. Sustained low peritoneal effluent CCL18 levels are associated with preservation of peritoneal membrane function in peritoneal dialysis [J]. *PLoS One*, 2017, 12(4):e0175835.
 - 16 Maeda K, Doi S, Nakashima A, et al. Inhibition of H3K9 methyltransferase G9a ameliorates methylglyoxal-induced peritoneal fibrosis[J]. *PLoS One*, 2017, 2(3):e0173706.
- (2017-11-18 收稿 2019-12-28 修回)
-
- (上接第 18 页)
- 20 Jiang C, et al. Surgical ligation of portosystemic shunt to resolve severe hematuria and hemafecia caused by type II abernethy malformation[J]. *Ann Vasc Surg*, 2015, 29(5):p. 1020. e11-6.
 - 21 García-Compeán Diego, Del Cueto-Aguilera Ángel N, Jiménez-Rodríguez Alan R, et al. Diagnostic and therapeutic challenges of gastrointestinal angiodysplasias: A critical review and view points[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(21):2549-2564.
 - 22 Chung CS, Chen KC, Chou YH, et al. Emergent single-balloon enteroscopy for overt bleeding of small intestinal vascular malformation [J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(1):157-160.
 - 23 Nardone Gerardo, Compare Debra, Martino Alberto S, et al. Pharmacological treatment of gastrointestinal bleeding due to angiodysplasias: A position paper of the Italian Society of Gastroenterology (SIGE)[J]. *Dig Liver Dis*, 2018, 50(6):542-548.
 - 24 Fox VL. New therapies for vascular anomalies of the gastrointestinal tract[J]. *Minerva Pediatr*, 2018, 70(3):303-307.
 - 25 Ünlüsoy Aksu Aysel, Sari Sinan, E rita Gürkan Ödül et al. Favorable response to sirolimus in a child with blue rubber bleb nevus syndrome in the gastrointestinal tract [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2017, 39(2):147-149.
 - 26 常旭, 马建勋, 夏有辰. 西罗莫司治疗蓝色橡皮疣样痣综合征的临床研究进展[J]. *中华整形外科杂志*, 2018, 34(7):574-577.
 - 27 Ge ZZ, Chen HM, Gao YJ, et al. Efficacy of thalidomide for refractory gastrointestinal bleeding from vascular malformation[J]. *Gastroenterology*, 2011, 141(5):1629-1637.
 - 28 Iyer Vivek N, Apala Dinesh R, Pannu Bibek S, et al. Intravenous bevacizumab for refractory hereditary hemorrhagic telangiectasia-related epistaxis and gastrointestinal bleeding[J]. *Mayo Clin Proc*, 2018, 93():155-166.
 - 29 Rosenberg T, Fialla AD, Kjeldsen J, et al. Does severe bleeding in HHT patients respond to intravenous bevacizumab review of the literature and case series [J]. *Rhinology*, 2019, 57(4):242-251.
 - 30 Buscarini Elisabetta, Botella Luisa Maria, Geithoff Urban, et al. Safety of thalidomide and bevacizumab in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2019, 14(1):28.
 - 31 Gossage James R. The current role of bevacizumab in the treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia-related bleeding[J]. *Mayo Clin Proc*, 2018, 93(2):130-132.
 - 32 Sargeant IR, Loizou LA, Rampton D, et al. Laser ablation of upper gastrointestinal vascular ectasias: long term results[J]. *Gut*, 1993, 34(4):470-475.
 - 33 Bown SG, Swain CP, Storey DW, et al. Endoscopic laser treatment of vascular anomalies of the upper gastrointestinal tract[J]. *Gut*, 1985, 26(12):1338-1348.
 - 34 Rutgeerts P, Van Gompel F, Geboes K, et al. Long term results of treatment of vascular malformations of the gastrointestinal tract by neodymium Yag laser photocoagulation[J]. *Gut*, 1985, 26(6):586-593.
- (2019-12-21 收稿)