

网络出版时间:2023-10-08 16:39:55 网络出版地址:https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20230929.1234.029

肝硬化合并消化道黏膜病变研究进展

刘超, 聂源, 刘林祥 综述 朱莹 审校

摘要 肝硬化是一种由多种肝病引起的晚期肝纤维化,是慢性肝病的终末阶段,其主要并发症包括腹水、食管胃底静脉曲张、肝性脑病等,还可累及到全身多器官功能,而肝硬化所致胃肠道损害更为常见。肝硬化门脉高压也可累及消化道的其他部位,包括食管、胃、小肠、结直肠等,而消化道功能不全又会影响肝脏代谢及修复再生,进一步加重肝硬化,形成恶性循环。在肝硬化疾病的综合治疗中,消化道黏膜病变的治疗同样不可忽视。该文对肝硬化患者合并消化道黏膜病变研究进展进行阐述及总结。

关键词 肝硬化;并发症;门静脉高压;食管胃底静脉曲张;消化道;黏膜病变

中图分类号 R 575.2

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2023)11-1975-04
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2023.11.030

肝硬化是由一种或多种病因所致,以肝细胞坏死、肝细胞结节性再生及假小叶形成为病理特征的慢性肝病。其最常见病因仍是慢性乙型病毒性肝炎^[1]。肝硬化患者往往普遍存在食管、胃及十二指肠相关黏膜病变,如食管胃底静脉曲张、食管炎、胃炎及消化性溃疡等,常常导致食欲不振、腹胀、反酸、上腹不适等消化道症状,且易与肝硬化病变本身症状混淆。这些症状的严重程度不仅与肝硬化的严重程度密切相关,还会极大影响患者的生活质量,甚至危及生命。同时,肝硬化患者合并消化道黏膜病变如息肉、早癌及癌前病变等也因其发病率逐渐升高而越来越受到重视。但截至目前,关于肝硬化患者合并消化道黏膜病变的相关深入研究较少,国内外主要研究仅局限于肝硬化合并消化道黏膜病变的治疗方面,对于总体人群发病率及发生机制方面的探讨尚且还有很多不足之处。现就肝硬化患者消化道黏膜病变的研究进展进行综述。

1 肝硬化合并食管黏膜病变

1.1 流行病学 一项纳入 126 例肝硬化患者的研究^[2]显示:34 例患者合并有食管病变,其中 Barrett 食管与低度异型增生和高度异型增生相关,通常是食管腺癌发生的最大危险因素。而伴有食管静脉曲张的 Barrett 腺癌则是罕见的,研究^[3]表明,食管术后患者无明显出血及肝硬化失代偿事件发生,在肝硬化患者中对于合并的食管病变进行内镜治疗是安全有效的。然而,由于该研究纳入病例数较少,关于肝硬化患者合并食管黏膜病变的总体发病率仍然需要大样本量研究进一步深入探讨。食管鳞状细胞癌作为全球范围内最常见食管恶性肿瘤^[4],与肝硬化有着共同的重要风险因素,如乙醇和吸烟,这也使得肝硬化患者食管恶性肿瘤发生率较高。一项有关食管癌手术患者的 Meta 分析^[5]显示,肝硬化患者在术后 30 d 内发生术后肺部并发症、腹水和吻合口漏/瘘的可能性更大,术后 30 d 病死率更高,但没有影响 90 d 或晚期病死率。综上所述,尽管食管术后肝硬化患者的 30 d 病死率较高,但肝硬化可能不会影响患者长期预后。然而该研究尚未根据手术方式以及食管癌类型进行分层分析,研究结果尚有不足之处。而对于肝硬化食管胃静脉曲张与食管黏膜病变的相关性仍需大样本量进行研究探讨。

1.2 治疗 关于肝硬化食管胃静脉曲张患者合并食管黏膜病变如息肉、早癌等内镜治疗,一项最新研究^[6]表明,内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)、内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)对于肝硬化食管胃静脉曲张伴发上消化道早癌、息肉等病变的治疗是安全有效的,选择合适时机进行静脉曲张内镜下干预,可降低术后出血等并发症风险。虽该研究纳入病例数量较少,但在另一项纳入 174 例肝硬化患者的研究^[7]中同样表明类似的结论。也有研究^[3]表明,内镜治疗食管癌时切断静脉曲张可以同时治疗食管静脉曲张,但仍需谨慎考虑静脉曲张大小所致出血风险。此外,ESD 结合直接静脉曲张凝固也是治疗伴有食管静脉曲张的 Barrett 腺癌的有效方法,但考虑

2023-07-18 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:81960120)

作者单位:南昌大学第一附属医院消化科,南昌 330006

作者简介:刘超,男,硕士研究生;

朱莹,男,教授,主任医师,博士生导师,责任作者, E-mail: jyyfyzx@163.com

直接静脉曲张凝固可能所致出血风险,有时仍需预防性硬化术或套扎术治疗。当然,在静脉曲张治疗后的内镜随访不仅能检测静脉曲张的复发情况,还能检测肿瘤的发生,但仍需进一步前瞻性研究确定食管静脉曲张是否与食管癌发生有因果关系。

2 肝硬化合并胃黏膜病变

2.1 流行病学 近期一项研究^[8]显示,近年来肝硬化患者消化性溃疡发病率逐渐上升的趋势。同样有研究^[9]表明,肝硬化的消化性溃疡病住院患者从3.9%增加到6.6%,且患有消化性溃疡病的肝硬化人群的住院病死率是无肝硬化人群的1.79倍,呈现明显上升趋势。而关于肝硬化患者溃疡率升高的原因尚不清楚,现有研究指出了几种可能的因素:胃前列腺素E2水平降低,高胃泌素血症以及继发于充血性胃病的胃黏膜防御受损。非甾体抗炎药的使用和幽门螺杆菌感染已被视作消化性溃疡的主要风险因素,且最近一项Meta分析^[10]显示幽门螺杆菌感染与肝硬化患者消化性溃疡之间存在弱阳性关系,虽该研究进行了包括样本量、幽门螺杆菌感染及肝硬化诊断等方面的亚组分析,提高了研究结果的稳健性和可靠性,但该研究尚未控制肝硬化病因及肝功能评分等混杂因素对于消化性溃疡发病率的影响,研究结论仍然需要更多前瞻性研究进一步验证。

此外,还有研究^[11]显示,随着肝硬化疾病的加重,胃黏膜病理改变程度也有加重趋势。然而关于肝硬化患者胃黏膜病理改变为萎缩性胃炎比较复杂的发生机制,需进一步深入研究。但关于胃黏膜病理改变为门脉高压性胃病(portal hypertensive gastropathy, PHG)的发生机制,研究^[12]显示可能的原因为门静脉高压引起的胃微循环高动力充血,从而导致微血管上皮细胞损伤、动静脉分流、血管壁纤维化和微循环缺血。而后受损的血管上皮细胞和缺血性黏膜组织分泌大量失调内皮细胞因子,进而介导门静脉高压诱发的胃黏膜缺血/再灌注(ischemia/reperfusion, I/R)损伤,引起无菌炎症、氧化应激、内质网应激和细胞凋亡,进而导致胃黏膜防御机制受损和损伤易感性增加,最终导致PHG。此外,氧化亚氮、自由基、肿瘤坏死因子 α 和胰高血糖素也可能有助于PHG的发展。

肝硬化门脉高压患者常伴有食管胃底静脉曲张及门脉高压性胃病等改变。日本一项研究^[13]表明,PHG患者的食管静脉曲张患病率显著高于无PHG患者,并且随着肝功能Child-Pugh分级恶化,PHG

的患病率显著增加。虽该研究纳入样本量较少,且并非所有病例都能得到随访,但仍有大量相关研究表明类似的结论。

2.2 治疗 对于门脉高压性胃病的治疗,研究^[14]表明,对于轻度PHG患者尚没有证据支持使用非选择性 β 受体阻滞剂(non-selective β receptor blockers, NSBB)进行初级预防,而PHG合并静脉曲张患者则应使用NSBB(即使静脉曲张很小),因为NSBB可能会延缓小静脉曲张到大静脉曲张的进展。还有研究^[15]表明,血氨水平与PHG的存在、严重程度和评分相关,可能的原因在于血氨与门脉高压和侧支循环有关,提示对有出血倾向的重度PHG进行降氨治疗成为一种可能。此外,PHG作为仅次于食管静脉曲张的第二大消化道出血原因,对继发于PHG的急慢性出血的治疗,降低门脉高压的病因治疗尤为关键,而诸如NSBB及生长抑素等首选药物的治疗有时仍面临出血复发的较大风险,因此内镜或介入手术联合药物治疗有时也是有效的选择。

同样,对于肝硬化食管胃静脉曲张患者合并胃黏膜病变时,内镜下治疗风险依旧更高。虽然EMR、ESD等内镜技术已广泛应用于消化道黏膜病变的治疗,但对于肝硬化食管胃静脉曲张患者合并胃黏膜病变如息肉、早癌等的综合治疗策略上,依旧需要重点考虑几个因素^[16]:第一,肝硬化患者肝功能异常所致的血小板减少或凝血功能下降可能加重手术出血风险;第二,对于黏膜病变与静脉曲张的位置关系,也可能影响手术方式的选择及预后;第三,对于黏膜病变与静脉曲张治疗时机的选择(在充分评估患者静脉曲张严重程度后),同样是降低出血风险等手术并发症的关键。当然,治疗后的定期随访同样不容忽视。

3 肝硬化合并小肠黏膜病变

3.1 流行病学 Aoyama et al^[17]通过运用胶囊内镜技术观察肝硬化患者小肠的表现显示,肝硬化与门脉高压性小肠病(portal hypertensive enteropathy, PHE)的密切关系。还有研究^[18]表明,PHE的总体患病率从40.0%~96.8%不等,差异可能在于研究方法的不同,尤其是在纳入和排除标准等方面。关于PHE相关风险因素,一项回顾性研究^[19]表明,肝功能(Child-Turcotte-Pugh, CTP)评分和PHE的存在之间有很强的相关性,且有研究^[20]表明静脉曲张的恶化是PHE恶化的独立预测因子,但考虑该研究纳入样本量的缺乏,研究结果仍然值得推敲。此外还

有研究^[21]显示:小肠黏膜病变多发于空肠,但因该研究组病例数过少,研究结论外推需待进一步大样本量研究深入探讨。

门脉高压性小肠病的主要机制是肝硬化时由于菌群移位导致了结构和功能的改变使得肠黏膜通透性增加,其最主要病因仍是门静脉高压。

3.2 治疗 关于治疗方面,目前主要治疗目标主要在于降低门静脉高压等病因治疗,但诸如非选择性 β 受体阻滞剂或生长抑素等药物治疗的益处尚未在PHE中得到广泛研究。此外,研究^[22]表明,对肝硬化患者食管胃底静脉曲张硬化术治疗后随访观察显示,门静脉高压性小肠病反而加重,研究者认为这种现象可能和侧枝分流减少有关,但由于小肠出血风险的增加以及该小样本量研究的局限性影响,有时硬化治疗的必要性仍需值得深思。

4 肝硬化合并结直肠黏膜病变

4.1 流行病学 近年来,中国结直肠息肉、早癌等黏膜病变发病率不断上升。研究^[23]显示,肝硬化与大肠腺瘤-癌序列密切相关,更有数据表明,肝硬化患者结肠癌的风险是普通人群的2.04倍。一项基于丹麦人群的队列研究^[24]表明:肝硬化患者30d病死率为普通人群的2.59倍,结直肠癌手术风险更是普通人群的2倍之多,另一方面,基于内镜治疗相关风险因素,上述肝硬化合并胃黏膜病变依然值得借鉴。然而,肝硬化食管胃静脉曲张与结直肠癌等黏膜病变的相关性目前尚未有研究具体表明。

此外,一项回顾性研究^[25]表明,多达91.3%的肝硬化患者结肠镜下有异常表现,然而有关肝硬化结肠黏膜病变的发病率可能受诊断标准及检查方法不同的影响,总体而言,肝硬化患者中PHC患病率在3%~84%之间变化。目前普遍认为,PHC形成的根本原因是门静脉压力异常升高的高动力循环,肝硬化时肝内门静脉阻塞,引起门静脉系统充血及侧枝循环形成,其发生机制可能与门静脉高压和肠黏膜血管血流的局部变化密切相关。然而目前鲜有研究报道PHC与肝功能CTP严重程度评分、静脉曲张之间的强相关性。此外,还有研究^[26]表明,PHC与门脉压力及肝硬度无明显相关性,但局限性在于排除了无静脉曲张的肝硬化患者。同样在前所述回顾性研究中表明,PHC的发病率与食管静脉曲张严重程度虽有相关趋势,但差异无统计学意义,可能与病例数较少有关。PHC的发病率与肝硬化患者静脉曲张的相关性仍需大样本量病例研究进一步验证。

4.2 治疗 对于肝硬化食管胃静脉曲张患者同时伴有PHC的治疗策略,主要在于针对肝硬化原发病基础上降低门脉高压病因治疗。此外,长效奥曲肽等血管活性药物对于PHC所致消化道出血可能是个不错的选择。

5 治疗及预后

肝硬化患者食管静脉曲张的患病率在40%~95%之间变化,关于同时合并消化道黏膜病变的静脉曲张患者的内镜治疗及预后相关影响因素,研究^[27]表明,内镜下治疗包括ESD和EMR,对于伴发食管胃底静脉曲张的消化道早癌可不增加静脉曲张的出血风险。而对于静脉曲张的内镜下治疗方式的选择,硬化术及套扎术均可对曲张静脉进行有效治疗预防出血,但也有研究^[28]提出,在早期食管癌行EMR或ESD治疗前进行食管静脉曲张的硬化术治疗可能会导致黏膜下纤维化或瘢痕形成,从而使EMR或ESD治疗更加困难,主要原因可能在于静脉曲张与黏膜病变位置相近的影响。综合来看,在此类患者中,套扎术治疗疗效往往优于硬化术,可在治疗食管静脉曲张时不易产生粘连及瘢痕。

总体而言,肝硬化食管胃静脉曲张同时伴有消化道黏膜病变的内镜下治疗,仍然具有很大的挑战性,需要在切除消化道黏膜病变前,充分评估患者肝功能、凝血功能以及手术耐受等情况,并且关注曲张静脉与消化道黏膜病变的位置关系,同时内镜评估静脉曲张严重程度及出血风险,选择最佳的手术方式与合适的治疗时机,最后进行术后内镜随访,观察曲张静脉情况及消化道黏膜病变切除预后情况。此外,对于消化道黏膜病变的大小、数量以及组织学形态等复杂因素对于治疗及预后的影响,还需待更进一步深入研究探讨。

6 总结与展望

随着中国肝硬化及消化道黏膜病变发病率逐渐上升,对于合并消化道黏膜病变的肝硬化患者的规范化治疗迫切需要综合一体化管理,然而目前关于发病机制、临床表现等尚未有相关指南明确表明,但越来越多的研究已经致力于相关发病机制与临床诊疗等工作中。当肝硬化患者同时合并有消化道黏膜病变时,相较于单一病种的临床诊疗工作虽面临着巨大的风险与挑战,但总体而言,其一体化综合管理或将逐步成为主流发展趋势。

参考文献

- [1] Idilman R, Aydogan M, Oruncu M B, et al. Natural history of cirrhosis: changing trends in etiology over the years[J]. Dig Dis, 2021, 39(4): 358–65.
- [2] Miaglia C, Guillaud O, Rivory J, et al. Safe and effective digestive endoscopic resection in patients with cirrhosis: a single-center experience[J]. Endoscopy, 2020, 52(4): 276.
- [3] Ueda C, Yosizaki T, Katayama N, et al. Barrett's adenocarcinoma with esophageal varices successfully treated by endoscopic submucosal dissection with direct varices coagulation[J]. Clin J Gastroenterol, 2020, 13(2): 178–81.
- [4] Fabian T, Leung A. Epidemiology of Barrett's and esophageal carcinoma[J]. Surg Clin North Am, 2021, 101(3): 381–9.
- [5] Schizas D, Giannopoulos S, Vailas M, et al. The impact of cirrhosis on esophageal cancer surgery: an up-to-date meta-analysis[J]. Am J Surg, 2020, 220(4): 865–72.
- [6] 程芮, 朱思莹, 刘思茂, 等. 内镜下治疗食管胃底静脉曲张伴发上消化道肿物的经验[J]. 首都医科大学学报, 2022, 43(1): 22–7.
- [7] 陈衍磊, 蔡永国. 超声内镜下内镜黏膜剥离术在乙型肝炎肝硬化患者食管良性肿瘤中的可行性研究[J]. 肝脏, 2021, 26(9): 984–6.
- [8] Santos Lucio A, Rodríguez Tirado I, Aparicio Serrano A, et al. Hallazgos endoscópicos no relacionados con hipertensión portal en pacientes con cirrosis hepática sometidos a un programa de cribado de varices[J]. Gastroenterol Hepatol, 2022, 45(6): 450–6.
- [9] Shah H, Yang T J, Wudexi I, et al. Trends and outcomes of peptic ulcer disease in patients with cirrhosis[J]. Postgrad Med, 2020, 132(8): 773–80.
- [10] Wei L, Ding H G. Helicobacter pylori infection and peptic ulcer disease in cirrhotic patients: an updated meta-analysis[J]. World J Clin Cases, 2021, 9(24): 7073–84.
- [11] 陈明胜, 饶俊伟, 朱金照. 乙型肝炎肝硬化患者胃黏膜病变情况相关性分析[J]. 临床消化病杂志, 2019, 31(3): 171–2.
- [12] Yi Z, Zhang M, Ma Z, et al. Role of the posterior mucosal defense barrier in portal hypertensive gastropathy[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 144: 112258.
- [13] Nishino K, Kawanaka M, Manabe N, et al. Portal hypertensive gastropathy in liver cirrhosis: prevalence, natural history, and risk factors[J]. Intern Med(Tokyo, 1992), 2022, 61(5): 605–13.
- [14] Rockey D C. An update: portal hypertensive gastropathy and colopathy[J]. Clin Liver Dis, 2019, 23(4): 643–58.
- [15] El-Kalla F, Mansour L, Kobtan A, et al. Blood ammonia level correlates with severity of cirrhotic portal hypertensive gastropathy[J]. Gastroenterol Res Pract, 2018, 2018: 1–9.
- [16] 张帅, 刘迎娣, 令狐恩强, 等. 食管胃静脉曲张合并上消化道浅表黏膜病变的内镜下治疗[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2019, 28(1): 60–4.
- [17] Aoyama T, Oka S, Aikata H, et al. Small bowel abnormalities in patients with compensated liver cirrhosis[J]. Dig Dis Sci, 2013, 58(5): 1390–6.
- [18] Goenka M K, Shah B B, Rai V K, et al. Mucosal changes in the small intestines in portal hypertension: first study using the pillcam SB3 capsule endoscopy system[J]. Clin Endosc, 2018, 51(6): 563–9.
- [19] Al-Azzawi Y, Spaho L, Mahmoud M, et al. Video capsule endoscopy in the assessment of portal hypertensive enteropathy[J]. Int J Hepatol, 2018, 2018: 1–5.
- [20] Kunihara S, Oka S, Tanaka S, et al. Predictive factors of portal hypertensive enteropathy exacerbation in patients with liver cirrhosis: a capsule endoscopy study[J]. Digestion, 2018, 98(1): 33–40.
- [21] 王智, 俞谦, 王国祯, 等. 双气囊小肠镜诊断门脉高压性小肠病五例及文献回顾[J]. 东南大学学报(医学版), 2019, 38(6): 1034–7.
- [22] Otani I, Oka S, Aikata H, et al. Exacerbation of portal hypertensive enteropathy after endoscopic injection sclerotherapy for esophageal varices[J]. Digestion, 2021, 102(2): 188–96.
- [23] Troschel A S, Miks A, Troschel F M, et al. Chronic liver disease promotes lesions of the colorectal adenoma-carcinoma sequence, independent of liver cirrhosis[J]. United European Gastroenterol J, 2019, 7(5): 662–72.
- [24] Montomoli J, Erichsen R, Christiansen C F, et al. Liver disease and 30-day mortality after colorectal cancer surgery: a danish population-based cohort study[J]. BMC Gastroenterol, 2013, 13: 66.
- [25] 陈林艳, 夏时海, 王毓麟, 等. 肝硬化患者结肠镜下表现及其相关因素分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2013, 29(5): 356–8.
- [26] Guimaraes R A P, Perazzo H, Machado L, et al. Prevalence, variability, and outcomes in portal hypertensive colopathy: a study in patients with cirrhosis and paired controls[J]. Gastrointest Endosc, 2015, 82(3): 469–76.
- [27] 令狐恩强, 卜保国, 卢忠生, 等. 内镜下治疗伴发静脉曲张的上消化道早癌患者的出血风险[J]. 中华腔镜外科杂志(电子版), 2011, 4(5): 349–51.
- [28] Sawaguchi M, Jin M, Matsuhashi T, et al. The feasibility of endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal cancer in patients with cirrhosis (with video)[J]. Gastrointest Endosc, 2014, 79(4): 681–5.