

食管和胃 静脉曲张出血 的现代治疗

吴云林 主编

上海科学技术文献出版社

食管和胃静脉曲张出血的现代治疗

吴云林 主编

上海科学技术文献出版社

(沪)新登字 301 号

食管和胃静脉曲张出血的现代治疗

吴云林 主编

*

上海科学技术文献出版社出版发行

(上海市武康路 2 号 邮政编码 200031)

全国新华书店经销

上海科技文献出版社昆山联营厂印刷

*

开本 850×1168 1/32 印张 3.5 字数 94,000

1996 年 3 月第 1 版 1996 年 3 月第 1 次印刷

印数: 1-7,100

ISBN 7-5439-0905-7/R·257

主编简介

吴云林,男,1951年3月出生。1975年毕业于上海第二医科大学医学系。1984年上海第二医科大学硕士研究生毕业,获医学硕士学位(导师徐家裕教授);1988年上海第二医科大学和日本国昭和大学联合培养博士研究生毕业,获医学博士学位(导师江绍基教授和栗原稔教授)。

从事内科和消化系病临床工作多年,曾主编《消化内镜操作技巧》、《内镜临床应用进展》(与林庚金教授联合主编);参与编写《现代急诊内科学》、《实用消化系肿瘤学》、《临床胰腺病学》、《消化病现代治疗》、《临床理论与实践——内科分册》等医学专著。此外发表论著及综述80余篇。

吴云林现为上海第二医科大学附属瑞金医院内科教授、主任医师。现任中华医学会肿瘤学会委员、上海市消化系病学会副主任委员。1992年被评为上海市十佳中青年医师,1993年获国务院颁发的政府特殊津贴证书。

编写者 (以姓氏笔划为序)

- | | |
|-----|----------------|
| 王鸿利 | 上海血液学研究所 |
| 江石湖 | 上海第二医科大学附属瑞金医院 |
| 许春娣 | 上海第二医科大学附属瑞金医院 |
| 杨卫平 | 上海第二医科大学附属瑞金医院 |
| 吴云林 | 上海第二医科大学附属瑞金医院 |
| 李宏为 | 上海第二医科大学附属瑞金医院 |
| 陈金联 | 上海第二医科大学附属瑞金医院 |
| 陈 皓 | 上海第二医科大学附属瑞金医院 |
| 邱德凯 | 上海市消化疾病研究所 |
| 高建敏 | 上海市静安区中心医院 |
| 唐振铎 | 上海第二医科大学附属瑞金医院 |
| 徐家裕 | 上海第二医科大学附属瑞金医院 |
| 袁耀宗 | 上海第二医科大学附属瑞金医院 |
| 曾民德 | 上海市消化疾病研究所 |
| 魏子白 | 上海第二医科大学附属瑞金医院 |

前 言

临床上各种原因的食管和胃静脉曲张破裂出血不仅常见,而且发病急骤凶险,若不及时抢救死亡率很高。本人在插队落户、巡回医疗、抗洪救灾直至在日本、美国、新加坡到处遇到此类病人,亟需紧急止血,为进一步治疗争取时机。由于病人大出血时全身状况较差,外科手术风险大;三腔二囊管的疗效不尽人意及并发症高,为此临床医师们一直试图探求简易有效的紧急止血方法。

经过大量的临床实践证明,经内镜注射硬化剂、组织粘合剂和曲张静脉结扎以及应用生长抑素及其类似物治疗,能有效地控制绝大部分患者的食管和胃静脉曲张出血;硬化剂、皮圈结扎及有关药物治疗可消除曲张静脉及维持病情稳定。在李宏为、陈淑瑾、李宣海、徐家裕、唐振铎、吴裕炘、江石湖、王鸿利、曾民德、邱德凯等教授鼓励下,本人邀请有关专家就以上专题以及门脉高压性胃肠病、Tips 等方面作了简明阐述;本书还专节介绍了内镜下皮圈连续结扎(Speedband)新技术。希望本书的出版对推动食管和胃静脉曲张破裂出血

的临床治疗有所帮助。

本人主编的《消化内镜操作技巧》及与林庚金教授联合主编的《内镜临床应用进展》，出版以来，受到众多友人来信来电，使我深受感动和鼓舞。选择这一专题撰书出版，亦是对友人们期望的一种回报。由于时间仓促及本人水平有限，本书中一定存有许多不足之处，欢迎医学同道们提出批评建议，以便在再版时修改补充。

在此，对于一如既往地支持我工作的胡依群女士和吴巍同志一并表示由衷的谢意。

上海第二医科大学附属瑞金医院

吴 云 林

一九九六年三月十二日

目 录

第一节	食管胃静脉曲张出血及其治疗对策	曾民德(1)
第二节	生长抑素及奥曲肽治疗食管胃静脉曲张出血	
		袁耀宗(14)
第三节	内镜硬化剂注射止血治疗	吴云林等(20)
第四节	内镜组织粘合剂止血治疗	吴云林等(27)
第五节	食管静脉曲张内镜下皮圈结扎治疗	吴云林(32)
第六节	门脉高压性胃肠病	邱德凯(38)
第七节	门脉高压上消化道大出血的多因素原因及其治疗	
		陈金联等(47)
第八节	肝硬化凝血功能障碍及其止血治疗	王鸿利(54)
第九节	门静脉高压症 TIPS 治疗	杨卫平等(68)
第十节	食管胃静脉曲张破裂出血的外科手术治疗	
		杨卫平等(77)
第十一节	门脉高压复发性出血的预防治疗	唐振铎(88)
第十二节	儿童食管胃静脉曲张的内镜诊断与治疗	
		许春娣等(97)

第一节 食管胃静脉曲张出血 及其治疗对策

食管胃静脉曲张(EGV)破裂出血是肝硬化门脉高压症(PHT)破裂出血患者常见的死因,20%~30%的肝硬化食管静脉曲张(EV)患者迟早会发生出血(EVB)。前瞻观察,一旦查有大EV,80%在25个月内发生出血。目前报道首次出血的死亡率一般为30%~50%。现知约60%~70%的EVB可能自发性暂停出血,但由于出血后原发和继发的血液动力学改变可致其继续出血。早期再出血者,30%~40%发生于2~3天内,60%发生于1周内,恢复稳态水平约需3个月。初次出血后若未能有效地控制门脉高压及诱致EVB的危险因素,约半数患者在半年内可能复发出血。目前对治疗EGV出血有不少选择,有的是沿用过去的,有些是新发展的,增进对EGV出血机理的认识,科学评价有关治疗措施的效能,将有助于合理和有效地防治EGV出血改善其预后。

肝硬化 PHT 的血液动力学改变

按Chm定律,门脉压=门脉血流量 $\times$ 血管阻力,故理论上门脉压升高可使肝内阻力增加(后向血流学说)或门脉血流增加(前向血流学说)解释。PHT在门脉阻力增加的基础上发生,门脉血流量增加则促使PHT形成和持续(图1-1)。此两因素在门脉高压状态的多因素产生机理中共同作用,参与使门脉高压状态成为一种特有的血液动力学综合征。

肝内阻力增加

肝动脉和门静脉在肝窦汇合,并在肝内有广泛的网状吻合,这种双重供血系统使肝内循环具有两个独有的特点。首先,肝窦有特殊的构造和调节功能,肝窦流出道缺乏阻力,肝内血管扩张虽可改变血流量,但窦压可无明显增高;其次,肝动脉和门静脉之间对调

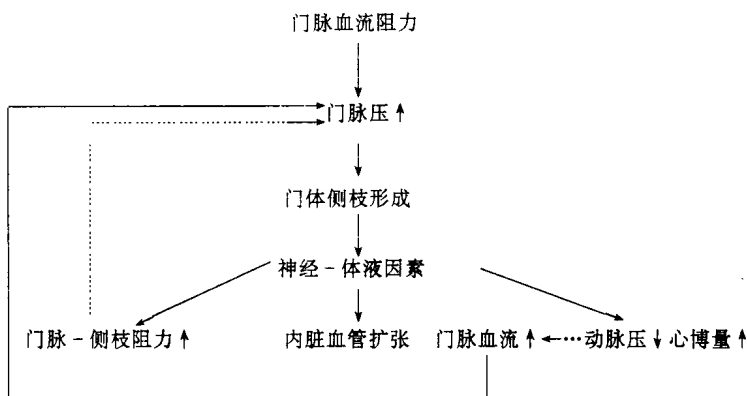


图 1-1 门脉高压的病理生理

节肝脏的总血供量存在着代偿互补机理,肝动脉和门静脉在压力、阻力和血流量的改变,可通过肝窦及微循环调节机构相互影响。肝内循环的稳定状态受神经体液因子的受体介导和血浆容量依赖性机理的调节,它们的直接作用表现在:选择性作用于平滑肌、括约肌装置、特殊的膜接触及微血管-门脉联系机构;间接作用为肝细胞代谢释出的血管活性和渗透活性物的调节及对血凝成分和血管敏感性改变的调节。根据 Poiseuille 定律,血管阻力 $(R)=8nL/\pi r^4$, π 为函数 3.1416, R 与血粘度 (n) 及血管长度 (L) 成正比,与血管半径 $(r)^4$ 成反比,故血管的轻度缩小可致其阻力明显增加。肝硬化肝内血管床基础张力增加,对血管活性物的反应性也增加,阻力主要定位于肝窦,由肝窦至肝静脉流出道的门脉带血流受阻,致门脉压增高伴肝内分流形成。

肝窦阻力增加 肝硬化门脉阻力较正常人高 5 倍以上,90% 源自肝窦,故肝静脉楔压(WHVP)近似门静脉压。众多因素可致肝窦阻力增加,由于肝纤维化和再生结节,肝窦截面积减少 80% 以上,结构破坏起主导作用。但内皮及窦周细胞的改变、炎症、水肿和神经体液因素等部分为可逆性,提示存在可由药物干预的途径。

血管顺应性和变应力改变 血管床受压扭曲、门脉壁纤维化、血管内膜增厚和血栓形成等,可减低门脉血管顺应增加其阻力。血

管变应力和血流速(正性因素)及血粘度(负性影响)有关,变应力减低可诱致神经性和肌源性收缩。内皮素是强力和长效的缩血管素,除可直接引起肝窦收缩外,还可诱致交感神经活性增加。5-羟色胺(5-HT)是缩血管神经递质,肥大细胞和微血管的血小板可释放 5-HT,PHT 的门脉系统对 5-HT 反应敏感性增强。

肝内分流 肝内动脉-门脉支分流及门脉-肝静脉交通支开放,使肝动脉压传递至门静脉,而门静脉血流绕过肝窦调节直接汇入肝静脉,再加上门脉血中的血管紧张素、去甲肾上腺素、血管升压素、5-HT 和组胺等参与促使门脉支或肝小叶后静脉收缩,故血液瘀积于流出道。肝内门脉支、肝动脉支及肝窦都存在 α 、 β 及 5-HT 受体,但反应不同。肝动脉对交感刺激有自调逸脱现象,即初起迅速收缩后出现自动扩张,前者由 α 受体介导,后者由 β 受体兴奋引起,门静脉却无此现象。在肝硬化门脉依赖血流发生异常时,肝动脉对维持肝灌注的依赖性增强,使其通过肝分流增加肝内阻力。

门脉血流量与高动力循环

总的门脉血流量(包括肝和侧枝循环)增加是 PHT 高动力循环状态的组成部分。高动力内脏循环特点为低动脉阻力和血流量增加,与高动力内脏循环同时存在的为高动力体循环,其特点为高心输出状态和低外周阻力。动脉扩张结合血管内容量扩大是高动力状态完全表达所必需的,由于对血管扩张及有效循环血容量不足的连锁代偿反应,PHT 存在的这种高动力循环不仅涉及其严重程度和并发症的发生,还与肝硬化慢性型多系统器官衰竭的发生有关。

动脉扩张 多种血管活性物质共同参与高动力循环的形成。内源性扩血管因子增多、活性增强,以及对内源性缩血管因子反应性降低,引起三级小动脉扩张和收缩障碍,主要作用因子兼具较强的扩血管及降低对缩血管剂反应性的双重作用。小动脉扩张主要为血管受体后缺陷,有容量依赖性机理参与。曾有约 40% 的高动力循环来自胰高糖素作用的说法,但近来更强调内皮细胞依赖性

机理在调节血管张力中的作用。1991 年 Vallance 和 Moncada 提出内皮细胞产生的一氧化氮(NO)在介导高动力循环中起关键作用(图 1-2),此假说已日益受到重视。除内皮细胞外,肝细胞、Kupffer 细胞及 Ito 细胞等均可合成和分泌 NO,PHT 时 NO 活性增高,且与进行性血流量增加及氧张力改变有关。内脏和外周动脉扩张有共同的病生理理,但反应性有差异。PHT 的早期特征为内脏局部血管扩张伴血流量增加,此时血压和血流率正常。随着肝硬化失代偿进展,内脏局部形成的扩血管因子进入外周循环,血流又优先再分布于内脏循环或由外周循环窃流,这种情况可发生血压和外周血流量降低。因此,全身血管阻力下降可能为继发于内脏血管床扩张引起的。

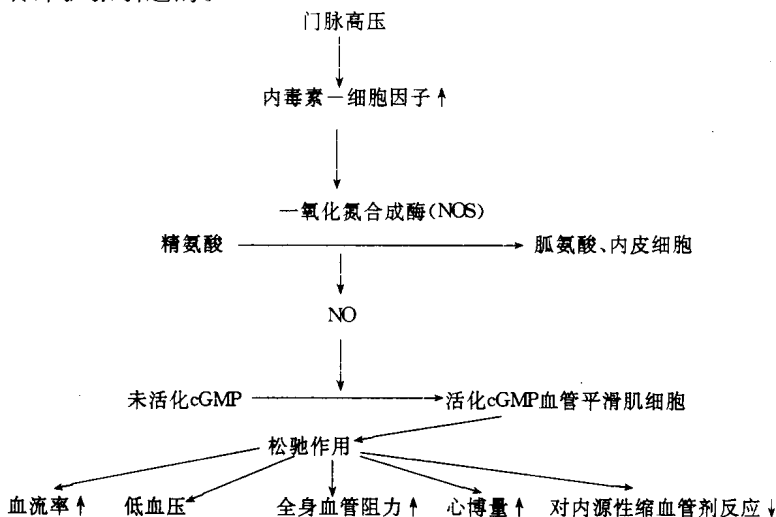


图 1-2 Vallance Moncada 的肝硬化高动力循环假说

血浆容量增加 是对扩张动脉血管床再充盈的反应。血管扩张、肾潴留水钠、毛细血管压减低是 3 个相互关联的引起血浆容量增加的原因。低血压、钠潴留和血浆容量增加先于心输出量增加,也许是由于血浆容量增加引起心指数增加。血管扩张可使有效循环下降,但通过动脉压力感受器反射和低压力心肺容量受体激活交感神经系统、肾素、血管紧张素、醛固酮轴及血管升压素的非渗

透压性分泌,引起水钠潴留和血浆容量增加,而血容量增加进一步促使动-静脉分流、门体侧枝扩张及外周血管阻力降低,参与高动力循环的演变。

EGV 出血的发病机理

EGV 形成的原因

PHT 时,门脉的胃冠状静脉、胃左静脉、胃短静脉与腔静脉系统的膈食管静脉、肋间静脉及奇静脉相吻合,这些门体静脉吻合支开放、扩张和迂曲,形成 EGV。除门脉高压是 EGV 形成的原发起因外,门体静脉通道管壁本身的缺陷(胶原合成障碍),淋巴管增多、扩张和扭曲,食管下端和胃底部静脉系统的解剖特点,硬化剂或手术治疗后发生的栓塞、粘连及局部压力反复所形成的继发性侧支循环等,均可促使潜在吻合支发展为 EGV。

为何曲张静脉多位于食管下端和胃底部并在该处破裂出血,这同食管下端的静脉解剖有关。上皮内静脉相当于内镜下红色斑点;浅表静脉丛位于固有层,可流入胃带和深部内在静脉;贯穿静脉连接较深静脉和外膜静脉丛。典型的大 EV 来自深部内在静脉的主干及与 EV 的交通支。随着门脉压的增高,贯穿静脉瓣关闭不全,奇静脉血反流入已处于高压状态和充血的深部内在静脉,使其接受门脉和奇静脉两系统血流,由此可影响食管下端和胃带静脉曲张。

胃底静脉曲张大部分血供来自胃短静脉并流入食管深部的内在静脉,因此常见于 EV 者。Sarin 根据 GV 在胃内的部位及其与 EV 的关系把 GV 分为四种类别(表 1-1),最近 Tanoue 等的前瞻性研究表明,EVB 在使 EV 消失时可促使 GV 发生。

EGV 破裂出血机理及其诱发因素

传统以胃酸反流侵蚀粘膜(Corrosion)和门脉压骤增(Explosion)两个假说来解释 EGV 发生破裂,后一种假设被普遍承认,且有进一步的资料表明有许多种因素综合作用参与其诱致 EGV 出血。

表 1-1 588 例 PHT 患者胃静脉曲张的四种类别

类 别	部 位	发生率(%)	原发/继发	出血
食管胃静脉曲张				
I 型	食管胃接合处 2.5cm 内轻度曲张	74.6	主要为原发	较少
II 型	食管蔓延至胃底, 结节状	21.0	原发、继发均见	常见
单纯胃静脉曲张				
I 型	胃底贲门下数厘米	1.6	原发	最常见
II 型	胃内任何部位异位曲张	4.2	继发为主	少见

门脉压升高 EV 出血几乎总发生在肝静脉压力梯度 (HVPG) $> 12\text{mmHg}$, 但并非所有超过此阈值的均会发生出血。EV 出血时即时的门脉压显著高于出血后 10 天和 6 个月后的门脉压, 凡 HVPG 可降低到 $< 12\text{mmHg}$ 者, 其早期再出血率明显低于 HVPG $> 12\text{mmHg}$ 者。但与初发出血的 HVPG 基值无关。持续出血或再出血者 HVPG 基值为 16mmHg , 继续增高时再出血的危险性随之增大。

血管壁张力 曲张静脉壁张力(T)是决定 EV 会否出血的主要条件, $T = (P_1 - P_2) \cdot r \cdot w^{-1}$, P_1 为曲张静脉内压, P_2 为食管腔压力, $P_1 - P_2$ 代表门脉血流经食管静脉时施加于食管静脉壁上的透壁压, r 为血管半径, w 为其壁厚度。食管内压力和容量的增加使透壁压增加, T 达弹性限度则血管破裂出血。此外, 曲张静脉周围支撑组织的减少诱使其突入食管腔, 血管扩大且壁变薄也使 T 增高而引起出血。一旦 EV 破裂, 出血的严重度 $= (P_1 - P_2) \cdot ar \cdot bv^{-1}$, ar 为 EV 破裂面积, bv 为血粘度, 故透壁压和破裂面积愈大, 血粘度愈低, 就愈易发生再出血。

门脉压力和曲张静脉的昼夜改变 曲张静脉出血有明显的昼夜节律, 8Am 和 20Pm 为两个高峰。此规律不受年龄、性别、肝病程度或季节变化所改变, 导致这一规律的原因可能涉及抗凝系统活力的昼夜节律及门脉压基值周期变化。曲张静脉压和管壁张力不呈线性关系, 在曲张静脉高压状态下, 即使压力很小的上升就可致管壁张力剧增, 从而引起破裂。

出血后内脏血流增加 近来认为 EV 初始出血后内脏血流增加是继续出血或再出血的重要成因。PHT 动物模型表明, EV 出血时门脉压下降约 30%, 但当血容量恢复后, 门脉压较基值高约 20%, 这一“超越”现象与血容量减少期释放血管活性因子介导门脉侧支阻力增加有关。人体 EVB 后, 除过量输液的影响外, 当病人复苏并且初始低压期结束时, 消化道中的血液可引起反射性内脏充血并继发升高门脉压(图 1-3)。血液含大量蛋白质, 已知蛋白餐可使肝硬化 PHT 患者内脏血流和门脉压增高, 这可能与肠道神经和胃肠肽释放作用有关。图 1-3 所列的因素有可能构成出血后再出血的恶性循环。

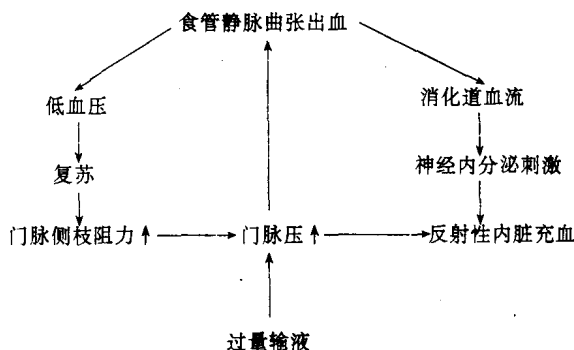


图 1-3 PHT 患者静脉曲张出血后内脏循环的变化

粘膜损害及其他诱发因素 曾认为食管炎易引起 EVB, 但前瞻研究发现, 仅在兼具红色征的重度食管炎易致出血, 而食管 pH、胃酸反流及普通食管炎均同出血的发生无明显关系。GV 通常在浆膜下, 不像 EV 大多为粘膜下, 由于曲张静脉壁有支撑组织, 故相对较少发生出血, 其出血常见于肝外门脉阻塞或 EV 反复再出血者。有红色征的大 EV 若同时存在 GV, 易发生出血和再出血。有些作者未能发现门脉高压性胃病(PHG)同 EV、食管改变及 GV 之间有明显关连, 但表现为急性上消化道出血的重型 PHG 可见同时伴有 EGV 出血。大 EV 加凝血酶原时间 < 30% 预示即将可能发生出血, 而迁延性腹水、脑病、低蛋白血症、肝癌、酗酒、年龄超过

60 岁、肾功能损害及感染等,均为再出血的危险诱发因素。

治 疗 对 策

基本策略

为达提高生存质量,改善预后之目的,应分别对急性 EGV 出血、预防初次和复发性 EGV 出血,采取相应的有效治疗手段,表 1-2 为 Grace 总结近年来临床验证较普遍接受的有关治疗方案。

表 1-2 肝硬化 PHT 并发 EGV 出血的治疗

	标准治疗	还在研究	不 推 荐
急性出血			
EV	硬化剂治疗 气囊压迫 血管加压素±硝酸甘油	曲张静脉结扎 生长抑素 特利加压素 胃复安	急诊分流术
GV	血管加压素±硝酸甘油	生长抑素 特利加压素	硬化剂治疗 气囊压迫
内科治	门体分流 肝移植		
疗失败	食管主横断术	TIPS	肠系膜-腔分流术
预防初	非选择性 β 阻滞剂	联合用药 长效扩血管剂	硬化剂治疗
次出血		选择性分流术	预防性门体分流术
预防复	硬化剂治疗 非选择性	TIPS 曲张静脉结扎	
发出血	β 阻滞剂 选择性或非 选择性分流术 肝移植	硬化剂治疗联合 β 阻滞剂 联合用药 长效扩血管剂	

急性出血 有两个主要治疗方针,首先是明确诊断、复苏和止血,后者可采用药物、硬化剂治疗、内镜下结扎曲张静脉、气囊压迫、血管断流术或食管主横断术等,使破裂血管凝固或血管闭塞;其次,通过药物或手术,降低门脉压,稳定血液动力学改变。

预防初次出血 根据 HVPg 测定,多普勒超声的血液动力学检查及临床的有关参数,估计出血的危险性,决定是否需长期用药或进行选择性分流术预防初次出血。对 HVPg >12 mmHg、Child-Pugh B 级或 C 级、内镜显示直径 ≥ 5 mm 的大 EV 伴红色征、串珠或扭曲状、Ⅲ-Ⅳ级 EV 及重度食管炎等高危出血表现者,预防应用非选择性 β 受体阻滞剂心得安、长效扩血管剂硝基异山梨醇、或

两者联用,可能降低 EGV 初次出血的发生率,但不主张预防性硬化剂治疗或预防性门体分流术。对低危出血者尽可能每隔一年复查一次胃镜。戒酒具有积极意义,不仅可改善肝损害,且 EV 减轻,樱桃色红点消失,初次 EGV 出血发生率明显减少。

预防再出血 治疗策略包括积极改善肝功能、有效降低门脉压、预防继发性内脏充血、结扎或闭塞高张力薄壁大 EV、控制水钠潴留和大腹水、治疗合并症、去除出血诱发因素。药物和内镜治疗为预防再出血的主要手段,在经药物和内镜治疗后仍反复出血者,采用经颈静脉肝内门体分流(TIPS)降低门脉压和减少曲张静脉灌注,有助于较长期控制 EV 出血,此法也适宜于有指征做肝移植的终末期肝病伴 EV 者。反复 EGV 出血内科治疗无效者,依肝功能代偿状况、血液动力学检测参数、肝硬化其他并发症的存在等具体情况,在适当时机行分流或断流术。

门脉高压的药物治疗

药物对门脉循环的调控途径 理论上说,药物可通过下列途径控制门脉压及血流量:(1)降低心输出量;(2)使内脏血管收缩,减少其流入量;(3)扩张门静脉;(4)减少肝内血管阻力。由于心输出量与全身阻力、门脉阻力与门脉血流之间的相互作用难于评价,且肝动脉与门脉血流之间存在着反比关系,故当前药物治疗主要通过减少肝窦阻力、增加门脉及其侧支的顺应性、减少门脉流量来抗门脉高压。单纯减少门脉流量可能使门脉血管截面积缩小,反而诱致血管阻力增加。

药物分类及其作用方式 根据 PHT 发病机理及其血液动力学改变的特点,临床上已用缩血管剂、扩血管剂、利尿剂、增加下食管括约肌张力等药物,以达降低门脉压,防治 EGV 出血之目的。表 1-3 为 Lebrec 对能否降低门脉压的药物归类。

抗门脉高压药能使 HVP 比原有基值下降 $>10\%$ 者称有反应性,下降 $\geq 20\%$ 者才算有效。有些药降低 HVP 是以 WHVP 下降来表达的,不影响游离肝静脉压(FHVP);但有些药使 FHVP 增高参与引起 HVP 下降。表 1-4 为 Groszmann 等总结各类降门脉