

门静脉高压性胃病的诊断及发病机制研究

陈世耀, 林秋燕, 黄晓铨

(复旦大学附属中山医院消化科, 上海 200032)

关键词: 门静脉高压性胃病; 诊断; 机制

中图分类号: R575.2+9 文献标识码: A 文章编号: 1671-2870(2016)05-0451-04

DOI: 10.16150/j.1671-2870.2016.05.003

门静脉高压性上消化道出血最常见的原因是食管胃静脉曲张和门静脉高压性胃病 (portal hypertensive gastropathy, PHG) 出血。然而, 临床 PHG 较少被重视, 诊断率较低。PHG 患者可能出现恶心、呕吐等不适症状, 可并发门静脉(门脉)高压性胃息肉, 亦可发生上消化道出血, 慢性失血又可导致缺铁性贫血。本文通过 GoPubMed 网站, 以“portal and gastropathy; or portal and hypertensive; or congestive and gastropathy; or congestive and gastroenteropathy”为检索词, 搜索近年报道的文献并评估, 阐述 PHG 诊断思维及发病机制的研究进展。

PHG 研究现状

通过 GoPubMed 网站 (www.GoPubMed.com, 2016.9.17) 的统计功能, 全球共有 3 428 篇 PHG 的相关文献, 其年分布情况和研究国家见图 1、2。

国家及地区	出版物篇数(篇)
美国	243
日本	127
中国	70
西班牙	52
英国	51
意大利	50
中国台湾	45
印度	39
德国	38
法国	37
加拿大	37
土耳其	26
韩国	18
巴西	18
荷兰	16
澳大利亚	15
瑞士	13
丹麦	11
墨西哥	9
比利时	9

图 2 全球按国家 PHG 研究论文数量(前 20 位)

PHG 发病机制研究

PHG 是由于门脉压力过高导致的胃黏膜病变,

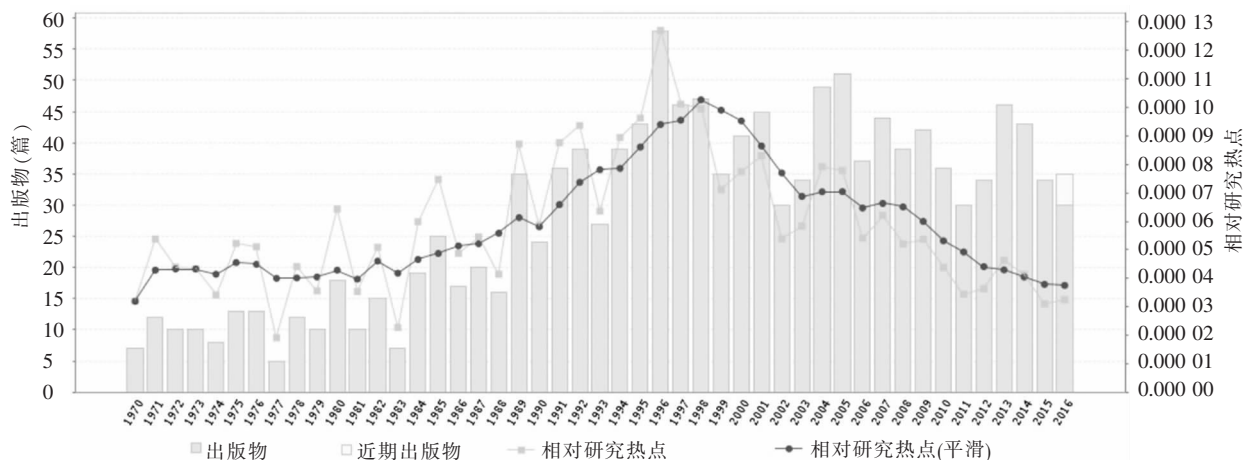


图 1 全球按年

份 PHG 研究论文数量分布趋势

多见于肝硬化患者,但并非所有的门脉高压患者都会并发 PHG。门脉高压是形成 PHG 的首要条件,但不是唯一条件,其同时又受到多种因素影响,与肝病严重性、食管胃静脉曲张、小网膜厚度及脾肾分流等均相关。门脉高压引起的血流动力学改变可导致胃黏膜血流改变,使细胞因子、生长因子、激素等活化。目前认为血流动力改变及其分子机制参与并导致了 PHG 形成。

PHG 患者的心脏指数、心输出量高于无 PHG 患者,且系统性血管阻力和肺血管阻力较低。PHG 患者的胃黏膜血流量减少,但总的胃血流量增加。既往有研究者提出,参与 PHG 形成的分子机制有自由基、抗氧化剂、黏蛋白、血管生成、肿瘤坏死因子 α 、一氧化氮、胰高血糖素、前列腺素、环前列腺素、生长激素等,多种细胞因子共同参与并影响了 PHG 的发生。近 5 年的基础研究发现,线粒体超氧化物歧化酶 2(superoxide dismutase 2, SOD2)、雌激素、黏膜细胞凋亡与 PHG 形成亦相关。

一、SOD2

SOD2 减少可导致 PHG 形成。Jones 等^[1]通过 SOD2 基因敲除导致小鼠胃壁细胞 SOD2 表达减少,而 SOD2 减少又使胃黏膜易受各种因素损害,导致线粒体功能障碍、细胞能量代谢紊乱,损害了胃壁细胞,加重氧化应激,促使 PHG 形成和加重。

二、雌激素

Morgan-Martins 等^[2]研究发现,雌激素能减轻 PHG 胃黏膜病变程度,可利用去除卵巢的方式降低雌性大鼠体内的雌激素量,从而研究雌激素对 PHG 的影响。通过结扎部分肝静脉建立门脉高压动物模型,对比去势组大鼠与无去势组大鼠 PHG 的严重程度。结果显示,无去势组大鼠 PHG 黏膜组织病变较去势组轻微,无去势组大鼠的抗氧化剂(超氧化物歧化酶、过氧化氢酶)水平明显高,减轻了其 PHG 胃黏膜病变。

三、胃黏膜细胞凋亡

中山大学附属三院的一项最新研究认为,胃黏膜细胞的凋亡是 PHG 发生过程中的另一机制^[3]。采用免疫组织化学法和蛋白印迹法检测发现,PHG 患者胃黏膜的 p53 上调的凋亡调控因子(p53-upregulated modulator of apoptosis, PUMA)表达明显高于正常人。PUMA 是仅含 BH-3 结构域的 BCL-2 蛋白家族,是 p53 调控凋亡最主要的调控因子之一。门静脉结扎小鼠是通过结扎部分门静脉形成的门脉高压小鼠模型。通过基因敲除部分门静脉结扎小鼠模

型的基因,抑制上皮细胞黏膜凋亡后,可减弱 PHG,证明 PHG 病变与 PUMA 表达相关。PUMA 引起的黏膜凋亡是通过线粒体途径来实现的,其通过改变 Bax 和 Bak,促进细胞色素 C 的释放及 caspase-9 和 caspase-3 的激活,从而导致 PHG 黏膜上皮细胞凋亡。研究结果进一步提示,门脉高压引发了胃黏膜内质网的应激, PUMA 表达上调,通过线粒体凋亡途径导致黏膜上皮细胞凋亡,加重 PHG。该研究为门脉高压性胃肠病的治疗提供了可借鉴的新策略。Tan 等^[4]同样认为,凋亡通路参与了 PHG 的形成,其同时采用患者和小鼠模型作为研究对象,发现 β -arr1 通过抑制 TNF- α /P65 信号通路,调控内质网应激/ PUMA 通路,从而抑制黏膜上皮细胞凋亡,抑制 PHG 形成,故认为 β -arr1 可能作为 PHG 的治疗新靶点。

三、幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, HP)感染

既往报道 HP 感染与 PHG 形成无明显相关,但一项来自印度的回顾性队列研究则认为 PHG 与 HP 感染相关,该研究对比了 70 例有 PHG 的肝硬化患者与 70 例无 PHG 的肝硬化患者,发现 PHG 组患者的 HP 检出率(血清抗体检测)显著高于无 PHG 组(44.3% 比 27.1%, $P=0.034$, $OR=2.134$, 95% 可信区间为 1.052~4.327)^[5]。

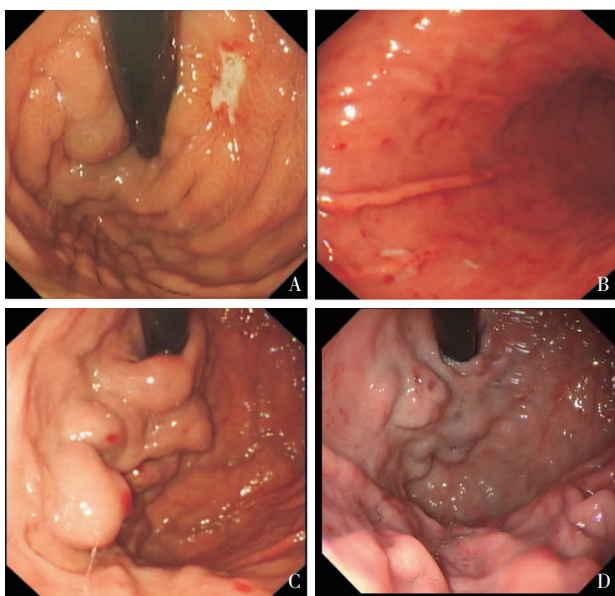
根据发现机制可寻找新的 PHG 治疗途径,如 Marques 等^[6-7]多次报道谷氨酰胺是抗氧化剂,并提出谷氨酰胺能减弱氧化应激诱导的胃黏膜损伤,调控 PI3K-Akt-eNOS 途径,使一氧化氮减少,减少门脉压力。

PHG 诊断方法的新观点

一、内镜诊断

内镜是目前大多数学者公认的诊断 PHG 的金标准,也是 PHG 分类依据的金标准。至今使用较广泛的是 McCormack、英国国家卫生与临床优化研究所(National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE)和 Baveno 这 3 种诊断依据。虽说内镜检查已是公认的诊断标准,但不同报道显示的 PHG 检出率差异仍较大(4%~80%间)。由于内镜诊断依据的是操作者视觉的主观判断,受其主观影响,故导致 PHG 检出率的差异较大。de Macedo 等^[8]采用前瞻性连续性研究,对比诊断有门脉高压的患者与无门脉高压患者的 PHG 检出率,通过 5 位经验丰富的内镜医师分别各自诊断评估内镜图像,从而对

比不同内镜医师诊断 PHG 的可靠性及最适合的 PHG 诊断标准。不管是哪种诊断标准,大都依据有无马赛克图形、红点病灶、樱桃红斑点及黑褐色斑点等征象诊断 PHG。该篇研究通过对比 3 种评价标准,对比马赛克图形、红点病灶、樱桃红斑点及黑褐色斑点等征象诊断 PHG 的灵敏度、特异度、可靠性,结果认为,马赛克图形诊断 PHG 最可靠(灵敏度、特异度分别为 100%、92.21%)。内镜诊断 PHG 特征见图 3。



A:胃底贲门下小弯侧,静脉曲张、胃溃疡,溃疡周围对侧胃体小弯胃黏膜呈马赛克改变;B:胃体,PHG 特征,黏膜广泛多发红点病灶;C:胃底,胃底静脉曲张团,PHG 特征,樱桃红斑点位于静脉曲张团表面及胃大弯近胃底黏膜;D:胃底贲门部,胃底静脉曲张可见,其表面及周围黏膜广泛红斑及樱桃红点

图 3 内镜诊断 PHG 特征

二、组织学诊断

病理组织活检并不是必要的,但当临床出现怀疑时可进一步完善病理检查,光镜下胃黏膜的马赛克图形和蛇皮样改变并不是 PHG 的特异性表现,嗜酸性胃炎也可表现为蛇皮样改变。PHG 病理检查可见胃血管(包括小动脉、毛细血管、黏膜下静脉和浆膜下静脉)扩张。PHG 主要是在胃底和胃体多见,较少发生在胃窦,需注意与胃窦血管扩张症(gastric antral vascular ectasia, GAVE)区别。内镜下两者的表现有时较难区分,但 PHG 有门脉高压病因存在,而 GAVE 则大多没有,两者治疗方法也不同, GAVE 主要是采用激素和内镜治疗,而 PHG 则主要是降低门脉压力。

三、胶囊内镜

Aoyama 等^[9]以上消化道内镜检查为金标准,利

用胶囊内镜检查,根据有马赛克或蛇皮样图形诊断 PHG,不论有无红色斑点,胶囊内镜检出 PHG 病变的灵敏度为 69%,特异度为 99%,阳性预测值为 96%,阴性预测值为 88%。胶囊内镜诊断 PHG 的灵敏度在轻度与重度患者间没有差异,但胃体部(100%)明显高于胃底(48%)。目前由于胃镜的普及,胶囊内镜较多应用于小肠病变的检查,通过可控胶囊内镜诊断 PHG 尚未见报道。

四、多层螺旋 CT 方法

Kim 等^[10]对 92 例肝硬化患者,以内镜为标准诊断 PHG,发现在肝动脉显像时 PHG 患者的胃体或胃底部分黏膜出现灌注衰减,而在门静脉期灌注恢复正常,利用这种方法可诊断 PHG,其灵敏度为 75%,特异度为 88.6%,阳性预测值为 90%,阴性预测值为 72.1%。目前,采用 CT 检查诊断 PHG 尚未被广泛应用,其价值有待进一步证实。

五、超声造影

日本千叶市大学医院以 PHG 主要存在胃体和胃底为理论基础,采用超声造影方法协助诊断 PHG^[11],其纳入了肝硬化伴食管静脉曲张患者,并排除 CHILD C 级和肝癌患者,最终样本量为 56 例患者和 14 名对照者。该研究采用前瞻性分析(2011 年 2 月到 2015 年 8 月),获得患者知情同意,操作者单盲。患者仰卧位平静呼吸,通过左侧肋间间隙超声扫描,经脾脏找到胃壁厚度最深位置,调整至胃壁可视化最清楚的位置,后经外周静脉注入超声对比剂 1 min 后采集图像。以内镜检查作为 PHG 诊断标准,肝硬化伴 PHG 患者的造影图像强度比率(intensity ratio, IR)与正常对照组及肝硬化无 PHG 患者组间有显著差异,轻度 PHG 与重度 PHG 间的 IR 也存在显著差异。IR 的受试者工作特征曲线下面积为 0.8199 (95%可信区间为 0.7216~0.9011), PHG 最合适的曲线截点为 0.94,灵敏度为 65.9%,特异度为 72.6%,阳性预测值为 62.2%,阴性预测值为 73.1%,精确度为 70.4%。该方法简单性、无创性、耐受性方面具有明显优势。但该研究样本量较小,且体质量指数对 IR 测量存在影响,需进一步完善临床试验设计,采用大样本前瞻性临床试验以证实。

六、多变量分析模型

Min 等^[12]提出利用血小板数量、白蛋白、三维脾脏体积预测静脉曲张和 PHG 可能性,该方法采用回顾性分析,脾脏体积通过 CT 检测。有研究提出,根据瞬时弹性成像结合血小板计数,有助于排除食管静脉曲张和门脉高压性胃病的存在,从而避免不

必要的内镜检查^[13]。但该研究是基于合并人类获得性免疫缺陷病毒的肝硬化患者,采用回顾性分析,样本量局限且缺乏代表性。

为明确 PHG 的诊断,除了采用消化内镜、病理活检、胶囊内镜、超声造影等检查方法,还需结合患者的病史和临床表现,判断其是否存在门脉高压诱因,以作出正确诊断。目前对于 PHG 诊治尚存较多争论,需进一步探索,制定出合理的临床实用的 PHG 诊治标准。同样,与 PHG 类似的,还有门脉高压性肠病、门脉高压性息肉,近年也被大家所关注。

[参考文献]

- [1] Jones MK, Zhu E, Sarino EV, et al. Loss of parietal cell superoxide dismutase leads to gastric oxidative stress and increased injury susceptibility in mice[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2011, 301(3): G537-G546.
- [2] Morgan-Martins MI, Jacques SI, Hartmann RM, et al. Protection of estrogen in portal hypertension gastropathy: an experimental model[J]. Arq Gastroenterol, 2011, 48(3): 211-216.
- [3] Tan S, Wei X, Song M, et al. PUMA mediates ER stress-induced apoptosis in portal hypertensive gastropathy[J]. Cell Death Dis, 2014, 5: e1128.
- [4] Tan S, Li L, Chen T, et al. β -Arrestin-1 protects against endoplasmic reticulum stress/p53-upregulated modulator of apoptosis-mediated apoptosis *via* repressing p-p65/inducible nitric oxide synthase in portal hypertensive gastropathy[J]. Free Radic Biol Med, 2015, 87: 69-83.
- [5] Sathar SA, Kunnathuparambil SG, Sreesh S, et al. *Helicobacter pylori* infection in patients with liver cirrhosis: prevalence and association with portal hypertensive gastropathy[J]. Ann Gastroenterol, 2014, 27(1): 48-52.
- [6] Marques C, Licks F, Zattoni I, et al. Antioxidant properties of glutamine and its role in VEGF-Akt pathways in portal hypertension gastropathy[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(28): 4464-4474.
- [7] Marques C, Mauriz JL, Simonetto D, et al. Glutamine prevents gastric oxidative stress in an animal model of portal hypertension gastropathy[J]. Ann Hepatol, 2011, 10(4): 531-539.
- [8] de Macedo GF, Ferreira FG, Ribeiro MA, et al. Reliability in endoscopic diagnosis of portal hypertensive gastropathy[J]. World J Gastrointest Endosc, 2013, 5(7): 323-331.
- [9] Aoyama T, Oka S, Aikata H, et al. Is small-bowel capsule endoscopy effective for diagnosis of esophagogastric lesions related to portal hypertension? [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2014, 29(3): 511-516.
- [10] Kim TU, Kim S, Woo SK, et al. Dynamic CT of portal hypertensive gastropathy: significance of transient gastric perfusion defect sign[J]. Clin Radiol, 2008, 63(7): 783-790.
- [11] Kiyono S, Maruyama H, Kobayashi K, et al. Non-Invasive Diagnosis of Portal Hypertensive Gastropathy: Quantitative Analysis of Microbubble-Induced Stomach Wall Enhancement[J]. Ultrasound Med Biol, 2016, 42(8): 1792-1799.
- [12] Min YW, Bae SY, Gwak GY, et al. A clinical predictor of varices and portal hypertensive gastropathy in patients with chronic liver disease[J]. Clin Mol Hepatol, 2012, 18(2): 178-184.
- [13] Montes Ramirez ML, Pascual-Pareja JF, Sánchez-Conde M, et al. Transient elastography to rule out esophageal varices and portal hypertensive gastropathy in HIV-infected individuals with liver cirrhosis[J]. AIDS, 2012, 26(14): 1807-1812.

(收稿日期: 2016-09-18)

(本文编辑: 褚敬申)