

掌握发病新机制,有效防治肝硬化门静脉高压出血

李 海

上海交通大学医学院附属仁济医院消化内科 上海市消化疾病研究所(200001)

摘要 肝硬化失代偿期门静脉高压伴食管胃底静脉曲张破裂出血患者的死亡率在近 30 余年间明显下降,主要得益于上世纪 80 年代提出的“前向血流”学说和内脏血管张力理论对进展期肝硬化门静脉高压形成机制的阐述,并为临床治疗带来了生长抑素及其衍生物、特利加压素和非选择性 β 受体阻滞剂三类药物。上述药物与内镜下曲张静脉套扎、硬化剂和组织黏合剂注射等方法一起,为大幅降低肝硬化门静脉高压出血的死亡率作出了里程碑式的贡献。近 15 年来,在细胞分子水平对门静脉高压患者内脏血流增加、肝窦内皮细胞结构和功能改变以及血管再生机制的深入了解,为今后更有效地治疗肝硬化门静脉高压提供了许多针对发病机制关键靶点的新型候选药物。可以预见在不远的将来,会有更多疗效良好的新型药物在肝硬化门静脉高压的预防和治疗中发挥作用。

关键词 肝硬化; 门静脉高压; 出血; 内脏; 血流动力学

Prevention and Treatment of Portal Hypertension Complicated with Hemorrhage in Patients with Liver Cirrhosis through New Knowledge on its Pathogenesis Li Hai. *Division of Gastroenterology and Hepatology, Ren Ji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University; Shanghai Institute of Digestive Disease, Shanghai (200001)*

Abstract The mortality rate of portal hypertension complicated with variceal bleeding in decompensated liver cirrhosis patients decreased dramatically in recent three decades, mainly benefited from the “forward blood flow” hypothesis proposed in the 1980s and splanchnic vascular tone theory to explain the mechanism of portal hypertension in advanced liver cirrhosis, thereby introducing clinically three types of drugs, namely, somatostatin and its derivatives, terlipressin, and nonselective beta blockers. The abovementioned drugs together with endoscopic variceal ligation, sclerotherapy and histoacryl injection have made a milestone contribution to the dramatic decreasing of mortality rate in liver cirrhosis patients with portal hypertension and bleeding. Recent advances in knowledge on the molecular mechanisms of increase of hepatic portal blood inflow, hepatic sinusoidal endothelium dysfunction and neovascularization form the basis of current emerging therapies for portal hypertension. We can expect that most likely this will result in more effective treatment and prevention for portal hypertension in liver cirrhosis patients.

Key words Liver Cirrhosis; Portal Hypertension; Hemorrhage; Viscera; Hemodynamics

门静脉高压食管胃底静脉曲张破裂出血作为肝硬化失代偿期最常见的并发症,其预后在近 30 余年间得到了显著改善,这主要得益于对门静脉高压发病机制的两次突破性阐述。第一次为上世纪 80 年代“前向血流”学说的建立,使生长抑素及其衍生物、特利加压素和非选择性 β 受体阻滞剂在临床上得到广泛应用。第二次为近 15 年来在细胞分子水平阐明了血管活性物质调控内脏血液循环、促进血管再生的机制以及使门静脉高压产生、加重的机制,促使多种新药进入临床研究,这对今后更有效地早期预防和治疗门静脉高压起重要推动作用。

本文将对上述两次门静脉高压发病机制的突破性进展进行阐述,并对理论突破如何促进新药的研发和应用进行归纳。

一、“前向血流”学说

20 世纪 80 年代以前使用“逆向血流”学说来阐述肝硬化门静脉高压的形成机制,即硬化肝脏内的假小叶以及血管紊乱重构共同促使门静脉阻力增加,导致门静脉血流减少、内脏血流瘀滞和低灌注,最终形成门静脉高压。外科门腔静脉分流术即是基于上述理论发展而来的治疗方法,通过门静脉与下腔静脉的互通以降低门静脉阻力。

1980 ~ 1985 年期间,随着新的临床评价方法、稳定可重复的动物实验模型以及细胞分子和系统

生物学协同研究的广泛开展,研究者发现“逆向血流”学说在阐述门静脉高压的整体发病机制中存在明显局限。这一时期的研究表明,门静脉高压分为早期阶段(门体静脉间通路尚未开放)和进展期阶段(门体静脉间交通血管开放)^[1]。“逆向血流”学说所阐述的门静脉血流减少和内脏循环低灌注仅发生于早期阶段,适用于仅病理上形成假小叶的早期肝硬化代偿期患者。而临床上需要进行药物预防或治疗的肝硬化失代偿期以及内镜下观察到食管胃底静脉曲张的代偿期患者均属于进展期门静脉高压,其特征为门体循环间交通血管开放,内脏血管床内新生血管形成,两者共同导致内脏血流高动力循环。上述机制被称为“前向血流”学说。具体而言,来源于早期门体静脉间通路尚未开放时的低血流循环(“逆向血流”学说)使内脏血管床处于持续缺氧状态,最终促使交通血管开放并导致内脏血管舒张;同时,低氧诱发血管床逐渐形成新生血管。舒张的内脏血管床和大量新生血管共同促使门体血管处于高动力循环状态。

由此可见,肝脏假小叶和血管重构的病理改变仅是门静脉高压形成的起始因素,是早期门静脉压力升高的病理生理基础,但对处于进展期、临床上需要药物干预的门静脉高压患者,内脏血管床交通血管和新生血管开放导致广泛血管舒张以及内脏高动力循环状态才是疾病主要的病理生理特征。

此外,研究还表明,肝硬化不仅是假小叶导致肝组织和血管构造的改变,在门静脉高压形成过程中,血管张力(阻力)也逐渐增加^[2]。其形成机制在于血管舒张活性物质减少与收缩活性物质增加之间的失衡。血管张力增加的权重占新增门静脉压力的30%左右。

二、基于“前向血流”学说的内脏血管收缩药和降低血管张力药物明显降低门静脉高压的发生率和死亡率

基于上述进展期肝硬化门静脉高压机制的阐明,内脏血管收缩药(包括生长抑素和血管加压素两大类)和降低血管张力药物(非选择性 β 受体阻滞剂)被研发并广泛应用于临床治疗和预防门静脉高压出血,使出血死亡率大幅降低。

人工合成的生长抑素与产生于下丘脑、胃肠道的生长抑素在化学结构和作用方面完全相同,注射入血后可明显减少内脏器官的血流量,有效减少曲

张静脉血流而又不引起体循环动脉血压的显著变化。此外,生长抑素可抑制胃泌素、胃酸和胃蛋白酶分泌,协同治疗门静脉高压导致的消化道出血。特利加压素注射入血后,分子中的甘氨酸基被酶催化水解而产生持续低水平的活性成分赖氨酸-加压素,后者与血管平滑肌细胞V1受体特异性结合,首先使内脏血管和肝动脉出现明显收缩,改变内脏血管高血流动力状态,降低门静脉压力,使曲张静脉血流量减少,达到控制出血的目的。其次,V1受体活化促进肾动脉压力升高,使肾脏血流灌注明显增加,从而增加尿量,改善肾功能。最后,特利加压素还可抑制肾素,增加水钠排出,减少腹水形成。

非选择性 β 受体阻滞剂是一类较为理想的缓解血管张力的药物。普萘洛尔、纳多洛尔为非选择性 β_1 和 β_2 受体阻滞剂,卡维地洛则作用于 β 和 α_1 受体,这些药物均具有缓解内脏血管张力的作用,目前已广泛应用于预防肝硬化进展期患者的门静脉高压出血。

近年来,内镜下曲张静脉套扎、硬化剂和组织黏合剂注射治疗的广泛开展与上述药物一起,使肝硬化门静脉高压患者的死亡率明显降低。据文献报道,目前肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血经治疗后一年死亡率已与出现另一并发症——腹水的肝硬化失代偿期患者无明显差异^[3]。

三、细胞分子水平肝硬化门静脉高压发病机制的阐明为其药物预防和治疗带来更多有效选择

随着细胞生物和分子生物学从上世纪末开始在疾病研究中的全面开展,肝硬化门静脉高压的研究进入了一个新的层面。近15年来在细胞和分子生物水平对门静脉高压的发生、发展以及加重机制有了更深入的了解,进而促使更多新药被研发。

对于早期肝硬化门静脉高压的形成,肝纤维化是影响肝脏组织和血管重构的重要因素,肝星状细胞(HSC)活化并分泌大量胶原基质在肝纤维化的形成中起关键作用。目前认为抑制肝硬化发生的病因是阻断甚至逆转肝纤维化发生的首要方法,包括以核苷类似物抑制HBV复制,以蛋白酶抑制剂直接根除HCV,而戒酒可阻断酒精性肝硬化的发展。此外,研究发现他汀类药物可通过加速HSC凋亡而缓解肝纤维化,间接降低门静脉压力^[4]。

在促进门静脉高压发展的过程中,肝窦内皮细胞结构和功能的改变是其中重要的发病因素,包括

肝窦内皮细胞毛细血管化和功能障碍两个方面。肝窦内皮细胞毛细血管化是指在血管内皮生长因子(VEGF)等的调控下,内皮细胞窗孔直径变小、数量减少,细胞间隙变窄、消失和基质蛋白沉淀,最终导致肝窦到中心静脉的开口消失,造成门静脉压力升高。肝窦内皮细胞功能障碍则导致其释放血管舒张物质减少,血管收缩物质增加。针对 VEGF 是导致肝窦内皮细胞毛细血管化的重要因素,目前正在研究 VEGF 抑制剂血管抑制素-1 抑制血管再生以降低门静脉压力的作用。对于肝窦内皮细胞功能损伤的修复,目前正在开展一氧化氮(NO)转换酶抑制剂收缩血管内皮细胞以减少高血流量以及具抗氧化作用的他汀类药物防止内皮进一步损伤的临床研究。

在门静脉高压进展期的发展过程中,各种血管舒张因子导致的广泛血管舒张状态也是高动力性循环的一个关键因素,其中以 NO 作用最为明显。NO 不仅可造成血管舒张,还可通过促进血管生成增加内脏循环血流。因此 NO 转换酶抑制剂是治疗门静脉高压的一类重要候选药物,不仅可减少内脏高循环血流量,还能修复受损的肝窦内皮细胞。

近年研究发现,肝硬化门静脉高压患者的肝窦血管有微血栓形成,其形成机制是基于肝脏的促凝、抗凝因子合成能力同时减弱,使患者的出凝血系统处于一种非常脆弱、易被外在损伤因素打破的脆性平衡,并倾向于高凝状态^[5]。上述关于肝硬化门静脉高压患者出凝血系统障碍的新认识代替了以往认为肝脏合成凝血酶原等抗凝因子的能力下降,使肝硬化失代偿期患者存在明显出血倾向的错误认识,从而为非活动性出血期肝硬化门静脉高压患者使用抗凝药物防治肝内血管微血栓的临床研究提供了理论依据。

肠道菌群失调在肝硬化门静脉高压发展中起重要作用。肝硬化患者肠道内胆盐缺乏、肠道血管内淤血、缺氧,导致致病菌旺盛繁殖,内毒素在肠道内积聚,后者通过受损肠道屏障进入门静脉血流系统。内毒素作为 Toll 样受体 4(TLR4)配体,将激活肝内各种细胞的炎症通路造成肝损伤,并可激活 HSC,促进肝纤维化,最终加重门静脉高压。因此,肠道不吸收的抗菌药物以及益生菌均为长期降低门静脉高压、预防出血的理想候选药物。同样,TLR 拮抗剂也开始用于延缓门静脉高压早期进展的临

床研究。

综上所述,过去我们对肝硬化门静脉高压发病机制的认识有许多不足之处,通过近 30 余年来两次研究上的突破,对其病理生理机制有了全新的了解,同时也开启了药物治疗的新篇章。“前向血流”学说和内脏血管张力理论的建立为门静脉高压的临床治疗带来了生长抑素及其衍生物、特利加压素和非选择性 β 受体阻滞剂三类药物,与内镜治疗手段一起,为大幅降低肝硬化门静脉高压出血的死亡率作出了里程碑式的贡献。在细胞分子水平对门静脉高压患者内脏血流增加、肝窦内皮细胞结构和功能改变以及血管再生机制的深入了解,为今后更有效地治疗肝硬化门静脉高压提供了许多针对发病机制关键靶点的新型候选药物,如阻断 VEGF 诱导肝窦毛细血管化的血管抑制素-1、抑制内脏高血流动力学的 NO 转换酶抑制剂、保护肝窦内皮细胞、促进 HSC 凋亡的他汀类药物、针对内毒素血症、减少加重门静脉高压危险因素的 TLR 拮抗剂、益生菌、肠道不吸收的抗菌药物以及缓解肝内高凝状态导致肝窦微血栓的抗凝类药物等。可以预见在不远的将来,会有更多疗效良好的新型药物在肝硬化门静脉高压的预防和治疗中发挥作用。

参考文献

- 1 Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362 (9): 823-832.
- 2 Bosch J, Groszmann RJ, Shah VH. Evolution in the understanding of the pathophysiological basis of portal hypertension: How changes in paradigm are leading to successful new treatments[J]. *J Hepatol*, 2015, 62 (1 Suppl): S121-S130.
- 3 Garcia-Tsao G, Bosch J. Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis: A New View of an Old Problem[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13 (12): 2109-2117.
- 4 Ding BS, Nolan DJ, Butler JM, et al. Inductive angiocrine signals from sinusoidal endothelium are required for liver regeneration[J]. *Nature*, 2010, 468 (7321): 310-315.
- 5 Northup PG, Intagliata NM. Anticoagulation in cirrhosis patients: what don't we know? [J]. *Liver Int*, 2011, 31 (1): 4-6.

(2015-11-20 收稿)