

· 综述 ·

超声内镜引导治疗门静脉高压相关性静脉曲张治疗的研究进展

万义鹏 汪安江 朱莹

门静脉高压是指各种病因引起肝静脉压力梯度(HVPG)大于5 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。临床显著门静脉高压是指HVPG大于10 mmHg^[1-2]。门静脉高压最常见病因是肝硬化。食管静脉曲张(EV)是门静脉高压最常见的并发症,其次是胃静脉曲张(GV),大约占20%^[3],异位静脉曲张(EcV)较少见,大约占1%~5%^[4]。根据目前的指南和专家共识^[1,5],推荐普通内镜下套扎治疗、内镜下组织胶注射治疗分别作为EV、GV的一线治疗。目前尚无指南和共识对EcV治疗有统一的推荐意见。普通内镜下注射组织胶、硬化剂和套扎治疗门静脉高压相关性静脉曲张有显著再出血和胶体异位栓塞等缺点^[6]。近10余年来,随着内镜超声检查(EUS)技术的迅猛发展,EUS已经开始运用于门静脉高压相关性静脉曲张的诊断与治疗,且扮演着越来越重要角色^[7]。目前EUS治疗门静脉高压相关性静脉曲张的技术可分为4种:EUS引导硬化剂注射治疗、EUS引导组织胶注射治疗、EUS引导弹簧圈注射治疗和EUS引导组织胶联合弹簧圈注射治疗。本综述重点论述后3种治疗方法在门静脉高压相关性静脉曲张的治疗研究进展。

一、EUS引导组织胶注射治疗门静脉高压相关性静脉曲张

普通内镜下组织胶注射治疗GV的止血率超过90%,食管闭塞率高达90%,再出血率大约30%左右^[8-9]。组织胶异位栓塞是其主要的并发症。除此之外,组织胶的炎症反应会导致腹痛、发热、小溃疡及内镜设备的损伤等不良事件^[3]。既往研究表明,如合并有脾肾分流、胃肾分流或组织胶注射的剂量过多,则胶体异位栓塞的风险更高。除此之外,普通内镜下注射治疗处于“盲穿”状态,容易引起周围血管或胃壁的损伤。在上消化道大出血影响内镜观察的情况下,这将严重影响内镜下组织胶注射的准确性。因此,EUS引导组织胶注射治疗的技术孕育而生。

Lee等^[10]在2000年首次用EUS引导组织胶重复注射(每两周一次)治疗的方法与按需治疗的方法对比。该研究借助EUS来确定GV的确切位置(位于胃小弯或胃大弯和与

贲门的距离),然后撤回EUS,并插入前视胃镜(XQ-240, Olympus)进行注射。该研究显示,EUS引导组织胶重复注射组的晚期再出血率比普通内镜组织胶按需注射组明显减少,且有改善生存率的趋势。这个操作并非真正意义上的EUS引导下组织胶注射治疗,是由于当时内镜技术的局限所致。随着EUS技术的改进和内镜光学的发展,将EUS和硬化疗法合并为单一操作程序已成为现实。2007年,Romero-Castro等^[11]首次报道真正意义上采用了EUS引导组织胶(碘油和组织胶1:1比例混合)注射治疗GV的小样本研究。治疗的靶血管是GV的交通饲养血管,而不是GV本身。为了获得GV闭塞,EUS引导下将组织胶精准的注射进入饲养静脉内,能够最大程度减少组织胶的需要量。由于饲养静脉位于胃壁内,位置深,不易被发现,所以即使使用EUS也存在漏诊的情况。饲养静脉还有流入支和流出支之分,这也需要在治疗前确认。因此,EUS引导组织胶注射治疗GV在技术上难度高,不容易掌握,并且操作过程耗时。

2014年,Gubler等^[12]报道了一篇单中心队列研究。该研究对所有GV患者进行了标准化的EUS引导组织胶注射治疗。在手术过程中,一名操作者专注于EUS,而另一名操作者则在透视下注射组织胶,以闭塞曲张静脉。治疗的目标血管亦是GV的饲养静脉,而不是GV本身。治疗的对象是自2006年到2013年11月总共纳入的40例GV患者。其中,13(13/40)例GV患者处于活动性出血阶段,23(23/40)例既往有出血的患者,本次行二级预防治疗,4例(曲张静脉直径>1.0 cm)既往未出过血的患者,本次行初级预防治疗。研究结果显示,止血率为100%(13/13),15%(6/40)的患者需要挽救性治疗(3例行经颈静脉肝内门-体静脉分流术(TIPS)、3例行原位肝脏移植术),死亡率15%,平均生存时间为21个月。

EUS引导组织胶注射治疗EcV的相关研究亦有报道。Sharma等^[13]在2010年首次报道EUS引导组织胶注射治疗EcV。1位肝硬化门静脉高压的老年患者,因下消化道出血导致休克,而反复行胃、肠镜检查均未发现出血病灶,之后行EUS检查发现出血病灶源于直肠静脉曲张(RV)破裂出血,随即行EUS引导下组织胶注射治疗成功,随访6个月无再出血情况。EUS引导组织胶注射治疗的方法亦可用于其他部位EcV治疗。Rana等^[4]报道了EUS引导组织胶注射治疗十二指肠静脉曲张(DV)破裂出血,Tsynman等^[14]报道了一个74岁的老年女性,因溃疡性结肠炎行结肠和末端回肠

DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2018.00.000

基金项目:江西省重点研发计划项目(20161BBG70166);江西省杰出青年人才资助计划(20171BCB23085)

作者单位:330006 南昌,南昌大学第一附属医院消化内科

通信作者:朱莹,Email:jyfyfzx@163.com

造口术,既往有多次消化道出血病史,并明确出血灶为吻合口静脉曲张,既往2次行TIPS治疗均失败。本次采用EUS引导组织胶注射治疗后成功止血,随访8个月后未观察到再出血。因此,在传统的治疗方法失败或有禁忌证的情况下,EUS引导组织胶注射治疗EcV出血是另一个有效的选择。

二、EUS引导弹簧线圈注射治疗门静脉高压相关性静脉曲张

近10年来,EUS引导弹簧线圈注射治疗的方法开始用于门静脉高压相关性静脉曲张的治疗,并取得了较好的临床效果。

Romero等^[15]在2010年首次报道了EUS引导弹簧线圈注射治疗GV。研究纳入4例严重的GV患者。采用弹簧线圈的直径是8~15 mm,长度是50~150 mm。值得注意的是,选择弹簧线圈的直径大于曲张静脉直径的20%,且弹簧线圈直接注入GV的交通饲养静脉内,而不是GV内。研究认为,这能有效减少弹簧线圈移位率,GV的闭塞率75%(3/4),死亡率25%(1/4),未观察到其他不良事件。在2012年,Romero等^[16]一篇前瞻性、多中心、非随机对照研究纳入了35例GV患者,13例纳入弹簧线圈组(Coil组),22例纳入组织胶组(CYA组),随访时间(19±4)个月,两组的GV闭塞率相仿(Coil组13/13比CYA 21/22),但CYA组并发症发生率明显高于Coil组(7/22比2/13);Coil组内镜检查次数或治疗次数比CYA组更少。11例患者死亡(11/35)。Romero等^[17]在2013年发表了一篇关于EUS引导弹簧线圈与EUS引导组织胶注射治疗GV患者的前瞻性、多中心、非随机对照研究。这两篇研究得出类似的结论,即EUS引导弹簧线圈治疗和EUS引导组织胶注射治疗GV都是有效的,但Coil组发生并发症的概率比CYA组明显要小;CYA的技术更容易学习,而EUS引导Coil注射治疗在技术上要求更高。

Michael等^[18]在2008年首次报道EUS引导弹簧线圈注射治疗EcV破裂出血。1位50岁中老年女性患者,反复出现上消化道出血,多次行胃、肠镜检查及1次胶囊内镜检查,均未发现出血来源。最后行EUS检查,明确出血来源于胆总管吻合口静脉曲张破裂出血,随即行EUS引导弹簧线圈注射治疗成功。这表明EUS引导弹簧线圈注射治疗EcV在技术上是可行的。最近,Fujii-Lau等^[19]报道了EUS引导弹簧线圈注射治疗食管-胃静脉曲张和异位静脉曲张。该研究中纳入14例患者,其中8例EcV患者(3例DV,5例胆总管静脉曲张),5例GV,1例EV。治疗方式是EUS引导弹簧线圈伴或不伴组织胶的注射。10例患者单独使用弹簧线圈治疗,4例用组织胶和弹簧线圈联合治疗。该研究表明,当传统的治疗方法(普通内镜下套扎治疗、内镜下硬化剂注射治疗或内镜下组织胶注射治疗)失败或不适用时,EUS引导弹簧线圈注射伴或不伴组织胶注射治疗EcV是安全可行的方法。Hoonsub等^[20]报道了胰腺癌合并肝外门静脉阻塞导致DV破裂出血的个案,且经EUS引导弹簧线圈治疗后止血成功,随访10个月未再出血。

EUS引导弹簧线圈注射治疗存在线圈移位栓塞的风险。Dubale等^[21]在2015年报道了改良型EUS引导弹簧线圈注射治疗巨大GV以防止弹簧线圈移位形成栓塞。该研究表明,采用大型号的弹簧线圈,并将弹簧线圈锚定在胃壁上可以防止线圈移位不良事件的发生。

三、EUS引导组织胶联合弹簧线圈治疗门静脉高压相关性静脉曲张

Binmoeller等^[22]2011年首次报道了EUS引导弹簧线圈联合组织胶注射治疗(以下简称EUS引导下联合治疗)GVF有效、安全、可行,且可以减少组织胶的使用剂量,其理论依据是弹簧线圈附有合成纤维可以减少组织胶的流失,使组织胶保留在目标曲张静脉内。该研究认为,EUS引导下联合治疗可以减少组织胶相关并发症的风险。Bhat等^[23]一项大样本、回顾性的研究纳入了152例GVF患者,采用EUS引导下联合治疗。7例活动性出血,105例有近期出血,40例高危患者需要初级预防。151例患者EUS引导下联合治疗在技术上获得成功(成功率>99%),活动性出血的止血率100%,完全闭塞率93%(93/100),16%(20例)发生再出血,7%(9例)患者出现不良事件。该研究表明,对活动性出血患者、行初级预防治疗或二级预防治疗的患者,EUS引导下联合治疗止血率和闭塞率高,并发症和再出血率低,且可以减少组织胶的使用量。

目前EUS引导下联合治疗的适用范围得到扩大,其不仅用于GV,也可用于DV、RV等EcV治疗。Weilert等^[24]报道了EUS引导下联合治疗EcV。1例等待肝脏移植的老年女性患者,肠镜发现巨大RV,经EUS引导下联合治疗后RV闭塞且直径明显减小。Kinzel^[25]等报道1例31岁肝硬化失代偿期合并消化道出血的患者,内镜确认出血来源于DV破裂出血,EUS引导下联合治疗后成功止血。Narendra等^[26]报道1例63岁的隐源性肝硬化合并DV出血的患者,在内镜止血失败后紧急采用EUS引导下联合治疗后成功止血。

综上所述,EUS引导下联合治疗是一个充满前景的技术,但操作难,技术要求高。操作步骤归纳如下^[9,22-23]:第一步,在手术操作前给予广谱抗生素预防治疗。第二步,向胃内注水直至填充到胃底,其目的是改善GVF的可视情况。第三步,定位。由于静脉曲张位置不同,固定的位置亦不同,如胃底静脉曲张可定位于食管的远端,贲门处;也可定位于胃底。第四步,EUS引导下穿刺进入目标血管。第五步,布置弹簧线圈。选取的弹簧线圈的直径大于曲张静脉直径的20%左右。第六步,弹簧线圈布置后,随即注射组织胶。第七步,治疗后评估治疗效果。

四、EUS引导下治疗门静脉高压相关性静脉曲张的优缺点

综合目前文献报道,EUS引导治疗门静脉高压相关性静脉曲张的优点可归纳如下^[4,10,11,22-23,27]:(1)提高静脉曲张的诊断率,尤其对EcV和黏膜下或肌层饲养静脉;(2)EUS引导下可将组织胶/硬化剂/弹簧线圈精准注入目标血管内;

(3)常规内镜治疗或EUS引导治疗后,EUS可以评价目标血管是否闭塞或治疗后的效果;(4)急性静脉曲张大出血影响内镜视觉的情况下,EUS视野却不受影响,因此EUS可以用于急诊静脉曲张出血的情况;(5)EUS可以避免胃壁和非责任血管的损伤;(6)EUS引导下联合治疗可以减少组织胶相关并发症的风险;(7)EUS可作为早期预测门静脉高压性静脉曲张发生出血风险的评估。缺点归纳如下^[9,11]:(1)技术难度高,尤其是EUS引导下联合治疗。(2)在国内,EUS引导治疗门静脉相关性静脉曲张的技术难度高,不容易掌握。通常在三级甲等医院才有这种设备和技术。(3)费用高。(4)操作过程耗时较长。

五、结论

目前的研究表明,EUS引导下治疗的技术是可行的,其用于治疗GV是安全有效的;EcV严重出血危及生命时,传统的内镜治疗方法失败(普通内镜下套扎治疗、内镜下硬化剂注射治疗或内镜下组织胶注射治疗)或TIPS、外科手术不适用的情况下,EUS引导下治疗是另一个有效的选择。目前的研究文献表明,根据EUS引导下注射治疗方式的不同,其有效性、安全性存在一定差异;由于缺乏前瞻性、多中心、随机对照研究的对比,故尚不能明确哪种治疗方式更为有效和安全。目前的研究更倾向于认为EUS引导下联合治疗更加安全、有效,因为弹簧线圈可以减少组织胶的用量,从而减少组织胶相关并发症。将来需要更多RCT研究来进一步证实该观点。

参 考 文 献

- [1] de Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension[J]. *J Hepatol*, 2015, 63(3):743-752. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.05.022.
- [2] Huang JY, Samarasekera JB, Tsujino T, et al. EUS-guided portal pressure gradient measurement with a simple novel device: a human pilot study[J]. *Gastrointest Endosc*, 2017, 85(5):996-1001. DOI: 10.1016/j.gie.2016.09.026.
- [3] Binmoeller KF, Sendino O, Kane SD. Endoscopic ultrasound-guided intravascular therapy[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2015, 22(1):44-50. DOI: 10.1002/jhbp.183.
- [4] Rana SS, Bhasin DK, Rao C, et al. Endoscopic ultrasound-guided treatment of bleeding duodenal varix[J]. *Indian J Gastroenterol*, 2011, 30(6):280-281. DOI: 10.1007/s12664-011-0139-z.
- [5] Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, et al. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases[J]. *Hepatology*, 2017, 65(1):310-335. DOI: 10.1002/hep.28906.
- [6] Ríos CE, Seron P, Gisbert JP, et al. Endoscopic injection of cyanoacrylate glue versus other endoscopic procedures for acute bleeding gastric varices in people with portal hypertension[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, (5):CD010180. DOI: 10.1002/14651858.CD010180.pub2.
- [7] Wang AJ, Li BM, Zheng XL, et al. Utility of endoscopic ultrasound in the diagnosis and management of esophagogastric varices[J]. *Endosc Ultrasound*, 2016, 5(4):218-224. DOI: 10.4103/2303-9027.187840.
- [8] Al-Hillawi L, Wong T, Tritto G, et al. Pitfalls in histoacryl glue injection therapy for oesophageal, gastric and ectopic varices: A review[J]. *World J Gastrointest Surg*, 2016, 8(11):729-734. DOI: 10.4240/wjgs.v8.i11.729.
- [9] Weilert F, Binmoeller KF. Endoscopic management of gastric variceal bleeding[J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2014, 43(4):807-818. DOI: 10.1016/j.gtc.2014.08.010.
- [10] Lee YT, Chan FK, Ng EK, et al. EUS-guided injection of cyanoacrylate for bleeding gastric varices[J]. *Gastrointest Endosc*, 2000, 52(2):168-174. DOI: 10.1067/mge.2000.107911.
- [11] Romero-Castro R, Pellicer-Bautista FJ, Jimenez-Saenz M, et al. EUS-guided injection of cyanoacrylate in perforating feeding veins in gastric varices: results in 5 cases[J]. *Gastrointest Endosc*, 2007, 66(2):402-407. DOI: 10.1016/j.gie.2007.03.008.
- [12] Gubler C, Bauerfeind P. Safe and successful endoscopic initial treatment and long-term eradication of gastric varices by endoscopic ultrasound-guided Histoacryl (N-butyl-2-cyanoacrylate) injection[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2014, 49(9):1136-1142. DOI: 10.3109/00365521.2014.929171.
- [13] Sharma M, Somasundaram A. Massive lower GI bleed from an endoscopically inevident rectal varices: diagnosis and management by EUS (with videos)[J]. *Gastrointest Endosc*, 2010, 72(5):1106-1108. DOI: 10.1016/j.gie.2010.02.054.
- [14] Tsynman DN, DeCross AJ, Maliakkal B, et al. Novel use of EUS to successfully treat bleeding parastomal varices with N-butyl-2-cyanoacrylate[J]. *Gastrointest Endosc*, 2014, 79(6):1007-1008; discussion 1008. DOI: 10.1016/j.gie.2014.01.004.
- [15] Romero-Castro R, Pellicer-Bautista F, Giovannini M, et al. Endoscopic ultrasound (EUS)-guided coil embolization therapy in gastric varices[J]. *Endoscopy*, 2010, 42 Suppl 2:E35-36. DOI: 10.1055/s-0029-1215261.
- [16] Romero-Castro R, Ortiz-Moyano C, Subtil JC, et al. 246 Endoscopic Ultrasound (EUS)-Guided Therapy of Gastric Varices. Results From a Prospective Multicenter Study[J]. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2012, 75(4):AB129. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gie.2012.04.033>.
- [17] Romero-Castro R, Ellrichmann M, Ortiz-Moyano C, et al. EUS-guided coil versus cyanoacrylate therapy for the treatment of gastric varices: a multicenter study (with videos)[J]. *Gastrointest Endosc*, 2013, 78(5):711-721. DOI: 10.1016/j.gie.2013.05.009.
- [18] Levy MJ, Wong KSLM, Kendrick ML, et al. EUS-guided coil embolization for refractory ectopic variceal bleeding (with videos)[J]. *Gastrointest Endosc*, 2008, 67(3):572-574. DOI: 10.1016/j.gie.2007.06.063.

- [19] Fujii-Lau LL, Law R, Wong KSLM, et al. Endoscopic ultrasound (EUS)-guided coil injection therapy of esophagogastric and ectopic varices[J]. Surg Endosc, 2016, 30(4):1396-1404. DOI: 10.1007/s00464-015-4342-3.
- [20] So H, Park dH, Jung K, et al. Successful Endoscopic Ultrasound-Guided Coil Embolization For Severe Duodenal Bleeding[J]. Am J Gastroenterol, 2016, 111(7): 925. DOI: 10.1038/ajg.2016.73.
- [21] Dubale N. A., SHETH K., BAPAYE J. A., et al. 2132 EUS guided coil embolization of giant extraluminal gastric varices—Modification of the technique to prevent distant embolization[J]. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2015, 30: 257.
- [22] Binmoeller KF, Weilert F, Shah JN, et al. EUS-guided transesophageal treatment of gastric fundal varices with combined coiling and cyanoacrylate glue injection (with videos)[J]. Gastrointest Endosc, 2011, 74(5): 1019-1025. DOI: 10.1016/j.gie.2011.06.030.
- [23] Bhat YM, Weilert F, Fredrick RT, et al. EUS-guided treatment of gastric fundal varices with combined injection of coils and cyanoacrylate glue: a large U.S. experience over 6 years (with video)[J]. Gastrointest Endosc, 2016, 83(6):1164-1172. DOI: 10.1016/j.gie.2015.09.040.
- [24] Weilert F, Shah JN, Marson FP, et al. EUS-guided coil and glue for bleeding rectal varix[J]. Gastrointest Endosc, 2012, 76(4): 915-916. DOI: 10.1016/j.gie.2011.09.027.
- [25] Kinzel J, Pichetshote N, Dredar S, et al. Bleeding from a duodenal varix: a unique case of variceal hemostasis achieved using EUS-guided placement of an embolization coil and cyanoacrylate[J]. J Clin Gastroenterol, 2014, 48(4): 362-364. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000004.
- [26] Narendra SC, Rahul R, Rajesh P, et al. Endoscopic ultrasound guided emergency coil and glue for actively bleeding duodenal varix after failed endoscopy[J]. Journal of Digestive Endoscopy, 2015, 6(3): 139-141. DOI: 10.4103/0976-5042.165726.
- [27] Men C, Zhang G. Endoscopic ultrasonography predicts early esophageal variceal bleeding in liver cirrhosis: A case report[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(17): e6749. DOI: 10.1097/MD.00000000000006749.

(收稿日期:2017-05-17)

(本文编辑:钱程)

中华医学会