



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.10.022
http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.10.022

· 继续教育园地 ·

肝硬化自发性门体分流的临床特征及治疗进展

高志畅 刘长江 王明辉

[摘要] 自发性门体分流(SPSS)在肝硬化患者中患病率高,其在不充分代偿门静脉高压的同时减少了肝脏血流灌注,这将对肝硬化患者的转归产生重要影响。本文将从 SPSS 的分型、患病率、病理生理机制、SPSS 与肝硬化其他临床失代偿事件的关系及治疗进展等方面进行综述。

[关键词] 肝硬化; 门静脉高压; 自发性门体分流; 肝性脑病

[中图分类号] R575.2 **[文献标识码]** A

自发性门体分流(SPSS)是在门静脉高压基础上自发形成的门静脉系统与腔静脉系统之间的静脉通道,理论上可降低门静脉压力的作用。然而 SPSS 是不充分的代偿,部分患者仍维持较高的门静脉压力并出现相关并发症;同时其减少了肝脏血流灌注,增加了并发症发生风险^[1-2]。近年来,CT 及 MRI 的发展促进了 SPSS 的诊断^[3]。随着肝移植(LT)和经颈静脉肝内

门腔静脉分流术(TIPS)更广泛的应用,SPSS 的影响亟待明确。本文将着重论述肝硬化合并 SPSS 的临床特征及其治疗进展。

一、SPSS 的分型及患病率

依据分流与中线或脾静脉和肠系膜上静脉汇合处的位置关系将 SPSS 分为左侧分流和右(或中央)侧分流,其常见类型及流入、流出道如表 1 所示^[4]。患病率方面,Nardelli 等^[5]回顾性分析了患者 CT 资料后发现,SPSS 患病率为 63.5%(141/222),其中 40 例(18.0%)分流道直径 ≥ 1 cm。目前一项大规模研究对 1729 例肝硬化患者的 CT/MRI 资料进行分析,结果

作者单位:261042 山东潍坊,潍坊医学院临床医学院(高志畅);山东省第二人民医院(刘长江);中国人民解放军第九〇医院(王明辉)
通讯作者:刘长江,E-mail:cjliu@sina.com

[2] Gilbert SM, Oliphant CJ, Hassan S, et al. ATP in the tumour microenvironment drives expression of nP2X7, a key mediator of cancer cell survival[J]. *Oncogene*, 2019, 38(2):194-208.

[3] Young CNJ, Chira N, Róg J, et al. Sustained activation of P2X7 induces MMP-2-evoked cleavage and functional purinoceptor inhibition[J]. *J Mol Cell Biol*, 2018, 10(3):229-242.

[4] Harkat M, Peverini L, Cerdan AH, et al. On the permeation of large organic cations through the pore of ATP-gated P2X receptors[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(19):E3786-E3795.

[5] Fang J, Chen X, Wang S, et al. The expression of P2X7 receptors in EPCs and their potential role in the targeting of EPCs to brain gliomas[J]. *Cancer Biol Ther*, 2015, 16(4):498-510.

[6] Wiley JS, Dubyak GR. Extracellular adenosine triphosphate increases cation permeability of chronic lymphocytic leukemic lymphocytes[J]. *Blood*, 1989, 73(5):1316-1323.

[7] Feng W, Yang F, Wang R, et al. High Level P2X7-Mediated Signaling Impairs Function of Hematopoietic Stem/Progenitor Cells[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2016, 12(3):305-314.

[8] Salvestrini V, Zini R, Rossi L, et al. Purinergic signaling inhibits human acute myeloblastic leukemia cell proliferation, migration, and engraftment in immunodeficient mice[J]. *Blood*, 2012, 119(1):217-226.

[9] Chong JH, Zheng GG, Zhu XF, et al. Abnormal expression of P2X family receptors in Chinese pediatric acute leukemias[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 391(1):498-504.

[10] Salaro E, Rambaldi A, Falzoni S, et al. Involvement of the P2X7-NLRP3 axis in leukemic cell proliferation and death[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:26280.

[11] Feng W, Yang X, Wang L, et al. P2X7 promotes the progression of MLL-AF9 induced acute myeloid leukemia by upregulation of Pbx3[J]. *Haematologica*, 2021, 106(5):1278-1289.

[12] Wang BJ, Chen JY, Guan Y, et al. Predicted the P2RX7 rs3751143 polymorphism is associated with cancer risk: a meta-analysis and systematic review[J]. *Biosci Rep*, 2021, 41(2):BSR20193877.

[13] Zhang WJ, Zhu ZM. Association between the rs3751143 polymorphism of P2RX7 gene and chronic lymphocytic leukemia: A meta-analysis[J]. *Purinergic Signal*, 2020, 16(4):479-484.

[14] 张凤, 付华音, 周华蓉, 等. 福建地区基因多态性与患急性白血病风险性病例-对照研究[J]. *中国实验血液学杂志*, 2021, 29(1):1-8.

[15] Pegoraro A, Orioli E, De Marchi E, et al. Differential sensitivity of acute myeloid leukemia cells to daunorubicin depends on P2X7A versus P2X7B receptor expression. *Cell Death Dis*. 2020 Oct 18;11(10):876.

[16] Lecciso M, Ocadlikova D, Sangaletti S, et al. ATP Release from Chemotherapy-Treated Dying Leukemia Cells Elicits an Immune Suppressive Effect by Increasing Regulatory T Cells and Tolerogenic Dendritic Cells[J]. *Front Immunol*, 2017, 8:1918.

[17] Wells G, Kennedy PT, Dahal LN. Investigating the Role of Indoleamine 2,3-Dioxygenase in Acute Myeloid Leukemia: A Systematic Review[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:651687.

[18] Jiang X, Mao W, Yang Z, et al. Silencing P2X7 receptor downregulates the expression of TCP-1 involved in lymphoma lymphatic metastasis[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(39):42105-42117.

[19] Baldini C, Santini E, Rossi C, et al. The P2X7 receptor-NLRP3 inflammasome complex predicts the development of non-Hodgkin's lymphoma in Sjogren's syndrome: a prospective, observational, single-centre study[J]. *J Intern Med*, 2017, 282(2):175-186.

[20] Pupovac A, Foster CM, Sluyter R. Human P2X7 receptor activation induces the rapid shedding of CXCL16[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 432(4):626-631.

[21] Agrawal A, Kruse LS, Vangsted AJ, et al. Human P2X7 Receptor Causes Cycle Arrest in RPMI-8226 Myeloma Cells to Alter the Interaction with Osteoblasts and Osteoclasts[J]. *Cells*, 2020, 9(11):2341.

[22] Paneesha S, Starczynski J, Pepper C, et al. The P2X7 receptor gene polymorphism 1513 A→C has no effect on clinical prognostic markers and survival in multiple myeloma[J]. *Leuk Lymphoma*, 2006, 47(2):281-284.

[23] Vangsted AJ, Klausen TW, Gimsing P, et al. Genetic variants in the P2RX7 gene are associated with risk of multiple myeloma[J]. *Eur J Haematol*, 2014, 93(2):172-174.

[24] Falk S, Appel CK, Bennedbaek HB, et al. Chronic high dose P2X7 receptor inhibition exacerbates cancer-induced bone pain[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 845:48-55.

[25] Guo Y, Xu X, Huang J, et al. The Actions and Mechanisms of P2X7R and p38 MAPK Activation in Mediating Bortezomib-Induced Neuropathic Pain[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020:8143754.

(收稿日期:2021-11-18)

(本文编辑:余晓曼)

表 1 SPSS 的常见类型及其流入道、流出道

类型	流入道	流出道
脐旁分流	门静脉左支	腹壁上静脉、髂静脉
右膈下分流	门静脉左支周围支	下腔静脉
左膈下/左三角	门静脉肝左外侧段	经肋间静脉或左心
韧带分流	周围支	包膈静脉至左膈下
胃心包分流	胃底静脉曲张	静脉
肠系膜肾分流	肠系膜静脉	经左膈下静脉至心
肠系膜-下腔		包静脉
静脉分流	肠系膜静脉	左肾静脉
胃肾分流	胃左静脉、胃后静脉、	左肾静脉
	胃短静脉	
脾肾分流	脾静脉	左肾静脉

显示 60.0% (1 036/1 729) 的患者合并 SPSS, 其中脐旁分流 (24.8%, 相对于总样本数, 下同) 最常见, 其次为脾肾分流 (18.7%), 再次为胃肾分流 (7.3%)^[2]。然而一项以超声为诊断工具的研究发现, 34.0% (338/982) 的患者合并 SPSS, 患病率明显偏低^[6], 这可能与超声对深部 SPSS 的诊断准确性不及 CT/MRI, 且受操作者影响较大有关。综合目前资料, 左侧分流中脾肾分流最常见, 右侧分流中脐旁分流最常见, 其他如胃肾分流、肠系膜-下腔静脉分流在既往研究中也以比较低的比例可见于报道。目前 SPSS 的定义尚无统一标准, 食管胃底静脉曲张是否属于 SPSS 仍有争议, 下文仅讨论除其之外的 SPSS。

二、病理生理机制

通常认为, SPSS 的形成是门静脉压力升高的机械结果, 而近期研究表明其可能是机械作用和新生血管形成的双重结果。有研究结果显示, 血管内皮生长因子在门静脉高压动物体内过表达, 并促进血管生成^[7]。SPSS 可部分降低门静脉压力, 但也会分流入肝血流, 随着门静脉高压的进展, SPSS 的直径逐渐增大, 当入肝血流过少时, 将加速肝病进展, 甚至出现门静脉血流方向逆转^[2]。

三、SPSS 与肝硬化失代偿事件的关系

1. SPSS 与肝性脑病 (HE): 多项研究均提示 SPSS 增加了肝硬化患者发生 HE 的风险, 特别是复发性 HE 和持续性 HE 的风险, 且发生率与分流道直径呈正相关。一项多中心研究以分流道最大直径 8 mm 为界, 将患者分为大分流组 (L-SPSS 组, 直径 ≥ 8 mm)、小分流组 (S-SPSS 组, 直径 < 8 mm) 和无分流组 (W-SPSS), 结果显示 L-SPSS 组患者比 S-SPSS 组和 W-SPSS 组更容易发生 HE (发生率分别为 48%、34% 和 20%, $P < 0.001$); 持续性 HE 和复发性 HE 在 L-SPSS 组中更常见, 其次是在 S-SPSS 组和 W-SPSS 组中 (分别为 25%、15%、7%, $P < 0.001$)^[2]。依据终末期肝病模型 (MELD) 评分分层, 结果显示 SPSS 与 HE 之间具有独立于肝功能的相关性, 且 SPSS 是与死亡和 LT 相关的独立因素, SPSS 患者无移植生存的几率较低。Praktiknjo 等^[8]也发现 SPSS 总横截面积 (TSA, 指所有分流道的最大横截面积之和, 不包括食管胃底静脉曲张) ≥ 83 mm² 的患者有更高的 MELD 评分及 HE 发病率, 并且 TSA ≥ 83 mm² 是死

亡的独立预测因子。因此 HE 患者, 应注意是否合并 SPSS。尽早识别合并 SPSS 的肝硬化患者, 密切随访、加强宣教、避免诱因, 必要时给予预防治疗, 可能使患者从中受益。

2. 肝硬化相关性帕金森综合征、肝性脊髓病 (PSM): 肝硬化相关性帕金森综合征患者在肝硬化基础上出现锥体外系症状, 表现为运动减少、肌张力异常、肌强直等, 可伴随认知功能障碍, 静止性震颤少见。有研究报道其患病率为 4.2%, 此类患者常合并 SPSS^[9], 动物实验也提示苍白球锰沉积与 SPSS 密切相关^[10]。目前该病仍无有效的治疗措施, SPSS 在其中的作用也尚不明确, 仍需进一步研究。

肝性脊髓病 (PSM) 是一种罕见的慢性肝病并发症, 表现为进行性痉挛性瘫痪, 通常累及下肢。患者多在门腔分流术或 TIPS 后合并 PSM, 也可见于 SPSS 患者, 无分流合并 PSM 者少见。目前其病因尚不明确, 可能与运动神经元脱髓鞘有关, 治疗经验也有限, 在早期可尝试使用 LT 治疗^[11]。

3. 门脉性肺动脉高压 (POPH): 是肝硬化和门静脉高压的严重并发症, 特征为肺血管过度收缩, 内皮和平滑肌重构^[12]。Talwalkar 等^[13]的研究结果发现, POPH 患者常合并 SPSS, 特别是在中度及重度患者中, 并且 SPSS 与治疗反应差有关。临床上 POPH 与右心功能衰竭的发病率和死亡率升高显著相关, 若未及时治疗预后更差。在以往的报道中, 多数患者 SPSS 的诊断先于 POPH, 鉴于其预后差且与 SPSS 密切相关, 肝硬化合并 SPSS 的患者会受益于加强筛查、密切随访及对合并 POPH 患者的及时治疗。

4. SPSS 与肝硬化其他并发症: 一项研究显示 SPSS 会导致食管静脉曲张更频繁, 但是对消化道出血、腹腔积液、肝肾综合征的发生率没有明显影响^[6]。然而目前一项大规模研究结果发现, 合并 SPSS 对食管静脉曲张的患病率和直径没有影响, 却增加了门静脉高压相关消化道出血、腹腔积液、肝肾综合征、自发性腹膜炎等并发症的风险, 特别是 SPSS 的存在与肝功能完好患者的门静脉高压相关消化道出血和腹腔积液发生率升高相关^[2]。关于 SPSS 与这些并发症之间的关系目前资料较少, 且存在一定矛盾, 仍需进一步研究。目前倾向于 SPSS 对肝硬化失代偿患者没有保护作用, 反而会增加并发症风险。

四、SPSS 与 LT 的关系

LT 术中 SPSS 的处理是一个有争议的问题。在近期的一项研究结果显示, 未结扎 SPSS 组患者的并发症 (包括 HE 和门静脉血栓形成在内) 发生率较结扎 SPSS 组增高; 且随访显示结扎 SPSS 组患者术后 1 年、2 年和 4 年的生存率及移植物存活率均高于未结扎 SPSS 组^[14]。但也有研究结果显示, 是否合并 SPSS 对移植物存活率与患者生存率没有影响^[15]。

大直径分流的临床意义是相似的, 过多的分流会减少移植肝的灌注, 目前可查到的少量数据提示门静脉血流量 < 1 L/min 时会影响移植肝的灌注^[16], 建议术中评估门静脉流量/压力和肝静脉压力梯度, 在门静脉流量低或 SPSS 直径非常大的高危患者中考虑结扎; 对于 SPSS 直径较小的患者, 由于结扎风险较高, 故不建议结扎。术后应密切随访, 如出现有症状的大直径 SPSS, 可考虑介入栓塞治疗。

五、SPSS 与 TIPS 的关系

SPSS 会增加 TIPS 后合并 HE 的风险,治疗上可选 TIPS 联合介入栓塞治疗。已有研究显示 SPSS 可增加 TIPS 后 30d 内出现 HE 或死亡的风险^[17],但该研究未进行更长时间的随访,无法了解其远期影响。目前一项大规模回顾性研究显示 SPSS 组,尤其是 SPSS 直径 ≥ 6 mm 的患者,TIPS 后发生 HE 的风险更高,SPSS + 介入栓塞治疗组风险较低,但临床复发(消化道出血、腹腔积液)、分流功能障碍以及死亡率在两组间并未观察到明显差异^[18]。而在另一项研究中,研究人员将 SPSS 组在 TIPS 前行栓塞术,并与无 SPSS 组相比较,结果显示两组的再出血率、HE 发生率、无移植存活率比较差异均无统计学意义^[19]。目前相关研究数量少、规模小,尚需更多的研究,特别是前瞻性研究以得到更准确的结论。

六、治疗

经球囊导管阻塞下逆行闭塞静脉曲张术(BRTO)通过球囊封闭胃底静脉曲张流出道的出口,逆行注射硬化剂闭塞流出道及曲张静脉,是控制合并胃肾分流患者胃底静脉曲张破裂出血的有效方法,在亚洲应用较多。近期越来越多的研究显示,对于肝功能相对较好的胃肾分流及脾肾分流患者,BRTO 是安全有效的。研究显示难治性 HE 患者经介入栓塞治疗闭塞分流道后,血氨水平明显降低,HE 得到较长时间的缓解,复发率明显降低,约 40% 患者 Child-Pugh 评分有改善,在经过筛选的患者中生存率提高^[20-23]。BRTO 的绝对禁忌征为完全性门静脉血栓形成,相对禁忌征主要包括无胃肾分流成脾肾分流、脾静脉血栓形成、未控制的食管静脉曲张破裂出血及严重的凝血功能障碍。

BRTO 的并发症中与手术直接相关的严重并发症极少发生;术后并发症主要为新出现或在原有基础上加重的食管静脉曲张和腹腔积液,发生率约 20% ~ 40%^[23-24],这可能与分流闭塞后门静脉压力增高有关,对于食管静脉曲张可通过内镜治疗降低出血风险。严重并发症主要为静脉曲张破裂出血、肝肾综合征、感染等,且发生率低,与治疗前患者肝功能储备差密切相关^[23]。肝功能的评估主要依据 MELD 评分以及 Child-Pugh 评分,术前 Child-Pugh 评分 > 11 分或 MELD 评分 ≥ 15 分的患者术后严重并发症发生率明显增高^[21, 23]。

对于有脾肾分流或胃肾分流的肝硬化 HE 患者,经药物治疗疗效差且肝功能储备较好时,可考虑行介入栓塞治疗,同时也可作为 LT 的桥梁治疗;但对于肝功能储备不足的患者行介入栓塞治疗的风险远大于获益,故不推荐。

七、总结

SPSS 是肝硬化常见的并发症,与 HE、静脉曲张破裂出血等并发症有密不可分的关系,既增加了患者的经济负担,又降低其生存质量和生存率,对疾病转归有重要影响,治疗上多采用介入栓塞治疗。但目前 SPSS 定义、分型仍未统一,其发病机制及影响仍有待明确,治疗上存在一定争议,期待将来有更大样本的前瞻性研究以解决这些问题,使患者受益。

参考文献

- [1] Montagnese S, Bajaj JS. Impact of Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis on Quality-of-Life Issues[J]. *Drugs*, 2019, 79(Suppl 1): 11-16.
- [2] Simón-Talero M, Roccarina D, Martínez J, et al. Association Between Portosystemic Shunts and Increased Complications and Mortality in Patients With Cirrhosis[J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(6): 1694-1705.
- [3] Bandali MF, Mirakhor A, Lee EW, et al. Portal hypertension: Imaging of portosystemic collateral pathways and associated image-guided therapy[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(10): 1735-1746.
- [4] Philips CA, Arora A, Shetty R, et al. A Comprehensive Review of Portosystemic Collaterals in Cirrhosis: Historical Aspects, Anatomy, and Classifications[J]. *Int J Hepatol*, 2016, 2016: 6170243.
- [5] Nardelli S, Riggio O, Turco L, et al. Relevance of Spontaneous Portosystemic Shunts Detected with CT in Patients with Cirrhosis[J]. *Radiology*, 2021, 299(1): 133-140.
- [6] Lipinski M, Saborowski M, Heidrich B, et al. Clinical characteristics of patients with liver cirrhosis and spontaneous portosystemic shunts detected by ultrasound in a tertiary care and transplantation centre[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2018, 53(9): 1107-1113.
- [7] Gana JC, Serrano CA, Ling SC. Angiogenesis and portal-systemic collaterals in portal hypertension[J]. *Ann Hepatol*, 2016, 15(3): 303-313.
- [8] Praktinjo M, Simón-Talero M, Römer J, et al. Total area of spontaneous portosystemic shunts independently predicts hepatic encephalopathy and mortality in liver cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2020, 72(6): 1140-1150.
- [9] Trye AB, Goldbecker A, Berding G, et al. Cirrhosis-related Parkinsonism: prevalence, mechanisms and response to treatments[J]. *J Hepatol*, 2013, 58(4): 698-705.
- [10] Rose C, Butterworth RF, Zayed J, et al. Manganese deposition in basal ganglia structures results from both portal-systemic shunting and liver dysfunction[J]. *Gastroenterol*, 1999, 117(3): 640-644.
- [11] Conn HO, Rössle M, Levy L, et al. Portosystemic myelopathy: spastic paraparesis after portosystemic shunting[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2006, 41(5): 619-625.
- [12] Koulava A, Sannani A, Levine A, et al. Diagnosis, Treatment, and Management of Orthotopic Liver Transplant Candidates With Portopulmonary Hypertension[J]. *Cardiol Rev*, 2018, 26(4): 169-176.
- [13] Talwalkar JA, Swanson KL, Krowka MJ, et al. Prevalence of spontaneous portosystemic shunts in patients with portopulmonary hypertension and effect on treatment[J]. *Gastroenterol*, 2011, 141(5): 1673-1679.
- [14] Gomez Gavara C, Bhangui P, Salloum C, et al. Ligation versus no ligation of spontaneous portosystemic shunts during liver transplantation: Audit of a prospective series of 66 consecutive patients[J]. *Liver Transpl*, 2018, 24(4): 505-515.
- [15] Rodriguez EA, Perez R, Zhang N, et al. Clinical Outcomes of Portosystemic Shunts on the Outcome of Liver Transplantation[J]. *Liver Transpl*, 2020, 26(5): 693-701.
- [16] Gupta A, Klintmalm GB, Kim PT. Ligating coronary vein varices: An effective treatment of "coronary vein steal" to increase portal flow in liver transplantation[J]. *Liver Transpl*, 2016, 22(7): 1037-1039.
- [17] Borentain P, Soussan J, Resseguier N. The presence of spontaneous portosystemic shunts increases the risk of complications after transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) placement[J]. *Diagn Interv Imaging*, 2016, 97(6): 643-650.
- [18] He C, Lv Y, Wang Z, et al. Association between non-variceal spontaneous portosystemic shunt and outcomes after TIPS in cirrhosis[J]. *Dig Liver Dis*, 2018, 50(12): 1315-1323.
- [19] Leng X, Zhang F, Zhang M, et al. Comparison of transjugular intrahepatic portosystemic shunt for treatment of variceal bleeding in patients with cirrhosis with or without spontaneous portosystemic shunt[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 31(7): 853-858.
- [20] Gwon DI, Kim YH, Ko GY, et al. Vascular Plug-Assisted Retrograde Transvenous Obliteration for the Treatment of Gastric Varices and Hepatic Encephalopathy: A Prospective Multicenter Study[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2015, 26(11): 1589-1595.
- [21] Philips CA, Kumar L, Augustine P. Shunt occlusion for portosystemic shunt syndrome related refractory hepatic encephalopathy-A single-center experience in 21 patients from Kerala[J]. *Indian J Gastroenterol*, 2017, 36(5): 411-419.
- [22] Mukund A, Chalamarla LK, Singla N, et al. Intractable hepatic encephalopathy in cirrhotic patients: mid-term efficacy of balloon-occluded retrograde portosystemic shunt obliteration[J]. *Eur Radiol*, 2020, 30(6): 3462-3472.
- [23] An J, Kim KW, Han S, et al. Improvement in survival associated with embolisation of spontaneous portosystemic shunt in patients with recurrent hepatic encephalopathy[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 39(12): 1418-1426.
- [24] Lee EW, Saab S, Kaldas F, et al. Coil-Assisted Retrograde Transvenous Obliteration (CARTO): An Alternative Treatment Option for Refractory Hepatic Encephalopathy[J]. *Am J Gastroenterol*, 2018, 113(8): 1187-1196.

(收稿日期: 2021-07-01)

(本文编辑: 李昊阳)