

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH250127

肝硬化门静脉高压伴自发性门体分流的诊治现状与展望

陈雅鑫^{1,2}, 郭 雯^{1,2}, 刘凯歌¹, 李 茜¹, 张明鑫¹

1 西安医学院第一附属医院消化内科, 西安 710077

2 西安医学院研工部, 西安 710021

通信作者: 张明鑫, zmx3115@xii.edu.cn (ORCID: 0000-0002-3945-3387)

摘要: 肝硬化是各种慢性肝病的终末阶段, 主要的临床表现为门静脉高压, 其发生可导致自发性门体分流(SPSS)。SPSS在临床上多见, 并且与患者预后息息相关。本文总结了近年来研究肝硬化门静脉高压伴SPSS的临床意义、研究中所存争议、当前治疗现状以及未来展望与挑战, 为门静脉高压的规范化诊治提供参考。

关键词: 肝硬化; 高血压, 门静脉; 自发性门体分流

基金项目: 西安市科技计划项目(23YXYJ0180); 西安医学院创新团队(2021TD15); 佑安肝病感染病专科医疗联盟科研专项基金(LM202028)

Diagnosis and treatment of cirrhotic portal hypertension with spontaneous portosystemic shunt: Current status and prospects

CHEN Yaxin^{1,2}, GUO Wen^{1,2}, LIU Kaige¹, LI Qian¹, ZHANG Mingxin¹

1. Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical College, Xi'an 710077, China; 2. Graduate School of Xi'an Medical University, Xi'an 710021, China

Corresponding author: ZHANG Mingxin, zmx3115@xii.edu.cn (ORCID: 0000-0002-3945-3387)

Abstract: Liver cirrhosis is the terminal stage of various chronic liver diseases, with the main clinical manifestation of portal hypertension, which can lead to spontaneous portosystemic shunt (SPSS). SPSS is very common in clinical practice and is closely associated with the prognosis of patients. This article summarizes the recent studies in the clinical significance of cirrhotic portal hypertension with SPSS, the controversies in studies, and the current status and future prospects and challenges of treatment, in order to provide a reference for the standardized diagnosis and treatment of portal hypertension.

Key words: Liver Cirrhosis; Hypertension, Portal; Spontaneous Portosystemic Shunt

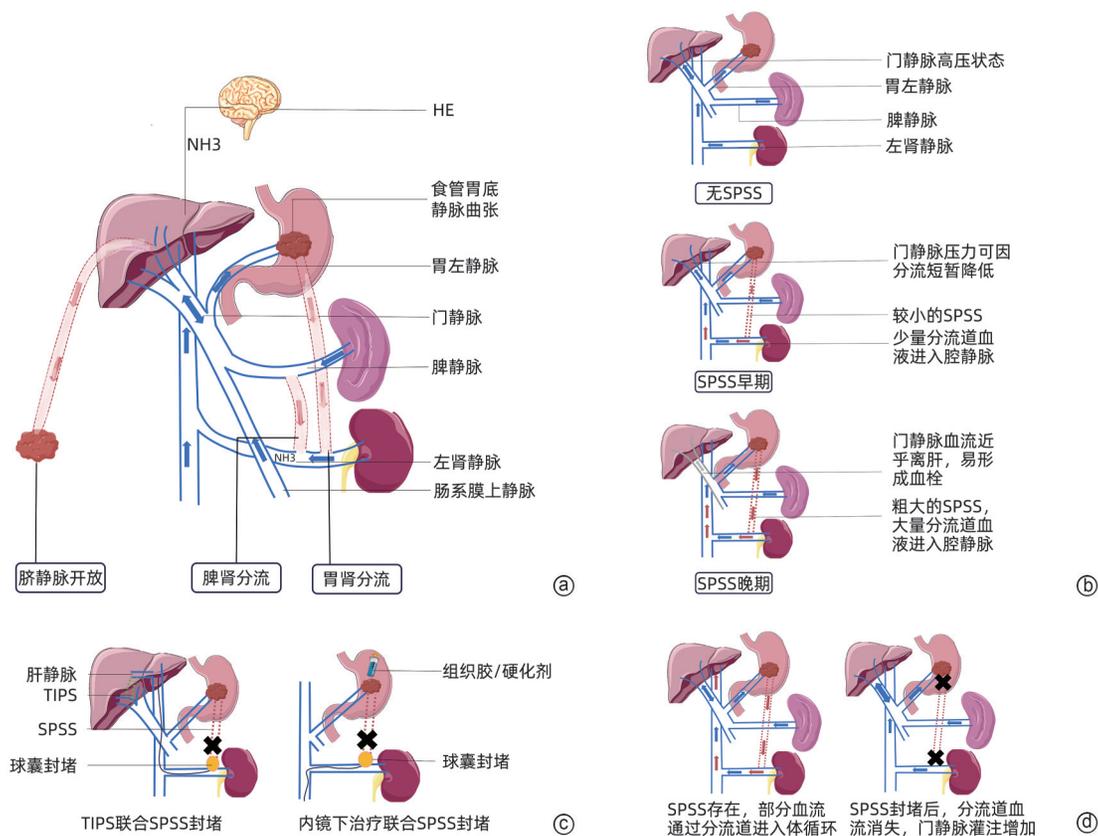
Research funding: Xi'an Science and Technology Plan Project (23YXYJ0180); The Innovation Team of Xi'an Medical University (2021TD15); Youan Specialist Medical Alliance for Liver and Infectious Diseases Special Fund (LM202028)

在肝硬化患者中, 门静脉高压可导致自发性门体分流(spontaneous portal system shunt, SPSS)发生。SPSS的常见类型包括胃肾分流、脾肾分流、脐静脉开放等(图1a), 可作为门静脉高压下的一种代偿机制, 主要表现为将部分门静脉血流分流至体循环, 但是随着疾病进展, SPSS会产生更多消极影响, 与肝硬化并发症如食管胃底静脉曲张、肝性脑病(HE)、腹水等密切相关, 严重

影响患者预后。目前SPSS的定义、与肝硬化并发症的关系以及治疗策略尚未完全清楚。因此, 本文就SPSS的形成、分类、检出、临床意义、诊治及未来展望做以简要综述。

1 SPSS的定义

肝硬化门静脉高压产生后, 尤其在肝静脉压力梯度



注:a,常见SPSS解剖示意图;b,SPSS发展变化及血流示意图;c,经颈静脉肝内门体分流术(TIPS)/内镜治疗联合SPSS封堵示意图;d,封堵SPSS血流变化示意图。

图1 肝硬化SPSS及血流变化示意图

Figure 1 Schematic diagram of spontaneous portal system shunt and blood flow changes in cirrhosis

(hepatic venous pressure gradient, HVPG) > 10 mmHg时,于出生后关闭的门腔侧支在门静脉压力下会重新开放^[1],闭锁的脐静脉再次打开,即交通支的重新开放。这些因门静脉高压而形成的侧支血管分流道,被定义为SPSS^[2]。

目前对于SPSS的定义存在一定争议,主要矛盾在于食管胃底静脉曲张是否归为SPSS的范畴。Nicoara-Farcau等^[3]对Praktiknjo等^[4]的一项国际多中心研究中的SPSS定义提出疑问,认为SPSS是指所有将血流从门静脉转移到体循环的潜在门体侧支,而食管和食管旁静脉曲张主要由胃左静脉和引流管供血,通过奇静脉或半奇静脉进入体循环,因此应该符合该定义,但在Praktiknjo等研究中没有被视为SPSS。此外,国内外学者在诸多SPSS研究中,对于食管胃底静脉曲张是否视为SPSS尚无一定论,多数学者将其归类为自发性门体分流道外的其他侧支。综上,本文将不把食管胃底静脉曲张视为SPSS。而分类上的不一致是导致该领域研究结果出现偏差的主要因素,因此统一SPSS的标准定义迫在眉睫。

2 SPSS的产生及检出

2.1 SPSS产生的原因 根据现有研究,可将SPSS产生的主要原因概括为两方面:其一,门体分流的产生被认为是门静脉压力增加的机械结果,导致先前存在的连接门静脉和全身静脉系统的胚胎通道被动打开;其二,在缺氧缺血条件下,血管内皮生长因子^[5]、血小板衍生生长因子、胎盘生长因子^[6]等因子对新生血管的生成均有促进作用,已有多个研究证实血管新生参与门静脉高压及侧支循环的形成^[6-7]。

2.2 SPSS的类型及发生率 SPSS的分类可基于多个标准进行,根据解剖位置可分为左侧分流和右侧分流,常见的左侧分流主要为胃肾分流和脾肾分流,右侧主要为脐静脉开放^[6]。根据分流道大小也可分为小的SPSS(直径<8 mm)与大的SPSS(直径≥8 mm)^[8],该值是文献中报道的有症状分流进行栓塞的最小尺寸。根据分流道数量还可分一个与多个,30%~57%的患者不止存在一个SPSS^[9],同时存在多种类型的SPSS。不同解剖类型的SPSS发生率也各不相同,脐静脉开放和脾肾分流是最常

见的SPSS。脾肾分流是最常见的大型SPSS,当不考虑大小标准时,脐静脉开放则是最常见的SPSS^[10]。

2.3 SPSS的检出 目前SPSS的检出率在各研究中存在一定差异,其原因可能与检出SPSS的影像方式不同、各地区肝硬化的发病原因不同、SPSS定义不统一有关。SPSS近年来多采用影像学的无创方式,如超声、CT、MR进行诊断,但超声检出与CT、MRI检出相比,受操作者经验影响较大,并易受肠道气体干扰,通常无法识别更小和更深的SPSS,而CT和MRI可为整个脾门静脉系统提供更详细、更全面的横截面评估。在使用超声进行的早期研究中,SPSS的患病率为33%~42%,而使用CT或MR成像检出可达60%^[2]。由于MR成本高,检查时间长,危重患者很难配合完成,所以CT是目前检出SPSS的最主要方式^[10]。近年来超声内镜(endoscopic ultrasound, EUS)技术逐渐发展,其探头可引导识别血流,在内镜操作中对SPSS的检出也更为精准有效,但目前尚未有高质量研究报道EUS对SPSS的检出率是否更高。

此外,即便是同样的检出方式,不同地区对SPSS检出率的研究也有所差异,这与不同国家研究人群的主要肝硬化病因不同有关,我国导致肝硬化的病因主要为病毒性肝炎,而欧美国家以酒精性肝硬化为主。多项研究发现,酒精性肝硬化SPSS发生率显著高于病毒性肝硬化^[5,11],这种差异可能与不同病因导致肝纤维化的发生模式和门静脉高压的严重程度不同有关:一是酒精可能具有一定的血管生成作用,二是增大的脂肪变性肝细胞导致较高门静脉压力而迫使侧支打开,增加了SPSS发生的可能性^[12]。

3 SPSS的临床意义及现存问题

在早期研究中,SPSS多被认为是一种降低门静脉压力的代偿机制,对肝硬化发生食管静脉曲张、腹水、上消化道出血的发生起到一定的保护作用^[13-15],但近年来的研究对SPSS是敌是友持有不同态度,更多学者认为SPSS的产生代表着门静脉高压的程度加重,会促进多种肝硬化并发症的发生。Daji等^[15]研究表明,SPSS的患病率随肝功能或门静脉高压的恶化而增加,但不代表只有在失代偿或肝功能较差的患者中可发生SPSS,而在情况较好的患者中也有SPSS的检出。与SPSS较小的肝硬化患者相比,较大SPSS的肝硬化患者具有更高的Child-Pugh分级和MELD评分,但二者均高于无SPSS患者的评分,并且这些差异在肝功能保留的患者中(MELD评分为6~9分或Child-Pugh A级)表现更为显著^[10]。因此,在肝功能良好的患者中通过SPSS可识别出门静脉高压症更严重的患者亚组,这些患者出现并发症的可能更大、预后更差。

应将肝硬化视为多阶段的动态疾病,在不同的阶段会受到不同代偿机制的影响,SPSS发挥不同的作用。在早期阶段,SPSS将门静脉部分血液分流至体循环,从而降低部分门静脉压,起到低效代偿作用;但随着病情进展,分流至体循环的血量逐渐增加,门静脉变细,血流减少,极易形成门静脉血栓^[16],门静脉血流逐渐离肝,导致SPSS成为唯一循环流出道,加速肝衰竭的发生^[17](图1b)。因此,肝硬化患者伴SPSS发生时,门静脉压的降低及并发症的缓解只是短暂的积极影响,不应视为良好状态,更应提高警惕、及早关注其并发症,避免门静脉高压的进一步恶化。SPSS对不同的肝硬化并发症类型有不同的影响,且不同SPSS类型对于不同并发症的风险预测也存在差异,目前尚未有统一定论,亟待进一步大规模人群研究。

3.1 SPSS与食管胃底静脉曲张 早期研究表明,大型SPSS的存在对食管静脉曲张和腹水的发生具有保护作用,尤其是对HE伴有SPSS患者,Ohnishi等^[18]的研究中发现,患有SPSS和HE者食管静脉曲张较少,急性静脉曲张出血的发生率也较低;而近年一项大型国际多中心研究^[19]中报告,SPSS患者更常出现HE、腹水、静脉曲张出血、感染和急性肾损伤。食管静脉曲张发生风险与SPSS直径之间存在“倒U形”关系,即没有SPSS或SPSS非常大的患者比SPSS小或大的患者食管静脉曲张患病率低,没有SPSS表明门静脉压力较低,而非常大的SPSS可能充当自动TIPS,降低门静脉压力并减少静脉曲张发生。也有研究^[20]发现,有、无SPSS的患者在食管胃底静脉曲张发生率方面无明显统计学差异。此外,相比其他类型分流,胃肾分流因解剖学因素与食管胃底静脉曲张及出血存在更大关系,而脐旁分流引流至髂外静脉,不向食管静脉区供血,因此较少与静脉曲张出血、腹水有关。

3.2 SPSS与HE SPSS与HE之间的关系已在多项研究中得到证实,存在SPSS的患者发生HE的概率更高,且更易发生持续性或复发性HE。粗大的SPSS是HE持续存在的原因,71%的慢性HE患者存在粗大SPSS,而无HE患者中只有14%存在SPSS,且SPSS可见于46%~70%的顽固性脑病患者。运动迟缓-强直综合征、肝性脊髓病这些难治型的HE形式也与粗大SPSS高度相关^[10]。这与SPSS会使大量的门静脉血流不经过肝脏直接进入体循环,导致肠道产生的毒性物质无法经过肝脏代谢有关^[21]。脐静脉分流起源于门静脉主干,属于肝内分流,其分流的血液含有大量来自肠系膜上静脉未经代谢的毒物,相比其他类型分流,与HE的关系更加密切。临床上对反复或持续HE发作的肝硬化患者,特别是在肝功

能相对较好的患者中,除明确常规 HE 诱因外,应积极寻找 SPSS 的存在,尤其是有无脐静脉开放^[9]。

3.3 SPSS 与门静脉血栓 研究表明,无 SPSS 患者门静脉血栓发生率为 8%,而存在 SPSS 的患者其发生率更高,达 30% 左右^[18]。且直径大的 SPSS 比直径小的患者血栓发生率更高,这有效证实 SPSS 与门静脉血栓之间的密切关系^[4]。其原因为:(1)SPSS 分流血液至体循环,导致门静脉血流减慢,是血栓形成的危险因素;(2)SPSS 对肝功能产生影响,肝功能不全会改变血液凝固性,增加血栓形成风险。

4 SPSS 的治疗现状

SPSS 的治疗主要分为外科断流和血管介入栓塞。外科断流指通过外科手术结扎 SPSS 静脉。目前在临床中主要应用于脾切除、肝移植时结扎 SPSS,以降低术后 HE 的发生风险^[8]。血管栓塞介入现也被临床广泛应用,经球囊导管阻塞逆行静脉曲张闭塞术(balloon occluded retrograde transvenous obliteration, BRTO)以股静脉或颈内静脉为入路,将球囊导管置入 SPSS 的流出端,扩张球囊临时闭塞 SPSS 流出,再注射硬化剂,充盈并定型 SPSS,保留一定时间后撤除球囊,从而达到闭塞 SPSS 血流的效果,此技术自 1996 年日本首次报道以来,近年来逐步推广应用,多项研究证实此技术安全有效^[22-24]。在此基础上,又对这一技术进行改良:即弹簧圈辅助逆行闭塞术(coil-assisted retrograde transvenous obliteration, CARTO)、封堵器辅助逆行闭塞术(plug-assisted retrograde transvenous obliteration, PARTO)与球囊封堵逆行性闭塞术(balloon-occluded antegrade transvenous obliteration, BATO)等^[24]。CARTO 或 PARTO 用弹簧圈或封堵器代替球囊,永久封堵流出道,减少了操作时间与注射硬化剂的风险。而 BATO 则与 BRTO 相似,仅将入路改为门静脉,球囊封堵 SPSS 输入端,阻塞门静脉血流进入。

4.1 HE 相关 SPSS 对于普通 HE 患者,降氨与控制诱因可有效对症治疗 HE,但对于反复或持续发作的 HE,在高度怀疑是否有粗大 SPSS 的同时,应考虑及早介入处理。BRTO 是用于 HE 相关 SPSS 封堵的经典介入放射技术,经封堵粗大的 SPSS 后,因分流减少的门静脉血流会有所恢复,从而增加肝脏血流灌注,改善肝功能,缓解 HE 的症状^[24]。有效闭塞粗大 SPSS 后,HE 改善率接近 100%,与未闭塞或晚期闭塞(在 SPSS 相关复发性或难治性 HE 中)相比,早期分流闭塞(首次自发性分流相关显性 HE 发作后)可更好地减少门静脉高压事件,降低门静脉血栓形成概率,改善疾病状态并提高生存率^[25]。

但增加门静脉血流同时也预示着门静脉高压仍然存在,因此可能出现腹水、上消化道出血等其他并发症,导致患者需进一步行 TIPS 或内镜治疗^[26]。当门静脉过细或已形成栓塞时,封堵 SPSS 所增加的门静脉血流并不能转化为肝脏灌注,反而会导致更多不良事件的发生。因此,还需要多方面权衡,并在术后密切监测其他并发症的发生风险。

4.2 静脉曲张相关 SPSS 目前,静脉曲张及出血的治疗策略,主要包括内镜治疗及 TIPS。胃底静脉曲张者半数以上存在胃肾分流,此分流存在增加了静脉曲张治疗难度。在进行 TIPS 治疗时,往往因门静脉主干及支架内血流减少易形成分流道内血栓;在内镜下治疗时,使用组织胶或硬化剂封堵曲张静脉,误流入分流道内的注射剂有造成异位栓塞的风险^[27],因此,无论是内镜还是 TIPS 治疗静脉曲张,应对 SPSS 同时进行考虑。

TIPS 术中同时将 SPSS 进行封堵(图 1c),此种联合方式的临床获益是否更大,术后 HE 发生率、支架通畅率和生存率是否有差异,这些问题暂无指南明确,现有研究也未有统一结论。理论上在 TIPS 有效分流后,门静脉压力下降,使出血风险降低,而封堵 SPSS 后,栓塞了肝外分流而保留了肝内 TIPS 建立的分流道,减少了分流道数量的同时也减少了未经肝脏解毒的血液进入体循环,从而降低术后 HE 的发生率,与 TIPS 形成互补。由此看来,倾向于 TIPS 联合封堵会优于单独 TIPS。

在内镜下行静脉曲张伴 SPSS 治疗时,先对分流道进行封堵,能有效降低异位栓塞的发生风险(图 1d),例如 BRTO 联合内镜下组织胶注射,利用 BRTO 技术临时封堵门体流出道后,在内镜下进行硬化剂或组织胶注射治疗^[24]。BRTO 对胃静脉曲张伴脾肾分流、胃肾分流患者适用,同时存在介入辐射大、手术时间长、球囊需放置时间长(4~24 h)易导致门静脉压升高的缺点^[28],应用受到一定的限制,所以近年来在不断探索治疗静脉曲张伴 SPSS 的更优方案。EUS 可检测出静脉曲张及与之相连的分流道血流,对目标血管进行精准闭塞,有效弥补传统内镜的不足,减少组织胶及硬化剂用量,降低异位栓塞的风险^[29]。Bhat 等^[30]一项为期 6 年的回顾性研究中,纳入了 152 例静脉曲张患者,行 EUS 引导下弹簧圈联合组织胶注射术,手术成功率 99%,证实了这一技术的有效性与安全性。一项国内的最新研究中,对静脉曲张伴 SPSS 患者行 EUS 引导下置入弹簧圈联合组织胶注射与 BRTO 联合内镜下组织胶注射进行对比,手术成功率及 1 年内再出血率无明显差异,且安全性更高^[31]。

5 SPSS 未来的展望及挑战

5.1 SPSS 与 MELD 评分的关系, SPSS 是否该加入 MELD 评分 SPSS 与肝硬化患者失代偿风险及预后存在一定关系。最近国外一项 Meta 分析显示, SPSS 患者 MELD 评分更高, 总生存率也低于无 SPSS 患者^[32]; 另有一项来自 14 个中心、纳入近 2 000 例患者的研究也得出相似结论^[8]。MELD 评分被广泛用于评估终末期肝病患者的病情严重程度, 但目前此评分主要局限是缺乏门静脉高压及 HE 的相关信息, 如果在 MELD 评分中加入对 SPSS 的评估, 可能会对慢性肝病患者带来更科学、有效的预后生存期评估^[11]。

5.2 抗血管生成是否能作为治疗策略, 抑制 SPSS 生成 SPSS 生成除了门静脉高压下现有血管的被动开放外, 与活跃的新血管生成也密切相关^[6]。通过抑制相关血管生成因子来减少新生血管的形成, 从而可控制 SPSS 的发生。因此, 抗血管生成有以下两个潜在临床治疗目标: 第一, 检测目标促血管生成因子, 作为监测 SPSS 进展的非侵入方法; 第二, 除直接降低门静脉压力外, 将抗血管生成治疗作为控制门静脉高压侧支循环形成的另一个治疗靶标, 但抗血管生成药物的安全性还有待进一步研究^[4]。

5.3 探索新的影像学手段以检测 SPSS 形成 通过测量下腔静脉与左肾静脉直径来有效预测 SPSS 的产生, Rathi 等^[19]研究发现, 扩张的下腔静脉是有效预测 >12 mm SPSS 的标志, 提示已有较多的分流进入体循环, 当下腔静脉直径 >19.5 mm 时, 对 SPSS 直径 ≥ 12 mm 的诊断灵敏度为 83%, 特异度为 50%。因脾肾分流会增加进入左肾静脉的血流量, 通过测量左肾静脉直径也能够提示分流的产生。左肾静脉直径 ≥ 10.5 mm, 对于脾肾分流存在的敏感度为 77%, 特异度为 68%。但仅可作为辅助预测, 并非准确判断依据。

在评估 SPSS 过程中, 仅评估单一最大 SPSS 并不能全面反映出其对患者的影响, 需综合考虑所有存在的 SPSS。有研究通过总横截面积来评估, 即计算出每个分流道的横截面积, 再相加得到总横截面积, 并发现总横截面积 >83 mm² 时与更高的 HE 发生率、更高的病死率相关^[4]。

如何通过影像学手段更为精准地评估 SPSS, 探索对临床具有实用意义的影像学指标也尤为关键。一项最新的国内研究^[33], 用分流静脉总直径、分流静脉总截面积、分流静脉总体积三种不同维度对 SPSS 进行测量, 并建立这三种方式对肝硬化并发症的预测模型。该研究发现分流静脉总截面积、分流静脉总体积更能真实反映门

体间分流状态, 与并发症存在更高关联性, 有更好的诊断效能, 但是分流静脉总体积技术要求高, 需要专业软件分析, 难以在临床广泛推广。而人工智能的发展使血管自动识别、计算成为可能, 有望在 SPSS 的评估中发挥更大作用。

5.4 SPSS 能否作为评估内镜治疗风险预测因子在临床工作中观察到, 对于肝硬化食管胃静脉曲张内镜治疗的患者, 术后新发 SPSS 似乎有较好的疗效, 如再出血率低, 序贯次数少。猜想此类情况是否与内镜联合 TIPS 有相似之处, 能通过产生新的分流来降低门静脉压, 尤其是产生与曲张相关性较小, 分流直径比较小的 SPSS, 能部分缓解内镜治疗后带来的门静脉高压, 但关于内镜与 SPSS 目前的研究大多为: 有或无 SPSS 的内镜疗效对比^[34-35], 有 SPSS 患者的不同内镜治疗方式安全性与有效性探讨^[36], 对于内镜后新发 SPSS 暂未研究讨论, 可能因为治疗后影响再出血的危险因素多, 个体差异较大, SPSS 与肝功能、门静脉压力有动态相互影响作用, 截取某一段时间进行研究难以有效证实 SPSS 对内镜治疗效果具有统计学意义。即便短期会获得更大收益, 但动态评估 SPSS 作用, 随着 SPSS 持续增大, 会进一步加重肝功能恶化, 带来 HE、门静脉栓塞等诸多问题, 未必有更好的预后。因此, SPSS 能否作为一种评估内镜治疗风险预测因子仍亟待深入探究。

6 结语

综上, SPSS 作为门静脉高压加重的一种不完全代偿机制, 在肝硬化门静脉高压患者中极为常见, 其大小、数量、类型与肝硬化并发症、肝功能以及预后密切相关。精准检出 SPSS 以及对不同 SPSS 进行亚组分型, 评估发生并发症的可能风险, 从而积极对 SPSS 进行权衡处理, 可获得更佳疗效。因此, 对 SPSS 进行深入研究十分必要。此外, 进一步探索 SPSS 栓塞在治疗肝硬化门静脉高压并发症中的潜在应用, 有望为肝硬化患者预后改善提供新的治疗靶点。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突

作者贡献声明: 陈雅鑫负责设计论文框架、起草论文; 郭雯负责文献收集、数据提取; 李茜、刘凯歌负责论文修改; 张明鑫负责指导撰写文章及最后定稿。

参考文献:

- [1] TANG SH, ZENG WZ, WU XL, et al. Formation of collateral circulation in patients with cirrhotic portal hypertension and its clinical significance[J]. J Clin Hepatol, 2016, 32(8): 1613-1616. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2016.08.043.

汤善宏, 曾维政, 吴晓玲, 等. 肝硬化门静脉高压侧支循环的形成及临床

- 意义[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(8): 1613-1616. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2016.08.043.
- [2] ZHOU LL, ZHANG CQ. Association between collateral circulation and gastroesophageal varices in portal hypertension[J]. *J Clin Hepatol*, 2023, 39(9): 2210-2216. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.09.027. 周丽丽, 张春清. 门静脉高压侧支循环与食管胃静脉曲张的关系[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(9): 2210-2216. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.09.027.
- [3] NICOARĂ-FARCĂU O, WANG XZ, LUO XF. Definition of SPSS: We need to speak the same language[J]. *J Hepatol*, 2020, 73(2): 463-464. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.03.012.
- [4] PRAKTIKNJO 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. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.12.021.
- [5] WANG Y. The mechanism and clinical study of intrahepatic angiogenesis in cirrhosis with portal hypertension[D]. Jinan: Shandong University, 2019. 王乐. 肝内血管再生在肝硬化门静脉高压中的作用机制及临床研究[D]. 济南: 山东大学, 2019.
- [6] LIU YM, CHEN SY. Research progress of anti-angiogenesis therapy for portal hypertension[J/CD]. *Chin J Liver Dis Electron Version*, 2012, 4(1): 59-62. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2012.01.017. 刘以梅, 陈世耀. 门静脉高压的抗血管生成治疗研究进展[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2012, 4(1): 59-62. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2012.01.017.
- [7] WANG YG, MA XL. Current status and progress of drug therapy for portal hypertension in China[J/CD]. *Chin J Digest Med Imageol: Electronic Edition*, 2019, 9(6): 248-251. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-2015.2019.06.003. 王义国, 马新力. 我国肝硬化门静脉高压症药物治疗现状及进展[J/CD]. 中华消化病与影像杂志(电子版), 2019, 9(6): 248-251. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-2015.2019.06.003.
- [8] 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. e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.01.028.
- [9] QIAN SJ, WU H. Hepatic encephalopathy: Modern views on the treatment of abnormal portosystemic shunt[J]. *J Clin Hepatol*, 2021, 37(12): 2774-2777. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.12.007. 钱帅杰, 吴浩. 肝性脑病: 异常门体分流处理的现代观[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(12): 2774-2777. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.12.007.
- [10] RAJESH S, PHILIPS CA, AHAMED R, et al. Friend or foe? Spontaneous portosystemic shunts in cirrhosis-current understanding and future prospects[J]. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 2021: 8795115. DOI: 10.1155/2021/8795115.
- [11] NARDELLI S, RIGGIO O, GIOIA S, et al. Spontaneous portosystemic shunts in liver cirrhosis: Clinical and therapeutical aspects[J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(15): 1726-1732. DOI: 10.3748/wjg.v26.i15.1726.
- [12] TAKASHI M, IGARASHI M, HINO S, et al. Esophageal varices: Correlation of left gastric venography and endoscopy in patients with portal hypertension[J]. *Radiology*, 1985, 155(2): 327-331. DOI: 10.1148/radiology.155.2.3983381.
- [13] RIGGIO O, EFRATI C, CATALANO C, et al. High prevalence of spontaneous portal-systemic shunts in persistent hepatic encephalopathy: A case-control study[J]. *Hepatology*, 2005, 42(5): 1158-1165. DOI: 10.1002/hep.20905.
- [14] TARANTINO G, CITRO V, CONCA P, et al. What are the implications of the spontaneous spleno-renal shunts in liver cirrhosis?[J]. *BMC Gastroenterol*, 2009, 9: 89. DOI: 10.1186/1471-230X-9-89.
- [15] DAJTI E, RENZULLI M, COLECCHIA A, et al. Size and location of spontaneous portosystemic shunts predict the risk of decompensation in cirrhotic patients[J]. *Dig Liver Dis*, 2022, 54(1): 103-110. DOI: 10.1016/j.dld.2020.12.114.
- [16] Hepatobiliary Disease Study Group, Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association. Consensus for management of portal vein thrombosis in liver cirrhosis(2020, Shanghai)[J]. *J Clin Hepatol*, 2020, 36(12): 2667-2674. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.12.0073. 中华医学会消化病学分会肝胆疾病学组. 肝硬化门静脉血栓管理专家共识(2020年, 上海)[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(12): 2667-2674. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.12.0073.
- [17] LIU Y. Relationship between CT features of spontaneous portosystemic shunt and complications of liver cirrhosis[D]. Changchun: Jilin University, 2022. 柳瑶. 自发性门体分流的CT影像特征与肝硬化并发症的关系[D]. 长春: 吉林大学, 2022.
- [18] OHNISHI K, SATO S, SAITO M, et al. Clinical and portal hemodynamic features in cirrhotic patients having a large spontaneous spleno-renal and/or gastrosplenic shunt[J]. *Am J Gastroenterol*, 1986, 81(6): 450-455.
- [19] RATHI S, BROCCO S, FORMENTIN C, et al. Spontaneous portosystemic shunts in cirrhosis: Detection, implications, and clinical associations[J]. *Dig Liver Dis*, 2021, 53(11): 1468-1475. DOI: 10.1016/j.dld.2020.11.020.
- [20] ZHANG J. Comparison of clinical characteristics and prognosis of patients with liver cirrhosis with spontaneous portal system shunt[D]. Changsha: Central South University, 2023. 张洁. 肝硬化伴自发性门体分流患者的临床特征及预后分析[D]. 长沙: 中南大学, 2023.
- [21] WU WB, HAN GH. Embolization of spontaneous portosystemic shunt for cirrhotic patients with portal hypertension: A review of current status[J]. *J Clin Hepatol*, 2015, 31(9): 1528-1531. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.09.042.
- [22] KANAGAWA H, MIMA S, KOUYAMA H, et al. Treatment of gastric fundal varices by balloon-occluded retrograde transvenous obliteration[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 1996, 11(1): 51-58. DOI: 10.1111/j.1440-1746.1996.tb00010.x.
- [23] HIROTA S, MATSUMOTO S, TOMITA M, et al. Retrograde transvenous obliteration of gastric varices[J]. *Radiology*, 1999, 211(2): 349-356. DOI: 10.1148/radiology.211.2.r99ma25349.
- [24] ZHANG HW, LIU JT, SUN G. Clinical management of portal hypertension with spontaneous portosystemic shunt: Value of interventional radiology[J]. *Chin J Pract Intern Med*, 2022, 42(10): 815-819. DOI: 10.19538/j.nk2022100106. 张瀚文, 刘江涛, 孙刚. 合并自发性门体分流道的门静脉高压临床处置: 介入放射技术的价值[J]. 中国实用内科杂志, 2022, 42(10): 815-819. DOI: 10.19538/j.nk2022100106.
- [25] TRIPATHI D, BUREAU C. Prophylactic embolization of large spontaneous portosystemic shunts with transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): A panacea for post-TIPS hepatic encephalopathy?[J]. *Hepatology*, 2022, 76(3): 551-553. DOI: 10.1002/hep.32525.
- [26] VIDAL-GONZÁLEZ J, MARTÍNEZ J, MULAY A, et al. Evolution of spontaneous portosystemic shunts over time and following aetiological intervention in patients with cirrhosis[J]. *JHEP Rep*, 2024, 6(2): 100977. DOI: 10.1016/j.jhepr.2023.100977.
- [27] WENG CZ, WANG C, ZHANG J, et al. The clinical characteristics of patients with spontaneous portosystemic shunt and isolated gastric variceal bleeding[J]. *Chin Hepatol*, 2024, 29(2): 157-161. DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2024.02.007. 翁成钊, 王超, 张峻, 等. 伴自发性门静脉分流孤立性静脉曲张破裂出血患者临床特点[J]. 肝脏, 2024, 29(2): 157-161. DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2024.02.007.
- [28] WANG F, LIU SQ, ZENG X, et al. Research on vascular occlusion therapy in gastroesophageal varices with spontaneous shunt[J]. *Chin J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 27(3): 346-350, 355. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2018.03.024. 王芳, 刘仕倩, 曾西, 等. 食管胃底静脉曲张伴自发性分流血管腔内治疗的研究进展[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2018, 27(3): 346-350, 355. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2018.03.024.
- [29] ZHANG WH, LIU Y, WANG YL. Effect of modified balloon occlusion combined with endoscopic tissue adhesive embolization on gastric varices with gastrosplenic shunt[J]. *J Pract Med*, 2022, 38(14): 1847-1850. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2022.14.026. 张文辉, 刘影, 王艳玲. 改良球囊封堵逆行静脉闭塞术联合胃镜下组织黏合剂栓塞术治疗胃静脉曲张伴胃肾分流的疗效[J]. 实用医学杂志, 2022, 38(14): 1847-1850. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2022.14.026.
- [30] 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.
- [31] TANG YF, JIANG ZY, LONG D, et al. Efficacy of endoscopic ultrasound-guided coil placement combined with tissue adhesive injection in treatment of gastric varices with spontaneous shunt[J]. *J Clin Hepatol*, 2024, 40(4): 739-744. DOI: 10.12449/JCH240416. 汤雅芬, 蒋智洋, 龙丹, 等. 超声内镜引导下置入弹簧圈联合组织胶注射治疗合并自发性分流的胃静脉曲张的效果分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(4): 739-744. DOI: 10.12449/JCH240416.
- [32] KE Q, HE J, HUANG XH, et al. Spontaneous portosystemic shunts outside the esophago-gastric region: Prevalence, clinical characteristics, and impact on mortality in cirrhotic patients: A systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Intern Med*, 2023, 112: 77-85. DOI: 10.1016/j.ejim.2023.03.024.
- [33] ZHANG H, LIU ZH, WANG Q, et al. Comparison of diagnostic efficacy of different dimensional imaging measurement of spontaneous portosystemic shunt in liver cirrhosis[J]. *J Clin Radiol*, 2024, 43(5): 753-758. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.10.037. 张欢, 刘振河, 王倩, 等. 不同维度影像测量肝硬化自发性门体分流的诊断效能比较[J]. *临床放射学杂志*, 2024, 43(5): 753-758. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.10.037.
- [34] REN JZ. Clinical characteristics of patients with spleen-kidney or stomach-kidney shunt due to liver cirrhosis and endoscopic treatment of gastric varices[D]. Jinan: Shandong University, 2021. 任金正. 肝硬化脾肾或胃肾分流患者临床特点及合并胃静脉曲张内镜下

治疗[D]. 济南: 山东大学, 2021.

- [35] CHEN ZP. The influence of the patent paraumbilical vein on rebleeding after endoscopic therapy of esophageal varices: a retrospective study[D]. Xian: Air Force Medical University of PLA, 2022. 陈智鹏. 附脐静脉开放对肝硬化食管胃静脉曲张二级预防内镜治疗后再出血影响研究[D]. 西安: 中国人民解放军空军军医大学, 2022.
- [36] XU QY, CHEN HQ, XU YB, et al. Clinical value of endoscopic clipping assisted tissue adhesive combined with lauromacrogol for gastric varices with spontaneous gastrosplenic shunt or splenorenal shunt [J]. *China J Endosc*, 2019, 25(10): 78-83. DOI: 10.3969/j.issn.1007-1989.2019.10.014. 许秋泳, 陈和清, 许耀斌, 等. 内镜下钛夹辅助组织胶联合聚桂醇治疗合并胃肾或脾肾分流道的胃底静脉曲张[J]. *中国内镜杂志*, 2019, 25(10): 78-83. DOI: 10.3969/j.issn.1007-1989.2019.10.014.

收稿日期: 2024-05-17; 录用日期: 2024-06-11

本文编辑: 刘晓红

引证本文: CHEN YX, GUO W, LIU KG, et al. Diagnosis and treatment of cirrhotic portal hypertension with spontaneous portosystemic shunt: Current status and prospects[J]. *J Clin Hepatol*, 2025, 41(1): 176-182.

陈雅鑫, 郭雯, 刘凯歌, 等. 肝硬化门静脉高压伴自发性门体分流的诊治现状与展望[J]. *临床肝胆病杂志*, 2025, 41(1): 176-182.

· 国外期刊精品文章简介 ·

Journal of Hepatology | 中国人群妊娠期肝内胆汁淤积症的基因组学研究 揭示其与历史乙型肝炎流行的潜在关联

妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)是妊娠期常见且高风险的肝脏疾病,与多种严重的不良妊娠结局相关。深入理解ICP的发病机制是探索新型诊治方案、保障ICP患者母婴健康的关键。值得注意的是,ICP在东亚和东南亚地区的发病率显著高于欧洲地区,但具体原因尚不明确。针对上述问题,来自中山大学公共卫生学院(深圳)的Liu等开展了针对中国人群的大规模ICP遗传学研究,首次从遗传学、基因多效性和演化医学角度,系统解析了东亚人群ICP发病的遗传病因及其与欧美人群的差异。

该研究使用了深圳两家妇幼保健院孕妇的低深度无创产前基因检测(NIPT)测序数据及妊娠期空腹总血清胆汁酸(TBA)水平测量数据,对98 269名中国孕妇进行了TBA及ICP的全基因组关联研究(GWAS)。研究团队在3个独立的中国人队列中验证了GWAS结果,并与欧洲人群的研究结果进行了对比,同时通过表型组关联分析及时空进化分析探讨了ICP相关位点的功能和进化模式。研究共发现了8个与空腹TBA水平显著相关、4个与ICP显著相关的遗传位点,包括10个新基因座。其中,14q24.1的0.4 Mbp区域内鉴定了1个东亚特异性位点。该位点的风险等位基因每增加1个拷贝,TBA水平平均升高6.12 μmol/L,且ICP风险增加16.56倍(95%CI: 16.43~16.69, $P=7.06 \times 10^{-381}$)。全表型关联分析及时空演化分析表明,14q24.1中的SLC10A1基因位点中ICP风险等位基因可能通过免疫逃逸机制抵御HBV,并在过去3 000年间在东亚及东南亚地区显著扩散。

这是首个以中国人群为代表的东亚人群ICP遗传基础的系统性研究,揭示了东亚人群特有的ICP风险位点(14q24.1),并将其流行与过去3 000年东亚和东南亚地区人群对历史HBV流行的适应性进化联系起来。这一发现从人群角度深化了对ICP病理生理学的认识,为更精准的ICP检测、风险评估及个性化干预提供了科学依据。

摘译自 LIU YH, WEI YD, CHEN XH, et al. Genetic study of intrahepatic cholestasis of pregnancy in Chinese women unveils East Asian etiology linked to historic HBV epidemic[J]. *J Hepatol*, 2024. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.11.008. [Epub ahead of print]

[中山大学公共卫生学院(深圳)刘斯洋 刘艳红 报道]