



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.01.016
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2019.01.016
Chinese Journal of General Surgery, 2019, 28(1):117-124.

· 文献综述 ·

特发性门静脉高压症的诊治现状

朱青¹, 项灿宏²

(1. 厦门长庚医院 普通外科, 福建 厦门 361028; 2. 清华大学附属北京清华长庚医院 肝胆外科, 北京 102218)

摘要

特发性门静脉高压症 (IPH) 非常罕见, 其特点是有门静脉高压, 但没有肝硬化, 有门静脉小分支堵塞或狭窄, 却没有肝静脉和门静脉主干的堵塞。该疾病尚有其它命名, 如: 特发性非硬化性门静脉高压症、非肝硬化性门静脉纤维化等。IPH 病因及发病机制未明确, 可能与遗传、免疫、感染等因素相关。临床表现上 IPH 以脾功能亢进、胃食管静脉曲张为主, 而少有肝功能不全、肝性脑病。诊疗上尚有不少争议, 目前 IPH 的诊断为排除性诊断, 治疗上多参考肝硬化性门静脉高压的指南。IPH 预后资料不多, 目前认为较肝硬化性门静脉高压者预后更佳, 只有少数患者进展至肝衰竭。

关键词

高血压, 门静脉; 特发性门静脉高压症; 综述文献

中图分类号: R657.3

Current status regarding diagnosis and management of idiopathic portal hypertension

ZHU Qing¹, XIANG Canhong²

(1. Department of General Surgery, Xiamen Chang Gung Hospital, Xiamen, Fujian 361028, China; 2. Department of Hepatobiliary Surgery, Beijing Tsinghua Chang Gung Hospital, Tsinghua University, Beijing 102218, China)

Abstract

Idiopathic portal hypertension (IPH) is a very rare disease, characterized by portal hypertension with obstruction or stenosis of the intrahepatic peripheral portal branches, in the absence of liver cirrhosis or obstruction of hepatic vein and main portal vein. This condition also has other denominations such as idiopathic non-cirrhotic portal hypertension and non-cirrhotic portal fibrosis. The etiology and pathogenesis of IPH remain unclear, and may be related to heredity, immunity, infection and other factors. The main manifestations of this disease are hypersplenism and gastroesophageal varices, with less occurrence of hepatic insufficiency and hepatic encephalopathy. There are still many controversies in the diagnosis and treatment of IPH. Its diagnosis is only made by exclusion, and treatment chiefly refers to the guidelines for cirrhotic portal hypertension. There are few data on prognosis of IPH, and IPH is considered to have a better prognosis than that of cirrhotic portal hypertension, and in only a few patients may progress to liver failure.

Key words

Hypertension, Portal; Idiopathic Portal Hypertension; Review

CLC number: R657.3

收稿日期: 2018-11-15; 修订日期: 2018-12-19。

作者简介: 朱青, 厦门长庚医院住院医师, 主要从事特发性门静脉高压症、急性胆管炎诊治方面的研究。

通信作者: 项灿宏, Email: roy.xx@163.com

特发性门静脉高压症 (idiopathic portal hypertension, IPH) 是一种极罕见的肝脏血流动力学异常相关疾病, 是门静脉高压的特殊类型。患者多较年轻或年幼, 可有门静脉高压的一系列表现, 但常无肝功能的损害, 其肝内周围门静脉分支阻塞或狭窄, 而无肝静脉及门静脉主干梗阻。若认识不足, 极易与肝硬化性门静脉高压、肝外门静脉阻塞、布加氏综合征、先天性肝纤维化等疾病相混淆, 而造成误诊误治。一般来说, IPH不会进展至肝硬化, 亦很少发展至肝细胞肝癌^[1-5]。近些年国内外学者对该病逐渐重视, 开展的研究亦逐渐增多, 但仍未能明确该病病因, 亦未发现明确有效的根治手段, 诊断及治疗仍有很多困惑。为促进临床上对该病的认识, 本文结合国内外的研究进展, 对该病的诊治进行总结。

1 命名演变

1889年Banti^[6]发现一类上消化道出血伴脾肿大和贫血为主要临床表现的疾病, 并将之命名为班替综合征。1940年Ravenna^[7]亦发现一类患者, 表现为巨脾, 但肝脏无明显病理损伤, 当时称之为充血性脾肿大。随着对该类患者研究的增多, 这类疾病与肝硬化引起的巨脾有显著差别, 有学者称之为热带性巨脾综合征、孟加拉脾肿大等。20世纪60年代初, 印度学者^[8]发现一类患者反复出现胃底食管静脉曲张出血, 但无肝硬化证据, 亦少见腹水、肝性脑病, 称之为肝门静脉高压 (intrahepatic portal hypertension)。1965年美国学者Mikkelsen等^[9]发现一类无肝硬化的门静脉高压患者, 门静脉及其分支管壁增厚伴硬化, 故称其为肝 (内) 门静脉硬化症 (hepatoportal sclerosis, HS)。1967年印度的Basu等^[10]提出以非肝硬化性门静脉纤维化 (noncirrhotic portal fibrosis, NCPF) 来命名该类疾病。同年, 印度的Boyer等^[11]发现该类患者相对于肝硬化引起的门静脉高压患者预后更佳, 并提出了IPH这一名称。随着对该类疾病的研究增多, 逐渐有特发性非肝硬化门静脉高压症 (idiopathic non-cirrhotic portal hypertension, INCPH)、良性肝内门静脉高压症、阻塞性门静脉血管病等其它称呼, 现代学者们研究后认为以上各类命名均为同一类疾病。目前学术界对该病称呼尚不统一, 日本多称其IPH,

西方多称INCPH或HS, 印度多称NCPF, 我国学者对该病尚无统一称呼。由于患者多以门静脉高压的表现就诊, 而且门静脉纤维化仅为患者诸多病理表现之一, 并无代表性, 故笔者更认同IPH/INCPH的命名, 而不认同NCPF或HS; 另考虑特发性已强调该疾病的特殊之处及排他性含义, 无需增加非肝硬化性表述, 且IPH命名更简洁, 故笔者沿用日本学者及部分印度学者对此病IPH的称呼。

2 流行病学

世界各地均有报道, 以日本及印度对该病报道最多, 西方国家及我国报道较少, 可能因发病率低有关, 亦可能是对该病认识不足。有门静脉高压的患者中, IPH的比例, 在印度及日本可达约10%~30%^[12-13], 西方国家则占3%~5%^[14], 我国为5.8%~17.4%^[15-16]。日本2005年的全国流行病学调查^[17]提示, 2004年确诊为IPH并接受治疗的患者人数为640~1 070例, 总的男女比例约为1:2.7, 确诊疾病的高峰年龄约在40~50岁, 平均年龄约为49岁。与日本不同的是, 该病在印度的男女发病率之比为2~4:1, 而平均发病年龄则更为年轻, 为30~35岁^[18-20]。一些研究^[18,21-22]认为该病的发生发展可能与居住环境差及经济条件较差相关, 而平均寿命、种族背景亦被推测可能相关。我国一项研究亦证实IPH患者中经济水平较差者占62%^[16]。

3 发病机制及病因

3.1 推论与学说

目前IPH发病机制不明, 有不少理论试图解释, 如: 肝内周围门静脉血栓学说, 脾来源学说, 自身免疫性紊乱学说^[23-31], Sarin、Kumar的血栓事件、统一假说论^[32], Schouten等^[33]的二元理论, Sato等^[34]的内皮细胞-间质转化理论。

3.2 慢性感染

胃肠道来源的反复慢性感染可能导致门静脉渐进的组织病理学改变, 继而引起IPH。有两方面证据支持: 一方面, 经济相对落后地区, 尤其是婴幼儿期腹部感染史者, IPH患病率较高^[33]; 另一方面, 将致病性大肠杆菌引入动物的门脉系统致病, 可建立起类似人类IPH的动物模型^[35]。病原感染亦是联系后述多种因素的纽带, 如当获得肠道

来源的致病大肠杆菌感染时,内毒素可直接损伤中小门静脉内皮细胞,致其变性、增生,同时,细菌抗原激发机体免疫反应,引起免疫异常,致门静脉纤维化,若激活补体系统,还将促血栓形成,使机体进入高凝状态,细菌菌栓亦可直接堆积造成中小门静脉堵塞。

3.3 免疫异常

有学者推测免疫复合物在肝窦周围的沉积可引起中小血管纤维化,继而导致IPH。这种假设也得到了多方面证据的支持^[24-25,36-38]:首先,IPH患者常见合并自身免疫系统疾病,如进行性系统硬化症(PSS)、系统性红斑狼疮(SLE)、混合性结缔组织病(MCTD)、原发性低丙种球蛋白血症等;其次,IPH患者多伴有免疫相关指标异常,如T细胞增多、IgA增高、蛋白C减少等;最后,IPH患者门静脉内皮细胞常见HLA-DR3(人白细胞DR3抗原)或VCMA-1(血管间黏附因子1)等高表达,亦提示门静脉内皮细胞受免疫攻击。

3.4 高凝状态

法国一项纳入28例IPH患者的研究中,约50%的患者有促血栓形成的证据^[39];一项土耳其的研究表明,34例IPH患者在5年的随访期间,有7例(约20.6%)发生肝外门静脉血栓形成^[40]。IPH患者肝活检亦常见中小门脉血栓形成。然而,血栓到底是引起IPH的病因还是IPH带来的结果,目前仍有争议。

3.5 毒物或药物

可能与损伤门静脉内皮相关,文献中报道的相关毒物或药物有:砷剂、铜、氯乙烯中毒,长期服用甲氨蝶呤、6-巯基嘌呤、硫唑嘌呤、硫鸟嘌呤等。

3.6 遗传

有不少报道提到IPH具有家族聚集性,或发生于有先天性疾病者,如Adams-Oliver综合征、Turner综合征者。IPH患者的家族成员基因中HLA-DR3高表达,亦支持该病有遗传学基础^[41]。亦有一些家系研究提示KCNN3等基因突变可能与该病相关^[42]。

4 临床表现

IPH患者的临床表现随疾病的进展而变化^[43]:

一方面,类似于肝硬化性门静脉高压症,可有门脉高压性胃肠病、腹水、脾功能亢进所致贫血及出血、侧支循环建立后胃底食管静脉曲张及出血;另一方面,区别于肝硬化性门静脉高压症的是,严重并发症如黄疸、肝性脑病、肝肺或肝肾综合征等较少见^[44]。其中,胃底食管静脉曲张出血是最常见的就诊表现,多数患者于确诊前至少有1次上消化道出血事件,由于肝功能多正常,出血耐受常较好,若出血控制好,5年病死率接近0^[32]。此外,腹水比例约10%~50%,多非难治性,通过口服利尿药即可控制^[33]。脾大出现于约95%的患者^[21],故脾功能亢进所致贫血常见。特别的,相较于肝硬化门静脉高压者,IPH患者合并门静脉血栓者更常见,约9%的IPH患者在确诊后1年内形成门静脉血栓,经过早期的抗凝治疗,53%的患者堵塞血管可再通^[43]。HIV感染和静脉曲张出血是形成门静脉血栓的独立危险因素。

5 辅助检查

5.1 实验室检查

外周血可见至少一系血细胞成分减少,尤以血小板数减少为著。初诊时患者肝功能指标多正常或接近正常^[39]。

5.2 内镜检查

常见上消化道静脉曲张,偶见门静脉高压性胃肠病,十二指肠、胆管周围和下消化道异位静脉曲张^[44-46]。

5.3 腹腔镜探查

肝脏表面光滑,常见肝脏边缘萎缩,中央代偿性肿大,可见肝脏表面剧烈的起伏或波浪样改变^[47],一些病例可见肝结节^[48]。

5.4 影像学检查

多普勒超声可作为首选检查,可见肝表面光滑,无凹凸不平表现,实质均匀。由于二三级门静脉突然狭窄、截断,可观察到枯树征表现。IPH患者肝内门静脉分支管壁增厚、回声增强、管腔狭窄甚至闭塞呈条索状高回声,脾大、脾动静脉明显增宽、脾静脉壁增厚,脾门静脉直径比增大,部分患者可见门静脉血栓。另外,作为鉴别,多普勒超声还可用来排除肝外门静脉阻塞、肝静脉及肝后下腔静脉阻塞等所致门静脉高压。

CT除可见肝内周围门静脉缩窄、脾静脉增宽、脾大、侧支静脉曲张,还可见肝内局灶结节样增生和灌注缺损。MRI可见典型门静脉高压的表现,效果似CT。肠系膜上动脉造影门静脉期和经皮经肝穿刺门静脉造影,可见肝内周围门静脉分支结构异常,呈低显,有时可见肝内门静脉粗大分支和肝外门静脉血栓形成^[49]。肝静脉造影和压力测量,常见肝静脉分支相互吻合和“柳树样”改变,肝静脉楔压正常或轻度升高^[50]。超声弹性成像测量肝脏和脾脏硬度,常显示肝脏硬度略有增加,脾脏硬度显著增加^[51]。特别值得一提的是,有研究^[52]发现IPH患者平均肝硬度为9.2 kPa,而肝硬化门静脉高压者肝硬度常大于14 kPa,两者差别显著。

5.5 病理检查

大体表现上^[17],IPH患者肝脏表面光滑,可呈波浪状,亦可不规则起伏,部分病例肝脏外形极不规则。因IPH患者肝脏边缘萎缩,故其肝脏横切面可见肝包膜下肝实质缺失。肝内粗大门静脉分支及门静脉主干常通畅,但也有部分病例见其中血栓形成。部分患者肝脏可见肝增生性结节,但无肝硬化。有学者^[53]依据肝脏有无包膜下萎缩、整体萎缩及门静脉血栓,将IPH分为四期,因未发现对临床指导价值,这里不赘述。肝脏组织学表现上,常见肝内周围门静脉分支破坏和狭窄、肝内门静脉分支硬化、异常侧支静脉形成,可见汇管区细纤维化和不同程度的扩张^[54]。脾脏大体表现上,主要为明显脾肿大。脾脏组织学表现上,可见红脾髓脾窦(静脉窦)增生,网纤维和胶原纤维增生,脾小梁可见Gamna Gandy结节。

6 诊断标准

6.1 欧洲肝病学会

欧洲肝病学会于2012年举办会议商讨IPH的诊治,并最终于2015年发布IPH的诊治指南。该指南认为必须同时满足以下5点才诊断IPH:(1)有门静脉高压的表现之一,如脾肿大(需加上其它至少一项门静脉高压表现)、脾功能亢进、胃食管静脉曲张、腹水、肝静脉压力梯度的轻度增高、门静脉侧枝形成;(2)肝活检排除肝硬化;(3)排除导致肝硬化或非肝硬化性门静脉高压的其它慢性肝脏疾病,如慢性乙型病毒性肝炎、慢性丙型病毒

性肝炎、非酒精性脂肪肝、酒精性脂肪肝、自身免疫性肝炎、遗传性血色素沉着症、Wilson病、原发性硬化性胆管炎;(4)排除导致非肝硬化性门静脉高压的其它疾病,如先天性肝纤维化、结节病、血吸虫病;(5)彩超或CT证实门静脉和肝静脉未堵塞。

6.2 日本 IPH 研究组

日本于1975年即成立IPH研究组,该研究组于2001年至今已制定多版IPH指南。在其2017年的诊断标准中提到,由于IPH是一种综合征,且在不同疾病阶段存在不同发病机制,因此应全面地根据一般实验室检查、影像学 and 病理学检查结果作出诊断。需排除以下疾病:肝硬化、肝外门静脉阻塞、布加综合征、血液病、寄生虫感染、肉芽肿性肝病、先天性肝纤维化、慢性病毒性肝炎、原发性胆汁性胆管炎的非肝硬化期。在确诊的基础上,该指南依据胃食管和异位静脉曲张、门静脉高压、体力活动受限、胃肠道出血、肝功能衰竭五项指标,提出了IPH的严重程度分级。由于该疾病分级在指导治疗方面无临床意义,这里不赘述。

综合上述标准可见,IPH的诊断是排他性的:首先,需明确门静脉高压诊断,其次,需结合影像学检查及病理检查等排除其它导致门静脉高压的疾病。

7 治疗及预防

7.1 静脉曲张破裂出血

静脉曲张破裂出血者除需接受针对出血的一般治疗(包括抗休克及后述用药)外,还应立即根据实际情况选择球囊压迫止血、内镜下硬化剂注射(EIS)、内镜下血管套扎(EVL)。以上治疗失败者,需立即考虑经颈静脉肝内门体静脉分流术(TIPSS)或紧急手术。若出血被临时控制,在患者一般情况改善以后,仍需继续行内镜治疗或择期手术或两者均施行。对于尚未出血的静脉曲张患者,亦可行预防性内镜治疗或预防性手术。关于内镜治疗方案,有研究^[55]表明EIS和EVL均可控制90%以上的静脉曲张破裂出血,两种方案的曲张静脉消失率无差别,但EVL组曲张静脉闭塞更快且并发症更少。关于手术方案,可考虑施行选择性分流术或断流术(食管下段及胃底周围血

管离断)^[56-58]。目前尚无IPH患者行上述两种术式的对照研究,考虑到该疾病相对良好的预后,而分流术更易出现肝性脑病等严重并发症,故笔者倾向于推荐断流术。

7.2 脾功能亢进

如有脾肿大的症状(腹痛、压迫感)和脾功能亢进的表现,如出血倾向、严重的血细胞下降(至少包括以下一种:血小板 $\leq 5 \times 10^4$;血白细胞 $\leq 3\ 000$;血红细胞 $\leq 300 \times 10^4$),可考虑行部分脾栓塞术(PSE)或脾切除术^[59-60]。Ozturk等^[61]对21例IPH合并脾功能亢进的患者行PSE,发现治疗效果上PSE与脾切除术相当,但并发症明显减少,尤其是门静脉血栓的风险明显降低。故对于IPH合并脾功能亢进者,或不能耐受手术者,笔者推荐行PSE。

7.3 药物应用

7.3.1 特利加压素 为人工合成的血管加压素,除降门静脉压力外,还可降低肾素的浓度,提高肾血流量、肾小球滤过率,改善肾脏功能。静脉曲张破裂出血者,初始48 h的剂量为2 mg/4 h,其后72 h以1 mg/4 h的用量持续给药,有助于预防早期再出血。肝肾综合征者推荐联合白蛋白静脉注射,初始0.5~1 mg/4 h,最大可用到3 mg/4 h,疗程2周。应注意监测血压及血清电解质水平,因为特利加压素可致血压升高及低钠血症^[62]。

7.3.2 生长抑素及其衍生物 生长抑素为天然内源性物质,其降低门静脉高压的确切机制尚不完全清楚,但其在治疗急性静脉曲张破裂出血和预防早期再出血的疗效确切,与特利加压素效果相当。对于急性出血者,初始250 μg 静脉注射,继以250~500 $\mu\text{g}/\text{h}$ 维持,直至出血停止24 h。奥曲肽是人工合成八肽环状化合物,与生长抑素作用类似,而半衰期是生长抑素的30倍。用于急性出血时,初始50 μg 静脉推注,继以50 $\mu\text{g}/\text{h}$ 维持。

7.3.3 非选择性 β 受体阻滞剂(NSBB) 可同时阻断 β_1 肾上腺素受体及 β_2 肾上腺素受体来减少门静脉血流量,降低门静脉压力,故被推荐用于静脉曲张破裂出血的一级、二级预防。推荐普萘洛尔10~20 mg,每天2次,根据效果每2~3天调整剂量,每日最大剂量不超过160 mg。推荐纳多洛尔20 mg每天1次,每2~3天酌情调整剂量,每日最大剂量不超过320 mg^[63]。NSBB的治疗目标

为HVPG下降至12 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)以下,或较基线水平下降20%,或静息心率下降至基础心率的75%,或者心率达50~60次/min。NSBB联合5-单硝酸异山梨酯降低门静脉压力的效果更佳。卡维地洛同时阻滞 α_1 和非选择性 β 受体,故它还可通过降低侧支循环的压力而降低门静脉压力,效果优于普萘洛尔,其推荐剂量为3.125~6.250 mg/d,逐渐加量,每日最大剂量不超过12.5 mg。需注意NSBB禁忌证包括:窦性心动过缓、支气管哮喘、慢性阻塞性肺气肿、心力衰竭、低血压、II度以上房室传导阻滞和胰岛素依赖性糖尿病。

7.3.4 抗凝治疗 部分学者^[64]建议使用抗凝药物来预防疾病进展并保持门静脉通畅。然而,考虑消化道出血是IPH主要表现之一,而且高凝状态在IPH发生发展中所扮演角色具体怎样仍不确定,大部分学者不建议常规使用抗凝治疗。仅对于明确发现门静脉血栓或合并其它部位血栓者方可考虑^[65]。

7.3.5 他汀类药物 可以通过增加肝脏一氧化氮释放,降低肝内阻力,从而降低门静脉压力。有学者证实口服辛伐他汀20~40 mg可显著降低门静脉压力,改善肝脏纤维化^[66]。

7.4 肝移植

对于上述治疗失败者,门静脉高压难以控制、肝衰竭者,可考虑行肝移植术^[1]。

8 预后

IPH患者长期预后资料不多,有限资料提示预后显著优于肝硬化门静脉高压者。IPH患者曲张静脉出血所致死亡的概率远低于肝硬化门静脉高压者,可能与肝功能多正常相关^[39]。IPH患者在成功处理胃食管静脉曲张后,2~5年存活率接近100%。很少有患者进展至肝衰竭。但合并腹水、免疫系统疾病、肿瘤性疾病者,预后不佳^[43]。少数报道^[1-2]怀疑IPH与肝细胞癌之间可能存在关联。

9 小结

门静脉高压患者多为肝硬化性,IPH患者常被误诊。临床上遇到不明原因门静脉高压症、转氨酶升高、凝血功能异常等情形需考虑该病可能。

目前该病的病因仍未明确,需要进行更深入的基础研究及大规模的流行病学调查。该病的诊断为排他性诊断,在做出门静脉高压的判断后,需进一步结合影像学及病理学的检查排除其它已知可能导致门静脉高压的疾病。该病的治疗为对症治疗,通过参考肝硬化性门静脉高压症的治疗指南来处理胃食管静脉曲张出血及脾功能亢进,在具体治疗中常有争议,远期治疗效果亦有待确认。在脾切除和PSE的选择上,目前有限的资料推荐行PSE。尚无资料对比分流术和断流术,但考虑该病的较佳预后,推荐优先选择断流术。中国人口基数大,各区域经济水平不一,临床医生若对该病有充分掌握,不但可以减少误诊,给患者提供更精准医疗,还可以对该病的深入认识和诊疗做出巨大贡献。

参考文献

- [1] Isobe Y, Yamasaki T, Yokoyama Y, et al. Hepatocellular carcinoma developing six and a half years after a diagnosis of idiopathic portal hypertension[J]. *J Gastroenterol*, 2007, 42(5):407-409. doi: 10.1007/s00535-007-2025-0.
- [2] Hidaka H, Ohbu M, Kokubu S, et al. Hepatocellular carcinoma associated with idiopathic portal hypertension: review of large nodules in seven non-cirrhotic portal hypertensive livers[J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2005, 20(3):493-494. doi: 10.1111/j.1440-1746.2005.03771.x.
- [3] Dueñas C, Pérez-Alvarez JC, Busteros JI, et al. Idiopathic portal hypertension and angiosarcoma associated with arsenical salts therapy[J]. *J Clin Gastroenterol*, 1998, 26(4):303-305.
- [4] Okuda K, Nakashima T, Kojiro M, et al. Hepatocellular carcinoma without cirrhosis in Japanese patients[J]. *Gastroenterology*, 1989, 97(1):140-146.
- [5] Thomas LB, Popper H, Berk PD, et al. Vinyl-chloride-induced liver disease. From idiopathic portal hypertension (Banti's syndrome) to Angiosarcomas [J]. *N Engl J Med*, 1975, 292(1):17-22. doi: 10.1056/NEJM197501022920104.
- [6] Banti G. Splenomegalie mit Leberzirrhose. Beitrage zur pathologischen [J]. *Anat Allgemeine Pathol*, 1889, 24:21-33.
- [7] Ravenna P. Banti syndrome (fibrocongestive splenomegaly): Definition, classification and pathogenesis[J]. *Arch Intern Med*, 1940, 66:879-892.
- [8] Ramalingaswami V, Wig KL, Sama SK. Cirrhosis of the liver in northern India. A clinicopathologic study[J]. *Arch Intern Med*, 1962, 110:350-358.
- [9] Mikkelsen WP, Edmondson HA, Peters RL, et al. Extra-and intrahepatic portal hypertension without cirrhosis (hepatoportal sclerosis)[J]. *Ann Surg*, 1965, 162(4):602-620.
- [10] Basu AK, Boyer J, Bhattacharya R, et al. Non-cirrhotic portal fibrosis with portal hypertension: a new syndrome. I. Clinical and function studies and results of operations[J]. *Ind J Med Res*, 1967, 55(4):336-350.
- [11] Boyer JL, Sen Gupta KP, Biswas SK, et al. Idiopathic portal hypertension. Comparison with the portal hypertension of cirrhosis and extrahepatic portal vein obstruction[J]. *Ann Intern Med*, 1967, 66(1):41-68.
- [12] Nataf C, Feldmann G, Lebrec D, et al. Idiopathic portal hypertension (perisinusoidal fibrosis) after renal transplantation[J]. *Gut*, 1979, 20(6):531-537.
- [13] Samanta AK, Saini VK, Chhuttani PN, et al. Thoracic duct and hepatic lymph in idiopathic portal hypertension[J]. *Gut*, 1974, 15(11):903-906.
- [14] Iber FL. Obliterative portal venopathy of the liver and "idiopathic portal hypertension"[J]. *Ann Intern Med*, 1969, 71(3):660-661.
- [15] 李少华, 姜学海, 杨维良. 特发性非肝硬化性门脉高压症[J]. *医师进修杂志*, 1990, 22(9):7-8.
Li SH, Jiang XH, Yang WL. Idiopathic non-cirrhotic portal hypertension[J]. *Journal of Postgraduates of Medicine*, 1990, 22(9):7-8.
- [16] 王莉, 韩伟, 周涛, 等. 特发性门静脉高压症临床与病理特点分析--附50例报告[J]. *新医学*, 2006, 37(2):96-98. doi:10.3969/j.issn.0253-9802.2006.02.012.
Wang L, Han W, Zhou T, et al. Analysis of clinical and pathological features of idiopathic portal hypertension - a report of 50 cases[J]. *New Medicine*, 2006, 37(2):96-98. doi:10.3969/j.issn.0253-9802.2006.02.012.
- [17] Working Subgroup for Clinical Practice Guideline for Aberrant Portal Hemodynamics. Diagnosis and treatment guidelines for aberrant portal hemodynamics: The Aberrant Portal Hemodynamics Study Group supported by the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan[J]. *Hepatol Res*, 2017, 47(5):373-386. doi: 10.1111/hepr.12862.
- [18] Sarin SK. Non-cirrhotic portal hypertension//*Advances in Therapeutic Hepatology: A World View*[M]. Chicago: IASL, 1998:111-124.
- [19] Bhargava DK, Dasarathy S, Sundaram KR, et al. Efficacy of endoscopic sclerotherapy on long-term management of oesophageal varices: a comparative study of results in patients with cirrhosis of the liver, non-cirrhotic portal fibrosis (NCPF) and extrahepatic

- portal venous obstruction (EHO)[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 1991, 6(5):471-475.
- [20] Banghar PK, Abraham P, Mistry FP, et al. Profile of portal hypertension in Bombay[J]. *Indian J Gastroenterol*, 1992, 11(Suppl 1):A25.
- [21] Dhiman RK, Chawla Y, Vasishta RK, et al. Non-cirrhotic portal fibrosis (idiopathic portal hypertension): experience with 151 patients and a review of the literature[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2002, 17(1):6-16.
- [22] Pande C, Kumar A, Sarin SK. Non-cirrhotic portal fibrosis: a clinical profile of 366 patients[J]. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101:S191.
- [23] Nayyar AK, Sharma BK, Sarin SK, et al. Characterization of peripheral blood lymphocytes in patients with non-cirrhotic portal fibrosis: a comparison with cirrhotics and healthy controls[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 1990, 5(5):554-559.
- [24] Nakanuma Y, Nomomura A, Hayashi M, et al. Pathology of the liver in "idiopathic portal hypertension" associated with autoimmune disease. The Ministry of Health and Welfare Disorders of Portal Circulation Research Committee[J]. *Acta Pathol Jpn*, 1989, 39(9):586-592.
- [25] Saito K, Nakanuma Y, Takegoshi K, et al. Non-specific immunological abnormalities and association of autoimmune diseases in idiopathic portal hypertension. A study by questionnaire[J]. *Hepatogastroenterology*, 1993, 40(2):163-166.
- [26] Inagaki H, Nonami T, Kawagoe T, et al. Idiopathic portal hypertension associated with systemic lupus erythematosus[J]. *J Gastroenterol*, 2000, 35(3):235-239.
- [27] Rai T, Ohira H, Fukaya E, et al. A case of merged idiopathic portal hypertension in course of mixed connective tissue disease[J]. *Hepatol Res*, 2004, 30(1):51-55. doi: 10.1016/j.hepres.2004.06.001.
- [28] Ishii M, Katada Y. Idiopathic portal hypertension in a systemic sclerosis patient heterozygous for factor V Leiden mutation[J]. *Rheumatol Int*, 2003, 23(1):44-46. doi: 10.1007/s00296-002-0259-y.
- [29] Umeyama K, Yui S, Fukamizu A, et al. Idiopathic portal hypertension associated with progressive systemic sclerosis[J]. *Am J Gastroenterol*, 1982, 77(9):645-648.
- [30] Abe K, Takahashi A, Sato Y, et al. Case of idiopathic portal hypertension complicated with autoimmune hepatitis[J]. *Hepatol Res*, 2013, 43(9):984-990. doi: 10.1111/hepr.12038.
- [31] Zamani F, Amiri A, Shakeri R, et al. Celiac disease as a potential cause of idiopathic portal hypertension: a case report[J]. *J Med Case Rep*, 2009, 3:68. doi: 10.1186/1752-1947-3-68.
- [32] Sarin SK, Kapoor D. Non-cirrhotic portal fibrosis: current concepts and management[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2002, 17(5):526-534.
- [33] Schouten JN, Garcia-Pagan JC, Valla DC, et al. Idiopathic noncirrhotic portal hypertension[J]. *Hepatology*, 2011, 54(3):1071-1081. doi: 10.1002/hep.24422.
- [34] Sato Y, Nakanuma Y. Role of endothelial-mesenchymal transition in idiopathic portal hypertension[J]. *Histol Histopathol*, 2013, 28(2):145-154. doi: 10.14670/HH-28.145.
- [35] Kono K, Ohnishi K, Omata M, et al. Experimental portal fibrosis produced by intraportal injection of killed nonpathogenic *Escherichia coli* in rabbits[J]. *Gastroenterology*, 1988, 94(3):787-796.
- [36] Tsuneyama K, Harada K, Katayanagi K, et al. Overlap of idiopathic portal hypertension and scleroderma: report of two autopsy cases and a review of literature[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2002, 17(2):217-223.
- [37] Terada T, Nakanuma Y, Obata H. HLA-DR expression on the microvasculature of portal tracts in idiopathic portal hypertension. Immunohistochemical characteristics and relation to portal phlebosclerosis[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 1991, 115(10):993-997.
- [38] Yamaguchi N, Tokushige K, Haruta I, et al. Analysis of adhesion molecules in patients with idiopathic portal hypertension[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 1999, 14(4):364-369.
- [39] Hillaire S, Bonte E, Denninger MH, et al. Idiopathic non-cirrhotic intrahepatic portal hypertension in the West: a re-evaluation in 28 patients[J]. *Gut*, 2002, 51(2):275-280.
- [40] Köksal AS, Köklü S, İbiş M, et al. Clinical features, serum interleukin-6, and interferon-gamma levels of 34 Turkish patients with hepatoportal sclerosis[J]. *Dig Dis Sci*, 2007, 52(12):3493-3498. doi: 10.1007/s10620-006-9596-0.
- [41] Sarin SK, Mehra NK, Agarwal A, et al. Familial aggregation in noncirrhotic portal fibrosis: a report of four families[J]. *Am J Gastroenterol*, 1987, 82(11):1130-1133.
- [42] Koot BG, Alders M, Verheij J, et al. A de novo mutation in KCNN3 associated with autosomal dominant idiopathic non-cirrhotic portal hypertension[J]. *J Hepatol*, 2016, 64(4):974-977. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.027.
- [43] Siramolpiwat S, Seijo S, Miquel R, et al. Idiopathic portal hypertension: natural history and long-term outcome[J]. *Hepatology*, 2014, 59(6):2276-2285. doi: 10.1002/hep.26904.
- [44] Buchel O, Roskams T, Van Damme B, et al. Nodular regenerative hyperplasia, portal vein thrombosis, and avascular hepatic necrosis due to hyperhomocysteinaemia[J]. *Gut*, 2005, 54(7):1021-1023. doi: 10.1136/gut.2004.055921.
- [45] Tajiri T, Yoshida H, Obara K, et al. General rules for recording endoscopic findings of esophagogastric varices (2nd edition)[J]. *Dig Endosc*, 2010, 22(1):1-9. doi: 10.1111/j.1443-1661.2009.00929.x.

- [46] Poddar U, Bhatnagar S, Yachha SK. Endoscopic band ligation followed by sclerotherapy: Is it superior to sclerotherapy in children with extrahepatic portal venous obstruction?[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 26(2):255–259. doi: 10.1111/j.1440-1746.2010.06397.x.
- [47] Waguri N, Suda T, Kamura T, et al. Heterogeneous hepatic enhancement on CT angiography in idiopathic portal hypertension[J]. *Liver*, 2002, 22(3):276–280.
- [48] Sugimoto K, Kondo F, Furuichi Y, et al. Focal nodular hyperplasia-like lesion of the liver with focal adenoma features associated with idiopathic portal hypertension[J]. *Hepatol Res*, 2014, 44(10):E309–315. doi: 10.1111/hepr.12273.
- [49] Akaki S, Mitsumori A, Kanazawa S, et al. Reduced radioactivity in the periphery of the liver in a patient with idiopathic portal hypertension[J]. *Clin Nucl Med*, 1997, 22(6):369–371.
- [50] Okuda K. Non-cirrhotic portal hypertension versus idiopathic portal hypertension[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2002, 17(Suppl 3):S204–213.
- [51] Furuichi Y, Moriyasu F, Taira J, et al. Noninvasive diagnostic method for idiopathic portal hypertension based on measurements of liver and spleen stiffness by ARFI elastography[J]. *J Gastroenterol*, 2013, 48(9):1061–1068. doi: 10.1007/s00535-012-0703-z.
- [52] Seijo S, Reverter E, Miquel R, et al. Role of hepatic vein catheterisation and transient elastography in the diagnosis of idiopathic portal hypertension[J]. *Dig Liver Dis*, 2012, 44(10):855–860. doi: 10.1016/j.dld.2012.05.005.
- [53] Nakanuma Y, Tsuneyama K, Harada K. Pathology and pathogenesis of intrahepatic bile duct loss[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2001, 8(4):303–315. doi: 10.1007/s0053410080303.
- [54] Okudaira M, Ohbu M, Okuda K. Idiopathic portal hypertension and its pathology[J]. *Semin Liver Dis*, 2002, 22(1):59–71. doi: 10.1055/s-2002-23207.
- [55] Gimson AE, Ramage JK, Panos MZ, et al. Randomised trial of variceal banding ligation versus injection sclerotherapy for bleeding oesophageal varices[J]. *Lancet*, 1993, 342(8868):391–394.
- [56] Dabritz J, Worch J, Materna U, et al. Life-threatening hypersplenism due to idiopathic portal hypertension in early childhood: case report and review of the literature[J]. *BMC Gastroenterol*, 2010, 10:122. doi: 10.1186/1471-230X-10-122.
- [57] Hirashita T, Ohta M, Kai S, et al. Implications of portal vein thrombosis after splenectomy for patients with idiopathic portal hypertension[J]. *Surg Today*, 2011, 41(11):1475–1480. doi: 10.1007/s00595-010-4523-6.
- [58] Yoshida H, Mamada Y, Taniai N, et al. Shunting and nonshunting procedures for the treatment of esophageal varices in patients with idiopathic portal hypertension[J]. *Hepatogastroenterology*, 2010, 57(102/103):1139–1144.
- [59] Hirota S, Ichikawa S, Matsumoto S, et al. Interventional radiologic treatment for idiopathic portal hypertension[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 1999, 22(4):311–314.
- [60] Romano M, Giojelli A, Capuano G, et al. Partial splenic embolization in patients with idiopathic portal hypertension[J]. *Eur J Radiol*, 2004, 49(3):268–273.
- [61] Ozturk O, Eldem G, Peynircioglu B, et al. Outcomes of partial splenic embolization in patients with massive splenomegaly due to idiopathic portal hypertension[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(43):9623–9630. doi: 10.3748/wjg.v22.i43.9623.
- [62] Solà E, Lens S, Guevara M, et al. Hyponatremia in patients treated with terlipressin for severe gastrointestinal bleeding due to portal hypertension[J]. *Hepatology*, 2010, 52(5):1783–1790. doi: 10.1002/hep.23893.
- [63] Berzigotti A, Bosch J. Pharmacologic management of portal hypertension[J]. *Clin Liver Dis*, 2014, 18(2):303–317. doi: 10.1016/j.cld.2013.12.003.
- [64] Schiano TD, Kotler DP, Ferran E, et al. Hepatoportal sclerosis as a cause of noncirrhotic portal hypertension in patients with HIV[J]. *Am J Gastroenterol*, 2007, 102(11):2536–2540. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01428.x.
- [65] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver[J]. *J Hepatol*, 2016, 64(1):179–202. doi: 10.1016/j.jhep.2015.07.040.
- [66] Abraldes JG, Albillos A, Bañares R, et al. Simvastatin lowers portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension: a randomized controlled trial[J]. *Gastroenterology*, 2009, 136(5):1651–1658. doi: 10.1053/j.gastro.2009.01.043.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式：朱青，项灿宏. 特发性门静脉高压症的诊治现状[J]. 中国普通外科杂志, 2019, 28(1):117–124. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.01.016

Cite this article as: Zhu Q, Xiang CH. Current status regarding diagnosis and management of idiopathic portal hypertension[J]. *Chin J Gen Surg*, 2019, 28(1):117–124. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.01.016