

检测门脉高压程度评估肝硬化严重程度研究进展

程 询, 杨长青

【关键词】 肝硬化; 门脉高压; 病情评估

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2017.01.004

How to assess the severity of liver cirrhosis by assessing portal hypertension Cheng Xun, Yang Changqing.

Department of Gastroenterology, Tongji Hospital, Affiliated to Tongji University, Shanghai 200065

【Key words】 Liver cirrhosis; Portal hypertension; Assessment

肝硬化是由一种或多种原因引起的、肝组织弥漫性纤维化、假小叶和再生结节为组织学特征的进行性慢性肝病,临床以门静脉高压和肝功能减退为特征,常并发上消化道出血、肝性脑病、继发感染等而死亡。门脉高压常导致食管胃底静脉曲张出血、腹水、脾肿大、脾功能亢进、肝肾综合征、肝肺综合征等,被认为是继病因之后的促进肝功能减退的重要病理生理环节,是肝硬化的主要死亡原因之一。门静脉高压程度与肝病的严重性在功能上和组织学上密切相关,因此通过检测门静脉压力可以很好地评估肝硬化的进展及严重程度,对预防其并发症的发生有重要意义。

门静脉高压的检测分为有创和无创两种方法,有创性检测中肝静脉压力梯度 (hepatic venous pressure gradient, HVPG) 是诊断门静脉高压及其严重程度最准确的方法,但因其创伤性,费用高,难以重复,并非所有临床中心将之作为常规检测方法^[1]。无创性诊断主要包括血清学指标、影像学指标及无创性诊断模型等,虽然无创性检查是当前研究的热点,但其准确性及特异性远远低于肝静脉压力梯度。

1 有创性检测

1.1 HVPG 肝静脉楔入压 (wedged hepatic venous pressure, WHVP)–肝静脉游离压 (free hepatic venous pressure, FHVP) 是目前美国和欧洲评估门脉压力的

“金标准”。HVPG 能较精确地反映酒精性肝硬化及肝炎肝硬化患者的门静脉压力^[2]。一项研究显示肝硬化患者的 HVPG 与静脉曲张的程度、曲张静脉出血、腹水、Child–Pugh 评分有很好的相关性^[3],通过门脉高压的程度能够对肝硬化的严重程度进行准确的评估。

在肝硬化的早期阶段,患者门静脉压力梯度处于一个正常的范围内 (3 ~ 6 mmHg),随着疾病的进展,门静脉压力梯度增高到异常的范围, HVPG 大于 10 mmHg 被认为是有临床意义的门脉高压^[4]。HVPG 小于 10 mmHg 的代偿期肝硬化患者中 90% 在 4 年内不会进展到失代偿期^[5],而 HVPG 为 10 mmHg 的患者在 2 年内出现静脉曲张的比率为 28%,在 2 年内发展为失代偿期的比率为 22%,并且患肝细胞癌的风险是前者的 6 倍。

1.2 HVPG 与 Child–Pugh 评分 在一项研究中^[6],对 Child A 级、Child B 级和 Child C 级患者 HVPG 分别进行了检测,发现 Child A 级肝硬化患者平均 HVPG 是 12.2 ± 5.9 mmHg, B 级和 C 级分别是 17.4 ± 6.9 mmHg 和 19.0 ± 5.7 mmHg, B 级和 C 级的 HVPG 较 A 级高 ($P < 0.01$)。B 级和 C 级相互比较时, C 级的 HVPG 也高于 B 级,并且有明显的统计学意义 ($P = 0.05$)。

1.3 HVPG 与曲张静脉大小及曲张静脉出血情况 有研究显示静脉曲张的形成的阈值为 HVPG 在 10 ~ 12 mmHg^[6],有大的静脉曲张 (> 3 mm) 的患者与有小静脉曲张 (< 3 mm) 患者的 HVPG 相比,前者较后者明显要高 (19.2 ± 6.6 mmHg 对 14.6 ± 5.9 mmHg)。食管静脉曲张的大小和 HVPG 程度有很好

作者单位: 200065 上海市 同济大学附属同济医院消化科

第一作者: 程询, 女, 25 岁, 硕士研究生

通讯作者: 杨长青, E-mail: cqyang@tongji.edu.cn

的相关性 ($r=0.35, P<0.001$)。HVPG 小于 12 mmHg 是不大可能出现曲张静脉出血^[6,7]。静脉曲张出血与 HVPG 之间也有很好的相关性。一组有大的静脉曲张的人群中,其中 37.3%有出血史,另外 61.7%没有出血史,这组人群中出血者和非出血者 HVPG 的均值分别是 21.7 ± 7.2 mmHg 和 17.9 ± 6.2 mmHg,这种差异是有意义的($P=0.01$)^[3]。通过药物及 TIPS 降低 HVPG 可以很好控制静脉曲张发生,减少静脉曲张的程度及出血危险。将 HVPG 下降到基线的 20% 以上或者 12 mmHg 以下,可以减少首次或再次出血的风险^[8]。因此,门脉高压可以评估肝硬化患者的静脉曲张形成、大小及其出血情况。

1.4 HVPG 与腹水 研究认为腹水形成的 HVPG 阈值为 8 ~ 10 mmHg^[9],腹水患者的 HVPG 基线较没有腹水的患者高 (18.5 ± 5.6 mmHg 对 16.6 ± 7.6 mmHg),高 HVPG 与腹水形成有明显的相关性($r=0.2, P=0.03$)^[3]。

通过对 HVPG 的检测能够评估门脉高压的程度,逐渐被运用对肝硬化患者病情严重程度及预后的评估,也包括对肝硬化的临床并发症及病死率的评估。当 HVPG<6 mmHg,被认为尚未达到肝硬化的诊断标准,肝硬化的组织学及临床表现均不支持肝硬化的诊断。当 HVPG>6 mmHg 时,被认为达到了肝硬化代偿期的第 1 期,其敏感性及特异性为 78% 和 81%^[10],1 年内的病死率为 1%。HVPG>10 mmHg 时,被认为是到达肝硬化代偿期的第 2 期,也称之为静脉曲张期,1 年病死率为 3%,此期是静脉曲张形成的时期。若是在此期很好控制 HVPG,则能够很好预防静脉曲张出血,1 年内通过治疗使 HVPG 下降超过基线的 10%,那么静脉曲张出血的概率降低;而若 HVPG 增加超过基线的 10%,静脉曲张出血的概率将增加。当 HVPG>12 mmHg 时,被认为是肝硬化失代偿期的第 3 期,1 a 病死率为 10% ~ 30%,在此期间,肝硬化患者的曲张静脉破裂出血、腹水及肝性脑病的概率增加。当 HVPG>16 mmHg 时,被认为是肝硬化失代偿期的第 4 期,出现静脉曲张出血、腹水、肝性脑病、细菌感染、肝肾综合征的概率进一步增加,1 a 病死率增高至 60% ~ 100%。体现了门静脉压力越高,肝硬化严重程度越大,出现临床并发症的概率越高,并且病死率也随之增加^[11]。

2 无创性检测

虽然 HVPG 是诊断门脉高压的“金标准”^[12],但

因为其有创性,无法在临床上大量运用,因此无创性检测方法的研究正在大量地开展,

2.1 血清学指标 主要包括反映肝脏结构改变和肝功能改变的血清学指标,两者均可以评估肝硬化的严重程度。反映肝脏结构改变的血清学指标有:血管性血友病因子(vWF)、血管内皮生长因子(VEGF)、外周血中层黏连蛋白(LN)以及外周血透明质酸(HA)。vWF、VEGF 是反映血管新生情况的相关指标。研究显示肝硬化患者外周血中 vWF 水平增加,而在临床显著门静脉高压患者中升高更明显^[13]。门静脉高压患者 vWF 含量明显高于健康对照组(222 ± 17 U/dl 对 104 ± 13 U/dl),并且与 HVPG 有明显相关性($r=0.47, P<0.001$)^[14]。肝硬化患者外周血 VEGF 含量高于健康对照组^[15],并且肝硬化患者 VEGF 含量与 HVPG 呈正相关($r=0.4, P<0.005$)。外周血 LN、HA 是反映肝纤维化的指标。研究显示 LN 的含量会随着病情而变化,并与门静脉压力呈正相关。外周血 HA 含量与食管静脉曲张相关。研究显示当外周血 HA 含量大于 207 μ g/L 时,预测中度食管静脉曲张发生的敏感性和特异性分别为 94% 和 77.8%。反映肝功能变化的血清学指标也有很多,其中研究显示内源性一氧化氮酶抑制物-非对称二甲基精氨酸(ADMA)与 HVPG 有一定的相关性,失代偿期酒精性肝硬化患者外周血 ADMA 含量较健康对照组高 (1.12 ± 0.08 mmol/L 对 0.58 ± 0.05 mmol/L),与 Child-Pugh 分级相关($r=0.547, P<0.01$),ADMA 含量与 HVPG 呈正相关($r=0.77, P<0.001$)。从这些与 HVPG 有关的血清学指标可以看出门脉高压与肝硬化严重度的相关性,但血清学指标在反映肝功能不全及门脉压力方面的作用还需要进一步的研究。因此,血清学指标不建议作为评估肝硬化患者预后的指标。

2.2 影像学指标 包括超声、CT、磁共振(MRI),这些检测方法能很好地发现门脉高压的某些并发症,如腹水、静脉曲张等,但是无法检测门静脉压力增高的程度。近年来,研究显示运用瞬时弹性成像测定肝脏硬度值,发现其与 HVPG 有一定的相关性。瞬时弹性成像主要通过低频振荡波在肝组织中的传播速度来评估肝脏病变程度。肝脏硬度值与 HVPG 呈正相关($r=0.84, P<0.001$),肝脏硬度值能评估患者是否有显著的门脉高压。预测 HVPG 10 ~ 12 mmHg 的曲线下面积为 0.76 ~ 0.99 (cut-off value: 13.6 ~ 34.9

kPa)。研究发现在预测肝硬化失代偿的能力方面,测量肝脏硬度(≥ 21 kPa)与测量 HVPG(≥ 10 mmHg)是相似的(曲线下面积分别是 0.83 和 0.84),肝硬化失代偿期患者肝脏硬度值明显高于肝硬化代偿期患者。由此,可以通过肝脏硬度评估门脉高压与肝硬化的严重度的关系。除此之外,还有磁共振弹性超声(MRE)、超声造影(CEUS)及实时定量超声(RTE)测量的肝脾硬度亦显示与 HVPG 之间有一定的相关性。

2.3 无创性诊断模型 目前有许多联合血清学及影像学指标所形成的无创性诊断模型,具有无创性、准确性、特异性、敏感性好的特点,目前较常用有 FibroTest(FT)、血小板脾脏指数(Giannini 系数),研究显示它们对评估门脉高压有一定的可行性,但还缺乏更多资料的支持,需进一步研究。

3 总结

临床上,将肝硬化大致分为肝功能代偿期和失代偿期。失代偿期时患者出现的症状较代偿期时明显,主要有肝功能减退和门脉高压两类临床表现,两个分期分别意味着不同的预后及不同的生存期。门脉高压的发展是肝硬化过程中的标志,它的进展是平行于疾病的发展的。通过对门静脉压的有创及无创性检测会发现,门脉压越高,患者肝脏病变程度、肝功能减退程度和出现临床并发症的几率(腹水、静脉曲张形成、静脉曲张出血、肝性脑病、肝肾综合征等)都将大大增加,对预测患者的预后及病死率都有重要意义。但目前检测门脉高压的方法都有各自的缺陷,HVPG 虽是检测门静脉压力的金标准,但其有创性限制了其在临床上的应用,而其他无创性检测受多种因素的干扰,需要进一步的研究与探索。

【参考文献】

- [1] Thalheimer U, Bellis L, Puoti C, et al. Should we routinely measure portal pressure in patients with cirrhosis, using hepatic venous pressure gradient (HVPG) as a guide for prophylaxis and therapy of bleeding and rebleeding. *Eur J Intern Med*, 2011, 22: 5-7.
- [2] Bellis L, Castellacci R, Montagnese F, et al. Hepatic venous pressure gradient determination in patients with hepatitis C virus-related and alcoholic cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2003, 15: 1085-1089.
- [3] Wadhawan M, Dubey S. Hepatic venous pressure gradient in cirrhosis: Correlation with the size of varices bleeding, ascites, and Child's status. *Dig Dis Sci*, 2006, 51: 2264-2269.
- [4] Nagula S, Jain D, Groszmann RJ, et al. Histological-hemodynamic correlation in cirrhosis—a histological classification of the severity of cirrhosis. *J Hepatol*, 2006, 44(1): 111-117.
- [5] Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, et al. Portal hypertension collaborative group. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology*, 2007, 133(2): 481-488.
- [6] Groszmann R, Vorobioff JD. Measurement of portal pressure: When, how, and why to do it. *Clin Liver Dis*, 2006, 34(10): 499-512.
- [7] De Franchis R. Updating consensus in portal hypertension. Report of the Baveno III consensus workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. *J Hepatol*, 2000, 33: 846-852.
- [8] Triantos CK, Nikolopoulou V, Burroughs AK. Review article: the therapeutic and prognostic benefit of portal pressure reduction in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 28(8): 943-952.
- [9] Burroughs AK, Thalheimer U. Hepatic venous pressure gradient in 2010: optimal measurement is key. *Hepatology*, 2010, 51(60): 1894-1896.
- [10] Suk KT, Kim HC, Namkung S, et al. Diagnostic accuracy of hepatic venous pressure gradient measurement in the prediction of stage 1 compensated liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis B. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 25(10): 1170-1176.
- [11] Addley J, Tham TC, Cash WJ. Use of portal pressure studies in the management of variceal haemorrhage. *World J Gastrointest Endosc*, 2012, 4(7): 281-289.
- [12] de Franchis R, Baveno V Faculty. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol*, 2010, 53: 762-768.
- [13] Lisman T, Bongers TN, Adelmeijer J, et al. Elevated levels of von Willebrand factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity. *Hepatology*, 2006, 44: 53-61.
- [14] La Mura V, Reverter JC, Flores-Arroyo A, et al. Von Willebrand factor levels predict clinical outcome in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Gut*, 2011, 60: 1133-1138.
- [15] Abdelmoaty MA, Bogdady AM, Attia MM, et al. Circulating vascular endothelial growth factor and nitric oxide in patients with liver cirrhosis: A possible association with liver function impairment. *India J Clin Biochem*, 2009, 24: 398-403.

(收稿: 2016-11-08)

(本文编辑: 陈从新)