

◇ 经验与体会 ◇

## 肝硬化合并门静脉血栓形成的危险因素分析

周 磊<sup>1</sup> 孔德润<sup>2</sup>

**摘要** 研究肝硬化患者门静脉血栓(PVT)形成的多种危险因素。回顾性分析肝硬化患者110例,其中39例肝硬化PVT患者作为PVT组,71例肝硬化未合并血栓患者作为对照组,收集相关临床资料,对可能影响PVT形成的因素进行单因素分析和Logistic回归模型分析。单因素分析和Logistic回归模型分析结果显示纤维蛋白原是肝硬化PVT形成的独立危险因素( $P=0.002$ ,  $P=0.031$ )。肝硬化患者应注意监测纤维蛋白原以便早期发现和预防PVT的形成。

**关键词** 肝硬化;门静脉血栓;危险因素

中图分类号 R 575.2

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2014)10-1505-03

门静脉血栓(portal vein thrombosis, PVT)是指形成在门静脉主干或者累计肠系膜上静脉、脾静脉、肠系膜下静脉的血栓,为一种深部血管阻塞性疾病, PVT形成是肝硬化失代偿期门静脉高压症的少见但严重并发症之一。肝硬化PVT患者可以反复出现顽固性腹水和上消化系大出血,严重威胁患者的生命。血液凝血功能障碍、血流速度减慢、血管内皮损伤是常见的造成静脉血栓形成的几大原因。但肝硬化引起PVT的机制目前尚不明确,推测可能与门静脉周围淋巴管炎及纤维化、肝脏结构的改变、门静脉血流速度的减慢有关,也可能与肝脏合成功能的下降,引起体内抗凝因子及凝血因子水平改变有关<sup>[1-3]</sup>。PVT形成的危险因素较多,该研究拟对肝

硬化排除肝癌患者PVT形成的危险因素进行分析,以利于早期发现和预防肝硬化PVT的形成,为今后肝硬化PVT诊治和预防提供科学的依据。

### 1 材料与方法

**1.1 病例资料** 由病案检索系统选取安徽医科大学第一附属医院2008年1月~2013年10月住院的110例肝硬化患者,分析其临床资料。男74例,女36例,男女比例2.05:1。年龄19~82(54.50±13.87)岁。肝硬化病因:乙型肝炎肝硬化65例,丙型肝炎肝硬化1例,自身免疫性肝硬化11例,酒精性肝硬化4例,药物性肝硬化3例,血吸虫性肝硬化2例,不明原因肝硬化24例。

**1.2 诊断标准** 病例的入选标准:经病史、主诉、体格检查、辅助检查资料分析,按照2010年慢性乙型肝炎防治指南<sup>[4]</sup>、丙型肝炎防治指南<sup>[5]</sup>与酒精性肝病诊疗指南<sup>[6]</sup>等诊断标准符合肝硬化诊断。患者均经彩色超声多普勒检查,若发现门静脉中有不被压缩的高回声团块,且具有反向血流,或者是星点状血流,部分可以无血流,则认为有PVT形成。必要时加做CTA和MRA以证实是否患有PVT。

**1.3 实验方法** 110例肝硬化患者中,合并有PVT患者39例作为PVT组,未合并有PVT的肝硬化患者71例作为对照组。病例均收集以下数据:性别,年龄,肝硬化(乙肝、丙肝、自身免疫性、酒精性、药物性、血吸虫性、不明原因)的病因,糖尿病史,脾切除术病史,外周全血白细胞(white blood cell, WBC),红细胞(red blood cell, RBC),血红蛋白(hemoglobin, HB),血小板计数(platelet count, PLT),血糖(blood glucose, GLU),血白蛋白(serum albumin,

2014-04-03 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:81271736)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院消化内科,合肥 230022

作者简介:周 磊,男,硕士研究生;

孔德润,男,教授,主任医师,硕士生导师,责任作者, E-mail: kdr168@sohu.com

48 h, then conducted MTT assay. Construction of AEC II monolayer on Transwell, with 10  $\mu\text{mol/L}$  ceramide and AEC II for 12 and 24 h, and set the corresponding control groups, the volt-ohmmeter applied to measuring TER values. ① The survival rate of AEC II was decreased with a dose-time dependent manner. ② After confluent AEC II monolayers were stimulated with 10  $\mu\text{mol/L}$  ceramide for 12 and 24 h, there were significant decreases in TER when compared with the control group, respectively.

**Key words** alveolar type II epithelial cells; ceramide; cell proliferation; monolayer permeability

ALB) ,总胆红素(total bilirubin ,TBIL) ,凝血酶原时间(prothrombin time ,PT) ,活化部分凝血酶原时间(activated partial thromboplastin time ,APTT) 纤维蛋白原(fibrinogen ,FIB) ,Child-Pugh 评分、以及 B 超提示的门静脉主干(直径)宽度(the main portal vein width ,MPV) ,血流速度等。Child-Pugh 评分是临床上常用的对肝硬化患者的肝脏储备功能进行量化评估的分级标准 ,计分内容包括肝性脑病分期、腹水分度、血清 TBIL、血清 ALB 浓度及 PT 延长时间 ,依据不同状态分为 3 个分值级 ,依次记以 1 分 2 分和 3 分 ,再把这 5 个指标的计分进行相加求和 ,总分最低分是 5 分 ,最高分是 15 分 ,分数越高 ,肝脏储备功能越差 ,肝脏合成抗凝因子的能力下降 ,易容易形成血栓。

**1.4 统计学处理** 用 SPSS 17.0 统计软件进行分析。数据以  $\bar{x} \pm s$  表示。进行单因素检验 ,比较采用 *t* 检验 ,计数资料比较采用  $\chi^2$  检验 ,单因素分析可以得出显著性变量。再将多种因素带入非条件 Logistic 回归模型 ,进行危险因素多元比较与分析。

**2 结果**

**2.1 临床单因素特点** 两组之间在性别、年龄、病因、脾切除史、糖尿病史、HB、ALB、GLU、TBIL、PT、APTT、MPV、Child-Pugh 评分方面差异无统计学意义。但是 WBC、RBC、PLT、FIB 两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ) ,见表 1。

**2.2 多因素非条件 Logistic 回归模型分析** Logistic 回归模型分析显示 ,FIB、MPV、Child-Pugh 评分与其他指标相比差异有统计学意义( $P = 0.031、0.001、0.023$ )。见表 2。但只有一项指标 FIB 在单因素和多因素 Logistic 回归模型分析中差异均有统计学意义 ,故 FIB 是肝硬化患者 PVT 形成的独立危险因素。

**3 讨论**

肝硬化 PVT 形成是一种严重危及肝硬化患者生命的并发症 ,日本学者<sup>[7]</sup>的一项研究结果显示在肝硬化患者中 ,PVT 的发病率能够达到 6.588%。国内有学者<sup>[8]</sup>研究发病率可达 11.21%。随着腹部血管超声、CT 及 MRI 检查方法的进步和对 PVT 认识的深入 ,目前国内 PVT 的检出率也在不断提高。王圆圆等<sup>[8]</sup>研究发现合并有 PVT 的肝硬化患者死亡率大大高于对照组患者 ,其 OR 值为 3.38 ,提示着

表 1 肝硬化 PVT 形成危险因素单因素分析( $\bar{x} \pm s$ )

项目	PVT 组	对照组	<i>t</i> / $\chi^2$ 值	<i>P</i> 值
例数	39	71	-	-
性别(男/女)	27/12	47/24	0.105	0.746
年龄(岁)	55.51 ± 12.71	53.94 ± 14.52	0.566	0.491
病因(乙肝/丙肝/自免性/酒精性/药物性/病毒性/不明原因)	22/0/3/1/0/1/1/2	43/1/8/3/3/1/1/2	5.187	0.520
脾切除史(有/无)	7/32	5/66	3.081	0.079
糖尿病史(有/无)	2/37	4/67	0.012	0.911
WBC( $\times 10^9/L$ )	7.42 ± 6.66	4.56 ± 3.51	2.495	0.007
RBC( $\times 10^{12}/L$ )	3.17 ± 0.97	3.46 ± 0.63	-1.654	0.001
HB(g/L)	88.05 ± 29.78	102.94 ± 26.50	-2.698	0.274
PLT( $\times 10^9/L$ )	169.26 ± 218.98	97.44 ± 99.72	1.941	0.001
GLU(mmol/L)	6.64 ± 2.66	6.03 ± 1.93	1.392	0.086
ALB(g/L)	30.54 ± 7.56	32.01 ± 6.95	-1.031	0.396
TBIL( $\mu\text{mol/L}$ )	43.30 ± 85.59	57.29 ± 100.69	-0.734	0.721
PT(s)	16.73 ± 4.29	16.95 ± 6.57	-0.170	0.356
APTT(s)	41.47 ± 13.40	41.74 ± 12.23	-0.107	0.645
FIB(g/L)	2.60 ± 1.14	1.97 ± 0.76	3.092	0.002
MPV(cm)	1.47 ± 0.21	1.25 ± 0.22	5.218	0.197
Child-Pugh 评分(分)	8.15 ± 2.33	8.15 ± 2.33	-0.002	0.466

表 2 肝硬化 PVT 形成危险因素多因素 Logistic 回归模型

变量	<i>B</i> 值	Wald 值	<i>P</i> 值	OR 值	95% CI
FIB	-1.047	4.670	0.031	0.351	0.136 ~ 0.907
MPV	-9.239	17.392	0.001	0.001	0.001 ~ 0.007
Child-Pugh 评分	-0.439	5.137	0.023	0.645	0.441 ~ 0.942

肝硬化 PVT 患者的死亡风险比肝硬化未合并 PVT 患者的高 3.38 倍。本研究显示肝硬化 PVT 形成患者大多起病隐匿 ,除极少数住院期间出现的 PVT 患者得到抗凝、溶栓及外科手术等治疗 ,绝大部分 PVT 患者发现时已失去最佳治疗时机 ,未能得到有效的治疗。因此寻找肝硬化 PVT 形成的危险因素 ,特别是独立危险因素 ,有助于预防肝硬化患者 PVT 的发生 ,从而延长肝硬化患者的生存期。

本研究显示 WBC、RBC、PLT、FIB 两组单因素分析比较差异有统计学意义。提示 WBC 升高 ,RBC 减少 ,PLT 升高 ,FIB 增加则会增加肝硬化患者 PVT 的形成危险。而在多因素 Logistic 回归模型分析中 Child-Pugh 评分、MPV、FIB 与其他指标相比差异有统计学意义。本研究显示 FIB 为肝硬化 PVT 的唯一独立因素。肝硬化进入失代偿期后门静脉高压症造成门静脉系统血流缓慢及涡流形成 ;同时合并有门静脉系统血管的炎症及血管内皮的损伤 ,可以启动外源性和内源性凝血过程 ,使门静脉成为血栓的好发部位<sup>[1]</sup>。门静脉越宽 ,门静脉血流越缓慢并易形成涡流 ,促进血栓形成<sup>[9]</sup>。独立危险因素 FIB 为

一种由人体肝脏合成的形成纤维蛋白前体的蛋白质,具有凝血功能。分子量 340 000 ku,半衰期 4~6 d。世界卫生组织推荐使用凝血酶比浊法测得血浆中参考值 2~4 g/L。微观形态上 FIB 由  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  3 对不同多肽链所组成,多肽链间互相之间以二硫键相连。在电镜下可观察到数条肽链在一起形成盘曲螺旋的四级结构,从整体上看为团状。具体参与凝血过程为在凝血酶作用下  $\alpha$  链、 $\beta$  链分别释放出 A 肽、B 肽,生成纤维蛋白单体。在进行此步骤时由于释放了 A 肽、B 肽为酸性多肽,单体负电性降低,因此容易聚合为纤维蛋白多聚体。此时各单体之间借氢键和疏水键相连,可溶于尿素溶液和稀酸。接着在  $\text{Ca}^{2+}$  与活化的 X III 因子作用下,单体之间变成以稳定的共价键相连,并相互交织成网,把血细胞网罗起来,行成不溶性的稳定的胶冻状纤维蛋白凝块,从而完成凝血过程。肝功能严重障碍可使血浆 FIB 浓度下降,严重时可有出血倾向。FIB 可参与血栓形成和发展<sup>[10]</sup>,是反映血栓状态一个指标,也是血栓形成的独立预报因子之一。FIB 升高提示机体纤溶活性降低,促血栓形成<sup>[11]</sup>。

因此,医务人员须密切监测 WBC、RBC、PLT、FIB、MPV 等客观指标,定期反复给肝硬化患者进行 Child-Pugh 评分,适时给予预防及治疗 PVT,从而以延缓整个肝硬化病情的进展。

#### 参考文献

[1] Amitrano L, Guardascione M A, Brancaccio V, et al. Risk factors

and clinical presentation of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis [J]. *J Hepatol* 2004, 40(5):736-41.

- [2] Sobhonstidsuk A, Reddy K R. Portal vein thrombosis: a concise review [J]. *Am J Gastroenterol* 2002, 97(3):535-41.
- [3] Valla D C, Condat B. Portal vein thrombosis in adults: pathophysiology, management, pathogenesis and management [J]. *J Hepatol*, 2000, 32(5):865-71.
- [4] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学会. 慢性乙型肝炎防治指南 (2010 年版) [J]. *中华肝病杂志*, 2011, 19(1):13-24.
- [5] 中华医学会肝病学会, 中华医学会传染病与寄生虫病学会. 丙型肝炎防治指南 [J]. *中华传染病杂志*, 2004, 22(2):131-6.
- [6] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 酒精性肝病诊疗指南 [J]. *中华肝病杂志*, 2006, 14(3):164-6.
- [7] Okuda K, Ohnishi K, Kimura K, et al. Incidence of portal vein thrombosis in liver cirrhosis. An angiographic study in 708 patients [J]. *Gastroenterology*, 1985, 89(2):279-86.
- [8] 王园园, 吴子刚, 杜意平, 等. 肝硬化合并门静脉血栓形成的临床特点 [J]. *国际消化病杂志*, 2011, 31(4):239-42.
- [9] 郑盛, 严晓会, 刘海, 等. 肝硬化患者门静脉血栓形成危险因素 Logistic 回归分析 [J]. *中华肝病杂志*, 2009, 12(4):446-8.
- [10] Rossetto V, Spiezia L, Senzolo M, et al. Does decreased fibrinolysis have a role to play in the development of non-neoplastic portal vein thrombosis in patients with hepatic cirrhosis? [J]. *Intern Emerg Med* 2014, 9(4):397-403.
- [11] Smalberg J H, Koehler E, Murad S D, et al. Fibrinogen  $\gamma$  and variation in fibrinogen gamma genes in the etiology of portal vein thrombosis [J]. *Thromb Haemost* 2013, 109(3):558-60.

## Analysis of the risk factors of portal vein thrombosis in liver cirrhosis patients

Zhou Lei<sup>1</sup>, Kong Derun<sup>2</sup>

(Dept of GI Medicine, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

**Abstract** To research the risk factors of portal vein thrombosis (PVT) in liver cirrhosis patients. 110 cirrhotic patients with ( $n = 39$ ) or without ( $n = 71$ ) PVT diagnosed were enrolled. 12 common ultrasonographic and serum markers were analyzed. SPSS software was used for statistic analysis. Single factor analysis and Logistic regression model analysis showed that fibrinogen was the independent risk factor of portal vein thrombosis (PVT) in liver cirrhosis patients. Fibrinogen should be monitored in patients with cirrhosis to prevent and find the occurrence of portal vein thrombosis.

**Key words** liver cirrhosis; portal vein thrombosis; risk factor