

临床研究

DOI:10.13406/j.cnki.cyxh.003422

病毒性肝硬化患者肝脾脏硬度变化及与肝静脉压力梯度的相关性分析

王 鹏,胡新红,杨桑杰草,谢 峰

(兰州市第二人民医院超声科,兰州 730046)

【摘要】目的:探究病毒性肝硬化患者肝脾脏硬度变化及与肝静脉压力梯度的相关性。**方法:**将2020年9月至2021年12月在兰州市第二人民医院超声科进行病毒性肝硬化治疗的82例患者作为研究对象,检测患者肝静脉压力梯度(hepatic venous pressure gradient,HVPG)和肝脾硬度。采用Pearson相关性分析评估病毒性肝硬化患者肝脾脏硬度变化与肝静脉压力梯度的相关性;并采用受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线评估肝脾脏硬度对肝硬化患者HVPG \geq 12 mmHg的预测价值。**结果:**病毒性肝硬化Child-pugh B级和Child-pugh C级患者HVPG($F=16.643, P<0.001$)、肝脏硬度($F=14.403, P<0.001$)、脾脏硬度($F=11.775, P<0.001$)明显高于Child-pugh A级患者。患者HVPG与肝脏硬度和脾脏硬度均呈正相关($r=0.591, 0.502, P<0.001$)。肝脏硬度、脾脏硬度及联合分析预测肝硬化患者HVPG \geq 12 mmHg的ROC曲线下面积(area under the curve,AUC)分别为0.866、0.821、0.914。**结论:**病毒性肝硬化患者肝脾脏硬度与HVPG呈正相关,且对门静脉高压的无创诊断有一定预测价值。

【关键词】病毒性肝硬化;肝脾脏硬度;肝静脉压力梯度

【中图分类号】R114

【文献标志码】A

【收稿日期】2023-04-11

Correlation between liver/spleen stiffness and hepatic venous pressure gradient in patients with viral liver cirrhosis

Wang Peng, Hu Xinhong, Yang Sangjiecao, Xie Feng

(Functional Department, The Second People's Hospital of Lanzhou)

【Abstract】**Objective:** To investigate the change in liver/spleen stiffness and the correlation with hepatic venous pressure gradient (HVPG) in patients with viral liver cirrhosis. **Methods:** We included 82 patients with viral liver cirrhosis treated in The Second People's Hospital of Lanzhou from September 2020 to December 2021. HVPG and liver and spleen stiffness were measured. Pearson correlation analysis was used to evaluate the correlation between changes in liver and spleen stiffness and HVPG in these patients. A receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the predictive value of liver and spleen stiffness for HVPG \geq 12 mmHg in patients with viral liver cirrhosis. **Results:** HVPG, liver stiffness, and spleen stiffness were significantly higher in the Child-Pugh class B patients and the Child-Pugh class C patients than in the Child-Pugh class A patients ($P<0.05$). HVPG was significantly positively correlated with liver stiffness and spleen stiffness ($r=0.591, 0.502, P<0.001$). The areas under the ROC curves for predicting HVPG \geq 12 mmHg using liver stiffness, spleen stiffness, and their combination in patients with liver cirrhosis were 0.866, 0.821, and 0.914, respectively. **Conclusion:** Liver and spleen stiffness are significantly positively correlated with HVPG in patients with viral liver cirrhosis, which have certain predictive value for portal hypertension in a noninvasive way.

【Key words】viral liver cirrhosis;liver and spleen stiffness;hepatic venous pressure gradient

肝硬化是病毒性肝炎的终末期病变,患者生存质量低,预后差。门静脉高压症是其常见的临床特征,可导致食道和胃静脉曲张和静脉曲张出血,并与高死亡率以及其他严重并发症(如门-体脑病和

作者介绍:王 鹏,Email:wangpeng9010@126.com,
研究方向:超声医学。

通信作者:谢 峰,Email:18693122959@163.com。

基金项目:甘肃省自然科学基金资助项目(编号:22JR5RA1069);兰州市人才创新创业项目(编号:2020-RC-73)。

优先出版:<https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20240206.1103.008>
(2024-02-09)

败血症)相关^[1-3]。肝静脉压力梯度(hepatic venous pressure gradient,HVPG)测量是肝硬化患者门静脉高压评估的金标准,肝硬化并发症通常与HVPG增加相关^[4]。但是HVPG检查是有创的侵入性的,并且价格昂贵、技术难度高,患者接受度差^[5]。有研究发现HVPG与瞬时弹性超声检测的肝脏硬度有明显的相关性^[6-7],且该检查方法操作简单,无不良反应。所以本次研究进一步探究肝脾脏硬度与HVPG的相关性,为肝硬化患者门静脉高压的无创诊断提供理

论基础和临床数据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 9 月至 2021 年 12 月在兰州市第二人民医院进行病毒性肝硬化治疗的患者作为研究对象,共入组 82 例。纳入标准:①符合病毒性肝硬化的诊断标准,主要包括乙型和丙型病毒性肝硬化,组织学提示患者发展为肝硬化,且病因学明确是病毒性肝炎引起;②年龄>18 岁,并成功检测 HVPG 者;③患者背景资料记录完整。排除标准:①肝肾严重功能障碍者,且严重门静脉血栓(门静脉堵塞>50%)和海绵样变者;②合并肝癌或其余恶性肿瘤者;③自身免疫缺陷综合征者;④先天性心脏病、扩张性心肌病、急性肝脓肿等其他原因导致的肝脾肿大者,或既往接受过脾切术者;⑤正服用影响门静脉压力的药物者;⑥合并其他严重的心脑血管疾病及高血压患者;⑦妊娠期或哺乳期妇女。本试验所有患者或家属均签署知情同意书,且研究方案通过医院伦理委员会批准同意。

1.2 记录患者临床基本资料及肝功能指标

记录患者临床资料,包括年龄、性别、病毒性肝硬化类别、病程、肝功 Child-pugh 分级等;检测所有患者白细胞、红细胞、血红蛋白和血小板;并记录患者的肝功能各项指标,包括谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)等。

1.3 肝静脉压力梯度(hepatic venous pressure gradient, HVPG)检测

测定前禁食 8 h 以上,右侧颈内静脉作为穿刺点,消毒后采用 2% 盐酸利多卡因局麻。采用 Seldinger 法穿刺右侧内静脉后,顺导丝置入 5F 鞘,并由导丝辅助,5F 导管经下腔静脉插至肝静脉。导管置入肝静脉主干,测得的压力即为游离肝静脉压(free hepatic venous pressure, FHVP);将导管前推至肝静脉末端,造影显示肝窦显影无反流时,测得肝静脉楔入压(wedged hepatic venous presur, WHVP)。或通过球囊导管测压,将导管插入肝静脉球囊展开前测得 FHVP,后扩张球囊,堵塞肝静脉,造影显示无反流时测得的压力为 WHVP。HVPG=WHVP-FHVP,该过程重复 3 次,取平均值测得 HVPG。操作过程中时刻监测患者心律、血压等生命体征。测压后退出导丝导管,拔出 5F 鞘管,压迫止血后无菌纱布包扎。

1.4 肝脾脏硬度测定

肝脾脏硬度检测前所有患者需空腹 8 h 以上,并由同一组有经验的医师完成,并采用飞利浦 EPIQ7 超声检测系统进行测定,4C1 凸阵探头,频率为 1.0~4.0 MHz,肝脾脏硬度在 HVPG 测定前一周内完成。肝脾脏硬度检测时,患者皆取仰卧位;肝脏硬度检测时患者右臂上抬至头部充分暴露肋间隙,选取第 9~10 肋间的肝右叶,与探头表面相距约 4 cm 为感兴趣区域(region of interest, ROI),避开肝脏大血管和胆管;脾脏硬度测定时,患者左臂上抬至头部,选取腹部左上限距探头 4~5 cm 为 ROI,避开脾脏大血管。在所选区域固定探

头,嘱患者屏气,发射剪切波获得剪切波传播速度,一个屏气周期连续测量 10 次,取中位数为肝脏脾脏硬度最终结果。

1.5 统计学方法

所有数据采用 SPSS 23.0 软件处理和分析,计数资料以频数或百分比表示;符合正态分布的计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组之间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD 法或 SNK 法;对符合正态分布的肝脾脏硬度与 HVPG 的相关性分析采用 Pearson 相关性分析评估;采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估肝脾脏硬度及联合分析对肝硬化患者 HVPG≥12 mmHg 的预测价值,并计算其敏感度、特异度及最佳截断值。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 患者一般资料分析

82 例病毒性肝硬化患者临床一般资料见表 1,其中男性 43 例(52.43%),女性 39 例(47.56%);患者平均年龄为 (52.29 ± 5.93) 岁,平均病程为 (3.38 ± 1.68) 年;病毒性肝硬化类型包括乙型肝炎肝硬化 70 例(85.37%)和丙型肝炎肝硬化 12 例(14.63%);肝功能 Child-pugh 分级 A 级 32 例(39.02%),B 级 33(40.24%),C 级 17 例(20.73%);ALT 为 (41.45 ± 5.35) U/L, AST 为 (38.62 ± 4.36) U/L, 总胆红素为 (22.74 ± 6.58) $\mu\text{mol/L}$, 凝血酶原时间为 (15.42 ± 3.22) s, 白细胞为 $(2.35 \pm 0.25) \times 10^9$ 个/L, 红细胞为 $(3.35 \pm 0.31) \times 10^{12}$ 个/L, 血红蛋白为 (101.03 ± 23.51) g/L。

表 1 病毒性肝硬化患者一般资料($n, \%, \bar{x} \pm s$)

项目	数据
性别	
男	43(52.43)
女	39(47.56)
病毒性肝硬化类型	
乙型肝炎肝硬化	70(85.37)
丙型肝炎肝硬化	12(14.63)
Child-pugh 分级	
A 级(5~6 分)	32(39.02)
B 级(7~9 分)	33(40.24)
C 级(>10 分)	17(20.73)
年龄(岁)	52.29 ± 5.93
病程(年)	3.38 ± 1.68
ALT(U/L)	41.45 ± 5.35
AST(U/L)	38.62 ± 4.36
总胆红素($\mu\text{mol/L}$)	22.74 ± 6.58
凝血酶原时间(s)	15.42 ± 3.22
白细胞($\times 10^9$ 个/L)	2.35 ± 0.25
红细胞($\times 10^{12}$ 个/L)	3.35 ± 0.31
血红蛋白(g/L)	101.03 ± 23.51

2.2 患者肝脾脏硬度和肝静脉压力梯度分析

病毒性肝硬化 Child-pugh B 级和 Child-pugh C 级患者 HVPG、肝脏硬度、脾脏硬度明显高于 Child-pugh A 级患者

($P<0.05$)，且 Child-pugh C 级患者 HVPG、肝脏硬度明显高于 Child-pugh B 级患者($P<0.05$)，见表 2。

表 2 患者肝脾脏硬度和肝静脉压力梯度分析($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	HVPG(mmHg)	肝脏硬度(m/s)	脾脏硬度(m/s)
Child-pugh A 级	32	11.37 ± 3.48	1.35 ± 0.27	2.69 ± 0.37
Child-pugh B 级	33	13.44 ± 4.09^a	1.67 ± 0.23^a	3.31 ± 0.35^a
Child-pugh C 级	17	15.52 ± 3.87^{ab}	1.94 ± 0.35^{ab}	3.43 ± 0.47^a
F值		16.643	14.403	11.775
P值		<0.001	<0.001	<0.001

注：a，与 Child-pugh A 级相比， $P<0.05$ ；b，与 Child-pugh B 级相比， $P<0.05$

2.3 肝脾脏硬度和肝静脉压力梯度相关性分析

患者 HVPG 与肝脏硬度和脾脏硬度均呈正相关($r=0.591, 0.502, P<0.001$)，见表 3、图 1。

表 3 肝脾脏硬度和肝静脉压力梯度相关性

项目	HVPG	
	r 值	P 值
肝脏硬度	0.591	<0.001
脾脏硬度	0.502	<0.001

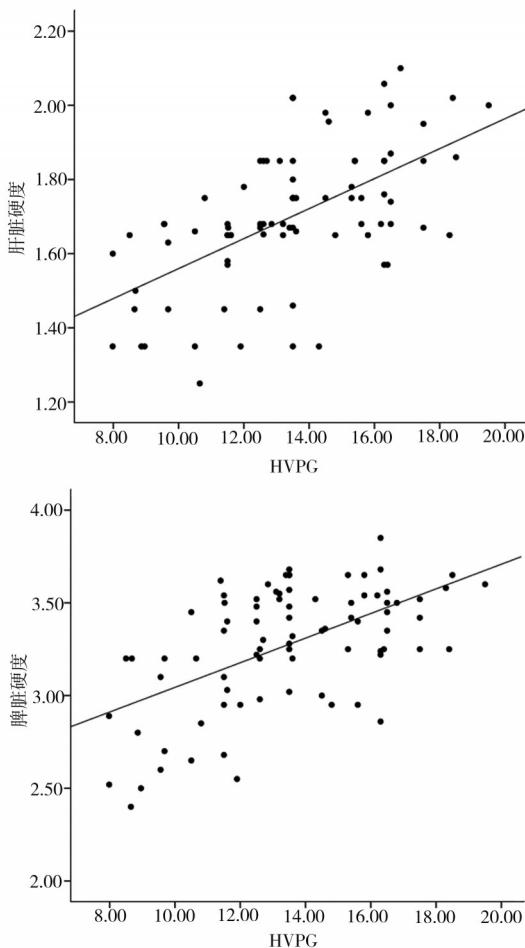


图 1 肝脾脏硬度和肝静脉压力梯度相关性分析

2.4 肝脾脏硬度预测肝硬化患者 HVPG ≥ 12 mmHg 的 ROC 曲线

肝脏硬度预测肝硬化患者 HVPG ≥ 12 mmHg 的 ROC 曲线下面积(area under the curve, AUC) 0.866, 95%CI 为 0.790~0.943, 敏感度、特异度分别为 78.9%、80.0%，最佳截断值为 1.67；脾脏硬度预测肝硬化患者 HVPG ≥ 12 mmHg 的 ROC 曲线下面积 AUC 为 0.821, 95%CI 为 0.716~0.927, 敏感度、特异度分别为 84.2%、76.0%，最佳截断值为 3.21。联合分析后 AUC 为 0.914, 95%CI 为 0.855~0.974, 敏感度、特异度分别为 73.7%、96.0%，见图 2。

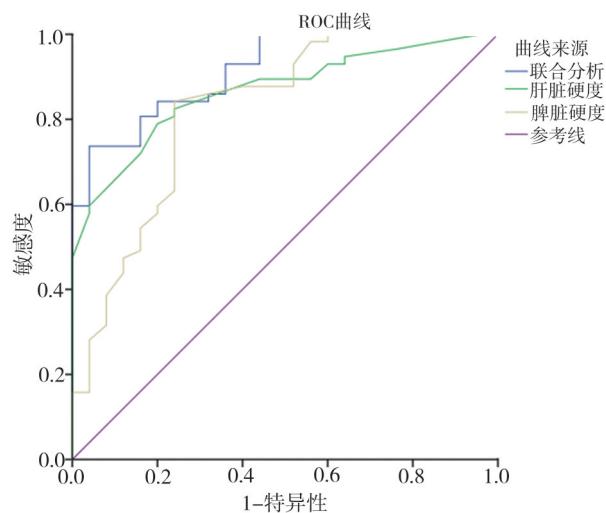


图 2 肝脾脏硬度预测肝硬化患者 HVPG ≥ 12 mmHg 的 ROC 曲线

3 讨 论

病毒性肝炎终末期病变是肝硬化，随着病情进展最常见的并发症是门静脉高压，患者出现脾大及脾功能亢进、腹水。血清学指标显示出患者白细胞、红细胞及血红蛋白降低，胆红素明显升高^[8]。在本次研究的基本资料中也得以证实，发现肝硬化患者白细胞、红细胞及血红蛋白低于正常水平；但总胆红素明显升高。

本研究发现病毒性肝硬化 Child-pugh A 级、B 级和 C 级患者 HVPG 分别为(11.37 ± 3.48) mmHg、(13.44 ± 4.09) mmHg、(15.52 ± 3.87) mmHg，临床试验结果证实 HVPG ≥ 10 mmHg 时表明患者并发食管胃静脉曲张风险升高，HVPG ≥ 12 mmHg 时则表明患者并发食管胃静脉曲张破裂出血风险提高。彩色多普勒超声结果显示肝硬化患者脾功能亢进，脾脏硬度变化与肝外血流动力学改变具有明显的相关性，且能反映出 HVPG 变化^[9-10]。在此基础上进一步

探究肝脾脏硬度与 HVPG 的相关性,以期在不进行有创检测时,为门静脉高压提供诊断依据。结果显示,肝脾硬度与 HVPG 皆呈正相关,且肝脏硬度预测肝硬化患者 HVPG ≥ 12 mmHg 的 ROC 曲线下面积 AUC 0.866, 敏感度、特异度分别为 78.9%、80.0%, 脾脏硬度预测肝硬化患者 HVPG ≥ 12 mmHg 的 ROC 曲线下面积 AUC 为 0.821, 敏感度、特异度分别为 84.2%、76.0%, 联合分析后 AUC 为 0.914, 该结果表明肝脏硬度和脾脏硬度联合分析对于 HVPG ≥ 12 mmHg 的预测效能明显升高。缪成成等^[11]在对肝硬化患者肝脾脏硬度变化与 HVPG 的相关性研究发现肝脏硬度和脾脏硬度与 HVPG 呈明显正相关,且肝脏硬度和脾脏硬度对于 HVPG ≥ 12 mmHg 和 HVPG ≥ 20 mmHg 均具有一定的预测效能。该结果与彭恒等^[12]的结果具有一定的一致性。吴灵芝等^[13]发现与肝硬度变化相比,脾脏硬度变化更能反映 HVPG, 该结果与本次结果有一定的差异, 可能与肝硬化患者病程进展相关, 肝硬化初期, 肝纤维过程中肝脏硬度明显增加, 但是肝硬化后期, 患者内脏高循环状态, 脾脏淤血, 则脾脏硬度与 HVPG 相关性提高^[14-15]。Ravaoli F 等^[16]也表明相比于其余的非侵入性检测, 脾脏硬度测量可以忠实地反映门静脉高压的变化。所以, 定期进行无创的肝脾脏硬度检测, 对避免病毒性肝硬化患者并发门静脉高压及食管尾静脉曲张破裂有一定早期预防价值。

综上, 肝脾脏硬度与肝静脉压力梯度均呈明显正相关, 且对门静脉高压(HVPG ≥ 12 mmHg)有一定预测价值, 在后期临床中可进一步进行大样本、多中心试验证实。

参 考 文 献

- [1] Li PJ. Comparison of five-year survival status of patients with liver cirrhosis and esophagogastric varices bleeding treated by transjugular intrahepatic portosystemic shunt and drug combined with endoscopic treatment[J]. China Med Abstr Intern Med, 2021, 38(4):221-222.
- [2] Ginès P, Krag A, Abraldes JG, et al. Liver cirrhosis[J]. Lancet, 2021, 398(10308):1359-1376.
- [3] 朱昌鹏, 谢渭芬. 肝硬化门静脉高压逆转的机制及其治疗[J]. 中华肝脏病杂志, 2022, 30(6):572-576.
- Zhu CP, Xie WF. Cirrhotic portal hypertension reversal mechanism and its therapy[J]. Chin J Hepatol, 2022, 30(6):572-576.
- [4] Takuma Y, Nouso K, Morimoto Y, et al. Portal hypertension in patients with liver cirrhosis: diagnostic accuracy of spleen stiffness[J]. Radiology, 2016, 279(2):609-619.
- [5] Lunova M, Frankova S, Gottfriedova H, et al. Portal hypertension is the main driver of liver stiffness in advanced liver cirrhosis[J]. Physiol Res, 2021, 70(4):563-577.
- [6] 胡利萍, 熊静平, 努力比亚·阿不都克尤木, 等. 肝硬化腹腔积液感染并门静脉血栓形成危险因素及其评估模型预测价值[J]. 中国医药, 2019, 14(10):1524-1527.
- Hu LP, Xiong JP, Nulibya A, et al. Risk factors of portal venous thrombosis in cirrhosis patients with ascites infection and the predictive value of evaluation model[J]. China Med, 2019, 14(10):1524-1527.
- [7] Zhang Y, Mao DF, Zhang MW, et al. Clinical value of liver and spleen shear wave velocity in predicting the prognosis of patients with portal hypertension[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23 (45) : 8044-8052.
- [8] 张 明, 诸葛宇征, 邹晓平, 等. 肝静脉压力梯度与肝硬化患者临床特征的相关性[J]. 中华消化杂志, 2015, 35(8):530-533.
- Zhang M, Zhuge YZ, Zou XP, et al. Correlation between hepatic venous pressure gradient and clinic features in patients with liver cirrhosis[J]. Chin J Dig, 2015, 35(8):530-533.
- [9] Armandi A, Labenz C, Werner MM, et al. The use of Spleen Stiffness Measurement for the detection of high-risk esophageal varices in patients with portal hypertension[J]. Dig Liver Dis, 2022, 54:S19-S20.
- [10] Khanna R, Sarin SK. Idiopathic portal hypertension and extrahepatic portal venous obstruction[J]. Hepatol Int, 2018, 12 (Suppl 1) : 148-167.
- [11] 缪成成, 诸葛宇征, 张 明, 等. 声脉冲辐射力成像测量的肝脏和脾脏硬度与肝静脉压力梯度的相关性分析[J]. 中华消化杂志, 2017, 37(1):30-34.
- [12] 彭 恒, 徐珍望, 何 晖. 声脉冲辐射力弹性成像检测肝脏硬度与肝静脉压力梯度相关性分析[J]. 肝脏, 2020, 25(5):531-533.
- Peng H, Xu ZW, He H. Correlation analysis between liver hardness detected by acoustic pulse radiation force elasticity imaging and hepatic vein pressure gradient[J]. Chin Hepatol, 2020, 25(5):531-533.
- [13] 吴灵芝, 崔祥华, 贾继东. 无创检查测定脾脏硬度值对肝硬化门静脉高压的评估价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(8):1604-1607.
- Wu LZ, Cui XH, Jia JD. Value of spleen stiffness measured by noninvasive method in evaluating the severity of cirrhotic portal hypertension[J]. J Clin Hepatol, 2016, 32(8):1604-1607.
- [14] Gelman S, Sakalauskas A, Zykus R, et al. Endogenous motion of liver correlates to the severity of portal hypertension[J]. World J Gastroenterol, 2020, 26(38):5836-5848.
- [15] Yao HJ, Wang YL. Relationship between hemodynamic parameters and portal venous pressure in cirrhosis patients with portal hypertension[J]. Open Life Sci, 2020, 15(1):981-987.
- [16] Ravaoli F, Colecchia A, Dajti E, et al. Spleen stiffness mirrors changes in portal hypertension after successful interferon-free therapy in chronic-hepatitis C virus patients[J]. World J Hepatol, 2018, 10 (10):731-742.

(责任编辑:李青颖)