

门静脉主干内径与肝硬化并发急性肾损伤的关系研究

王旭^{1,2}, 张炜¹, 吴永贵¹

摘要 目的 探讨门静脉主干内径(PVD)与肝硬化患者并发急性肾损伤(AKI)的关系。方法 选取肝硬化并发AKI患者(AKI组)84例,和肝硬化非AKI患者(对照组)60例,比较两组间PVD的水平,并分析PVD与肝硬化并发AKI的相关性;将AKI组分为门静脉高压组(PH组, $PVD \geq 13$ mm)53例和非门静脉高压组(非PH组, $PVD < 13$ mm)31例,比较两组间的各项生理生化指标,并对比两组患者住院期间AKI进展情况及三月死亡率。结果 AKI组的PVD水平显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);多因素二元Logistic回归分析表明在控制各项危险因素后,PVD水平与肝硬化患者AKI的发病密切相关($OR = 1.705, 95\% CI: 1.345 \sim 2.154, P < 0.001$)。PH组Child-Pugh评分、血浆凝血酶原时间(PT)、血浆凝血酶原国际标准化比率(INR)、活化部分凝血活酶时间(APTT)均高于非PH组($P < 0.05$),而平均动脉压、血小板总数(PLT)、纤维蛋白原(Fib)、白蛋白(ALB)、胆碱酯酶、血钠水平均低于非PH组,差异有统计学意义($P < 0.05$);相关性分析显示,PVD水平与AKI组平均动脉压、ALB、胆碱酯酶、血钠呈负相关性($P < 0.05$);PH组患者AKI进展率及三月死亡率高于非PH组($P < 0.05$)。结论 PVD增宽可能是肝硬化并发AKI的独立危险因素,并与住院期间AKI进展及患者预后密切相关。

关键词 肝硬化;急性肾损伤;门静脉主干内径

中图分类号 R 692; R 575.2

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2018)05-0778-04

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2018.05.024

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是肝硬化患者常见的并发症,并对患者的预后产生重要的影响^[1]。肝硬化的重要特征之一是门静脉高压,肝静脉压力梯度(hepatic venous pressure gradient, HVPG)是目前公认的诊断门静脉高压症的金标准。鉴于其为有创检查,不仅存在穿刺风险,且对操作者有较高的技术要求,目前多应用于临床科研工作。

超声检查具有操作简单、安全、经济等特点,超声下所见门静脉系统的形态和血流动力学变化是诊断门静脉高压症的直接证据。门静脉扩张(≥ 13 mm)、门静脉内血液反流和侧支循环开放诊断门静脉高压症的特异度可达100%^[2]。该研究通过超声检测肝硬化患者的门静脉主干内径(portal vein diameter, PVD),探讨门静脉高压在肝硬化患者并发急性肾损伤中的作用。

1 材料与方法

1.1 病例资料 选取2016年1月~2017年6月安徽医科大学附属安庆医院消化内科住院的84例肝硬化并发AKI的患者作为AKI组(男:女=49:35),年龄41~88(66.43 ± 10.97)岁,根据Child-Pugh评分A级3例,B级45例,C级36例;AKI 1级62例,AKI 2~3级共22例。选取60例同期住院的肝硬化无AKI发生的患者为对照组(男:女=38:22),年龄35~82(58.22 ± 12.85)岁,根据Child-Pugh评分A级5例,B级46例,C级9例。将AKI组分为门静脉高压组(PH组, $PVD \geq 13$ mm)53例和非门静脉高压组(非PH组, $PVD < 13$ mm)31例,其中PH组男30例,女23例,年龄41~84(63.04 ± 10.54)岁;非PH组男19例,女12例,年龄54~88(72.53 ± 9.14)岁。本研究经安徽医科大学附属安庆医院伦理委员会批准,受试对象均签署知情同意书。

纳入标准: ①肝硬化:由消化内科主治及以上级别医师依据肝活检,或综合生化检查、影像学检查及内镜检查结果作出诊断(无肝活检结果时);②AKI:依据2015年国际腹水协会(ICA)与急性透析质量倡议工作组(ADQI)提出的针对肝硬化患者的AKI诊断标准^[3]:①AKI定义为48 h内血肌酐值(serum creatinine, SCr)升高 $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ 或基线肌酐值上升 $\geq 50\%$ (基线肌酐的定义:3个月内稳定的血肌酐值;若缺失,则选用最近一次的稳定的血肌酐值;若仍缺失,则选用入院时的血肌酐值);②AKI进展定义为进展到更高的AKI等级或需要肾脏替代治疗。

排除标准: ①明确诊断为布加氏综合症的患

2018-02-28 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:81301660)

作者单位:¹ 安徽医科大学第一附属医院肾内科,合肥 230022

² 安徽医科大学附属安庆医院肾内科,安庆 246003

作者简介:王旭,男,硕士研究生;

吴永贵,男,教授,主任医师,博士生导师,责任作者, E-mail: wuyonggui@medmail.com.cn

者; ② 恶性肿瘤晚期转移的患者; ③ 已行 TIPS 手术的患者; ④ 既往诊断为慢性肾脏病 3 ~ 5 期慢性肾脏病及已经行肾脏替代治疗的患者; ⑤ 有实体脏器移植史的患者; ⑥ 人免疫缺陷病毒感染患者。

1.2 方法

1.2.1 PVD 检测 接受检测患者至少禁食 8 h, 多普勒超声(Mindray DC-7) 检查仪探头频率为 3.5 ~ 5 MHz, 取样容积为 2 ~ 6 mm, 采用腹部血流模式。

1.2.2 一般情况及生化检查 所有患者入院后空腹采集静脉血, 行全血细胞分析(日本 XE-2100 型全自动血液分析仪)、肝肾功能、电解质及 C 反应蛋白(瑞士 Modular DPP 型全自动生化分析仪)、凝血象常规(ACL TOP-700 全自动血凝分析仪) 等实验室检查, 同时详细询问高血压、糖尿病、慢性肾脏病等病史, 记录生命体征等数据, 并根据病情安排 CT 或胃镜检查。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 16.0 软件进行统计分析, 正态计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间应用两独立样本 t 检验; 偏态计量资料以中位数(四分位间距) $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示, 组间采用两独立样本秩和检验; 计数资料以百分比(%) 表示, 采用 Pearson χ^2 检验或 Fisher's 精确检验。相关性分析采用多因素二元 Logistic 回归分析及 Pearson 相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AKI 组和对照组一般资料及 PVD 比较 AKI 组 PVD 水平和糖尿病、感染、肝性脑病及中、重度腹

水发生率均高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 肝硬化并发 AKI 危险因素的多因素二元 Logistic 回归分析 将 PVD、糖尿病、感染、腹水(中、重度)、肝性脑病等作为自变量, 是否发生 AKI 作为因变量进行多因素二元 Logistic 回归分析。结果显示, 在控制各项因素后, PVD 增宽、糖尿病、感染、腹水(中、重度) 仍是肝硬化并发 AKI 的危险因素(表 2)。

2.3 PH 组与非 PH 组各项生理生化指标的比较

PH 组年龄、平均动脉压、血小板总数(the total number of platelets, PLT)、纤维蛋白原(fibrinogen, Fib)、白蛋白(albumin, ALB)、胆碱酯酶、血钠均低于非 PH 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); Child-Pugh 评分、血浆凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、血浆凝血酶原国际标准化比率(international normalized ratio, INR)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT) 均高于非 PH 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 PVD 水平和 AKI 组平均动脉压、ALB、血钠、胆碱酯酶的相关性分析 Pearson 相关性分析结果显示, PVD 与 AKI 组的平均动脉压、ALB、胆碱酯酶、血钠水平呈负相关性($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 PH 组与非 PH 组 AKI 进展及三月死亡率对比 PH 组患者 AKI 进展率高于非 PH 组($P < 0.05$)。所有 AKI 组患者随访至死亡或出院后 3 个月, 其中 PH 组 16 例死亡, 2 例失访; 非 PH 组 3 例死亡, 无失访。PH 组三月死亡率高于非 PH 组($P < 0.05$)。见表 5。

表 1 AKI 组和对照组一般资料及 PVD 的比较

项目	AKI 组($n=84$)	非 AKI 组($n=60$)	t/χ^2 值	P 值
男/女(n)	49/35	38/22	0.366	0.545
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	66.43 $\pm$ 10.97	58.22 $\pm$ 12.85	1.518	0.221
PVD(mm, $\bar{x} \pm s$)	13.40 $\pm$ 2.22	11.28 $\pm$ 1.76	4.128	0.034
糖尿病 [n (%)]	19(22.61)	5(8.33)	5.143	0.023
高血压 [n (%)]	16(19.05)	6(10.00)	2.213	0.137
感染 [n (%)]	28(33.33)	4(6.67)	14.400	<0.001
消化道出血 [n (%)]	19(22.61)	8(13.33)	1.981	0.159
中、重度腹水 [n (%)]	70(83.33)	29(48.33)	19.956	<0.001
肝性脑病 [n (%)]	16(19.05)	2(3.33)	7.902	0.005
Child-Pugh 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	9.45 $\pm$ 2.16	7.35 $\pm$ 1.87	1.307	0.255

表 2 肝硬化并发 AKI 危险因素的多因素二元 Logistic 回归分析

项目	B	SE	$Wald$	$OR(95\% CI)$	P 值
PVD	0.532	0.120	19.603	1.702(1.345 ~ 2.154)	<0.001
糖尿病	1.566	0.712	4.834	4.787(1.185 ~ 19.334)	0.028
感染	1.801	0.670	7.235	6.058(1.630 ~ 22.514)	0.007
腹水(中、重度)	1.065	0.489	4.749	2.901(1.113 ~ 7.562)	0.029
肝性脑病	1.245	0.916	1.848	3.472(0.577 ~ 20.893)	0.174

表3 PH组与非PH组各项生理生化指标的比较

项目	PH组(n = 53)	非PH组(n = 31)	t/Z值	P值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	63.04 ± 10.54	72.53 ± 9.14	-2.93	0.006
Child-Pugh评分(分, $\bar{x} \pm s$)	10.07 ± 2.22	8.33 ± 1.63	2.660	0.011
平均动脉压(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	82.98 ± 12.20	91.67 ± 11.34	-2.267	0.029
白细胞计数($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	4.74 ± 4.01	4.55 ± 5.40	0.169	0.866
血红蛋白浓度(g/L, $\bar{x} \pm s$)	82.96 ± 22.72	90.67 ± 27.80	-0.972	0.337
PLT($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	54.56 ± 37.00	98.00 ± 43.49	-3.424	0.001
PT(s, $\bar{x} \pm s$)	18.69 ± 3.37	15.97 ± 3.44	2.494	0.017
INR($\bar{x} \pm s$)	1.63 ± 0.40	1.32 ± 0.38	2.437	0.019
APTT(s, $\bar{x} \pm s$)	42.94 ± 5.44	38.95 ± 4.86	2.366	0.023
Fib(g/L, $\bar{x} \pm s$)	1.72 ± 0.44	2.74 ± 1.60	-3.140	0.003
ALB(g/L, $\bar{x} \pm s$)	27.71 ± 6.23	32.85 ± 7.21	-2.421	0.020
总胆红素 [$\mu\text{mol/L}$, $M(P_{25}, P_{75})$]	39.4(24.1, 62.5)	22.8(11.5, 47.0)	1.824	0.068
胆碱酯酶(IU/L, $\bar{x} \pm s$)	2 023.65 ± 741.81	3 332.20 ± 1 429.12	-3.873	<0.001
血钠(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	133.84 ± 5.95	139.79 ± 6.88	-2.936	0.005
C反应蛋白(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	17.34 ± 25.46	10.04 ± 9.79	0.906	0.373

表4 AKI组PVD与平均动脉压、ALB、血钠、胆碱酯酶的Pearson相关性分析

项目	r值	P值
平均动脉压	-0.310	0.046
ALB	-0.322	0.038
胆碱酯酶	-0.424	0.006
血钠	-0.312	0.044

表5 PH组与非PH组AKI进展及三月死亡率对比 [n(%)]

项目	PH组(n = 53)	非PH组(n = 31)	P值
AKI进展	13(24.53)	2(6.90)	0.042
三月死亡率	16(31.37)	3(10.34)	0.031

3 讨论

随着肝硬化发病率的增加,肝硬化并发AKI越来越受到关注。据估计AKI在住院肝硬化患者中的发病率约为20%^[4]。关于肝硬化并发AKI的发病机制在过去十余年被广泛讨论,Wong^[5]认为大多数肝硬化并发AKI本质上以功能性损害为主,不伴或伴有轻度结构性损害。Rognant^[6]提出肝硬化并发AKI的始动因素与门静脉高压密切相关,本研究显示PVD增宽可能是肝硬化并发AKI的独立危险因素。肝脏血供大约3/4由门静脉提供,约1/4由肝动脉提供,二者都流经肝窦,最终汇入下腔静脉,故增加肝窦阻力会产生门静脉高压。并且当肝窦阻力增加时,肝动脉的血流会经周围血管丛流向门静脉,促进门静脉压进一步升高^[7]。肝硬化时,病毒、药物、免疫等多种因素会促进肝星状细胞激活并释放大量胶原沉积在Disse腔,使其变宽而肝窦变窄,造成门静脉高压。门静脉阻力增加及血流增加是门静脉高压的主要病理生理变化^[8]。同时,由于一氧化氮的生成增加导致内脏血管扩张,其与门静脉高压

共同促进了腹水的形成^[9]。在肝硬化初期,心输出量代偿性增加,机体有效循环血容量尚能维持稳定;随着肝硬化进展,内脏动脉继续扩张,而心输出量无法进一步增加,有效循环血量则明显下降,继而交感神经系统兴奋、肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活及精氨酸加压素(AVP)释放,造成肾血管的收缩及钠水潴留,严重时引起AKI^[10]。

本研究显示,与非PH组相比,PH组血钠水平更低。且在所有发生AKI的患者中,血钠水平与PVD呈负相关性。肝硬化患者易出现低钠血症,其主要是由于AVP释放增加导致^[11],AVP使集合管主细胞内水通道蛋白AQP2与细胞管腔膜融合,从而增加了对水的重吸收导致水潴留,产生稀释性低钠血症。低钠血症会进一步引起有效循环血量不足,最终导致功能性AKI的发生。同时低钠血症是肝硬化腹水患者并发自发性腹膜炎的独立危险因素^[12],而自发性腹膜炎会促进AKI的发生。另一个与有效循环血量密切相关的因素是血浆白蛋白水平,血浆白蛋白不仅在维持血浆胶体渗透压上担任重要角色,并且是肝硬化患者易发感染的重要原因之一。还有学者认为,白蛋白具有结合血管扩张剂如一氧化氮的能力^[13]。本研究显示,PH组较非PH组ALB水平更低,且血ALB水平与PVD呈负相关性。

门静脉高压而非肝细胞衰竭被认为是肝硬化患者发生各种并发症及死亡的根本原因^[14],这与本研究PH组患者AKI进展率及三月死亡率显著高于非PH组的结果一致。食管静脉曲张、腹水及肝性脑病的形成均与门静脉高压相关,而消化道出血、大量放腹水、利尿剂、感染则是临床上常见的肝硬化患者发生急性肾损伤的诱因,故对肝硬化门静脉高压患者加

强监测十分必要,尤其是合并有肾功能不全的患者。

综上所述,PVD 增宽可能是肝硬化并发 AKI 的独立危险因素,并与住院期间 AKI 进展及患者预后密切相关。但鉴于本研究为单中心研究,且研究对象只含住院患者,故仍需进一步扩大研究范围以确定其临床价值。

参考文献

- [1] Kamath P S, Wiesner R H, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease [J]. *Hepatology*, 2001, 33: 464 – 70.
- [2] Reverter E, Blasi A, Abalde J G, et al. Impact of deep sedation on the accuracy of hepatic and portal venous pressure measurements in patients with cirrhosis [J]. *Liver Int*, 2014, 34(1): 16 – 25.
- [3] Wong F. The evolving concept of acute kidney injury in patients with cirrhosis. [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015, 12(12): 711 – 9.
- [4] Garcia-Tsao G, Parikh C R, Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis [J]. *Hepatology*, 2008, 48: 2064 – 77.
- [5] Wong F. Recent advances in our understanding of hepatorenal syndrome [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2012, 9: 382 – 91.
- [6] Rognant N. Acute kidney injury in patients with chronic liver disease [J]. *World J Hepatol*, 2015, 7(7): 993 – 1000.
- [7] Lee Y A, Wallace M C, Friedman S L. Pathobiology of liver fibrosis: a translational success story [J]. *Gut*, 2015, 64(5): 830 – 41.
- [8] Zhou W C, Zhang Q B, Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(23): 7312 – 24.
- [9] Wiest R, Groszmann R J. The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: too much, not enough [J]. *Hepatology*, 2002, 35: 478 – 91.
- [10] Moore K. Diagnosis and management of ascites and hepatorenal syndrome (acute kidney injury) in cirrhosis [J]. *Medicine*, 2011, 39(2): 612 – 6.
- [11] 张毅, 孔德润. 肝硬化腹水并自发性细菌性腹膜炎的危险因素分析 [J]. *安徽医科大学学报*, 2016, 51(11): 1647 – 50.
- [12] Fernandez J, Navasa M, Garcia-Pagan J C, et al. Effect of intravenous albumin on systemic and hepatic hemodynamics and vasoactive neurohormonal systems in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis [J]. *J Hepatol*, 2004, 41: 384 – 90.
- [13] Tsochatzis E A, Bosch J, Burroughs A K. Liver cirrhosis [J]. *Lancet*, 2014, 383(9930): 1749 – 61.

The relationship between portal vein diameter and acute kidney injury in cirrhosis patients

Wang Xu^{1,2}, Zhang Wei¹, Wu Yonggui¹

(¹ Dept of Nephrology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022;

² Dept of Nephrology, Anqing Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Anqing 246003)

Abstract Objective To explore the relationship between portal vein diameter (PVD) and acute kidney injury (AKI) in cirrhosis patients. **Methods** A total of 84 cirrhosis patients with AKI (AKI group) and 60 cirrhosis patients without AKI (the control group) were enrolled into this study, the PVD level in groups was compared and its correlation with AKI in cirrhosis was analyzed. Then AKI group was divided into the portal hypertension group (PH group, PVD level ≥ 13 mm, 53 patients) and non-portal hypertension group (non-PH group, PVD level < 13 mm, 31 patients), the physiological and biochemical indicators, the progression of AKI and the 3-month mortality were compared between the two groups. **Results** The PVD level of AKI group was significantly higher than that in control group ($P < 0.05$). Multi-factor binary logistic regression analysis showed that the PVD level was closely related to the incidence of AKI in cirrhosis patients after controlling the risk factors ($OR = 1.705, 95\% CI: 1.345 \sim 2.154, P < 0.001$). The Child-Pugh score, prothrombin time (PT), international normalized ratio (INR), and activated partial thromboplastin time (APTT) of PH group were higher than those in the non-PH group ($P < 0.05$). The mean arterial pressure, the total number of platelets (PLT), fibrinogen (Fib), albumin (ALB), cholinesterase, serum sodium levels were lower than those in the non-PH group ($P < 0.05$). The correlation analysis showed that the PVD level was negatively correlated with the mean arterial pressure, ALB, cholinesterase and serum sodium in AKI group ($P < 0.05$). The rate of AKI progression and the 3-month mortality in PH group were higher than those in non-PH group ($P < 0.05$). **Conclusion** PVD broaden may be an independent risk factor for AKI in cirrhosis, and is closely related to the progression of AKI during hospitalization and prognosis of patients.

Key words cirrhosis; acute kidney injury; portal vein diameter