

肝硬化合并门静脉血栓形成危险因素及预后研究

刘金芝, 胡乃中, 许建明

摘要 目的 了解肝硬化合并门静脉血栓形成(PVT)的危险因素及预后。方法 收集99例肝硬化合并门静脉血栓患者临床资料作为PVT组,将同期100例肝硬化无PVT患者作为对照组,进行对比研究,分析PVT形成的危险因素、临床特征及预后。结果 我院肝硬化患者PVT发病率为12.9%。PVT组腹痛、发热、腹水、上消化道出血发生率、病死率明显高于对照组($P < 0.05$)。PVT组糖尿病史、脾切除史、曲张静脉硬化剂治疗史、血红蛋白下降明显高于对照组($P < 0.05$)。PVT死亡组较存活组住院天数延长、Child C级比例高($P < 0.05$)。结论 PVT加重肝硬化临床症状,恶化预后。糖尿病史、脾切除史、曲张静脉硬化剂治疗史、血红蛋白下降是肝硬化形成PVT的预测因素。Child C级、住院时间延长提示肝硬化合并PVT患者预后不良。

关键词 肝硬化; 门静脉血栓; 危险因素; 预后

中图分类号 R 575.2

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2016)02-0280-04

门静脉血栓形成(portal vein thrombosis, PVT)加重门脉高压,增加门脉高压性出血、难治性腹水、甚至死亡的发生,是肝硬化预后恶化因素^[1],日益受到临床重视。国外报道肝硬化门脉高压中PVT发生率为0.6%~16.0%^[2]。PVT患者因起病缓急、血栓形成范围不同等情况致临床表现差异大,部分患者就诊时无意发现血栓,无明显症状,早期未重视,待反复出现出血、腹水等症状时,治疗难度大。近年对于PVT形成对肝硬化临床症状及预后影响有所争议,有学者提出PVT可能对肝硬化预后几乎无影响,但国内对于肝硬化合并PVT的临床特点、预后研究较少。该研究通过分析99例肝硬化合并PVT患者的临床特征、PVT形成危险因素及对预后的影响,提高临床医师对肝硬化合并PVT认识,以早期诊断、及时治疗、改善预后。

1 材料与方法

1.1 病例资料 收集2008年1月~2014年12月

2015-12-25 接收

基金项目: 国家自然科学基金(编号:81070337)

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: 刘金芝,女,硕士研究生;

胡乃中,女,教授,主任医师,硕士生导师,责任作者,E-

mail: hnz1956@msn.com

期间在安徽医科大学第一附属医院消化内科所有符合肝硬化诊断标准的770例肝硬化住院患者资料,筛选出肝硬化合并门静脉血栓患者142例,排除肝脏恶性肿瘤者34例,剔除资料不完整4例,失访5例,最终符合研究标准的肝硬化合并非恶性门静脉血栓99例患者纳入本研究。随机选择资料完整同期住院的肝硬化无门静脉血栓患者100例作为对照研究。

1.2 诊断标准

1.2.1 肝硬化诊断标准 参照2000年病毒性肝炎防治方案^[3]及2006年酒精性肝病诊疗指南^[4]中病毒性肝炎及酒精性肝病诊断标准。

1.2.2 PVT诊断标准 经彩色多普勒超声或多排螺旋计算机断层扫描(computed tomography, CT)或磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)等影像学检查证实存在门静脉系统血栓,明确血栓分布,影像学排除合并肝癌患者。

1.3 研究方法

1.3.1 资料收集及归纳 本研究为回顾性研究。制定肝硬化患者临床资料调查登记表,登记人口学资料、病史、实验室指标(血常规、生化指标、止凝血)、影像学检查(胃镜、腹部超声、腹部CT、MRI等)、临床表现、并发症及治疗情况等。符合肝硬化合并PVT诊断标准且资料完整病例纳入研究,通过住院观察、出院后电话或信件等方式对患者随访了解预后情况,包括死亡及影像学复查血栓变化等。

1.3.2 随访及研究终点 以患者首次入院时间为起点,患者死亡或至2015年6月30日为研究终点,随访时间 ≥ 6 个月。

1.4 临床资料

1.4.1 一般资料 本组肝硬化合并门静脉血栓患者共99例,发病率为12.9%(99/770);其中男51例,女48例,男女比例为1.06:1;年龄26~83(58.37 ± 12.575)岁。住院天数1~43(12.94 ± 8.158)d。肝硬化平均病程为(57.36 ± 72.917)个月。肝硬化病因:乙肝肝硬化42.4%(42/99),丙肝肝硬化2.0%(2/99),酒精性肝硬化10.1%(10/99),自身免疫性肝硬化9.1%(9/99),混合型肝硬

化 2.0% (2/99) 隐源性肝硬化 28.9% (28/99) 其他 6.1% (6/99) 包括血吸虫性肝硬化 3 例、胆汁淤积性肝硬化 2 例、心源性肝硬化 1 例。Child-Pugh A 级 18.2% (18/99) ,B 级 53.5% (53/99) ,C 级 28.3% (28/99) 。终末期肝病模型(model for end-stage liver disease ,MELD) 评分平均(7.48 ± 6.774) 分 ,MELD^[A1] 评分 > 15 分者占 13.1% (13/99) ,MELD 评分 < 15 分者占 86.9% (86/99) 。有糖尿病史患者占 31.3% (31/99) ,脾切除史占 31.3% (31/99) ,食管静脉曲张硬化剂治疗史占 34.3% (34/99) 。

1.4.2 临床表现及并发症 PVT 患者常见临床表现包括:乏力 65.7% (65/99) 、纳差 48.5% (48/99) 、腹胀 54.6% (54/99) 、腹痛 27.3% (27/99) 、腹水 72.7% (72/99) 、黄疸 33.3% (33/99) 、发热 22.2% (22/99) 。并发症中上消化道出血 68.7% (68/99) 、肝性脑病 12.1% (12/99) 、电解质紊乱 32.3% (32/99) 、自发性腹膜炎 6.1% (6/99) 、肝肾综合征 2.0% (2/99) 。

1.4.3 胃镜检查食道胃底静脉曲张情况 99 例患者中 85 例行胃镜检查 84 例合并静脉曲张 ,发生率为 98.8% (84/85) ,其中食道静脉重度曲张 60% (51/85) 、食道胃底静脉曲张 27.1% (23/85) 、食道静脉轻中度曲张 8.2% (7/85) 、单纯胃底静脉曲张 3.5% (3/85) 。

1.4.4 PVT 影像学特点 ① 确诊方法:CT 确诊 46.5% (46/99) ,彩超确诊 42.4% (42/99) ,CTA 确诊 7.1% (7/99) ,MRI 确诊 4.0% (4/99) 36 例彩超漏诊后加做 CT 确诊;② 血栓部位分布:门静脉主干多见 ,占 51.5% (51/99) 其次为门静脉主干 + 肠系膜静脉 ,占 13.1% (13/99) ,门静脉主干 + 分支占 10.1% (10/99) 。

1.4.5 血栓治疗情况 住院期间 18.2% (18/99) 予以低分子肝素抗凝 ,疗程 10 ~ 90 d 其中 1 例出现鼻出血、皮肤瘀点 ,其他未见出血并发症 2 例抗凝后复查血栓消失。另有 5 例行经颈静脉肝内门体分流术 (transjugular intrahepatic portosystemic shunt ,TIPS) 治疗;1 例口服阿司匹林治疗;2 例于外院溶栓治疗 1 例血栓再通 1 例失败。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 17.0 软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示 ,正态分布且方差齐的两组均数间比较采用 *t* 检验 ,否则选用秩和检验 ,计数资料采用 χ^2 检验。应用非条件 Logistic 回归模型筛选出肝硬化 PVT 的独立危险因素及影响 PVT 患者预后

因素。

2 结果

2.1 随访与转归 肝硬化合并 PVT 患者共 104 例 ,失访 5 例 ,随访率 95.2% ,失访率 4.8% 。随访期间 PVT 组死亡 29 例 ,病死率为 29.3% (29/99) ,生存率为 70.7% (70/99) ;对照组死亡 17 例 ,病死率 17% (17/100) 。PVT 组病死率明显高于对照组 ,差异有统计学意义 ($P < 0.05$) ,其比值比 (odds ratio ,OR) 为 2.02 ,提示肝硬化合并 PVT 死亡风险是肝硬化无 PVT 的 2.02 倍。死亡原因以上消化道出血多见 ,占 44.8% (13/29) ,肝性脑病 13.8% (4/29) ,电解质紊乱 10.3% (3/29) ,肝功能衰竭 10.3% (3/29) ,自发性腹膜炎 6.9% (2/29) ,肝肾综合征 3.4% (1/29) ,脑出血 1 例 ,肠梗阻 1 例 ,另有 1 例死于肝硬化并发症 ,具体不明。

2.2 肝硬化合并 PVT 临床特点分析 PVT 组腹痛、发热、腹水、上消化道出血发生率明显高于对照组 ,差异有统计学意义 ($P < 0.05$) 。见表 1。

表 1 临床特点对比分析 [n(%)]

项目	PVT 组 (n=99)	对照组 (n=100)	χ^2 值	P 值
腹痛	27(27.3)	15(15)	4.500	0.034
发热	22(22.2)	11(11)	4.529	0.033
腹水	72(72.7)	59(59)	4.168	0.041
上消化道出血	68(68.7)	40(40)	16.496	<0.001
电解质紊乱	32(32.3)	31(31)	0.040	0.841
肝性脑病	12(12.1)	9(9)	0.513	0.474
自发性腹膜炎	6(6.1)	8(8)	0.286	0.593

2.3 肝硬化合并 PVT 形成危险因素分析 单因素分析显示 ,PVT 组糖尿病史、脾切除史、曲张静脉曲张硬化剂治疗史、血小板高于对照组 ,血红蛋白低于对照组 ,差异有统计学意义 ($P < 0.05$) ,见表 2。多因素 Logistic 回归分析示有糖尿病史、脾切除史、曲张静脉曲张硬化剂治疗史、血红蛋白下降是肝硬化患者 PVT 形成的危险因素 ,见表 3。

2.4 肝硬化合并 PVT 预后危险因素分析 单因素分析显示 ,年龄大于 65 岁、住院天数延长、Child C 级、MELD 评分升高、电解质紊乱差异有统计学意义 ($P < 0.05$) ,见表 4。多因素分析显示 ,住院天数延长 (OR = 0.942 ,95% CI: 0.890 ~ 0.996 , $P = 0.035$) 、Child C 级 (OR = 3.837 ,95% CI: 1.234 ~ 11.931 , $P = 0.020$) 提示预后不良。

表2 肝硬化 PVT 危险因素的单因素分析

项目	PVT 组 (n=99)	对照组 (n=100)	$\chi^2/t/Z$ 值	P 值
年龄(岁 $\bar{x} \pm s$)	58.37 ± 12.575	56.89 ± 12.110	0.848	0.398
性别(男/女 n)	51/48	65/35	3.721	0.054
高血压(n)	12	17	0.951	0.329
糖尿病(n)	31	16	6.467	0.011
脾切除史(n)	31	6	21.060	0.000
硬化剂治疗史(n)	34	10	17.119	0.000
常见病因(n)				
乙肝	42	43	0.007	0.935
酒精性	10	12	0.182	0.669
自身免疫性	9	18	3.367	0.067
Child 评分(分 $\bar{x} \pm s$)	8.34 ± 2.115	8.17 ± 2.279	0.556	0.579
MELD 评分(分 $\bar{x} \pm s$)	7.48 ± 6.774	8.03 ± 6.063	-0.609	0.543
MELD ≥ 15(n)	13	14	0.032	0.858
血红蛋白(g/L $\bar{x} \pm s$)	84.15 ± 28.692	101.22 ± 64.781	-2.399	0.017
白细胞($\times 10^9/L$ $\bar{x} \pm s$)	5.56 ± 4.708	4.82 ± 4.755	1.110	0.268
血小板($\times 10^9/L$ $\bar{x} \pm s$)	139.47 ± 56.516	81.67 ± 52.714	3.498	0.001
白蛋白(g/L $\bar{x} \pm s$)	31.16 ± 6.568	29.46 ± 7.650	1.675	0.096
总胆红素($\mu\text{mol/L}$ $\bar{x} \pm s$)	39.08 ± 55.176	45.15 ± 49.152	-1.340	0.180
凝血酶原时间(s $\bar{x} \pm s$)	17.15 ± 3.651	17.05 ± 4.138	0.180	0.857
活化部分凝血活酶时间(s $\bar{x} \pm s$)	41.07 ± 7.896	43.604 ± 16.033	-1.415	0.159
国际标准化比值($\bar{x} \pm s$)	1.46 ± 0.370	1.44 ± 0.473	0.335	0.738
纤维蛋白原(g/L $\bar{x} \pm s$)	2.36 ± 1.870	2.41 ± 1.103	-0.246	0.806

表3 肝硬化 PVT 危险因素的多因素 Logistic 回归分析

项目	OR 值	95% CI	P 值
糖尿病	2.244	1.043 ~ 4.828	0.039
脾切除史	3.179	1.041 ~ 9.705	0.042
硬化剂治疗史	2.508	1.059 ~ 5.940	0.037
血红蛋白	1.013	1.002 ~ 1.025	0.020
血小板	0.997	0.993 ~ 1.001	0.179

表4 肝硬化合并 PTV 患者预后的单因素分析

项目	存活组 (n=70)	死亡组 (n=29)	χ^2/t 值	P 值
年龄 > 65 岁(n)	17	13	4.097	0.043
性别(男/女 n)	38/32	13/16	0.734	0.391
病程(月 $\bar{x} \pm s$)	50.43 ± 70.511	74.09 ± 77.120	1.478	0.143
脾切史(n)	25	6	2.152	0.142
住院天数(d $\bar{x} \pm s$)	11.41 ± 7.093	16.62 ± 9.439	3.006	0.030
Child C 级(n)	11	15	13.730	<0.001
MELD 评分(分 $\bar{x} \pm s$)	6.60 ± 6.647	9.60 ± 6.718	2.039	0.044
上消化道出血(n)	48	20	0.001	0.969
肝脑(n)	6	6	2.827	0.093
腹水(n)	48	24	2.081	0.149
电解质紊乱(n)	17	15	7.057	0.008

3 讨论

肝硬化合并 PVT 患者门脉高压重、反复消化道出血、顽固性腹水、加重肝功能恶化,生存率明显降低,尤其对于等待肝移植者,并发 PVT 是生存率降低的独立危险因素^[5]。虽然近年有学者提出肝硬化合并 PVT 可能并不增加门脉高压性出血发生率

及死亡率^[6-7],但本研究通过对 99 例肝硬化合并 PVT 患者研究得出 PVT 加重肝硬化临床症状、恶化预后。

临床因彩超廉价、无创,常选择彩超确诊,但彩超极易受患者个体因素及操作者经验等方面影响,且 PVT 分布隐蔽,为临床诊断带来困难,本组高达 36.4% (36/99) 的肝硬化患者彩超漏诊,故对于有条件者,建议行 CT + CTA 或 MRI 以早期确诊。

本研究提示曲张静脉硬化剂治疗史、糖尿病史、脾切史、血红蛋白下降可能与 PVT 有关。曲张静脉的内镜下治疗可直接导致血管内皮损伤或相关菌血症从而促进血栓形成^[8]。本组病例中有 4 例 PVT 患者硬化剂治疗前影像学筛查明确无血栓,硬化剂治疗后 1~2 个月复查即出现 PVT,考虑 PVT 形成与曲张静脉硬化剂治疗密切相关。现临床对于肝硬化并发食管胃底静脉曲张破裂出血患者,内镜下硬化剂治疗已成为常规治疗手段,止血效果较确切,但医师需考虑形成 PVT 的风险及对预后的影响,细致评估。研究^[9]显示合并糖尿病可能是肝硬化 PVT 发生的独立危险因素。此与糖尿病患者血管内皮异常,促进血小板活化,从而促进血栓形成有关。故对于肝硬化合并糖尿病患者应予以重视,控制血糖的同时应定期影像学筛查血栓。脾切除是肝硬化形成 PVT 的已知危险因素,对于脾切除术后患者,临床医师应仔细筛查,警惕血栓形成。本研究表明 PVT 组

血红蛋白下降明显重于对照组,可能与 PVT 患者反复消化道出血有关。Child C 级是提示肝硬化合并 PVT 患者预后不良的因素,故对于已形成 PVT 的肝硬化患者,除针对血栓治疗外,改善肝功能亦是治疗重点。

目前国内外对于肝硬化合并 PVT 患者抗凝治疗尚无共识意见,但研究^[5]已证实低分子肝素的安全性及有效性,早期开始抗凝治疗是血栓再通的相关因素,应于发现血栓 14 d 内开始抗凝治疗。研究^[10]显示抗凝可预防 PVT 形成、改善肝功能、降低死亡率,但由于国内临床医师及患者对出血风险的担忧及低分子肝素需要长期皮下注射影响患者依从性等多方面原因,抗凝治疗在国内仍较少长期实行。我科 18 例患者予以抗凝治疗,病例数少,且治疗不规范,但治疗过程中未出现较严重出血并发症,且有 2 例再通,故临床医师可在全面评估病情的基础上,尝试抗凝治疗。

参考文献

- [1] Qi X, Han G, Fan D. Management of portal vein thrombosis in liver cirrhosis[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2014, 11(7): 435-46.
- [2] Chawla Y, Duseja A, Dhiman R K. Review article: the modern management of portal vein thrombosis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2009, 30(9): 881-94.
- [3] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华传染病杂志 2001, 19(1): 56-62.
- [4] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 酒精性肝病诊疗指南[J]. 中华肝脏病杂志 2006, 14(3): 164-6.
- [5] Delgado M G, Seijo S, Yepes I, et al. Efficacy and safety of anticoagulation on patients with cirrhosis and portal vein thrombosis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2012, 10(7): 776-83.
- [6] Maruyama H, Okugawa H, Takahashi M, et al. De novo portal vein thrombosis in virus-related cirrhosis: predictive factors and long-term outcomes[J]. Am J Gastroenterol, 2013, 108(4): 568-74.
- [7] Berry K, Taylor J, Liou I W, et al. Portal vein thrombosis is not associated with increased mortality among patients with cirrhosis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2015, 13(3): 585-93.
- [8] Amitrano L, Brancaccio V, Guardascione M A, et al. Portal vein thrombosis after variceal endoscopic sclerotherapy in cirrhotic patients: role of genetic thrombophilia[J]. Endoscopy, 2002, 34(7): 535-8.
- [9] Abdel-Razik A, Mousa N, Elhelaly R, et al. De-novo portal vein thrombosis in liver cirrhosis: risk factors and correlation with the Model for End-stage Liver Disease scoring system[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2015, 27(5): 585-92.
- [10] Villa E, Camma C, Marietta M, et al. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis[J]. Gastroenterology, 2012, 143(5): 1253-60.

The risk factors and prognosis of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis

Liu Jinzhi, Hu Naizhong, Xu Jianming

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

Abstract Objective To explore the risk factors and prognosis of portal vein thrombosis (PVT) in patients with liver cirrhosis. **Methods** The data of 99 patients diagnosed as liver cirrhosis with PVT were analyzed as PVT group. One hundred patients with liver cirrhosis however no PVT were in control group. Then the risk factors, clinical characters and prognosis were contrastively analyzed. **Results** The occurrence of PVT in patients with liver cirrhosis was 12.9%. The incident rate of abdominal pain, fever, ascites, upper gastrointestinal bleeding and mortality in the PVT group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). It was of higher frequency for PVT group to show diabetes mellitus, splenectomy and variceal endoscopic sclerotherapy than the control group, but the PVT group showed lower levels of hemoglobin ($P < 0.05$). Among PVT patients, death group showed longer hospital stays and more Child-Pugh classification C than survival group ($P < 0.05$). **Conclusion** PVT aggravates clinical symptom in liver cirrhosis patients and has bad influence on prognosis. Diabetes mellitus, splenectomy, variceal endoscopic sclerotherapy and low levels of hemoglobin may be risk factors for PVT. Patients with Child-Pugh C and long hospital stays may forecast poor prognosis.

Key words liver cirrhosis; portal vein thrombosis; risk factors; prognosis