

肝硬化患者门静脉血栓形成的相关危险因素

张冬磊, 杨宁

■背景资料

门静脉血栓(PVT)形成是肝硬化失代偿期一种少见但严重的并发症。肝硬化PVT患者可反复出现上消化系大出血和顽固性腹水, 严重威胁患者的生命。随着影像学不断进步, 肝硬化PVT的诊断率不断提高。肝硬化PVT病因目前尚不明确, 可能和肝功能失代偿、高凝状态及血液动力学改变有关, 也可能和脾脏切除等手术有关。

张冬磊, 北京市朝阳区医院消化内科 北京市 100020
杨宁, 北京市朝阳区医院内分泌科 北京市 100020
作者贡献分布: 张冬磊与杨宁对此文所作贡献均等; 此课题由张冬磊与杨宁设计; 研究过程由张冬磊操作完成; 数据分析由杨宁完成; 本论文写作由张冬磊与杨宁完成。
通讯作者: 张冬磊, 100020, 北京市朝阳区医院消化内科。
13301170158@m165.com
电话: 010-85231245
收稿日期: 2008-06-09 修回日期: 2008-08-26
接受日期: 2008-09-01 在线出版日期: 2008-09-28

Risk factors of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis

Dong-Lei Zhang, Ning Yang

Dong-Lei Zhang, Ning Yang, Department of Gastroenterology, Beijing Chaoyang Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100020, China
Correspondence to: Dong-Lei Zhang, Department of Gastroenterology, Beijing Chaoyang Hospital Affiliated to Capital Medical University, Chaoyang District, Beijing 100020, China. 13301170158@m165.com
Received: 2008-06-09 Revised: 2008-08-26
Accepted: 2008-09-01 Published online: 2008-09-28

Abstract

AIM: To determine risk factors of portal vein thrombosis (PVT) in liver cirrhosis patients.

METHODS: Ninety patients diagnosed as hepatitis or non-alcoholic liver cirrhosis from 2006 to 2007 in our hospital were reviewed, including 23 liver cirrhosis cases with PVT in thrombosis group and 67 without PVT in the control group. A coagulation method was used to measure prothrombin time (PT), activated partial prothrombin time (APTT) and fibrinogen (Fib); hair color substrate was used to detect anti-thrombin-III (AT-III); ELISA was used to detect protein C (PC), protein S (PS), d-dimer, t-PA and PAI-1. Using an analyzer and following manufacturer instructions, a series of hemostatic indexes were performed on 90 LC patients with and without PVT. SPSS software was used for statistic analysis.

RESULTS: Logistic regression model showed that the increased d-dimer was a risk factor ($OR = 13.236$, 95% CI: 2.345-74.721) and the increased PC and AT-III were the protective factors in PVT development ($OR = 0.242$, 95% CI: 0.08-0.727; $OR = 0.917$, 95% CI: 0.841-0.999). No differences were found in gender, Child-Pugh scores and APTT *et al.*

CONCLUSION: The increased d-dimer was the risk factor for liver cirrhosis patients with PVT while PC and AT-III were the protective factors.

Key Words: Liver cirrhosis; Portal vein thrombosis; D-dimer; Risk factor

Zhang DL, Yang N. Risk factors of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(27): 3106-3109

摘要

目的: 研究肝硬化患者门静脉血栓(portal vein thrombosis, PVT)形成的相关危险因素。

方法: 2006-2007年我院确诊的肝炎和酒精性肝硬化患者90例, 其中23例肝硬化PVT患者作为血栓组, 67例肝硬化非血栓患者作为对照组。采用凝固法检测凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)和纤维蛋白原(Fib), 发色底物法检测抗凝血酶-III(AT-III), 酶联免疫吸附双抗体夹心法检测蛋白-C(PC)、蛋白-S(PS)、D-二聚体(d-dimer)、组织纤溶酶原激活物(t-PA)和组织纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)。将门静脉血栓形成的相关因素纳入研究, 进行统计学分析。

结果: d-dimer升高是肝硬化PVT形成的危险因素($OR = 13.236$, 95% CI: 2.345-74.721), PC和AT-III升高是肝硬化PVT形成的保护因素($OR = 0.242$, 95% CI: 0.08-0.727; $OR = 0.917$, 95% CI: 0.841-0.999)。研究未能提示性别、肝功能Child-Pugh分级和APTT等止血指标是PVT形成的危险因素。

结论: d-dimer升高是肝硬化PVT形成的危险因素, PC和AT-III升高是肝硬化PVT形成的保护因素。

■同行评议者

沈薇, 教授, 重庆医科大学附属第二医院消化内科

关键词: 肝硬化; 门静脉血栓; D-二聚体; 危险因素

张冬磊, 杨宁. 肝硬化患者门静脉血栓形成的相关危险因素. 世界华人消化杂志 2008; 16(27): 3106-3109

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/3106.asp>

0 引言

门静脉血栓(portal vein thrombosis, PVT)形成是肝硬化失代偿期一种少见但严重的并发症. 肝硬化PVT患者可反复出现上消化系大出血和顽固性腹水, 严重威胁患者的生命. 随着影像学的不断进步, 肝硬化PVT的诊断率不断提高. 肝硬化PVT病因目前尚不明确, 可能和肝功能失代偿、高凝状态及血液动力学改变有关, 也可能和脾脏切除等手术有关. 目前临床上对于肝硬化已经形成的PVT并无很好的治疗方法, 因此需要有相关指标来判断患者是否有PVT形成并早期干预. 肝硬化患者通常出现凝血、抗凝和纤溶系统指标的异常, 故研究其与PVT的关系, 并探讨有关肝硬化PVT形成的危险因素.

1 材料和方法

1.1 材料 我院自2006-05/2007-07共确诊肝炎和酒精性肝硬化患者90例, 患者诊断标准均符合2000年病毒性肝炎诊断标准^[1]和2006年酒精性肝病诊断标准^[2]. 除外标准: 肝癌及其他恶性肿瘤、布加氏综合征、内镜下治疗、脾脏切除、肝移植和非肝脏病继发的PVT形成. 肝硬化PVT患者23例作为血栓组, 肝硬化非血栓患者67例作为对照组. 血栓组男性20例, 女性3例. 对照组男性53例, 女性14例. 血栓组年龄40-76(平均 56.7 ± 10.0)岁, 对照组年龄29-78(平均 57.2 ± 11.3)岁, *t*检验差异无统计学意义($P = 0.783$). 血栓组肝功能Child-Pugh A、B、C分级分别为1、11、11例, 对照组分别为13、24、30例. 血栓组肝炎后肝硬化及酒精性肝硬化分别为15例和8例, 对照组为42例和25例. χ^2 检验及校正 χ^2 检验显示血栓组与对照组性别、肝功能分级、病因之间无统计学差异. 螺旋CT增强扫描提示血栓位于门静脉主干(3例合并肠系膜上静脉血栓, 2例合并左/右门静脉分支, 2例合并左/右门静脉分支、肠系膜上静脉血栓)18例(78.3%). 单纯位于左/右门静脉分支3例(13%), 单纯肠系膜上静脉血栓2例(8.7%).

1.2 方法

1.2.1 标本采集及检测: 所有患者入院次日清晨空腹抽取静脉血20 mL, 10 mL常规检测血常规和生化肝肾功能, 另外10 mL置于含有

1/10体积0.109 mol/L枸橼酸钠抗凝液的塑料管中, 3000 r/min离心10 min, 吸取血浆储存于-80℃待测以下指标: 凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial prothrombin time, APTT)、纤维蛋白原(fibrinogen, Fib)、抗凝血酶-III(antithrombin-III, AT-III)、蛋白-C(protein C, PC)、蛋白-S(protein S, PS)、血栓调节蛋白(thrombomodulin, TM)、D-二聚体(d-dimer)、组织纤溶酶原激活物剂(t-PA)和组织纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1). 血红蛋白(Hgb)、血小板(PLT)、白蛋白(ALB)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT)、血清总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、胆汁酸(TBA)及肌酐(Cr)的检测.

Hgb、PLT检测应用Sysmex XS-800i血液分析仪及其专属试剂. ALB、ALT、 γ -GT、TBIL、DBIL、TBA及Cr的检测采用Dade-Behring RXL全自动生化分析仪, 试剂均由Dade-Behring公司提供.

1.2.2 PT、APTT和Fib检测: 用凝固法, 试剂均为Dade-Behring公司生产. 应用日本Sysmex CA6000全自动凝血分析仪进行检测.

1.2.3 AT-III检测: 应用发色底物法, 试剂采用中国上海太阳生物技术有限公司提供抗凝血酶III活性测定试剂盒. 严格按照说明操作, 使用美国BIO-RAD公司550型酶标仪测定各孔 A_{405} 值. 从标准曲线上查出待测血浆AT-III活性.

1.2.4 PC、PS、d-dimer、t-PA、PAI-1检测: 均采用酶联免疫吸附双抗体夹心法, 试剂为中国上海太阳生物技术有限公司提供的PC、PS、d-dimer、t-PA、PAI-1含量测定试剂盒. 严格按照说明操作.

1.2.5 TM检测: 应用固相酶联免疫吸附法, 试剂采用法国Diacclone提供的CD141 ELISA KIT, 使用美国BIO-RAD公司550型酶标仪于450 nm处测定 A 值, 并从标准曲线查出TM含量.

统计学处理 采用SPSS11.5软件, 对血栓组及对照组年龄以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 比较采用*t*检验. 对两组肝功能及病因采用 χ^2 检验和校正 χ^2 检验. 把性别、Child-Pugh分级、Hgb、PLT、止凝血指标如PT、d-dimer、PC、PS等和生化肝肾功能如ALB等带入Logistic回归(后退法, conditional)进行分析, 认为 $P < 0.05$ 差异有统计学意义.

2 结果

Logistic回归分析建立回归方程($\chi^2 = 28.757$,

■相关报道

Mangia *et al*发现肝硬化合并PVT多出现在肝病中后期, PVT形成与静脉曲张是否明显、有无红色征和硬化治疗等有关. Romero Gómez *et al*发现肝硬化PVT患者抗磷脂抗体出现的阳性率较对照组明显升高, 考虑抗磷脂抗体也可能和肝硬化PVT相关.

■应用要点

本研究显示d-dimer升高是肝硬化PVT形成的危险因素, PC和AT-III升高是肝硬化PVT形成的保护因素, 提示肝硬化患者应检测d-dimer、PC和AT-III, 以警惕PVT的形成, 及早完善检查并对症治疗以改善预后。

表 1 血栓组与对照组检查结果比较

	Hgb(g/L)	PLT(10^9 /L)	PT(s)	APTT(s)	Fib(mg/dL)	ALB(g/L)
血栓组	89.39 ± 27.75	84.04 ± 49.56	16.54 ± 2.24	35.61 ± 6.36	143.58 ± 55.07	24.15 ± 2.77
对照组	94.97 ± 38.14	74.79 ± 46.78	15.87 ± 3.13	34.99 ± 8.22	181.40 ± 87.36	25.86 ± 5.48
P值	0.875	0.852	0.096	0.081	0.319	0.958

表 2 血栓组与对照组检查结果比较

	PS(mg/L)	PC(mg/L)	AT-III(%)	d-dimer(mg/L)	t-PA(μ g/L)	PAI-1(μ g/L)
血栓组	18.21 ± 3.30	2.32 ± 0.49	95.02 ± 7.59	0.97 ± 0.39	8.24 ± 4.09	39.24 ± 10.81
对照组	19.89 ± 3.98	2.79 ± 0.92	100.25 ± 9.41	0.66 ± 0.36	9.67 ± 4.28	39.66 ± 11.02
P值	0.261	0.011	0.047	0.003	0.332	0.492

表 3 血栓组与对照组检查结果比较

	ALT(U/L)	γ -GT(U/L)	TBIL(μ mol/L)	DBIL(μ mol/L)	TBA(μ mol/L)	Cr(μ mol/L)
血栓组	44.00 ± 31.89	84.48 ± 105.51	37.87 ± 24.10	16.63 ± 15.92	24.95 ± 22.69	95.22 ± 46.58
对照组	43.67 ± 25.51	203.6 ± 440.70	40.83 ± 40.53	18.08 ± 23.87	47.29 ± 82.17	91.11 ± 66.44
P值	0.155	0.674	0.567	0.594	0.123	0.825

$P < 0.001$), 方程的分类能力为78.9%, 显示止血系统中d-dimer升高是肝硬化PVT形成的危险因素($P = 0.003$), PC和AT-III升高是肝硬化PVT形成的保护因素($P = 0.011$ 和 0.047). d-dimer、PC和AT-III每增加一个单位其形成PVT的OR值分别为13.236、0.242和0.917, 即肝硬化患者的d-dimer和PC、AT-III每增加一个单位其形成PVT的危险性增大13.236和减少4.13与1.09倍. 研究未能提示性别、Child-Pugh分级等是肝硬化PVT形成的危险因素($P > 0.05$, 表1-3).

3 讨论

PVT形成是肝硬化失代偿期的并发症之一. 早期文献报道肝硬化患者PVT的发病率是6.59%^[3], 但本研究观察到肝硬化PVT的发病率达到了23/90(25.56%), 与近期文献报道发病率约为10%-20%类似, 肝硬化PVT发病率明显升高考虑可能与影像学检查进步和本院多为终末期肝硬化患者有关. 肝硬化PVT多在门静脉主干形成(本研究显示为78.3%), 并可合并或单独出现肠系膜上静脉血栓. 大部分患者PVT形成起病隐匿, 无明显诱因. PVT形成后常引发消化系大出血危及患者生命, 所以早期诊断PVT和研究其形成的危险因素有利于防治消化系大出血和顽固性腹水等并发症的出现. 肝硬化患者形成PVT的

危险因素目前尚不明确. PVT形成可能与凝血-抗凝系统失衡、肝功能失代偿有关, 也可能和肿瘤及脾脏切除等手术有关. Mangia *et al*^[4]通过回顾发现肝硬化合并PVT多出现在肝病中后期, PVT形成与静脉曲张是否明显、有无红色征和硬化治疗等有关. Romero Gómez *et al*^[5]发现肝硬化PVT患者抗磷脂抗体出现的阳性率较对照组明显升高, 考虑抗磷脂抗体也可能和肝硬化PVT相关. 在静脉血栓性疾病和非肝硬化性PVT中, 凝血酶原基因20210A突变、亚甲基-四氢叶酸还原酶基因TT677突变、因子V Leiden等易血栓遗传因素已被证明与血栓形成密切相, 在肝硬化PVT患者中亦有类似发现. Amitrano *et al*^[6]发现肝硬化PVT中69.5%患者检测到易血栓基因. Erkan *et al*^[7]发现因子V Leiden G1691A和凝血酶原基因20210A突变增加肝硬化出现PVT的可能. 有研究显示门静脉主干(MPV)随着肝功能恶化而增宽, MPV增宽可导致门静脉血流缓慢并形成涡流, 因而更易形成PVT.

本研究显示d-dimer升高是肝硬化PVT形成的危险因素. d-dimer是纤维蛋白降解过程中产生的复合物, d-dimer浓度的增高, 不但反映了纤溶系统的活性, 而且揭示了凝血过程的先期发生, 是诊断凝血纤溶异常较好的指标. 目前, 测定血液中的d-dimer, 除了应用于弥散性血管内

凝血的诊断外,还被用于临床静脉血栓症包括深静脉血栓形成(DVT)和肺栓塞(PD)排除性诊断的研究.肝硬化患者d-dimer通常较健康人升高,并随肝功能恶化而明显升高,提示肝硬化患者体内存在原发性凝血活化,可能与肝功能恶化后清除tPA能力下降和纤溶蛋白抑制剂合成减少有关^[8].本研究显示d-dimer浓度高低在预警PVT形成中具有重要作用,d-dimer每增加一个单位PVT形成的危险性就增大13.236倍(95% CI: 2.345-74.721). Logistic回归还显示PC和AT-III升高是肝硬化PVT形成的保护因素. PC是一种维生素K依赖性糖蛋白,半衰期为6-10 h,主要由肝细胞和血管内皮细胞合成和分解,凝血酶是其唯一的生理活化剂,PC被凝血过程中产生的 α -凝血酶激活形成活化的蛋白C(APC),APC可以选择性灭活凝血因子Va, VIIIa, 抑制纤溶酶原激活物抑制剂(PAI-1)的作用而调节凝血过程和促进纤溶. 抗凝系统AT-III是体内最重要的生理抗凝物,由肝细胞和血管内皮细胞合成,其半衰期为2.8 d. 他能抑制或灭活凝血酶、因子XIIa、XIa、Xa和VIIa. 本研究显示PC、AT-III每增加一个单位其形成PVT的危险性可减少4.13与1.09倍($OR = 0.242$ 与 0.917 ; 95% CI: $0.08-0.727$ 与 $0.841-0.999$). PC和AT-III升高可减少PVT形成的风险,可能与其生理抗凝作用有关. 有研究显示PC和AT-III会随肝功能恶化而减低,故肝功能恶化可能会增加PVT形成的风险.

静脉血栓的形成与血流缓慢、高凝状态和血管壁损伤改变有关,存在上述任意一种危险因素即可促进血栓形成. Logistic回归分析未能提示性别、Child-Pugh分级是肝硬化PVT形成的危险因素,并且未能提示PT等止凝血指标和生化肝肾功能等是肝硬化PVT形成的危险因素,

总之,本研究显示d-dimer升高是肝硬化PVT形成的危险因素,PC和AT-III升高是肝硬化PVT形成的保护因素. 肝硬化患者自发形成PVT病因尚不明确,并且肝硬化PVT患者预后较

差. 但现在对于肝硬化PVT的治疗尚无明确的方法^[9],抗凝治疗从理论上可能有效,但由于可能会引起消化系出血故现没有临床试验证实其疗效. 就目前实际情况,肝硬化患者应检测d-dimer、PC和AT-III,结果明显异常提示我们应警惕PVT的形成,及早完善检查并对症治疗以改善预后.

4 参考文献

- 1 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. 中华肝脏病杂志 2000; 8: 324-329
- 2 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. 中华肝脏病杂志 2006; 3: 164-166
- 3 Okuda K, Ohnishi K, Kimura K, Matsutani S, Sumida M, Goto N, Musha H, Takashi M, Suzuki N, Shinagawa T. Incidence of portal vein thrombosis in liver cirrhosis. An angiographic study in 708 patients. *Gastroenterology* 1985; 89: 279-286
- 4 Mangia A, Villani MR, Cappucci G, Santoro R, Ricciardi R, Facciorusso D, Leandro G, Caruso N, Andriulli A. Causes of portal venous thrombosis in cirrhotic patients: the role of genetic and acquired factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 745-751
- 5 Romero Gómez M, Suárez García E, López Lacomba D, Marchante I, Grande L, Castro Fernandez M. Antiphospholipid antibodies are related to portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2000; 31: 237-240
- 6 Amitrano L, Brancaccio V, Guardascione MA, Margaglione M, Iannaccone L, D'Andrea G, Marmo R, Ames PR, Balzano A. Inherited coagulation disorders in cirrhotic patients with portal vein thrombosis. *Hepatology* 2000; 31: 345-348
- 7 Erkan O, Bozdayi AM, Disibeyaz S, Oguz D, Ozcan M, Bahar K, Karayalcin S, Ozden A, Bozkaya H, Yurdaydin C, Uzunalimoglu O. Thrombophilic gene mutations in cirrhotic patients with portal vein thrombosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 339-343
- 8 Violi F, Ferro D, Basili S, Quintarelli C, Musca A, Cordova C, Balsano F. Hyperfibrinolysis resulting from clotting activation in patients with different degrees of cirrhosis. The CALC Group. Coagulation Abnormalities in Liver Cirrhosis. *Hepatology* 1993; 17: 78-83
- 9 Romero-Gómez M, Gutierrez-Tous R, Delgado-Mije D. Anticoagulation therapy for recent portal vein thrombosis in a patient with liver cirrhosis suffering from variceal rebleeding. *Gastroenterology* 2002; 122: 2095

■同行评价

本研究寻找早期观察随访指标对于降低门静脉血栓形成的风险,具有积极的意义和一定的临床指导价值.

编辑 李军亮 电编 何基才