

· 论著 ·

肝硬化合并食管胃静脉曲张破裂出血患者的血流动力学特点及不良结局影响因素分析

马丽娜*

郑州市第二人民医院消化内科二病区 (河南 郑州 450000)

【摘要】目的 探讨肝硬化合并食管胃静脉曲张破裂出血(EGVB)患者的血流动力学特点及不良结局影响因素。**方法** 选定本院2016年4月至2019年4月收诊的90例肝硬化合并EGVB患者,按照预后不同分为死亡组(16例)与生存组(74例)2组。了解90例肝硬化合并EGVB患者的门静脉充血指数(CI)、门静脉血流速度(Vpv)、门静脉直径(Dpv)水平。调查分析两组的年龄、性别、1年内再出血,以及肝硬化病因、合并肝性脑病、消化道出血史、Child-Pugh分级情况,并比较其血钠、中性粒细胞、白细胞计数(WBC)、终末期肝病模型(MELD)总分及血流动力学指标。随后采用logistic回归模式探寻其中的影响因素。**结果** (1)90例肝硬化合并EGVB患者中包括40例轻度、32例中度、18例重度,随着该病患者的食管静脉曲张程度变化,其血流动力学会相应改变。(2)经多因素分析发现,肝硬化合并EGVB患者生存与1年内再出血、Child-Pugh分级、Vpv、WBC、MELD总分等因素存在相关性($P<0.05$)。**结论** 肝硬化合并EGVB患者可基于1年内再出血、Child-Pugh分级、Vpv、WBC、MELD总分等影响因素做好相关防治工作,尽可能降低患者的死亡风险。

【关键词】 食管胃静脉曲张破裂出血;肝硬化;血流动力学特点

【中图分类号】 R543.6; R657.3+1

【文献标志码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2022.04.027

Analysis of Hemodynamic Characteristics and Influencing Factors of Adverse Outcomes in Patients with Liver Cirrhosis Complicated with Esophageal and Gastric Variceal Bleeding

MA Li-na*

Gastroenterology Second Ward, Zhengzhou Second People's Hospital, Zhengzhou 450000, Henan Province, China

Abstract: Objective To investigate the hemodynamic characteristics and influencing factors of adverse outcomes in patients with liver cirrhosis complicated with esophageal and gastric variceal bleeding (EGVB). **Methods** A total of 90 patients with liver cirrhosis and EGVB admitted to the hospital were selected between April 2016 and April 2019, and they were divided into the death group (16 cases) and the survival group (74 cases) according to different prognosis. The portal vein congestion index (CI), portal vein peak velocity (Vpv) and diameter of portal vein (Dpv) were understood among 90 patients with liver cirrhosis and EGVB. The age, gender, rebleeding within 1 year, etiology of liver cirrhosis, combined hepatic encephalopathy, history of gastrointestinal bleeding and Child-Pugh classification were investigated and analyzed, and the blood sodium, neutrophils, white blood cell count (WBC), total score of Model for End-Stage Liver Disease (MELD) and hemodynamic indicators were compared. Logistic regression model was used to explore the influencing factors. **Results** (1) Among 90 patients with liver cirrhosis complicated with EGVB, there were 40 mild cases, 32 moderate cases and 18 severe cases. As the changes in degree of esophageal varices in patients with this disease, the hemodynamics would change accordingly. (2) Multivariate analysis found that the survival of patients with liver cirrhosis and EGVB was correlated with factors such as rebleeding within 1 year, Child-Pugh classification, Vpv, WBC, and MELD total score ($P<0.05$). **Conclusion** It is necessary for patients with liver cirrhosis and EGVB to perform relevant prevention and control work based on influencing factors such as rebleeding within 1 year, Child-Pugh classification, Vpv, WBC and MELD total score, so as to reduce the death risk as much as possible.

Keywords: Esophageal and Gastric Variceal Bleeding; Liver Cirrhosis; Hemodynamic Characteristics

肝硬化是临床较为常见的慢性进行性肝病^[1],其组织学特征主要为肝组织弥漫性纤维化、再生结节及假小叶。有研究表明很多因素会导致肝硬化的产生,但国外绝大部分为酒精性肝硬化,而国内则多为病毒性肝炎肝硬化^[2]。此之,寄生虫感染、循环障碍及胆汁淤滞等也会诱发肝硬化。随着肝硬化病情的不断恶化,常会引起门静脉高压症,改变其血流动力学,主要表现为不同程度的食管胃静脉曲张破裂出血(esophageal and gastric variceal bleeding, EGVB),EGVB合并后一般会伴发肝性脑病、肝肾综合征、腹水等并发症,甚至导致休克。据国外相关文献^[3]报道肝硬化合并EGVB患者初次出血后一周内的死亡率为20%~50%,近年来因该合并症而入院接受治疗的患者整体生存率虽有所升高,但仍为其病死重要原因,引起临床广泛关注。为改善上述现状,临床认为研究EGVB死亡的影响因

素极为关键,而由于目前有关于此方面的效果研究较少,故笔者作如下探讨。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选定本院于2016年4月至2019年4月期间收诊的肝硬化合并EGVB患者90例,按照预后不同分为死亡组(16例)、生存组(74例)。其中,女26例、男64例;年龄25~82岁,平均年龄(45.23±8.73)岁;31例酒精性肝硬化,36例病毒性肝硬化,23例酒精性合并病毒性肝硬化。

纳入标准:符合《肝硬化门静脉高压症食管胃底静脉曲张破裂出血的诊治共识(2015版)》^[4]有关于肝硬化合并EGVB的标准。90例患者均由伦理委员会审核通过,且已完成知情同意书的签署流程。病历资料完整者。无肾、肺、心等严重基础疾病

【第一作者】马丽娜,女,主治医师,主要研究方向:消化内科。E-mail: malina7758@sina.com

【通讯作者】马丽娜

者。排除标准：合并尿毒症、血液系统疾病者；非肝硬化消化系统疾病所致上消化道出血者；严重急性感染性疾病者；行急诊手术者。

1.2 方法 主要通过病历系统调查分析入组对象年龄、性别、1年内再出血，以及肝硬化病因、合并肝性脑病、消化道出血史、Child-Pugh分级情况等资料。采集入组对象的空腹静脉血，做好血清分离、低温冷存工作，以全自动电解质分析仪(型号：AFT-500D；生产厂家：深圳市康立高科技有限公司)完成血钠水平的检测；采用五分类血细胞计数仪(型号：BC-6000；生产厂家：深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司)完成中性粒细胞、白细胞计数(white blood cel, WBC)水平的检测。指导入组对象于平静呼吸状态下吸气末屏气，此时采用多普勒血流频谱行相应取样，注意取样线角度需 $<60^{\circ}$ ，完成门静脉充血指数(congestion index, CI)、门静脉血流速度(vein peak velocity, Vpv)、门静脉直径(diameter of portal vein, Dpv)水平的检测。期间还需评测患者的终末期肝病模型(Model for End-Stage Liver Disease, MELD)，MELD包括肝硬化病因、国际标准化比值、血清肌酐、血清胆红素4个指标， $MELD=6.43 \times \text{肝硬化病因}+11.2 \times \text{国际标准化比值}+3.78 \times \text{血清胆红素}+9.57 \times \text{血清肌酐}$ 。

1.3 观察指标 了解90例肝硬化合并EGVB患者的CI、Vpv、Dpv水平。调查分析两组的年龄、性别、1年内再出血，以及肝硬化病因、合并肝性脑病、消化道出血史、Child-Pugh分级情况，并比较其血钠、中性粒细胞、WBC、MELD总分及血流动力学指标。随后采用logistic回归模式探寻其中的影响因素。

1.4 统计学方法 用SPSS 20.0软件处理实验数据，两组的CI、Vpv、血钠、中性粒细胞、WBC、MELD总分为计量资料，采用t检验，另外90例患者的门静脉血流动力学各项指标则采用多组对比，采用F检验，以“ $\bar{x} \pm s$ ”表示；两组的年龄、性别、1年内再出血、肝硬化病因、合并肝性脑病、消化道出血史、Child-Pugh分级等各项占比值为计数资料，采用 χ^2 检验，以“%”表示；Logistic逻辑回归分析用于多因素的调查； $\alpha=0.05$ 为检验水准。

2 结果

2.1 90例患者门静脉血流动力学特点的调查 90例肝硬化合并EGVB患者中包括40例轻度、32例中度、18例重度。三组的Dpv水平相比，差异不明显($P>0.05$)。轻度食管静脉曲张的CI水平，明显低于中、重度组($P<0.05$)，其Vpv水平，则高于中、重度组($P<0.05$)。而中度食管静脉曲张的CI水平，明显低于重度组($P<0.05$)，其Vpv水平，则高于重度组($P<0.05$)。根据上述可知，随着肝硬化合并EGVB患者的食管静脉曲张程度变化，其血流动力学亦会相应改变，见表1。

2.2 导致肝硬化合并EGVB患者死亡的单因素分析 肝硬化合并EGVB患者能否生存与年龄、1年内再出血、消化道出血史、Child-Pugh分级、CI、Vpv、中性粒细胞、WBC、MELD总分等因素相关($P<0.05$)，见表2。

2.3 导致肝硬化合并EGVB患者死亡的多因素分析 因变量为肝硬化合并EGVB患者能否生存。除所有连续自变量以自然对数

表1 90例患者门静脉血流动力学特点的调查

组别	CI	Vpv(cm/s)	Dpv(cm)
轻度(n=40)	0.098 $\pm$ 0.007	16.45 $\pm$ 1.73	1.29 $\pm$ 0.24
中度(n=32)	0.112 $\pm$ 0.010	14.16 $\pm$ 1.32	1.32 $\pm$ 0.27
重度(n=18)	0.127 $\pm$ 0.013	13.04 $\pm$ 1.15	1.35 $\pm$ 0.28
F值	4.248	7.471	2.481
P值	0.008	0.002	0.253

表2 导致肝硬化合并EGVB患者死亡的单因素分析

危险因素		死亡组(n=16)	生存组(n=74)	χ^2/t	P
年龄[n(%)]	<35岁	0(0.00)	9(12.16)	15.488	0.000
	36~64岁	5(31.25)	50(67.57)		
	≥ 65 岁	11(68.75)	15(20.27)		
性别[n(%)]	男	14(87.50)	50(67.57)	2.544	0.111
	女	2(12.50)	24(32.43)		
1年内再出血	有	12(75.00)	32(43.24)	5.310	0.021
[n(%)]	无	4(25.00)	42(56.76)		
肝硬化病因	酒精性	6(37.50)	25(33.78)	0.083	0.960
	[n(%)] 病毒性	7(43.75)	29(39.19)		
	酒精性+病毒性	3(18.75)	20(27.03)		
合并肝性脑病	是	4(25.00)	14(18.92)	0.304	0.581
[n(%)]	否	12(75.00)	60(81.08)		
消化道出血史	有	13(81.25)	40(54.05)	4.019	0.045
[n(%)]	无	3(18.75)	34(45.95)		
Child-Pugh分级	A	1(6.25)	27(36.49)	12.646	0.002
[n(%)]	B	4(25.00)	29(39.19)		
	C	11(68.75)	18(24.32)		
CI		0.129 $\pm$ 0.010	0.109 $\pm$ 0.008	5.901	0.000
Vpv(cm/s)		13.01 $\pm$ 1.13	15.36 $\pm$ 1.46	6.048	0.000
血钠(mmol/L)		133.45 $\pm$ 12.59	138.82 $\pm$ 13.70	1.441	0.153
中性粒细胞(%)		78.25 $\pm$ 6.42	67.71 $\pm$ 4.56	7.759	0.000
WBC($\times 10^9$ /L)		8.64 $\pm$ 0.68	5.78 $\pm$ 0.37	23.650	0.000
MELD总分(分)		65.78 $\pm$ 7.34	61.16 $\pm$ 5.13	3.009	0.003

表3 各变量赋值表

序号	变量名称	赋值
Y	肝硬化合并EGVB患者生存	死亡为1，生存为0
X1	年龄	年龄 ≥ 35 岁为1， <35 岁为2
X2	1年内再出血	1年内再出血为1，未出血为2
X3	消化道出血史	既往有消化道出血史为1，无则为2
X4	Child-Pugh分级	Child-PughB/C级为1，A级为2

值形式纳入方程外，其他变量赋值情况见表3。经多因素分析发现，肝硬化合并EGVB患者生存与1年内再出血、Child-Pugh分级、Vpv、WBC、MELD总分等因素存在相关性($P<0.05$)，见表4。

3 讨论

肝硬化早期症状不明显，病情进展至晚期肝硬化失代偿期后^[5]，会出现肝内阻力提升、肝细胞大量变性死亡等问题，

表4 移植后影响牙根发育生成的多因素分析

独立影响因素	β 值	S.E	Wald χ^2	P值	OR值	95%CIOR
年龄	-1.182	1.480	1.221	0.294	1.153	1.104~2.729
1年内再出血	1.928	0.421	12.639	0.000	3.947	1.749~8.819
消化道出血史	-1.497	1.639	1.349	0.276	1.429	1.118~3.087
Child-Pugh分级	1.723	0.383	7.339	0.009	2.549	2.143~4.619
CI	-1.085	1.649	1.928	0.464	1.379	1.113~2.049
Vpv	1.621	0.539	11.429	0.002	4.729	2.103~8.327
中性粒细胞	-1.539	1.791	1.409	0.286	1.322	1.219~2.342
WBC	1.489	0.458	6.359	0.013	3.579	1.576~7.133
MELD总分	1.813	0.319	9.317	0.003	2.967	1.283~6.326

导致门静脉血管增粗,进而引发门静脉高压。肝硬化失代偿期患者较为严重的并发症之一即为EGVB^[6],临床症状大体为黑便、呕血、急性周围循环衰竭等,早期不施以对症救治,会影响患者的预后,威胁患者的生命安全。即便现阶段针对肝硬化合并EGVB的治疗及预防方法多种多样,但效果有限,国内该合并症的死亡率仍不断增加^[7]。为提高患者的临床安全性,临床认为探寻该合并症的影响因素具有积极意义。

肝硬化发生后通常会导致门脉高压血流动力学的改变,通常包括“前向血流”“后向血流”两种学说^[8],前者认为病情期间全身高动力循环会增加门静脉血流;后者则认为肝细胞再生及纤维组织增生(肝小叶内)会对肝血窦产生压力,进而增加患者的门静脉阻力,导致其血流受阻。因此有报道认为随着肝功能损害越发严重,门静脉直径越大,其血流动力学越差^[9]。本研究发现,随着肝硬化合并EGVB患者的食管静脉曲张程度越严重,其血流动力学相应越差,这与上述报道结论基本一致。而与此同时本文也发现Vpv与肝硬化合并EGVB患者能够生存有关,随着Vpv水平的下降,患者的死亡率越高,可能与门静脉压力增加导致血流速度减慢,进而增加肝实质病变程度,影响患者肝功能有关。

此外,本文发现肝硬化合并EGVB患者生存还与1年内再出血、Child-Pugh分级、WBC、MELD总分等因素有关。肝硬化过渡到失代偿期时常会因合并EGVB而死亡,其中约有近半的患者1年内会再次出现该合并症^[10],原因可能与食管胃底静脉血流经胃冠状动脉直接回流入门静脉主干有关,会增加患者门静脉的压力及增宽其内径,影响其静脉曲张,进而增加其再出血情况,影响其预后。Child-Pugh分级的高低与肝功能损害、储备呈正比,其可对肝脏储备功能进行量化评价;另外也与肝脏合成凝血因子功能呈反比,影响患者的抗凝平衡功能。本研究中Child-Pugh分级的OR值为2.549,提示其分级每上升一个等级,患者的死亡风险会相应提高2.549倍。彭湃澜等^[11]报道中发现Child-Pugh分级可反映患者的肝脏功能有无受损及受损程度,是一种包括肝性脑病、腹水、凝血酶源时间、总胆红素及白蛋白的综合性指标,可用于判断肝硬化合并EGVB患者的短期预后,其结论与本文基本一致。

继发感染是肝硬化的常见并发症^[12],罹发后其死亡风险会明显高于单纯肝硬化患者,罹发原因主要与抗生素不规范应用、长期住院等有关^[13]。而随着继发感染的发生,患者的

WBC水平会相应提高,可由此判断肝硬化合并EGVB患者的预后状况。针对此类感染问题,临床需做好宣传教育、减少长期卧床、叮嘱适当活动、规范用药等工作。MELD是一种包括肝硬化病因、国际标准化比值、血清肌酐、血清胆红素4个指标的评分系统,各指标联合后可反映患者的肝脏功能储备功能。随着该项评分的提高,肝硬化合并EGVB患者的死亡风险会增加,临床一旦发现其评分过高,需及时予以积极抢救,这与Botta等^[14]的研究结果大致相同。此外,有研究发现血钠也能反映肝硬化合并EGVB患者的预后,主要可能与低钠血症患者往往存在心房钠利尿代谢、抗利尿激素、Na-K-ATP酶功能障碍等障碍有关,会增加患者的死亡率^[15]。这与本研究结果不符,可能与样本量较小,无法彻底规避统计学偏倚有关,需进一步进行相关研究,以全面了解血钠对于肝硬化合并EGVB患者不良结局的预测价值。

综上所述,可通过1年内再出血、Child-Pugh分级、Vpv、WBC、MELD总分等影响因素预测肝硬化合并EGVB患者的不良结局情况,临床需密切关注上述指标,尽可能减少患者的死亡风险,保障其长期预后。

参考文献

- [1] 赵宝海,田洁,李玲,等.施他宁、垂体后叶素与奥美拉唑三联疗法对肝硬化伴食管-胃底静脉曲张破裂出血患者GAS、GLC及血流动力学的影响[J].解放军预防医学杂志,2019,37(8):43-44.
- [2] Lu Z, Sun X T, Han J J, et al. Characteristics of peptic ulcer bleeding in cirrhotic patients with esophageal and gastric varices[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 20068.
- [3] Men C, Zhang G. Endoscopic ultrasonography predicts early esophageal variceal bleeding in liver cirrhosis: A case report[J]. Medicine, 2017, 96(17): 67-69.
- [4] 中华外科学分会门静脉高压症学组.肝硬化门静脉高压症食管胃底静脉曲张破裂出血的诊治共识(2015版)[J].中华普通外科杂志,2016,31(2):167-170.
- [5] Pant C, Desai M, Deshpande A, et al. S1069 esophageal variceal bleeding in hospitalized patients with cirrhosis: Results from the NIS database 2002-2012[J]. Gastroenterology, 2015, 148(4): 399-402.
- [6] 刘丽玉,何统娣,舒晓静.聚焦解决护理模式在预防肝硬化食管胃静脉曲张患者再出血中的应用观察[J].罕少疾病杂志,2019,26(6):77-79.
- [7] 林凡榆,黄华,路明亮.食管胃静脉曲张破裂出血预后相关因素的研究进展[J].临床肝胆病杂志,2018,34(11):2428-2432.
- [8] 袁胜忠,陈凤媛,沈强.肝硬化的罕见并发症——肝动脉门静脉瘘和门静脉血栓形成[J].罕少疾病杂志,2006,13(6):9-12.
- [9] 刘桂红,严志涵.彩超下肝硬化门脉血流动力学改变与食管静脉曲张破裂出血的关系研究[J].临床和实验医学杂志,2016,15(23):2338-2341.
- [10] 黄鹤,伦伟健,梁晓燕,等.肝硬化食管胃静脉曲张破裂出血相关危险因素分析[J].四川医学,2016,37(3):320-323.
- [11] 彭湃澜,周翔禹.肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血的危险因素及预后分析[J].实用临床医药杂志,2016,20(9):178-180.
- [12] Sauerbruch T, Mengel M, Dollinger M, et al. Prevention of rebleeding from esophageal varices in patients with cirrhosis receiving small-diameter stents versus hemodynamically controlled medical therapy[J]. Gastroenterology, 2015, 149(3): 660-668.
- [13] 丹珠永吉,刘芝兰,禄艳艳,等.内镜下序贯套扎和硬化剂治疗肝硬化并发食管胃底静脉曲张破裂出血患者疗效及对血流动力学的影响对比研究[J].实用肝脏病杂志,2019,22(5):692-695.
- [14] Botta F, Giannini E, Romagnoli P, et al. MELD scoring system is useful for predicting prognosis in patients with liver cirrhosis and is correlated with residual liver function: A European study[J]. Gut, 2003, 52(1): 134-139.
- [15] 叶莹,孙相钊,蔡春调,等.内镜联合药物诊治肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血的疗效及再出血危险因素研究[J].海南医学,2017,45(3):374-378.

(收稿日期:2021-06-11)