

门静脉高压的无创诊断及进展

缪成成¹, 诸葛宇征²

1. 东南大学医学院, 江苏 南京 210009; 2. 南京大学医学院附属鼓楼医院消化内科, 江苏 南京 210009

关键词: 门静脉高压; 无创诊断; 血液学检测; 影像学检查; 彩色多普勒超声

中图分类号: R 575.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2016)07-1006-04

肝硬化是我国最常见和导致死亡的主要疾病之一。造成肝硬化患者死亡的主要原因往往不是肝硬化本身,而是门脉高压导致的一系列并发症,包括静脉曲张破裂出血、肝性脑病等。因此,准确测定肝硬化患者的门静脉压力是评估患者病情并及时采取干预措施的关键。肝静脉压力梯度(hepatic venous pressure gradient, HVPG)早已被证实是反映门脉压力的“金标准”,当 HVPG > 5 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa)即可诊断为门脉高压。但 HVPG 测定属有创检查,操作复杂,且有一定的技术和设备要求,无法广泛开展。因此临床上迫切需要一种简便无创的门静脉压力诊断方法。本文就现有的无创诊断门脉高压的方法及近年的进展情况进行综述。

1 血液学检测

1.1 炎症标志物 基于门脉高压的形成在病理上与肝脏炎症及纤维化密切相关的机理,血清中的某些炎症标志物可能有助于诊断门脉高压。一项研究结果表明,在尚未出现食管静脉曲张的代偿期肝硬化患者中,IL-1 β 、IL-1R α 、Fas-R 和血清 VCAM-1 水平与 HVPG 之间高度相关。通过 Logistic 回归分析将 TNF- β 、HSP-70、饮酒、Child B 级四个变量构建成一模型后,发现其在排除 HVPG \geq 12 mm Hg 时的准确性和敏感性分别为 86%、87%^[1]。但在有食管静脉曲张的患者中是否具有类似的诊断效能尚不清楚。因此,仍需进一步大样本的研究来证实,并寻找是否还有其他炎症标志物能反应门脉高压。

1.2 肝脏纤维化标志物 肝脏纤维化在一定程度上增加了肝内血管阻力,从而导致门脉压力增高。肝脏发生纤维化时,肝组织内细胞外基质(extracellular matrix, ECM)合成与降解之间的平衡被破坏,引起肝脏组织重构。有研究表明,在肝纤维化晚期,ECM 相关的层粘连蛋白、透明质酸与门脉高压相关^[2]。新近一项研究对基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)介导的 I、III、IV、V、VI 型胶原蛋白(C1M、C3M、C4M、C5M、C6M)、CRP、双链蛋白聚糖(BGM)、弹性蛋白(ELM)、III 型前胶原蛋白(PRO-C3)和 P4NP 7S 与 HVPG 之间的相关性进行了分析。结果显示单个标志物和 HVPG 之间的相关程度与层粘连蛋白、透明质酸相仿。此外, MELD 评分联合 PRO-C3 及 ELM 可很好区分 HVPG \leq 10 mm Hg 及 HVPG >

10 mm Hg (AUROC = 0.92)^[3]。FibroTest, 一组检测肝纤维化的生化标志物,是另一种与门脉高压相关的指标。一项包含 130 例患者的前瞻性研究显示 FibroTest 与 HVPG 之间显著相关($r = 0.58$),其在诊断 HVPG \geq 12 mm Hg 时的 AUROC 为 0.79^[4]。其他检测肝纤维化的模型如 APRI^[5]、FIB-4^[6] 等是否也能够预测门脉高压以及其准确性如何需要更多的研究来验证。

1.3 反映肝脏血流灌注的指标 肝硬化时肝内血管阻力的增加往往导致肝脏血流灌注减少,那么通过定量测定肝脏血流灌注量是否能反映门脉压力情况? Lisotti 等^[7]探讨了血清吲哚氰绿(indocyanine green, ICG)滞留率与门脉高压及食管静脉曲张的相关性,结果表明,ICG 在 15 min 时的滞留率(ICG-r15)可以准确区分是否存在临床显著的门脉高压 clinically significant portal hypertension, CSPH)及严重门脉高压(severe portal hypertension, SPH)。ICG-r15 < 10% 对诊断有无食管静脉曲张及巨大食管静脉曲张的敏感性分别为 97.8% 和 100%。

然而,该研究的对象为肝功能无损害的代偿期肝硬化患者,ICG 的清除率受肝脏实质功能及血流灌注两方面的影响。在肝功能异常的患者中其诊断价值尚不明确,因此在临床应用上具有一定的局限性。

2 影像学检查

2.1 螺旋 CT 一项包含 75 例原发性肝癌患者的回顾性研究显示,以 CT 为基础得出的肝脾体积比、脾脏体积、肝前腹水及血小板计数与所测得的 HVPG 值显著相关,通过 CT 测量得到的肝脾体积比联合有无肝前腹水可准确预测 HVPG > 10 mm Hg^[8]。其他如 CT 下测得的肠系膜上静脉与脾静脉直径之比、食管静脉曲张及腹水的严重等级都与 HVPG 相关^[9]。作者据此认为,CT 检查可作为一种简便、客观的评估门脉压力的方法。但 CT 无法测量血管内的血流速度,血流方向及血管内的压力。因此有研究设想基于门静脉 CTA 及超声建立三维有限元模型模拟无创性门静脉压力的直接检测。但该技术尚处于临床验证阶段,其诊断准确性有待大样本临床数据进一步证实^[10]。

2.2 MR 弹性成像 磁共振弹性成像(MR elastography, MRE)是以磁共振技术为基础的定量评估组织弹性性能的技术。相比与超声弹性成像,MRE 不受年龄、肥胖、肋间隙等因素的限制,因此其对组织弹性测量的准确性及可重复性优于

超声弹性成像。Nedredal 等^[11]首先在以犬类动物构建的胆汁淤积性肝病模型中证实 MRE 测得的脾脏硬度、肝脏硬度与直接门静脉压力梯度之间存在正相关性。Huang 等^[12]进一步在猪中验证了脾脏硬度的增加与急性门脉高压正性相关。最近一项研究在 36 名肝硬化患者中测量 HVPG、多频率 MRE 下的肝脾弹性参数。研究发现 MRE 测得的肝、脾损耗模量与 HVPG 相关且脾脏损耗模量是鉴别严重门脉高压的最佳指标^[13]。然而, MRE 检查费用昂贵, 目前尚难以广泛开展。

3 二维及彩色多普勒超声

3.1 形态学改变 在门脉高压患者中, 门静脉较正常者增宽。B 超测得门静脉及脾静脉直径与门脉压力之间弱相关(r 均为 0.15)^[14]。肠系膜上静脉直径与之结果类似。因此, 门静脉、脾静脉、肠系膜上静脉直径等不能准确评估门脉高压。

另一种与门脉压力相关性较好的指标为 B 超测得门体侧支的形成。在肝硬化门脉高压患者中, 门静脉压力增高及血流增加, 导致原本处于关闭状态的侧支循环重新开放。因此, 门体侧支的测量是诊断门脉高压敏感而特异的指标。腹部门体侧支的数量与 HVPG 显著相关, 而 HVPG 与侧支循环的解剖部位无关^[15]。

3.2 血流动力学改变 肝硬化患者的相关血流动力学较正常人存在差异。在门静脉血流速度方面, 各研究之间的结论不一致, 这可能与侧支循环重新开放的部位不同有关。Darnault 等^[16]证实存在脐静脉侧支的肝硬化患者平均门静脉流速相对正常成人显著升高。Ohnishi 等^[17]的研究表明在脾肾静脉侧支开放的患者中门静脉流速降低。因此, 在不同的研究中得出的门静脉流速与门脉压力之间的相关性结果也各不相同^[14, 18-19]。

在肝静脉方面, 肝静脉多普勒频谱改变能反映门脉高压的严重程度。健康人的肝静脉血流多普勒波形为三相, 即两个负向波和一个正向波。在肝硬化门脉高压患者中, 原本的三相波转变为双向波或单相波, 其波形的改变程度与 HVPG 正相关^[20]。但其不能定量反应门脉高压。因此, 根据肝静脉多普勒频谱测得阻尼指数(damping index, DI)被用来定量评估肝静脉波形的改变, 并发现其随着 HVPG 的升高而增大^[21]。故 DI 可作为评估门脉高压严重度的辅助无创检查。

此外, 各种反映门静脉系统血流动力学的复合指数如: 搏动指数(pulsatility index, PI)、阻力指数(resistance index, RI)、充血指数(congestion index, CI)等也被一些学者用来评估门脉压力。但其他学者的研究结果则显示肝动脉、脾动脉及肾动脉的搏动指数、阻力指数与 HVPG 无关或弱相关^[14, 18-19, 22]。在新近一项研究中, 采用六氟化硫微泡增强超声测量代偿期

肝硬化患者中对比剂从外周静脉到达肝静脉的时间与 HVPG 有良好的相关性。其用来诊断 CSPH 的 AUROC 达到 0.973, 敏感性、特异性分别为 92.7%、86.7%^[23]。但其测量失败率接近 11.5%, 且难以避免超声本身的局限, 仍需要大样本的研究来验证其结果的可靠性。

4 超声弹性成像技术

4.1 瞬时弹性成像技术 基于弹性成像的瞬时弹性成像(transient elastography, TE)技术采用的是法国 Echosens 公司研制的一种称为 Fibroscan 的超声诊断仪。其原理为通过探头的震动发出低频(50 Hz)弹性剪切波, 通过追踪弹性剪切波在组织中的传播及其速度, 并进一步转化为组织硬度值。

大量研究证实 Fibroscan 测得的肝脏硬度能准确诊断肝脏纤维化及其分期^[24-26]。在进一步诊断门脉高压方面的研究结果见表 1。由此可看出应用 Fibroscan 测得的肝脏硬度在诊断以丙型肝炎病毒(HCV)感染为主的肝硬化患者的 CSPH 方面有着良好的表现, 在诊断 SPH 上的效能稍低于诊断 CSPH。Fibroscan 测量肝脏硬度是一种无创、简便、易重复的诊断门脉高压的方法, 但在不同原因的肝硬化及不同的研究小组间, 肝脏硬度的界值点存在一定的差异。其可能与不同原因肝硬化形成机制及操作者间的异质性有关。因此, 目前尚无被广泛认可的诊断门脉高压的统一标准。此外, 基于肝硬化内脏血流增加导致脾功能亢进, 有研究发现应用 Fibroscan 测量脾脏硬度在诊断门脉高压程度上较肝脏硬度更加准确^[32]。两者联合可提高诊断门脉高压效能, 但仍需更多的研究结果来支持。Fibroscan 也有其局限性。对于有腹水、高度肥胖、肋间隙过窄及肝脏存在急性炎症的患者, Fibroscan 的诊断准确性及成功率无法得到保证。若能解决这些问题, 则更易于 Fibroscan 服务于临床。

4.2 实时组织弹性成像技术 实时组织弹性成像(real-time tissue elastography, RTE)利用不同弹性的组织在外力作用下产生不同的位移变化, 通过收集压迫前后反射的回波信号获取各深度上的位移量, 计算出变形程度, 并以彩色编码的形式叠加在传统的 B 超图像上。受压后位移变化大的组织显示为红色, 相应的反映在硬度上则越软。受压后位移变化小的组织显示为蓝色, 则组织硬度越硬。因此, 可用其测量肝硬化患者中肝脏或脾脏硬度, 从而无创检测门脉高压。

相关的研究亦表明在慢性肝病患者中使用 RTE 测得的肝脏弹性及脾脏弹性与 HVPG 显著相关, 且脾脏弹性较肝脏弹性相关性更佳。脾脏弹性在诊断 CSPH 及 SPH 时的 AUROC 分别为 0.978 及 0.948^[33]。作者进一步在非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)患者验证了相关结论, 其研究结果与前一研究结

表 1 Fibroscan 测量肝脏硬度诊断临床显著门脉高压(HVPG \geq 10 mm Hg)的诊断效能

作者	患者数(例)	病因	CSPH 患病率(%)	AUROC	界值点(kPa)	敏感性(%)	特异性(%)
Carrion 等 ^[27]	124	HCV	21.0	0.93	8.7	90.0	81.0
Vizzutti 等 ^[28]	61	HCV	77.1	0.99	13.6	97.0	92.0
Bureau 等 ^[29]	150	混合原因	51.0	0.95	21.0	89.9	93.2
Sánchez-Conde 等 ^[30]	38	同时感染 HIV/HCV	73.7	0.80	14.0	92.9	50.0
Berzigotti 等 ^[31]	117	混合原因	66.7	0.88	13.0	91.0	56.4

论相近^[34]。

然而, RTE 测量肝脾弹性属定性诊断而非定量测量, 所以其测量准确性低于 Fibrosacn 定量。和瞬时弹性成像一样, 实时组织弹性成像亦受腹水、高度肥胖及肋间隙过窄等受检者因素的影响。

4.3 声脉冲辐射力成像技术 类似于瞬时弹性成像, 声脉冲辐射力成像技术(acoustic radiation force impulse, ARFI)是近来新出现的一种无创诊断组织弹性的弹性成像技术。通过整合后的传统二维超声探头向特定区域发射低频聚焦声脉冲波, 受检组织内部受力后产生纵向压缩和横向震动, 以组织的纵向压缩产生的位移为基础的弹性成像技术称为声触诊组织成像(virtual touch tissue imaging, VTI)技术, 它以颜色直接反应组织的弹性。以组织的横向运动为基础的称为声触诊组织量化(virtual touch tissue quantification, VTQ)技术, 结果以测得的感兴趣区域内的横向剪切波的传播速度定量显示。组织越硬, 则所测得剪切波的速度值越大。

已有大量研究比较了用 ARFI 与 Fibroscan 测量得到的肝脏硬度预测慢性肝病患者的肝纤维病理分期的诊断效能。结果显示, ARFI 与 Fibroscan 在诊断肝纤维化病理分期的诊断效能上无显著差异^[35-38]。进一步在门静脉压力方面的研究表明, ARFI 测得的脾脏硬度与肝脏硬度的比值可无创诊断特发性门脉高压^[39]。TIPS 术后测得的肝硬化患者的门静脉压力较术前显著下降的同时 ARFI 测得的脾脏硬度亦显著下降, 推测通过 ARFI 测量脾脏硬度可作为无创监测门静脉压力的定量指标^[40], 并与门静脉高压引起的并发症(腹水)的发生有关^[41]。

相比于 TE, ARFI 整合于传统的 B 超中, 因此可在测量组织弹性的同时进行常规 B 超的检查。此外, ARFI 受到腹水及肝脏脂质沉积等影响较小。故 ARFI 测量的可靠程度高于 TE^[42]。但在肥胖的患者($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$), ARFI 的可靠性降低^[43]。在诊断肝纤维化方面, 已有大量的研究表明, ARFI 可以准确诊断肝纤维化分期, 但在无创诊断肝硬化患者的门静脉压力方面, 可供参考的研究文献仍较少, 其与 HVPG 的相关性、诊断门静脉高压的效能及与 TE 的优劣仍需大量的研究进一步支持。

5 结 语

评估肝硬化患者的门静脉压力在临床诊疗中具有重要的意义。寻找一种准确、简便、经济、易重复的无创诊断门静脉高压的方法可使患者从中受益。目前, 许多研究表明通过血液学、影像学、B 超及弹性成像等方面的检测, 可在一定程度上达到无创诊断门静脉高压的目标。但尚无一种方法得到大家的公认, 同时, 各种手段的准确性也有待进一步的验证。弹性成像技术是近年无创诊断门静脉高压的热点技术, 但尚需进一步探索。鉴于每种诊断方法均存在一定的局限性, 多种诊断方法的联合使用, 从而提高诊断准确性可能是今后研究的趋势。另外, 更多新型、可靠的无创手段的研发也将为门静脉高压的诊断注入新的活力。

参考文献

- [1] Buck M, Garcia-Tsao G, Groszmann RJ, et al. Novel Inflammatory Biomarkers of Portal Pressure in Compensated Cirrhosis Patients[J]. *Hepatology*, 2014, 59(3):1052-1059.
- [2] Kropf J, Gressner AM, Tittor W. Logistic-regression model for assessing portal hypertension by measuring hyaluronic acid (hyaluronan) and laminin in serum[J]. *Clin Chem*, 1991, 37(1):30-35.
- [3] Leeming DJ, Karsdal MA, Byrjalsen I, et al. Novel serological neo-epitope markers of extracellular matrix proteins for the detection of portal hypertension[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, 38(9):1086-1096.
- [4] Thabut D, Imbert-Bismut F, Cazals-Hatem D, et al. Relationship between the Fibrotest and portal hypertension in patients with liver disease[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 26(3):359-368.
- [5] Wai CT, Greenon JK, Fontana RJ, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C[J]. *Hepatology*, 2003, 38(2):518-526.
- [6] Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, et al. FIB-4; an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest[J]. *Hepatology*, 2007, 46(1):32-36.
- [7] Lisotti A, Azzaroli F, Buonfiglioli F, et al. Indocyanine green retention test as a non-invasive marker of portal hypertension and esophageal varices in compensated liver cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2014, 59(2):643-650.
- [8] Iranmanesh P, Vazquez O, Terraz S, et al. Accurate computed tomography-based portal pressure assessment in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2014, 60(5):969-974.
- [9] Lee JY, Kim TY, Jeong WK, et al. Clinically severe portal hypertension: role of multi-detector row CT features in diagnosis[J]. *Dig Dis Sci*, 2014, 59(9):2333-2343.
- [10] 朱炎杰, 王勇, 黄家乐, 等. 门静脉压力的无创性评估现状及进展[J]. *临床肝胆病杂志*, 2014, 30(7):608-611.
- [11] Nedredal GI, Yin M, McKenzie T, et al. Portal hypertension correlates with splenic stiffness as measured with MR elastography[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2011, 34(1):79-87.
- [12] Huang SY, Abdelsalam ME, Harmoush S, et al. Evaluation of liver fibrosis and hepatic venous pressure gradient with MR elastography in a novel swine model of cirrhosis[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2014, 39(3):590-597.
- [13] Ronot M, Lambert S, Elkrif L, et al. Assessment of portal hypertension and high-risk oesophageal varices with liver and spleen three-dimensional multifrequency MR elastography in liver cirrhosis[J]. *Eur Radiol*, 2014, 24(6):1394-1402.
- [14] Haag K, Rössle M, Ochs A, et al. Correlation of duplex sonography findings and portal pressure in 375 patients with portal hypertension[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 1999, 172(3):631-635.
- [15] Berzigotti A, Rossi V, Tiani C, et al. Prognostic value of a single HVPG measurement and Doppler-ultrasound evaluation in patients with cirrhosis and portal hypertension[J]. *J Gastroenterol*, 2011, 46(5):687-695.