

• 综述 •

无创评估门静脉高压症的研究进展

邓雪倩 李萍英

【摘要】 门静脉高压症 (PH) 是失代偿期肝硬化患者的重要并发症, 可影响预后, 导致患者病死率升高。PH 的早期评估和及时治疗对于改善预后和降低病死率具有重要意义。该文综述了血清学指标、超声弹性成像技术、多层螺旋增强 CT、腹部彩超及人工智能 (AI) 等在 PH 诊断及评估方面应用的研究进展。

【关键词】 门静脉高压症; 无创; 诊断

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-534X. 2024. 06. 004

门静脉高压症 (PH) 是指在肝硬化失代偿期, 由于门静脉压力升高而引起的一组临床症候群。PH 的发病机制较为复杂, PH 的早期评估和及时治疗对于避免肝硬化并发症发生和病情进展至失代偿期非常重要。由于胃镜和肝静脉压力梯度 (HVPG) 检测均为侵入性检查且费用较高而限制了应用, PH 的无创诊断方法逐渐成为研究热点, 但目前尚缺乏敏感度较高、可重复性较好且适用于临床普遍筛查的无创诊断方法^[1]。本文主要就 PH 的无创诊断和评估方面的研究进展作一综述。

1 PH 的概述

PH 是慢性肝病患者预后的重要危险因素, 其发病率及病死率均较高, 主要临床表现为腹水、食管胃静脉曲张 (GOV) 及其破裂出血 (EVB) 和肝性脑病 (HE) 等^[2]。门静脉压力较为直观、准确的测量方法是在开腹手术时, 将导管一端插至门静脉、胃网膜右静脉分支或脐静脉, 导管另一端连接测压仪测量门静脉压力。由于该方法对操作医生的专业技能要求较高, 并且创伤较大、并发症发生风险较高, 故不宜在临床推广应用^[3]。多项研究表明, 在肝硬化分期、危险程度分层、治疗监测及预后预测等方面, HVPG 可反映疾病严重程度, 并与患者预后相关^[4-5]。目前胃镜检查是诊断 GOV 和 EVB 的金标准, HVPG 检测是评估肝硬化 PH 患者的 GOV 严重程度和 EVB 发生风险的金标准。由于胃镜和 HVPG 检测均为侵入性检查, 患者依从性不佳, 且

HVPG 检测需要医生具有一定的专业技能, 故其应用受到了限制, 难以作为 PH 的常规筛查手段。

2 无创评估方法

与侵入性检查相比, 无创检查具有便捷、费用低廉、患者依从性好等优点, 不仅可以早期诊断 PH, 还可以指导治疗决策和疾病监测^[6]。目前多个中国指南均提出, 无创诊断方法的探索是肝硬化 PH 领域值得关注的研究方向^[2,7]。

2.1 血清学指标和基于血清学指标的模型

近年来, 血清学指标已成为临床诊断 PH 的重要方法, 应用血清学指标和基于血清学指标的模型评估 PH 也逐渐成为目前相关学科领域的研究热点。血清学指标易于检测、患者依从性好, 但目前尚缺乏能确诊 PH 的血清学模型。

2.1.1 肝纤维化四项

在慢性肝炎进展至肝硬化及 PH 的过程中, 肝纤维化是一个必经阶段^[8]。肝纤维化四项 [层粘连蛋白 (LN)、Ⅲ型前胶原 (PCⅢ)、透明质酸酶 (HA) 和Ⅳ型胶原 (Ⅳ-C)] 与疾病严重程度均呈正相关, 能反映肝纤维化情况。在肝纤维化进展为肝硬化的过程中, 肝组织结构改变将导致门静脉压力逐渐升高, 肝纤维化四项指标水平随之升高, 其因诊断准确度较高和可重复性较好等优点而被广泛应用于临床, 其与肝功能指标联合检测对于肝纤维化及 PH 均有较高的诊断价值, 但目前对于诊断肝纤维化及 PH 的界值尚未形成定论^[9]。

2.1.2 GGT/血小板比值

GGT 主要来源于肝脏, 其广泛分布于机体组织中, 主要用于肝胆系统疾病的诊断^[10]。血小板计数 (PLT) 可反映机体的凝血功能, 当肝脏受损时,

基金项目: 青海省“昆仑英才·高端创新创业人才”项目

作者单位: 810000 青海西宁, 青海大学临床医学院 (邓雪倩);
810000 青海西宁, 青海省人民医院消化科 (李萍英)

通信作者: 李萍英, Email: 13897212328@163.com

特别是慢性活动性肝炎时, 机体外周血 PLT 水平会降低^[11]。研究表明 GGT 可在一定程度上反映肝纤维化程度, 而当肝纤维化发生后, PLT 水平会降低。近年来无创血清学模型 GGT/PLT 比值 (GPR) 成为评估肝纤维化的新指标, 其对诊断肝纤维化及评估肝硬化严重程度具有较高的效能^[12]。重度肝硬化患者多有 PH、脾功能亢进等并发症发生, 外周血 GGT、PLT 水平也会随病情变化而发生改变, 因此 GPR 在一定程度上与 PH 及食管静脉曲张的严重程度相关。

2.1.3 红细胞体积分布宽度 /PLT 比值

红细胞体积分布宽度 (RDW) 可反映红细胞的大小, RDW 会随着慢性肝病 (如肝炎、肝硬化) 的进展而发生变化^[13]。RDW/PLT 比值 (RPR) 作为一种无创诊断肝硬化的血清学模型, 有别于其他模型的是, 其未选用酶类指标, 而是选用了血清学指标 RDW。由于 RDW 和 PLT 的特有性质, 故 RPR 具有较高的敏感度及特异度, 自 2003 年以来 RPR 被用作慢性肝炎进展为肝纤维化的有效评估指标, 在评估慢性肝炎患者晚期肝纤维化及肝硬化严重程度方面的准确度均较高。此外, 另有研究表明 GPR、RPR 对于肝硬化患者的 PH 及 GOV 严重程度具有较好的诊断效能^[14]。RPR 是否能用于诊断 PH 及评估其严重程度? 这有待进行前瞻性研究进一步揭示。

2.1.4 终末期肝病模型、终末期肝病模型 - 血清钠和终末期肝病模型 3.0 评分

终末期肝病模型 (MELD) 被用作预测慢性肝病严重程度、终末期肝病患者短期生存的有效指标。研究表明低钠血症是肝硬化患者预后不良的独立危险因素, 终末期肝病模型 - 血清钠 (MELD-Na) 评分对终末期肝硬化患者预后的预测效能优于 MELD^[15]。MELD 3.0 评分是在 MELD-Na 评分基础上纳入了年龄、性别、种族、血清白蛋白和身高等因素而形成的一个多变量模型, 其预测终末期肝硬化患者预后的效能较 MELD-Na 评分更好^[16]。然而, 目前 MELD、MELD-Na 和 MELD 3.0 评分仍存在多种难以预测的因素, 这些因素与疾病严重程度无关且变化迅速, 这会影响这一系列评分对肝硬化及其并发症严重程度的诊断和评估的准确度。

2.1.5 粪便钙卫蛋白

钙卫蛋白是来源于中性粒细胞的钙锌结合蛋白, 是一种炎症反应指标, 与多种炎症性疾病相关。

在消化系统疾病方面, 粪便钙卫蛋白 (FC) 可反映炎症性肠病患者的炎症反应严重程度。另有研究报道, FC 可作为失代偿期肝硬化患者发生自发性细菌性腹膜炎的早期诊断指标, 其敏感度及特异度均较高^[17-18]。FC 有望成为预测肝纤维化及 PH 发生风险的新指标。

2.2 超声弹性成像技术

超声弹性成像技术是对组织硬度的敏感度较高的一种成像技术, 目前被广泛用于门静脉压力评估的超声弹性成像技术包括瞬时弹性成像 (TE)、声辐射力脉冲成像 (ARFI) 和应变弹性成像 (SE)。超声弹性成像技术操作简便且成本效益比较好, 对于居住在缺乏内镜检查设备地区的患者、拒绝接受内镜检查的患者或 ICU 的患者, 超声弹性成像可作为诊断及评估 PH、GOV 严重程度的有效手段。

2.2.1 TE

TE 在评估门静脉压力方面具有较高的价值。研究表明, 基于超声弹性成像测量的肝脏硬度 (LSM)、脾脏硬度 (SSM) 与 PH 及食管胃底静脉曲张 (EGV) 均密切相关, 并可预测肝硬化患者的临床状况^[19]。LSM 已广泛用于肝纤维化的无创评估、门静脉压力评估及 EGV 破裂出血风险评估^[20], Baveno VII 共识指出当 LSM < 15 kPa 并且 PLT > 150 × 10⁹/L 时基本可排除有临床意义的 PH^[21]。此外, LSM 还能预测与肝硬化及 PH 相关的并发症^[22]。在预测食管静脉曲张的准确度方面, SSM 略优于 LSM, 目前有一种专用于 SSM 检测的新设备, 具有增强性能, 有望降低因设备而引起的误差。在乙型肝炎或丙型肝炎患者中, 即使 LSM 不变, SSM 也会增高。因此, SSM 可能在预测 PH 方面更有潜力, Baveno VII 共识^[21] 和 2021 年欧洲肝脏研究协会指南^[23] 均建议将 SSM 纳入诊断标准。TE 凭借简便、快速、经济、无创、可重复性较好、敏感度和特异度均较高等优势, 目前已广泛应用于临床。

2.2.2 ARFI

ARFI 属于振动性弹性成像, 可分为点式剪切波弹性成像 (p-SWE) 和二维剪切波弹性成像 (2D-SWE)。在临床实践中, 肥胖、慢性炎症、胆汁淤积、腹水及肝功能等均会影响肝脏弹性, LSM 测量较为困难, 会使肝脏弹性测量的成功率明显降低, 而 2D-SWE 采用了更为安全的声辐射脉冲, 很好地避免了上述因素的影响^[24]。ARFI 不仅克服了传统弹性成像技术的缺点, 而且其无需手动压

迫触发即能客观评价肝脏深处的病灶,故其有潜力被广泛应用于临床以评估肝硬化严重程度及疾病转归。ARFI 操作简便且无创,可能可以作为一种非侵入性床边评估肝纤维化及 PH 严重程度的有效手段^[25]。

2.2.3 SE

SE 的原理是由于不同组织的弹性系数存在差异,故在外力作用下不同组织的形变程度不同,可将组织受压前后回声信号变化幅度以红绿蓝等色彩显示图像。SE 在临床上多用于协助鉴定甲状腺、肝脏、卵巢及乳腺等软组织结节的良恶性,可作为常规超声诊断的有效辅助手段^[26-27]。目前 SE 应用于评估肝硬化及 PH 严重程度的相关研究较少,有待进一步探索。

2.3 多层螺旋增强 CT

通过多层螺旋 CT 形成门静脉影像,不仅能清晰显示 PH 患者的食管及其主要侧支血管位置、形态、空间关系等信息,还能检出黏膜下层静脉曲张、食管和胃周围的静脉曲张等,在 GOV 分级和分型诊断中,其与内镜检查结果非常匹配,属于无创性检查,能避免内镜检查引起的上消化道出血^[28]。此外,动态增强 CT 阅片者评估的一致性较好,诊断效能优于平扫联合动态增强 MRI。研究表明,基于多层螺旋增强 CT 的 PH 评估除了可以有效观察侧支循环外,还可对肝脏、脾脏体积进行定量评估^[29]。另有研究表明,应用多层螺旋增强 CT 门静脉血管成像测得的胃左静脉直径增宽、脾脏体积增大均是 PH 患者需要治疗静脉曲张的独立危险因素^[30]。多层螺旋增强 CT 影像上有无脾脏体积增大、GOV、自发性门体分流和(或)腹水等信息均有助于 PH 的诊断和鉴别诊断。

2.4 腹部彩超

腹部彩超能清晰获取脾脏厚度、肝脏形态、门静脉主干内径及脾静脉内径等信息,进而对 EVB 的发生风险进行预测^[31]。在临床上,可采用腹部彩超有效评估 PH 患者的门静脉和脾静脉情况,并可通过血流速度的改变来判断静脉曲张严重程度,可减少不必要的有创检查,有助于疾病的诊疗^[32-33]。此外,脾脏弹性、脾脏直径和 PLT 等指标联合检测还可用于识别 PH 患者。相较于 CT、MRI 等影像学诊断方法,腹部彩超因其操作简便、无创及费用较低等特点而逐渐成为肝病筛查的主要手段,但单纯腹部彩超仅能提示肝脏体积缩小、肝硬化,

并不能评估 PH 严重程度及出血风险。

2.5 基于人工智能的方法

在慢性肝病领域,近年来随着统计分析的发展,学者们创建了许多使用各种模式的诊断模型。在 PH 方面,随着人工智能(AI)的发展,具有高诊断效能的无创评估模型被创建,以及应用传统影像组学从医学图像中提取多种定量特征以获得对诊断有用的信息^[34-35]。研究表明,基于肝脏活体组织载玻片的机器学习模型可用于预测非酒精性脂肪性肝炎和肝硬化患者的 PH^[36]。因此,基于 AI 的模型有望发展为诊断 PH 和预测患者预后的有效手段,但其在临床实践中的适用性和多功能性尚未得到充分评估。

3 小结与展望

在肝硬化进展过程中,PH 是进入失代偿期的主要标志,PH 的及早诊断对于预防肝硬化失代偿是必要的。目前内镜和 HVPG 检测仍是诊断 PH 的金标准,但上述检查均为侵入性且出血等并发症发生风险较高、患者依从性较差,故在临床上难以广泛应用。PH 无创评估方法较多,血清学指标和基于血清学指标的模型、超声弹性成像技术、多层螺旋增强 CT、腹部彩超、基于 AI 而构建的诊断模型等无创评估方法对 PH 均有一定的价值。这些评估方法各有利弊,不宜单独用于评估 PH 的严重程度,在临床上可适当联合应用无创评估方法以获得更好的 PH 评估效能。随着医学检测技术的发展,有待探索准确度更高的评估指标,并在临床上广泛应用。

参考文献

- 1 战俊邑,刘成海,慕永平.肝硬化门静脉高压症的中西医结合诊疗研究进展[J].上海中医药杂志,2023,57(8):11-15.
- 2 中华医学会肝病学分会,中华医学会消化病学分会,中华医学会消化内镜学分会,等.肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治指南[J].临床肝胆病杂志,2023,39(3):527-538.
- 3 彭麟,李兴泉,李建华,等.鱼肝油酸钠联合普萘洛尔对肝硬化消化道出血的疗效及对应激反应的影响[J].2021,21(8):1572-1575,1549.
- 4 Lens S, Baiges A, Alvarado-Tapias E, et al. Clinical outcome and hemodynamic changes following HCV eradication with oral antiviral therapy in patients with clinically significant portal hypertension[J]. J Hepatol, 2020, 73(6): 1415-1424.
- 5 Mandorfer M, Kozbial K, Schwabl P, et al. Changes in hepatic venous pressure gradient predict hepatic decompensation in patients who achieved sustained virologic response to interferon-free therapy[J]. Hepatology, 2020, 71(3): 1023-1036.

- 6 Thiele M, Johansen S, Israelsen M, et al. Noninvasive assessment of hepatic decompensation[J]. *Hepatology*, 2023 Oct 6. [Epub ahead of print]
- 7 中国门静脉高压诊断与监测研究组, 中华医学会消化病学分会微创介入协作组, 中国医师协会介入医师分会急诊介入专委会, 等. 中国肝静脉压力梯度临床应用专家共识 (2018 年版) [J]. *实用肝脏病杂志*, 2019, 22(3): 321-332.
- 8 陆玮婷, 吴意赞, 郭海燕, 等. 肝纤维化参数模型与肝脏、脾脏弹性模量值对慢性乙型肝炎肝纤维化的诊断意义分析 [J]. *海南医学院学报*, 2020, 26(9): 664-667.
- 9 宋晨, 朱庆焰, 陈婷. 血清肝纤四项与肝功能联合检测评估慢性乙肝患者肝纤维化程度的价值 [J]. *中国医学创新*. 2023, 20(15): 132-137.
- 10 Ozcelik F. Prognostic value of gamma-glutamyl transpeptidase in liver cirrhosis and hepatocellular cancer regardless of other parameters[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2021, 45(5): 101708.
- 11 Mussbacher M, Brunenthaler L, Panhuber A, et al. Till death do us part-the multifaceted role of platelets in liver diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(6): 3113.
- 12 Sellers Zm. Barrier to using APRI and GPR as identifiers of cystic fibrosis liver disease[J]. *J Cyst Fibros*, 2021, 20(3): 551.
- 13 Ramzy I, Fouad R, Salama R, et al. Evaluation of red cell distribution width to platelet ratio as a novel non-invasive index for predicting hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis C[J]. *Arab J Gastroenterol*, 2021, 22(1): 6-11.
- 14 王晓彤, 韩涛, 李雅玥. 无创血清学模型对酒精性肝硬化食管静脉曲张的预测价值 [J]. *山东医药*, 2016, 56(8): 4-6.
- 15 Wu SL, Zheng YX, Tian ZW, et al. Scoring systems for prediction of mortality in decompensated liver cirrhosis: A meta-analysis of test accuracy[J]. *World J Clin Cases*, 2018, 6(15): 995-1006.
- 16 Kim WR, Mannalithara A, Heimbach JK, et al. MELD 3.0: The model for end-stage liver disease updated for the modern era[J]. *Gastroenterology*, 2021, 161(6): 1887-1895. e4.
- 17 周逸飞, 杨雅蓉, 杨钊, 等. 粪便钙卫蛋白在非酒精性脂肪性肝病患者肝纤维化风险筛查中的作用 [J]. *医学研究生学报*, 2021, 34(3): 258-262.
- 18 黄扬, 韩焕钦, 郑伟强. 肝硬化自发性细菌性腹膜炎的新型生物学标志物研究进展 [J]. *肝脏*, 2021. 26(5): 571-574.
- 19 陆伦根, 尤红, 谢渭芬, 等. 肝纤维化诊断及治疗共识 (2019 年) [J]. *实用肝脏病杂志*, 2019, 22(6): 793-803.
- 20 王嘉, 钱林学. 超声弹性成像在肝硬化食管-胃底静脉曲张诊断中的研究进展 [J]. *中国医刊*, 2022, 57(10): 1071-1074.
- 21 de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, et al. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension[J]. *J Hepatol*, 2022, 76(4): 959-974.
- 22 Berger A, Ravaioli F, Farcau O, et al. Including ratio of platelets to liver stiffness improves accuracy of screening for esophageal varices that require treatment[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2021, 19(4): 777-787. e17.
- 23 European Association for the Study of the Liver, Clinical Practice Guideline Panel, EASL Governing Board representative. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update[J]. *J Hepatol*, 2021, 75(3): 659-689.
- 24 杨凯, 马苏美. 超声剪切波弹性成像预测食管胃底静脉曲张的研究进展 [J]. *中国医学影像学杂志*, 2022, 30(11): 1197-1201.
- 25 谭娟, 陈颖伟. 影像学技术在评估肝纤维化中的应用 [J]. *国际消化病杂志*, 2013, 33(5): 298-302.
- 26 陈言, 丁洁, 杨蕊. 应变式弹性成像与剪切波弹性成像在乳腺肿块良恶性判断中的应用价值研究 [J]. *中国实验诊断学*, 2022, 26(4): 484-487.
- 27 刘可, 黄妍卓. 超声弹性成像检测弹性评分及应变率比值在肝结节性质鉴别中的应用 [J]. *肝脏*, 2020, 25(8): 837-839.
- 28 王华, 杨保亲, 陶俞安. 多层螺旋计算机断层扫描门静脉成像对肝硬化所致门静脉高压症合并食管-胃底静脉曲张的术前诊断价值 [J]. *血管与腔内血管外科杂志*, 2022, 8(6): 744-748.
- 29 居胜红, 于谦. 肝硬化门静脉高压和失代偿风险影像评估 [J]. *国际医学放射学杂志*, 2023, 46(4): 373-377.
- 30 邱绮璇, 艾英杰, 钱贤灵, 等. 基于 CT 门静脉血管成像的无创模型评估肝硬化门静脉高压患者的食管胃底静脉曲张 [J]. *复旦学报 (医学版)*, 2023, 50(4): 494-501.
- 31 黄灿灿. 超声门静脉血流动力学检测在老年肝硬化门静脉高压诊断中的意义 [J]. *现代医学与健康研究电子杂志*, 2019, 3(19): 119-120.
- 32 王先念. 彩超对肝硬化门静脉高压的诊断价值 [J]. *中国冶金工业医学杂志*, 2023, 40(5): 511, 515.
- 33 陈姝廷. 腹部 B 超在肝硬化门静脉高压症诊断中的临床价值 [J]. *影像研究与医学应用*, 2022, 6(10): 176-178.
- 34 Tseng Y, Ma L, Li S, et al. Application of CT-based radiomics in predicting portal pressure and patient outcome in portal hypertension[J]. *Eur J Radiol*, 2020, 126: 108927.
- 35 Park HJ, Park B, Lee SS. Radiomics and deep learning: Hepatic applications[J]. *Korean J Radiol*, 2020, 21(4): 387-401.
- 36 Bosch J, Chung C, Carrasco-Zevallos OM, et al. A machine learning approach to liver histological evaluation predicts clinically significant portal hypertension in NASH cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2021, 74(6): 3146-3160.

(收稿日期 : 2024-06-27)

(本文编辑 : 林磊)