

研究论著

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2022.04.011

血氨对肝硬化食管静脉曲张的诊断价值

陈沅然 黎铭恩 刘序友 罗国彪 杨绮红

【摘要】 目的 探讨血氨在肝硬化食管静脉曲张 (EV) 中的诊断价值。方法 回顾性分析 182 例肝硬化患者的临床资料, 分析血氨与 EV 之间的关系, 通过受试者工作特征 (ROC) 曲线评估血氨对 EV 的诊断效能。结果 单因素分析提示腹水、血小板、白蛋白、总胆红素、凝血时间、血氨、Child-Pugh 分级、门静脉直径 (PVD)、脾静脉直径 (SVD) 等在 EV 组 (137 例) 和非 EV 组 (45 例) 之间差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。Logistic 多因素回归分析提示血氨、PVD、SVD 为 EV 的独立危险因素。根据 EV 的内镜下特征比较血氨水平, 不同的分度 ($P < 0.001$)、部位 ($P = 0.004$)、形态 ($P < 0.001$)、基本色调 ($P = 0.001$)、是否有红色征 ($P < 0.001$) 的血氨水平比较差异均有统计学意义, 且分度及形态的级别越高, 血氨水平越高。ROC 曲线分析结果显示血氨在诊断 EV 时, 曲线下面积为 0.904, 灵敏度为 94.9%, 特异度为 75.6%。结论 血氨、PVD、SVD 为肝硬化 EV 的独立危险因素, 血氨对肝硬化 EV 诊断效能较高, 可作为肝硬化 EV 的初筛工具。

【关键词】 血氨; 肝硬化; 食管静脉曲张; 胃镜

Diagnostic value of serum ammonia for esophageal varices in cirrhotic patients Chen Yuanran, Li Ming'en, Liu Xuyou, Luo Guobiao, Yang Qihong. Department of Gastroenterology, Guangzhou Red Cross Hospital Affiliated to Medical College of Jinan University, Guangzhou 5102220, China

Corresponding author, Chen Yuanran, E-mail: 673796647@qq.com

【Abstract】 **Objective** To evaluate the value of serum ammonia in the diagnosis of esophageal varices (EV) in cirrhotic patients. **Methods** Clinical data of 182 cirrhotic patients were retrospectively analyzed, and the relationship between serum ammonia and EV was analyzed. The efficiency of serum ammonia in the diagnosis of EV was assessed by the receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** Univariate analysis indicated that ascites, platelet, albumin, total bilirubin, prothrombin time, ammonia, Child-Pugh classification, portal vein diameter (PVD) and splenic vein diameter (SVD) were statistically significant between the EV and non-EV groups (all $P < 0.05$). Logistic multivariate regression analysis showed that serum ammonia, PVD and SVD were the independent risk factors for EV. According to endoscopic features of EV, the serum ammonia level showed significant differences regarding the grade ($P < 0.001$), location ($P = 0.004$), form ($P < 0.001$), color ($P = 0.001$) and red color signs ($P < 0.001$) of EV. The higher grade and form of EV, the higher serum ammonia level. ROC curve analysis indicated that the area under the ROC curve of serum ammonia in the diagnosis of EV was 0.904, with a sensitivity of 94.9% and a specificity of 75.6%. **Conclusions** Serum ammonia, PVD and SVD are the independent risk factors for EV in cirrhotic patients. Serum ammonia has high efficiency in the diagnosis of EV, which can be used as a preliminary screening tool for EV in cirrhotic patients.

【Key words】 Ammonia; Cirrhosis; Esophageal varices; Gastroscopy

食管静脉曲张 (EV) 是肝硬化门静脉高压患者的临床表现, 超过一半的肝硬化患者有 EV, 且每年有 8%~12% 的患者由小食管静脉发展为大食管静脉, 一旦 EV 破裂出血, 病死率可高达 20%~35%^[13]。EV 发生破裂出血的主要原因为门静脉高压导致的食管曲张的静脉管腔扩张、管壁变薄, 而肝静脉压力梯度是判断门静脉高压及其并发症的金标准, 超过 10 mm Hg (1 mm Hg = 0.133

kPa) 提示 EV 发生, 超过 12 mm Hg 提示有高风险 EV 破裂出血, 但因其为有创性检查及价格昂贵, 临床并不常用^[45]。因此, 寻找无创且非侵入性方法预测 EV 具有一定的临床意义。研究发现, 血氨和肝病的严重程度及门体分流有着很好的相关性^[6]。本研究回顾性分析肝硬化 EV 的相关临床资料, 探究血氨对 EV 的诊断价值, 为临床诊治提供参考。

对象与方法

一、研究对象

收集2018年1月1日至2020年12月31日我院收治的肝硬化患者共182例,年龄(61.0±10.6)岁,男133例、女49例。纳入标准:经临床症状、实验室检查、腹部CT检查及胃镜检查,诊断为肝硬化的患者。排除标准:①合并肝癌或其他恶性肿瘤的患者;②已行脾切除、经颈静脉肝内门体分流术、内镜下套扎、组织黏合剂或硬化剂注射治疗的患者;③门静脉血栓形成(发生于门静脉主干及其属支和(或)分支内的血栓)及消化道出血急性期(发生消化道出血至经治疗后复查粪潜血试验阴性期间)的患者;④在服用β受体阻滞剂、乳果糖等药物的患者;⑤入院前4周有使用人血白蛋白的患者;⑥呼吸衰竭、肾衰竭或MODS的患者。

二、研究方法

所有患者入院后均接受详细的临床、实验室、腹部CT和胃镜检查。收集每例患者的年龄、性别、病史、是否有腹水等一般资料。实验室数据收集血红蛋白、血小板、白细胞、白蛋白、总胆红素、凝血时间、血清肌酐、血氨等。此外,每例患者均进行Child-Pugh分级。腹部CT收集门静脉直径(PVD)和脾静脉直径(SVD)。胃镜检查参照我国EV分级,收集EV内镜下的不同分度、部位、形

态、基本色调、红色征^[7]。以胃镜结果为金标准,根据患者是否发生EV,分为EV组(137例)和非EV组(45例),对2组患者的资料进行统计分析,分析血氨与EV之间的关系。

三、统计学处理

采用SPSS 25.0统计学软件进行数据分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,组间均值比较采用单因素ANOVA分析,计数资料以例数(%)表示,采用 χ^2 检验,多因素分析采用logistic回归分析,构建受试者工作特征(ROC)曲线,计算灵敏度、特异度和曲线下面积(AUC)来判断预测值,诊断临界值取约登指数最大值, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、肝硬化EV单因素ANOVA分析

EV组和非EV组的性别、年龄、血红蛋白、白细胞、血清肌酐比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.05);但2组患者腹水、血小板、白蛋白、总胆红素、凝血时间、血氨、Child-Pugh分级、PVD、SVD比较差异均有统计学意义(P 均 < 0.05),见表1。

二、肝硬化EV的logistic多因素回归分析

根据以上单因素分析结果,将差异具有统计

表1 肝硬化EV单因素ANOVA分析

项 目		EV组(137例)	非EV组(45例)	χ^2/t 值	P 值
性别/[例(%)]	男	103(75.18)	30(66.67)	1.249	0.264
	女	34(24.82)	15(33.33)		
年龄/岁		60.9±10.1	61.4±11.9	0.275	0.783
腹水/[例(%)]	有	81(59.12)	12(26.67)	14.281	<0.001
	无	56(40.88)	33(73.33)		
血红蛋白/(g/L)		112.2±24.0	119.5±22.3	1.081	0.073
白细胞/($\times 10^9/L$)		5.3±2.5	5.6±1.7	0.905	0.367
血小板/($\times 10^9/L$)		110.8±65.9	155.7±80.5	3.387	0.001
白蛋白/(g/L)		29.2±6.0	34.0±7.2	4.424	<0.001
总胆红素/($\mu\text{mol/L}$)		38.7±37.2	25.9±19.5	2.972	0.003
凝血时间/s		14.3±2.4	13.4±2.6	2.138	0.034
血清肌酐/($\mu\text{mol/L}$)		75.0±27.6	81.0±27.6	1.265	0.207
血氨/($\mu\text{mol/L}$)		85.5±26.1	44.4±19.6	11.182	<0.001
Child-Pugh分级/[例(%)]	A	33(24.09)	30(66.67)	27.143	<0.001
	B	71(51.82)	10(22.22)		
	C	33(24.09)	5(11.11)		
PVD/mm		16.1±2.2	12.7±1.9	9.288	<0.001
SVD/mm		10.3±2.6	7.2±1.4	10.171	<0.001

学意义的单因素进行 logistic 多因素回归分析, 结果显示血氨、PVD、SVD 为 EV 的独立危险因素 (P 均 < 0.05), 见表 2。

三、血氨相关肝硬化 EV 的内镜特征

根据 EV 内镜特征比较血氨水平, 结果提示不同的分度 ($P < 0.001$)、部位 ($P = 0.004$)、形态 ($P < 0.001$)、基本色调 ($P = 0.001$)、是否有红色征 ($P < 0.001$) 的血氨水平比较差异均有统计学意义, 且其分度及形态的级别越高, 血氨水平越高, 见表 3。

四、血氨对肝硬化 EV 的诊断效能分析

血氨的 ROC 曲线显示, AUC 为 90.4, 血氨 $\geq 52.5 \mu\text{mol/L}$ 可以预测 EV 发生, 其灵敏度为 94.9%, 特异度为 75.6%, 阳性预测值为 92.2%, 阴性预测值为 82.9%, 见图 1。

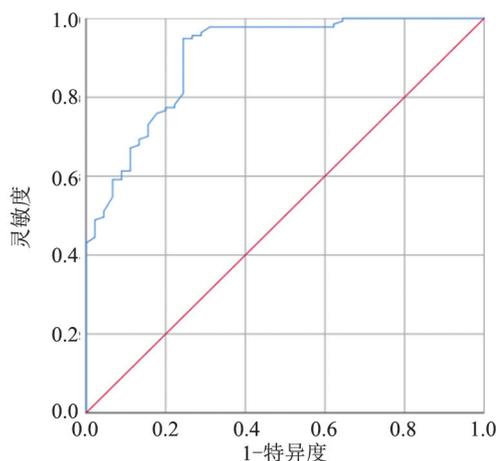


图 1 血氨对 EV 诊断的 ROC 曲线

讨 论

肝硬化是一种慢性进展性肝脏疾病, 常伴有

门静脉高压, 而门静脉压力持续升高, 迫使 EV 发生。根据先前报道, EV 发生率为 50%~80%。本研究纳入肝硬化患者 182 例, 伴有 EV 的患者为 137 例, 发生率为 75.3%, 与既往报道相符, 但比部分研究发生率高, 考虑与患者来源均为三甲医院、就诊时病情较重有关, 因此纳入病例存在一定的偏倚^[1]。内镜检查是一种直观且常用的 EV 诊断方法。根据指南推荐, 肝硬化患者首诊及复查

表 2 肝硬化 EV 的 logistic 多因素回归分析

危险因素	B 值	SE 值	Wald 值	OR 值	95% CI	P 值
腹水	0.270	0.767	0.124	1.310	0.291~5.893	0.725
血小板	0.003	0.004	0.714	1.003	0.996~1.010	0.398
白蛋白	0.016	0.066	0.057	1.016	0.892~1.157	0.811
总胆红素	-0.008	0.010	0.629	0.992	0.972~1.012	0.428
凝血时间	0.203	0.163	1.548	1.225	0.890~1.687	0.213
血氨	-0.065	0.020	10.322	0.937	0.901~0.975	0.001
Child-Pugh 分级	0.476	0.880	0.293	1.610	0.287~9.037	0.588
PVD	-0.549	0.219	6.310	0.577	0.376~0.886	0.012
SVD	-0.672	0.255	6.944	0.510	0.310~0.842	0.008

表 3 血氨相关肝硬化 EV 的内镜特征

项 目	例数	血氨	t/F 值	P 值	
EV 分度	轻度 (G1)	17	53.7 ± 7.6	28.640	< 0.001
	中度 (G2)	53	80.4 ± 18.6		
	重度 (G3)	67	97.0 ± 26.3		
EV 部位	食管上段	8	79.6 ± 29.0	5.895	0.004
	食管中段	53	76.7 ± 21.9		
	食管下段	76	92.0 ± 26.7		
EV 形态	EV 呈直线形或略有迂曲 (F1)	20	58.7 ± 16.0	22.833	< 0.001
	EV 呈蛇形迂曲隆起 (F2)	63	82.7 ± 21.8		
	EV 呈串珠状, 结节状或瘤状 (F3)	54	98.4 ± 25.4		
EV 基本色调	白色静脉曲张	28	70.3 ± 25.8	3.545	0.001
	蓝色静脉曲张	109	89.2 ± 25.0		
EV 红色征	阴性 (RC-)	64	75.4 ± 22.9	4.469	< 0.001
	阳性 (RC+)	73	94.1 ± 25.7		

注: G1 为 F1, RC(-/+); G2 为 F2, RC(-)或 F1, RC(+); G3 为 F3, RC(-/+).

时均应接受内镜检查,但由于其为侵入性检查,有诱发消化道出血的可能,接受度低,且重复性差,因此,寻找诊断EV的非侵入性指标具有一定的临床意义^[8]。

本研究显示, EV发生与患者性别、年龄、血红蛋白、白细胞、血清肌酐无关,与患者腹水、血小板、白蛋白、总胆红素、凝血时间、血氨、Child-Pugh分级、PVD及SVD有关,且经logistic多因素回归分析显示血氨、PVD、SVD为EV的独立危险因素,与El-Kalla等^[9]发现一致。PVD、SVD提示EV发生的原因可能为肝硬化导致门静脉血液回流受阻,引起门静脉、脾静脉血管扩张及血流速度减缓,从而形成门静脉高压,即PVD、SVD持续增大提示门静脉高压存在,引起门-腔侧支循环开放,迫使EV发生。本研究显示EV组患者的PVD和SVD比非EV组大,且EV组Child-Pugh分级中B级和C级比例比非EV组高,暗示PVD和SVD增大可提示肝硬化肝功能减退。血氨导致EV发生的可能机制,一方面是血氨在肝脏血管中浓度升高,提示肝硬化进展,导致门静脉血管扩张及血流增加,产生门静脉高压,门脉压力升高导致食管静脉管壁压力增加,血管增大,血管壁变薄;另一方面血氨浓度升高通过生成自由基和刺激瓜氨酸-一氧化氮(NO)循环产生大量NO,NO具有强烈的舒血管作用可促进EV,同时促进门静脉血管扩张,血流量增大,促进门静脉压进一步升高,加重EV^[10]。因此,血氨、PVD、SVD可能存在叠加效应,需要进一步研究。

本研究提示EV的不同分度、部位、形态、基本色调、是否有红色征的血氨水平比较差异均有统计学意义,且其分度及形态的级别越高,血氨水平越高,与既往研究结果基本一致^[11]。肝硬化肝功能减退导致血氨清除能力下降,致使血氨升高,高浓度血氨引起肝星状细胞收缩导致肝硬化和门静脉高压进展^[12]。高浓度血氨在食管中通过依赖Toll样受体的NF- κ B途径上调肌生成抑制蛋白表达,从而导致食管肌层中骨骼肌生成减少,食管壁变薄,使食管静脉受到来自食管肌层的压力减少而更容易发生静脉曲张^[13]。本研究通过ROC曲线分析显示,当血氨 $\geq 52.5 \mu\text{mol/L}$ 可以预测EV的发生,其灵敏度为94.9%,特异度为75.6%,与既往研究结果相符,说明该指标诊断效能较好,血氨对EV有一定的诊断价值^[6,11]。

综上所述,血氨、PVD、SVD是肝硬化EV发生的独立危险因素。血氨检测具有便捷、无创、可重复性好等优点,可对肝硬化EV患者进行预警,及早采用适当的预防措施,改善预后。

参 考 文 献

- [1] Takehara T, Sakamori R. Remaining challenges for the noninvasive diagnosis of esophageal varices in liver cirrhosis. *Esophagus*, 2020, 17 (1): 19-24.
- [2] Karatzas A, Konstantakis C, Aggeletopoulou I, et al. Non-invasive screening for esophageal varices in patients with liver cirrhosis. *Ann Gastroenterol*, 2018, 31 (3): 305-314.
- [3] 张健, 辛克锋, 李劲松, 等. 脾脏硬度值、天冬氨酸氨基转移酶和血小板比率指数、FIB-4指数对肝硬化食管静脉曲张的预测价值. *安徽医药*, 2020, 24 (8): 1613-1616.
- [4] Seo Y S. Prevention and management of gastroesophageal varices. *Clin Mol Hepatol*, 2018, 24 (1): 20-42.
- [5] 穆雪纯, 王宇, 马红. 肝硬化门静脉高压的无创评估. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35 (12): 2796-2799.
- [6] Tarantino G, Citro V, Esposito P, et al. Blood ammonia levels in liver cirrhosis: a clue for the presence of portosystemic collateral veins. *BMC Gastroenterol*, 2009, 9: 21.
- [7] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会消化病学分会, 中华医学会内镜学分会. 肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血防治指南(2015). *中华胃肠内镜电子杂志*, 2015, 2 (4): 1-21.
- [8] 徐小元, 丁惠国, 贾继东, 等. 肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治指南. *临床肝胆病杂志*, 2016, 32 (2): 203-219.
- [9] El-Kalla F, Mansour L, Kobtan A, et al. Blood ammonia level correlates with severity of cirrhotic portal hypertensive gastropathy. *Gastroenterol Res Pract*, 2018, 2018: 9067583.
- [10] Elzeftawy A, Mansour L, Kobtan A, et al. Evaluation of the blood ammonia level as a non-invasive predictor for the presence of esophageal varices and the risk of bleeding. *Turk J Gastroenterol*, 2019, 30 (1): 59-65.
- [11] Ponthus S, Spahr L, Casini A, et al. Safety of variceal band ligation in patients with cirrhosis and portal vein thrombosis treated with anticoagulant therapy: a retrospective study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2020, 32 (3): 395-400.
- [12] Dasarathy S, Mookerjee R P, Rackayova V, et al. Ammonia toxicity: from head to toe? *Metab Brain Dis*, 2017, 32 (2): 529-538.
- [13] Dasarathy S. Myostatin and beyond in cirrhosis: all roads lead to sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2017, 8 (6): 864-869.

(收稿日期: 2021-10-28)

(本文编辑: 杨江瑜)