

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.22.013

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220902.1803.008.html\(2022-09-05\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220902.1803.008.html(2022-09-05))

肝硬化门静脉血栓的危险因素分析及风险预测模型建立*

任小丹, 郭 蒙, 刘英豪, 沈娜思, 谯 敏[△]
(重庆医科大学附属第一医院消化内科 400016)

[摘要] **目的** 通过分析失代偿期肝硬化合并门静脉血栓(PVT)患者的临床特征,探讨 PVT 形成的危险因素,建立风险预测模型并评价其临床应用价值。**方法** 回顾性分析该院收治的 268 例失代偿期肝硬化患者的临床资料,分为 PVT 组(134 例)和非 PVT 组(134 例)。采用 *t* 检验、秩和检验及 χ^2 检验对 2 组患者的病因、临床表现、辅助检查及胃镜检查结果进行比较。通过多因素 logistic 回归分析构建预测 PVT 形成的预测模型,并对预测模型进行区分度、校准度及临床有效性评价检验。**结果** 多因素分析发现,血清纤维蛋白原(FIB)升高、有脾切除史、门静脉主干内径(PPV)增加及弥散性血管内凝血(DIC)评分高是 PVT 形成的独立危险因素,而服用非选择性 β 受体阻滞剂(NSBBs)是 PVT 形成的保护因素($P < 0.05$)。通过多因素 logistic 回归分析将上述指标纳入并建立风险预测模型列线图,该模型的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.832 [95% CI (0.784, 0.880)], $P < 0.001$, 预测模型区分度良好;拟合优度检验中 $P = 0.195$, 且校正后的校准曲线与拟合线很接近,表明预测模型拟合度好;临床决策曲线分析法中阈概率设定为 53.7% 时,建模人群中临床净获益率为 26%,表明预测模型具有临床有效性。**结论** 通过建立肝硬化合并 PVT 的风险预测模型有助于筛选并识别肝硬化患者中发生 PVT 的高危人群。

[关键词] 肝硬化;门静脉;血栓形成;危险因素;预测模型

[中图法分类号] R575.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)22-3847-07

Analysis of risk factors for portal vein thrombosis in liver cirrhosis and establishment of risk predictive model*

REN Xiaodan, GUO Meng, LIU Yinghao, SHEN Nasi, QIAO Min[△]

(Department of Gastroenterology, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] **Objective** To explore the risk factors of portal vein thrombosis (PVT) formation by analyzing the clinical features in the patients with decompensated stage of liver cirrhosis complicating PVT and to establish a risk predictive model and evaluate its clinical application value. **Methods** The clinical data of 268 patients with decompensated stage of liver cirrhosis admitted and treated in this hospital were retrospectively analyzed and the patients were divided into the PVT group (134 cases) and non-PVT group (134 cases). The *t*-test, rank-sum test, and χ^2 test were used to compare the etiology, clinical manifestations, auxiliary examinations and gastroscopic outcome between the two groups. The clinical predictive model of PVT formation was established by the multi-factor logistic regression analysis, and the model was differentiation, calibration and the clinical validity of the predictive model was assessed. **Results** The multivariate analysis found that the serum FIB increase, history of splenectomy, internal diameter of main portal vein increase and high DIC score were the independent risk factors of PVT formation, whereas, taking NSBBs was a protective factor of PVT formation ($P < 0.05$). The above indicators were included and analyzed by the multivariate logistic regression analysis and the nomogram of the risk prediction model was established, the area under the ROC curve of this model was 0.832 [95% CI (0.784, 0.880)], $P < 0.001$ and the prediction model discrimination was good; in the goodness-of-fit test, $P = 0.195$; the corrected calibration curve after correction was close to the fitted line, which indicated that the fitting degree of the model was good. In the clinical decision curve analysis method, when the threshold probability was set at 53.7%, the clinical benefit rate in the modeling population was 26%.

* 基金项目:重庆市 2021 年科委联合医学科科研项目(2021MSXM325)。 作者简介:任小丹(1996-),在读硕士研究生,主要从事肝硬化相关疾病研究。 [△] 通信作者, E-mail: qm0619@hospital.cqmu.edu.cn。

which indicated this prediction model has clinical validity. **Conclusion** The establishment of risk prediction model for liver cirrhosis complicating PVT is helpful to screen and identify the high-risk population of PVT in the patients with liver cirrhosis.

[**Key words**] live cirrhosis; portal vein; thrombosis; risk factors; forecasting model

门静脉血栓(portal vein thrombosis, PVT)是指门静脉主干和(或)其分支形成的血栓,甚至血栓形成的范围可以蔓延至肠系膜静脉和脾静脉^[1]。失代偿期肝硬化患者发生 PVT 的患病率为 0.7%~20.0%^[2-4]。常在体格检查或筛查肝癌过程中偶然被发现,需要与恶性肿瘤导致的癌栓鉴别。研究发现失代偿期肝硬化患者出现 PVT 会增加消化道出血及再出血率,增加肝移植术后并发症发生率及病死率^[5-6]。目前 PVT 的主要治疗方案为抗凝治疗,而失代偿期肝硬化患者由于凝血功能异常,抗凝治疗可能会增加其发生内脏出血的概率,抗凝治疗难以标准化,治疗效果也不够理想^[1,5,7]。因此早期识别可能导致 PVT 形成的危险因素,并给予预防性措施,防止 PVT 形成,对患者预后改善起着重要作用。失代偿期肝硬化患者出现 PVT 通常无特异性临床表现,容易漏诊。目前还缺少精准预测肝硬化患者出现 PVT 风险的模型^[1]。本研究通过回顾性分析 2018 年 1 月至 2021 年 1 月就诊于本院的 268 例失代偿期肝硬化患者的临床资料,以期能找到 PVT 形成的独立危险因素,进一步为 PVT 的早发现、早诊断、早预防及早治疗提供依据,减少肝硬化患者并发症的发生率,延缓生存期,改善预后,提高患者生存质量。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2018 年 1 月至 2021 年 1 月就诊于本院的 268 例肝硬化患者的临床资料,将肝硬化合并 PVT 的 134 例患者作为试验组,即 PVT 组,将同一时期肝硬化无 PVT 的 134 例患者作为对照组,即非 PVT 组。本研究经过本院伦理委员会批准,符合医学伦理学规定(审查批号:2021-569)。纳入标准:(1)年龄大于 18 周岁;(2)根据 2019 年《肝硬化诊治指南》^[8] 诊断标准确诊为肝硬化失代偿期;(3)不合并恶性肿瘤、布加氏综合征,无肝移植;(4)临床资料完善;(5)PVT 组患者经多普勒超声、增强计算机 X 射线体层照相术(computerized tomography, CT)或磁共振成像中至少 1 项诊断为 PVT 形成,而非 PVT 组患者经影像学检查皆未发现 PVT 形成。排除标准:(1)年龄大于 80 周岁;(2)合并有严重基础病;(3)合并血友病、紫癜及除自身免疫性肝病外的其他自身免疫性疾病;(4)妊娠状态或哺乳期妇女;(5)严重肢体活动障碍;(6)6 个月内出现过脑卒中;(7)3 个月内动过需气管插管下全身麻醉的大手术。

1.2 检测指标

收集包括患者性别、年龄、基础疾病、输血史、症状、体征、并发症、入院时的实验室检查、影像学检查、Child-Pugh 评分及弥散性血管内凝血(disseminated

intravascular coagulation, DIC)评分。

1.3 统计学处理

采用 SPSS26.0 软件、R 4.1.1 软件及 GraphPad Prism 9.1.1 软件进行数据分析处理及图片绘制。对于符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用独立样本 *t* 检验进行组间比较;非正态分布的计量资料以中位数和四分位间距 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示,用秩和检验进行组间比较;计数资料用百分比(%)表示,对有序分类变量使用秩和检验进行组间比较,对无序分类变量使用 χ^2 检验进行组间比较。并采用多因素二元 logistic 回归模型分析筛选出独立危险因素并建立相关风险模型,对其进行区分度、校准度及临床有效性评价检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料的比较

收集 2 组的一般资料,2 组性别、年龄、民族、病因构成、BMI、吸烟史及行经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)史比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。而住院时间、输血史、脾切除术史、非选择性 β 受体阻滞剂(non-selective beta-blockers, NSBBs)使用史及内镜下治疗史差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 血清学及影像学检查的比较

PVT 组和非 PVT 组的白细胞(white blood cells, WBC)、血红蛋白(Hemoglobin, Hb)、血小板(blood platelets, PLT)、血清清蛋白(albumin, ALB)、总胆红素(total bilirubin, TB)、肌酐、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、血清钾离子、血清钠离子、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、凝血酶原活动度(Prothrombin time activity, PTA)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglycerides, TG)、高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)比较差异无统计学意义($P > 0.05$),而天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate transaminase, AST)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、纤维蛋白降解产物(fibrinogen degradation products, FDP)、D-二聚体、甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)及门静脉主干内径(diameter of main portal vein, DPV)比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 症状及并发症的比较

PVT 组和非 PVT 组仅在腹痛史上的差异有统计学意义($P < 0.05$),而在腹水史、低钾血症、低钠血症、肝性脑病、上消化道出血病史、腹膜炎病史、肝肾

综合征及住院期间死亡率上的差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

表 1 2 组患者的一般资料比较($n=134$)

项目	PVT 组	非 PVT 组	$t/z/\chi^2$	P
性别[n(%)]			1.551	0.213
男	75(56.0)	85(63.4)		
女	59(44.0)	49(36.6)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	59.1 \pm 12.9	58.8 \pm 12.8	0.238	0.812
住院时间[M(P_{25}, P_{75}), d]	10(7, 14)	8(6, 12)	-2.375	0.018
民族[n(%)]			0.160	0.690
汉族	119(88.8)	121(90.3)		
非汉族	15(11.2)	13(9.7)		
BMI[M(P_{25}, P_{75}), kg/m ²]	22.0(20.3, 24.2)	22.6(21.0, 24.9)	-1.562	0.118
病因[n(%)]			10.527	0.230
乙型病毒性肝炎	58(43.3)	60(44.8)		
丙型病毒性肝炎	6(4.5)	7(5.2)		
酒精肝	19(14.2)	32(23.9)		
自身免疫性肝炎	14(10.4)	14(10.4)		
非酒精性脂肪肝	1(0.8)	2(1.5)		
药物性肝硬化	1(0.8)	0		
血吸虫性肝硬化	1(0.8)	0		
心源性肝硬化	1(0.8)	0		
不明原因肝硬化	33(24.5)	19(14.2)		
吸烟史[n(%)]			0.251	0.616
有	50(37.3)	54(40.3)		
无	84(62.7)	80(59.7)		
输血史[n(%)]			7.917	0.005
有	76(56.7)	34(25.4)		
无	58(43.3)	100(74.6)		
脾切除术史[n(%)]			18.755	<0.001
有	32(23.9)	7(5.2)		
无	102(76.1)	127(94.8)		
NSBBs 使用史[n(%)]			9.349	0.002
有	36(26.9)	61(45.5)		
无	98(73.1)	73(54.5)		
内镜下治疗史[n(%)]			4.809	0.028
有	37(27.6)	54(40.3)		
无	77(72.4)	80(59.7)		
TIPS 史[n(%)]			1.348	0.246
有	3(2.2)	0		
无	131(97.8)	134(100)		

表 2 2 组患者的血清学和影像学指标[M(P_{25}, P_{75}), $n=134$]

项目	PVT 组	非 PVT 组	$t/z/\chi^2$	P
血常规				
WBC($\times 10^9/L$)	4.59(3.00, 7.43)	4.15(2.66, 6.27)	-1.643	0.100
Hb(g/L)	94.0(74.0, 114.3)	92.5(68.8, 116.5)	-0.817	0.414
PLT($\times 10^9/L$)	76.5(48.8, 145.5)	70.0(49.8, 105.8)	-1.196	0.232
肝功能				
ALB(g/L)	32.0(27.0, 36.0)	30.5(27.0, 35.0)	-1.157	0.247

续表 2 2 组患者的血清学和影像学指标 [$M(P_{25}, P_{75}), n=134$]

项目	PVT 组	非 PVT 组	$t/z/\chi^2$	P
TB(mmol/L)	23.3(15.1,38.7)	27.4(18.5,42.5)	-1.932	0.053
ALT(U/L)	33.0(24.8,46.0)	35.5(24.0,54.2)	-0.760	0.447
AST(U/L)	37.0(26.8,53.2)	43.5(32.0,80.2)	-2.857	0.004
肌酐($\mu\text{mol/L}$)	67.5(58.0,82.0)	66.0(53.8,83.0)	-0.761	0.446
电解质				
血清钾(mmol/L)	4.0(3.6,4.3)	3.9(3.6,4.3)	-0.538	0.591
血清钠(mmol/L)	140(137,142)	140(137,143)	-1.056	0.291
凝血象				
PT(s)	16.3(15.0,17.8)	15.2(14.2,17.5)	-2.617	0.009
INR	1.33(1.20,1.46)	1.27(1.17,1.44)	-1.718	0.086
PTA($\bar{x}\pm s, \%$)	64.7 \pm 15.2	65.7 \pm 16.3	-0.505	0.614
APTT(s)	39.6(35.0,44.3)	36.8(32.4,42.4)	-2.792	0.005
FIB(g/L)	2.1(1.6,2.8)	1.7(1.2,2.3)	-4.375	<0.001
FDP($\mu\text{g/mL}$)	9.5(5.2,19.6)	6.5(2.3,11.9)	-4.023	<0.001
D-二聚体(mg/L)	3.63(1.46,7.50)	2.16(0.50,3.83)	-5.118	<0.001
AFP(ng/mL)	3.70(2.25,8.40)	7.15(3.20,10.30)	-3.297	0.001
血脂				
TC(mmol/L)	3.39(2.64,4.10)	3.15(2.60,3.76)	-1.119	0.263
TG(mmol/L)	0.85(0.69,1.22)	0.93(0.79,1.26)	-1.667	0.095
HDL(mmol/L)	1.07(0.83,1.40)	0.97(0.64,1.33)	-1.181	0.238
LDL(mmol/L)	1.99(1.36,2.51)	1.69(1.43,2.35)	-1.333	0.183
影像学				
DPV(mm)	15.0(14.0,18.0)	14.0(13.0,15.0)	-6.450	<0.001

表 3 2 组患者的症状及并发症的比较 [$n(\%), n=134$]

并发症	PVT 组	非 PVT 组	$t/z/\chi^2$	P
腹痛史	53(39.6)	29(21.6)	10.121	0.001
腹水史			-1.409	0.159
无	11(8.2)	31(23.1)		
少量	74(55.2)	52(38.8)		
中量	1(0.8)	5(3.7)		
大量	48(35.8)	46(34.4)		
低钾血症	25(18.7)	23(17.2)	0.102	0.750
低钠血症	23(17.2)	18(13.4)	0.720	0.396
肝性脑病	12(9.0)	14(10.4)	0.170	0.680
上消化道出血史	42(31.3)	43(32.1)	0.017	0.896
腹膜炎病史	21(15.7)	14(10.4)	1.610	0.204
肝肾综合征	6(4.5)	3(2.2)	0.460	0.498
住院期间死亡	9(6.7)	5(3.7)	1.206	0.272

2.4 肝脏储备功能的比较

PVT 组和非 PVT 组 Child-Pugh 分级、MLED 评分差异无统计学意义 ($P>0.05$), 但非 PVT 组中患者肝功能为 Child-Pugh C 级的比例较 PVT 组更高, 为 30.6%; 而 PVT 组和非 PVT 组在入院 24 h 内 DIC 评分上差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 4。

2.5 失代偿期肝硬化合并 PVT 的危险因素方面多

因素分析

将上述差异有统计学意义 ($P<0.05$) 的资料作为单因素纳入多因素 logistic 回归模型中分析, 提示 FIB 升高、有脾切除史、DPV 增加及 DIC 评分升高是 PVT 形成的独立危险因素, 而服用 NSBBs 是 PVT 形成的保护因素, 见表 5。

根据以上结果可得出患者根据住院时间、FIB、脾切除史、DPV、DIC 评分、NSBBs 使用史预测出现 PVT 的风险, 得分回归公式: $\text{Logit}(P) = 0.528 \times \text{FIB}(\text{g/L}) + 2.166 \times n_1(\text{脾切除史, 有 } n_1=1, \text{ 无 } n_1=0) + 0.267 \times \text{DPV}(\text{mm}) - 0.980 \times n_2(\text{NSBBs 使用史, 有 } n_2=1, \text{ 无 } n_2=0) + 0.527 \times \text{DIC 评分} - 6.632(\text{常量})$ 。而计算肝硬化患者罹患 PVT 的概率为 $P = \frac{e^{\text{Logit}(P)}}{1 + e^{\text{Logit}(P)}}$ 。

将上述 5 个独立的相关因素纳入预测模型后建立失代偿期肝硬化 PVT 形成风险的个体化列线图预测模型(图 1)。列线图的应用如下: 根据该图, 可以查到每个预测指标相对应的分数值并记录为总分, 图中最后一行与总分相对应的预测概率是失代偿期肝硬化患者发生 PVT 的风险(范围 0~1)。

2.6 失代偿期肝硬化后 PVT 形成风险预测模型的评价检验

2.6.1 区分度

上述建模所得的受试者工作特征(receiver oper-

ating characteristic curve, ROC) 曲线下面积 (AUC) 为 0.832 [95%CI (0.784, 0.880), $P < 0.001$], 该值大于 0.5, Cutoff 值为 53.7% (相应截断点对应的敏

感度为 76.1%, 特异度为 77.6%, 阳性似然比为 3.397, 阴性似然比为 0.308), 表明上述预测模型预测患者是否出现 PVT 的价值较高。见图 2。

表 4 2 组患者的肝脏储备功能比较 ($n=134$)

项目	PVT 组	非 PVT 组	$t/z/\chi^2$	P
Child-Pugh 分级 [$n(\%)$]			-0.611	0.541
A 级	11(8.2)	13(9.7)		
B 级	89(66.4)	80(59.7)		
C 级	34(25.4)	41(30.6)		
MLED 评分 [$M(P_{25}, P_{75})$, 分]	11.0(8.7, 13.4)	10.2(7.9, 12.8)	-1.265	0.206
入院 24 h 内 DIC 评分 [$M(P_{25}, P_{75})$, 分]	4.0(3.0, 4.3)	3.0(2.0, 4.0)	-3.996	<0.001

表 5 多因素 logistic 回归分析结果

变量	B	$Wald$	$OR(95\%CI)$	P
FIB	0.528	5.399	1.96(1.086, 2.648)	0.020
脾切除术史				
无*				
有	2.166	16.511	8.726(3.069, 24.811)	<0.001
DPV	0.267	17.004	1.306(1.151, 1.483)	<0.001
NSBBs 使用史				
无*				
有	-0.980	6.367	0.375(0.175, 0.804)	0.012
DIC 评分	0.527	11.088	1.694(1.242, 2.311)	0.001
常量	-6.632	19.193	0.001	<0.001

*: 对照。

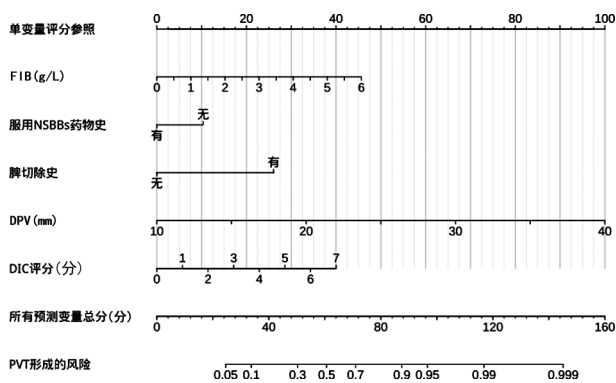


图 1 失代偿期肝硬化后 PVT 形成风险的个体化列线图预测模型

2.6.2 校准度

对上述预测模型建立校准曲线, 横坐标是预测模型对失代偿期肝硬化患者 PVT 形成的可能性预测值, 纵坐标是失代偿期肝硬化患者实际形成 PVT 的发生率, 对角线是拟合线; 可以看到预测模型校正前后的校准曲线与拟合线基本一致, 表明模型拟合度好, 见图 3; 同时对预测模型进行 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验 (简称“H-L 检验”): $\chi^2 = 11.128, P = 0.195$, 再次证明建立的预测模型的拟合度较好。

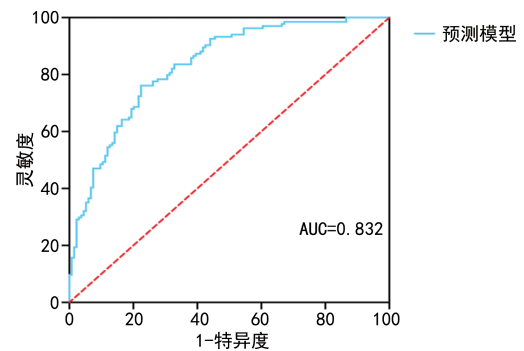


图 2 失代偿期肝硬化后 PVT 形成风险预测模型 ROC 曲线

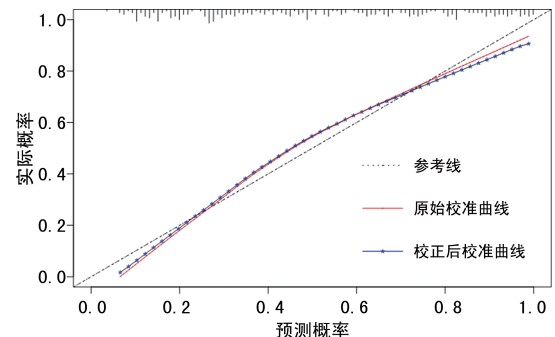


图 3 失代偿期肝硬化后 PVT 形成风险预测模型的校准曲线

2.6.3 临床有效性

画出预测模型的 DCA 曲线 (图 4), 当阈概率在 5%~88% 范围内, 患者净获益都比图中的 2 条极端曲线高, 说明该范围内具有临床有效性。经上图 ROC 分析得到的截断值 (53.7%) 也在该预测模型临床决策曲线阈概率范围内, 因此可见该预测模型具有临床有效性。进一步分析可知, 若经预测模型计算出 PVT 形成风险大于 53.7% 时即采取相应的干预措施, 在建模人群中可有 26% 的净获益率。

2.6.4 预测模型的具体应用

以某失代偿期肝硬化患者为例: 测得该患者 DPV 为 15 mm, 血清 FIB 3.5 g/L, DIC 评分 2 分, 有脾切除术史及服用 NSBBs 史, 根据所建立的列线图预测模型预测该患者 PVT 形成风险为 82% (>53.7%), 此

时根据 DCA 曲线,应当采取干预措施,进行预防性抗凝治疗,降低患者形成 PVT 的风险。

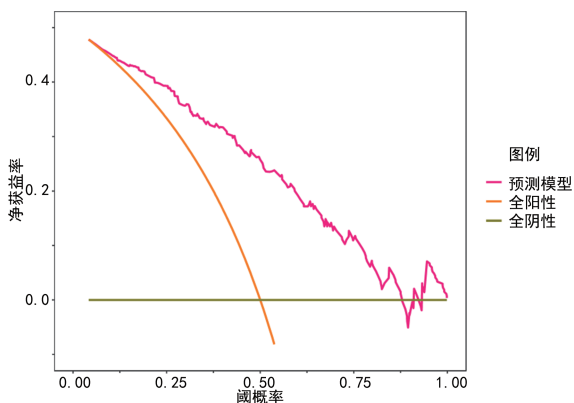


图4 失代偿期肝硬化后 PVT 形成风险预测模型 DCA 曲线

3 讨 论

大量临床资料表明^[9-11],脾切除术与肝硬化患者 PVT 形成的风险密切相关。脾切除术后肝硬化患者 PVT 发生率约为 22%^[9-10],本研究结果与此类似。脾切除术后 PVT 形成的风险增加,主要原因来源于两个方面^[9-11],一方面是血流动力学方面的因素,脾切除后,脾静脉残端成为一个没有血流的盲端,容易形成血栓,如同河流中水不流动,水中的固体渣质会沉积下来形成淤泥。另一方面是脾切除术后 PLT 升高及质量异常,血管中 PLT 积聚形成血栓。脾全切与脾部分切除术后 PVT 形成的概率是不一样的。值得关注的是,脾全切除术后脾静脉残端形成血栓的概率非常高,但门静脉主干及分支、肠系膜上静脉等部位血栓形成概率会低很多。脾部分切除术后由于留下了部分脾脏及其血管的流入及流出道,有血流动力的血管不容易形成血栓,因此,脾部分切除患者在血流动力学方面能够大大减少血栓的形成。同时,剩余部分脾脏使得术后患者 PLT 水平能够基本维持在正常水平,也减少了 PLT 的聚集,减少血管内血栓形成。因此在肝硬化伴明显脾功能亢进的患者中行脾切除术需要关注术后如何预防 PVT 形成。

肝硬化时由于肝小叶失去正常生理结构及肝内纤维组织增生,导致肝血窦破坏、血管迂曲闭塞及门静脉高压,引起门脉增宽,最终降低门静脉流速^[4]。多项文献研究通过多普勒超声发现当肝硬化患者的门静脉血流速度 $<15\text{ cm/s}$ 时发生 PVT 的风险将增加 10 倍以上^[12-14]。而 NSBBs 是肝硬化失代偿期治疗门静脉高压症的常用药物,国内有文献报道它可降低门静脉流速导致 PVT 发生率增高^[4,15],但本研究得出的结论是,服用 NSBBs 可减少失代偿期肝硬化患者发生 PVT 的概率。这可能是由于本研究在使用 NSBBs 的时长及剂量上不够详尽,且本次收集的资料为回顾性资料,存在一定的回忆偏倚,今后仍需更多的前瞻性研究来验证结论。

1 项 meta 分析显示,D-二聚体是肝硬化诊断 PVT 形成的一个重要标志物,其浓度高低和血栓病

情的严重程度相关,但特异性较低^[16]。本研究发现 DIC 评分对预测失代偿期肝硬化患者发生 PVT 有重要价值,该评分系统通过将 PLT、D-二聚体、PT 和 FIB 这 4 个参数值对应的分值相加获得^[17]。值得一提的是该评分系统中的 PT、FIB 及 D-二聚体在单因素统计学上的差异有统计学意义,但纳入回归模型中分析中仅提示 FIB 是 PVT 形成相关的独立影响因素,它作为血液中含量最高的凝血因子,主要由肝脏合成。FIB 在凝血和纤溶 2 个系统中既是凝血酶作用的底物又是高浓度纤溶酶的靶物质,可在凝血酶的作用下转变为纤维蛋白,使血液凝固。FIB 还能与 PLT 表面的膜蛋白结合,使 PLT 激活,促进 PLT 聚集,使机体处于高凝状态,有利于 PVT 形成。同时,FIB 升高导致机体继发纤溶亢进,引起 D-二聚体水平升高^[4,11,17]。综上,血清中 FIB 水平会对 PT、APTT、D-二聚体都会有影响,故凝血指标中 FIB 的影响作用较其他指标更大。由于 DIC 评分已经包括常规的凝血参数,本研究探讨了 DIC 评分作为预测失代偿期肝硬化患者 PVT 发生的价值,与其他凝血相关的单项预测因素比较,DIC 评分预测 PVT 的诊断价值良好,值得进一步研究分析。

根据《肝硬化门静脉血栓管理专家共识(2020 年)》^[1],目前对于可能发生失代偿期肝硬化后 PVT 形成的高危患者(包括准备行肝移植手术的患者、有症状的急性闭塞性 PVT 患者、PVT 影像学进展的患者及有肠系膜缺血风险的患者),若无明显禁忌应尽早启动抗凝治疗,有助于延长生存率。但是,对于肝硬化患者来说抗凝治疗在预防血栓形成的同时又面临着较健康人群更高的出血风险。如何精准地判断哪些肝硬化患者需要早期的临床干预值得深思。同时,目前尚缺乏肝硬化后 PVT 形成风险预测模型的相关研究。本研究通过建立失代偿期肝硬化患者 PVT 形成的列线图预测模型,根据患者既往史、实验室及影像学检查、入院 DIC 评分预测其发生 PVT 的概率,对失代偿期肝硬化人群建立个体化、精准化治疗。在本研究中将 ROC 曲线的截断值 53.7% 作为 DCA 曲线的阈概率值时,患者的临床净获益率高于不采取或全部采取干预的 2 种极端方式,这也提示当模型预测出患者 PVT 风险高于 53.7% 后,若立即采取干预措施,会使患者从临床中获益,低于 53.7% 时可通过定期体检动态观察是否形成 PVT。

模型的不足之处:列线图中有一半以上的独立危险因素为连续型变量,缺少简洁性,为方便模型的临床应用后期可考虑将其转换为分类变量;另外,住院期间患者指标是动态性变化的,是否需要在出院时进行再一次评估还有待验证。若还能纳入多个中心的前瞻性的研究,增大样本量,同时反复内外部交叉验证,能够进一步强化并完善风险预测模型。此外,在未来更多的研究中还应更大程度地优化成本效益。总之,失代偿期肝硬化合并 PVT 的发病机制复杂,目前仍未完全阐明,今后还需要收集更多相关病例进一

步研究。

PVT 是肝硬化患者出现的严重并发症之一,会延长患者的住院时间,增加住院费用和加重医疗负担。本研究通过多因素 logistic 回归分析得出,血清 FIB 升高、DPV 增加、既往有脾切除术史、入院后 DIC 评分高会增加失代偿期肝硬化患者 PVT 形成的风险,而使用 NSBBs 药物可减少失代偿期肝硬化患者罹患 PVT 的概率。通过建模得到预测肝硬化患者是否出现 PVT 的危险得分方程: $\text{Logit}(P) = 0.528 \times \text{FIB}(\text{g/L}) + 2.166 \times n_1(\text{脾切除术史,有 } n_1 = 1, \text{无 } n_1 = 0) + 0.267 \times \text{DPV}(\text{mm}) - 0.980 \times n_2(\text{NSBBs 使用,有 } n_2 = 1, \text{无 } n_2 = 0) + 0.527 \times \text{DIC 评分} - 6.632(\text{常量})$ 。此预测模型 ROC AUC 为 0.832 [95%CI: (0.784, 0.880), $P < 0.001$], 预测模型校正后的校准曲线拟合度好(H-L 检验: $\chi^2 = 11.128, P = 0.195$), 表明上述多因素预测失代偿期肝硬化患者是否出现 PVT 的价值较高, 而该预测模型的 DCA 曲线表明当阈概率值设为 53.7% 时, 建模人群中 26% 的净获益率。故此预测模型在临床工作中可能有一定的应用价值。

参考文献

- [1] 中华医学会消化病学分会肝胆疾病学组. 肝硬化门静脉血栓管理专家共识(2020 年, 上海)[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(12): 2667-2674.
- [2] CHEN H, TRILOK G, WANG F, et al. A single hospital study on portal vein thrombosis in cirrhotic patients-clinical characteristics & risk factors[J]. Indian J Med Res, 2014, 139(2): 260-266.
- [3] MANTAKA A, AUGOUSTAKI A, KOUROUMALIS E A, et al. Portal vein thrombosis in cirrhosis: diagnosis, natural history, and therapeutic challenges[J]. Ann Gastroenterol, 2018, 31(3): 315-329.
- [4] TSOCHATZIS E A, BOSCH J, BURROUGHS A K. Liver cirrhosis [J]. Lancet, 2014, 383(9930): 1749-1761.
- [5] HUANG D, TAO M, CAO L, et al. Risk factors and anticoagulation effects of portal vein system thrombosis after laparoscopic splenectomy in patients with or without cirrhosis[J]. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech, 2019, 29(6): 498-502.
- [6] DE FRANCHIS R. Expanding consensus in portal hypertension: report of the baveno vi consensus workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension [J]. J Hepatol, 2015, 63(3): 743-752.
- [7] NORONHA FERREIRA C, REIS D, CORTEZ-PINTO H, et al. Anticoagulation in cirrhosis and portal vein thrombosis is safe and improves prognosis in advanced cirrhosis[J]. Dig Dis Sci, 2019, 64(9): 2671-2683.
- [8] 徐小元, 丁惠国, 李文刚, 等. 肝硬化诊治指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(11): 2408-2420.
- [9] 冷希圣. 门静脉高压症治疗的现状与展望[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2013, 20(1): 1-3.
- [10] QI X, HAN G, YE C, et al. Splenectomy causes 10-fold increased risk of portal venous system thrombosis in liver cirrhosis patients[J]. Med Sci Monit, 2016, 22: 2528-2550.
- [11] MCLENDON K, GOYAL A, BANSAL P, et al. Deep venous thrombosis risk factors[M]. Treasure Island: StatPearls Publishing LLC, 2021.
- [12] ABDEL-RAZIK A, MOUSA N, ELHELALY R, et al. De-novo portal vein thrombosis in liver cirrhosis: risk factors and correlation with the model for end-stage liver disease scoring system[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2015, 27(5): 585-592.
- [13] ZOCCO M A, DI STASIO E, DE CRISTOFARO R, et al. Thrombotic risk factors in patients with liver cirrhosis: Correlation with meld scoring system and portal vein thrombosis development[J]. J Hepatol, 2009, 51(4): 682-689.
- [14] STINE J G, WANG J, SHAH P M, et al. Decreased portal vein velocity is predictive of the development of portal vein thrombosis: a matched case-control study[J]. Liver Int, 2018, 38(1): 94-101.
- [15] XU X, GUO X, DE STEFANO V, et al. Nonselective beta-blockers and development of portal vein thrombosis in liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis [J]. Hepatol Int, 2019, 13(4): 468-481.
- [16] DAI J, QI X, LI H, et al. Role of d-dimer in the development of portal vein thrombosis in liver cirrhosis: a meta-analysis[J]. Saudi J Gastroenterol, 2015, 21(3): 165-174.
- [17] GANDO S, LEVI M, TOH CH. Disseminated intravascular coagulation [J]. Nat Rev Dis Primers, 2016, 2: 16037.