

门静脉血流动力学改变与肝纤维化程度的相关性^①

郑荣琴¹ 吕明德² 周元平¹
梁欣¹ 卢翠容¹ 姚集鲁¹

(中山医科大学 1 附属第三医院传染病科; 广州, 510630 2 附属第一医院超声科)

摘要 目的: 探讨门静脉血流动力学改变与肝纤维化程度的相关性。方法: 应用彩色双功多普勒超声评价 111 例慢性病毒性肝炎患者及 33 例正常人门静脉血流动力学改变并与肝组织病理纤维化分期对照。结果: 门静脉主干直径(PD, d_p)及淤血指数(CI, I_c)与肝组织纤维化分期(S)呈正相关关系; 门静脉最大流速(PV_x , $v_{max,p}$)及平均流速(PV_m , \bar{v}_p)则与 S 呈负相关关系; 而门静脉血流量(PBF, Q_{PBF})与 S 无明显相关关系。结论: 门静脉主干直径、最大流速、平均流速及淤血指数可用于评价慢性病毒性肝炎患者的纤维化程度, 特别是在鉴别中重度纤维化($S 3 \sim 4$)与轻度纤维化($S 0 \sim 2$)时有较重要意义。

关键词 肝硬化; 血流动力学/门静脉; 超声学

中图分类号 R 575.2

The Correlation Between Change of Portal Hemodynamics and Liver Fibrosis

Zheng Rongqin¹ Lü Mingde² Zhou Yuanping¹
Liang Xin¹ Lu Cuirong¹ Yao Jilu¹

(1 Department of Infectious Diseases, Third Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University of Medical Sciences, Guangzhou, 510630

2 Department of Ultrasound Diagnosis, First Affiliated Hospital)

Abstract Objective: To study the correlation between change of portal hemodynamics and liver fibrosis. **Methods:** Portal hemodynamics was studied using colour duplex doppler system in 111 patients with chronic viral hepatitis and 34 normal subjects, and ultrasound findings were compared with the histological staging of liver fibrosis. **Results:** Portal vein diameter (PD, d_p) and congestive index (CI, I_c), negatively, whereas the maximum and mean velocity of portal blood (PV_x , $v_{max,p}$ and PV_m , \bar{v}_p) positively, correlated to the histological degree of liver fibrosis (S). However, the portal blood flow (PBF, Q_{PBF}) had no correlation with fibrosis staging. **Conclusion:** Quantitative measurements of PD, PV_x , PV_m and CI were useful in the evaluation of the liver fibrosis, especially in the differentiation between severe or moderate degree ($S 3 \sim 4$) and mild degree ($S 0 \sim 2$) of fibrosis.

Subject headings liver cirrhosis; hemodynamics/portal vein; ultrasonics

肝纤维化无创性诊断是近年来人们一直探索但尚未解决的难题之一。血清学诊断由于存在着较大的局限性^[1,2], 其临床应用受到了一定的限制。超声检查是无创性评价肝脏弥漫性病变最常用的影像学方法, 但二维超声由于缺少定量指标, 难以准确评价肝纤维化程度。多普勒超声为量化评价肝脏血流变化提供了无创简便的方法, 而肝脏血

流动力学改变可从一个侧面反映肝纤维化的变化。为了探讨多普勒门静脉血流定量分析在评价慢性病毒性肝炎纤维化程度中的作用。我们采用彩色双功多普勒超声, 评价了 111 例慢性病毒性肝炎患者及 33 例正常人门静脉血流动力学改变, 并与肝组织纤维化分期(参照 Scheuer 的慢性肝炎分级分期标准)进行相关性分析, 报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例与分组

病例组及对照组共 144 例。病例组 111 例, 为我院传染病科 1996 年 11 月至 1997 年 10 月间住院及门诊病人, 男 93 例, 女 18 例, 年龄 17~50 岁, 平均(31.68±7.23)岁。全部经血清及肝组织病毒标记物检测证实为病毒性肝炎, 其中, 慢性乙型病毒性肝炎 88 例, 肝炎后早期肝硬化 7 例, 慢性丙型、乙型合并戊型病毒性肝炎各 4 例, 慢性戊型、乙型合并甲型、乙型合并丙型病毒性肝炎各 2 例, 慢性及亚急性重症病毒性肝炎各 1 例。对照组 33 例, 男 16 例, 女 17 例, 年龄 18~76 岁, 平均(29.95±15.56)岁, 病毒标记物检查阴性, 谷丙转氨酶、谷草转氨酶及血总胆固醇、甘油三脂、高密度脂蛋白等肝功能及血脂检查均正常, 既往无肝炎及其它慢性肝病史, 无心脏病、高血压病史, 无饮酒及抽烟习惯。111 例患者全部进行了肝穿刺病理组织检查, 其纤维化分期标准及病例数分布情况见表 1。

表 1 肝组织纤维化分期标准及病例分布情况

Table 1 The standard of liver fibrosis stage and the distribution of the patients¹⁾

Stage	Status of fibrosis	n
0	None	6
1	Portal tract expansion and fibrosis	23
2	Periportal fibrosis, with forming of septa, without change of lobular structure	36
3	Septa accompanying with distortion of lobular structure, without cirrhosis	28
4	Early stage of cirrhosis or cirrhosis	18
Total		111

1) Based on Scheuer's assessing system

1.2 仪器及方法

采用 BIOSOUND AU4 型彩色双功多普勒超声诊断仪, 探头频率 3.5~5.0 MHz。受检者禁食 8 h 以上, 取平卧位, 平静呼吸, 于浅呼吸末停止呼吸数秒钟进行检测。检测部位为门静脉主干(起始部至肝门部中点)。取样容积大小接近管腔内径, 但避免接触管壁。声束与血管夹角 $<60^\circ$, 并尽量使其最小。显示至少 3~5 个心动周期的较稳定的多普勒频谱, 测量至少 2 次, 取平均值。测量指标: 门静脉

主干直径(PD, d_p)、最大流速(PV_X , $v_{\max P}$)、平均流速(PV_m , \bar{v}_p)、血流量(PBF, Q_{PBF})、淤血指数(CI, I_C)。 PV_X 及 PV_m 采用机内软件计算, PBF 及 CI 分别采用公式³⁾: $Q_{PBF} = 1/4\pi \times a \times b \times 0.57 V_{\max} \times 60$ 。 $I_C = 1/4\pi \times a \times b / 0.57 V_{\max}$ 。其中 a 、 b 分别代表血管横断面宽度及前后径, V_{\max} 代表血流最大速度。

1.3 统计方法

采用 SPSS 统计软件, 各测量数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示; 与病理分期的相关性分析采用 Spearman's 等级相关系数; 各组间比较采用单因数方差分析及 Student-Newman-Keuls test。

2 结果

2.1 门静脉血流参数与肝纤维化分期的相关关系

门静脉主干 PD、CI 均与纤维化分期(S)呈显著性正相关关系; PV_X 、 PV_m 则与 S 呈显著性负相关; 而 PBF 与 S 无显著性相关(表 2)。

表 2 门静脉血流参数¹⁾与肝纤维化分期(S)的相关性
Table 2 Correlation of portal vein hemodynamic parameters¹⁾

Portal vein hemodynamic parameters	Correlation coefficients with S	
	r	P
d_p	0.52	<0.001
$v_{\max P}$	-0.54	<0.001
\bar{v}_p	-0.41	<0.001
I_C	0.52	<0.001
Q_{PBF}	-0.17	0.07

1) d_p : portal vein diameter(PD); $v_{\max P}$: maximum velocity of portal blood (PV_X); \bar{v}_p : mean velocity of portal blood (PV_m); I_C : congestive index(CI); Q_{PBF} : quantity of portal blood flow(PBF)

2.2 分别以 S 0~4 期分组

各组血流参数均值、标准差及显著性检验, 见表 3。

PD 及 CI 均随着纤维化程度加重而加大, 其中 S_0 与 S_{2-4} 各组、PD 的 S_1 与 S_{2-3} 各组、CI 的 S_3 与 S_{1-2} 各组的组间差异有显著性; PV_X 、 PV_m 则随纤维化程度加重而减小, 其中 S_0 与 S_{2-4} 各组、 S_1 与 S_{2-4} 各组的组间差异均有显著性; 而 PBF 各组间差异均无显著性。

表3 不同程度肝纤维化患者门静脉血流参数⁴⁾及差异比较Table 3 Comparison of portal vein hemodynamic parameters⁴⁾ in patients of various fibrosis stages (S) ($\bar{x} \pm s$)

S	d_p / cm	$v_{\max,p} / (\text{cm} \cdot \text{s}^{-1})$	$\bar{v}_p / (\text{cm} \cdot \text{s}^{-1})$	$Q_{\text{BF}} / (\text{ml} \cdot \text{min}^{-1})$	I_c
S 0 ⁵⁾	11.14±0.95	26.32±4.75	20.78±4.14	907.39±193.58	0.065±0.021
S 1	11.49±1.10	26.17±7.77	21.57±6.29	919.25±178.74	0.080±0.026
S 2	12.12±1.23 ^{1),2)}	21.79±3.89 ^{1),2)}	18.74±3.99 ^{1),2)}	898.42±226.48	0.085±0.022 ¹⁾
S 3	12.71±1.05 ^{1),2)}	20.25±3.81 ^{1),2)}	17.21±3.57 ^{1),2)}	922.71±206.10	0.108±0.040 ^{1),2),3)}
S 4	12.73±1.16 ¹⁾	18.04±2.74 ^{1),2)}	15.76±2.43 ^{1),2)}	788.88±175.42	0.109±0.034 ¹⁾
F	10.09	11.94	5.79	1.32	7.87
P	< 0.0001	< 0.0001	0.0003	0.27	< 0.0001

1) $P < 0.01$ compared with S 0; 2) $P < 0.01$ compared with S 1; 3) $P < 0.01$ compared with S 2; 4) See in note of table 2 note 1; 5) S 0 including normal group

3 讨论

3.1 超声多普勒门静脉血流定量分析在评价慢性病毒性肝炎纤维化程度中的作用

多普勒超声作为一种非创伤性检查手段,在评价肝硬化及门脉高压血流动力学情况、估计病情及预后等方面有重要价值^[4~6]。有研究表明,门静脉血流速度和血流量随着肝硬化程度(临床分级)的加重而降低,推测与肝脏的组织病理学改变及影响内脏血循环的神经体液调节紊乱有关^[7]。Koda等^[8]评价了47例慢性肝炎门静脉血流速度及血流量与Knodell的慢活肝组织学活动指数(HAI)的相关关系,结果发现门静脉血流速度与肝纤维化计分显著相关,而门静脉血流量与HAI各项均无显著相关。国内钱林学等亦认为门脉宽度及门脉右支血流速度是反映肝纤维化严重程度的良好指标。但有关这方面的文献报道少且研究的病例数少,尚不能说明问题。本研究参考Scheuer的慢性肝炎分期标准,研究了多项门静脉多普勒血流定量参数与肝组织纤维化分期的相关性,结果显示门静脉主干PD、CI与慢性肝炎纤维化分期呈显著正相关;PV_X、PV_M则呈显著负相关;而PBF与纤维化分期无关,说明除门静脉主干血流量外,上述门静脉血流定量指标可用于评价病毒性肝炎患者肝组织纤维化程度。

如参照病毒性肝炎防治方案(1995年,北京)^[9]将慢性肝炎肝纤维化分为轻(S 0~2)、中(S 2~3)、重(S 3~4),从本组结果的组间差异分析中看出,PD、PV_X及CI在区别中重度纤维化(S 3~4)与轻度纤维化(S 0~2)时较敏感;而在鉴别正常与极

轻度病变(S 1)、中度(S 3)与重度(S 3~4)病变方面作用不大。

3.2 门静脉血流动力学改变与肝纤维化组织学改变的关系

本研究结果显示,不同程度肝纤维化其门静脉管径及血流速度不同,说明慢性病毒性肝炎向肝硬化发展过程中,门静脉血流动力学改变是逐渐发生的。这与其病理组织结构的改变有关。从慢性肝炎到肝硬化,随着病情的进展,肝脏纤维组织增生,导致Disse间隙(窦周间隙)纤维化及肝窦毛细血管瘤化,妨碍了血细胞的通过,使门静脉血流受阻^[10];汇管区及其周围肝细胞的变性坏死及不规则的再生细胞团形成、炎症细胞浸润等亦可引起肝内血管间隙缩小,使门静脉阻力增加;此外,小叶下肝静脉易受再生结节的压迫与纤维组织的牵拉,闭塞扭曲,使门静脉血流输出道阻塞,引起窦后梗阻。因此,上述肝脏组织结构的改变所致的窦性及窦后性梗阻均可使门静脉阻力增加,导致门静脉血流速度减慢,门静脉压力升高、管腔逐渐扩张。门静脉血流量由于是血流平均速度与门静脉管腔截面积的乘积,故无明显变化。

参 考 文 献

- 1 骆抗先. 肝纤维化的血清学诊断. 临床肝胆病杂志, 1996, 12(1): 1
- 2 陈玉龙, 王耀芝, 傅成胜. 肝纤维化. 见: 王耀芝, 周军丽, 陈玉龙. 消化系统疾病诊断与治疗新进展. 北京: 科学技术文献出版社, 1995. 159~166
- 3 Moiniyasu F, Nishida O, Ban N, et al. "Congestive index" of the portal vein. Am J Roentgenol, 1986, 146(4): 735

(下转第154页)

bp 左右, 敏感性至少达 1 000 个支原体细胞, 并且除莱氏无胆甾原体及发酵支原体外, 其他 6 种常见污染支原体的扩增片段均能被 *Hind* III 切成 280 和 340 bp 左右的两条带。已有报道用 PCR 能检测出 25 种支原体的 16S rDNA^[8]。理论上推测, 本文设计的引物也可扩增所有支原体 16S rDNA。此外, 对某些细菌如 *E. coli*、变形杆菌及 HeLa 细胞等均未见有扩增带出现。因此, 这对引物可用于细胞培养中污染支原体的快速检测。

以 PCR 扩增及分离培养同时检测了 33 份细胞培养标本, 结果前方法 5 份阳性, 后方法 2 份阳性, 同时阳性者 2 份, 5 份 PCR 扩增物均被 *Hind* III 切出 2 条带。提示这 5 个细胞株均发生了支原体污染。分析分离培养出现 3 份假阴性, 可能系方法敏感性低所致。由于分离培养花费时间长, 而 PCR 方法快速、敏感、操作简便, 如做好方法的质量控制, 对于一般实验室检测细胞培养污染支原体, PCR 扩增较分离培养具有更大的应用意义。

参 考 文 献

- Mattsson J G, Johansson K E. Oligonucleotide probes complementary to 16S rRNA for rapid detection of mycoplasma contamination in cell cultures. *FEMS Microbiol Lett*, 1993, 109 (2-3): 139
- Göbel U B, Geiser A, Stanbridge E J. Oligonucleotide probes complementary to variable regions of ribosomal RNA discriminate between mycoplasma species. *J Gen Microbiol*, 1987, 133 (7): 1969
- Rawaki G, Dussurget O. Advances in PCR-based detected of mycoplasmas contamination cell cultures. *PCR Methods Appl*, 1995, 4(4): 199
- Van Kuppeveld E J, Johansson K E, Galama J M, *et al*. Detection of mycoplasma contamination in cell cultures by a mycoplasma group-specific PCR. *Appl Environ Microbiol*, 1994, 60(1): 149
- 王正森, 吴建新, 赵小元, 等. 用 PCR 检测细胞培养中支原体污染. *生物化学与生物物理进展*, 1994, 21(6): 553
- 魏红梅, 袁曾麟, 陈天寿. 两步 PCR 法检测细胞培养中支原体污染的初步结果. *中华微生物学和免疫学杂志*, 1994, 14(2): 131
- Amikam D, Glaser G, Razin S. Mycoplasma (Mollicutes) have a low number of rRNA genes. *J Bacteriol*, 1984, 158(1): 376
- Wirth M, Berthold E, Grashoff M, *et al*. Detection of mycoplasma contaminations by the polymerase chain reaction. *Cytotechnology*, 1994, 16(2): 67
- Mattsson J G, Johansson K E. Oligonucleotide probes complementary to 16S rRNA for rapid detection of mycoplasma contamination in cell cultures. *FEMS Microbiol Lett*, 1993, 109 (1997-12-15 收稿 1998-10-28 修回)
- Ozaki C F, Anderson J C, Lieman R P, *et al*. Duplex ultrasonography as a noninvasive technique for assessing portal hemodynamics. *Am J Surg*, 1988, 155(1): 70
- Lomas D J, Brilon P D, Summerton C B, *et al*. Duplex doppler measurement of the portal vein in portal hypertension. *Clin Radiol*, 1993, 48(5): 311
- Gorka W, Mulla A, Sebayer M A, *et al*. Qualitative hepatic venous doppler sonography venous portal flowmetry in predicting the severity of esophageal varices in hepatitis C cirrhosis. *Am J Roent Genol* 1997, 169(2): 511
- Ljubicic N, Duvnjak M, Rotkvic L, *et al*. Influence of the degree of liver failure on portal blood flow in patients with liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol*, 1990, 25(4): 395
- Koda M, Murawaki Y, Kawasaki H, *et al*. Portal velocity and portal blood flow in patients with chronic viral hepatitis: relation to histological liver fibrosis. *Hepato Gastroenterol*, 1996, 43(7): 199
- 中华医学会传染病寄生虫病学会修订. 病毒性肝炎防治方案(试行)(1995年5月北京第五次全国传染病寄生虫病学术会议修订). *中华传染病杂志*, 1995, 13(4): 241
- 黄自平, 梁扩寰. 门静脉高压. 见: 梁扩寰. *肝脏病学*. 北京: 人民卫生出版社, 1995. 677~729 (1998-09-18 收稿 1999-01-22 修回)

(上接第 143 页)