

# 无创性指标预测丙型肝炎肝硬化患者食管静脉曲张

高丽丽, 张亦瑾, 高学松, 李洪杰, 刘楠, 高萍, 段雪飞 (首都医科大学附属北京地坛医院 综合科, 北京 100015)

**摘要:** 目的 筛选无创性预测丙型肝炎肝硬化患者食管静脉曲张的指标, 建立Logistic回归模型, 并探讨该模型的应用价值。方法 回顾性分析2005年1月至2016年1月首都医科大学附属北京地坛医院收治的110例丙型肝炎肝硬化患者的临床资料, 根据胃镜结果将患者分为无食管静脉曲张组和食管静脉曲张组。采用非条件Logistic回归模型分析患者的临床特点、超声检查结果和生物化学指标, 筛选无创预测食管静脉曲张的指标, 在此基础上建立回归模型。另选取2016年2月至2018年2月就诊于首都医科大学附属北京地坛医院的丙型肝炎肝硬化初治患者, 随访1年, 验证该模型的阳性预测值及阴性预测值。结果 单因素分析表明, 无食管静脉曲张组和食管静脉曲张组患者的白蛋白、凝血酶原时间、血小板和脾长差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。多因素非条件Logistic回归分析表明, 脾长、血小板及凝血酶原时间可有效预测食管静脉曲张。Logistic回归模型为  $Y = -1.053 + 1.644 \times \text{凝血酶原时间 (s)} + 2.030 \times \text{脾长 (cm)} - 1.573 \times \text{血小板} (\times 10^9/\text{L})$ 。该模型对食管静脉曲张的预测灵敏度为83.55%, 特异度为87.04%, 阴性预测值为87.5%, 阳性预测值为87.5%。结论 血小板、脾长和凝血酶原时间可预测丙型肝炎肝硬化患者食管静脉曲张的存在。

**关键词:** 丙型肝炎肝硬化; 食管静脉曲张; 无创性

## Prediction of esophageal varices in patients with hepatitis C-associated liver cirrhosis by non-invasive markers

GAO Li-li, ZHANG Yi-jin, GAO Xue-song, LI Hong-jie, LIU Nan, GAO Ping, DUAN Xue-fei (Department of General Medicine, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

**Abstract: Objective** To investigate non-invasive predictors of esophageal varices (EV) in patients with hepatitis C-associated liver cirrhosis, to establish a Logistic regression model and to explore the application value of the model. **Methods** Clinical data of 110 patients with hepatitis C-associated cirrhosis in Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University from January 2005 to January 2016 were retrospectively analyzed. The patients were divided into esophageal varices (EV) group and non-EV group according to gastroscopy results. The non-conditional Logistic regression model was used to analyze the clinical characteristics, ultrasound results and biochemical indexes of the patients, the non-invasive indexes for predicting esophageal varices were screened, and the regression model was established on the basis of this model. **Results** Univariate analysis showed that there were significant differences in albumin, prothrombin time, platelet and spleen length between patients with and without esophageal varices ( $P < 0.05$ ). Multivariate conditional Logistic regression analysis showed that splenic length, platelet and prothrombin time could effectively predict esophageal varices. The logistic regression model was  $Y = -1.053 + 1.644 \times \text{prothrombin time (s)} + 2.030 \times \text{spleen length (cm)} - 1.573 \times \text{platelets} (\times 10^9/\text{L})$ . The sensitivity was 83.55%, the specificity was 87.04%, the negative predictive value was 87.5% and the positive predictive value was 87.5%. **Conclusions** Platelet, splenic length and prothrombin time can predict the presence of esophageal varices in patients with hepatitis C-associated cirrhosis.

**Key words:** Liver cirrhosis, hepatitis C-associated; Esophageal varices; Non-invasive

丙型肝炎呈全球化流行趋势。全球约1.3亿~2.2亿人感染HCV, 感染率约为3%<sup>[1,2]</sup>。我国

HCV感染率约为0.43%<sup>[3]</sup>, 其中70%丙型肝炎患者最后进展为慢性感染, 剩余30%可能进展为肝硬化及肝细胞癌<sup>[4]</sup>。肝硬化是慢性丙型肝炎患者病死的主要原因之一, 而由门脉高压导致的食管静脉曲张(esophageal varices, EV)破裂出血是丙型肝炎肝

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2018.03.013

基金项目: 新发突发传染病研究北京市重点实验室开放课题(DTKF201602); 北京市医管局培育计划(PX2017029)

通讯作者: 段雪飞 Email: duanxuefei@vip.sina.com

硬化患者病死的原因之一。电子胃镜是肝硬化食管静脉曲张检查的金标准,但内镜检查过程较痛苦,患者不易接受,同时电子胃镜检查还有诱发食管曲张静脉出血的风险。因此寻找肝硬化食管静脉曲张的无创性指标具有重要意义。本文通过比较EV与无EV肝硬化患者的临床特征、生物化学指标和影像学指标的差异,评价这些指标与EV的相关性,探讨其作为判断EV程度参考指标的价值及临界值,并建立相关模型,通过进一步随访验证筛选模型的价值。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 选取2005年1月至2016年1月于首都医科大学附属北京地坛医院住院的110例丙型肝炎肝硬化患者为模型组。验证组为2016年2月至2018年2月就诊于首都医科大学附属北京地坛医院的丙型肝炎肝硬化初治患者。丙型肝炎肝硬化的临床诊断和病原学诊断依据《病毒性肝炎防治方案》中的相关标准<sup>[5]</sup>。排除肝移植患者、原发性肝癌及其他肝脏肿瘤患者、有明确食管静脉曲张破裂出血史患者以及使用 $\beta$ 受体阻滞剂的患者,同时排除其他影响门静脉高压的因素。验证组在1年的随访过程中出现食管静脉曲张破裂出血者排除。

**1.2 检查方法** 入院2周内对患者进行常规生物化学、影像学检查及胃镜检查。食管静脉曲张的诊断标准符合《食管胃底静脉曲张内镜下诊断和治疗规范试行方案》<sup>[6]</sup>,由同一医师操作诊断,其中中、重度食管静脉曲张称为严重静脉曲张。超声检查时患者需空腹,采用B10SOUND AU4型彩色双功多普勒超声诊断仪,探头频率3.5~5.0 MHz,记录门静脉直径、脾静脉直径、脾长径、厚度、脾大小(脾长×脾厚)和腹水等。生物化学指标的检测包括血常规、尿常规、便常规、肝功能、肾功能及凝血酶原时间。将患者5个指标(包括肝性脑病情况、腹水、血清胆红素、血清白蛋白浓度及凝血酶原时间)计分,

计算Child-Pugh分级。

**1.3 统计学处理** 采用SPSS17.0统计软件进行单因素非条件Logistic回归分析。以单因素分析为基础,选择有统计学差异的变量进行多因素非条件Logistic回归。并采用stepwise、Backward及Forward 3种方法进行最优质型拟合建立预测食管静脉曲张的Logistic回归模型,并将模型组数据代入回归模型中检测该模型的灵敏度和特异度。以验证组患者随访1年后出现食管静脉曲张的数据计算所建立模型的阳性预测值及阴性预测值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 患者的临床资料** 纳入的110例患者中男性45例,女性65例,年龄37~78岁,平均 $(52.12 \pm 11.25)$ 岁。Child-Pugh A级71例, B级32例, C级7例。无EV者54例,存在EV者56例,其中严重EV者33例。患者的临床资料见表1。

**2.2 与食管静脉曲张相关指标的单因素分析** 将患者的性别、年龄、门静脉高压相关指标(血小板、白细胞以及门静脉直径和脾长)、肝脏合成功能相关指标(白蛋白、凝血时间)以及其他肝功能指标(ALT、AST和胆红素)进行单因素分析。结果表明白蛋白、凝血酶原时间、血小板和脾长与食管静脉曲张的发生相关,见表2。

**2.3 与食管静脉曲张相关指标的多因素分析及Logistic回归模型** 根据多因素非条件Logistic回归分析结果,最终将血小板、脾长和凝血酶原时间纳入最终模型,回归方程为 $Y = -1.053 + 1.644 \times \text{凝血酶原时间(s)} + 2.030 \times \text{脾长(cm)} - 1.573 \times \text{血小板}(\times 10^9/\text{L})$ 。以该模型检测纳入的110例患者,发现56例静脉曲张患者中47例经该模型计算为有曲张静脉发生,此模型灵敏度为83.92%;而在无静脉曲张患者中,47例经该模型判定为无曲张静脉,此模型特异度为87.04%,见表3。

表1 丙型肝炎肝硬化患者的临床资料

| 指标  | 数值            | 指标                 | 数值        |
|---|---------------|--------------------|-----------|
| 年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)                        | 52.12 ± 11.25 | Child-Pugh分级[例(%)] |           |
| 男性[例(%)]  | 45 (40.9)     | A级                 | 71 (64.5) |
| 血小板( $\bar{x} \pm s$ , $\times 10^9/\text{L}$ ) | 64.78 ± 32.04 | B级                 | 32 (29.1) |
| 白细胞( $\bar{x} \pm s$ , $\times 10^9/\text{L}$ ) | 3.07 ± 1.25   | C级                 | 7 (6.4)   |
| 胆红素( $\bar{x} \pm s$ , $\mu\text{mol/L}$ )      | 21.69 ± 23.63 | 食管静脉曲张[例(%)]       |           |
| ALT( $\bar{x} \pm s$ , U/L)                     | 60.91 ± 33.01 | 无                  | 54 (49.1) |
| AST( $\bar{x} \pm s$ , U/L)                     | 46.75 ± 41.17 | 轻度                 | 23 (20.9) |
| 白蛋白( $\bar{x} \pm s$ , g/L)                     | 34.24 ± 6.58  | 中度                 | 24 (21.8) |
| 凝血酶原时间( $\bar{x} \pm s$ , s)                    | 12.96 ± 2.15  | 重度                 | 9 (8.2)   |

表2 食管静脉曲张相关指标的单因素分析

| 组别   | 例数                            | 年龄<br>( $\bar{x} \pm s$ , 岁)                 | 男性<br>[例(%)]                                 | 白蛋白<br>( $\bar{x} \pm s$ , g/L) | 凝血时间<br>( $\bar{x} \pm s$ , s)  | 门静脉直径<br>( $\bar{x} \pm s$ , cm)               |
|------|-------------------------------|--|--|---------------------------------|---------------------------------|--|
| 无EV  | 54                            | 57.14 $\pm$ 6.07                             | 17 (31.5)                                    | 36.83 $\pm$ 7.35                | 12.08 $\pm$ 1.18                | 11.88 $\pm$ 1.19                               |
| 有EV  | 56                            | 56.42 $\pm$ 7.82                             | 37 (68.5)                                    | 31.98 $\pm$ 5.64                | 13.79 $\pm$ 2.67                | 12.28 $\pm$ 1.45                               |
| 严重EV | 33                            | 55.4 $\pm$ 13.2                              | 26 (78.8)                                    | 33.56 $\pm$ 4.64                | 13.48 $\pm$ 2.50                | 12.43 $\pm$ 0.96                               |
| 组别   | 脾长<br>( $\bar{x} \pm s$ , cm) | 血小板<br>( $\bar{x} \pm s$ , $\times 10^9/L$ ) | 白细胞<br>( $\bar{x} \pm s$ , $\times 10^9/L$ ) | ALT<br>( $\bar{x} \pm s$ , U/L) | AST<br>( $\bar{x} \pm s$ , U/L) | 胆红素<br>( $\bar{x} \pm s$ , $\mu\text{mol/L}$ ) |
| 无EV  | 132.57 $\pm$ 26.65            | 73.57 $\pm$ 33.72                            | 3.21 $\pm$ 1.42                              | 44.74 $\pm$ 40.27               | 59.50 $\pm$ 32.34               | 17.44 $\pm$ 8.35                               |
| 有EV  | 143.82 $\pm$ 25.96            | 64.13 $\pm$ 48.07                            | 3.00 $\pm$ 1.18                              | 43.22 $\pm$ 32.95               | 57.74 $\pm$ 27.21               | 25.92 $\pm$ 33.52                              |
| 严重EV | 157.22 $\pm$ 23.59            | 54.84 $\pm$ 26.44                            | 2.70 $\pm$ 0.73                              | 43.25 $\pm$ 36.45               | 59.78 $\pm$ 34.21               | 22.62 $\pm$ 34.21                              |

注: 无EV组与有EV组相比, 年龄  $t=0.12$ ,  $P=0.619$ ; 男性  $\chi^2=1.24$ ,  $P=0.075$ ; 白蛋白  $t=-2.58$ ,  $P=0.001$ ; 凝血时间  $t=3.19$ ,  $P<0.001$ ; 门静脉直径  $t=0.97$ ,  $P=0.147$ ; 脾长  $t=1.99$ ,  $P=0.044$ ; 血小板  $t=-1.96$ ,  $P=0.005$ ; 白细胞  $t=-0.48$ ,  $P=0.446$ ; ALT  $t=0.09$ ,  $P=0.841$ ; AST  $t=0.10$ ,  $P=0.781$ ; 胆红素  $t=1.35$ ,  $P=0.09$ 。无EV组与严重EV组相比, 年龄  $t=0.42$ ,  $P=0.380$ ; 男性  $\chi^2=0.489$ ,  $P=0.400$ ; 白蛋白  $t=-0.124$ ,  $P=0.689$ ; 凝血时间  $t=0.52$ ,  $P=0.568$ ; 门静脉直径  $t=0.43$ ,  $P=0.326$ ; 脾长  $t=2.12$ ,  $P=0.033$ ; 血小板  $t=-0.081$ ,  $P=0.961$ ; 白细胞  $t=-0.99$ ,  $P=0.129$ ; ALT  $t=0.426$ ,  $P=0.606$ ; AST  $t=1.01$ ,  $P=0.910$ ; 胆红素  $t=0.094$ ,  $P=0.864$ 。

表3 多因素非条件 Logistic 回归分析

| 因素   | OR值                    | P值    | 有效值   | 灵敏度(%) | 特异度(%) | 曲线下面积 | 95%CI     |
|------|------------------------|-------|-------|--------|--------|-------|-----------|
| 血小板  | -1.573 (1.006 ~ 2.065) | 0.018 | 89.5  | 52.9   | 73.6   | 0.68  | 0.51~0.77 |
| 脾长   | 2.030 (1.052 ~ 2.552)  | 0.006 | 136.5 | 68.3   | 64.2   | 0.634 | 0.53~0.79 |
| 凝血时间 | 1.644 (1.020 ~ 2.650)  | 0.041 | 13.6  | 75.2   | 76.7   | 0.757 | 0.66~0.89 |

2.4 随访患者情况 最终共16例患者完成随访, 以临界值0.5为判定出现静脉曲张的标准。8例预测为出现食管静脉曲张的患者, 随访1年, 共1例未出现食管静脉曲张, 阳性预测值为87.5%。8例预测为不出现食管静脉曲张的患者, 随访1年, 共1例出现食管静脉曲张, 阴性预测值为87.5%。

### 3 讨论

肝硬化是几乎所有慢性肝病的最终结局, 可导致门脉高压。门脉高压的出现是肝硬化失代偿的开始, 与肝硬化的并发症和预后密切相关。门脉高压可引起静脉曲张破裂出血, 约50%的肝硬化患者存在胃食管静脉曲张<sup>[7]</sup>。以无创性指标评估丙型肝炎肝硬化患者可避免无食管静脉曲张的患者承受胃镜检查的痛苦和不必要的经济负担, 对于不愿进行胃镜检查的患者也可进行间接的评估。根据无创性预测指标, 可对部分患者进行针对性的胃镜检查, 根据结果及时进行干预和治疗, 减少曲张静脉破裂出血的发病率和病死率。

目前用于预测食管静脉曲张发生及严重程度的无创性指标包括血小板、脾长、AST/ALT比值, AST与血小板的比值指数、血小板与脾静脉直径比值、右肝叶直径与白蛋白比值指数, 肝脏弹性值及胰岛素抵抗等<sup>[8-15]</sup>。本研究结果表明, 对于丙型肝炎肝硬化患者, 与门静脉高压相关的指标(血小板和脾长)和与肝脏合成功能相关的指标(凝血酶

原时间和白蛋白)可预测食管静脉曲张的存在。国外的许多研究认为血小板数量与脾长的比值(PC/SD)是预测食管静脉曲张发生的良好指标<sup>[16-23]</sup>。El-Sherbiny等对62例埃及丙型肝炎肝硬化患者的研究发现, PC/SD < 638时预测食管静脉曲张的灵敏度可达72.7%, 特异度为67%, 阳性预测值为84.2%, 阴性预测值为50%<sup>[16]</sup>。而一项包含91例肝硬化患者的墨西哥的研究则指出, 当PC/SD < 884.3时, 其预测食管静脉曲张的灵敏度可达84%, 特异度为70%, 阳性预测值为94%, 阴性预测值为40%<sup>[17]</sup>。在众多关于PC/SD预测食管静脉曲张发生的研究中, PC/SD在嗜肝病毒引起的肝硬化中预测食管静脉曲张发生的灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值较高。本研究也表明血小板和脾长可预测食管静脉曲张的发生, 后续可进一步研究血小板数量与脾长比值的预测价值。

目前有关白蛋白和凝血酶原时间在食管静脉曲张中的单独预测作用报道较少, 仅有关于与其他指标联合使用预测食管静脉曲张的报道, 如有凝血酶原时间参与的Child-Pugh评分在食管静脉曲张发生中预测价值的报道<sup>[24,25]</sup>以及肝右叶直径与血清白蛋白比值在食管静脉曲张发生中预测意义的报道<sup>[10,26]</sup>。各研究中食管静脉曲张的预测因子出现差异的原因一方面在于入选患者病例数不同, 另一方面也与肝硬化病因及地域不同有关, 但主要的预测指标均直接

或间接与门脉高压相关,如脾功能亢进相关的血小板、白细胞降低,以及门-体侧支循环相关的门静脉直径、脾静脉直径和脾厚度等。

总之,对于丙型肝炎肝硬化患者,低血小板、低白蛋白、凝血酶原时间长以及脾长较长可预测食管静脉曲张的存在。随访研究也证实这几项指标的阳性预测值及阴性预测值相对较高,后期需更大的临床样本及多中心研究予以验证,获得相应的Cut-off值。

## 参考文献

- [1] Moosavy SH, Davoodian P, Nazarneshad MA, et al. Epidemiology, transmission, diagnosis, and outcome of Hepatitis C virus infection[J]. Electron Physician,2017,9(10):5646-5656.
- [2] Gower E, Estes C, Blach S, et al. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection[J]. J Hepatol,2014,61(1 Suppl):S45-S57.
- [3] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎防治指南(2015年版)[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2015,7(3):19-35.
- [4] 刘胜利. 丙肝病毒核心抗原的检测在诊断丙肝中的意义[J]. 继续医学教育,2014,28(04):44-46.
- [5] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会,肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华肝脏病杂志,2000,8(6):324-329.
- [6] 丁大洪. 食管胃底静脉曲张内镜下诊断和治疗规范试行方案[J]. 中华消化内镜杂志,2000,17(4):2-3,61.
- [7] 程询,杨长青. 检测门脉高压程度评估肝硬化严重程度研究进展[J]. 实用肝脏病杂志,2017,20(1):10-12.
- [8] Wai CT, Greenson 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.
- [9] Giannini EG, Botta F, Borro P, et al. Application of the platelet count/spleen diameter ratio to rule out the presence of oesophageal varices in patients with cirrhosis: a validation study based on follow-up[J]. Dig Liver Dis,2005,37(10):779-785.
- [10] Esmat S, Omarn D, Rashid L. Can we consider the right hepatic lobe size/albumin ratio a noninvasive predictor of oesophageal varices in hepatitis C virus-related liver cirrhotic Egyptian patients?[J]. Eur J Intern Med,2012,23(3):267-272.
- [11] Castera L, Pinzani M, Bosch J. Non invasive evaluation of portal hypertension using transient elastography[J]. J Hepatol,2012,56(3):696-703.
- [12] Thomopoulos KC, Labropoulou-Karatza C, Mimidis KP, et al. Non-invasive predictors of the presence of large oesophageal varices in patients with cirrhosis[J]. Dig Liver Dis,2003,35(7):473-478.
- [13] Sebastiani G, Tempesta D, Fattovich G, et al. Prediction of oesophageal varices in hepatic cirrhosis by simple serum non-invasive markers: Results of a multicenter, large-scale study[J]. J Hepatol,2010,53(4):630-638.
- [14] Cammà C, Petta S, Di MV, et al. Insulin resistance is a risk factor for esophageal varices in hepatitis C virus cirrhosis[J]. Hepatology,2009,49(1):195-203.
- [15] Giannini E, Rizzo D, Botta F, et al. Validity and clinical utility of the aspartate aminotransferase-alanine aminotransferase ratio in assessing disease severity and prognosis in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease[J]. Arch Intern Med,2003,163(2):218-224.
- [16] El-Sherbiny W, Elegezy M, Wagih SS. New cutoff point for platelet count/spleen diameter ratio to predict esophageal varices in patients with hepatitis C virus-related hepatic cirrhosis[J]. Euroasian J Hepatogastroenterology,2015,5(2):136-137.
- [17] González-Ojeda A, Cervantes-Guevara G, Chávez-Sánchez M, et al. Platelet count/spleen diameter ratio to predict esophageal varices in Mexican patients with hepatic cirrhosis[J]. World J Gastroenterol, 2014,20(8):2079-2084.
- [18] Sezer OB, Celik D, Tutar N, et al. Can platelet count/spleen diameter ratio be used for cirrhotic children to predict esophageal varices?[J]. World J Hepatol,2016,8(33):1466-1470.
- [19] Ding NS, Nguyen T, Iser DM, et al. Liver stiffness plus platelet count can be used to exclude high-risk oesophageal varices[J]. Liver Int,2016,36(2):240-245.
- [20] Mattos AZ, Daros LF, Mattos AA. Platelet count squared/spleen diameter-aspartate aminotransferase ratio non-invasive method to predict esophageal varices[J]. Arq Gastroenterol,2017,54(3):222-224.
- [21] Albreedy AM. Platelet count to spleen diameter ratio and to spleen area ratio as predictors for esophageal varices in chronic hepatitis C patients with liver cirrhosis[J]. J Egypt Soc Parasitol,2015,45(3):485-492.
- [22] Chen R, Deng H, Ding X, et al. Platelet count to spleen diameter ratio for the diagnosis of gastroesophageal varices in liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis[J]. Gastroenterol Res Pract, 2017,2017:7407506.
- [23] Sheptulina A, Shirokova E, Nekrasova T, et al. Platelet count to spleen diameter ratio non-invasively identifies severe fibrosis and cirrhosis in patients with autoimmune hepatitis[J]. J Gastroenterol Hepatol,2016,31(12):1956-1962.
- [24] Castro Filho EC, Perazzo H, Guimaraes RAP, et al. Reliability and safety of transnasal compared to conventional endoscopy for detecting oesophageal varices in cirrhotic patients[J]. Liver Int,2018,38(8):1418-1426.
- [25] Balakrishnan CH, Rajeev H. Correlation of serum prolactin level to Child Pugh scoring system in cirrhosis of liver[J]. J Clin Diagn Res,2017,11(7):OC30-OC33.
- [26] Mandhwani R, Hanif FM, Ul HMM, et al. Noninvasive Clinical Predictors of Portal Hypertensive Gastropathy in Patients with Liver Cirrhosis[J]. J Transl Int Med,2017,5(3):169-173.

收稿日期: 2018-05-20

高丽丽,张亦瑾,高学松,等. 无创性指标预测丙型肝炎肝硬化患者食管静脉曲张[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2018,10(3):73-76.