

文章编号:1005-6947(2005)12-0905-04

· 实验研究 ·

血红蛋白浓度对门静脉高压症高血流动力学状态的影响

花荣, 曹晖, 吴志勇

(上海第二医科大学附属仁济医院 普通外科, 上海 200127)

摘要:目的 探讨血红蛋白浓度对肝硬化门静脉高压症(PHT)患者高血流动力学状态的影响。方法 收集近1年半内接受断流或联合手术治疗的55例PHT患者的资料。按血红蛋白是否低于110g/L分为贫血和非贫血组,检测相关的临床和血流动力学指标,为排除不同肝功能对研究的影响,按Child分级对数据分层后研究血红蛋白对血流动力学的影响。结果 贫血组和非贫血组相比,心排量[(7.4±1.7)L/min vs (6.3±1.9)L/min, $P=0.028$]和自由门静脉压[(29.1±3.1)mmHg vs (26.8±3.3)mmHg, $P=0.012$](1mmHg=0.133kPa)明显升高,平均动脉压[(84±10.7)mmHg vs (97.1±12)mmHg, $P<0.01$]和全身血管阻力[(866±215)dyn/(s·cm⁵) vs (1207±317)dyn/(s·cm⁵), $P<0.01$]显著下降。按Child A和Child B-C分层后对数据的分析得出相似的结果。多元回归分析表明,血红蛋白浓度和白(清)蛋白浓度是影响PHT患者全身血管阻力的独立相关因素。结论 贫血会进一步恶化PHT患者的高血流动力学状态。血红蛋白浓度是评估PHT患者血流动力学状态的重要参数之一。

关键词: 血红蛋白测定; 血流速度; 高血压, 门静脉

中图分类号: R543.6; R657.34

文献标识码: A

The effects of hemoglobin concentration on cirrhosis and portal hypertension associated with hyperdynamic circulation

HUA Rong, CAO Hui, WU Zhi-yong

(Department of General Surgery, Renji Hospital, the Second Shanghai Medical University, Shanghai 200127, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effects of hemoglobin concentration on portal hypertension associated with hyperdynamic state. **Methods** According to blood hemoglobin level below or above 110g/L, 55 nontreated portal hypertension patients were divided into anemic and nonanemic groups, and the relevant hemodynamic and clinical data were examined and analyzed retrospectively. In order to avoid the effects of differences in hepatic function, data were analyzed separately according to the Child class. **Results** Compared to the nonanemic group, the anemic group had markedly increased cardiac output [(7.4±1.7L)/min vs (6.3±1.9L)/min, $P=0.028$] and increased free portal pressure [(29.1±3.1)mmHg vs (26.8±3.3)mmHg, $P=0.012$], and a markedly decreased mean arterial pressure [(84±10.7)mmHg vs (97.1±12)mmHg, $P<0.01$] and systemic vascular resistance [(866±215)dyn/(s·cm⁵) vs (1207±317)dyn/(s·cm⁵), $P<0.01$]. Similar results were obtained when Child A and Child B-C patients were analyzed separately. Multivariate logistic regression disclosed that hemoglobin concentration, as well as albumin concentration, was an independent factor influencing the systemic vascular resistance in PHT patients. **Conclusions** Anemia further aggravates the hyperdynamic circulation of portal hypertension. Hemoglobin concentration is an important parameter to evaluate the hemodynamic status of PHT patients.

收稿日期:2005-04-18; 修订日期:2005-10-13。

作者简介:花荣(1971-),男,上海人,上海第二医科大学附属仁济医院主治医师,主要从事门静脉高压症血流动力学的基础和临床方面的研究。

通讯作者:花荣 电话 021-58752345-3712; E-mail:lordhuarong@sohu.com。

Key words: Hemoglobinometry; Blood Flow Velocity; Hypertension, Portal

CLC number: R543.6; R657.34

Document code: A

肝硬化门静脉高压症(PHT)患者常伴有以心排量增加和外周循环阻力下降为主要特征的全身血流动力学改变,晚期PHT患者因内脏血管扩张导致门静脉系统血流进一步增加,从而维持和加重门静脉高压状态^[1]。由于脾功能亢进,水钠储留和急、慢性胃肠道出血等原因,PHT患者还经常伴发不同程度的慢性贫血。研究表明,内源性一氧化氮(NO)是引起PHT高血流动力学变化的重要原因^[2],也是贫血时全身血管扩张的主要调控因子^[3]。本文探讨贫血对PHT患者血流动力学状态的影响。

1 材料和方法

1.1 一般资料

收集2002年6月~2003年12月在我院普外科接受手术治疗(断流术或断流加脾肾静脉分流联合手术)PHT患者的临床资料,排除近期(4周内)有消化道出血史,长期服用 β 受体阻滞剂,合并肝癌、慢性肾功能不全和既往接受过分流和/或断流手术者,最终55例入选。

参照我院全血分析试验中血红蛋白正常值下限(115g/L),结合检索文献结果^[4],按血红蛋白是否低于110g/L将患者分成贫血组34例和血红蛋白正常组(正常组)21例。贫血组:男22例,女12例;年龄14~65岁,中位年龄47岁;乙肝后肝硬化30例,血吸虫性肝硬化2例,酒精性肝硬化1例,特发性肝硬化1例;30例至少有1次消化道出血史;6例有腹水;Child A级23例,B级8例,C级3例。正常组:男14例,女7例;年龄17~67岁,中位年龄50岁;乙肝后肝硬化19例,血吸虫性肝硬化2例;17例至少有1次消化道出血史;2例有腹水;Child A级15例,B级5例,C级1例。所有患者均经胃镜或上消化道钡餐检查证实有中、重度食管胃底静脉曲张。

1.2 血流动力学测定方法

所有患者术前禁食12h。在局麻下经右侧颈内静脉穿刺置入连续心排量热稀释导管(Swan-Ganz CCOmbo 744H7.5F,美国爱德华生命科学有限公司生产),导管留置于肺动脉并与血流动力学监测仪

(Vigilance CCO/SvO₂,美国爱德华生命科学有限公司生产)连接,连续测量和计算心排量(CO)、心率(HR)、平均动脉压(MAP)、平均肺动脉压(MPAP)、肺动脉楔压(PAWP)、中心静脉压(CVP)和外周血管阻力(SVR)等数据,其中 $SVR = (MAP - RAP) \times 80 / CO$ (RAP为右心房压)。手术开腹后将一长20cm,直径0.2cm的硬质硅胶管经结肠中静脉右支置入门静脉并固定,连接换能器后由多功能监测仪(Hewlett-Packard M1205A,美国惠普公司生产)直接读取自由门静脉压(FPP)。

1.3 统计学处理

数据用SPSS 11.0统计软件包分析。结果以均数 \pm 标准差表示。定性数据和定量数据分别用Fisher检验和非配对Student t检验进行比较。各种实验室和临床检查结果对SVR的影响以单元和多元Logistic回归分析评估。差异显著性水平定为 $P < 0.05$ 。

2 结果

两组年龄、性别无显著差异。贫血组血红蛋白浓度显著低于正常组($P < 0.01$) Child-Pugh计分高于正常组($P < 0.05$)而血清白(清)蛋白浓度低于正常组($P < 0.05$),差异均有显著性(表1)。贫血组全身和内脏的高血流动力学状态更明显,表现为CO显著增高($P < 0.05$),MAP明显降低($P < 0.01$),以及SVR的显著下降($P < 0.01$),贫血组FPP显著地高于正常组($P < 0.05$)。两组间HR,MPAP,PAWP和CVP差异无显著性(表2)。

表1 两组部分实验室检查结果

部分血检项目	正常组($n=21$)	贫血组($n=34$)	P
血红蛋白(g/L)	128.4 \pm 7.4	94.9 \pm 8.8	<0.01
Child-Pugh计分	6.1 \pm 1.1	6.9 \pm 1.3	<0.05
总胆红素(μ mol/L)	19.8 \pm 5.0	22.1 \pm 8.7	>0.05
白蛋白(g/L)	34.5 \pm 4.1	31.9 \pm 4.4	<0.05
AST(U/L)	36.5 \pm 18.9	43.1 \pm 18.6	>0.05
ALT(U/L)	37.8 \pm 20.8	40.7 \pm 18.8	>0.05
凝血酶原时间延长(s)	1.9 \pm 2.4	2.1 \pm 1.3	>0.05

注:AST为天门冬氨酸氨基转移酶,ALT为丙氨酸氨基转移酶

表2 两组血流动力学参数比较

血流动力学指标	正常组($n=21$)	贫血组($n=34$)	P
HR(搏/min)	83 ± 10	77 ± 17	>0.05
CO(L/min)	6.3 ± 1.9	7.4 ± 1.7	<0.05
MAP(mmHg) ¹⁾	97.1 ± 12.0	84.0 ± 10.7	<0.01
MPAP(mmHg)	12.9 ± 4.7	12.0 ± 3.9	>0.05
PAWP(mmHg)	7.0 ± 3.4	7.1 ± 3.7	>0.05
SVR[dyn/(s · cm ⁵)]	1207 ± 317	866 ± 215	<0.01
CVP(cmH ₂ O) ²⁾	5.2 ± 3.9	5.6 ± 4.0	>0.05
FPP(mmHg)	26.8 ± 3.3	29.1 ± 3.1	<0.05

注:1) 1mmHg=0.133kPa; 2) 1cmH₂O=0.098kPa

除血红蛋白外,反映肝功能状况的 Child-Pugh 计分、血清白蛋白浓度和反映门静脉压力的 FPP 两组间差异也存在显著性。无论 Child A 级或 Child

B-C 级患者,贫血组和正常组相比,均表现出更为显著的全身高血流动力学状态。但在 Child A 级中,除血红蛋白外,血清白蛋白和总胆红素也存在显著差异,而在 Child B-C 级中,血红蛋白是两组间除血流动力学指标外惟一有显著性差异的参数。经分层后比较,FPP 在 Child A 和 Child B-C 各层的组间差异无显著性($P < 0.05$)。贫血组内,Child A 级和 Child B-C 级的 MAP, CO, SVR, CVP 和 FPP 差异有显著性(均 $P < 0.05$),而血红蛋白浓度差异无显著性($P > 0.05$)(表3)。

经单变量相关分析筛选出的与 SVR 有统计学相关的因素;经多元回归分析,其中仅血清白蛋白浓度(标准偏回归系数 = 0.21; $P = 0.04$)和血红蛋白浓度(标准偏回归系数 = 0.31; $P = 0.01$)为独立相关因素。SVR 与血红蛋白等独立相关因素的相关性见表4。

表3 两组按 Child 分级后肝功能和血流动力学参数比较

肝功能及血流动力学指标	Child A		ChildB-C	
	正常组($n=15$)	贫血组($n=23$)	正常组($n=6$)	贫血组($n=11$)
Child-Pugh 计分	5.1 ± 1.1	5.9 ± 0.9 ¹⁾	8.6 ± 1.1	9.0 ± 1.5
血红蛋白(g/L)	130.6 ± 6.8	96.1 ± 8.9 ²⁾	122.9 ± 7.7	92.4 ± 8.6 ²⁾
总胆红素(μmol/L)	17.5 ± 4.6	22.9 ± 7.7 ¹⁾	20.4 ± 8.5	25.5 ± 4.7
白(清)蛋白(g/L)	35.8 ± 3.7	32.4 ± 4.2 ¹⁾	31.3 ± 3.8	30.9 ± 4.0
凝血酶原时间延长(s)	1.6 ± 1.5	1.8 ± 1.1	2.7 ± 2.3	2.7 ± 1.3
AST(U/L)	31.7 ± 18	39.9 ± 17.4	48.5 ± 17.5	49.8 ± 18.3
平均动脉压(mmHg)	99.9 ± 9.4	85.2 ± 9.2 ²⁾	90.1 ± 12	81.5 ± 9.9 ^{1),3)}
心排量(L/min)	6.1 ± 1.2	6.8 ± 1.6 ¹⁾	6.6 ± 2.5	8.7 ± 1.9 ^{1),3)}
外周血管阻力[dyn/(s · cm ⁵)]	1277 ± 322	911 ± 203 ²⁾	1032 ± 285	772 ± 198 ^{2),3)}
中心静脉压(cmH ₂ O)	4.9 ± 3.8	5.1 ± 3.2	6.1 ± 3.7	6.6 ± 4.1 ³⁾
自由门静脉压(mmHg)	25.9 ± 2.8	27.8 ± 2.7	29.1 ± 3.5	31.8 ± 3.3 ³⁾

注:与正常组比较,1) $P < 0.05$; 2) $P < 0.01$; 3) 与 Child A 贫血组级比较, $P < 0.05$

表4 与 SVR 统计学相关的指标

指标	r	P
Child-Pugh 计分	0.33	<0.01
FPP	0.20	0.01
血红蛋白浓度	0.44	<0.01
血清白蛋白浓度	0.35	<0.01
胆红素	0.24	0.02

注: r 为相关系数

引起足够的重视。本研究表明,贫血组和正常组相比,CO 显著增加,MAP 和 SVR 非常显著下降,表现出更为明显的高血流动力学状态。为排除肝功能差异对血流动力学的影响,两组按 Child A 和 Child B-C 级分层后再进行分析,结果同层中的贫血组较之正常组仍然表现出更明显的高血流动力学状态。其中 Child A 级除血红蛋白外,Child-Pugh 计分、血清白蛋白和胆红素在统计学上也存在差异。而在 Child B-C 级患者中只有血红蛋白浓度有显著性差异。多元回归检验的结果表明,血红蛋白浓度和 SVR 显著正相关,是影响 SVR 的独立因素。另一独立相关因素为血清白蛋白浓度,对

3 讨论

PHT 患者常因各种原因引起不同程度的慢性贫血,但贫血对 PHT 血流动力学的不利影响尚未

SVR 也有显著影响。

非肝硬化的慢性贫血患者也表现出以 CO 增加和 SVR 下降为主要特征的血流动力学变化,其 SVR 下降的机制目前仍未彻底阐明,贫血时血液黏滞度下降可能会起一定作用。还有研究发现,血红蛋白是内皮源性舒血管因子的强烈抑制剂,慢性贫血时,循环中血红蛋白浓度下降,而内皮源性舒血管因子如 NO 的活性增强,对 SVR 下降起调控作用^[4,5]。在 PHT 患者体内,由于内毒素血症刺激,NO 合成也会增加,是引起 PHT 高血流动力学变化的重要血管活性因子之一^[2,6]。PHT 合并慢性贫血时,可能通过 NO 这一共同的液递物质,使已经存在的高血流动力学状态进一步恶化。

PHT 病理生理学特点是门静脉阻力增高,同时伴有门静脉系统和全身的高血流量。目前已明确肝内和/或门静脉系统的阻力增加是形成门静脉高压的始动因素,而门静脉系统的高血流量是继发因素,对 PHT 的维持和发展起重要作用。据此推测,肝功能尚处代偿期的肝硬化患者,血清白蛋白和胆红素浓度等指标的波动能反映正常肝细胞数量和肝功能状态,也反映肝细胞对血管活性物质的灭活能力和肝纤维化的程度,共同影响疾病初期的全身高血流动力学状态,贫血只是多种影响因素之一。因此 Child A 级的正常组和贫血组除血红蛋白外,Child-Pugh 计分、血清白蛋白和胆红素浓度在统计学上也存在差异,共同影响高血流动力学状态。而对于肝功能失代偿的 PHT 患者,肝硬化改变多已不可逆,由机械性梗阻和肝细胞减少导致的高血流动力学状态已相对稳定,此时血红蛋白浓度变化引起的液递物质水平和活性的改变,可能是影响血流动力学波动程度的主要因素,所以 Child B-C 级两组间仅血红蛋白浓度出现统计学差异。

贫血组内 Child B-C 级患者和 Child A 级患者相比,高血流动力学状态更显著而血红蛋白浓度却无统计学差异,而且虽然贫血组 FPP 较正常组明显增高 ($P < 0.05$),但经分层后比较无统计学差异。这些结果均表明肝功能状态是导致 PHT 高血流动力学变化和 FPP 升高的主要原因,贫血只在一定程度上恶化 PHT 的高血流动力学状态。许多研究已证实,肝功能失代偿时血液中的血管活性物质增加更明显。这是由于肝脏灭活功能下降和血管活性物质经门体侧枝分流进入体循环的结果。但动物实验研究发现,等血容量贫血的 PHT 大鼠

胃血流量显著大于对照组,而在给予促红细胞生成素(EPO)提高血红蛋白浓度后,可明显缓解大鼠内脏高血流动力学状态^[7,8]。对人体的研究也表明,贫血会增加 PHT 患者胃黏膜的血流灌注量,进一步加重胃肠道的高血流状态^[9]。因此慢性贫血所致的内脏血流的进一步增加,可能会促进 PHT 患者(特别是肝功能临界状态和失代偿者)胃肠道出血、门静脉高压性胃病和难治性腹水等合并症的发生。

概言之,血红蛋白浓度是影响 SVR 的独立相关因素,是评估 PHT 时全身血流动力学状态的重要参数之一。血红蛋白浓度降低会使 PHT 时已经存在的全身高血流动力学状态进一步恶化,对肝功能处于失代偿和临界状态的患者影响更大。贫血还可能促进胃肠道出血、门静脉高压性胃病和难治性腹水等合并症的发生。因此在治疗 PHT 时,应重视对合并存在的贫血进行恰当处理,可能会取得更好的效果。

参考文献:

- [1] 施宝民,王秀艳,游晓功,等. 彩色多普勒超声检测门静脉血流动力学改变在门静脉高压症分期中的意义[J]. 中国普通外科杂志,2002,11(1):48-51.
- [2] 吴志勇,周健,陈治平,等. 一氧化氮在门静脉高压症高动力循环中作用的实验研究[J]. 中华外科杂志,1998,36(3):182-186.
- [3] Choi JW, Pai SH, Kim SK, *et al.* Iron deficiency anemia increases nitric oxide production in healthy adolescents [J]. *Ann Hematol*, 2002, 81(1):1-6.
- [4] Cirera I, Elizalde JI, Pique JM, *et al.* Anemia worsen hyperdynamic circulation of patients with cirrhosis and portal hypertension [J]. *Dig Dis Sci*, 1997, 42(8):1697-1702.
- [5] Pawloski JR. Hemoglobin and nitric oxide [J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(4):402-405.
- [6] 花荣,曹晖,吴志勇. 门肺高压症的诊治进展[J]. 外科理论与实践,2004,9(2):162-164.
- [7] Mendez A, Casadevall M, Wachter CH, *et al.* Gastric mucosal blood flow regulation in response to different stimuli [J]. *Dig Dis Sci*, 1997, 42(9):1873-1879.
- [8] Casadevall M, Pique JM, Cirera I, *et al.* Increased blood hemoglobin attenuates aplanchnic vasodilation in portal hypertensive rats by nitric oxide inactivation [J]. *Gastroenterology*, 1996, 110(4):1156-1165.
- [9] Elizalde JI, Moitinho E, Garcia-pagan JC, *et al.* Effects of increasing blood hemoglobin levels on systemic hemodynamics of acutely anemic cirrhotic patients [J]. *J Hepatol*, 1998, 29(5):789-795.