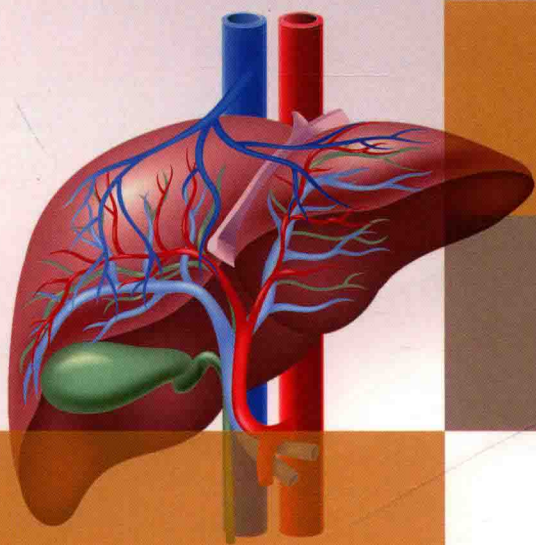




肝静脉压力梯度测定与 临床应用

主编 聂晚频



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE



网络
增值服务
ONLINE SERVICES

肝静脉压力梯度测定与 临床应用

主编 聂晚频

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

肝静脉压力梯度测定与临床应用/聂晚频主编. —北京:人民卫生出版社, 2017

ISBN 978-7-117-24443-5

I. ①肝… II. ①聂… III. ①肝硬变-门脉高血压-诊疗
IV. ①R657.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2017) 第 094012 号

人卫智网	www.ipmph.com	医学教育、学术、考试、健康, 购书智慧智能综合服务平台
人卫官网	www.pmph.com	人卫官方资讯发布平台

版权所有, 侵权必究!

肝静脉压力梯度测定与临床应用

主 编: 聂晚频

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 三河市尚艺印装有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787 × 1092 1/16 印张: 8 插页: 2

字 数: 195 千字

版 次: 2017 年 8 月第 1 版 2017 年 8 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-24443-5/R · 24444

定 价: 38.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

编者名单

主 编：聂晚频

副 主 编：黄飞舟 朱晒红

主 审：刘浔阳

编 者：（以姓氏笔画为序）

王 征	王佳乐	刘 波	刘 晟	孙吉春
李天明	汪长发	张 瑞	晏春丽	徐宏博
高 峰	郭 平	黄 为		

学术秘书：张 瑞

前言

门静脉高压症是当门静脉系统血流受阻时，引起门静脉及其分支内压力升高，导致脾亢、食管胃底静脉曲张和腹水等一系列临床症状的统称。如果说引起门静脉压力升高的病因是“万恶之源”，那么在无法根本解决肝硬化等病因的无奈现实面前，如何尽可能有效地降低门静脉压力就是临床医生首要思考的问题。“工欲善其事，必先利其器”，没有精确地测量门静脉压力的方法，就不能可靠地评价临床治疗降低门静脉压力的效果。国内外的肝病学家们凭借锲而不舍的努力，终于发现了肝静脉压力梯度这种评估门静脉压力的方法，并通过大量的临床研究验证了该方法的优越性和准确性。中南大学湘雅三医院是国内为数不多开展此项检查的医院之一。近十年来，在利用肝静脉压力梯度给予门静脉高压症患者诊治的过程中，我们不仅积累了丰富的测压经验，也实现了治疗理念、内外科技术和临床效果等方面的显著提升。有鉴于此，我们特编辑此书，以乡共赏。

肝静脉压力梯度是肝静脉楔压与肝静脉游离压之间的差值，是一种间接测量门静脉压力的微创方法。在2015年的Baveno VI会议上，肝静脉压力梯度再次被确定为诊断临床显著性门静脉高压症的“金标准”。在Baveno VI共识中，“肝静脉压力梯度”一词共出现了20余处，几乎涵盖了门静脉高压的方方面面。本书也自肝静脉压力梯度的测量方法谈起，从肝组织活检、肝纤维化、食管胃底静脉曲张破裂出血、药物治疗、手术效果、超声新技术等不同视角，结合笔者科室的经验全面审视该技术在肝病领域中的优劣之处。

时光之水，滔滔不绝；智慧之泉，源源不断。如今，门静脉高压的危险分层评估及个体化治疗越来越受到重视，肝静脉压力梯度也可能逐渐被更好的指标取代。但在当下，我们相信它依然是值得肝病医师们努力掌握的知识，并鼓励将其付诸临床实践。

由于本书编撰时间较短，兼之编者水平有限，术中难免存有谬误，衷心希望各位读者能与我们积极探讨交流，共同促进此项技术在国内的推广应用，为我国肝病患者带来更佳的诊疗方法。

聂晚频 刘浔阳

2016年9月

目 录

第一章 肝静脉压力梯度测定	1
第一节 门静脉测压的历史和发展	3
第二节 门静脉压力测量方法	4
第三节 HVPG 测量的病理学基础	10
第四节 肝静脉压力梯度的测量方法	11
第五节 肝静脉压力梯度的临床运用	23
第二章 经颈静脉肝组织活检术	26
第一节 肝组织活检的历史	27
第二节 经颈静脉肝组织活检术的原理	27
第三节 适应证与禁忌证	31
第四节 术中注意事项	32
第五节 并发症	32
第六节 围术期的护理	32
第七节 总结	32
第三章 HVPG 对肝纤维化的预测	34
第一节 肝纤维化的发生发展	34
第二节 肝纤维化的诊断方法及应用价值	36
第三节 HVPG 预测肝纤维化的严重程度及其相关并发症的临床应用与 发展前景	42
第四章 HVPG 对门静脉高压症食管胃底静脉曲张破裂出血结局的预测	46
第一节 食管静脉曲张破裂出血的风险	46
第二节 食管静脉曲张破裂出血时 HVPG 的测定	47
第三节 HVPG 对食管胃底静脉曲张破裂出血结局的预测	48
第五章 HVPG 对肝硬化门脉高压复发出血的预测	55
第一节 肝硬化门脉高压出血的自然病程	55
第二节 肝硬化门脉高压复发性出血的现有预测手段	55
第六章 肝静脉压力梯度指导下降低门静脉压力药物概述	61
第一节 门静脉高压症血流动力学	61

第二节 缩血管药物	67
第三节 血管扩张剂	72
第四节 硝基化合物	74
第五节 肾素-血管紧张素-醛固酮系统	75
第六节 总结及展望	80
第七章 肝静脉压力梯度对肝硬化肝细胞癌手术切除术疗效的预测	81
第八章 HVPG 对肝硬化门脉高压患者预后的评估	86
第一节 HVPG 与肝硬化腹水	86
第二节 HVPG 与肝肾综合征	91
第三节 HVPG 与自发性细菌性腹膜炎	91
第四节 HVPG 与肝性脑病	92
第五节 HVPG 对肝硬化患者预后的预测	93
第九章 超声测量肝脏渡越时间对于无创评估弥漫性肝病严重程度的价值	95
第一节 超声造影定量分析肝脏血流动力学改变	95
第二节 超声测量渡越时间	96
第三节 肝脏渡越时间的国内外研究	97
第四节 肝脏渡越时间与 HVPG 相关性研究	98
第十章 无创超声瞬时弹性成像对于评估门静脉高压症的价值	100
第一节 瞬时弹性成像诊断门脉高压的价值	101
第二节 瞬时弹性成像无创性评估肝病 HVPG	102
第十一章 儿童急慢性肝病肝静脉压力梯度检测	104
第一节 儿童检测肝静脉压力梯度方法学上的特点	104
第二节 儿童肝病行肝静脉压力梯度检测举例	105
第三节 儿科肝静脉压力梯度检测的问题与展望	108
第十二章 肝静脉测压术的护理	110
第一节 术前护理	110
第二节 术后护理	110
参考文献	115

第一章 肝静脉压力梯度测定

什么是门静脉高压症？正常人的门静脉压力为 $13 \sim 24 \text{cmH}_2\text{O}$ ，平均为 $18 \text{cmH}_2\text{O}$ ；经门静脉流入肝的血液平均为 1125ml/min 。当门静脉系统血流受阻、发生淤滞时，引起门静脉及其分支内压力升高，并在临床上出现脾大或伴脾亢、食管胃底静脉曲张破裂大出血和腹水等表现，即为门静脉高压症（portal hypertension, PH）。就像高血压患者为了了解自身血压数值而反复进行测量一样，确诊门静脉高压症就是要明确被检测者门静脉压力的数值。最准确的方法是将导管直接置入门静脉测量其压力，但直接测量门静脉压力创伤大、操作步骤繁琐、并发症多且危险，难以在临床上广泛应用。我国因肝硬化引起门静脉高压症的患者数目众多，迫切需要一种可靠的、广泛接受的方法来进行诊断。目前公认的测量门静脉压力的方法是测量肝静脉压力梯度（hepatic venous pressure gradient, HVPG），这是一种间接测量门静脉压力的微创方法，正常值低于 5mmHg （图 1-1）。这个压力梯度是肝静脉楔压（wedged hepatic venous pressure, WHVP）跟肝静脉游离压（free hepatic venous pressure, FHVP）之间的差值。当气囊导管阻塞肝静脉，从导管气囊到肝窦形成了一个连续的压力水柱，WHVP 的压力等于肝窦压。在正常的肝脏中，肝窦阻力低可以消除因气囊导管楔入肝静脉产生的压力。在这种情况下从导管到门静脉分支并不直接联系，WHVP 反映肝窦压力，该压力稍稍低于门静脉压力。HVPG 代表门静脉与肝静脉循环之间的灌注压，门静脉与肝静脉循环在正常时是高血流量（ $700 \sim 1000 \text{ml/min}$ ）低阻力系统。门静脉阻力增高的原因繁多，如解剖结构的改变（肝脏假小叶形成、血管病变、胶原沉积于 Disse 间隙、肝窦状隙内皮正常弹性缺失、肝窦毛细血管化），以及脾脏血流动力学的改变（内脏血流量的增加）。

当肝脏内血管的阻力增加时，内脏的血液淤滞，从而使门静脉压力升高，只能通过逐渐开放的交通支流向阻力较低的中心循环系统（心脏）。在大多数情况下，内脏血液直接逆流到预先存在的侧支血管，如与胃和食管相连的胃冠状静脉和胃短静脉（正常情况下为向肝血流）。引起门静脉高压症的病因很多，在中国，导致门静脉高压症的病因主要是慢性病毒性肝炎后肝硬化，在病理状态下，这种侧支循环将一部分内脏的血液从肝脏分流出来，使交通支的血流量和血管的透壁压较正常时明显增高，而导致食管胃底静脉曲张，位于胃食管黏膜下层的血管可能因血管透壁压太高而破裂出血。其他部位侧支循环的进展则与食管及胃底的静脉不同，由于这些扩张的静脉通常位于肠道的浆膜层，发生破裂出血的概率偏低，因此很少出现临床并发症。但随着医学发展以及对门静脉高压症及其并发症认识的提高，以前病因未明的消化道大出血其实有一部分为异位静脉曲张破裂出血。在中

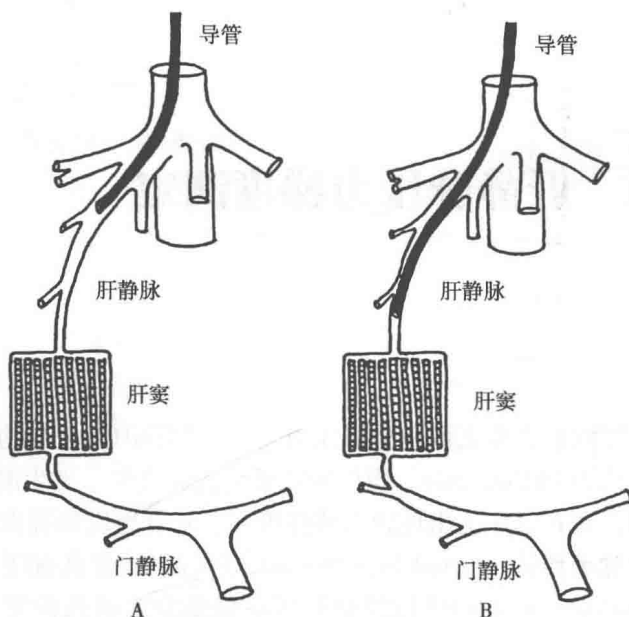


图 1-1 HVP 测压示意图

A 为肝静脉游离压；B 为肝静脉楔压

南大学湘雅三医院每年能够确诊的患者大约有 10 例，其中最常见的是十二指肠和小肠异位曲张静脉破裂出血，出血凶猛，诊断以及定位困难，治疗上比较棘手。常规的内镜治疗（套扎、硬化剂治疗）对其无效，病死率较高，有时还未能进行紧急处理，患者就发生大呕血死亡。门静脉系统侧支血管内的血液未经肝脏的处理，含有神经毒素的血液直接进入体循环而可能导致肝性脑病的发生。腹水是门脉高压的常见并发症，它可直接增加内脏血管床的压力，也影响 HVP 的测量准确性。

传统观点认为，对于已经出现临床并发症，如腹水、肝性脑病及曲张静脉出血的患者来说，门脉高压血流动力学的测量似乎不必要。因为测量肝静脉压力梯度（HVP）似乎仅仅是为了证实门静脉压力升高，但实际上测量 HVP 对判断慢性肝病的预后是非常有意义的。对没有明显临床症状的患者，测量 HVP 可提供预测食管静脉曲张急性出血、肝脏纤维化进展程度、药物疗效、肝脏恶性肿瘤的发生等有用的信息。同时 HVP 联合运用上消化道的内镜检查、超声多普勒、螺旋 CT 扫描及 MRI 等方法来检测门脉系统的侧支循环、亚临床（不明显）的腹水、脾脏增大，准确率高、创伤小，并对门脉高压的严重程度进行评估。

由于门静脉解剖位置位置深，不易从体表的其它周围静脉进入，直接测门静脉压力并不容易。门静脉收纳腹腔内大部分内脏血液，主干是由肠系膜上静脉和脾静脉汇合而成，其中约 20% 的血液来自脾。门静脉主干在肝门处分为左右两支，分别进入左右半肝，再逐渐分支，其小分支和肝动脉小分支的血流汇合于肝小叶内的肝窦（肝脏的毛细血管网），经肝小叶的中央静脉再汇入小叶下静脉、肝静脉，最后汇入下腔静脉。所以，门静脉系统的两端都是毛细血管网，一端是胃、肠、脾、胰的毛细血管网，另一端则是肝小叶内的肝窦。目前有多种介入造影技术可显示门静脉系统，能较好、有效地评估门静脉开放的状态。

态、门静脉血流的方向及速度,以及门静脉属支,但这些技术都为有创检查。而非侵袭性技术常常不能明确地显示门静脉系统的解剖范围,亦不能很好地评估门静脉高压的严重程度,例如,多普勒彩超可以大致测量门静脉主干、脾静脉、门静脉等血管宽度,大致评估门静脉的向肝血流或者逆肝血流,但限于门静脉的位置及彩超技术自身的缺陷,彩超准确评估门静脉压力很困难。HVPG 虽为有创检查,但较直接门静脉测压创伤明显减小,属于微创检查,患者依从性高,检查所需时间短,适合临床广泛开展。并且中南大学湘雅三医院对手术患者进行术中门静脉压力直接测定,正在不断改进测量方法,术中门静脉压力测得值与肝静脉压力梯度关系的吻合程度正在进行进一步研究中。同时笔者也进行经颈静脉肝组织活检(图 1-2,见文末彩图),逐渐有了笔者自己的体会和心得。

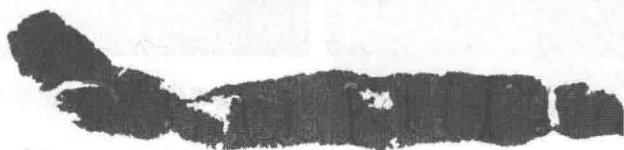


图 1-2 经颈静脉肝组织活检所取的肝组织

第一节 门静脉测压的历史和发展

110 年前, L Hallion 和 CA Francois-Frank 测量犬的门静脉压力,他们把一根导管插进犬的门静脉,体外连接水压计,开创了测量门静脉压力的先河。而后的 50 年,测量人体的门静脉压力都是直接将门静脉导管置入门静脉测量其压力,或者是测量脾髓的压力,这种测压方法创伤大。1951 年, JD Myers 和 WD Taylor 研究出一种新的测量门静脉压力的方法,跟传统方法不一样,它属于间接测量法,他们把一根小导管沿着肝静脉一直往前推进,直到该导管完全“楔入”肝静脉、不能继续往前推送为止。这样在导管和肝窦之间形成了连续的静态血压柱,此时“楔入”肝静脉压力与肝窦压力相等,而肝窦压力与门静脉压力相等(不包括窦前性门脉高压)。越来越多的实验证明,“楔入”肝静脉压力与门静脉压力有非常好的一致性。但是肝静脉压力受到多种因素的影响,例如心脏功能不全、血容量的多少、腹腔压力的改变等,其中影响最明显的当属腹腔压力的改变,为了控制各种各样影响腹腔内压力改变的因素,例如腹水,测量自由肝静脉压力(未“楔入”的肝静脉压力)可以作为内部的“零”参考标准。这样“楔入”肝静脉压力和自由肝静脉压力的差值就能反映门静脉压力升高的严重程度,叫肝静脉压力梯度。不能继续向前推送很难判断何时停止,与操作人员有很大关系,且没有统一标准,个体差异大,并且没有造影来证实完全阻塞血管腔以及有无侧支循环。于是,1979 年, Groszmann RJ 和 Glickman M 等对测量肝静脉压力梯度的导管进行改良,他们在导管的尖端安装一个小气囊,当导管进入肝静脉后使气囊充气,“楔入”肝静脉,改良后的导管可以“楔入”更粗的肝静脉,这样可以进行重复测量,并且测量的是更大范围闭塞肝窦压力的平均值,减少了肝窦个体性差异,使测量值多次测量更一致。2004 年, Groszmann RJ 和 Wongcharatrawee S 发表 *The hepatic venous pressure gradient: anything worth doing should be done right* 一文,很好地讲述了准确测量肝静脉压力梯度的方法(图 1-3,见文末彩图)。

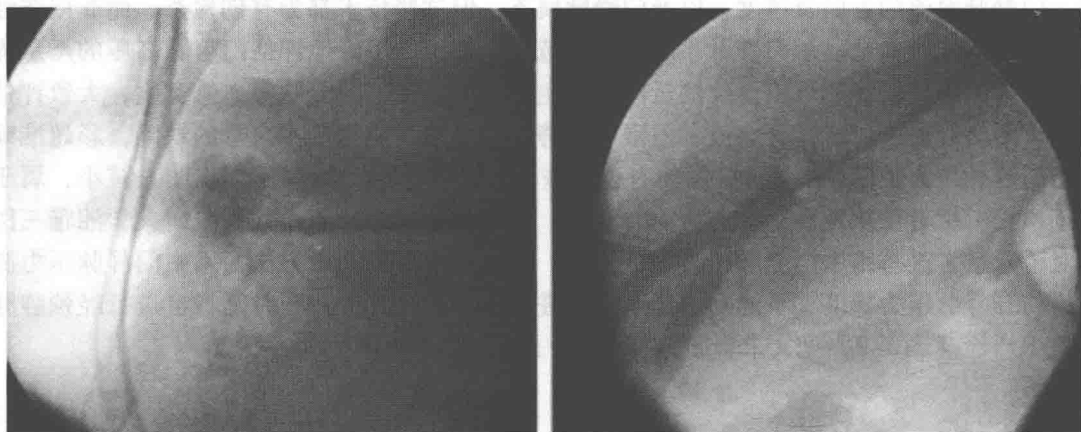


图 1-3 X 线下显示直导管（左图）和带气囊导管（右图）测量 WHVP

第二节 门静脉压力测量方法

一、脐门静脉造影术

在胚胎时期，脐静脉起源于门静脉的左侧分支，门静脉通过脐静脉与胎盘相连，出生后，脐静脉循环中断，脐（和脐旁的）静脉变扁、闭锁形成肝圆韧带。但门静脉压力升高后，这些已经闭锁的残留静脉管腔，可重新开放引起克鲍综合征（cruveilhier baumgarten syndrome）。脐静脉闭锁时在脐旁的皮下可以发现索状或带状的结构，并能通过外科切开而插入导管。脐静脉导管可以直接进入门静脉系统，能清晰显示门静脉主干、左右分支、脾静脉、肠系膜血管、侧支循环、是否存在血栓等，而且直接测量门静脉压力（图 1-4）。但是该技术需要有经验的外科医师配合，需行全身麻醉，对于肝功能欠佳的患者，麻醉及手术风险较大，并且大部分门静脉高压症患者脐静脉不开放或者开放不完全，所以该法只能适用于脐静脉开放程度明显的患者，再者脐静脉走行迂曲，插管失败率高，因此已基本被淘汰。

二、脾门静脉造影术

脾门静脉造影是经皮穿刺脾脏测量脾脏髓质的压力，为一种间接测量门静脉压力的技术。有文献报道，脾门静脉造影的测量结果与门静脉的真实值有良好的相关性，可同时使门静脉显影和测量门静脉压力。但是脾脏与门静脉主干距离较远（脾静脉的长度），两者之间存在压力差，加之假如合并患有胰腺疾病等其他并存病，或者腹水、脾脏与周围器官粘连严重，测量误差会更大，并且该技术极易引起脾脏出血，对于肝硬化肝功能欠佳的患者而言出血风险更大，现已不再用于人类，主要用于动物实验，例如用于评估药物治疗对门静脉压力的影响。

三、经皮肝门静脉穿刺置管造影术

Lunderquist 等是这种技术的先驱者。理论上这一方法得到的结果准确，是理想的测量

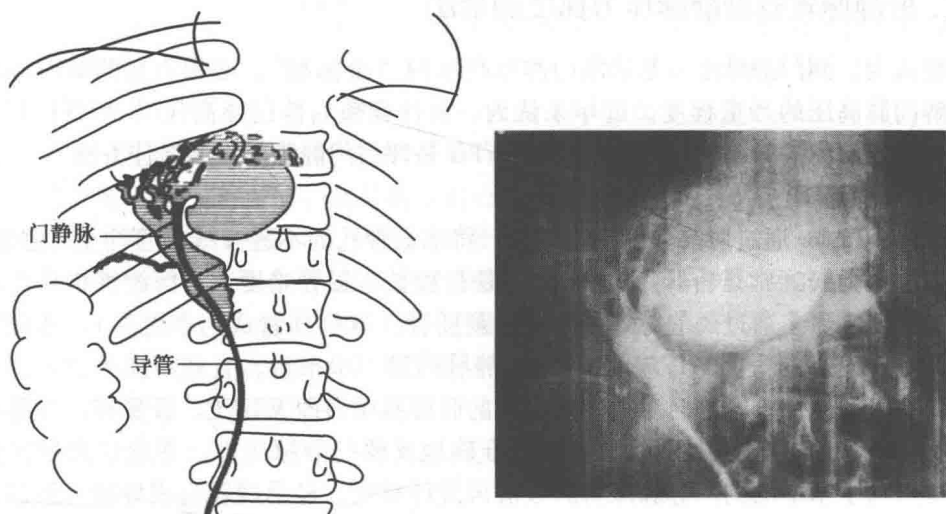


图 1-4 插管至门静脉并造影

方法。这种技术包括在彩超引导下将套管和导管直接经皮插入门静脉内，可以直接测量门静脉压力；另据报道，还可以用自体的血凝块或栓塞物质栓塞出血的胃底曲张静脉。但是对急性消化道大出血、大量腹水、肝功能不全的患者而言，经皮肝门静脉穿刺导管置入造影术危险性极高、重复性低，难以急诊用该方法栓塞出血的静脉，并且逐步完善的内镜下曲张静脉的硬化疗法和套扎技术非常安全、可急诊操作，重复性佳，因此经皮肝门静脉穿刺导管置入术几乎被抛弃。

Boyer 等将这种方法及器械进行改良，他把穿刺胆道的千叶针改造用于穿刺肝内门静脉，并测量门静脉压力。这种方法由于穿刺针小（直径约为 0.7mm）而相对安全，它不仅可以直接测量门静脉压力，而且可用于评估门静脉血流量、方向，穿刺门静脉的离肝血流的分支并测量其压力来评估肝门静脉压力梯度。这是其他方法（脐静脉造影/脾门静脉造影和经皮肝门静脉穿刺导管植入法）所不能完成的。Boyer 等报道将这个作为常规使用了 10 年以上，并对原发性胆源性肝硬化门脉高压的患者进行门静脉压力评估的前瞻性研究中，没有出现严重的并发症。但对于由肝脏慢性疾病导致门静脉高压症的患者，该测量方法误差相对较大，原因在于肝脏慢性疾病为非均一病变，而穿刺针较细，只能反映局部病变情况，不一定能反映整体病变程度。

四、肝组织测量门静脉压力

为了将针尖插入门静脉分支内，细针穿刺技术需要在超声的指引下进行。有学者直接用细针穿刺测量肝内压力也属于间接测量法，相对而言操作较容易，不需透视设备，直接在床旁就可实施。可是将肝内压力测量和细针穿刺门静脉分支压力测量所得到的数值进行对比，发现肝内压力测量和穿刺门静脉分支压力测量无明显相关性，提示肝内压力的测量是一种不可靠的门静脉压力指标，其可能原因跟肝脏慢性疾病为非均一性疾病有关，并且测得压力值与穿刺针的位置有很大的关系，也已经被淘汰。

五、肝静脉置管肝静脉压力梯度测量法

传统认为,测门静脉压力是诊断门静脉高压的“金标准”,必须直接测量门静脉压力才能了解门脉高压的严重程度。近年来认为,窦性和窦后性门脉高压其 WHVP 等于肝窦压力,从而反映门静脉压力;现在发现, HVPG 是评估门静脉压力的最佳方法。

(一) 测量原理

Myers 和 Taylor 通过肘前静脉穿刺插管,将末端带孔的不透 X 线导管伸至肝静脉系统,测量肝静脉压力(通常是右肝静脉),缺点是行程长、置管难度大、医源性损伤严重、成功率低。近年来更多通过颈静脉或股静脉穿刺插管(这样插管成功率更高),透视下将导管置于肝静脉内,先测量 FHVP。导管向肝静脉内进一步推进,直到不能再进入,这时导管完全阻塞肝静脉血流,这时测量的是闭塞的肝静脉压力即 WHVP。肝窦和门静脉均无瓣膜,因此他们认为,肝静脉 WHVP 可以较准确地反映门静脉压力,并通过大量实验得到肝静脉楔压与手术中测的门静脉压力的数值再进行对比,显示两者有很好的一致性。1970 年 Viallet 等在一组无明显肝性脑病的肝硬化患者(主要是酒精性肝硬化)的大样本实验中,首次显示经脐门静脉插管术测量门静脉压力和同时经肝静脉插管测量 WHVP,两者数值非常接近。后来,大量研究也证实,对于慢性肝病患者尤其是酒精性肝硬化和 B 型以及 C 型肝炎后肝硬化患者,WHVP 与门静脉压力测得值很接近(细针穿刺法测定),提示 WHVP 能准确评估门静脉压力。学者们通过大量实验得到肝静脉楔压与手术中测的门静脉压力的数值再进行对比,显示两者有很好的一致性。一些研究者报道在慢性丙型病毒性肝炎的患者中测量 WHVP 可以准确地反映门静脉压力,在酒精性肝硬化和 HCV 性肝硬化的正确率分别为 90% 和 94%。这就是说 WHVP 可以准确反映酒精性肝硬化和 HCV 肝硬化的门静脉压力。

另外对于肝硬化患者而言,WHVP 与曲张静脉内部压力很接近。WHVP 可预测静脉曲张破裂出血的危险,与曲张静脉内部压力呈正比,通过 Laplace 公式可知。 $T = (P_1 - P_2) \times r/w$ 。T 代表管壁紧张度, P_1 代表曲张静脉内部压力, P_2 代表食管腔内压力,r 代表曲张静脉半径,w 代表曲张静脉管壁厚度。在正常循环中,食管腔内压就是大气压,在测量 HVPG 时可以作为“零”或者参考点。因此,T 跟 P_1 呈正比。在肝硬化的患者中, P_1 很接近 WHVP,由此得出 T 与 WHVP 呈正比(不是 HVPG)。WHVP 越高,T 越高,曲张静脉破裂的概率也就更高。

与之相反,HVPG 决定曲张静脉的形成或者曲张静脉的血流,代表门体循环之间的压力梯度。当压力梯升高时,门体循环间新的侧支血管或者分流形成(包括食管静脉曲张)。因此,HVPG(而不是 WHVP)决定曲张静脉血流方向。当记录门静脉血流动力学时,WHVP 和 HVPG 均需要记录,因为一个代表曲张静脉破裂危险程度,另一个代表曲张静脉血流量。此外,HVPG 值分别与代偿期和失代偿期患者的门静脉压力值相关性高,提示 HVPG 能准确预测代偿期和失代偿期患者的门静脉压力。但在某些非酒精性非病毒性肝硬化患者和原发性胆汁性肝硬化患者,门静脉压力比 WHVP 要高,因为 WHVP 反映肝窦压力,而原发性胆汁性肝硬化属于窦前性门脉高压,因此 WHVP 较门静脉压力低,不能可靠地评估门脉高压的严重程度。这类患者有明显的门静脉高压症状,但是 WHVP 正常或只有轻微的升高,需要直接测量来明确门静脉压力。

WHVP 不能反映所有肝硬化患者的门静脉压力,而且其测量结果受到很多因素影响,如腹内压力和“零”参考值设定位置等。通过最新研究,学者们更倾向于最准确反映门静脉压力的参数不是 WHVP,而是 HVPG。HVPG 反映门静脉的灌注压,尽管 WHVP 和 FHVP 都同样受到腹内压的影响,而它们间的梯度 HVPG 却不会在腹内压升高时出现假性升高,因为 HVPG 的测量参考了内部的“零”参考值。HVPG 还减少了另一个重要的误差因素,即外部的“零”参考值,就是确定右心房平面时产生的误差。门静脉压力和 WHVP 的高低均取决于肝内血管的阻力,而肝内血管阻力取决于肝窦的体积,肝内型门静脉高压症由于肝脏形态和肝窦体积变小压迫血管末端分支而导致门静脉压力升高。最近有学者通过研究提示,在导管插入不同的肝静脉时所测得的值存在差异,这些差异可能是由肝窦的个体性差异所造成的,也就是肝脏病变的不均一性造成的。导管楔入的肝静脉越细,接下来测量的不同肝静脉的潜在差异性越大,这说明肝硬化是不均一性疾病,所以测量方法的准确性以及可重复性非常重要。

(二) 测量方法的改进

1979 年, Grossmann RJ、Glickman M 和 Blei AT 等发表文章——*Wedge and free hepatic venous pressure measured with a balloon catheter*, 对该技术进行改良。他们将球囊导管替代单纯的端孔导管置入肝静脉内,通过对球囊的充气和放气分别来测量 WHVP 和 FHVP (图 1-5)。该法与之前的方法差别不大,但改良后测量的重复性、测量的差异性均优于改良前,改良后通常只需将导管置于较大的肝右静脉内即可,不需要将导管一直往里推送,直至导管无法前进为止时才能测量 WHVP 和 FHVP。当实施重复测量时,不需特殊处理仍可获得较精确而且一致的压力值。文献报道,导管进入肝静脉的位置是距离下腔静脉大约 5cm 处。笔者体会,关于距离下腔静脉 5cm 左右的位置,个体差异非常大,部分患者无法进到此位置,大部分患者因此位置肝静脉直径太粗,球囊无法完全阻断肝静脉血流,导致无法准确测量 HVPG。所以,笔者倾向于当导管进入肝静脉后行造影术,选择合适位置进行测压(图 1-5)。笔者对于导管末端位置选择标准包括以下三点建议:①肝静脉的直径要超过导管直径;②膨胀的导管球囊能够完全阻断血流;③在此基础上尽量靠近肝窦。建议在球囊内注入稀释比例为 1:3 至 1:4 的造影剂,这样阻断更完全彻底,透视下更容易观察。关于注入稀释造影剂的量,笔者以球形球囊开始变成橄榄形时停止,此时绝大部分患者开始感觉腹痛、腹胀等不适,有时会有肩背部放射痛。除此之外,笔者的体会是将导管推送至肝中静脉较右肝静脉容易,且成功率高、所需时间短,因为肝中静脉较长且相对固定,变异较小。

顶部有球囊的导管与单纯的端孔直管比较有明显的优势。理论上球囊导管能阻塞直径较大的肝静脉,因此可以在更广的肝静脉区测量 WHVP。实践中球囊导管应该在肝静脉同一位置重复测量并且避免在静脉-静脉分流附近测压,因为血管间的分流会使测量数值偏低,叫减压效应。相反,直管必须在每次测量 WHVP 和 FHVP 时都反复进出肝静脉,而且每次插入同一根肝静脉,导管到达相同位置十分困难。由于球囊扩张闭塞的肝静脉区域比单纯的端孔导管阻塞肝静脉远端的范围大很多,因此测量的压力值是许多肝窦的平均值,这样减少了由于肝脏病变的不均一性而导致的测量误差的可能。笔者体会,同一解剖位置测量的可重复性非常高,但越靠近下腔静脉,其 FHVP 和 WHVP 越低、HVPG 则相对固定,误差较小;所以,一般在不同位置测量三次,再取平均值。

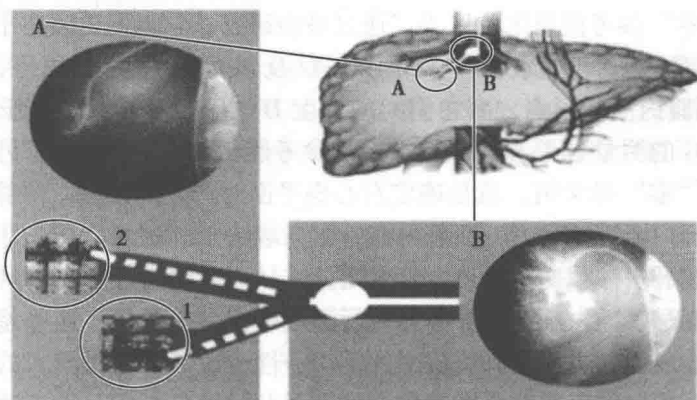


图 1-5 肝静脉置管肝静脉压力梯度测量法的改进

A. 直导管压力传感器楔入小肝静脉，由于肝脏不同部位纤维化程度存在差异，因此纤维化程度相对严重处（左图）较纤维化程度轻部位（右图）的 WHVP 值高；B. 气囊导管通过测量相对广泛的肝组织区域得出 WHVP 平均值，以消除因肝脏纤维化程度不均一性所致差异

有文献报道，“楔入”肝静脉造影可以使门静脉逆行显影，特别是对于伴有逆肝门静脉血流或门静脉血流缓慢趋于停滞的病例，这些病例通常很难用非侵袭性影像技术来显示。笔者对 300 余例病例进行总结，阻断其肝静脉后，注入造影剂压力太大时可见肝窦毛细血管网显影，但从未发现门静脉显影，发现 1 例肝内静脉-静脉侧支循环，测得压力值较低，即上面所述的减压现象；为肝中肝右静脉之间分流，反复尝试置管进入肝左静脉，但是均未成功。对于一些凝血功能差或有大量腹水的患者，无法行经皮经肝穿刺活检，但可以通过肝静脉导管法进行肝组织活检，无严重并发症，安全可靠。肝静脉导管法（经颈静脉途径肝内支架门体分流术（transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS）是治疗严重门脉高压的第一步，在此基础上在透视下穿刺门静脉，植入支架建立门腔分流。改良的球囊导管法使 HVPG 测量变得操作性强，准确率高。笔者的经验是在血管同一位置，测量的重复性非常高。近年来越来越多的研究表明，它可以作为预测肝硬化预后的一种标志，尤其是对酒精性肝硬化患者。

有学者认为，应该记录肝脏以上部分下腔静脉（IVC）压力而不是 FHVP。而 Ashish Kumar 和 Praveen Sharma 认为应该测量右心房的压力而不是 FHVP 和 IVC。门静脉高压症是由于下游梗阻而引起门静脉压力增高，病变部位可存在于从门静脉、肝窦、肝静脉、下腔静脉到右心房的任何一处梗阻。这是门静脉到右心房之间经过病变部位的压力梯度，该梯度决定门体分流包括食管静脉曲张的血流方向。当肝静脉至右心房没有梗阻时，这两点间的压力梯度（HV-RA）为 1 ~ 2mmHg。但当这两点间存在梗阻时，压力梯度会升高（例如下腔静脉滤网、肝尾状叶压迫 IVC）。当在较细小的肝静脉测量肝静脉压导致肝静脉部分梗阻，也会引起肝静脉至右心房的压力梯度假性升高。测量 IVC 或者测量右心房压力（right atrial pressure, RAP）可以避免假性升高。当用 HVPG 判断药物治疗是否有效时，压力梯度假性升高这一问题就显得非常重要，因为药物治疗引起的数值变化比较小（2 ~ 6mmHg）。

因此,使用RAP代替FHVP有以下优势:①从门静脉到心脏的总压力梯决定门体分流的血流方向,而不仅仅是肝脏两端的压力梯;②经细肝静脉测量FHVP导致数值假性升高这种情况可以避免;③评估药物疗效更准确;④测量重复性更好;⑤当患者有多处梗阻部位时,测量RAP可以得到实际的压力梯,但HVPG可能无法测出下腔静脉两端之间的压力梯。记录HVPG的结果时,一定要标注以FHVP、IVC还是RAP作为参考点。用首字母缩写标记HVPG_h、HVPG_i和HVPG_r,以提示HVPG值源于使用HV、IVC、RA作为参考点。

La Mura等也认为,RAP比FHVP合适。La Mura及其团队提供的数据对规范测量HVPG的技术规范非常有帮助。他提出右心房压作为“零”参照物可能比游离肝静脉压更合适。提出用右心房压替代游离肝静脉压的技术原因在于有时可能得到不精确的“楔入”肝静脉压力。影像学专家常常以右心房作为内部“零”参照物,特别是判断TIPS是否在原位置。从病理生理学角度讲,RAP包括侧支循环经过奇静脉进入上腔静脉的血流,因为胃食管静脉侧支循环主要通过奇静脉回流。因此RAP更能反映静脉曲张的压力。非选择性 β 受体阻滞剂可以使奇静脉的血流量减少,但这种变化HVPG不能测量出来。因此,当测量门静脉压力时,RAP是更好的参照标准。

La Mura及其团队测量了154位患者的HVPG和肝心脏压力梯(hepatic atrial pressure gradient, HAPG)。这些患者均参加了首次和再次预防食管静脉曲张出血的试验,且HVPG大于12mmHg。在这项试验中,HVPG和HAPG在基线和用非选择性 β 受体阻滞剂治疗中的一致性有限。而且HVPG降低后用HAPG预测其出血风险并没有改善。另外一个有意思的发现是,虽然众所周知用非选择性 β 受体阻滞剂会降低静脉的顺应性,可是FHVP并没有像理论一样相应升高,但RAP会相应升高。在TIPS患者中,门腔压力梯度和门静脉-右心房压力梯度的一致性不是很好。的确,如果HAPG用于评估TIPS后门静脉压力下降,则有20%的患者并不需要进一步的扩张分流口,并且肝性脑病危险性增加。

笔者建议,用WHVP-FHVP=HVPG更为准确。在脾肾分流手术中,常规行术中门静脉直接测压,并根据术中压力值的大小决定手术方式。方法:进腹后首先寻找到胃网膜右静脉,再选择靠近门静脉、走行不迂曲的一段。游离大约1cm,用血管剪剪开一小口,置入导管,导管直接通过胃网膜右静脉进入门静脉主干,一般进入10cm左右。用手触摸门静脉,触及门静脉内导管,判断导管在主干内,然后从导管注入肝素化生理盐水,注入及回抽均无明显阻力,用丝线固定胆管(方便反复测压)。再连接门静脉压力测定相关设备,直接测量门静脉压力,该方法可以连续监测以及测量门静脉压力。在切脾脏前后,分别测压记录一次。切脾后压力较切脾前一般明显降低20%~30%,如果切脾后门静脉压力仍然大于12mmHg,则再行门体分流术(中南大学湘雅三医院常规行近端脾肾分流术)。术后行第三次测压,此时压力下降更明显,大部分患者能够下降50%以上。笔者发现,个别病例FHVP及WHVP均明显增高,但HVPG基本正常或者略高;对于血吸虫性肝硬化患者及部分酒精性肝硬化患者,WHVP、FHVP及HPVG均正常。关于这些现象,笔者正在研究过程中,可能与某些因素有关系,如肝硬化的类型及程度等,或者这些测得值之间还存在某些关系。但在现阶段,笔者认为HVPG更能准确反映门静脉压力的大小。

第三节 HVPG 测量的病理学基础

一、门静脉高压的病因及分类

门静脉高压症的病因很多,主要为各种原因引起的肝硬化,占80%~90%。在我国、东南亚、南非,以肝炎后肝硬化为主;在西方国家,则以酒精性肝硬化为主。发病机制主要为门静脉血流阻力增加和血流量增加所致,即后向性血流学说与前向性血流学说。

(一) 肝内血流阻力增加

1. 大部分增加的阻力来自于“固定”的被动性改变,归因于肝硬化病变本身引起的肝组织结构紊乱(肝窦毛细血管瘤化、肝细胞肿胀、肝纤维化和假小叶形成)。

2. 40%的阻力增加部分是“动态的”,归因于肝窦活化的星状细胞和小静脉的收缩。受循环中血管活性介质的调节和药物学处理的影响,这种可逆性阻力部分在本质上反映了增加的肝内血管张力与血管舒张介质的不足和血管收缩介质不相称的过度产生有关。Zimmerman H、Lewis J、Kassianides C等认为大部分的肝硬化存在窦前性、窦性和窦后性因素引起门脉高压,肝硬化再生性结节对肝静脉的压迫和纤维化使得血管扭曲是血管阻力增加的主要原因。而肝细胞增生是肝窦变窄、纤维素和基底膜以及间充质细胞沉积与Disse间隙、肝窦内皮细胞降低通透性(肝窦毛细血管瘤化)是导致门静脉高压症的次要原因。值得注意的是,在大量硬化的肝脏中,笔者可以看到门静脉的大小分支损伤和肝静脉的闭塞性病变,再次说明门静脉高压症存在多个解剖位置病变导致血管阻力的增高。

(二) 肝血流量增加

肝硬化门静脉高压症时内源性血管扩张因子在门体分流或肝细胞代谢受损的情况下可以逃逸肝脏的清除,在血液中的浓度,使体循环和内脏循环的血管扩张。

(三) 高动力循环

可表现为低动脉压、外周血管阻力降低、血浆容量扩增、心排血量增加、心率增快。有学者对这一现象用“内脏窃血”解释,即内脏动脉窃取体循环的血液(动脉窃血),同时增加的门静脉血流经侧支循环进入体循环(静脉窃血)。

Myers和Taylor提出:假如导管楔嵌使肝脏静脉发生闭塞,闭塞的肝脏小静脉压力与肝窦压力趋于平衡,这时测量肝静脉的压力可以很好地评估进入肝窦血管床的门静脉的压力,这一假设后来就成了门脉高压分类的基础。那就是把肝内血流阻力增加细分为:①肝前性,主要是由于门静脉或门静脉的属支,尤其是脾静脉阻力的增加引起;②肝后性,是由于心功能不全(主要是右心功能衰竭)或大的肝静脉阻塞[如巴德-吉(基)亚利综合征]所致的继发性压力增高引起;③肝内门静脉高压,又分为窦前性、窦性和窦后性。根据前瞻性的评估,在对众多测量门脉高压方法的精确度及安全性进行评价后,Myers和Taylor认为最准确、最被接受的方法仍然是肝静脉压力梯度。

二、肝静脉压力梯度计算

HVPG是指WHVP与FHVP之间的压力差。在进行血流动力学研究时,WHVP和FHVP的压力必须记录下来,因为膈下任何单支静脉的压力都会随腹内压力的变化而变化,