

肝硬化患者食管胃静脉曲张出血风险与糖代谢紊乱的相关性分析*

谭敏¹ 舒丽¹ 周红¹ 梅丽华¹ 李毅¹ 林世德²

(1. 遂宁市中心医院, 四川 遂宁 629000; 2. 遵义医科大学附属医院, 贵州 遵义 563003)

【摘要】 目的 探讨乙型肝炎肝硬化(LC-B)患者合并食管胃静脉曲张出血(EVB)风险与糖代谢紊乱的相关性。方法 选取2014年9月—2022年8月遵义医科大学附属医院及遂宁市中心医院收治的完成胃镜检查及口服葡萄糖耐量试验(OGTT)检查的146例LC-B患者作为研究对象,其中糖代谢正常(NGT)患者50例(34.2%),糖耐量受损(IGT)患者53例(36.3%),肝源性糖尿病(HD)患者43例(29.5%)。据胃镜检查报告中食管胃静脉曲张程度分为合并高危静脉曲张(HRVs)患者50例(34.2%),未合并HRVs患者96例(65.8%)。HRVs包括中、重度静脉曲张或有红色征的小静脉曲张,分析HRVs与糖代谢紊乱的相关性。**结果** 合并HRVs肝硬化患者凝血酶原活动度(PTA)、白细胞(WBC)、血红蛋白(HGB)、血小板(PLT)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)、谷氨酰转氨酶(GGT)、胆碱酯酶(CHE)、白蛋白(ALB)、前白蛋白(PA)水平显著低于未合并HRVs肝硬化患者,凝血酶原时间(PT)、国际标准化比值(INR)、AST/ALT、总胆汁酸(TBA)、肝纤维化4因子指数(FIB-4)、Child-pugh评分、终末期肝病模型(MELD)评分、肝硬化度(LSM)及门静脉内径宽度显著高于未合并HRVs肝硬化患者,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。43例合并HD患者中22例(51.2%)合并HRVs,显著高于NGT患者(24%)($P = 0.009$),但与IGT患者(30.2%)比较差异无统计学意义($P > 0.05$),IGT组与NGT组(24%)比较,HRVs也无显著差异($P > 0.05$)。合并HRVs肝硬化患者HD发生率(44.0%)也显著高于未合并HRVs患者(21.9%)($P < 0.05$)。**结论** LC-B患者HRVs的发生与肝脏损伤程度及糖代谢紊乱程度相关,合并HD的肝硬化患者HRVs发病率显著升高,合并HRVs的患者HD发病率也明显增加。

【关键词】 肝硬化;肝源性糖尿病;食管胃静脉曲张;肝脏硬度测量;高危静脉曲张

【中图分类号】 R575.2;R571+.3 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2025.07.017

Analysis of the correlation between the risk of bleeding from esophagogastric varices and glucose metabolism disorders in patients with liver cirrhosis

TAN Min¹, SHU Li¹, ZHOU Hong¹, MEI Lihua¹, LI Yi¹, LIN Shide²

(1. Suining Central Hospital, Suining 629000, Sichuan, China;

2. The Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563003, Guizhou, China)

【Abstract】 **Objective** To analyze the correlation between the risk of esophagogastric varices bleeding (EVB) and glucose metabolism disorders in patients with hepatitis B virus related liver cirrhosis (LC-B). **Methods** A total of 146 patients with LC-B admitted to the Affiliated Hospital of Zunyi Medical University and Suining Central Hospital from September 2014 to August 2022, who completed gastroscopy and oral glucose tolerance test (OGTT) examinations, were selected as the study subjects. According to the extent of esophagogastric varices in the gastroscopy, high-risk varices (HRVs) were determined. "HRVs" were defined as medium/large varices or small varices with red wale marks. The correlation between HRVs and glucose metabolism disorders was analyzed. **Results** The study include 146 patients with LC-B according to the inclusion criteria. Among them, there were 50 patients (34.2%) with HRVs and 96 patients (65.8%) without HRVs. There were 50 patients with normal glucose tolerance (NGT) (34.2%), 53 patients with im-

基金项目:国家自然科学基金项目(81860114)

通信作者:林世德,主任医师,教授,E-mail:linshide6@zmu.edu.cn

引用本文:谭敏,舒丽,周红,等.肝硬化患者食管胃静脉曲张出血风险与糖代谢紊乱的相关性分析[J].西部医学,2025,37(7):1031-1036,1041.

DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2025.07.017

paired glucose tolerance (IGT) (36.3%), and 43 patients with hepatogenous diabetes (HD) (29.5%). The levels of prothrombin activity, leukocytes, hemoglobin, platelets, alanine aminotransferase (ALT), cholinesterase, albumin, aspartate aminotransferase (AST), glutamyltransferase, and prealbumin in patients with HRVs were significantly lower than those in patients without HRVs ($P < 0.05$). The prothrombin time, AST/ALT, total bile acid, liver fibrosis factor 4 index, Child-Pugh score, end-stage liver disease score, liver stiffness measurement, and portal vein diameter in patients with HRVs were significantly higher than those in patients without HRVs ($P < 0.05$). 22 (51.2%) of 43 patients with HD were associated with HRVs, which was significantly higher than that in patients with NGT (24%) ($P = 0.009$), but there was no statistical difference when compared with that in patients with IGT (30.2%) ($P > 0.05$), and there was no significant difference in HRVs prevalence between the patients with IGT and NGT ($P > 0.05$). The incidence of HD in patients with HRVs was also significantly higher than that in patients without HRVs. **Conclusion** The occurrence of high-risk varices in patients with LC-B is related to the degree of liver injury and the degree of glucose metabolism disorders. The incidence of high-risk varices in patients with HD is significantly higher than that in patients with NGT, and the incidence rate of HD in patients with high-risk varices is also significantly higher than that in patients without high-risk varices.

【Key words】 Liver cirrhosis; Hepatogenous diabetes; Esophagogastric varices; Liver stiffness measurement; High-risk varices

肝脏作为人体的消化器官,对糖代谢的调节起着重要的作用,糖原合成与分解、糖原异生等过程均需要肝脏的参与,肝脏还是胰岛素灭活的主要场所。肝脏疾病常常导致对糖代谢的调节发生障碍,据统计,约 50%~80% 肝硬化患者存在糖耐量受损 (Impaired glucose tolerance, IGT),其中 20%~30% 最终发展为糖尿病 (Diabetes mellitus, DM),这种因肝功能受损导致的糖尿病称为肝源性糖尿病 (Hepatogenous diabetes, HD)^[1]。由于肝硬化患者常合并上消化道出血、脾功能亢进,红细胞更新加快,血红蛋白 (HGB) 水平偏低,因此 HD 患者空腹血糖 (Fasting plasma glucose, FPG) 及糖化血红蛋白 A1c (Glycosylated hemoglobin, HbA1c) 等 2 型糖尿病 (Type 2 diabetes mellitus, T2DM) 的常规检测指标在诊断和评估 HD 时均不准确,HD 诊断多依赖口服葡萄糖耐量试验 (Oral glucose tolerance test, OGTT) 对 2 小时血糖 (OGTT 2h plasma glucose, OGTT2h-PG) 或餐后 2 h 血糖 (2 hours postprandial blood glucose, PBG) 的检查^[2-4]。有研究发现肝功能严重受损是 HD 发生的主要因素,HD 的发生与胰岛素抵抗 (Insulin resistance, IR) 及胰岛 β 细胞相对不足有关^[5-6]。肝硬化患者中大约 50% 存在食管胃静脉曲张 (Esophagogastric varices, EV)。EV 发生率与肝硬化程度相关,代偿期肝硬化患者 EV 发生率为 30%~40%,而失代偿期肝硬化患者中可高达 85%^[7]。肝硬化患者食管胃静脉曲张出血 (Esophagogastric variceal bleeding, EVB) 的年发生率为 5%~15%,静脉曲张出血患者 6 周内的病死率可达 20%,合并高危静脉曲张 (High-risk varices, HRVs) 是发生 EVB 的主要因素,EVB 是失代偿期肝硬化患

者死亡的主要原因之一。因此,明确与肝硬化患者 HRVs 的相关因素对降低肝硬化患者死亡率至关重要。既往研究发现肝硬化患者 HRVs 主要与门静脉压力及肝脏系统炎症程度等因素相关^[8]。目前对于肝硬化患者合并糖代谢紊乱与门静脉高压 (Portal hypertension, PH) 及 HRVs 的关系尚不清楚。在我国大部分肝硬化患者的病因是乙型肝炎病毒 (Hepatitis B virus, HBV) 感染,本研究通过对乙肝肝硬化 (Hepatitis B virus-related liver cirrhosis, LC-B) 患者的临床资料进行收集,分析 LC-B 患者 EVB 风险的临床特征及与糖代谢紊乱指标的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 9 月—2022 年 8 月遵义医科大学附属医院及遂宁市中心医院收治的完成胃镜检查及 OGTT 检查的 207 例 LC-B 患者作为研究对象。根据以下纳入及排除标准最终有 146 例患者被纳入研究,对患者资料进行回顾性分析。纳入标准:①患者症状、体征或辅助检查符合肝硬化的诊断标准。②完成 OGTT 及胃镜检查。③ OGTT 和胃镜检查在 3 个月内。④存在明确的 HBV 感染。排除标准:①在肝病发生之前有明确的糖尿病史及家族史,糖尿病症状重。②确诊为 T2DM,原发性糖尿病及由垂体、肾上腺、甲状腺等疾病所引起的继发性糖尿病。③合并严重心、肾、脑、肺等重要器官疾病及合并肿瘤、结核病及其他嗜肝病毒感染、药物性及酒精性肝损害、自身免疫相关性肝病。④消化道出血急性期患者。⑤哺乳期或妊娠妇女。⑥临床、生化等资料严重缺失。⑦长期使用免疫抑制剂或糖皮质激素治疗。其中男性 125 例,平均年龄 (49.07 ± 12.27) 岁,女性

21 例,平均年龄(58.86±8.49)岁。其中合并 HRVs 患者 50 例(34.2%),未合并 HRVs 患者 96 例(65.8%)。糖代谢正常(Normal glucose tolerance,NGT)患者 50 例,IGT 患者 53 例,HD 患者 43 例。本研究获遵义医科大学附属医院生物医学研究伦理委员会审批(审批号:KLLY-2021-193)。

1.2 资料收集 收集临床基线资料,包括患者一般情况、血液指标及辅助检查。一般情况包括性别、年龄、身高、体重、饮酒史、乙肝病史、结核病史、心脏病史、服药史、是否有消化道出血病史、是否抗病毒治疗、是否出现肝性脑病、腹水等。血液指标包括血常规[白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)、HGB],凝血功能[凝血酶原时间(PT)、凝血酶原活动度(Prothrombin activity,PTA)、国际标准化比值(INR)],肝肾功能[白蛋白(ALB)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、碱性磷酸酶(Alkaline phosphatase,ALP)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)、血清胆碱酯酶(Cholinesterase,CHE)、直接胆红素(DBIL)、Y-谷氨酰转移酶(GGT)、球蛋白(Globulin,GLB)、血清前白蛋白(Pre albumin,PA)、总胆汁酸(Total bile acid,TBA)、血清总胆红素(TBIL)、血尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、尿酸(UA)],糖代谢指标[FPG、空腹 C 肽(Fasting c-peptide,FCP)、空腹胰岛素(Fasting insulin,FINS)、HbA1c、OGTT2h-PG、口服葡萄糖耐量试验 2 小时 C 肽(OGTT2h-CP)、口服葡萄糖耐量试验 2 小时胰岛素(OGTT2h-INS)],乙型肝炎五项[乙型肝炎表面抗原(HBsAg)、乙型肝炎表面抗体(抗-HBs)、乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)、乙型肝炎 e 抗体(抗-HBe)、乙型肝炎核心抗体(抗-HBc)]。通过计算收集 AST 和 PLT 比率指数(Aspartate aminotransferase to platelet ratio index,APRI)、肝纤维化 4 因子指数(Fibrosis 4 score,FIB-4)、终末期肝病模型(Model for end-stage liver disease,MELD)、肝脏硬度测量(Liver stiffness measurement,LSM)。辅助检查包括胃镜、肝脏瞬时弹性测定(FibroScan)、腹部 MRI、腹部 CT、腹部彩超(包括腹水情况、门静脉内径宽度)等检查。

1.3 检测及检查方法

1.3.1 OGTT 方法 患者空腹 8~10 h,在早晨 8 点之前空腹静脉采血检测血糖、胰岛素及 C 肽,于 3~5 min 内喝下溶于 250~300 mL 温水的 75 g 葡萄糖,从喝第一口开始计时,于 2 h 后再采静脉血检测血糖、胰岛素及 C 肽。

1.3.2 糖代谢状态分类标准 见表 1。

1.3.3 糖代谢指标 稳态模型评估 2(Homeostasis model assessment 2,HOMA2)公式是综合性非线

表 1 糖代谢状态分类标准

糖代谢状态分类	静脉血浆葡萄糖(mmol/L)	
	FPG	OGTT2h-PG
NGT	<6.1	<7.8
IGT	<7.0	≥7.8,<11.1
DM	≥7.0	≥11.1

性公式,采用牛津大学牛津糖尿病、内分泌学和代谢中心糖尿病试验组发布的 HOMA2 计算器 2.2 版进行估算。

1.3.4 胃镜检查时对 EV 进行分级^[9] EV 可按静脉曲张形态、是否有红色征及出血危险程度分为轻、中、重度。HRVs 包括:中度 EV、重度 EV 或有红色征的小静脉曲张。

1.3.5 肝功能 Child-Pugh 评分标准及分级 Child-Pugh 评分标准:将表 2 中五项指标的得分相加,根据总分将肝功能分为 A、B、C 级。A 级总分 5~6 分,B 级总分 7~9 分,C 级总分 ≥10 分。见表 2。

表 2 Child-Pugh 分级标准

临床及生化指标	1 分	2 分	3 分
肝性脑病(级)	无	1~2	3~4
腹水	无	轻度	中、重度
总胆红素($\mu\text{mol/L}$)	<34	34~51	>51
白蛋白(g/L)	>35	28-35	<28
凝血酶原时间延长(s)	<4	4~6	>6

1.4 统计学分析 所有数据采用 SPSS 18.0 软件进行统计学分析。正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。非正态分布计量资料以中位数(四分位数范围)[$M(P_{25},P_{75})$]表示。使用卡方检验分析糖代谢紊乱情况与 EVB 之间的关系;使用 Mann-Whitney U 检验分析 FPG、FINS、FCP、OGTT2h-PG、OGTT2h-INS、OGTT2h-CP、HOMA2- β 、HOMA2-IS、HOMA2-IR 与 EVB 之间的关系。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 LC-B 合并与未合并 HRVs 患者的基本特征比较 LC-B 合并 HRVs 患者中,HBeAg 阴性较 HBeAg 阳性患者 HRVs 发病率增高,即 EVB 风险更高($P<0.05$);按患者 Child-pugh 分级比较发现 HRVs 发病率有显著差异($P<0.05$),其中 Child-pugh B 级与 Child-pugh A 级患者比较,HRVs 发病率显著增高($P=0.007$),Child-pugh C 级与 A 级患者比较,HRVs 发病率显著增高($P<0.001$),但 Child-pugh B 级与 C 级患者比较 HRVs 发病率无显著差异

($P=0.101$)。合并 HRVs 组患者 Child-pugh 评分、门静脉内径宽度、FIB-4 指数、MELD 评分及 LSM 均显著高于未合并 HRVs 组($P<0.05$),而性别、年龄、BMI 及 APRI 评分无显著差异($P>0.05$)。见表 3。

表 3 肝硬化合并与未合并 HRVs 患者的基本特征比较 [$n(\times 10^{-2})$, ($\bar{x} \pm s$), $M(P_{25}, P_{75})$]

Table 3 Basic characteristics of patients with liver cirrhosis and HRVs

项目	未合并 HRVs 组 ($n=96$)	合并 HRVs 组 ($n=50$)	$\chi^2/u/t$	P
男性	83 (86.5)	42 (84.0)	0.161	0.864
年龄(岁)	49.08±12.29	53.16±11.92	-1.92	0.057
BMI (kg/m ²)	23.36 (20.89, 26.15)	22.05 (20.80, 25.03)	2.141	0.287
HBeAg			7.136	0.009
阳性	55 (57.3)	17 (34.0)		
阴性	41 (42.7)	33 (66.0)		
Child-pugh 评分(分)	7 (5, 9)	8 (7, 10)	1 617.5	0.001
Child-pugh 分级			13.719	0.001
A	41 (42.7)	8 (16.0)		
B	45 (46.9)	28 (56.0)		
C	10 (10.4)	14 (28.0)		
门静脉内径宽度(mm)	11 (18, 14)	15 (12, 17)	1 105.5	<0.001
APRI	2.25 (1.37, 4.8)	2.48 (1.81, 3.89)	2 192.5	0.391
FIB-4 指数	4.62 (2.29, 8.24)	9.86 (6.5, 12.4)	1 146	<0.001
MELD 评分(分)	10.46 (7.28, 14.39)	12.24 (9.85, 16.53)	1 723.5	0.005
LSM (kPa)	18.55 (13.68, 26.83)	24.15 (16.08, 30.25)	1 870.5	0.029

2.2 LC-B 合并与未合并 HRVs 患者的生化学特征比较 合并 HRVs 患者 INR、PT、AST/ALT、TBA 高于未合并 HRVs 患者,差异具有统计学意义($P<0.05$),而 PTA、WBC、HGB、PLT、ALT、AST、GGT、

CHE、ALB、A/G、PA 显著低于未合并 HRVs 患者 ($P<0.05$),合并 HRVs 患者 ALP、TBIL、GLB、BUN、Cr、UA 与未合并 HRVs 患者比较无显著差异 ($P>0.05$)。见表 4。

表 4 肝硬化合并与未合并 HRVs 患者的生化学特征比较 [$M(P_{25}, P_{75})$, ($\bar{x} \pm s$)]

Table 4 Biochemical characteristics of patients with liver cirrhosis and HRVs

项目	未合并 HRVs 组($n=96$)	合并 HRVs 组($n=50$)	$\chi^2/u/t$	P
PT (S)	12.65 (11.5, 14.85)	15.5 (13.4, 18.23) ^①	1 324.5	<0.001
PTA (%)	86.5 (62.25, 107.08)	60.1 (50.38, 74.48) ^①	1 210	<0.001
INR	1.05 (0.96, 1.19)	1.29 (1.16, 1.53) ^①	1 134.5	<0.001
WBC ($\times 10^9/L$)	4.27 (3.23, 5.72)	2.98 (2.24, 3.86) ^①	1 223	<0.001
HGB (g/L)	137.5 (116, 150)	112 (105, 129) ^①	1 271	<0.001
PLT ($\times 10^9/L$)	99.5 (61.25, 143.25)	53 (35.75, 70.75) ^①	1 093	<0.001
ALT (U/L)	87 (38.50, 184)	30 (21.5, 51.25) ^①	1 072	<0.001
AST (U/L)	79.5 (49, 167.5)	51.5 (36.75, 76.75) ^①	1 624.5	0.001
AST/ALT	0.91 (0.55, 1.42)	1.72 (1.37, 2.12) ^①	908	<0.001
GGT (U/L)	103.5 (60.25, 198)	33.5 (20.25, 68) ^①	961.5	<0.001
ALP (U/L)	146.5 (108.5, 176)	122.5 (92.75, 174.75)	2 071.5	0.176
CHE(kU/L)	4.36 (2.96, 5.99)	2.6 (2.07, 3.9) ^①	1 222.5	<0.001
TBIL($\mu\text{mol/L}$)	34.7 (17.8, 78.5)	35.05 (23, 74.05)	2 191.5	0.392
TBA ($\mu\text{mol/L}$)	42.4 (8.56, 124.68)	70.71 (34.01, 138.51) ^①	1 905	0.041
ALB (g/L)	33.45 (29.35, 37.9)	29.7 (27.63, 33.63) ^①	1 558.5	<0.001
A/G	1.2 (0.93, 1.43)	1 (0.8, 1.3) ^①	1 830.5	0.018
GLB (g/L)	29 (25, 32.75)	30 (26.25, 35.08)	2 151	0.306
PA (mg/L)	82 (60.25, 129.5)	61.5 (47, 95.7) ^①	1 743	0.006
BUN (mmol/L)	4.6 (3.8, 5.53)	4.78 (3.3, 6.21)	2 244	0.522
Cr ($\mu\text{mol/L}$)	75.5 (68.25, 82.75)	76 (66.00, 85.00)	2 352.5	0.846
UA ($\mu\text{mol/L}$)	298.84±92.51	290.02±92.37	0.524	0.601

注:与未合并 HRVs 组比较,① $P<0.05$ 。

2.3 LC-B 患者糖代谢紊乱与 HRVs 的相关性分析 随着肝硬化患者糖代谢紊乱程度加重,HRVs 发病

率显著上升($P=0.018$)。HD、IGT 及 NGT 患者合并 HRVs 的比例分别为:51.2% (22/43)、30.2% (16/

53)及 24%(12/50),HD 患者与 NGT 组患者相比较,合并 HRVs 患者比例显著增高($P=0.009$)。HD 组与 IGT 组患者,IGT 组与 NGT 组患者 HRVs 发生率比较,无显著差异($P>0.05$)。另外,合并 HRVs 患者发生 HD 比例(44%)也显著高于未合并 HRVs 患者(21.9%)($P=0.007$)。合并 HRVs 患者 OGTT2h-

PG 显著高于未合并 HRVs 患者,OGTT2h-CP 显著低于未合并 HRVs 患者($P<0.05$),HOMA2- β 、HOMA2-IS、HOMA2-IR、FPG、FINS、FCP、OGTT2h-INS 与未合并 HRVs 患者比较无显著差异($P>0.05$)。见表 5。

表 5 肝硬化患者食管胃静脉曲张出血风险与糖代谢的相关性[$n(\times 10^{-2}),M(P_{25},P_{75})$]

Table 5 Correlation between risk of esophagogastric variceal bleeding and glucose metabolism in patients with liver cirrhosis

项目	未合并 HRVs 组($n=96$)	合并 HRVs 组($n=50$)	$\chi^2/u/t$	P
葡萄糖代谢			8.183	0.018
NGT	38(39.6)	12(24.0)		
IGT	37(38.5)	16(32.0)		
HD	21(21.9)	22(44.0) ^①		
FPG (mmol/L)	4.73(4.20,5.15)	4.66(4.34,5.27)	2.187.5	0.383
FINS(μ IU/mL)	10.00(6.30,14.88)	9.3(7.10,12.05)	2.243.5	0.652
FCP (pmol/L)	766.4(598.75,1 087.75)	825.1(609.45,1 017.75)	2.385.5	0.953
OGTT2h-PG (mmol/L)	8.59(6.73,10.34)	10.15(7.80,13.56) ^①	1.891	0.036
OGTT2h-INS (μ IU/mL)	104.6(65.9,161.95)	87.1(50.1,149.8)	1.615.5	0.287
OGTT2h-CP (pmol/L)	3 779(3 102,5 004)	2 993(2 277,4 080) ^①	1.350	0.006
HOMA2- β (%)	160.1(124.85,204.08)	138(116.63,190.83)	2.036.5	0.134
HOMA2-IS	60.9(42.45,76.53)	57.3(45.38,78.13)	2.359	0.867
HOMA2-IR	1.67(1.33,2.4)	1.75(1.28,2.20)	2.314	0.725

注:与未合并 HRVs 组比较,① $P<0.05$ 。

3 讨论

越来越多的研究发现糖代谢紊乱是肝硬化患者最常见的并发症之一,80%的肝硬化患者合并有糖代谢紊乱^[10],并与肝硬化患者预后及并发症如腹水、肾功能损害、EVB、肝性脑病以及感染等的发生密切相关,同时也增加了肝癌的发生风险以及患者的死亡率^[11-12]。研究发现肝硬化患者糖代谢紊乱程度与肝损害轻重程度相关,随着肝脏疾病的进展可由糖耐量受损进展为以餐后血糖升高为主的 DM,提示糖代谢紊乱在肝硬化进程中随着肝硬化程度的增加而加重^[13]。合并 HRVs 是肝硬化患者发生上消化道大出血的主要原因之一,合并 EVB 是失代偿期肝硬化患者死亡的主要原因之一。因此,明确与肝硬化患者 HRVs 的相关因素对降低肝硬化患者死亡率至关重要。

本研究首先探讨了肝硬化患者合并 HRVs 的临床及生化学特征,发现 HBeAg 阴性较 HBeAg 阳性肝硬化患者 EVB 风险更高,其原因尚不清楚,可能与 HBeAg 阴性患者 HBV 感染时间较长、肝脏纤维化程度更重有关。本研究还发现 Child-pugh B 级及 C 级患者 EVB 风险较 Child-pugh A 级更高,合并 HRVs 患者 INR、PT、AST/ALT、TBA、FIB-4、Child-pugh 评分、MELD 评分、LSM 及门静脉内径显著高于无 HRVs 患者,而 PTA、WBC、HGB、PLT、ALT、AST、

GGT、CHE、ALB、A/G 及 PA 显著低于无 HRVs 患者,证实了肝功能损伤程度、门静脉压力及系统炎症是与肝硬化患者合并 HRVs 相关的主要因素^[14-15]。

迄今的研究结果提示肝硬化患者 PH 与糖代谢紊乱存在复杂的相互作用。一方面,多数研究表明肝硬化患者合并 DM 及 IR 后可加重肝脏纤维化及肝硬化、增加门静脉压力及 EVB 风险,有研究发现 PBG 及 IR 与 HVP 呈正相关^[16]。另一方面,有研究发现合并 PH 及侧支循环形成后肝脏胰岛素灭活降低,加重 IR,近期还有研究发现合并 PH 会增加胰腺纤维化程度并损伤胰岛 β 细胞、减少胰岛素分泌、促进糖代谢紊乱的发生^[17],提示肝硬化患者糖代谢紊乱及其程度与 HRVs 的发生可能存在相互影响。但既往研究中肝硬化病因主要为酒精性、丙型肝炎、自身免疫性肝炎等,而且多数研究未做 OGTT,从而导致了合并糖代谢紊乱患者的漏诊。因此,糖代谢紊乱与 LC-B 患者 HRVs 的相关性仍不清楚。

本研究排除了其他原因引起的糖尿病及其他原因引起的肝硬化,对所有患者进行了标准的 OGTT 检查,探讨 LC-B 患者合并 HRVs 的临床、生化特征及与糖代谢紊乱的相关性。本研究结果显示,①随着 LC-B 患者糖代谢紊乱程度加重,EVB 风险显著升高,其中合并 HD 患者显著高于 NGT 患者。②合并 HRVs 的肝硬化患者 HD 发病率、OGTT2h-PG 显著高于未

合并 HRVs 患者, OGTT2h-CP 显著低于未合并 HRVs 患者。原因可能为, 合并 PH 及侧支循环形成后肝脏胰岛素灭活降低, 加重 IR; C 肽是由胰岛 β 细胞分泌形成的多肽, 合并 PH 会增加胰腺纤维化程度并损伤胰岛 β 细胞、减少胰岛素分泌、促进糖代谢紊乱的发生。因此, 本研究结果证实了 HBV 相关肝硬化患者糖代谢紊乱与 HRVs 的发生存在密切的相互联系。

合并 HD 的肝硬化患者 HRVs 发生率显著增加提示合并 HD 显著增加了门静脉压力, 但目前对高血糖增加门静脉压力的机制尚不清楚。有研究发现胰岛素通过刺激肝脏星状细胞增殖及血管内皮细胞一氧化氮的合成增加肝脏纤维化及门静脉压力^[18]。还有研究发现高血糖会诱发脾脏血管充血, 并增加门静脉压力和细菌移位, 这也会导致静脉曲张出血风险增加^[19]。提示高血糖可以通过加重肝硬化患者肝损伤及损伤血管内皮细胞加重 PH。

HD 的发病机制仍不清楚, 多数研究提示是肝脏纤维化及肝损伤的直接结果^[20], 因此, HD 与 T2DM 及其他原因引起的糖代谢紊乱存在不同的病理生理机制。目前认为 HD 的发生主要和 IR 及 β 细胞功能损伤有关^[6,21]。严重肝功能损伤对胰岛素的灭活下降, 另外, PH 导致的门-体侧支循环形成也使胰岛素不经过肝脏灭活, 这些因素导致的外周循环高胰岛素血症诱导产生 IR^[22]。对于合并 HRVs 是否增加肝硬化患者 IR 并损伤胰岛 β 细胞功能缺乏了解, 本研究发现合并 HRVs 的患者 HD 的发生率及 OGTT2h-PG 显著增加, OGTT2h-CP 显著降低, 但本研究未发现合并 HRVs 与未合并 HRVs 患者在 HOMA2- β 、HOMA2-IS、HOMA2-IR、FPG、FINS、FCP、OGTT2h-INS 存在显著差异。这些结果目前还很难解释, 提示肝硬化患者 HRVs 及 HD 的发生存在密切相关, 合并 HRVs 的患者 HD 发病率也显著增加, 但合并 HRVs 不是加重 IR 和胰岛 β 细胞功能损伤的决定因素。另外, 因 HOMA2- β 仅仅反映基础 β 细胞功能, OGTT2h-CP 在一定程度上反映 β 细胞对葡萄糖刺激后增加胰岛素分泌的能力。本研究发现合并 HRVs 患者虽然 HOMA2- β 无显著降低, 但 OGTT2h-CP 显著低于无 HRVs 患者, 提示合并 HRVs 显著损伤了胰岛 β 细胞增加胰岛素分泌的能力。

本研究存在一定局限性。首先, 本研究是回顾性研究, 不可避免地存在着少数患者因资料缺失等原因被排除, 导致样本量不足及样本不能完全反映总体真实情况。另外, 肝静脉压力梯度 (Hepatic venous pressure gradient, HVP) 是诊断 PH 的金标准, PH

是预测 EVB 的主要指标, 当 HVP 值高于 12 mm-Hg, 患者可能出现 EVB。因 HVP 检测是一项侵入性的操作技术, 技术要求高, 国内可开展此项技术的医院甚少, 我院也暂未开展 HVP 的检测, 本研究并未纳入 HVP 探讨, 内镜检查 HRVs 结果不能完全反映 HVP。因此, LC-B 患者糖代谢紊乱与门静脉压力的相关性仍有待进一步研究。

4 结论

LC-B 患者 HRVs 的发生与肝脏损伤程度及糖代谢紊乱程度相关, 合并 HD 的肝硬化患者 HRVs 发病率显著升高, 合并 HRVs 的患者 HD 发病率也明显增加。

【参考文献】

- [1] GARCÍA-COMPEÁN D, GONZÁLEZ-GONZÁLEZ J A, LAVALLE-GONZÁLEZ F J, *et al.* Hepatogenous diabetes: Is it a neglected condition in chronic liver disease?[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(10): 2869-2874.
- [2] NISHIDA T. Diagnosis and Clinical Implications of Diabetes in Liver Cirrhosis: A Focus on the Oral Glucose Tolerance Test [J]. *J Endocr Soc*, 2017, 1(7): 886-896.
- [3] SILVA T E, RONSONI M F, SCHIAVON L L. Challenges in diagnosing and monitoring diabetes in patients with chronic liver diseases[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2018, 12(3): 431-440.
- [4] SEHRAWAT T, JINDAL A, KOHLI P, *et al.* Utility and Limitations of Glycated Hemoglobin (HbA1c) in Patients with Liver Cirrhosis as Compared with Oral Glucose Tolerance Test for Diagnosis of Diabetes [J]. *Diabetes Ther*, 2018, 9(1): 243-251.
- [5] GRANCINI V, TROMBETTA M, LUNATI M E, *et al.* Central role of the β -cell in driving regression of diabetes after liver transplantation in cirrhotic patients[J]. *J Hepatol*, 2019, 70(5): 954-962.
- [6] 胡晗, 田彩云, 张国远, 等. 肝源性糖尿病发病机制的最新进展 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(2): 429-432.
- [7] GARCIA-TSAO G, ABRALDES J G, BERZIGOTTI A, *et al.* Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management; 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases[J]. *Hepatology*, 2017, 65(1): 310-335.
- [8] 李悦榕, 王民, 何福亮, 等. 肝硬化门静脉高压的病因和非病因治疗 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2022, 8(6): 1224-1228.
- [9] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会消化病学分会, 中华医学会消化内镜学分会. 肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治指南 [J]. *中华内科杂志*, 2023, 62(1): 7-22.
- [10] COMAN L I, COMAN O A, BĂDĂRĂU I A, *et al.* Association between liver cirrhosis and diabetes mellitus: a review on hepatic outcomes[J]. *Clin Med*, 2021, 10(2): 262.
- [11] 田彩云, 胡晗, 张国远, 等. 糖代谢紊乱对肝硬化相关并发症的影响 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(5): 1197-1200.

- circulating immune cell subpopulations [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 878226.
- [7] CAI X X, ZENG D F, DENG J. A systematic review and meta-analysis of the efficacy of aerobic exercise combined with resistance training on maintenance hemodialysis patients[J]. *Ann Palliat Med*, 2022, 11(4): 1360-1368.
- [8] BARBAR T, TUMMALAPALLI S L, SILBERZWEIG J. Influenza vaccines in maintenance hemodialysis patients: does seroresponse vary with different vaccine formulations? [J]. *Am J Kidney Dis*, 2022, 80(3): 304-306.
- [9] ALMEIDA B M, MORENO D H, VASCONCELOS V, *et al.* Interventions for treating catheter-related bloodstream infections in people receiving maintenance haemodialysis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022, 4(4): CD013554.
- [10] AGRAWAAL K K. Maintenance hemodialysis among patients visiting nephrology unit in a tertiary care centre: a descriptive cross-sectional study[J]. *JNMA J Nepal Med Assoc*, 2022, 60(255): 931-934.
- [11] 宝群, 闫燕, 丁秀和. 维持性血液透析患者肌少症与同型半胱氨酸、鸢尾素及营养不良-炎症评分的关系[J]. *中国血液净化*, 2022, 21(10): 744-748.
- [12] 卢晓梅, 霍本刚, 黄楠, 等. 透析血流量对老年维持性血液透析患者预后的影响[J]. *实用医学杂志*, 2023, 39(10): 1269-1273.
- [13] 杨志杰, 樊星花, 罗柳荣, 等. 丹参多酚酸盐对维持性血液透析患者残余肾功能与钙磷代谢的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(4): 746-749.
- [14] 田茂青, 张璐, 王惠明. 细胞自噬在腹膜透析相关腹膜纤维化中作用的研究进展[J]. *中华肾脏病杂志*, 2022, 38(1): 57-61.
- [15] 马雷雷, 武士锋, 杨波, 等. PI3K/Akt/mTOR 信号通路和细胞自噬与腹膜透析相关腹膜纤维化的研究进展[J]. *广东医学*, 2019, 40(13): 1960-1962, 1966.
- [16] 王育娴, 李淑婷, 陈斯佳, 等. 替米沙坦抑制 Mtdh 表达激活自噬在改善腹膜纤维化中的作用[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2022, 31(1): 39-44.
- [17] 柴亮听, 张卉, 冯艳, 等. 急性心肌梗死患者血清 miR-423-5P, Bcl-2 和 LC3-II 水平表达与预后相关性研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2023(1): 117-120, 134.
- [18] 王淑明, 徐建男, 张建新, 等. 维持性血液透析患者血清 Beclin1 和 LC3-II 表达水平与血管钙化的相关性分析[J]. *现代检验医学杂志*, 2022, 37(2): 132-136, 152.
- [19] 王莹, 姚浩, 李转丽, 等. 硫柳汞对白病细胞株凋亡及自噬调控的研究[J]. *中国实验血液学杂志*, 2022, 30(6): 1655-1660.
- [20] 郭海佳, 周萍. 左卡尼汀联合血液透析治疗对老年慢性肾衰竭患者肾功能、微炎症状态和毒素清除率的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(5): 1117-1120.
- [21] 买尔哈巴·买买提, 王婷, 帕热旦木·托乎提, 等. 微炎症状态及血清 PTH(1-84) BALP 水平检测在维持性血液透析肾性骨病中的临床意义[J]. *河北医学*, 2023, 29(6): 941-946.
- [22] 李琳, 崔珺, 崔艳, 等. hs-CRP、NLR 及 FGF23 对慢性肾衰竭维持性血液透析患者的预后评估价值[J]. *西部医学*, 2021, 33(11): 1633-1636.
- [23] 王洁莲, 易晔, 熊世红, 等. PCT、CRP、SAA、HMGB1 对尿毒症并发血液透析导管相关性感染的诊断价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2022, 43(11): 1300-1303, 1309.

(收稿日期: 2024-07-05; 修回日期: 2025-06-27; 编辑: 刘灵敏)

(上接第 1036 页)

- [12] YOSHIMI H, NAGOSHI S, AKAHANE T, *et al.* Evidence-based clinical practice guidelines for Liver Cirrhosis 2020[J]. *J Gastroenterol*, 2021, 56(7): 593-619.
- [13] GUNARATHNE L S, RAJAPAKSHA H, SHACKEL N, *et al.* Cirrhotic portal hypertension: From pathophysiology to novel therapeutics[J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(40): 6111-6140.
- [14] PATERNOSTRO R, BECKER J, HOFER B S, *et al.* The prognostic value of HVPg-response to non-selective beta-blockers in patients with NASH cirrhosis and varices[J]. *Dig Liver Dis*, 2022, 54(4): 500-508.
- [15] 陈杰, 安自民, 赵娜, 等. 卡维地洛与普萘洛尔预防肝硬化食管胃静脉曲张首次出血的疗效研究[J]. *重庆医学*, 2020, 49(1): 93-96, 101.
- [16] YANG C H, CHIU Y C, CHEN C H, *et al.* Diabetes mellitus is associated with gastroesophageal variceal bleeding in cirrhotic patients[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2014, 30(10): 515-520.
- [17] IMAMURA Y, KUMAGI T, KURODA T, *et al.* Pancreas stiffness in liver cirrhosis is an indicator of insulin secretion caused by portal hypertension and pancreatic congestion[J]. *Hepatol Res*, 2021, 51(7): 775-785.
- [18] SUK K T, BAIK S K, YOON J H, *et al.* Revision and update on clinical practice guideline for liver cirrhosis[J]. *Korean J Hepatol*, 2012, 18(1): 1-21.
- [19] JEON H K, KIM M Y, BAIK S K, *et al.* Hepatogenous diabetes in cirrhosis is related to portal pressure and variceal hemorrhage[J]. *Dig Dis Sci*, 2013, 58(11): 3335-3341.
- [20] HONG Y S, CHANG Y, RYU S, *et al.* Hepatitis B and C virus infection and diabetes mellitus: A cohort study[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 4606.
- [21] CHUNG W, PROMRAT K, WANDS J. Clinical implications, diagnosis, and management of diabetes in patients with chronic liver diseases[J]. *World J Hepatol*, 2020, 12(9): 533-557.
- [22] KUMAR R. Hepatogenous Diabetes: An Underestimated Problem of Liver Cirrhosis[J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2018, 22(4): 552-559.

(收稿日期: 2024-04-19; 修回日期: 2025-03-19; 编辑: 刘灵敏)