

肝硬化合并肾损害的危险因素分析

陆秀伟 杨娟[△]

杭州市西溪医院肝病科,浙江杭州 310023

[摘要] 目的 探讨肝硬化合并肾损害的危险因素。方法 选择 2017 年 1 月至 2019 年 12 月我院诊断治疗的肝硬化患者 100 例的临床资料进行研究。根据患者是否发生肾损害分为肾损害组与无肾损害组,记录患者一般资料、合并症、腹水情况、肝性脑病情况等,单因素及多因素分析影响肝硬化合并肾损害的危险因素。结果 单因素分析结果显示,年龄 ≥ 60 岁、CTP 分级 C 级、合并高血压、合并糖尿病、合并高尿酸血症、曾应用造影剂、肝性脑病患者发生肾损害的发生率更高($P < 0.05$)。多因素分析结果显示,患者年龄 ≥ 60 岁、CTP 分级 C 级、合并高血压、合并糖尿病、合并高尿酸血症及 PVD > 12.5 mm 是肝硬化患者合并肾损害的独立危险因素($P < 0.05$)。结论 肝硬化患者可出现肾损害情况,年龄、CTP 分级 C 级、合并高血压、合并糖尿病、合并高尿酸血症及 PVD 增宽是肝硬化患者合并肾损害的独立危险因素。

[关键词] 肝硬化;肾损伤;危险因素;腹水;肝性脑病;高血压;糖尿病

[中图分类号] R657.31

[文献标识码] B

[文章编号] 1673-9701(2021)19-0096-04

Analysis on the risk factors of cirrhosis combined with renal damage

LU Xiuwei YANG Juan

Department of Hepatology, Xixi Hospital of Hangzhou City, Hangzhou 310023, China

[Abstract] **Objective** To investigate the risk factors of cirrhosis combined with renal damage. **Methods** The clinical data of 100 patients with hepatic cirrhosis diagnosed and treated in our hospital from January 2017 to December 2019 were selected for the study. According to whether the patients had renal damage, they were divided into the renal damage group and the no renal damage group. The general data of the patients, complications, ascites condition, hepatic encephalopathy condition and others were recorded, and the risk factors for hepatic cirrhosis combined with renal damage were analyzed by univariate and multivariate analysis. **Results** Univariate analysis showed that patients with aged ≥ 60 years, CTP grade C, complications of hypertension, diabetes, hyperuricemia, exposure history of contrast media, and hepatic encephalopathy had a higher probability of renal damage ($P < 0.05$). Multivariate analysis showed that patients with age ≥ 60 years, CTP grade C, complications of hypertension, diabetes, hyperuricemia, and PVD > 12.5 mm were the independent risk factors for patients with hepatic cirrhosis complicated with renal damage($P < 0.05$). **Conclusion** Renal damage may occur in patients with hepatic cirrhosis. Age, CTP grade C, complications of hypertension, diabetes, hyperuricemia, and PVD widening are the independent risk factors for patients with hepatic cirrhosis complicated with renal damage.

[Key words] Hepatic cirrhosis; Renal damage; Risk factors; Ascites; Hepatic encephalopathy; Hypertension; Diabetes

肝硬化是由不同原因引起的慢性、进行性、弥漫性肝脏病变,主要病理变化为肝细胞广泛坏死,在此基础上出现纤维组织弥漫性增生。在肝失代偿期,除了肝功能减退,还会出现消化道症状,如出血、贫血、内分泌失调、感染、肝性脑病、电解质紊乱等。而肝硬化性肾损害是常见的并发症之一,主要表现为肾小球病变、肾小管酸中毒,严重者出现肝肾综合征,此外,肝炎后肝硬化患者常可呈现乙肝或丙肝相关性肾炎的表现,如膜增殖性肾炎、膜性肾病、毛细血管内增生性肾炎、肾小球硬化等^[1-2]。本研究旨在探讨肝硬化患者发生肾损害的相关因素,以期为临床值提供参考,现报道如下。

[基金项目] 浙江省医药卫生科技计划项目(2020KY768)

△通讯作者

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2017 年 1 月至 2019 年 12 月我院诊断治疗的肝硬化患者 100 例的临床资料进行研究。纳入标准:年龄 ≥ 18 周岁,符合肝硬化诊断标准^[3],合并或未合并肾脏损害,临床资料完整,患者及其家属对本研究知情同意。排除标准^[3]:急性肾脏原发性疾病或继发于其他疾病的肾脏疾病者;合并有免疫系统疾病者;认知功能障碍者;近期应用糖皮质激素者;妊娠期或哺乳期者。患者一般资料见表 1。本研究经医院医学伦理委员会同意。

1.2 方法

1.2.1 记录指标 ①CTP 分级^[4]:根据患者白蛋白、凝血酶原时间、血清总胆红素水平进行评分,5~6 分为 A 级,

表 1 患者一般资料

项目		n	构成比(%)
性别	男	62	62.00
	女	38	38.00
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)		58.11 \pm 10.43	-
病因	乙肝	55	55.00
	丙肝	20	20.00
	酒精性	12	12.00
	原发性胆汁性	7	7.00
	其他	6	6.00
CTP 分级	A 级	38	38.00
	B 级	40	40.00
	C 级	22	22.00
eGFR[mL/(min \cdot 1.73 m ²)]	<60	15	15.00
	\geq 60	85	85.00
合并症	高血压	18	18.00
	糖尿病	13	13.00
	高尿酸血症	7	7.00
	泌尿系结石	8	8.00
曾应用造影剂		21	21.00
腹水		27	27.00
肝性脑病		15	15.00

注:“-”无数据

7~9 分为 B 级, ≥ 10 分为 C 级, 级数越高表示患者病情越重。②肾功能评价^[4]: 计算患者 eGFR, < 60 mL/(min \cdot 1.73 m²) 为存在肾损害。③记录患者年龄、性别、既往病史(高血压、糖尿病、泌尿系结石、高尿酸血症)、是否应用造影剂史, 记录入院时患者病情、门静脉主干内径(PVD)、是否合并腹水、是否合并肝性脑病。

1.2.2 分析方法 根据患者 eGFR 结果分为肾损害组与无肾损害组。比较不同 CTP(Child-Turcotte-Pugh) 分级、年龄、性别、是否合并高血压、是否合并糖尿病、是否有泌尿系结石、是否有高尿酸血症、是否应用造影剂史、门静脉主干内径、是否合并腹水、是否合并肝性脑病患者肾损害发生率。将有意义的相聚进行赋值, 行多因素分析。其中门静脉主干内径参考王伟^[5]的研究结果, 以 12.5 mm 为截断值进行赋值。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计学软件进行数据分析, 计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 组间比较采用 *t* 检验; 计数资料以 $[n(\%)]$ 表示, 组间比较采用 χ^2 检验, 多因素分析采用 Logistic 回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肝硬化合并肾损害发生率

100 例患者中有 15 例患者 eGFR < 60 mL/(min \cdot 1.73 m²), 占 15.00%, 为肾损害组; 85 例患者 eGFR ≥ 60 mL/(min \cdot 1.73 m²), 占 85.00%, 为无肾损害组。

2.2 肝硬化合并肾损害的单因素分析

单因素分析结果显示, 年龄 ≥ 60 岁、CTP 分级 C 级、合并高血压、合并糖尿病、合并高尿酸血症、曾应用造影剂、肝性脑病患者发生肾损害的发生率更高 ($P < 0.05$), 肾损害组 PVD 高于无肾损害组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 肝硬化合并肾损害的多因素分析

多因素分析结果显示, 患者年龄 ≥ 60 岁、CTP 分级 C 级、合并高血压、合并糖尿病、合并高尿酸血症、PVD > 12.5 mm 是肝硬化患者合并肾损害的独立危险因素 ($P < 0.05$)。见表 3。

3 讨论

肝炎性肝硬化、酒精性肝硬化、胆汁性肝硬化及血吸虫病性肝硬化等均可导致肾损害^[6]。引起肾损害的肝硬化有多种原因, 而门脉性肝硬化是一种常见的肝硬化类型, 大约占所有肝硬化的半数^[7-8]。引起门脉性肝硬化的原因很多, 主要是病毒性肝炎、慢性酒精性中毒、营养缺乏、肠道感染、药物或工业物中毒及慢性心功能不全等。本研究结果显示, 纳入的患者病因以乙型肝炎为主。肝硬化性肾小球硬化可能与免疫复合体有关^[9]。肝硬化肝细胞库夫细胞功能障碍, 不能清除来自肠道的外源性抗原, 再加上侧支循环形成, 这些外源性抗原不能经肝脏处理直接进入血液循环激发产生抗体, 沉积在肾小球, 导致肾小球硬化^[10]。在失代偿肝硬化中, 肾小球滤过率和肾血浆流量变化范围广泛, 从超正常值到严重的肾功能衰竭均可存在, 这种异常值的发生机制还不清楚, 可能与肾血流动力学的改变有关^[11]。肝硬化时总血浆容量增加, 但由于分布集中于门脉和内脏的血管床, 使有效血浆容量减低^[12]。失代偿性肝硬化患者的肾皮质缺血, 肾血浆流量降低。另外认为因腹水引起的腹内压力增高可影响肾小球滤过率和肾血浆流量。肝硬化性肾损害可能与钠排泄受损也有关系^[13]。失代偿的门脉性肝硬化患者常伴有显著的钠潴留, 排除的尿液几乎不含钠, 钠负荷时形成腹水和水肿。肝硬化时肾小管对氯化钠重吸收增加, 其机制还不清楚, 可能与血流动力学、肾小管周围物理因素、醛固酮和利钠激素等因素有关^[14]。肝硬化性肾损害患者可发生硬化性肾性肾小球肾炎和肾小管酸中毒, 早期患者往往无明显临床症状, 仅有少量蛋白尿^[15]。肝硬化继发 IgA 肾病患者肾功能恶化转为缓慢, 呈良性过程。部分患者有系膜细胞、内皮细胞和(或)上皮细胞增殖, 伴有系膜区及内皮下免疫复合物沉积, 患者可出现蛋白尿及血尿, 也可出现水肿、高血压及肾功能减退。肾功能下降导致氨排泄能力下降, 容易诱发或加重肝性脑病, 影响患者预后。

表2 肝硬化合并肾损害的单因素分析

项目		n	肾损害组(n=15)	无肾损害组(n=85)	χ^2 值	P 值
性别	男	62	11(17.8)	51(82.2)	0.962	0.327
	女	38	4(10.5)	34(89.5)		
年龄(岁)	≥60	41	10(24.4)	31(75.6)	4.806	0.028
	<60	59	5(8.47)	54(91.53)		
病因	乙肝	55	11(20.0)	44(80.0)	2.951	0.566
	丙肝	20	2(10.0)	18(90.0)		
	酒精性	12	1(8.33)	11(91.67)		
	原发性胆汁性	7	1(14.3)	6(85.7)		
	其他	6	0(0)	6(100)		
CTP 分级	A 级	38	0(0)	38(100)	18.289	0.000
	B 级	40	6(15.0)	34(85.0)		
	C 级	22	9(40.9)	13(59.1)		
高血压	是	18	10(55.6)	8(44.4)	27.556	0.000
	否	82	5(6.1)	77(93.9)		
糖尿病	是	13	9(69.2)	4(30.8)	34.467	0.000
	否	87	6(6.9)	81(93.1)		
高尿酸血症	是	7	5(71.4)	2(28.6)	18.798	0.000
	否	93	10(10.8)	83(89.2)		
泌尿系结石	是	8	1(12.5)	7(87.5)	0.043	0.836
	否	92	14(15.2)	78(84.8)		
曾应用造影剂	是	21	8(38.1)	13(61.9)	11.121	0.001
	否	79	7(8.9)	72(91.1)		
腹水	是	27	4(14.8)	23(85.2)	0.001	0.975
	否	73	11(15.1)	62(84.9)		
肝性脑病	是	15	6(40.0)	9(60.0)	7.056	0.008
	否	85	9(10.6)	76(89.4)		
PVD($\bar{x}\pm s$, mm)			13.7±0.8	12.0±0.6	9.598	0.000

表3 肝硬化合并肾损害的多因素分析

项目	β	SE	Wald	P 值	OR	95%CI
年龄≥60岁	1.134	0.315	12.960	0.000	3.108	1.841~5.102
CTP 分级 C 级	1.322	0.308	18.423	0.000	3.751	2.015~6.637
合并高血压	1.211	0.403	9.030	0.000	3.357	1.866~5.433
合并糖尿病	1.312	0.339	14.978	0.000	3.714	2.115~4.991
合并高尿酸血症	1.544	0.493	9.808	0.000	4.683	2.628~7.742
PVD>12.5 mm	1.263	0.352	12.874	0.000	3.536	1.852~4.473

既往的研究显示,肝硬化并发急性肾损伤的患者门静脉主干内径要显著大于单纯肝硬化患者,且患者的门静脉主干内径与血肌酐、血小板总数有相关性,门静脉主干内径可以作为预测肝硬化并发急性肾损伤的相关指标之一^[5]。本研究结果显示,有肾损害的患者 PVD 内径更大,而多因素分析结果也显示,其是肝硬化患者合并肾损害的独立危险因素。肝硬化后,门静脉高压与患者肾损害的发生存在相关性。本研究中年龄也是肝硬化并发肾损害的独立危险因素,年龄越高,发生的风险越大。与路丽芳^[6]的研究结果一致,在其研究中,发生肾损害的患者平均年龄要高于无肾损害患者。年龄越大,患者脏器功能越差,自我调节能力也越差,发生肾损害的风险也越大。CTP 分级标准是一种临床上常用的对肝硬化患者肝脏储备功能进行量化评估的分级标准,该分级标准包括 5 个指标,根

据指标的不同水平分为三个层次,分别计分,总分5~15分,根据总分将肝脏储备功能分为 A、B、C 三级,提示三种不同严重程度的肝脏损害,分数越高,患者肝脏储备功能越差,且越严重,预后也越差^[7]。A 级一般为代偿性肝硬化,B 级、C 级多为失代偿性肝硬化,患者可能发生肝性脑病、腹水、食管胃底静脉曲张破裂出血等严重并发症。本研究结果显示,B 级及 C 级患者发生肾损害的比例显著高于 A 级患者,多因素分析结果显示,CTP 分级 C 级是患者发生肾损害的独立危险因素,考虑与 C 级患者处于肝硬化失代偿期有关。

本研究结果显示,有高血压病史是患者肾损害的独立危险因素。肾脏是血压调节的重要器官,同时又是高血压损害的主要靶器官之一。肾脏对血容量、电解质平衡以及对肾素血管紧张素系统的调节起重要作用。肾脏有丰富的血管,极易受到高血压的损害。肾

功能正常,对于维持血压的稳定有着重要作用。肾功能一旦受损,将使高血压加重,高血压又进一步加重肾损害,形成恶性循环,最终导致肾功能不全及心脑血管重要脏器的损害^[18]。高血压可造成肾脏结构和功能的改变,称为高血压性肾损害,高血压持续5~10年即可引起肾脏小动脉硬化,进而继发肾实质缺血性损害,如肾小球缺血性皱缩、硬化、肾小管萎缩,还有间质炎细胞浸润及纤维化等。因此,对于肝硬化合并有关高血压的患者,肾功能受到高血压与肝硬化的双重影响,更容易导致肾损害。本研究结果显示,有糖尿病病史也是肾损害的独立危险因素。肾损害是高血糖的主要靶器官之一,血糖导致血管病变,最终引发肾损害^[19]。高尿酸血症是指在正常嘌呤饮食状态下,非同日两次空腹血尿酸水平男性高于420 μmol/L,女性高于360 μmol/L,即称为高尿酸血症。尿酸与肾脏疾病关系密切。除尿酸结晶沉积导致肾小动脉和慢性间质炎症使肾损害加重以外,许多流行病学调查和动物研究显示,尿酸可直接使肾小球入球小动脉发生微血管病变,导致慢性肾脏疾病^[20]。本研究结果显示,合并高尿酸血症的患者更容易发生肾损害。因此临床上对于肝硬化合并有高血压、糖尿病、高尿酸血症的患者应注意检查肾功能情况,及时发现肾损害,及时干预治疗。在临床工作中,对于肝硬化合并有肾损害的患者,应嘱咐患者绝对卧床休息,对于有肝性脑病的患者,头偏向一侧,以免呕吐物引起窒息。肝硬化本身对饮食有严格要求,发生肾损害后,更应严格控制饮食,低盐、低蛋白、丰富维生素饮食,可流质或半流质饮食。注意观察小便情况,密切观察患者尿量,计算出入量,严格控制体液入量。另外,还应预防感染,给予患者心理支持,缓解患者心理负担。

综上所述,肝硬化患者可出现肾损害情况,年龄≥60岁、CTP分级C级、合并高血压、合并糖尿病、合并高尿酸血症、PVD增宽是肝硬化患者合并肾损害的独立危险因素。临床对于合并高血压、糖尿病、高尿酸血症的患者,以及PVD显著增宽的患者,应密切关注肾脏功能情况。

[参考文献]

[1] 阎双缓.乙型肝炎肝硬化并发肾损害的危险因素及胱抑素C在诊断中的价值[J].河北医药,2019,41(23):3595-3598.
[2] 周一萌,王岩,路丽芳.肝硬化患者并发肾损害危险因

素的回顾性分析[J].中国现代医学杂志,2019,29(20):74-78.

- [3] 中华医学会肝病学分会,徐小元,丁惠国,等.肝硬化诊治指南[J].中华肝脏病杂志,2019,27(11):846-865.
[4] 葛均波,徐永健.内科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2013:419,518.
[5] 王伟.肝硬化并发急性肾损伤患者门静脉主干内径特征观察[J].肝脏,2019,24(11):1290-1292.
[6] 蔡均均,姜慧卿.肝肾综合症的诊治现状[J].临床荟萃,2018,33(11):942-946.
[7] 瞿志军,李国航,庄桂龙,等.阿德福韦酯治疗慢性乙肝及代偿期肝硬化合并肾损害的临床分析[J].现代诊断与治疗,2017,28(9):1641-1642.
[8] 杨渝伟,黄玉霞,陈小红,等.胱抑素C及其eGFR方程在诊断肝硬化患者肾损害中的应用[J].现代检验医学杂志,2016,31(4):24-29.
[9] 黄玉霞,杨渝伟,邹明,等.胱抑素C及其eGFR方程在诊断肝硬化患者肾损害中的应用[J].四川医学,2015,36(9):1232-1236.
[10] 刘娟.胱抑素和血钠及血氨在早期判断慢加急性肝衰竭并发肝肾综合征中的价值[J].临床医药实践,2020,29(2):93-96.
[11] 邹波,朱啸峰,张鑫垚.肝肾综合征发病机制研究现状[J].现代诊断与治疗,2019,30(11):1816-1819.
[12] 李晨,李文刚,徐小元.肝硬化肝肾综合征的临床进展[J].临床内科杂志,2019,36(12):799-803.
[13] 邹波,张鑫垚,何金秋.肝肾综合征相关的生物活性物质研究[J].世界最新医学信息文摘,2019,19(100):357,359.
[14] 刘萍萍,刘娟,叶文峰.Cys-C、低钠血症、血氨与肝肾综合征的关系[J].当代医学,2019,25(19):82-84.
[15] 高攀,朱祖安.胱抑素C对失代偿期肝硬化患者并发肝肾综合征的预测价值[J].胃肠病学和肝病学杂志,2019,28(1):101-104.
[16] 路丽芳.肝硬化患者合并肾损害的危险因素的回顾性分析[D].沈阳:中国医科大学,2017.
[17] 陈久清.血浆ICG清除试验与CTP分级与肝硬化患者肝脏储备功能的相关性研究[J].甘肃医药,2018,37(8):729-730.
[18] 谢宜.高血压肾病发生危险因素及防治对策[J].当代医学,2019,25(30):24-26.
[19] 周乐,郭兆安,李伟.糖尿病肾病足细胞损伤的表观遗传调控[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2020,29(1):60-65.
[20] 刘会芳,王晓辉,鲁娟,等.高尿酸血症对IgA肾病临床及病理特点影响的探讨[J].中国中西医结合肾病杂志,2020,21(1):47-49.

(收稿日期:2020-08-12)