

· 其他肝病 ·

DOI: 10.12449/JCH260319

门静脉-肝窦血管性疾病患者肌肉改变的临床特征及危险因素分析

李睿佳¹, 龚宇翔², 张 誉³, 李莎莎⁴, 杨永峰³

1 南京医科大学公共卫生学院, 南京 210003

2 南京中医药大学医学院, 南京 210003

3 南京市第二医院感染性疾病/肝病科, 南京医科大学公共卫生学院联合培养基地, 南京 210003

4 南京大学医学院, 南京 210003

通信作者: 杨永峰, yyf1997@163.com (ORCID: 0000-0002-0942-4833)

摘要: **目的** 研究门静脉-肝窦血管性疾病(PSVD)患者中肌肉改变(包括肌少症和肌脂肪变性)的患病情况,并探究相关影响因素,为PSVD患者肌肉改变的早期识别、预防和干预提供理论依据。**方法** 连续纳入2017年7月—2024年7月在南京市第二医院确诊的132例PSVD患者为病例组,选取医院2025年职工体检健康人群为健康对照组,按年龄、性别1:1行倾向评分匹配。根据腹部计算机断层成像(CT)评估肌肉状态分为无肌肉改变、轻度肌肉改变(单纯肌脂肪变性)及重度肌肉改变(单纯肌少症或肌少症合并肌脂肪变性),以肌肉改变类型及严重程度为处理因素。收集病例组一般资料、实验室检查、第三腰椎(L3)水平CT影像及肝穿病理资料,健康对照组收集一般资料与CT影像;在L3水平测量骨骼肌指数诊断肌少症(男 $<44.77\text{ cm}^2/\text{m}^2$,女 $<32.50\text{ cm}^2/\text{m}^2$),以平均肌肉衰减值结合体重指数(BMI)阈值定义肌脂肪变性($\text{BMI}<24.9\text{ kg}/\text{m}^2$ 且平均衰减 $<41\text{ HU}$ 或 $\text{BMI}\geq 25\text{ kg}/\text{m}^2$ 且平均衰减 $<33\text{ HU}$)。比较病例组与健康对照组及不同肌肉改变分组间人口学、实验室与临床指标差异。符合正态分布计量资料两组间比较采用成组 t 检验,非正态分布的计量资料两组间比较采用Mann-Whitney U 检验;计数资料两组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确检验;采用单因素及多因素Logistic回归分析PSVD合并肌少症的相关因素。**结果** 132例PSVD患者中有门静脉高压83例,无门静脉高压49例,2组年龄、白蛋白、白球比、白细胞计数、中性粒细胞计数、红细胞计数、血小板计数、直接胆红素、间接胆红素、血红蛋白、血钙、胆碱酯酶、总胆汁酸、甘油三酯、总胆固醇、凝血酶原时间、国际标准化比值、活化部分凝血活酶时间,以及失代偿、胃食管或异位静脉曲张、出血和腹水发生率比较,差异均有统计学意义(P 值均 <0.05)。匹配后分析显示,PSVD患者($n=132$)肌肉结构异常(43.18% vs 18.94%)与轻度(22.73% vs 7.58%)、重度(20.45% vs 11.36%)肌肉改变的患病率均高于健康对照组($n=132$)(P 值均 <0.001)。进一步比较发现,PSVD有门静脉高压患者合并肌肉变化的比例差异无统计学意义(42.17% vs 44.90%, $P=0.760$)。以有无肌肉改变为因变量的二分类Logistic回归多因素分析显示,年龄[比值比(OR)=1.05, 95%置信区间(CI): 1.02~1.09]、皮下脂肪指数($OR=1.03$, 95% CI : 1.01~1.06)、血红蛋白($OR=0.97$, 95% CI : 0.95~0.99)、凝血酶时间($OR=1.26$, 95% CI : 1.06~1.49)为PSVD患者肌肉改变的独立影响因素(P 值均 <0.05);以肌肉改变严重程度为因变量的有序Logistic回归多因素模型显示,年龄($OR=1.04$, 95% CI : 1.01~1.07)、凝血酶时间($OR=1.17$, 95% CI : 1.01~1.36)为肌肉改变类型分级的独立危险因素(P 值均 <0.05)。**结论** PSVD患者合并肌肉改变较为常见;肌肉变化可能为PSVD本身所致而非继发于门静脉高压,年龄、脂肪分布、凝血酶时间和血红蛋白为肌肉变化的重要影响因素。

关键词: 门静脉-肝窦血管性疾病;肌减少症;危险因素**基金项目:** 江苏省卫生厅科研基金(ZD2021061)

Clinical features of muscle changes and related risk factors in patients with porto-sinusoidal vascular disorder

LI Ruijia¹, GONG Yuxiang², ZHANG Yu³, LI Shasha⁴, YANG Yongfeng³

1. School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing 210003, China; 2. Medical School, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210003, China; 3. Department of Infectious Disease and Hepatology, Joint Training Base of Nanjing Medical

University School of Public Health, Nanjing Second Hospital, Nanjing 210003, China; 4. Nanjing University Medical School, Nanjing 210003, China

Corresponding author: YANG Yongfeng, yyf1997@163.com (ORCID: 0000-0002-0942-4833)

Abstract: Objective To investigate the prevalence of muscle changes (including sarcopenia and myosteatosis) and related influencing factors in patients with porto-sinusoidal vascular disorder (PSVD), and to provide a theoretical basis for the early identification, prevention, and intervention of muscle changes in PSVD patients. **Methods** A total of 132 PSVD patients who were diagnosed in Nanjing Second Hospital from July 2017 to July 2024 were enrolled as case group, and the hospital staff who underwent physical examination in 2025 were enrolled as healthy control group. Propensity score matching was performed based on age and sex at a ratio of 1:1. According to muscle status assessed by abdominal CT, the subjects were divided into non-muscle change group, mild muscle change group (myosteatosis alone), and severe muscle change group (sarcopenia alone or sarcopenia comorbid with myosteatosis), with the type and severity of muscle change as the exposure factors. General information, laboratory tests, L3-level CT images, and liver biopsy data were collected for the patients in the case group, and general information and CT images were collected for the individuals in the healthy control group. Sarcopenia was diagnosed by measuring skeletal muscle index at the L3 level ($<44.77 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ for men and $<32.50 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ for women), and myosteatosis was defined by mean muscle attenuation combined with BMI (BMI $<24.9 \text{ kg}/\text{m}^2$ with attenuation $<41 \text{ HU}$ or BMI $\geq 25 \text{ kg}/\text{m}^2$ with attenuation $<33 \text{ HU}$). Demographic, laboratory, and clinical parameters were compared between the case group and the healthy control group. The independent-samples *t* test was used for comparison of normally distributed continuous data between groups, and the Mann-Whitney *U* test was used for comparison of non-normally distributed continuous data between groups; the chi-square test or the Fisher's exact test was used for comparison of categorical data between groups. The univariate and multivariate Logistic regression analyses were used to identify the factors associated with sarcopenia in PSVD. **Results** Among the 132 patients with PSVD, there were 83 patients with portal hypertension (PH) and 49 patients without PH, and there were significant differences between these two groups in age, albumin, albumin/globulin ratio, leukocyte count, neutrophil count, red blood cell count, platelet count, direct bilirubin, indirect bilirubin, hemoglobin, blood calcium, cholinesterase, total bile acid, triglyceride, total cholesterol, prothrombin time, international normalized ratio, activated partial thromboplastin time, decompensation, gastroesophageal or ectopic varices, bleeding and ascites (all $P<0.05$). The analyses after matching showed that compared with the healthy control group, the case group had significantly higher prevalence rates of abnormal muscle structure (43.18% vs 18.94%, $P<0.001$), mild muscle changes (22.73% vs 7.58%, $P<0.001$), and severe muscle changes (20.45% vs 11.36%, $P<0.001$). Further comparison showed that there was no significant difference in the proportion of patients with muscle changes between the PSVD patients with PH and those without PH (42.17% vs 44.90%, $P=0.760$). The binary Logistic regression analysis with the presence or absence of muscle changes as the dependent variable showed that age (odds ratio [OR]=1.05, 95% confidence interval [CI]: 1.02—1.09, $P<0.05$), subcutaneous fat index (OR=1.03, 95%CI: 1.01—1.06, $P<0.05$), hemoglobin (OR=0.97, 95%CI: 0.95—0.99, $P<0.05$), and thrombin time (OR=1.26, 95%CI: 1.06—1.49, $P<0.05$) were independent influencing factors for muscle changes in PSVD patients. The multivariate ordinal Logistic regression analysis with the severity of muscle changes as the dependent variable showed that age (OR=1.04, 95%CI: 1.01—1.07, $P<0.05$) and thrombin time (OR=1.17, 95%CI: 1.01—1.36, $P<0.05$) were independent risk factors for the grading of muscle changes. **Conclusion** Muscle changes are common in PSVD patients, and these changes may be caused by PSVD itself rather than PH. Age, fat distribution, thrombin time, and hemoglobin are important influencing factors for muscle changes.

Key words: Porto-Sinusoidal Vascular Disorder; Sarcopenia; Risk Factors

Research funding: Jiangsu Provincial Department of Health Research Fund(ZD2021061)

门静脉-肝窦血管性疾病(porto-sinusoidal vascular disorder, PSVD)是指在无肝硬化的情况下出现典型的组织学改变,可伴或不伴门静脉高压(portal hypertension,

PH),这一概念是对特发性PH的补充,是一种罕见的血管性肝病^[1-2]。其诊断需依赖肝脏活组织检查,以证实其特征性的组织学表现,并排除肝硬化^[3]。PSVD患者

的肝功能通常维持在相对正常水平,但也可能出现 PH 并发症^[4],形成门静脉血栓,部分严重患者甚至需要接受肝移植治疗^[5-6]。

身体成分异常是慢性病患者常见的并发症,肌少症是指因某种或某些原因导致的骨骼肌肉量持续减少,同时存在肌肉力量下降和/或躯体功能减退的临床综合征,这一过程通常伴随老龄化进程^[7]。但随着近些年研究的不断深入,发现肌肉质量从40岁开始即呈现下降趋势,并可以在中年发病,且在癌症患者、肾功能不全、肝病和代谢紊乱等患者中较为常见^[8]。肌少症是患者功能障碍和生活质量下降的主要原因,对患者的生活质量和预后具有显著影响^[9-10]。此类患者的肌肉损伤不仅表现为肌肉量减少,还伴随肌间脂肪和肌肉脂肪比例的增加,导致肌肉脂肪变性,并可能导致中位生存期恶化^[11]。研究显示,特发性PH患者中肌少症患病率与肝硬化患者相近(约36%),且肌肉减少患者的难治性静脉曲张出血率较高^[12],而PSVD新概念提出后,尚未有相关研究报道。因此,本研究旨在研究PSVD患者肌肉改变情况,并与健康人群进行比较,探究相关因素,为PSVD患者肌肉改变的早期识别、预防和干预提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2017年7月—2024年7月在南京市第二医院确诊的PSVD患者。纳入标准:(1)年龄 ≥ 18 岁且 ≤ 80 岁;(2)符合欧洲肝脏血管病研究组提出的PSVD共识:在充分肝脏活组织检查排除肝硬化的前提下,满足以下3个标准之一:①至少有1种PH的特异性临床表现;②至少有1种与PSVD相关的特异性组织学表现;③同时符合至少1种PH特征和至少1种PSVD组织学特征。排除标准:(1)合并恶性肿瘤等慢性消耗性疾病(如肿瘤、胃肠道疾病等);(2)缺乏关键临床资料。选取南京市第二医院2025年职工体检人群作为健康对照组。纳入标准:体检结论为健康。排除标准:缺少关键资料。

1.2 患者资料收集 (1)一般资料:患者年龄、性别、身高和体重;(2)实验室检查:白细胞计数、血红蛋白、血小板计数和白蛋白等;(3)影像学检查:患者第三腰椎水平计算机断层成像(computed tomography, CT)影像;(4)经皮肝脏活组织检查报告。收集健康者一般资料和CT影像学资料。

1.3 肌肉改变判定及体成分测量 采用CT测量的第三腰椎水平骨骼肌指数(skeletal muscle index at the third lumbar vertebra, L3-SMI)作为肌少症的诊断指标,界定标

准为:男性 $L3-SMI < 44.77 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, 女性 $L3-SMI < 32.50 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ^[13]。

为了评估整个肌肉区域的肌脂肪变性,使用与L3-SMI计算相同的CT图像,采用平均肌肉衰减反映肌肉的脂肪浸润,衰减值以霍斯菲尔德单位(hounsfield, HU)表示。肌脂肪变性的诊断标准为:体重指数(body mass index, BMI) $< 24.9 \text{ kg}/\text{m}^2$ 且平均衰减值 $< 41 \text{ HU}$ 或 BMI $\geq 25 \text{ kg}/\text{m}^2$ 且平均衰减值 $< 33 \text{ HU}$ 。使用 $-150 \sim -50 \text{ HU}$ 阈值识别腹膜腔内的脂肪组织;使用 $-190 \sim -30 \text{ HU}$ 阈值在皮肤下方和腹膜壁层上方的脂肪组织层中检测皮下脂肪组织^[11]。

Geladari等^[14]的研究表明,肌脂肪变性可能先于肌少症出现,是肌肉退行性变的前驱期表现。据此,本研究将单纯肌脂肪变性定义为“轻度肌肉改变”,将单纯肌少症及肌少症合并肌脂肪变性定义为“重度肌肉改变”,以区分肌肉退行性变的不同严重程度。

1.4 统计学方法 数据整理与统计分析基于R 4.3.3、R 4.4.1软件完成。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用成组 t 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料两组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。对PSVD伴肌少症患者特征的关联分析采用单因素与多因素 Logistic 回归分析,将单因素分析 $P < 0.2$ 的变量纳入多因素双向逐步回分析,从收集的数据中识别与肌少症相关的因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

为尽可能提高病例组(PSVD组)与健康对照组之间的可比性,采用倾向评分匹配的方法。匹配变量包括性别和年龄,采用1:1最近邻匹配,确保协变量间标准化差异(standardized mean difference, SMD) < 0.1 ,且各变量匹配后差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2 结果

2.1 一般资料 共有282例患者符合PSVD诊断标准,排除合并恶性肿瘤等慢性消耗性疾病患者($n=8$)和缺乏关键临床资料患者($n=142$),最终共纳入132例。有PH 83例,无PH 49例,2组年龄、白蛋白、白球比、白细胞计数、中性粒细胞计数、红细胞计数、血小板计数、直接胆红素、间接胆红素、血红蛋白、血钙、胆碱酯酶、总胆汁酸、甘油三酯、总胆固醇、凝血酶原时间、国际标准化比值、活化部分凝血活酶时间、国际标准化比值和部分活化凝血酶原时间比较,差异均有统计学意义(P 值均 < 0.05);临床并发症方面,2组失代偿、胃食管或异位静脉

曲张、出血和腹水发生率比较,差异均有统计学意义(P 值均 <0.05)(表1)。

2.2 健康对照组与PSVD组肌肉改变类型的分布特征 匹配前2组间性别($SMD=0.817$)与年龄($SMD=0.171$)存在显著不平衡,经由1:1倾向性评分匹配后 $SMD<0.1$,实现了PSVD组与健康对照组在性别与年龄方面的可比性。

匹配后分析显示,与健康对照组相比,PSVD组中肌肉结构异常的患病率较高($P<0.001$),且2组在肌肉改变类型(轻度、重度)及肌少症/肌脂肪变性分型的分布上均

存在显著统计学差异(P 值均 <0.001)。男性受试者中,PSVD组L3-SMI显著低于健康对照组($P=0.002$)(表2)。

2.3 PSVD患者肌肉改变及体成分指标的组间比较 在纳入的132例PSVD患者中,43.18%(57/132)的患者存在肌肉变化;其中PH组肌肉变化率为42.17%(35/83),无PH组为44.90%(22/49),两组肌肉变化率差异无统计学意义($P=0.760$);PH组与无PH组轻度肌肉改变患者占比分别为21.69%(18/83)、24.49%(12/49),重度肌肉改变患者占比分别为20.48%(17/83)、20.41%(10/49),两组分布的差异无统计学意义($P=0.929$)。

表1 入组患者基线特征分析结果

Table 1 Results of baseline characteristics analysis of patients enrolled in the study

指标	总计($n=132$)	PH组($n=83$)	无PH组($n=49$)	统计值	P 值
年龄(岁)	44.34 $\pm$ 13.17	46.20 $\pm$ 13.62	41.18 $\pm$ 11.83	$t=2.15$	0.034
男[例(%)]	80(60.61)	52(62.65)	28(57.14)	$\chi^2=0.39$	0.532
BMI(kg/m^2)	22.37 $\pm$ 2.88	22.37 $\pm$ 3.02	22.37 $\pm$ 2.67	$t=0.00$	0.996
白蛋白(g/L)	41.54 $\pm$ 5.50	40.05 $\pm$ 5.91	44.07 $\pm$ 3.57	$t=-4.87$	<0.001
白球比	1.67 $\pm$ 0.34	1.58 $\pm$ 0.35	1.81 $\pm$ 0.26	$t=-3.85$	<0.001
白细胞计数($\times 10^9/\text{L}$)	4.54(3.08~5.48)	3.67(2.62~5.11)	5.13(4.28~6.24)	$Z=-3.88$	<0.001
中性粒细胞计数($\times 10^9/\text{L}$)	2.48(1.63~3.46)	2.14(1.39~3.23)	3.02(2.00~3.55)	$Z=-2.61$	0.009
红细胞计数($\times 10^{12}/\text{L}$)	4.42(3.85~4.75)	4.25(3.56~4.60)	4.58(4.09~5.05)	$Z=-3.58$	<0.001
血小板计数($\times 10^9/\text{L}$)	146.50(79.00~194.50)	87.00(59.00~144.50)	187.00(168.00~214.00)	$Z=-6.32$	<0.001
直接胆红素($\mu\text{mol}/\text{L}$)	5.20(3.68~7.12)	5.50(4.50~8.95)	4.40(3.00~5.80)	$Z=-3.36$	<0.001
间接胆红素($\mu\text{mol}/\text{L}$)	8.80(6.07~13.10)	9.50(6.65~13.85)	7.50(5.80~10.40)	$Z=-2.22$	0.027
血红蛋白(g/L)	128.50(113.75~144.25)	126.00(109.50~142.00)	136.00(124.00~151.00)	$Z=-2.42$	0.016
血钙(mmol/L)	2.22(2.12~2.31)	2.20(2.10~2.29)	2.30(2.17~2.37)	$Z=-3.18$	0.001
血钠(mmol/L)	141.00(139.70~142.00)	141.00(139.85~142.00)	140.80(139.70~142.10)	$Z=-0.49$	0.627
丙氨酸氨基转移酶(U/L)	29.10(17.60~51.52)	28.10(16.00~50.85)	34.10(21.00~53.60)	$Z=-1.20$	0.229
天冬氨酸氨基转移酶(U/L)	27.45(19.33~40.23)	28.50(20.10~44.55)	26.20(18.50~34.10)	$Z=-1.42$	0.157
胆碱酯酶(U/L)	6 781.00 (5 130.00~8 183.75)	6 117.00 (4 417.50~7 347.50)	7 925.00 (6 965.00~9 050.00)	$Z=-4.96$	<0.001
γ -谷氨酰转移酶(U/L)	45.50(20.00~86.83)	40.70(20.10~65.15)	55.10(20.00~105.00)	$Z=-1.27$	0.205
碱性磷酸酶(U/L)	82.20(66.73~120.00)	84.00(66.55~120.00)	81.40(68.00~121.00)	$Z=-0.02$	0.983
总胆汁酸($\mu\text{mol}/\text{L}$)	9.25(4.45~21.57)	12.30(5.95~28.20)	5.60(3.30~9.80)	$Z=-3.50$	<0.001
肌酐($\mu\text{mol}/\text{L}$)	64.00(55.00~75.80)	64.00(55.50~74.90)	65.00(55.00~75.80)	$Z=-0.08$	0.940
甘油三酯(mmol/L)	1.10(0.73~1.27)	0.93(0.65~1.20)	1.20(0.90~1.43)	$Z=-3.00$	0.003
总胆固醇(mmol/L)	4.12 $\pm$ 0.85	3.88 $\pm$ 0.83	4.52 $\pm$ 0.74	$t=-4.41$	<0.001
凝血酶原时间(s)	11.82(10.88~13.00)	12.50(11.35~13.75)	11.10(10.50~11.80)	$Z=-5.42$	<0.001
国际标准化比值	1.06(0.97~1.16)	1.10(1.04~1.20)	0.97(0.94~1.04)	$Z=-6.27$	<0.001
活化部分凝血活酶时间(s)	28.75(26.05~31.00)	29.60(26.65~32.30)	27.10(25.50~29.60)	$Z=-3.31$	<0.001
纤维蛋白原(g/L)	2.20(1.88~2.80)	2.13(1.83~2.82)	2.34(2.01~2.77)	$Z=-1.08$	0.281
凝血酶时间(s)	17.40(15.90~18.30)	17.20(15.65~18.20)	17.60(16.40~18.30)	$Z=-0.71$	0.477
失代偿[例(%)]	23(17.42)	23(27.71)	0(0.00)	$\chi^2=16.44$	<0.001
胃食管或异位静脉曲张[例(%)]	56(42.42)	55(66.27)	1(2.04)	$\chi^2=52.03$	<0.001
出血[例(%)]	10(7.58)	10(12.05)	0(0.00)	$\chi^2=4.78$	0.029
腹水[例(%)]	23(17.42)	21(25.30)	2(4.08)	$\chi^2=9.64$	0.002

注: BMI, 体重指数; PH, 门静脉高压。

在体成分定量指标对比中,PH组与无PH组的L3-SMI、皮下脂肪指数、内脏脂肪指数和骨骼肌密度的组间差异无统计学意义(P 值均 >0.05)(表3)。

2.4 肌肉改变相关因素的Logistic回归分析 为探究肌肉改变的影响因素,本研究分别开展有无肌肉改变的二分类Logistic回归及肌肉改变类型的有序Logistic回归分析。在二分类模型中,单因素分析显示,年龄(比值比=1.06,95%置信区间:1.02~1.09, $P<0.001$)、皮下脂肪指数(比值比=1.03,95%置信区间:1.01~1.05, $P=0.012$)、血红蛋白(比值比=0.98,95%置信区间:0.97~0.99, $P=0.040$)与肌肉改变存在关联;多因素校正后,年龄(比值比=1.05,95%置信区间:1.02~1.09, $P=0.001$)、皮下脂肪指数(比值比=1.03,95%置信区间:1.01~1.06, $P=0.015$)、血红蛋白(比值比=0.97,95%置信区间:0.95~0.99, $P=0.028$)、凝血酶时间(比值比=1.26,95%置信区间:1.06~1.49, $P=0.007$)为肌肉改变的独立影响因素(表4)。

针对肌肉改变类型的有序Logistic回归,单因素分

析提示,年龄(比值比=1.04,95%置信区间:1.01~1.07, $P=0.003$)与类型分布有关;多因素分析中,年龄(比值比=1.04,95%置信区间:1.01~1.07, $P=0.012$)、凝血酶时间(比值比=1.17,95%置信区间:1.01~1.36, $P=0.033$)为肌肉改变类型分级的独立危险因素(表4)。

3 讨论

本研究系统评估了PSVD患者中肌肉变化的情况及其临床关联特征。结果显示,入组的PSVD患者肌肉结构异常与轻、重度肌肉改变的患病率均显著高于健康对照组;进一步比较发现,有无PH并不影响其肌肉变化情况,提示肌肉变化可能为PSVD本身所致而非继发于PH。多因素回归分析指出,年龄、皮下脂肪指数、血红蛋白、凝血酶时间均为肌肉变化的独立影响因素。

本研究中,PSVD患者的肌少症患病率为20.45%,2019年Lattanzi等^[12]报道的一项关于特发性PH患者的研究中,肌少症患病率为38%,略高于本研究,这可能与

表2 健康对照组与PSVD组肌肉改变类型的分布比较

Table 2 Comparison of the distribution of muscle change types between the healthy control group and the PSVD group

指标	总计($n=264$)	健康对照组($n=132$)	PSVD组($n=132$)	统计值	P 值
肌肉改变[例(%)]	82(31.06)	25(18.94)	57(43.18)	$\chi^2=18.11$	<0.001
肌肉改变类型[例(%)]				$\chi^2=19.05$	<0.001
轻度	40(15.15)	10(7.58)	30(22.73)		
重度	42(15.91)	15(11.36)	27(20.45)		
肌少症/肌脂肪变性分型[例(%)]				$\chi^2=19.48$	<0.001
合并肌少症与肌脂肪变性	11(4.17)	3(2.27)	8(6.06)		
单纯肌少症	31(11.74)	12(9.09)	19(14.39)		
单纯肌脂肪变性	40(15.15)	10(7.58)	30(22.73)		
L3-SMI(cm^2/m^2)					
男	51.16 $\pm$ 7.48	53.12 $\pm$ 7.27	49.35 $\pm$ 7.24	$t=3.22$	0.002
女	39.29 $\pm$ 5.45	38.94 $\pm$ 5.67	39.68 $\pm$ 5.21	$t=-0.71$	0.478

注:PSVD,门静脉-肝窦血管性疾病;L3-SMI,第三腰椎水平骨骼肌指数。

表3 PSVD患者肌肉改变及体成分指标的组间比较

Table 3 Intergroup comparison of muscle changes and body composition indicators in PSVD patients

指标	总计($n=132$)	PH组($n=83$)	无PH组($n=49$)	统计值	P 值
肌肉变化[例(%)]	57(43.18)	35(42.17)	22(44.90)	$\chi^2=0.09$	0.760
肌肉改变类型[例(%)]				$\chi^2=0.15$	0.929
轻度	30(22.73)	18(21.69)	12(24.49)		
重度	27(20.45)	17(20.48)	10(20.41)		
L3-SMI(cm^2/m^2)	45.54 $\pm$ 8.04	45.80 $\pm$ 7.60	45.09 $\pm$ 8.81	$t=0.49$	0.627
SFI(cm^2/m^2)	37.77 $\pm$ 17.75	36.15 $\pm$ 19.70	40.52 $\pm$ 13.57	$t=-1.50$	0.135
VAI(cm^2/m^2)	25.79 $\pm$ 18.34	25.82 $\pm$ 20.28	25.76 $\pm$ 14.67	$t=0.02$	0.987
SMR(HU)	42.96 $\pm$ 7.98	42.44 $\pm$ 8.59	43.85 $\pm$ 6.81	$t=-0.98$	0.328

注:PSVD,门静脉-肝窦血管性疾病;PH,门静脉高压;L3-SMI,第三腰椎水平骨骼肌指数;SFI,皮下脂肪指数;VAI,内脏脂肪指数;SMR,骨骼肌密度。

表4 肌肉改变相关影响因素的 Logistic 回归分析
Table 4 Logistic regression analysis of influencing factors related to muscle changes

变量	单因素					多因素				
	β 值	SE	Z值	P值	OR(95%CI)	β 值	SE	Z值	P值	OR(95%CI)
有无肌肉改变										
年龄(岁)	0.05	0.02	3.49	<0.001	1.06(1.02 ~ 1.09)	0.05	0.02	3.18	0.001	1.05(1.02 ~ 1.09)
SFI(cm^2/m^2)	0.03	0.01	2.52	0.012	1.03(1.01 ~ 1.05)	0.03	0.01	2.49	0.015	1.03(1.01 ~ 1.06)
红细胞计数($\times 10^{12}/\text{L}$)	-0.30	0.23	-1.30	0.194	0.74(0.47 ~ 1.16)	0.63	0.42	1.51	0.130	1.89(0.83 ~ 4.29)
血红蛋白(g/L)	-0.02	0.01	-2.06	0.040	0.98(0.97 ~ 0.99)	-0.03	0.01	-2.20	0.028	0.97(0.95 ~ 0.99)
凝血酶时间(s)	0.14	0.07	1.85	0.064	1.15(0.99 ~ 1.33)	0.23	0.09	2.70	0.007	1.26(1.06 ~ 1.49)
肌肉改变类型										
年龄(岁)	0.04	0.01	3.01	0.003	1.04(1.01 ~ 1.07)	0.04	0.01	2.52	0.012	1.04(1.01 ~ 1.07)
血红蛋白(g/L)	-0.01	0.01	-1.51	0.131	0.99(0.98 ~ 1.00)	-0.01	0.01	-1.21	0.227	0.99(0.98 ~ 1.01)
白球比	-0.83	0.53	-1.57	0.118	0.44(0.16 ~ 1.23)	-0.32	0.56	-0.58	0.562	0.72(0.24 ~ 2.16)
凝血酶时间(s)	0.14	0.07	1.91	0.057	1.15(1.00 ~ 1.32)	0.16	0.08	2.13	0.033	1.17(1.01 ~ 1.36)

注:SFI,皮下脂肪指数;SE,标准误;OR,比值比;95%CI,95%置信区间。

其研究人群和肌少症定义的不同有关。目前对于不同人群肌少症的标准尚未统一,不同种族人群存在较大差异,本研究选择了一项国内多中心研究结论得出的临界值作为诊断标准^[13]。本研究中,存在肌肉改变的患者有57例(43.18%),其中合并肌脂肪变性与肌少症的患者8例,单纯肌脂肪变性患者30例,单纯肌少症患者19例。本研究健康对照组肌少症患病率为11.36%,根据诊断标准^[13]得出的肌少症患病率为10%,二者结果相似;健康对照组男女L3-SMI分别为 $(53.12 \pm 7.27) \text{ cm}^2/\text{m}^2$ 和 $(38.94 \pm 5.67) \text{ cm}^2/\text{m}^2$,与Kong等^[15]的一项全国多中心研究中健康组的L3-SMI水平相近 $[(50.2 \pm 7.4) \text{ cm}^2/\text{m}^2$ 和 $(38.9 \pm 5.3) \text{ cm}^2/\text{m}^2]$ 。本研究分析结果显示,PSVD患者整体与健康对照者在肌肉改变方面存在显著差异。

为进一步明确肌肉改变是否源于PSVD本身,而非继发于PH,本研究根据有无PH对PSVD进一步分组,以探讨疾病早期是否已出现肌肉或脂肪组织的异常改变,结果显示两组之间的肌肉变化并无统计学差异,提示肌肉的耗竭可能在疾病早期即已发生。Logistic多因素回归分析显示,年龄增大、皮下脂肪指数增大、凝血酶时间延长、血红蛋白降低是有无肌肉改变的独立危险因素;年龄增大与凝血酶时间延长是肌肉改变加重的独立危险因素。Vinke等^[16]在2022年的一项研究中指出,血红蛋白水平降低与肾移植受者肌肉质量和力量下降相关,与本研究结果一致;在一项关于肝硬化失代偿期患者肌肉脂肪变性与各种体成分异常关系的相关研究中也指出,高龄是肝硬化失代偿期出现肌肉脂肪变性的独立危险因素,同时皮下脂肪组织相关指标与肌肉脂肪变性存在关联,支持了年龄及皮下脂肪与肌肉改变的关系^[17]。

PSVD导致肌肉改变的机制可能与其他以肝细胞损伤为主的慢性肝病存在本质差异。PSVD主要累及门静脉细小分支及肝窦隙的微血管系统,其病理过程以内皮功能障碍、凝血与炎症信号通路的激活为特征。典型组织学表现包括闭塞性门静脉病、结节性再生性增生及不完全隔性纤维化^[3]。与肝细胞性肝硬化不同,PSVD患者的肝细胞结构和功能通常保持完整,其代谢与蛋白合成功能多为正常。

转录组研究表明,与肝硬化相比,PSVD患者肝组织中异常信号通路主要集中在内皮白细胞介素6稳态调控、凝血反应、脂质代谢及氧化磷酸化,而非肝细胞坏死或强烈炎症反应相关通路^[18-20]。代谢组学分析亦证实,PSVD与肝硬化在氨基酸代谢、能量代谢及脂质代谢方面存在显著差异^[21]。在临床生化层面,PSVD患者通常表现为血清白蛋白及凝血因子水平正常或接近正常,提示其肝脏蛋白合成功能相对保留^[22]。

相比之下,肝硬化患者的肌少症往往由肝细胞蛋白合成障碍、高氨血症及系统性炎症反应共同驱动^[23],慢性高氨状态可引起骨骼肌线粒体功能受损、脂肪酸氧化受抑制及脂滴积聚,导致肌脂肪变性。同时,骨骼肌在氨代谢中承担重要的代偿作用,通过谷氨酰胺合成途径清除氨。当肌肉萎缩或脂肪变性发生时,该代偿机制减弱,进一步加重高氨血症,形成恶性循环^[24-25]。而PSVD患者由于缺乏显著的肝细胞坏死及高氨负荷,其氨代谢紊乱相对轻微。

PSVD的核心病理机制在于肝窦内皮功能障碍及微循环异常,可造成轻度的肝组织及外周组织灌注不足,从而引发代谢应激反应,但通常不伴明显的全身代谢紊

乱,因此其对骨骼肌代谢的影响相对有限^[18]。值得注意的是,不同类型慢性肝病导致肌肉代谢紊乱的机制存在显著差异。例如,在酒精性脂肪肝中,乙醇可直接抑制骨骼肌雷帕霉素靶蛋白复合物1信号通路活性,从而削弱肌肉蛋白合成;长期饮酒还可诱导肌肉生长抑制素上调,进一步促进肌肉萎缩^[26]。而在非酒精性脂肪肝中,肌肉减少主要与胰岛素抵抗、慢性低度炎症及能量代谢紊乱有关^[27]。

总而言之,PSVD患者的肌肉改变主要源于血管性因素与轻度代谢异常,而非肝细胞衰竭或系统性炎症介导的代谢障碍。与典型肝细胞性肝硬化相比,PSVD患者的蛋白合成功能、营养状态及代谢稳态更接近正常,因此其肌肉改变的机制与严重程度均存在显著差异。

本研究仍存在一定局限性。首先,作为一项横断面研究,本研究无法明确肌肉状态改变与相关临床因素之间的因果关系;其次,本研究样本量相对有限,部分亚组例数较少,可能影响统计效能并限制结果的推广性;此外,研究为单中心设计,病例来源相对集中,尚缺乏多中心、大样本队列对结果的验证,可能存在一定的选择偏倚。因此,后续需通过多中心、前瞻性研究进一步证实本研究结果,并探讨肌肉状态变化的动态演变及其与疾病进展之间的潜在机制联系。

综上所述,本研究基于PSVD患者的体成分与肌肉状态评估,发现该人群中肌肉改变的患病率较高,且可能在临床前期阶段即可观察到肌肉异常变化,与PH并无直接关联。成分参数及肌肉状态分类不仅具有重要的评估价值,也为识别PSVD患者营养不良或代谢紊乱风险提供了潜在的辅助指标方向,但其作为早期识别工具的有效性尚需前瞻性研究进一步验证,以期更好地指导临床干预。

伦理学声明: 本研究方案于2022年11月1日经由南京市第二医院伦理委员会审批通过,批号:2022-LY-kt101。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 李睿佳负责设计论文框架,收集数据,统计学分析,撰写文章;龚宇翔、张誉、李莎莎负责资料数据收集和整理;杨永峰负责研究指导,论文审阅及经费支持。

参考文献:

- [1] JIN SJ, CHOI WM. Porto-sinusoidal vascular disease: A concise updated summary of epidemiology, pathophysiology, imaging, clinical features, and treatments[J]. Korean J Radiol, 2023, 24(1): 31-38. DOI: 10.3348/kjr.2022.0668.
- [2] HERNÁNDEZ-GEA V, BAIGES A, TURON F, et al. Idiopathic portal hypertension[J]. Hepatology, 2018, 68(6): 2413-2423. DOI: 10.1002/hep.30132.
- [3] DE GOTTARDI A, SEMPoux C, BERZIGOTTI A. Porto-sinusoidal vascular disorder[J]. J Hepatol, 2022, 77(4): 1124-1135. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.05.033.
- [4] SIRAMOLPIWAT S, SEIJO S, MIQUEL R, et al. Idiopathic portal hypertension: Natural history and long-term outcome[J]. Hepatology, 2014, 59(6): 2276-2285. DOI: 10.1002/hep.26904.
- [5] KRASINSKAS AM, EGHTEHAD B, KAMATH PS, et al. Liver transplantation for severe intrahepatic noncirrhotic portal hypertension [J]. Liver Transpl, 2005, 11(6): 627-634. DOI: 10.1002/lt.20431.
- [6] KHANNA R, SARIN SK. Non-cirrhotic portal hypertension - Diagnosis and management[J]. J Hepatol, 2014, 60(2): 421-441. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.08.013.
- [7] CRUZ-JENTOF AJ, BAEYENS JP, BAUER JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People[J]. Age Ageing, 2010, 39(4): 412-423. DOI: 10.1093/ageing/afq034.
- [8] LIU J, DING QQ, ZHOU BY, et al. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment for elderly with sarcopenia (2021)[J]. Chin J Geriatr, 2021, 40(8): 943-952. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2021.08.001.
- [9] 刘娟, 丁清清, 周白瑜, 等. 中国老年人肌少症诊疗专家共识(2021)[J]. 中华老年医学杂志, 2021, 40(8): 943-952. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2021.08.001.
- [10] PATERNOSTRO R, BARDACH C, HOFER BS, et al. Prognostic impact of sarcopenia in cirrhotic patients stratified by different severity of portal hypertension[J]. Liver Int, 2021, 41(4): 799-809. DOI: 10.1111/liv.14758.
- [11] LI TQ, LIU JC, ZHAO JB, et al. Sarcopenia defined by psoas muscle thickness predicts mortality after transjugular intrahepatic portosystemic shunt[J]. Dig Dis Sci, 2023, 68(4): 1641-1652. DOI: 10.1007/s10620-022-07806-z.
- [12] DI COLA S, D'AMICO G, CARACENI P, et al. Myosteosis is closely associated with sarcopenia and significantly worse outcomes in patients with cirrhosis[J]. J Hepatol, 2024, 81(4): 641-650. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.05.020.
- [13] LATTANZI B, GIOIA S, DI COLA S, et al. Prevalence and impact of sarcopenia in non-cirrhotic portal hypertension[J]. Liver Int, 2019, 39(10): 1937-1942. DOI: 10.1111/liv.14160.
- [14] ZENG X, SHI ZW, YU JJ, et al. Sarcopenia as a prognostic predictor of liver cirrhosis: A multicentre study in China[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2021, 12(6): 1948-1958. DOI: 10.1002/jcsm.12797.
- [15] GELADARI E, ALEXOPOULOS T, KONTOGIANNI MD, et al. The presence of myosteosis is associated with age, severity of liver disease and poor outcome and may represent a prodromal phase of sarcopenia in patients with liver cirrhosis[J]. J Clin Med, 2023, 12(9): 3332. DOI: 10.3390/jcm12093332.
- [16] KONG M, GENG N, ZHOU Y, et al. Defining reference values for low skeletal muscle index at the L3 vertebra level based on computed tomography in healthy adults: A multicentre study[J]. Clin Nutr, 2022, 41(2): 396-404. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.12.003.
- [17] VINKE JSJ, WOUTERS HJCM, STAM SP, et al. Decreased haemoglobin levels are associated with lower muscle mass and strength in kidney transplant recipients[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2022, 13(4): 2044-2053. DOI: 10.1002/jcsm.12999.
- [18] WANG XY, SUN MY, LI YF, et al. Association of myosteosis with various body composition abnormalities and longer length of hospitalization in patients with decompensated cirrhosis[J]. Front Nutr, 2022, 9: 921181. DOI: 10.3389/fnut.2022.921181.
- [19] HERNÁNDEZ-GEA V, CAMPRECIÓS G, BETANCOURT F, et al. Co-expression gene network analysis reveals novel regulatory path-

- ways involved in porto-sinusoidal vascular disease[J]. J Hepatol, 2021, 75(4): 924-934. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.05.014.
- [19] DONG ZH, WANG YY, JIN WL. Liver cirrhosis: Molecular mechanisms and therapeutic interventions[J]. MedComm, 2024, 5(10): e721. DOI: 10.1002/mco2.721.
- [20] SUN LN, WU YM. Analysis of serum inflammatory factor levels and their correlation with cognitive function in elderly patients with sarcopenia[J]. Clin Misdiagn Misther, 2025, 38(20): 60-66. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2025.20.010.
- 孙丽娜, 吴玉梅. 老年肌少症患者血清炎症因子水平及与认知功能的相关性分析[J]. 临床误诊误治, 2025, 38(20): 60-66. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2025.20.010.
- [21] SEMMLER G, PETRENKO O, LOZANO JJ, et al. Metabolomic profiles differentiate between porto-sinusoidal vascular disorder, cirrhosis, and healthy individuals[J]. JHEP Rep, 2024, 6(12): 101208. DOI: 10.1016/j.jhepr.2024.101208.
- [22] WÖRAN K, SEMMLER G, JACHS M, et al. Clinical course of porto-sinusoidal vascular disease is distinct from idiopathic noncirrhotic portal hypertension[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2022, 20(2): e251-e266. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.11.039.
- [23] MEYER F, BANNERT K, WIESE M, et al. Molecular mechanism contributing to malnutrition and sarcopenia in patients with liver cirrhosis[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(15): 5357. DOI: 10.3390/ijms21155357.
- [24] NARDELLI S, LATTANZI B, MERLI M, et al. Muscle alterations are associated with minimal and overt hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis[J]. Hepatology, 2019, 70(5): 1704-1713. DOI: 10.1002/hep.30692.
- [25] EBADI M, TSIEN C, BHANJI RA, et al. Myosteatosis in cirrhosis: A review of diagnosis, pathophysiological mechanisms and potential interventions[J]. Cells, 2022, 11(7): 1216. DOI: 10.3390/cells11071216.
- [26] ALLEN SL, QUINLAN JI, DHALIWAL A, et al. Sarcopenia in chronic liver disease: Mechanisms and countermeasures[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2021, 320(3): G241-G257. DOI: 10.1152/ajpgi.00373.2020.
- [27] JOO SK, KIM W. Interaction between sarcopenia and nonalcoholic fatty liver disease[J]. Clin Mol Hepatol, 2023, 29: S68-S78. DOI: 10.3350/cmh.2022.0358.

收稿日期: 2025-09-18; 录用日期: 2025-12-02

本文编辑: 林姣

引证本文: LI RJ, GONG YX, ZHANG Y, et al. Clinical features of muscle changes and related risk factors in patients with porto-sinusoidal vascular disorder[J]. J Clin Hepatol, 2026, 42(3): 639-646.

李睿佳, 龚宇翔, 张誉, 等. 门静脉-肝窦血管性疾病患者肌肉改变的临床特征及危险因素分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2026, 42(3): 639-646.

· 国外期刊精品文章简介 ·

Liver International | 胰岛素样生长因子结合蛋白4: 原发性胆汁性胆管炎的一项潜在生物标志物

免疫介导的胆管损伤是自身免疫性胆汁淤积性肝病的主要组织学特征。巨噬细胞是肝脏中最丰富的免疫细胞群, 据推测在胆道修复中发挥关键作用。然而, 活化的巨噬细胞是否与受损的胆管上皮细胞相互作用尚不清楚。

华中科技大学同济医学院附属协和医院的Zhou等采用RNA测序、酶联免疫吸附试验和免疫组织化学分析方法, 对来自原发性胆汁性胆管炎(PBC)、原发性硬化性胆管炎患者及健康对照者的共292份样本(包括原代单核细胞、单核细胞来源的巨噬细胞、血清和肝组织切片)中胰岛素样生长因子结合蛋白4(IGFBP4)的表达水平进行了评估。通过磷酸化激酶阵列检测了IGFBP4在人肝内胆管上皮细胞中作用涉及的信号通路。

研究证明了IGFBP4在巨噬细胞和胆管细胞中的作用。其中, PBC患者的血清IGFBP4水平显著升高, 且与胆红素水平呈负相关。此外, 免疫组织化学显示, PBC患者肝脏中IGFBP4阳性细胞不仅在胆管周围区域增加, 在门管区周围亦有所增加。体外研究表明, IGFBP4可保护胆管细胞免受胆盐诱导的细胞损伤, 并促进胆管细胞增殖, 这与胆汁酸受体TGR5、胆汁酸外排转运体SLCO3A1的表达降低以及GSK-3 β / β -联蛋白信号通路的激活有关。

该研究数据表明, IGFBP4不仅可作为PBC的潜在生物标志物, 还对胆管损伤具有保护作用。

摘译自 ZHOU X, SHAO S, YANG D, et al. IGFBP4 is a metric for primary biliary cholangitis and attenuates biliary epithelial cell injury[J]. Liver Int, 2026, 46(3): e70525. DOI: 10.1111/liv.70525.

(吉林大学第一医院感染病中心肝病科 许珉 金清龙 报道)