

肝硬化脾切除术后门静脉系统血栓形成的研究进展

张文祥, 谢强强, 吕婷婷(综述), 马艳波(审校)

作者单位: 030001 太原, 山西医科大学在读硕士研究生(张文祥, 谢强强, 吕婷婷); 030001 太原, 山西医科大学第一医院普外科(马艳波)

作者简介: 张文祥(1988-), 男, 在读研究生, 研究方向: 肝胆疾病的诊治。E-mail: 949374111@qq.com

通讯作者: 马艳波(1970-), 男, 医学博士, 主任医师, 研究方向: 肝胆疾病的诊断及外科手术治疗。E-mail: 949374111@qq.com

【摘要】 门静脉血栓(portal vein thrombosis, PVT)是指发生于门静脉系统的任何一段, 包括门静脉主干、肠系膜上静脉、肠系膜下静脉或脾静脉的血栓。目前, PVT 是肝硬化患者脾切除联合断流术后最常见、最严重的并发症, 可导致肝血流异常、门静脉高压症加重, 进一步诱发肝功能衰竭, 甚至死亡。可见, 全面认识 PVT 有利于早期术前评估风险和监测 PVT 的发生。该文将对肝硬化脾切除术后 PVT 形成的研究进展作一综述。

【关键词】 肝硬化; 脾切除; 门静脉血栓; 病因; 危险因素; 治疗

【中图分类号】 R 575.2 【文献标识码】 A 【文章编号】 1674-3806(2017)01-0090-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2017.01.30

New research progress of liver cirrhosis portal vein thrombosis after splenectomy ZHANG Wen-xiang, XIE Qiang-qiang, LV Ting-ting, et al. Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

【Abstract】 Portal vein thrombosis(PVT) refers to the thrombosis that happens in any part of the portal vein, including the main portal vein, superior mesenteric vein, inferior mesenteric vein and splenic vein. At present, PVT is the most common and serious complication in the patients with liver cirrhosis after splenectomy associated with de-vascularization, which can lead to abnormal hepatic blood inflow, portal vein hypertension aggravation, further liver function failure and even death. A comprehensive understanding of PVT is conducive to the early preoperative assessment of the risks and monitoring the occurrence of PVT. The new research progress of liver cirrhosis portal vein thrombosis after splenectomy is reviewed in this paper.

【Key words】 Liver cirrhosis; Splenectomy; Portal vein thrombosis(PVT); Etiology; Risk factors; Treatment

全世界因肝硬化死亡的患者每年可达 1 000 万例以上^[1], 其中上消化道出血是重要的死因。脾切除联合断流术及分流术或各种改良术式对治疗肝硬化患者脾功能亢进、降低上消化道出血风险的疗效显著, 是我国最常用的治疗手段之一。然而, 各种术式术后门静脉血栓(portal vein thrombosis, PVT)的形成给患者预后及康复带来极大的不确定性, 其发生率为 22.2%~37.5%^[2]。另外, 由于 PVT 起病隐匿, 缺乏典型的临床症状, 迄今为止, 大多学者对脾切除术后 PVT 形成的病因、发病机制认识不一, 存在较大争议, 同时亦无明确的治疗指南。因此, 本文将就其病因、危险因素及相应治疗的最新进展作一

综述, 以期为临床工作提供参考。

1 病因及危险因素

1.1 血流动力学的改变 肝硬化引发的门静脉高压患者中, 由于肝内假小叶的形成, 致门静脉血流受阻, 压力增高, 进而导致门静脉系统血流迟缓、淤积, 形成涡流, 并造成血管内皮损伤及炎症的发生, 从而启动内源性及外源性机制促进 PVT 的形成^[3]。有研究表明, 门静脉血流速度及门静脉增宽是 PVT 形成的独立危险因素^[4]。同时有临床研究发现, 脾切除术后门静脉血流量可减少 20%~40%, 门静脉压力随之下降, 血流速度变缓, 增加了 PVT 的发生风险。也有研究表明门静脉直径越大, 血流速度就

会越慢,加速血栓的形成^[5]。

1.2 血小板水平 肝硬化门静脉高压患者,常表现为脾功能亢进,血小板破坏增加,脾内储留血小板亦增加,从而导致脾脏产生抑制血小板生成的循环因子,减少血小板生成^[6]。当脾切除后,血液中血小板含量在短期内大幅增加,有研究表明脾切除后,3 d 血小板即明显升高,2~3 周趋于稳定^[7],血液呈高凝状态,从而容易形成血栓^[8,9]。但近年多项研究发现 PVT 的形成与血小板数量并无直接关系,血小板功能的异常往往更易引起 PVT 的发生^[7,10]。血小板膜表面蛋白 CD62P(又称 P-选择素)是反映血小板活化程度及功能状态的指标^[11],有学者发现在门脉高压脾切除术后 CD62P 明显增高,且与 PVT 高度相关,故 CD62P 可作为评判 PVT 的高危敏感指标^[12]。

1.3 凝血与抗凝机制的紊乱 肝硬化行脾切除的患者,其凝血与抗凝血功能均降低,但以抗凝血系统受到的影响程度大,导致血液处于高凝状态,从而促进 PVT 的形成。有文献^[13]报道,凝血因子Ⅷ与自然抗凝因子之间的比值升高或者抗凝成分蛋白 C、蛋白 S 水平的下降均可促进血栓的形成及发展,尤其是术中出血量过多、门静脉血管受损的患者^[14],但一项荟萃分析提示^[15]蛋白 C、蛋白 S 和抗凝血酶原的水平在肝硬化伴或者不伴 PVT 患者之间相似,据此认为蛋白 C、蛋白 S 和抗凝血酶原对肝硬化 PVT 的形成可能并无影响。此外,有些学者认为,肝硬化患者血中 D-二聚体的升高,是预测肝硬化患者 PVT 的危险因素^[16]。但由于 D-二聚体升高代表继发性纤溶活性增强,因此一些研究认为 D-二聚体不能预测血栓形成,只对已发生的血栓具有诊断价值^[17]。Kawanaka 等^[8]认为抗凝血酶Ⅲ是肝硬化患者脾切除术后 PVT 发生的危险因素,其数量的减少及活性的降低均与之有关。另外,凝血酶原时间延长也是术后 PVT 发生的独立因素,但有学者^[18]认为 PVT 的形成与凝血酶原时间无关,这可能是由于传统的凝血指标并不能反映出肝硬化患者的真实凝血状况。同时有研究发现,纤维蛋白原(FIB)可参与血栓形成与发展^[19],FIB 的升高提示纤溶活性降低,促进血栓的形成^[20]。

1.4 肝功能 肝硬化患者可通过影响凝血因子、凝血酶、白蛋白等的合成来影响术后 PVT 的形成^[21],并且研究发现肝硬化的硬化程度与术后 PVT 的形成成正比。此外,传统的血清学指标(ALT、AST 等)与 PVT 的形成无明显直接关系,这与国内学者的研究相符^[7],但 Zocco 等^[22]发现终末期肝病模型

(MELD)评分 ≥ 13 分时,PVT 的发生率增加。另外诸多研究发现腹水也是预测脾切除术后 PVT 形成的一个重要因素。

1.5 脾脏的大小及直径 大量的研究表明,脾静脉的直径是肝硬化脾切除术后 PVT 形成的危险因素,其直径越大,术后 PVT 发生的概率越大^[3,23,24]。另外,Stamou 等^[25]发现脾脏质量(术前经 CT 所测, > 650 g)与术后血栓形成呈正相关,这可能是由于脾脏越大,门静脉或脾静脉直径越大,脾切除后门静脉血流量减少就越明显,对门静脉系统的血流动力学影响也就越大,血流越慢,从而导致 PVT 的形成。有的学者把门静脉直径 > 11.65 mm 或脾静脉直径 > 9.5 mm 作为预测术后 PVT 形成的危险指标^[26]。

1.6 手术及手术方式 肝硬化门静脉高压普遍的术式为脾切除术联合或不联合断流术、选择性断流术、联合断流术、分离术。在手术过程中可通过以下几方面促进门静脉系统血栓的形成:(1)对门静脉血管的损伤;(2)术后门脾静脉解剖结构破坏,门脉血流方向的改变,血流速度改变;(3)脾静脉盲端形成涡流,易于血栓形成;(4)术中及术后止血药物或输血等应用。另外,研究发现术式不同,术后 PVT 的形成也有一定差异。断流术和选择性断流术的血栓严重程度高于联合术^[27],王涛等^[28]学者发现联合组 PVT 的发生率远高于脾切除术组。但也有一部分学者研究表明^[3,26]肝硬化门脉高压症脾切除患者不同的手术方式,与术后 PVT 形成并无关系。此外,现阶段腹腔镜技术得到快速的发展,腹腔镜下单纯脾切除术或联合断流水或分流术已经在部分医院开展,由于 CO₂ 气腹产生的高碳酸血症引起的血液黏度增加,血流速度减慢,在一定程度上增加术后血栓形成的风险^[27]。

1.7 其他因素 已有研究发现在肝硬化患者中,无论脾切除前后,70% 患者均有基因突变。主要包括凝血酶原基因、凝血因子基因等,最终导致血栓倾向^[29]。如凝血酶原基因 G20210A 突变已被证实在肝硬化患者形成 PVT 过程中起重要作用^[30]。另一项研究发现,与对照组相比,PVT 患者 VLeiden 因子突变率和促凝血酶原基因突变率更高^[31]。此外,肝硬化脾切除的患者,本身合并一些基础性疾病也有可能增加 PVT 的发生。洪文等^[32]学者发现合并糖尿病的肝硬化患者发生血栓的几率高于未合并糖尿病的患者,这可能是过高血糖浓度损伤血管内皮,进而促进 PVT 的形成。同时也有学者指出,合并高血脂、高胆固醇、肥胖等疾病也可能是 PVT 形成的危

险因素^[33,34]。另外,研究发现,脾切除术后,腹部感染可导致血管内皮的损伤,引起 PVT 的发生,脾切除术中或术后失血性休克或术后利尿剂的使用,引起血容量不足,也可导致 PVT。

2 预防及治疗

继发于肝硬化脾切除术后 PVT,其临床表现复杂,严重程度不一。一旦明确诊断后,除外无症状的不完全栓塞外均应该积极治疗。主要的治疗方法有全身抗凝治疗、内镜治疗、外科手术切除及介入治疗等。无论哪种治疗方案,逆转和阻断门静脉系统血栓进一步的发展、治疗 PVT 的并发症是其主要目标。临床医生应根据 PVT 的严重程度及病情状况来选择不同的治疗方案^[35]。

2.1 药物治疗 PVT 的发生及发展很可能在手术尚未结束时就已经开始,所以早期预防性抗凝是防止肝硬化脾切除术后 PVT 的重要方法。已有研究表明^[36,37]行脾切除的患者术后预防性抗凝治疗是有效安全的,其中法林在腹腔镜脾切除患者中的抗凝治疗效果已得到证实^[38]。但另一项临床对照研究^[39]则发现术后预防使用低分子肝素并未降低 PVT 的发生率。此外,有学者证实在手术中靠近肠系膜下静脉位置结扎脾静脉可以减少术后 PVT 的发生,但也不能根本避免。还有学者^[40]发现,门静脉或脾静脉置管的给药方式可降低 PVT 的发生率,但其安全性尚需大量高质量研究来证明。由于这增加了手术难度,所以目前仍未得到推广。但大多临床医生认为术后一旦诊断 PTV,若无抗凝或溶栓禁忌证,均应积极抗凝或溶栓以进一步增加阻塞性血管再通的机率。

2.2 手术及介入治疗 肝硬化脾切除术后 PVT,当针对已经机化的、难治的、引起门静脉狭窄的血栓无创治疗无效时,可以考虑有创治疗:手术及介入治疗。其中,外科手术多在明确的小肠坏死的情况下进行,但对于手术的适应证、术式的选择、禁忌证和并发症,目前尚缺少统一的标准及大量报道。对于肝硬化脾切除术后 PVT 的介入治疗主要有以下 3 种:经颈静脉肝内门体静脉分流术(TIPS),经皮经肝穿刺门静脉溶栓、取栓术(PTPE),经肠系膜上动脉途径溶栓术(SMA)。其中最常见最成熟的治疗方法就是 TIPS,当 TIPS 导管进入门脉后,87%~100%的患者能达到门静脉再通^[41]。可见随着门静脉系统血栓介入方法的不断改善,临床上已取得显著的治疗效果。

3 结语

肝硬化脾切除术后 PVT 是影响患者预后的最主要的并发症,可能进一步加重门静脉高压,导致术后再出血。所以在临床工作中,应当引起重视。从术前预测评估、术中改进手术方式、术后早期监测和预防等各个环节入手,争取使手术后 PVT 的发生率降低。在治疗上,应掌握术后 PVT 形成的病因、分型、急缓、范围和阻塞程度及合并症,选择个体化的治疗方案。当然,对肝硬化脾切除术后 PVT 的认识仍存在较多争议,还需要多学科共同研究。

参考文献

- 1 Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 [J]. *Lancet*, 2012, 380(9859): 2095–2128.
- 2 Berzigotti A, Seijo S, Arena U, et al. Elastography, spleen size, and platelet count identify portal hypertension in patients with compensated cirrhosis [J]. *Gastroenterology*, 2013, 144(1): 102–111. e1.
- 3 Harding DJ, Perera MT, Chen F, et al. Portal vein thrombosis in cirrhosis: Controversies and latest developments [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(22): 6769–6784.
- 4 Li MX, Zhang XF, Liu ZW, et al. Risk factors and clinical characteristics of portal vein thrombosis after splenectomy in patients with liver cirrhosis [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2013, 12(5): 512–519.
- 5 张 昊, 高黎黎, 李泽信, 等. 肝硬化患者脾切除术后血小板变化及临床意义 [J]. *中国现代普通外科进展*, 2011, 14(8): 653, 664.
- 6 潘卫东, 许瑞云. 肝炎肝硬化脾切除术后门静脉系统血栓形成的相关因素分析和预防 [J]. *中华肝胆外科杂志*, 2006, 12(9): 594–598.
- 7 郑 盛, 严晓会, 刘 海, 等. 肝硬化患者门静脉血栓形成危险因素的 Logistic 回归分析 [J]. *肝脏*, 2009, 14(6): 446–448.
- 8 Kawanaka H, Akahoshi T, Kinjo N, et al. Impact of antithrombin III concentrates on portal vein thrombosis after splenectomy in patients with liver cirrhosis and hypersplenism [J]. *Ann Surg*, 2010, 251(1): 76–83.
- 9 吕少诚, 顾万清. 肝硬化患者脾切除术后门静脉血栓的防治研究进展 [J]. *中华肝胆外科杂志*, 2015, 21(1): 59–63.
- 10 陈小刚, 张培瑞, 李志伟, 等. 肝硬化门静脉高压脾切断流术后影响门静脉系统血栓形成的因素 [J]. *中国普通外科杂志*, 2013, 22(1): 67–70.
- 11 Wang L, Liu GJ, Chen YX, et al. Combined use of D-dimer and P-selectin for the diagnosis of splenic or portal vein thrombosis following splenectomy [J]. *Thromb Res*, 2010, 125(5): e206–e209.
- 12 梅 斌, 郑 凯, 陈孝平. 断流术后门静脉血栓形成与血小板膜蛋白 CD62P 的关系 [J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2006, 35(4): 548–549, 552.
- 13 Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(2): 147–156.

- 14 郑春雷,赵永福,唐 哲,等.早期联合应用抗凝药物预防脾切断流术后门静脉血栓的形成[J].世界华人消化杂志,2015,23(1):129-133.
- 15 Rodríguez-Leal GA, Morín S, Corona-Cedillo R, et al. Portal vein thrombosis with protein C-S deficiency in a non-cirrhotic patient[J]. World J Hepatol, 2014, 6(7):532-537.
- 16 杨正茂,张岭漪.肝硬化患者脾切除术后门静脉血栓形成的危险因素[J].临床肝胆病杂志,2015,31(7):1173-1175.
- 17 李大伟.血浆D-二聚体对腹腔镜脾切除门奇静脉断流术后门静脉血栓形成的预测意义[J].中国普通外科杂志,2014,23(2):207-211.
- 18 Zhang Y, Wen TF, Yan LN, et al. Preoperative predictors of portal vein thrombosis after splenectomy with periesophagogastric devascularization[J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(15):1834-1839.
- 19 Rossetto V, Spiezia L, Senzolo M, et al. Does decreased fibrinolysis have a role to play in the development of non-neoplastic portal vein thrombosis in patients with hepatic Cirrhosis? [J]. Intern Emerg Med, 2014, 9(4):397-403.
- 20 Smalberg JH, Koehler E, Darwish Murad S, et al. Fibrinogen γ' and variation in fibrinogen gamma genes in the etiology of portal vein thrombosis[J]. Thromb Haemost, 2013, 109(3):558-560.
- 21 Kawanaka H, Akahoshi T, Itoh S, et al. Optimizing risk stratification in portal vein thrombosis after splenectomy and its primary prophylaxis with antithrombin III concentrates and danaparoid sodium in liver cirrhosis with portal hypertension[J]. J Am Coll Surg, 2014, 219(5):865-874.
- 22 Zocco MA, Di Stasio E, De Cristofaro R, et al. Thrombotic risk factors in patients with liver cirrhosis: correlation with MELD scoring system and portal vein thrombosis development [J]. J Hepatol, 2009, 51(4):682-689.
- 23 Yoshida M, Watanabe Y, Horiuchi A, et al. Portal and splenic venous thrombosis after splenectomy in patients with hypersplenism [J]. Hepatogastroenterology, 2009, 56(90):538-541.
- 24 Wu S, Wu Z, Zhang X, et al. The incidence and risk factors of portal vein system thrombosis after splenectomy and pericardial devascularization[J]. Turk J Gastroenterol, 2015, 26(5):423-428.
- 25 Stamou KM, Toutouzas KG, Kekis PB, et al. Prospective study of the incidence and risk factors of postsplenectomy thrombosis of the portal, mesenteric, and splenic veins [J]. Arch Surg, 2006, 141(7):663-669.
- 26 匡 洁,杨卫平,严估祺,等.贲门周围血管离断术后门静脉血栓形成的预测因素分析[J].中国普外基础与临床杂志,2015,22(11):1305-1309.
- 27 孙隆慈,徐 庆.不同术式对肝硬化门静脉高压症患者术后门静脉系统血栓形成的影响[J].中华临床医师杂志(电子版), 2013, 7(11):4739-4743.
- 28 王 涛,卢振华.两种脾切除术后门静脉血栓发生率的比较及原因分析[J].中国现代普通外科进展,2016,19(2):147-149.
- 29 Ponziani FR, Zocco MA, Campanale C, et al. Portal vein thrombosis: insight into physiopathology, diagnosis, and treatment [J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(2):143-155.
- 30 Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V, et al. Risk factors and clinical presentation of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis [J]. J Hepatol, 2004, 40(5):736-741.
- 31 Dentali F, Galli M, Gianni M, et al. Inherited thrombophilic abnormalities and risk of portal vein thrombosis. a meta-analysis [J]. Thromb Haemost, 2008, 99(4):675-682.
- 32 洪 文,赵晋明,丛 鹏.肝硬化门静脉高压脾切除术后血栓形成的相关因素分析[J].胃肠病学和肝病学杂志,2015,24(11):1319-1323.
- 33 朱柯磊,陆才德,李定耀,等.肝硬化脾切除术后门静脉系统血栓形成的原因分析[J].肝胆胰外科杂志,2012,24(2):117-119.
- 34 卢 翔,赵青川,韩国宏,等.肝硬化门静脉高压症术后门静脉血栓形成危险因素研究[J].中国实用外科杂志,2013,33(3):205-207.
- 35 Galloula A, Rossi A, Gautier V, et al. Portal vein thrombosis associated with an acute cytomegalovirus infection [J]. J Mal Vasc, 2014, 39(3):224-230.
- 36 Vecchio R, Cacciola E, Cacciola RR, et al. Portal vein thrombosis after laparoscopic and open splenectomy [J]. J Laparoendosc Adv Surg Tech A, 2011, 21(1):71-75.
- 37 Cheng Z, Yu F, Tian J, et al. A comparative study of two anti-coagulation plans on the prevention of PVST after laparoscopic splenectomy and esophagogastric devascularization. [J]. J Thromb Thrombolysis, 2015, 40(3):294-301.
- 38 Jiang GQ, Xia BL, Chen P, et al. Anticoagulation Therapy with Warfarin Versus Low-Dose Aspirin Prevents Portal Vein Thrombosis After Laparoscopic Splenectomy and Azygoportal Disconnection [J]. J Laparoendosc Adv Surg Tech A, 2016, 26(7):517-523.
- 39 Wang H, Kopac D, Brisebois R, et al. Randomized controlled trial to investigate the impact of anticoagulation on the incidence of splenic or portal vein thrombosis after laparoscopic splenectomy [J]. Can J Surg, 2011, 54(4):227-231.
- 40 张 莉,王 龙,杨根妹.肝硬化门静脉血栓形成的相关危险因素分析[J].中华消化杂志,2014,34(2):100-104.
- 41 Inagaki Y, Sugimoto K, Shiraki K, et al. The long-term effects of splenectomy and Subsequent interferon therapy in patients with HCV-related liver cirrhosis [J]. Mol Med Rep, 2014, 9(2):487-492.

[收稿日期 2016-07-29][本文编辑 谭 毅 吕文娟]