

肝硬化门静脉高压症脾切除术后门静脉血栓形成的研究进展

刘熙瑞 刘连新

【摘要】 门静脉血栓形成(PVT)是肝硬化门静脉高压症脾切除术后的一种严重并发症。它可以引起肝损害、缺血性肠坏死和曲张静脉出血等严重后果。近年来关于 PVT 的危险因素、诊断、预防及治疗均有大量报道。影像学检查已经可以早期诊断门静脉血栓,这对患者的预后意义重大。

【关键词】 肝硬化; 脾切除术; 门静脉血栓形成; 高血压,门静脉

Updates in the research of portal vein thrombosis in patients with cirrhosis and portal hypertension after splenectomy
Liu Xirui, Liu Lianxin. Department of Hepatic Surgery, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China

Corresponding author: Liu Lianxin, Email: liulianxin@medmail.com.cn

【Abstract】 Portal vein thrombosis (PVT) is a severe complication in patients with cirrhosis and portal hypertension after splenectomy. PVT can aggravate liver damage, ischaemic intestinal necrosis and gastrointestinal bleeding. In recent years, numerous studies have been published on the risk factors, diagnosis, prevention and treatment of PVT. Imaging examination in patients could be done for early diagnosis of PVT and improve the prognosis of patients.

【Key words】 Liver cirrhosis; Splenectomy; Venous thrombosis; Thrombosis, portal vein

门静脉血栓形成(portal vein thrombosis, PVT)是肝硬化门静脉高压症脾切除术后的一种严重并发症,如未得到及时有效治疗可危及患者生命^[1]。门静脉系统主要包括门静脉、肠系膜上静脉和脾静脉,栓塞累及不同部位可引起不同的临床表现。PVT 不仅加重肝损害、引起缺血性肠坏死甚至增加曲张静脉出血的风险^[1-2]。此外,PVT 会严重影响肝移植成功率和患者预后^[3]。脾切除术对肝硬化门静脉高压症有着十分重要的意义,一方面脾切除术可以治疗全血细胞减少,尤其是 PLT 和 WBC 的减少;另一方面脾切除术可以改善肝功能和肝纤维化^[4]。PVT 的发病率为 9.79%~47.87%,存在较大差异^[5]。PVT 的临床症状较为隐秘,多为发热、腹痛等,较易与术后脾热、膈下感染等混淆。目前对于 PVT 的诊

断主要依靠彩色多普勒超声、CT 和 MRI 检查。随着影像学技术的成熟,PVT 的检出率也在提高^[6]。本文从 PVT 的病理生理变化及危险因素、门静脉血栓早期预防的效果及相关争议方面论述该疾病诊断与治疗方法的最新进展。

1 病理生理变化

PVT 后,相应的血液循环系统和器官发生严重的血流动力学变化^[7]。门静脉供给肝脏约 70% 的血液,门静脉血流不畅会严重影响肝功能,甚至会引起致命的肝损害。PVT 还会进一步增加门静脉压力,引起难治性腹腔积液和曲张静脉出血。此外,肠道静脉血液循环发生障碍,引起肠坏死等。人体对门静脉栓塞后的代偿机制主要有两个方面:(1)通过静脉血管的舒张增强血液的通过能力,可有效降低急性 PVT 对肝脏等重要器官的损害。(2)建立新的侧支循环,这种方式通常在 PVT 后几天内即开始,3~5 周即可形成网状结构的侧支循环。虽然以上两种代偿机制可部分代替门静脉功能,增加肝脏血液供应,但仍不能避免对肝脏的进一步损害。因此,对 PVT 的预防及早期规范治疗尤为重要^[8]。

有研究结果显示:约 20% 非完全性栓塞的 PVT 患者在长期的自然发展过程中病情好转,栓塞范围减小,这提示 PVT 存在自然消退的可能^[9-10]。研究虽未提及自然消退的原因,但可能与随访患者病情普遍较轻,栓塞范围较小有关。此外,样本量少、随访时间短等缺陷也制约了研究的可信度。

2 PVT 形成的危险因素

2.1 PLT 计数

肝硬化门静脉高压症通常伴有淤血性脾肿大。有研究表明:行脾切除联合断流术患者,术前 PLT 计数越少,术后越易发生 PVT^[5]。这是因为 PVT 患者由脾脏造成的血液淤滞和 PLT 破坏更严重,从而脾切除术后引起更严重的血流动力学变化。近年来越来越多的研究者认为:PVT 不仅与迅速回升的 PLT 计数有关,而且与脾切除术后引起的 PLT 功能变化有关^[11]。

2.2 术后血液高凝状态

肝硬化患者行脾切除术后,凝血酶浓度升高,全血黏度升高,抗凝血酶浓度降低,导致血液高凝状态^[12]。近年来有研究结果显示:D-二聚体的特异性升高表明有血栓形成和纤维蛋白溶解亢进,P-选择蛋白是使 PLT 与内皮细胞黏附的重要功能物质,PVT 患者血液中两者均显著升高^[13]。

2.3 门静脉血流速度及门静脉直径

肝硬化门静脉高压症由于门静脉压力增高,肝脏血液回

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2015.02.020

基金项目:教育部“长江研究者和创新团队发展计划”创新团队(IRT1122)

作者单位:150001 哈尔滨医科大学附属第一医院肝脾外科

通信作者:刘连新,Email:liulianxin@medmail.com.cn

流受阻导致肝脏淤血及门静脉血流减慢,门静脉直径增宽。缓慢的门静脉血流和增宽的门静脉是 PVT 的危险因素^[14]。门静脉缓慢的血流速度和脾切除术后血液高凝状态会使 PVT 更易发生。行断流或分流术后门静脉血流速度进一步减慢,更增加了 PVT 的发生风险^[15]。门静脉直径增宽增加 PVT 的发生率主要有以下原因:(1)更宽的门静脉直径常代表着更高的门静脉压力和更缓慢的血流速度。(2)长期的门静脉高压可能引起门静脉炎症,炎症细胞浸润对 PVT 有重要作用。李涛和杨镇^[16]的研究结果表明:长期的门静脉高压可导致门静脉内膜平滑肌增生,肌纤维增厚,炎性细胞浸润,引起血管内膜损害从而导致 PVT。

2.4 脾脏体积和脾静脉直径

肝硬化门静脉高压症患者脾脏体积越大,脾静脉直径越宽,术后越易发生 PVT^[5,11]。原因有以下 3 方面:(1)增大的脾脏往往预示着更粗的脾静脉。日本研究者 Kinjo 等^[5]的研究结果证实:脾脏体积和脾静脉直径成正比。脾静脉直径越宽,术后越易引起严重血液湍流,(2)脾脏体积越大,脾切除术后经脾静脉进入门静脉系统的血液越少,从而引起更严重的门静脉血流减慢,导致 PVT。(3)增宽的门静脉不仅会引起血管内膜平滑肌增生、玻璃样变、内膜增厚等病理变化,而且通过免疫组织化学检测证明门静脉高压症患者脾静脉内皮细胞黏附因子-1 表达显著提高,该因子被认为与 PVT 密切相关^[17]。

2.5 手术操作及术式

规范标准的术中操作可以减少对血管内膜的损害,而血管内膜的损害是局部血栓形成最主要的危险因素。此外,过长的脾静脉残端也会引起 PVT。因此,在结扎脾静脉时应该尽可能贴近脾静脉与肠系膜上静脉的汇合处,可有效减轻脾静脉断端处的血液湍流,降低起源于脾静脉的血栓发生率^[18]。目前治疗门静脉高压症的手术方式主要是断流术和分流术^[19]。有研究结果证实:断流术比分流术更易发生 PVT^[15]。尽管分流术后门静脉血流速度下降更明显,但断流术形成了更多的血管残端,这对 PVT 尤为重要。虽然分流术后 PVT 发生率较低,但分流术操作相对复杂,对患者基础状态要求较高。且其他一些严重术后并发症尤其是肝性脑病的发生率明显高于断流术。因此,对这两种术式的选择应该进行更加全面的评估。

3 临床表现及诊断

PVT 患者的临床表现与门静脉栓塞程度、发病缓急和栓塞部位有关。急性 PVT 患者最多见右季肋区剧烈疼痛。累及肠系膜上静脉时,还可出现腹胀、腹泻、恶心、呕吐等症状。患者若较长时间无法得到有效治疗可能出现肠梗阻及肠出血,甚至发展为肠穿孔及腹膜炎,最终可能死于脓毒症引起的 MODS^[20]。对于慢性 PVT 不完全性栓塞患者,其临床表现并不典型,大多仅表现为腹胀、腹泻等胃肠道症状,部分患者也可能出现腹腔积液。当侧支循环形成后临床症状可能消失。PVT 的诊断主要依靠影像学检查,其中彩色多普勒超声、CT 和 MRI 检查应用最为广泛。随着检查技术的不断

进步,PVT 大多可早发现,早治疗。彩色多普勒超声检查的特异度和敏感度分别可达到 100% 和 60%;不但可明确缺血部位和程度,还可以测量扩张的门静脉直径和确定侧支循环的建立。EUS 对难发现的小血栓也有较高的诊断率^[21]。当病变累及肠系膜上静脉时,CT 检查可判断肠穿孔和肠缺血。MRI 检查不但可判断血管闭塞,且随着磁共振血管造影术的应用,MRI 检查已被用于判断门静脉系统的血流方向,预测血栓形成的趋势^[22]。

4 治疗

门静脉血栓的治疗方法主要有抗凝溶栓治疗、介入治疗和手术治疗。虽已有很多关于门静脉血栓治疗的研究,但有说服力的临床随机对照试验却仍是空白。PVT 治疗的目的是使栓塞血管再通、阻止新生血栓形成和防止严重并发症发生。有研究结果显示:发现 PVT 的第 1 周就接受治疗,再通率可达 69%;随时间推移,再通率迅速降低^[23]。目前关于 PVT 首选治疗方案尚有争议,但笔者认为:抗凝溶栓治疗是 PVT 的首选治疗方式。对于肝硬化脾切除术后 PVT 患者的抗凝治疗又有其特殊性。PVT 早期抗凝治疗应注意避免术后出血。对长期行抗凝治疗的患者,更应考虑其安全性,以避免曲张静脉出血。抗凝剂通常选用低分子肝素或组织纤溶酶原复合物。PVT 复发率为 6%~40%,故研究者建议 PVT 的治疗应长期维持,最好维持 3~6 个月^[24]。目前尚无权威指南指导临床进行规范化抗凝治疗,很多问题亟待解决。

介入治疗目前有经肠系膜上动脉、经皮肝穿刺及经颈静脉溶栓 3 种途径^[25]。介入治疗可有效使栓塞门静脉再通^[26]。但介入治疗的安全性却有很大争议。有研究者认为:介入治疗虽然有效,但其治疗效果并不比抗凝治疗好,且介入治疗并发症发生率及病死率明显高于抗凝治疗^[27]。因此,笔者认为:介入治疗应在抗凝治疗失败或因某些因素无法行抗凝治疗的情况下进行。

对于已经行脾切除的肝硬化患者,手术治疗门静脉血栓需慎重考虑其适应证,因为手术难度和手术死亡率均显著高于抗凝治疗和介入治疗。笔者认为:PVT 的治疗应以保守治疗为主,只有在极端情况下才考虑手术治疗。

5 预防

PVT 是一种威胁患者生命的严重并发症,因此早期预防意义重大。目前 PVT 预防主要有两种方式。一种是通过术中于门静脉或脾静脉置管,术后直接将抗凝药物注入门静脉系统。其优势为局部药物浓度高,抗凝药物对其他系统影响较小;缺点是门静脉或脾静脉置管会引起相应并发症,增加患者痛苦,拔除导管时可能引起二次损害。虽然目前的研究结果表明: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^[28-30]。另一种方式是通过早期全身抗凝来达到预防 PVT 的目的,但其效果存在很大争议。前瞻性队列研究结果表明:术后预防性应用抗凝血酶 III 可有效降低 PVT 的发生率^[12]。但另一组随机对照研究却得出相反结论:术后预防性应用低分子肝素并不

能降低 PVT 的发生率^[31]。笔者认为:术后应严密观察 PLT 计数及凝血状态,当患者术后 PLT 计数 $>300 \times 10^9/L$ 时应口服阿司匹林肠溶片;当 PLT 计数 $>500 \times 10^9/L$ 时口服华法林,直到患者 PLT 计数降至正常水平。潘卫东和许瑞云^[11]认为:不应仅根据 PLT 计数决定何时抗凝,早期(术后第 1 天)应用抗凝药物可有效预防 PVT。

6 小结

PLT 计数、术后血液高凝状态、门静脉血流速度及门静脉直径、脾脏体积和脾静脉直径、手术操作及术式均为 PVT 的危险因素。PVT 患者临床表现多不典型,早期预防,及时诊断,早期治疗是预防和治疗 PVT 的有效方法。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Condat B, Pessione F, Hillaire S, et al. Current outcome of portal vein thrombosis in adult: risk and benefit of anticoagulant therapy [J]. *Gastroenterology*, 2001, 120(2):490-497.
- [3] 李照,高鹏骥,高杰,等.肝移植治疗肝硬化门静脉高压症的临床疗效[J]. *中华消化外科杂志*, 2014, 13(9):683-686.
- [4] Hayashi PH, Mehia C, Joachim Reimers H, et al. Splenectomy for thrombocytopenia in patients with hepatitis C cirrhosis [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2006, 40(8):740-744.
- [5] Kinjo N, Kawanaka H, Akahoshi T, et al. Risk factors for portal venous thrombosis after splenectomy in patients with cirrhosis and portal hypertension [J]. *Br J Surg*, 2010, 97(6):910-916.
- [6] Handa P, Crowther M, Douketis JD. Portal vein thrombosis: a clinician-oriented and practical review [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2013, 20(5):498-506.
- [7] de Cleve R, Herman P, Saad WA, et al. Postoperative portal vein thrombosis in patients with hepatosplenic mansonic schistosomiasis: relationship with intraoperative portal pressure and flow. A prospective study [J]. *Hepatogastroenterology*, 2005, 52(65):1529-1533.
- [8] Janssen HL, Wijnhoud A, Haagsma EB, et al. Extrahepatic portal vein thrombosis: a etiology and determinants of survival [J]. *Gut*, 2001, 49(5):720-724.
- [9] Maruyama H, Okugawa H, Takahashi M, et al. De novo portal vein thrombosis in virus-related cirrhosis: predictive factors and long-term outcomes [J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(4):568-574.
- [10] Girleanu I, Stanciu C, Cojocariu C, et al. Natural course of non-malignant partial portal vein thrombosis in cirrhotic patients [J]. *Saudi J Gastroenterol*, 2014, 20(5):288-292.
- [11] 潘卫东,许瑞云.肝炎肝硬化脾切除术后门静脉系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.
- [12] 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.
- [13] Wang L, Liu GJ, Chen YX, et al. Combined use of D-dimer and P-selection for the diagnosis of splenic or portal vein thrombosis following splenectomy [J]. *Thromb Res*, 2010, 125(5):e206-209.
- [14] 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.
- [15] Yang L, Yuan LJ, Dong R, et al. Two surgical procedures for esophagogastric variceal bleeding in patients with portal hypertension [J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(48):9418-9424.
- [16] 李涛,杨镇.门脉高压性血管病变研究进展 [J]. *世界华人消化杂志*, 2005, 13(1):64-68.
- [17] 霍永江,张小弟,张天政,等.不同手术方式对门静脉高压症患者血浆中 ICAM-1 水平影响的临床研究 [J]. *肝胆外科杂志*, 2005, 13(6):450-451.
- [18] Boissel P, Bresler L, Trackoen G, et al. Mesenteric and portal vein thrombosis following splenectomy in hematologic diseases. Apropos of 3 cases [J]. *Chirurgie*, 1991, 117(8):591-595.
- [19] 郑冰生,纪孝良.远端脾腔分流术治疗门静脉高压症 56 例 [J]. *局解手术学杂志*, 2007, 16(4):251.
- [20] Malkowski P, Pawlak J, Michalowicz B, et al. Thrombolytic treatment of portal thrombosis [J]. *Hepatogastroenterology*, 2003, 50(54):2098-2100.
- [21] Sugiyama M, Hagi H, Atomi Y, et al. Diagnosis of portal venous invasion by pancreatobiliary carcinoma: value of endoscopic ultrasonography [J]. *Abdom Imaging*, 1997, 22(4):434-438.
- [22] Sandrasegaran K, Tahir B, Nutakki K, et al. Usefulness of conventional MRI sequences and diffusion-weighted imaging in differentiating malignant from benign portal vein thrombus in cirrhotic patients [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2013, 201(6):1211-1219.
- [23] Plessier A, Darwish-Murad S, Hernandez-Guerra M, et al. Acute portal vein thrombosis unrelated to cirrhosis: a prospective multicenter follow-up study [J]. *Hepatology*, 2010, 51(1):210-218.
- [24] Condat B, Pessione F, Helene Denninger M, et al. Recent portal or mesenteric venous thrombosis: increased recognition and frequent recanalization on anticoagulant therapy [J]. *Hepatology*, 2000, 32(3):466-470.
- [25] 陈俊卯,陈建平,赵鹏,等.经皮肝穿门静脉置管溶栓治疗肠系膜上静脉血栓 [J]. *第三军医大学学报*, 2012, 34(24):2526-2527.
- [26] Schäfer C, Zundler J, Bode JC. Thrombolytic therapy in patients with portal vein thrombosis: case report and review of the literature [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2000, 12(10):1141-1145.
- [27] Hollingshead M, Burke CT, Mauro MA, et al. Transcatheter thrombolytic therapy for acute mesenteric and portal vein thrombosis [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2005, 16(5):651-661.
- [28] 薛涣洲,张宏伟,张颖霞,等.门静脉系统抗凝预防断流术后门静脉系血栓形成 [J]. *中华外科杂志*, 2000, 38(11):855-857.
- [29] 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.
- [30] 陈辉,何创业,韩国宏.肝硬化门静脉血栓预防和治疗进展 [J]. *中华消化杂志*, 2014, 34(1):7-10.
- [31] 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.

(收稿日期: 2014-12-19)

(本文编辑: 王雪梅)