

· 论著 ·

华法林防治改良腹腔镜脾切除联合贲门周围血管断流术后门静脉血栓的临床疗效

蒋国庆 柏斗胜 钱建军 陈平 姚捷 金圣杰 杨逸生

【摘要】 目的 探讨采用华法林防治改良腹腔镜脾切除联合贲门周围血管断流术后门静脉系统血栓形成的近期疗效。**方法** 采用回顾性队列研究方法。收集 2014 年 1-8 月扬州大学临床医学院收治的 32 例肝硬化性门静脉高压症患者的临床资料。术前向患者介绍术后华法林和阿司匹林用药方案的特点,由患者术前自行选择术后用药方案。术后采用华法林进行治疗的患者设为华法林组(17 例);采用阿司匹林治疗的患者设为阿司匹林组(15 例)。手术方式采用改良腹腔镜脾切除联合贲门周围血管断流术,术中不使用自体血回输技术。华法林组的用药方案:术后第 3 天起,每日口服华法林 2.5 mg,并调整华法林的用量,尽可能将国际标准化比值(INR)调整为 2.0~3.0,服用 1 年;术后第 3 天起,每日口服双嘧达莫 50 mg 3 次,服用 3 个月;术后第 3 天起,每日皮下注射低分子肝素钙 4 100 U,共 5 d。阿司匹林组用药方案:术后第 3 天起,每日口服阿司匹林 100 mg,服用 1 年;其他治疗同华法林组。所有患者术后 1 个月及术后 3 个月行血细胞分析、肝功能、凝血功能及门静脉系统血管彩色多普勒超声检查;术后 3 个月行胃镜检查了解食管胃底静脉曲张程度的变化情况,随访时间截至 2015 年 2 月。观察患者术后 1 周、1 个月、3 个月的血栓发生率,术前和术后 1 周、1 个月、3 个月的 INR。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;偏态分布的计量资料以 M (范围)表示,采用秩和检验。两组间不同时间点的 INR 均数比较采用重复测量的方差分析;计数资料比较采用 Fisher 确切概率法。**结果** 两组患者术后无消化道出血症状和围术期死亡。(1)华法林组与阿司匹林组患者术后第 1 周门静脉系统血栓总发生率为 9/17,阿司匹林组为 6/15,两组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。华法林组患者术后第 1 个月和术后第 3 个月门静脉系统血栓总发生率分别为 7/17 和 3/17,均低于阿司匹林组的 12/15 和 12/15,两组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。(2)华法林组患者术后第 1 周和术后第 1 个月门静脉主干血栓发生率分别为 5/17 和 6/17,阿司匹林组为 4/15 和 5/15,两组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);华法林组患者术后第 3 个月门静脉主干血栓发生率为 3/17,低于阿司匹林组的 9/15,两组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。(3)华法林组患者 INR 由术前 1.30 ± 0.17 变化为术后 3 个月的 1.55 ± 0.38 ,阿司匹林组患者 INR 由术前 1.33 ± 0.14 变化为术后 3 个月的 1.21 ± 0.11 ,两组患者 INR 变化趋势比较,差异有统计学意义($F = 713.908, P < 0.05$)。(4)32 例患者均获得术后随访,中位随访时间为 7 个月(3~11 个月)。所有患者术后第 3 个月电子胃镜检查结果显示食管下段及胃底曲张静脉明显好转或消失。**结论** 华法林防治改良腹腔镜脾切除联合贲门周围血管断流术后的门静脉系统血栓形成安全可行,近期疗效确切。

【关键词】 门静脉高压症; 静脉血栓; 华法林; 脾切除术; 贲门周围血管离断术; 腹腔镜检查
基金项目:江苏省卫生厅面上科研课题(H201452)

Clinical efficacy of warfarin in preventing portal vein thrombosis after modified laparoscopic splenectomy combined with pericardial devascularization Jiang Guoqing, Bai Dousheng, Qian Jianjun, Chen Ping, Yao Jie, Jin Shengjie, Yang Kuisheng. Department of Hepatobiliary Surgery, Clinical Medical College of Yangzhou University, Yangzhou 225001, China

Corresponding author: Bai Dousheng, Email: bdsno1@hotmail.com

【Abstract】 Objective To investigate the short-term therapeutic effect of warfarin in preventing portal vein thrombosis (PVT) after modified laparoscopic splenectomy combined with pericardial devascularization. **Methods** The retrospective cohort study was used to analyze the clinical data of 32 patients with cirrhotic portal hypertension who were admitted to the Clinical Medical College of Yangzhou University between January 2014 and August 2014. The characteristics of warfarin and aspirin regimens were introduced to the patients before operation for choosing postoperative therapeutic regimen. Based on the decisions, 17 and 15 patients receiving warfarin regimen and aspirin

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2016.01.015

作者单位:225001 扬州大学临床医学院肝胆外科

通信作者:柏斗胜,Email:bdsno1@hotmail.com

regimen were divided into the warfarin group and the aspirin group, respectively. All the patients underwent successful modified laparoscopic splenectomy and pericardial devascularization with intraoperative autologous blood salvage. The treatments were as follows: from postoperative day 3, patients in the warfarin group received 2.5 mg of oral warfarin once daily with titration of the dose to maintain a target international normalized ratio (INR) of 2.0–3.0 for 1 year; patients in the aspirin group received 100 mg aspirin enteric coated tablets for 1 year; and both groups received 50 mg of oral dipyridamole three times daily for 3 months and subcutaneous injection of 4 100 U of low-molecular-weight heparin (LMWH) once daily for 5 days. Blood cell analysis, liver function, coagulation function and Doppler ultrasound screening for the occurrence of PVT were performed at the first and third months. Postoperative electronic gastroscopy was performed at 3 months postoperatively for observing the change of the esophageal and gastric-fundus varices. The patients were followed up till February 2015. The incidences of PVT and the level of INR at the first week, the first month and the third month after operation were observed. Measurement data with normal distribution were presented as $\bar{x} \pm s$ and analyzed by *t* test, and measurement data with skewed distribution were presented as *M*(range) and analyzed by the rank-sum test. Comparison of the mean INR at different time points between the 2 groups was analyzed by the repeated measures ANOVA. Comparison of count data was analyzed by the Fisher's Exact Probability. **Results** There were no gastrointestinal hemorrhage or perioperative death in the 2 groups. (1) The overall incidences of PVT at postoperative week 1 were 9/17 and 6/15 in the warfarin and the aspirin groups, respectively, with no significant difference ($P > 0.05$). However, the overall incidences of PVT at postoperative month 1 and 3 were 7/17 and 3/17 in the warfarin group, which was significantly different from 12/15 and 12/15 in the aspirin group ($P < 0.05$). (2) The incidences of main portal vein thrombosis (MPVT) at postoperative week 1 and postoperative month 1 were 5/17 and 6/17 in the warfarin group, 4/15 and 5/15 in the aspirin group, showing no significant difference ($P > 0.05$). The incidence of MPVT at postoperative month 3 was 3/17 in the warfarin group, which was significantly different from 9/15 in the aspirin group ($P < 0.05$). (3) The INR was changed from 1.30 ± 0.17 before operation to 1.55 ± 0.38 at postoperative month 3 in the warfarin group, and from 1.33 ± 0.14 before operation to 1.21 ± 0.11 at postoperative month 3 in the aspirin group, showing significant difference in the changing trend between the 2 groups ($F = 713.908, P < 0.05$). (4) All the 32 patients were followed up for a median time of 7 months (range, 3–11 months). The results of electronic gastroscopy at postoperative month 3 showed that the esophageal and gastric-fundus varices were obviously improved or disappeared. **Conclusion** Warfarin in preventing PVT after modified laparoscopic splenectomy combined with pericardial devascularization is safe and feasible, with a good short-term outcome.

【Key words】 Portal hypertension; Venous thrombosis; Warfarin; Splenectomy; Pericardial devascularization; Laparoscopy

Fund program: Jiangsu Provincial Health Department Scientific Research Project (H201452)

脾切除术后门静脉血栓形成很常见,而门静脉高压症脾切除术后门静脉血栓发生率更高。如果血栓扩展到肠系膜上静脉,则可引起小肠梗死,导致腹膜炎、休克甚至死亡^[1-6]。目前,腹腔镜脾切除联合贲门周围血管离断术正在被更多的外科医师所接受和掌握。然而,越来越多的临床研究结果证实腹腔镜脾脏切除联合贲门周围血管离断术或单纯腹腔镜脾脏切除术后血栓发生率明显高于开腹手术^[7-9]。目前,国内外缺乏能有效降低术后门静脉系统血栓发生率的有效治疗方案。本研究回顾性分析 2014 年 1–8 月我科收治的 32 例行改良腹腔镜脾切除联合贲门周围血管断流术治疗门静脉高压症患者的临床资料,旨在探讨华法林治疗该手术后门静脉系统血栓形成的近期疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用回顾性队列研究方法。收集 32 例门静脉高压症患者的临床资料。其中男 15 例,女 17 例;年龄 34~77 岁,平均年龄 53 岁。术前所有患者诊断

为肝硬化,门静脉高压症。胃镜检查证实食管下段胃底静脉重度曲张,脾肿大(中至高度肿大)伴脾功能亢进($PLT \leq 50 \times 10^9/L$)。有上消化道出血史。术前向患者介绍术后华法林和阿司匹林用药方案的特点,由患者术前自行选择术后用药方案。术后采用华法林进行治疗的患者设为华法林组;采用阿司匹林治疗的患者设为阿司匹林组。本研究通过我院伦理委员会审批,批号为 2014014。患者及家属均签署知情同意书。

华法林组患者 17 例,其中乙型病毒性肝炎肝硬化 10 例、丙型病毒性肝炎肝硬化 1 例、血吸虫性肝硬化 1 例、自身免疫性肝硬化 2 例、酒精性肝硬化 1 例、不明原因性肝硬化 2 例。阿司匹林组患者 15 例,其中乙型病毒性肝炎肝硬化 11 例、丙肝病毒性肝炎肝硬化 1 例、酒精性肝硬化 1 例、不明原因性肝硬化 2 例。术后门静脉血栓诊断均由门静脉血管彩色多普勒超声检查证实。两组患者性别、年龄、Child-Pugh 分级、脾长径、术中出血量、手术时间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 华法林组和阿司匹林组门静脉高压症患者行改良腹腔镜脾切除联合贲门周围血管断流术的一般资料比较

组别	例数	性别(例)		年龄(岁)	Child-Pugh 分级(例)		脾长径 ($\bar{x} \pm s$, mm)	术中出血量 [M (范围), mL]	手术时间 ($\bar{x} \pm s$, min)
		男	女		A 级	B 级			
华法林组	17	6	11	54 $\pm$ 10	7	10	186 $\pm$ 33	80 (20 ~ 600)	185 $\pm$ 37
阿司匹林组	15	9	6	52 $\pm$ 10	7	8	183 $\pm$ 21	100 (20 ~ 800)	200 $\pm$ 32
统计值		-		$t = 0.502$	-		$t = 0.294$	$Z = -0.190$	$t = -1.196$
P 值		$>0.05^a$		>0.05	$>0.05^a$		>0.05	>0.05	>0.05

注:华法林组:患者术后采用华法林治疗;阿司匹林组:患者术后采用阿司匹林治疗;^a采用 Fisher 确切概率法

1.2 纳入标准和排除标准

纳入标准:(1)患者自愿进行入组治疗。(2)入院 B 超检查结果证实门静脉系统无血栓形成。(3)无严重心肺功能障碍、能耐受腹腔镜气腹影响、肝功能 Child-Pugh 分级为 A 级和 B 级的患者。

排除标准:(1)严重凝血功能障碍。(2)肝功能 Child-Pugh 分级为 C 级。(3)有腹上区手术史。

1.3 手术方法及入组治疗方案

手术方式采用改良腹腔镜脾切除联合贲门周围血管断流术^[8-12]。术中使用自体血回输技术^[13-14]。只要术后腹腔无活动性出血,术后所有患者常规进行抗凝治疗,包括肝功能 Child-Pugh B 级患者[术后国际标准化比值(international normalized ratio, INR) < 2]。

华法林组的用药方案:术后第 3 天起,每日口服华法林 2.5 mg,并调整华法林的用量,尽可能将 INR 调整为 2.0 ~ 3.0,服用 1 年;术后第 3 天起,每日口服双嘧达莫 50 mg 3 次,服用 3 个月;术后第 3 天起,每日皮下注射低分子肝素钙 4 100 U,共 5 d。阿司匹林组用药方案:术后第 3 天起,每日口服阿司匹林 100 mg,服用 1 年;其他治疗同华法林组。

1.4 随访

所有患者术后 1 个月及术后 3 个月行血常规分析、肝功能、凝血功能及门静脉系统血管彩色多普勒超声检查;术后 3 个月行胃镜检查了解食管胃底静脉曲张程度的变化情况,随访时间截至 2015 年 2 月。

1.5 观察指标

观察患者术后 1 周、1 个月、3 个月的血栓发生率,术前和术后 1 周、1 个月、3 个月的 INR。

1.6 统计学分析

应用 SPSS 16.0 统计软件进行分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;偏态分布的计量资料以 M (范围)表示,采用秩和检验。两组间不同时间点的 INR 均数比较采用重复测量的方差分析;计数资料比较采用 Fisher 确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

两组患者术后无消化道出血症状和围术期死亡。华法林组与阿司匹林组患者术后第 1 周门静脉系统血栓总发生率分别为 9/17 和 6/15,两组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。华法林组患者术后第 1 个月和术后第 3 个月门静脉系统血栓总发生率分别为 7/17 和 3/17,均低于阿司匹林组的 12/15 和 12/15,两组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

华法林组患者术后第 1 周和术后第 1 个月门静脉主干血栓发生率分别为 5/17 和 6/17,阿司匹林组为 4/15 和 5/15,两组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);华法林组患者术后第 3 个月门静脉主干血栓发生率为 3/17,低于阿司匹林组的 9/15,两组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

两组患者 INR 术前至术后 3 个月变化趋势比较,差异有统计学意义($F = 713.908, P < 0.05$)。见表 2。

表 2 华法林组和阿司匹林组门静脉高压症患者行改良腹腔镜脾切除联合贲门周围血管断流术不同时期 INR 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	术前	术后 1 周	术后 1 个月	术后 3 个月
华法林组	17	1.30 $\pm$ 0.17	2.06 $\pm$ 0.87	1.90 $\pm$ 0.95	1.55 $\pm$ 0.38
阿司匹林组	15	1.33 $\pm$ 0.14	1.29 $\pm$ 0.15	1.23 $\pm$ 0.10	1.21 $\pm$ 0.11

注:华法林组:患者术后采用华法林治疗;阿司匹林组:患者术后采用阿司匹林治疗;INR:国际标准化比值

32 例患者均获得术后随访,随访时间为 3 ~ 11 个月,中位随访时间为 7 个月。所有患者术后第 3 个月行电子胃镜检查,其结果显示食管下段及胃底曲张的静脉明显好转或消失。

3 讨论

脾切除术可以改善肝功能和肝纤维化,贲门周围血管离断术能防治肝硬化性门静脉高压性食管胃底静脉曲张破裂出血,具有重要的临床意义^[15]。门静脉系统血栓形成是肝硬化门静脉高压症行脾切除或联合贲门周围血管离断术后的一种严重并发症。术后增高的血栓发生率是腹腔镜手术的不足之处。防治术后门

静脉系统血栓的发生是迫切需要解决的临床问题。

一项临床随机对照研究结果发现:采用依诺肝素治疗晚期肝硬化性门静脉血栓形成安全有效^[16]。该研究结果表明:依诺肝素能有效治疗门静脉系统血栓、降低肝功能失代偿的发生率和改善患者生存情况等。但是,每天皮下注射依诺肝素,给患者带来痛苦和不便。

本研究采用口服华法林治疗门静脉血栓,所有入选患者肝功能为 Child-Pugh A 级或 B 级,术前 INR < 2.0。术后华法林组患者将 INR 调至 2.0 ~ 3.0,无一例患者在口服华法林期间出现消化道出血,这证实采用华法林治疗安全可靠。但值得注意的是,在起始给药或增加华法林用量的 1 周内,监测 INR 十分必要。在本研究的随访中发现:随着术后时间的延长,患者凝血功能逐步恢复,INR 在术后 1 个月开始缩短,为了维持 INR 的稳定水平,需要增加华法林用量。

Werner 等^[17]进行了一项采用华法林治疗等待肝移植终末期肝病并发门静脉血栓患者的临床研究。该研究结果表明:口服华法林治疗等待肝移植患者所伴有的门静脉血栓是安全有效的。

本研究结果表明:所有患者术后第 1 周总门静脉血栓发生率与郑树国教授团队先后两次报道的 50% (40/80) 和 38.2% (78/204) 的血栓发生率相近^[8-9]。Ikeda 等^[7]也发现患者施行腹腔镜脾切除术后,门静脉血栓的发生率为 55% (12/22),显著高于同期开腹手术的 19% (4/21)。本研究中,术后第 1 周华法林组和阿司匹林组患者血栓发生率比较,差异无统计学意义。经过治疗后,术后第 1 个月及第 3 个月华法林组患者血栓发生率逐渐降低,而阿司匹林组逐渐升高。

两组患者的 INR 术前比较,差异无统计学意义,但经过治疗以后,华法林组患者术后第 1 周、第 1 个月及第 3 个月的 INR 均显著长于阿司匹林组。这说明通过口服华法林来适度延长 INR 能安全有效地防治术后血栓形成。综上所述,采用口服华法林防治改良腹腔镜脾切除联合贲门周围血管流断术后门静脉系统的血栓形成是安全可行的,且疗效确切。这为防治肝硬化性门静脉高压症术后门静脉系统血栓形成提供了新的临床思路。

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 adults; risk and benefit of anticoagulant therapy [J]. *Gastroenterology*, 2001, 120(2): 490-497. DOI: 10.1053/gast.2001.21209.
- [3] Malkowski P, Pawlak J, Michalowicz B, et al. Thrombolytic treatment of portal thrombosis [J]. *Hepatogastroenterology*, 2003, 50(54): 2098-2100.
- [4] Machado NO, Chopra PJ, Sankhla D. Portal vein thrombosis post-laparoscopic splenectomy presenting with infarction of gut: review of risk factors, investigations, postoperative surveillance, and management [J]. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 2010, 20(4): 273-277. DOI: 10.1097/SLE.0b013e3181e364b9.
- [5] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2014.02.007.
- [6] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2014.01.004.
- [7] Ikeda M, Sekimoto M, Takiguchi S, et al. High incidence of thrombosis of the portal venous system after laparoscopic splenectomy: a prospective study with contrast-enhanced CT scan [J]. *Ann Surg*, 2005, 241(2): 208-216. DOI: 10.1097/01.sla.0000151794.28392.a6.
- [8] Zhe C, Jian-wei L, Jian C, et al. Therapeutic effects of laparoscopic splenectomy and esophagogastric devascularization on liver cirrhosis and portal hypertension in 204 cases [J]. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 2014, 24(9): 612-616. DOI: 10.1089/lap.2014.0036.
- [9] Zhe C, Jian-wei L, Jian C, et al. Laparoscopic versus open splenectomy and esophagogastric devascularization for bleeding varices or severe hypersplenism: a comparative study [J]. *J Gastrointest Surg*, 2013, 17(4): 654-659. DOI: 10.1007/s11605-013-2150-4.
- [10] Jiang G, Qian J, Yao J, et al. A New Technique for Laparoscopic Splenectomy and Azygoportal Disconnection [J]. *Surg Innov*, 2013, 21(3): 256-262. DOI: 10.1177/1553350613492587.
- [11] Bai DS, Qian JJ, Chen P, et al. Modified laparoscopic and open splenectomy and azygoportal disconnection for portal hypertension [J]. *Surg Endosc*, 2014, 28(1): 257-264. DOI: 10.1007/s00464-013-3182-2.
- [12] Jiang GQ, Chen P, Qian JJ, et al. Perioperative advantages of modified laparoscopic vs open splenectomy and azygoportal disconnection [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(27): 9146-9153. DOI: 10.3748/wjg.v20.i27.9146.
- [13] Jiang GQ, Bai DS, Chen P, et al. Modified laparoscopic splenectomy and azygoportal disconnection combined with cell salvage is feasible and might reduce the need for blood transfusion [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(48): 18420-18426. DOI: 10.3748/wjg.v20.i48.18420.
- [14] 蒋国庆, 柏斗胜, 陈平, 等. 自体血回输在改良腹腔镜脾切除联合断流术中应用的临床疗效研究 [J]. *中华消化外科杂志*, 2015, 14(1): 70-73. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2015.01.016.
- [15] 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.
- [16] Villa E, Cammà C, Marietta M, et al. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis [J]. *Gastroenterology*, 2012, 143(5): 1253-1260. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.07.018.
- [17] Werner KT, Sando S, Carey EJ, et al. Portal vein thrombosis in patients with end stage liver disease awaiting liver transplantation: outcome of anticoagulation [J]. *Dig Dis Sci*, 2013, 58(6): 1776-1780. DOI: 10.1007/s10620-012-2548-y.

(收稿日期: 2015-10-23)

(本文编辑: 张玉琳)