

前列地尔预防脾切除和断流术后门静脉系统血栓形成的历史对照研究

倪晓凌 顾大镛 胡国华

【摘要】 目的 探讨应用前列地尔预防脾切除和断流术后门静脉系统血栓形成的疗效。方法 以本院 2009 年 5 月至 2013 年 4 月术后预防性应用前列地尔的 113 例脾切除 + 联合断流术患者作为治疗组,同时回顾 2009 年 5 月以前术后预防性应用传统药物的连续 112 例脾切除 + 联合断流术患者作为对照组,比较两组患者并发症发生率、手术死亡率、术后腹腔引流量、血小板计数、凝血酶原时间以及肝功能 Child-Pugh 评分和门静脉系统血栓形成的发生率。**结果** 和对照组相比,治疗组的并发症发生率和手术死亡率没有增加,腹腔引流量明显减少,血小板计数升高和凝血酶原时间延长相似,术后第 3、7 天肝功能损害程度也明显减轻。近期彩色多普勒超声随访显示,治疗组门静脉系统血栓发生率明显少于对照组,血栓的严重程度也减轻。**结论** 前列地尔是一种安全、有效的预防术后门静脉系统血栓形成的药物,可以为脾切除 + 断流术后全身抗凝提供一种新的选择。

【关键词】 前列地尔; 脾切除术; 离断术; 门脉高压; 血栓

Effects of alprostadil in the prevention of portal vein thrombosis after splenectomy and devascularization: a historical control study Ni Xiaoling, Gu Dayong, Hu Guohua. Department of General Surgery, Zhongshan Hospital of Fudan University, Shanghai 200032, China
Corresponding author: Hu Guohua, Email: Hu.guohu@zs-hospital.sh.cn

【Abstract】 Objective To investigate the clinical outcomes of alprostadil in prevention of portal vein thrombosis after splenectomy and devascularization. **Methods** 113 patients with PHT who were treated with prophylactic alprostadil after splenectomy and devascularization procedures from May 2009 to Apr 2013 were included into the treatment group. 112 conservative patients with PHT who were treated with traditional prophylactic anticoagulants after the same operations before May 2009 were included as the control group. The postoperative complication rates, mortality, postoperative drainage volume from the abdominal cavity, blood platelet counts, prothrombin time, liver function, Child-Pugh's scores and portal vein thrombosis rates between the two groups were compared. **Results** When compared with the control group, the postoperative complication rate and mortality in the alprostadil group were not increased, while the postoperative drainage volume from the abdominal cavity was significantly reduced. The increase in blood platelet counts and prothrombin time were similar in the 2 groups. Furthermore, the extent of hepatic dysfunction on the 3rd and 7th after operation was significantly decreased. On short term follow-up, color doppler ultrasonography showed the portal vein thrombosis rate of the treatment group was significantly lower than the control group, with less extensive degree of thrombosis in the treatment group. **Conclusion** Alprostadil is a safe and effective anticoagulant which provided better prevention of portal vein thrombosis after splenectomy combined with devascularization.

【Key words】 Alprostadil; Splenectomy; Devascularization; Portal vein hypertension; Thromb

门静脉系统血栓(portal vein thrombosis, PVT)是脾切除、贲门周围血管离断术后常见的并发症之一,报道其发生率为 18.9% ~ 57.0%^[1-3],亦有报道

高达 91.1%^[4]。PVT 可以引起一系列的病理生理改变,可能导致消化道再出血、肝功能损害和小肠缺血坏死。因此预防和减少 PVT 是断流术后的重要任务。为此,我们对施行脾切除 + 联合断流术的患者术后早期应用前列腺素 E₁ 脂微球载体制剂前列地尔预防 PVT,并与传统方法进行比较。现报道如下。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2014.05.009

作者单位:200032 上海,复旦大学附属中山医院普外科

通信作者:胡国华,电子信箱:Hu.guohu@zs-hospital.sh.cn

资料与方法

1. 纳入及排除标准:纳入标准:(1)血清免疫学检查确诊为乙型肝炎;(2)症状、体征、辅助检查符合乙肝后肝硬化的临床表现;(3)有上消化道出血史;(4)均行脾切除+联合断流术。排除标准:(1)合并肝癌;(2)合并血液系统疾病;(3)急性出血期;(4)术前 B 超或 CT 检查显示门静脉血栓形成。

2. 一般资料:选取本院 2009 年 5 月至 2013 年 4 月符合上述标准、应用前列地尔预防术后 PVT 的 113 例患者作为治疗组,回顾 2009 年 5 月以前符合上述标准、应用传统药物预防术后 PVT 的连续 112 例患者作为对照组。两组患者的性别构成、年龄等一般资料差异无统计学意义,具有可比性(表 1)。

3. 治疗方法:两组手术方式相同。贲门周围血管的离断完全按照杨镇^[5]介绍的方法进行。不结扎胃冠状静脉,保留食管旁静脉,离断所有进入食管下端胃底的穿支静脉,使贲门上下各 7~8 cm 范围完全游离。胃底肌层和黏膜下层的血流阻断采用直线型切割吻合器(75 mm,去除刀片)或者钳闭器(XF90)完成。术毕左膈下放置乳胶管引流。术后不用任何止血药。术后第一天开始,治疗组静脉滴注前列地尔(PGE₁)20 μg,1 次/d,共 10 d;对照组静脉滴注低分子右旋糖酐 500 ml,生理盐水 250 ml+丹参 16 ml,1 次/d,共 10 d。出院后两组均给予口服肠溶阿司匹林 75 mg 每日一次,潘生丁 25 mg 每日一次,共 3 个月。

4. 观测指标:所有患者于术后 7 d 内每天记录腹腔引流量,第 7 天拔管。第 1、3、7、10、30、60、90 天复查血常规、肝功能、凝血功能。术后 7、30、60、90 d 复查彩色多普勒超声,观察有无门静脉系

统血栓形成及腹腔积液。PVT 分级标准采用 Yerdel^[6]的分级方法:I 级小于门静脉管腔的 50%,局限未向肠系膜上静脉延伸;II 级门静脉阻塞程度在 50%~100%,有或没有向肠系膜上静脉延伸;III 级门静脉及近端肠系膜上静脉完全阻塞,但远端肠系膜上静脉尚通畅;IV 级门静脉及肠系膜上静脉完全阻塞。

5. 统计学处理:应用 Stata 7.0 进行统计分析。计量资料以均数±标准差表示,总体均数比较采用 *t* 检验,总体率采用 χ^2 检验,行列表采用行平均评分(χ^2_{CMH})检验。

结 果

1. 两组手术并发症比较:治疗组并发症有:胸腔积液(需穿刺引流)2 例,胃漏 3 例,消化道出血 2 例,腹腔内出血、小肠部分坏死、肝功能衰竭、腹水、伤口裂开各 1 例,并发症发生率 10.6%;死亡 2 例,分别死于胃瘘及肝功能衰竭,手术死亡率 1.8%。对照组并发症有:胸腔积液(需穿刺引流)5 例,膈下感染、消化道出血各 2 例,腹腔内出血、肺部感染、胃漏、肝功能衰竭各 1 例,并发症发生率 11.6%;死亡 1 例,原因为腹腔内出血,手术死亡率 0.9%。两组并发症发生率差异无统计学意义($P=0.814$),手术死亡率差异亦无统计学意义($P=0.566$)。

2. 两组术后腹腔引流量比较:由于有腹水、胃漏、再手术等意外情况,治疗组和对照组分别有 15 例和 19 例引流管放置超过 7 d 以上,其余患者在第 7 天时拔管。延迟拔管患者仅取前 6 d 数据,剔除死亡患者。对两组术后 6 d 内腹腔引流量进行比较显示,治疗组的腹腔引流量少于对照组(除外第 3 天),差异有统计学意义(表 2)。

表 1 两组患者术前一般情况比较

分组	男/女	年龄(岁)	乙肝病程(月)	出血情况		Child-Pugh 评分	血小板计数($\times 10^9/L$)
				次数	病程(月)		
治疗组	84/29	48.8±11.8	15.1±9.2	1.6±1.1	8.7±10.4	6.0±1.0	57.1±36.4
对照组	74/38	48.9±11.6	15.2±10.1	1.8±1.0	11.0±15.7	5.9±0.9	55.6±29.3
<i>t</i> 值或 χ^2 值	1.838	-0.064	-0.078	-1.427	-1.297	0.788	0.340
<i>P</i> 值	0.175	0.949	0.938	0.155	0.196	0.431	0.734

表 2 两组患者术后腹腔引流量比较(ml, $\bar{x} \pm s$)

分组	例数	引流量(ml, $\bar{x} \pm s$)					
		第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 4 天	第 5 天	第 6 天
治疗组	111	322±69	182±78	78±31	46±25	30±22	60±13
对照组	111	350±36	202±52	44±21	69±59	62±35	78±63
<i>t</i> 值		-3.790	3.372	9.567	-3.782	-8.155	-2.948
<i>P</i> 值		0.000	0.001	0.000	0.000	0.000	0.004

3. 两组术后血小板和凝血酶原时间变化情况:剔除死亡病例,两组血小板计数术后即开始上升,30 d 左右开始下降,90 d 左右基本降至正常值,但两组比较差异无统计学意义。两组凝血酶原时间在术后早期会延长,并随时间逐步恢复至正常值附近,但两组比较差异无统计学意义。分析表明两项指标的变化为肝硬化门脉高压患者行脾切除+联合断流术的术后正常反应,应用前列地尔不会对患者的凝血功能造成不良影响。

4. 两组术后肝功能变化情况:两组术后早期肝功能均比术前有所减退,但治疗组比对照组减退程度小($P < 0.05$);随着时间延长,术后 30 d 已恢复到术前水平,以后逐步好于术前水平,但两组间差异无统计学意义($P > 0.05$,表 3)。

5. 门静脉系统血栓形成情况:治疗组和对照组各有 105 例和 110 例按时间节点完成彩色多普勒超声检查,PVT 按 Yerdal 方法进行分级(表 4)。相比对照组,治疗组血栓形成例数较少,严重程度较轻,差异有统计学意义(术后 7、60、90 d $P < 0.05$,术后 30 d $P > 0.05$)。治疗组有 1 例在 14 d 时形成 IV 级血栓,引起小肠部分坏死,手术切除坏死小肠后痊愈。两组其余患者均无 III、IV 血栓形成,也无临床症状。

讨 论

PVT 是门静脉高压症手术,尤其是脾切除加断流术的一种严重并发症。其发生常较隐匿,缺乏典型的临床症状。多数仅表现为发热,偶尔表现为术后早期腹痛腹胀、消化道少量出血、腹水难消退等症

状,最严重者可出现肠坏死。本文治疗组有 1 例在术后 2 周突发剧烈腹痛、血便,电子计算机断层扫描血管造影(computed tomography angiography, CTA)显示门静脉和肠系膜上静脉广泛血栓形成。急症剖腹探查发现小肠广泛水肿、淤血和扩张,其中有一段 80 cm 小肠完全发黑坏死,切除肠段时系膜静脉内可见广泛的细小血栓。但肠坏死毕竟很少见,PVT 的损害更多是隐匿而持久的:(1)入肝血流减少,肝功能进一步受损,甚至引起肝功能衰竭;(2)门静脉压力升高,产生难治性腹水;(3)自然分流途径受阻,食管胃底曲张静脉再形成,引起再出血;(4)胃黏膜淤血状态持续,加重门脉高压性胃病;(5)肠壁静脉回流障碍,肠黏膜屏障功能受损,容易诱发腹腔感染;(6)门静脉正常解剖被破坏,影响以后可能实施的肝移植手术。这些损害虽然不会即刻致命,但对患者的长期预后和生活质量可能产生很大的影响。因此,预防和治疗断流术后 PVT 具有重要的临床意义。

术后 PVT 与门静脉系统血液动力学改变、血管内膜损伤和高凝状态有关。门静脉高压症患者术门前门静脉处于高阻力、低流速的状态,门静脉血液淤滞。虽然脾切除可使血流量减少 20%~40%,但门静脉内径暂时没有改变,所以较少的血流量在较宽的静脉里流动只能使血流更加缓慢,易于形成血栓^[7]。术后脾静脉和侧支静脉呈盲端,其内血流缓慢,甚至形成涡流,加上血管内膜损伤,胶原纤维暴露,凝血系统激活,容易形成血栓。这些静脉内的血栓蔓延就可导致门静脉主干血栓。肝硬化时肝脏合成蛋白质的能力降低,相应的抗凝血酶 III(AT III)、

表 3 两组患者术后 Child-Pugh 评分比较

分组	例数	Child-Pugh 评分						
		术前	3	7	10	30	60	90
治疗组	111	6.0 ± 1.0	7.1 ± 0.8	7.6 ± 1.0	6.5 ± 0.6	6.0 ± 0.8	5.5 ± 0.6	5.6 ± 0.3
对照组	111	5.9 ± 0.9	7.4 ± 0.9	8.0 ± 1.2	6.7 ± 0.9	6.1 ± 1.0	5.4 ± 0.4	5.7 ± 0.5
t 值		0.783	-2.625	-2.698	-1.948	-0.823	1.461	-1.807
P 值		0.434	0.009	0.008	0.053	0.412	0.145	0.072

表 4 两组患者门静脉系统血栓形成比较(例)

分组	术后 7 d					术后 30 d					术后 60 d					术后 90 d				
	无	I	II	III	IV	无	I	II	III	IV	无	I	II	III	IV	无	I	II	III	IV
治疗组	88	15	2	0	0	91	13	1	0	1	93	12	0	0	0	98	7	0	0	0
对照组	79	27	4	0	0	79	28	3	0	0	82	25	3	0	0	91	18	1	0	0
χ^2_{CMH} 值	4.148					3.277					8.024					5.980				
P 值	0.042					0.070					0.005					0.015				

注: I、II、III、IV 分别代表 Yerdal 不同分级门静脉血栓

蛋白 C、蛋白 S 等重要的抗凝因子含量也低下,血液处于高凝状态,也易形成血栓^[8]。另外,部分手术者担心手术创面渗血而使用大剂量的止血剂也是促进血栓形成的因素。关于术后血小板计数增高对 PVT 的作用,目前多数学者认为其对 PVT 形成无显著影响,但血小板功能性指标 CD62P 更具有临床意义^[8]。

目前对于术后 PVT 的预防主要有局部插管溶栓和全身性抗凝两种方法。前者是术中门静脉或脾静脉插管,术后持续滴注抗凝药物(低分子右旋糖酐和尿激酶)。由于该法属有创操作,且存在出血、感染等风险,故使用受到限制。后者是术后早期全身使用抗凝、祛聚药物。所用药物种类较多,包括静脉滴注低分子右旋糖酐 + 丹参,尿激酶,皮下注射低分子肝素,口服华法林或者肠溶阿斯匹林 + 潘生丁等。值得注意的是全身性抗凝药物在预防 PVT 的同时也会带来术后早期出血的风险。因此,寻找合适、安全、有效的抗凝药物非常重要。

前列地尔是前列腺素 E₁ 的脂微球载体制剂,它通过多方面的活性来达到抗凝作用。其作用主要有:(1)靶向聚集于肝脏,扩张肝内小血管,降低肝内阻力,从而使门静脉血流速度加快;(2)保护肝细胞,促进肝细胞再生、肝功能恢复及白蛋白合成;(3)抑制肝损害伴发的凝血功能下降,使凝血酶原活动度显著提高;(4)提高血浆胶体渗透压,增加有效循环容量;(5)抑制血管交感神经末梢释放去甲肾上腺素,并抑制血栓素 A 的合成,进而达到扩张血管、降低侧支循环阻力、增加血流的作用;(6)抑制血小板聚集;(7)改善肾功能,对腹水有较强的作用;(8)激活储脂细胞,抗肝纤维化。因此,我们在治疗组术后早期(第 2 天)就应用前列地尔。和对照组相比,治疗组并发症发生率和手术死亡率没有增加($P > 0.05$),腹腔引流量明显减少(除第 3 天外

$P < 0.01$)。两组血小板计数升高和凝血酶原时间延长的差异均无统计学意义($P > 0.05$)。与对照组比较,治疗组术后第 3、7 天肝功能损害的程度也明显减轻($P < 0.05$)。上述结果表明应用前列地尔全身抗凝是安全的,不仅没有增加手术风险和出血危险,还有减少腹水、促进肝功能恢复的疗效,这对患者术后恢复至关重要。术后近期彩色多普勒超声随访显示,应用前列地尔的治疗组 PVT 发生率明显少于应用传统的低右 + 丹参对照组,血栓的严重程度也减轻(第 7、60、90 天 $P < 0.05$, 第 30 天 $P > 0.05$),说明前列地尔具有较强的预防 PVT 的作用。因此,前列地尔是一种安全、有效的预防 PVT 的药物,可以为脾切除 + 断流术后全身抗凝提供一种新的选择。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Ferreira FG, Chin EW, Santos MF, et al. Portal congestion and thrombosis after esophagogastric devascularization and splenectomy [J]. Rev Assoc Med Bras, 2005, 51(4): 233-236.
- [3] 白纪刚,董顺斌,刘昌等. 联合部分断流的冠腔分流术治疗门脉高压上消化道出血[J]. 中华肝胆外科杂志, 2013, 19(1): 8-10.
- [4] 孙勇伟,罗蒙,陈炜,等. 门静脉高压症外科手术后门静脉系统血栓形成[J]. 外科理论与实践, 2006, 11(3): 198-200.
- [5] 杨镇. 选择性贲门周围血管离断术的发展与手术技巧[J]. 中国实用外科杂志, 2009, 29(5): 450-451.
- [6] Yerdel MA, Gunson B, Mirza D, et al. Portal vein thrombosis in adults undergoing liver transplantation: risk factor, screening, management and outcome [J]. Transplantation, 2000, 69(9): 1873-1881.
- [7] 戴植本,彭志海. 门静脉高压症与门静脉系统栓塞[J]. 普外临床, 1993, 8(3): 150-152.
- [8] 孙隆慈,罗蒙. 门静脉高压症中门静脉血栓的发生机制及诊治进展[J]. 肝胆胰外科杂志, 2011, 23(1): 84-86.

(收稿日期:2013-12-24)

前列地尔预防脾切除和断流术后门静脉系统血栓形成的历史对照研究



作者: [倪晓凌](#), [顾大镛](#), [胡国华](#), [Ni Xiaoling](#), [Gu Dayong](#), [Hu Guohua](#)
作者单位: [复旦大学附属中山医院普外科, 上海, 200032](#)
刊名: [中华肝胆外科杂志](#)
英文刊名: [Chinese Journal of Hepatobiliary Surgery](#)
年, 卷(期): 2014, 20(5)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zhgdwk201405009.aspx