

参考文献

- 1 Lin SW, Freedman ND, Hollenbeck AR, *et al.* Prospective study of self-reported diabetes and risk of upper gastrointestinal cancers[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2011, 20(5): 954-961
- 2 Travier N, Jeffreys M, Brewer N, *et al.* Association between glycosylated hemoglobin and cancer risk: a New Zealand linkage study[J]. *Ann Oncol*, 2007, 18(8): 1414-1419
- 3 Krone CA, Ely JT. Controlling hyperglycemia as an adjunct to cancer therapy[J]. *Integr Cancer Ther*, 2005, 4(1): 25-31
- 4 Kim BJ, Kim YH, Sinn DH, *et al.* Clinical usefulness of glycosylated hemoglobin as a predictor of adenomatous polyps in the colorectum of middle-aged males[J]. *Cancer Causes Control*, 2010, 21(6): 939-944
- 5 Donadon V, Balbi M, Valent F, *et al.* Glycated hemoglobin and antidiabetic strategies as risk factors for hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(24): 3025-3032
- 6 Burtneess B, Gibson M, Egleston B, *et al.* Phase II trial of docetaxel-irinotecan combination in advanced esophageal cancer[J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(7): 1242-1248
- 7 Li W, Ma Q, Liu J, *et al.* Hyperglycemia as a mechanism of pancreatic cancer metastasis[J]. *Front Biosci: Landmark Ed*, 2012, 17: 1761-1774
- 8 Banerjee M, Saxena M. Interleukin-1 (IL-1) family of cytokines;

- role in type 2 diabetes[J]. *Clin Chim Acta*, 2012, 413(15-16): 1163-1170
- 9 Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646-674
- 10 Turturro F, Friday E, Welbourne T. Hyperglycemia regulates thioredoxin-ROS activity through induction of thioredoxin-interacting protein (TXNIP) in metastatic breast cancer-derived cells MDA-MB-231[J]. *BMC Cancer*, 2007, 7: 96
- 11 Robertson R, Zhou H, Zhang T, *et al.* Chronic oxidative stress as a mechanism for glucose toxicity of the beta cell in type 2 diabetes[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2007, 48(2-3): 139-146
- 12 Masur K, Vetter C, Hinz A, *et al.* Diabetogenic glucose and insulin concentrations modulate transcriptome and protein levels involved in tumour cell migration, adhesion and proliferation[J]. *Br J Cancer*, 2011, 104(2): 345-352
- 13 Corbould A, Zhao H, Mirzoeva S, *et al.* Enhanced mitogenic signaling in skeletal muscle of women with polycystic ovary syndrome[J]. *Diabetes*, 2006, 55(3): 751-759
- 14 Verma M. Cancer control and prevention by nutrition and epigenetic approaches[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2012, 17(2): 355-364

(收稿日期:2014-10-01)

(修回日期:2014-10-23)

经静脉尿激酶溶栓在治疗门静脉高压症脾切除术后门静脉血栓的疗效观察

伏志王鑫张媛媛张静王璐吴晓峰臧运金林栋栋

摘要 **目的** 评价经静脉尿激酶溶栓在治疗门静脉高压症脾切除术后门静脉血栓(PVT)的效果。**方法** 回顾性研究 63 例脾切除贲门周围血管离断术后发生 PVT 患者,分别给予抗凝、祛聚治疗及溶栓治疗,比较两组患者的一般情况及 PVT 治疗效果。**结果** 两组患者的一般情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$),PVT 治疗效果,溶栓组治疗有效率显著高于抗凝、祛聚组($P<0.01$)。**结论** 对于脾切除术后预防性应用抗凝、祛聚治疗仍发生 PVT 的患者,经静脉应用尿激酶溶栓治疗作为一种补救性治疗手段,可取得较好效果,且方法相对简便,可行性强,较少发生严重并发症。

关键词 脾切除 门静脉血栓 溶栓治疗

中图分类号 R5

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.07.030

Effect of Intravenous Urokinase Thrombolysis in the Treatment of Portal Vein Thrombosis(PVT) after Splenectomy. Fu Zhi, Wang Xin, Zhang Yuanyuan, *et al.* Liver Transplantation Center, Beijing Youan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Abstract Objective To evaluate the effect of intravenous urokinase thrombolysis in the treatment of portal vein thrombosis(PVT) after splenectomy. **Methods** Sixty three PVT patients were included into the retrospective study and divided into two groups according to anticoagulation therapy or thrombolytic therapy. The general condition and effect of treatment were compared. **Results** There was no significant difference in the general situation of two groups of patients ($P>0.05$). The efficiency of thrombolytic treatment group was signifi-

cantly higher than anticoagulation group ($P < 0.01$). **Conclusion** Intravenous urokinase thrombolysis in the treatment of portal vein thrombosis(PVT) after splenectomy is effective and safe.

Key words Splenectomy; Portal vein thrombosis; Thrombolytic therapy

脾切除贲门周围血管离断术已经成为治疗门静脉高压症并发上消化道出血的主要手术治疗方法之一。而门静脉血栓(portal vein thrombosis, PVT)形成是门静脉高压症脾切除术后常见的并发症。严重影响患者的远期生存,也为后续肝移植增加了手术风险并影响了疗效。术后早期接受抗凝、祛聚治疗能降低术后 PVT 的发生率^[1]。即便如此,术后接受抗凝、祛聚治疗的的患者仍有一部分形成 PVT,经静脉溶栓治疗成为这部分 PVT 患者的主要治疗手段。本研究通过对门静脉高压症脾切除术后 PVT 的患者,给予抗凝、祛聚治疗与经静脉溶栓两种治疗方法的比较,评价经静脉溶栓在治疗门静脉高压症脾切除术后门静脉血栓形成中的效果。

资料与方法

1. 一般资料:回顾性分析笔者医院 2012 年 1 月~2014 年 9 月行脾切除贲门周围血管离断术患者,排除术前已有 PVT 者,术后发生 PVT 63 例,其中接受抗凝、祛聚治疗 41 例,接受溶栓治疗 22 例。抗凝、祛聚治疗组男性 26 例,女性 15 例,患者年龄 23~63 岁,平均年龄 46.30 ± 11.15 岁;溶栓治疗组男性 13 例,女性 9 例,患者年龄 26~61 岁,平均年龄 47.43 ± 10.91 岁。

2. 方法:所有行脾切除贲门周围血管离断术患者均于术后 48~72h 开始给予低分子肝素皮下注射 $0.3\text{ml}/12\text{h}$,并加用口服华法林抗凝治疗,以预防 PVT,监测 PT-INR 维持为 $1.5 \sim 2.5$,口服华法林起效后停用低分子肝素,且当血小板计数 $>100 \times 10^9/\text{L}$ 时加用阿司匹林肠溶片 $100\text{mg}/\text{d}$ 、当血小板计数 $>300 \times 10^9/\text{L}$ 时加用噻氯匹定 $0.25\text{g}/\text{d}$ 抗血小板凝聚。术后 5、10、15 天常规行彩色多普勒超声检查是否发生 PVT。对于上述预防治疗后仍发生 PVT 病例给予继续抗凝、祛聚治疗或经静脉溶栓治疗。抗凝、祛聚治疗方案延续上述方法。溶栓治疗方案为尿激酶持续静脉泵入,负荷剂量 40 万 U/h,给药时间 30min,维持量 $3 \sim 5$ 万 U/h,给药时间 3~5 天,尿激酶停药后继续服用抗凝药物。两组患者均随访时间为 3 个月,定期行彩色多普勒超声检查观察 PVT 有无变化,评价治疗效果及观察不良反应。

3. 统计学方法:采用 SPSS 13.0 软件行统计学分析,均数比较应用独立样本 t 检验,构成比比较应用卡方检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

两组患者的性别、年龄、术前 Child-Pugh 分级、术后血小板最高值差异无统计学意义,详见表 1。抗

凝、祛聚治疗组有效 3 例(7.3%),溶栓治疗组有效 11 例(50.0%)。溶栓组治疗有效率显著高于抗凝、祛聚组。不良反应情况:应用低分子肝素及华法林抗凝期间出现腹腔引流出血 4 例,鼻出血 2 例,牙龈出血 2 例,尿血 1 例,经停用或药物减量并给予止血治疗后出血停止,应用尿激酶期间未出现严重不良反应。

表 1 两组患者一般情况对照

项目	抗凝、祛聚治疗组	溶栓治疗组	P
男性[n(%)]	26(63.41)	13(59.09)	0.736
年龄(岁)	46.30 ± 11.15	47.43 ± 10.91	0.576
术前 Child-Pugh 评分	8.07 ± 1.16	7.85 ± 1.44	0.515
术后血小板最高值($\times 10^9/\text{L}$)	510.77 ± 198.42	488.42 ± 171.19	0.303

讨 论

PVT 是指发生于门静脉主干、肠系膜上静脉、肠系膜下静脉或脾静脉的血栓,是脾切除术后一种并不罕见,但严重甚至致命的并发症^[2]。笔者医院既往研究显示,未经规律抗凝脾切除术后门静脉附壁及主干血栓的发生率分别为 41.17% 和 32.67%^[3]。

脾切除术后 PVT 发生的原因主要有以下几方面因素:(1)血流动力学变化:门静脉高压症患者门静脉系统血流受阻,血流速度减慢,甚至出现反向血流,血流速度与 PVT 存在重要关系,有研究表明血流速度的减慢是 PVT 形成中的独立相关因素^[4]。(2)血小板因素:门脉高压脾功能亢进时,脾内滞留血小板增加,血小板破坏增加,脾脏产生抑制血小板生成的循环因子,血小板生成受阻。脾切除后,上述 3 种原因去除,血液中血小板数量增加,血栓形成概率加大。通常认为血小板增多是脾切除术后 PVT 发生率增高的主要原因^[5]。但近期的文献显示术后血小板数量的增多并非是 PVT 形成的相关因素,血小板功能状态或是血栓形成的主要原因。也有报道称反映血小板活化程度及功能状态的血小板膜蛋白 CD62P 与脾切除术后 PVT 高度相关,且可作为评判 PVT 的高危敏感指标^[6]。(3)手术因素:脾切除过程中对脾蒂的缝扎,对血管内膜造成机械性损伤,血管内膜损伤是局部血栓形成的必备条件,胶原纤维暴露、凝血系统激活,促进了血栓的形成^[7]。此外,脾切除后脾静脉

呈一盲端,血流缓慢,也是形成血栓重要因素。(4)肝功能不全因素:肝硬化患者体内与抗凝相关的蛋白 S、蛋白 C、及抗凝血酶Ⅲ水平降低,可促使术后门静脉血栓形成^[8]。(5)其他:术后应用止血药物使门静脉血栓更易发生。

脾切除后门静脉血栓一旦形成,将导致患者术后恢复不顺利,延长住院时间,其临床表现缺乏特异性,最常见症状为术后持续性发热,亦有腹胀、上腹不适、恶心、腹腔积液增加且消退较慢等症状报道,于术后远期 PVT 形成易导致患者上消化道再出血,笔者医院肝移植中心既往观察到断流术后再出血患者多数存在 PVT^[9];且长期门静脉血栓易导致门静脉海绵样变,对远期肝功能产生不良影响,也给这些患者可能接受的后续肝移植增加了手术风险并影响了疗效。

因此,脾切除术后 PVT 的防治已在临床上受到足够的重视,已有很多文献报道术后早期抗凝治疗在 PVT 的预防上取得一定疗效。牛秀峰等^[10]报道脾切除断流术后经脾静脉抗凝治疗预防早期门静脉血栓。笔者中心也曾报道经门静脉插管防治脾切除断流术后门静脉血栓形成,疗效较好,但其增加手术难度、术后护理繁琐、加之可能出现相关并发症,难以广泛应用^[11]。因此目前笔者医院肝移植中心对于门静脉高压脾切除术后患者,仍采取术后早期常规应用低分子肝素、华法林、阿司匹林等药物行全身抗凝、祛聚治疗,预防 PVT 形成。尽管如此,仍有一部分患者在术后出现 PVT,究其原因,可能与上述非血小板及肝功能凝血因素有关。对于这部分患者,经静脉溶栓治疗成为主要的治疗手段。

通过本研究可以看出,对于脾切除术后预防性应用抗凝、祛聚治疗仍发生 PVT 的患者,经静脉应用尿激酶溶栓治疗作为一种补救性治疗手段,可取得较好效果,其有效率明显高于继续抗凝、祛聚治疗。在临床治疗中,因一部分患者恐于全身应用尿激酶可能出现相关并发症,未同意溶栓治疗,故本研究中溶栓治疗组的病例数相对较少。而在不良事件的观察中可以看到,本研究中的尿激酶应用,方法相对简便,可行

性强,在严密监测下较少发生严重并发症,说明此溶栓方案的安全性较高。但影响溶栓治疗效果的相关因素尚需深入研究,且在腹部大手术后应用溶栓药物的临床经验较少,需要在后续的临床工作中进一步总结。

参考文献

- 1 汤照峰,邓美海,凌云彪,等.早期抗凝、祛聚预防门静脉高压症脾切除术后门静脉血栓形成[J].中华肝胆外科杂志,2008,14(2):85-87
- 2 Hanazaki K,Kajikawa S,Adachi W,*et al.* Portal vein thrombosis may be a fatal complication after synchronous splenectomy in patients with hepatocellular carcinoma and hypersplenism[J].J Am Coll Surg,2000,191:341-342
- 3 Lai W,Lu SC,Li GY,*et al.* Anticoagulation therapy prevents portal-splenic vein thrombosis after splenectomy with gastroesophageal devascularization[J].World J Gastroenterol,2012,18:3443-3450
- 4 Zocco MA,DiStasio E,DeCristofaro 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
- 5 Pietrabisia A,Moretto C,Antonelli G,*et al.* Thrombosis in the portal venous system after elective laparoscopic splenectomy[J].Surg Endosc,2004,18:1140-1143
- 6 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
- 7 殷强,沈雄山,晏华军,等.门静脉高压症术后门静脉血栓形成的原因[J].临床外科杂志,2014,22(7):528-529
- 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 邹俊,李学明,陈海鸣.门静脉高压症脾切除贲门周围血管离断术后门静脉血栓形成的相关因素分析[J].实用医学杂志,2013,29(4):581-583
- 10 牛秀峰,高林,倪家连,等.脾切除断流术后经脾静脉抗凝治疗预防早期门静脉血栓的安全性分析[J].肝胆胰外科杂志,2012,24(1):27-29
- 11 林栋栋,卢实春,刘晋宁,等.门静脉插管防治脾切除断流术后门静脉血栓形成[J].首都医科大学学报,2007,28(1):26-28

(收稿日期:2015-03-14)

(修回日期:2015-03-26)