

# 原发性肝癌切除术后门静脉血流障碍的处理进展

王远鹏, 刘会春

(蚌埠医学院第一附属医院肝胆外科, 安徽 蚌埠 233004)

**摘要:**门静脉血流障碍是原发性肝癌切除术后的一种少见的并发症,且临床表现不明显,病死率高,相关研究报道较少,仍未能引起临床医师足够重视。至今,对于原发性肝癌术后门静脉血流障碍的诊治尚未达成共识。近年来,随着临床诊疗技术的提高和对该并发症认识的深入,其对原发性肝癌切除术的患者治疗越来越受到肝胆外科医生的关注。该文针对原发性肝癌切除术后门静脉血流障碍的流行病学、病因及发生机制、临床表现、相关诊疗及预防作一综述。

**关键词:**肝切除术;原发性肝癌;并发症;门静脉血流障碍;治疗;综述

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.11.003

## Research advances in portal vein blood disorder after liver resection for hepatocellular carcinoma

WANG Yuanpeng, LIU Huichun

(Department of Hepatobiliary Surgery, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui 233004, China)

**Abstract:** Portal vein blood disorder is a rare complication after liver resection for hepatocellular carcinoma, with not obvious clinical manifestations, high mortality and less relevant research information, which failed to arouse the attention of clinicians. Nowadays, there is no consensus on the diagnosis and treatment of postoperative portal vein blood disorder in primary hepatocellular carcinoma. In recent years, with the improvement of the clinical diagnosis and treatment technology and understanding the complications deeply, the influence of portal vein blood disorder in patients with primary hepatocellular carcinoma resection has been taken seriously by hepatobiliary surgeon. This article reviews the epidemiology, etiology and mechanism, clinical presentation, prevention, diagnosis and treatment of portal vein blood flow obstruction after primary hepatectomy.

**Key words:** Liver resection; Hepatocellular carcinoma; Complication; Portal vein blood disorder; Therapy; Review

门静脉血流障碍包括门静脉血流速度变慢及门静脉血栓形成。门静脉血栓(PVT)是门静脉系统(门静脉主干、肠系膜上下静脉、脾静脉)形成的血栓,为肝硬化和原发性肝癌常见的并发症之一,可影响肝功能和导致门静脉高压<sup>[1-2]</sup>,但作为肝癌切除术后并发症相对罕见,因缺乏有效的临床诊疗措施,一旦发生可迅速导致肝功能衰竭,故病死率较高,国内外相关文献报道较少<sup>[3-5]</sup>。现通过文献回顾对肝癌切除术后门静脉血流障碍的最新进展作一综述。

### 1 流行病学

肝切除术后门静脉血流障碍并发症的发生率较低,国内外报道行肝癌切除术后发生门静脉血流障碍的患病率有所不同。国内报道肝切除术后PVT发生率约0.25%~2.05%<sup>[3-4,6]</sup>,国外报道肝切除术后PVT发生率约2.1%~9.1%<sup>[5,7]</sup>。

### 2 病因学及产生机制

肝癌切除术后出现PVT的原因尚未明确,多数

学者倾向于多种因素综合作用的结果,主要与血管内皮细胞损伤、血流动力学改变、血液高凝状态3个方面有关<sup>[8-10]</sup>。国外报道右肝切除术、尾状叶切除术、脾切除术、术后胆漏、手术时间及间歇性肝门阻断次数、术后肝脏残留体积是肝切除术后PVT发生的独立危险因素<sup>[5,7]</sup>。

**2.1 血管内皮细胞损伤** 肝癌切除术过程中常需第一肝门血管阻断,并伴有暴露复杂部位肿瘤(右肝及尾状叶)时牵拉、扭转肝脏以及超声刀、电刀解剖第一肝门区引起的机械性损伤,有可能引起血管内皮损伤,促进血栓的形成<sup>[11]</sup>。部分患者合并有不同程度的肝硬化,引起门静脉高压,使门静脉和脾静脉代偿性增宽以及侧支循环的建立,导致静脉壁内膜损伤,激活凝血系统,进而促进血栓的形成<sup>[9]</sup>。

**2.2 血流动力学改变** 肝癌切除术的应激反应会引起血液黏稠度增加,术中肝内静脉的缝合、结扎止血、门静脉扭转变形均会导致血流受阻,以及部分患者术后镇痛效果不佳,导致不敢早期下床活

动,使胃肠功能恢复延迟,均可能导致门静脉血流缓慢。原发性肝癌患者往往合并有肝硬化及门静脉高压,本身门静脉系统处于高压和淤血状态,肝癌切除术后门静脉系统病理生理状态进一步恶化,致使门静脉血流进一步减慢。Ponziani 等<sup>[12]</sup>研究表明门静脉血流流速  $< 15 \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$  者是 PVT 形成的高危人群。合并有门静脉高压症行脾切除联合断流术的患者,脾静脉的残端血流产生涡流,更易形成血栓,脱落形成 PVT。

**2.3 血液高凝状态** 合并肝硬化患者肝脏功能减弱,合成血清相关凝血因子的能力下降,又加上术后不合理使用止血药,使血液处于高凝状态。手术创伤的应激反应,使红细胞和血小板聚集性增加,再加上术中失血、术后补液不足、术中或术后大量输血,易导致 PVT 的形成。合并门静脉高压症的患者行脾切除联合断流手术,有学者报道约 75% 的患者术后 1 d 内血小板出现增高,致使血液高凝状态<sup>[13]</sup>。

**2.4 其他因素** 部分肝癌患者存在基础疾病(高血压、糖尿病等)、腹腔感染、先天性静脉畸形及其他不明原因都可能是 PVT 的诱因。有学者研究报道 D-二聚体和胆固醇升高与 PVT 发生有关<sup>[14]</sup>。

原发性肝癌患者往往伴有不同程度的肝硬化及门静脉高压症等问题,门静脉系统本身处于代偿状态,结合患者的自身因素(性别、年龄、体质量指数、原发病、基础疾病等)和围手术期不合理的管理<sup>[15]</sup>,使上述因素相互作用致使凝血机制处于失代偿状态,促进肝癌切除术后门静脉血流障碍的形成。

### 3 临床表现

因其缺乏特异性的临床表现,且受到肝切除术后并发症的干扰,故容易被临床医生忽视。根据门静脉血栓阻塞的程度,表现出不同的临床症状。门静脉血流缓慢和形成局部血栓临床症状不明显,往往伴有腹胀感,与术后肠功能恢复延迟难分辨;临床上急性 PVT 主要表现<sup>[4,16]</sup>为高热、腹痛、腹胀;若栓塞严重的患者可能出现肠坏死,会有血性腹水和血便等症状。

### 4 诊断

目前尚没有明确的诊断共识,通过上述的临床表现,联合实验室及影像学检查,基本上能够明确诊断。实验室检测术后突发肝功能恶化,乳酸脱氢酶(LDH)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(AST)短时间内急剧升高;凝血功能包括 D-二聚体、纤维蛋白降解产物明显升高;血栓形成的早期胆红素升高不明显<sup>[6]</sup>。有学者研究报道

20% 患者出现高氨血症<sup>[5]</sup>。影像学检查首选床旁多普勒超声,具有高度的敏感性和特异性、既便捷又经济等特点<sup>[2,17]</sup>,诊断并不困难。有文献报道腹部增强 CT(敏感性 100%)、CT 血管造影(CTA)、磁共振(MRI)及数字减影血管造影(DSA),有助于进一步确诊<sup>[17-18]</sup>。

### 5 治疗

**5.1 抗凝治疗** 抗凝药物主要选择低分子肝素或普通肝素,其抗凝作用是通过与凝血酶 3 结合来抑制凝血因子 Xa 和 II a 的活性。因低分子肝素对抗凝血因子 II a 活性作用相对较弱,凝血因子 Xa/II a 活性比值相对增加,使其抗血栓作用与出血副作用分离,且具有 90%~95% 生物利用度特性和半衰期是普通肝素 2~3 倍等特性,既保证了其抗凝作用又降低了出血的风险,倍受临床医生青睐<sup>[19-20]</sup>。明确诊断 PVT 后,立即给予抗凝治疗。目前,对于抗凝药的剂量和时机尚无共识,但均参考凝血参数国际正常比率(INR)2.0~3.0,来调节抗凝药物的剂量。廖方等<sup>[4]</sup>研究运用静脉或皮下注射低分子肝素 5.0 U/12 h 来做快速抗凝处理,持续时间为 2~3 周。牛秀峰等<sup>[21]</sup>研究脾切除术后门静脉血栓抗凝治疗时在脾静脉置管采用微量输液泵持续泵入肝素 200 U·h<sup>-1</sup>,连用 7 d,结果表示安全有效。

**5.2 介入溶栓治疗** 介入溶栓治疗在我国普遍使用,当前的治疗经验仅仅来源于脾切除和断流术后并发 PVT 和肝硬化合并 PVT 的患者<sup>[22]</sup>,但介入溶栓时机的选择目前尚无共识,有文献报道在 PVT 形成的 72 h 内进行介入溶栓效果较好<sup>[6,22]</sup>。溶栓的方式主要采用局部溶栓。局部溶栓通常有两种方式,即经肠系膜上动脉的间接途径和经皮肝或颈内静脉的直接途径,使溶栓剂到达门静脉部位。由于全身溶栓治疗术后出血风险大,一般不推荐。

**5.2.1 经皮穿肝途径** 在 B 超引导下经皮置管到肝内门静脉分支(IPVB),最终放置到门静脉主干,灌注溶栓药物(尿激酶或重组组织型纤溶酶原激活剂),此途径对于大量腹水和凝血功能障碍者禁忌,术后有出血的可能,应积极预防<sup>[23]</sup>。

**5.2.2 经颈静脉途径** 采用颈静脉肝内门体分流术(TIPS)的方法进行局部碎栓联合溶栓、取栓,使用球囊扩张或放置血管支架,其特点是操作复杂且成本高,但成功率较高<sup>[24]</sup>。

**5.2.3 经肠系膜上动脉途径** 通过导管灌注溶栓药物于肠系膜上动脉,利用动脉血回流至门静脉,起溶栓作用。但只适用于早期无侧支循环的 PVT,具有便捷安全的特点<sup>[25]</sup>。

**5.3 手术取栓** 在我国因考虑患者再行二次手术打击,难以耐受,手术风险大,一般较少采用。国外多采用手术取栓。一项国外研究通过术中发现肝切除术后引起门静脉扭转成角的患者采用门静脉重建或镰状韧带重新悬挂于腹壁和对右肝切除联合尾状叶切除的患者采用一种新手术方式(门静脉的后壁与下腔静脉的前壁吻合)的处理,结果表明在不增加术后并发症的情况下,取得较好的预后效果,但这种新手术方式有待进一步验证<sup>[5]</sup>。

对于以上治疗方案,应当根据患者的一般情况、PVT的严重程度以及治疗所具备的硬件设施和主治医师的技术来决定。

## 6 预防

肝癌切除术后 PVT 基本上都发生于 1 周以内,血栓一旦形成可迅速蔓延至整个门静脉系统,导致肝功能衰竭,甚至死亡,因此早发现、早处理是治疗肝癌切除术后 PVT 的关键。术后 1 周内应定期严密监测肝功能变化和相应的影像学检查,一旦出现肝功能相关指标短时间内急剧升高,特别是在术后肝功能逐渐好转后突然出现异常,应当考虑 PVT 的形成。再通过凝血功能、床边彩色多普勒超声等进一步明确诊断,诊断明确后,立即给予抗凝、介入溶栓或手术切开取栓等相应治疗。有学者建议对于经观察引流管未见明显血性液体者,避免使用止血药,并适当给予抗凝药物以降低 PVT 的发生率<sup>[6]</sup>。一项国外研究在末行硬膜外麻醉患者肝切除术后 24~36 h 首次给予 20 mg 低分子肝素(依诺肝素),之后 20 mg, 2 次/天,持续 2 周;行硬膜外麻醉的患者拔除硬膜外导管后 12 h 首次给予 20 mg 低分子肝素,之后 20 mg, 2 次/天,持续 2 周,结果表明低分子肝素在不增加肝癌切除术后出血的风险的同时,又可以有效地预防肝切除术后 PVT 形成<sup>[26]</sup>。

随着加速康复外科理念以及精准肝切除在肝脏外科的普及,其采用一系列循证医学证据证实有效的优化处理措施,以减轻患者心理和生理的创伤应激反应,从而减少并发症;主要包括术前准备、术中精细操作、术中和术后控制液体管理、术后有效镇痛管理、早期下床活动以及早期进食等措施,可以有效地预防肝切除术后门静脉血流动力障碍的发生<sup>[27-29]</sup>。

## 7 展望

目前对于肝癌术后 PVT 的介入溶栓治疗经验往往局限于脾切除和断流术后并发 PVT 和肝硬化合并 PVT 的患者,以及国外的预防 PVT 形成的新手术方式,均缺乏循证医学证据。由于肝切除术后

PVT 形成发生率较低,需要多中心、大范围、高质量的研究。肝癌切除术后 PVT 形成的治疗需要血液科、B 超室、介入科、临床科室等多学科医生协作。通过多学科的合作,更深入探讨肝癌切除术后 PVT 形成的相关诊治策略,推动外科常规抗凝方案的发展。

## 参考文献

- [1] CHEN H, QI X, HE C, et al. Coagulation imbalance may not contribute to the development of portal vein thrombosis in patients with cirrhosis[J]. *Thromb Res*, 2013, 131(2): 173-177.
- [2] THOMAS RM, AHMAD SA. Management of acute post-operative portal venous thrombosis[J]. *J Gastrointest Surg*, 2010, 14(3): 570-577.
- [3] 王征, 樊嘉, 周俭, 等. 原发性肝癌切除术后门静脉血栓形成的临床分析[J]. *中国临床医学*, 2010, 17(4): 507-509.
- [4] 廖方, 杨平华, 张宝华, 等. 原发性肝癌切除术后门静脉血栓形成的预防及治疗[J]. *肝胆外科杂志*, 2016, 24(2): 126-129.
- [5] KUBOKI S, SHIMIZU H, OHTSUKA M, et al. Incidence, risk factors, and management options for portal vein thrombosis after hepatectomy: a 14-year, single-center experience[J]. *Am J Surg*, 2015, 210(5): 878-885.
- [6] 段纪成, 杨珏, 刘凯, 等. 肝癌术后门静脉血流障碍的处理[J]. *肝胆外科杂志*, 2016, 24(3): 183-185.
- [7] YOSHIYA S, SHIRABE K, NAKAGAWARA H, et al. Portal vein thrombosis after hepatectomy[J]. *World J Surg*, 2014, 38(6): 1491-1497.
- [8] MALKOWSKI P, PAWLAK J, MICHALOWICZ B, et al. Thrombolytic treatment of portal thrombosis[J]. *Hepatogastroenterology*, 2003, 50(54): 2098-2100.
- [9] 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.
- [10] KOBAYASHI S, YOKOYAMA Y, MATSUSHITA T, et al. Increased von Willebrand Factor to ADAMTS13 ratio as a predictor of thrombotic complications following a major hepatectomy[J]. *Arch Surg*, 2012, 147(10): 909-917.
- [11] DUMORTIER J, CZYGLIK O, PONCET G, et al. Eversion thrombectomy for portal vein thrombosis during liver transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2002, 2(10): 934-938.
- [12] PONZIANI FR. Portal vein thrombosis: Insight into physiopathology, diagnosis, and treatment[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2010, 16(2): 143.
- [13] 姚戈冰, 鲁建国. 门静脉血栓的发病机制及诊治[J]. *肝胆外科杂志*, 2009, 17(2): 151-154.
- [14] 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.
- [15] 叶伯根, 高登辉, 耿小平, 等. 肝切除术后并发症危险因素分析[J]. *安徽医药*, 2011, 15(10): 1232-1234.
- [16] 谭永法, 阚和平, 陈丽君, 等. 急性门静脉血栓形成的诊治[J]. *当代医学*, 2011, 17(17): 90-91.