

· 临床研究 ·

TIPS联合PSE对肝硬化患者外周血细胞水平、免疫球蛋白、血氨及安全性的影响

金瑞放 陈周峰 薛海波 陈蒙君

[摘要] 目的 探究经颈静脉肝内门体分流术(TIPS)联合部分性脾栓塞术(PSE)对肝硬化伴脾亢患者外周血细胞水平、免疫球蛋白、血氨及安全性的影响。方法 选择74例肝硬化患者,依据治疗方法分为观察组($n=37$)和对照组($n=37$),对照组仅行TIPS治疗,观察组行TIPS与PSE联合治疗。分析比较两组外周血细胞水平、免疫球蛋白、血氨及不良反应的变化。结果 术后7 d及30 d,观察组外周血细胞血小板(PLT)、白细胞(WBC)水平明显高于术前及对照组(t 分别=6.25、4.25、6.30、4.63、7.34、4.71、6.25、4.69, P 均 <0.05);术后30 d,观察组IgA、IgG及IgM水平明显高于术前及对照组(t 分别=3.78、3.14、3.94、3.23、3.84、3.20, P 均 <0.05)。术后30 d,两组血氨水平明显高于术前(t 分别=6.42、5.07, P 均 <0.05),两组间血氨水平比较,差异无统计学意义($t=0.90$, $P>0.05$)。两组轻微并发症及严重并发症的比较,差异均无统计学意义(χ^2 分别=0.35、0.56, P 均 >0.05)。结论 TIPS与PSE联合治疗可改善肝硬化伴脾亢患者外周血细胞水平,减轻患者免疫抑制作用,不增加患者术后并发症风险。

[关键词] 经颈静脉肝内门体分流术; 部分性脾栓塞术; 肝硬化; 外周血细胞; 免疫; 血氨; 安全性

Effects of TIPS combined with PSE on peripheral blood cell levels, immunoglobulin, blood ammonia and safety in patients with liver cirrhosis JIN Ruifang, CHEN Zhoufeng, XUE Haibo, et al. Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, China.

[Abstract] **Objective** To explore the effects of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) combined with partial splenic embolization (PSE) on peripheral blood cell levels, immunoglobulin, blood ammonia and safety in patients with liver cirrhosis with hypersplenism. **Methods** A total of 74 patients with liver cirrhosis were divided into observation group (37 cases) and control group (37 cases) according to the different treatment methods. The control group was treated with TIPS only, and the observation group was treated with TIPS combined with PSE. The changes of peripheral blood cell level, immunoglobulin, blood ammonia and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** Seven days and thirty days after operation, the levels of PLT, WBC in the observation group were significantly higher than those before operative and the control group ($t=6.25, 4.25, 6.30, 4.63, 7.34, 4.71, 6.25, 4.69, P<0.05$). Thirty days after surgery, the levels of IgA, IgG and IgM in the observation group were significantly higher than those before surgery and the control group ($t=3.78, 3.14, 3.94, 3.23, 3.84, 3.20, P<0.05$). Thirty days after surgery, the blood ammonia levels of the two groups were significantly higher than before surgery ($t=6.42, 5.07, P<0.05$), but there was no statistically significant difference between the two groups ($t=0.90, P>0.05$). There were no significant differences in minor and serious complications between the two groups ($\chi^2=0.35, 0.56, P>0.05$). **Conclusions** The combined therapy of TIPS and PSE can improve the peripheral blood cell level of cirrhosis patients with hypersplenism, alleviate the immunosuppressive effect, and do not increase the risk of postoperative complications.

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2019.05.011

基金项目:浙江省温州市科技局公益类项目(Y20150162)

作者单位:325000 浙江温州,温州医科大学附属第一医院消化内一科

通讯作者:陈周峰, Email: chenzhouf198019191@163.com

[Key words] transjugular intrahepatic portosystemic shunt; partial splenic embolization; liver cirrhosis; peripheral blood cell; immune; blood ammonia; safety

肝硬化属于常见的消化系统疾病,常用外科手术治疗,但术后创伤大、安全性低,经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)已在临床上广泛应用,具有微创及预后良好等优点,但对脾亢疗效并不明显,且术后并发症发生率高^[1]。研究发现部分性脾栓塞术(partial splenic embolization, PSE)不仅可有效控制出血,降低门脉高压,还可缓解脾功能亢进,保护脾脏功能^[2]。然而目前关于TIPS联合PSE治疗肝硬化的研究并不深入,因此本次研究探究该方案对患者相关血清指标及不良反应的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2016年6月至2018年2月温

州医科大学附属第一医院收治的74例肝硬化伴脾亢患者,其中男性54例、女性20例;年龄35~71岁,平均年龄(47.79±9.09)岁;所有患者均符合本次纳入标准:①均符合酒精性肝硬化诊断标准^[3]或非酒精性肝硬化诊断标准^[4];②符合肝硬化门脉高压诊断标准^[5]及脾功能亢进诊断标准^[6]。排除标准:①治疗前血氨升高者;②肠道功能、肾功能障碍者或血液系统疾病者;③妊娠或哺乳期女性;④临床资料不全者。依据治疗方法不同分为观察组和对照组。两组肝硬化患者性别、年龄、肝硬化病发原因及Child-Pugh分级等一般资料比较见表1。两组比较,差异均无统计学意义(P 均>0.05)。

表1 两组患者一般资料和肝硬化病发原因及Child-Pugh分级比较

组别	n	性别 (男/女)	平均年龄/岁	肝硬化/例		Child-Pugh 分级/例		
				病毒性	酒精性	A级	B级	C级
观察组	37	26/11	47.07 ± 9.25	30	7	17	12	8
对照组	37	28/9	48.51 ± 8.93	29	8	18	12	7

1.2 方法 对照组仅行TIPS术,观察组行TIPS术+PSE术。TIPS术患者取仰卧位,用盐酸普鲁卡因注射液(由上海旭东海普药业有限公司生产)局麻后,右侧股动脉穿刺置鞘,间接门静脉造影;右颈静脉穿刺置鞘,于Rups-100穿刺系统,从下腔静脉经肝内穿入门静脉,正侧位直接门静脉造影,测压,胃冠状静脉栓塞,TIPS分流道用直径7 mm球囊扩张,置入10 mm/60~70 mm进口金属支架,正侧位造影,测压。PSE术插管脾动脉造影,对脾脏体积予以评估,超选择于脾动脉分支或跨过胰背动脉予以栓塞,栓塞完成后撤管。手术结束后,于穿刺部位予以加压包扎。TIPS及PSE术后,常规生命体征予以及时监测、吸氧,右下肢禁曲24 h,并予以保肝、补充水电解质及抗凝等支持及对症治疗。

1.3 观察指标 于术前1 d、术后7 d及30 d,抽取患者静脉血,外周血细胞血小板(platelet count, PLT)、白细胞(white blood cell, WBC)、红细胞(red blood cell, RBC)通过全自动血液分析仪进行检测;免疫指标包括免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)、免疫球蛋白M(immunoglobulin M, IgM)、免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)经蛋白分析仪采用散射比浊法进行检测;血氨经全自动生化分析仪进行检测。上述仪器均由德国罗氏诊断公司生产。术后随访6个月,记录两组术后并发症发生情况,术后并发症

依据相关指南进行评估,主要分为轻微并发症(发热、腹部不适、恶心呕吐、食欲不佳)及严重并发症(肝性脑病、胸腔积液、肺炎、脾脓肿、腹膜炎、顽固性腹水、胃肠道出血、门静脉血栓形成等)^[7]。

1.4 统计学方法 采用SPSS 19.0软件进行统计学分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。两组计量资料比较采用 t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者术前术后外周血细胞变化、免疫球蛋白及血氨比较见表2

由表2可见,术前,两组PLT、WBC、RBC和IgA、IgG、IgM、血氨水平比较,差异均无统计学意义(t 分别=0.25、0.39、0.40、0.16、0.26、0.19、0.06, P 均>0.05)。术后7 d及30 d,观察组PLT、WBC水平明显高于术前及对照组(t 分别=6.25、4.25、6.30、4.63、7.34、4.71、6.25、4.69, P 均<0.05);术后7 d,两组IgA、IgG、IgM及血氨水平与术前比较,差异均无统计学意义(t 分别=0.16、0.33、1.78、0.96、0.08、0.27、0.52、1.69, P 均>0.05),术后30 d,观察组IgA、IgG及IgM水平明显高于术前及对照组(t 分别=3.78、3.14、3.94、3.23、3.84、3.20, P 均<0.05),术后30 d,两组血氨水平明显高于术前(t 分别=6.42、5.07, P 均<0.05),两组之间差异无统计学意义($t=0.90, P > 0.05$)。

表2 两组患者术前术后外周血细胞变化、免疫球蛋白及血氨比较

组别		PLT/ $\times 10^9/L$	WBC/ $\times 10^9/L$	RBC/ $\times 10^{12}/L$	IgA/g/L	IgG/g/L	IgM/g/L	血氨/ $\mu\text{mol}/L$
观察组	术前1 d	48.26 \pm 15.33	2.79 \pm 1.05	3.45 \pm 0.72	3.75 \pm 1.08	15.95 \pm 3.26	1.38 \pm 0.46	37.86 \pm 10.69
	术后7 d	73.85 \pm 19.60**	5.21 \pm 2.10**	3.48 \pm 0.67	3.79 \pm 1.30	16.25 \pm 5.03	1.59 \pm 0.62	40.42 \pm 13.76
	术后30 d	80.97 \pm 22.34**	5.37 \pm 2.28**	3.51 \pm 0.69	4.96 \pm 1.80**	20.16 \pm 6.20**	1.91 \pm 0.78**	56.71 \pm 16.03*
对照组	术前1 d	49.17 \pm 16.39	2.90 \pm 1.36	3.52 \pm 0.79	3.71 \pm 1.26	15.74 \pm 4.18	1.36 \pm 0.52	38.02 \pm 12.58
	术后7 d	56.08 \pm 16.25	3.26 \pm 1.47	3.50 \pm 0.71	3.73 \pm 1.19	15.98 \pm 4.10	1.42 \pm 0.55	42.98 \pm 14.55
	术后30 d	59.66 \pm 16.09	3.30 \pm 1.42	3.56 \pm 0.65	3.85 \pm 1.46	16.23 \pm 5.01	1.43 \pm 0.60	53.62 \pm 15.80*

注: * : 与对照组比较, $P < 0.05$; # : 与同组内术前1 d比较, $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者术后并发症的比较 术后随访6个月, 两组均无死亡病例。观察组出现轻微并发症29例(78.38%), 包括发热8例、腹部不适6例、恶心呕吐7例、食欲不佳8例; 对照组出现轻微并发症31例(83.78%), 包括发热9例、腹部不适7例、恶心呕吐9例、食欲不佳6例。观察组出现严重并发症3例(8.11%), 包括肝性脑病2例、胸腔积液1例; 对照组出现严重并发症5例(13.51%), 包括肝性脑病3例、胸腔积液2例; 两组轻微并发症及严重并发症的比较, 差异均无统计学意义(χ^2 分别=0.35、0.56, P 均 >0.05)。

3 讨论

肝硬化发病较为隐匿, 发病进程缓慢, 临床症状易被忽略, 就诊时多数已为晚期, 严重危及患者生活质量及身心健康^[1]。随着介入技术的不断发展, 针对肝硬化研发出的TIPS及PSE等治疗手段已逐渐在临床实践中广泛应用。其中TIPS在治疗肝硬化门脉高压方面疗效较为明显, 然而合并脾亢的肝硬化患者, 因外周血细胞水平及免疫功能异常, 一定程度上会对TIPS的疗效有所削弱, 且TIPS术后患者存在肝性脑病等严重并发症, 危及患者生命安全; PSE由微创介入进而破坏脾内血管, 有效改善门脉高压后的脾亢, 还可保护部分脾组织及功能, 避免机体免疫功能的削弱, 达到类似与脾次全切除术的效果^[8]。因此, 本次研究联合TIPS与PSE治疗肝硬化伴脾亢患者, 进一步了解该方案对患者机体作用机制。

肝硬化伴脾亢患者常存在外周血细胞水平紊乱的现象, 主要是由脾脏内高度活跃的巨噬细胞对脾脏内滞留的血细胞进行吞噬、破坏, 致使PLT、WBC及RBC水平明显降低。本次研究发现, 术后7 d及30 d, 观察组PLT、WBC水平明显高于术前(P 均 <0.05), RBC水平与术前无明显差异($P > 0.05$), 提示在TIPS治疗的基础上行PSE可有效改善患者外周

血细胞水平, 其原因可能是PSE术后, 因栓塞部位在脾脏外周, 使其液化坏死组织吸收, 脾脏缩小, 进而PSE术削弱了脾脏吞噬及破坏外周血细胞的能力, 提高外周血PLT及WBC含量。而RBC变化不明显这一结果与文献报道[9]结果较为一致, 这可能与RBC增殖较为缓慢, 生长周期较长有关。

脾脏是人体重要的免疫器官, B淋巴细胞在脾脏中分化、成熟并同时分泌释放多种免疫球蛋白, 如IgA、IgG及IgM等。而肝硬化伴脾亢患者机体免疫功能较为紊乱, 体液免疫指标IgA、IgG及IgM表达异常。肝性脑病是肝硬化患者术后常见的并发症, 而血氨浓度的升高是引发肝性脑病的重要病因。本次研究发现, 术后7 d, 两组IgA、IgG、IgM及血氨水平与术前比较, 差异均无统计学意义(P 均 >0.05), 术后30 d, 观察组IgA、IgG、IgM水平明显高于术前及对照组(P 均 <0.05)。提示在TIPS治疗的基础上行PSE可明显增强患者的体液免疫功能, 其原因可能是PSE术后脾脏部分坏死, 保留部分脾组织及功能, 改善脾亢, 减轻免疫抑制作用, 增强体液免疫功能。同时术后30 d, 两组血氨水平明显高于术前(P 均 <0.05), 但两组之间无统计学意义($P > 0.05$)。已有研究表明血氨水平在肝性脑病的发生中发挥关键作用^[10]。说明TIPS与PSE术后患者均存在肝性脑病并发症的风险, 提示在术前对患者术后肝性脑病并发风险予以评估和预测, 具有重要意义, 对术前成熟的预警指标有待进一步研究。

同时本次研究发现, 两组轻微并发症及严重并发症的比较, 差异均无统计学意义(P 均 >0.05), 全部患者通过保肝、注射L-鸟氨酸-L-天冬氨酸及低蛋白饮食等对症支持治疗后恢复, 无1例发生死亡。提示在TIPS治疗的基础上行PSE并不会增加患者术后严重并发症风险。

(下转第431页)

参考文献

- 1 陆一鸣,於平.在我国建立创伤急救新模式已迫在眉睫[J].临床急诊杂志,2013,14(1):1-3.
- 2 郑相利,朱晓霖,方福云.急诊手术中应用输血系统存在的问题及对策[J].中国数字医学,2014,9(6):30-31.
- 3 Hall DK, Zimbro KS, Maduro RS, et al. Impact of a restraint management bundle on restraint use in an intensive care unit[J]. J Nurs Care Qual, 2018, 33(2): 143-148.
- 4 刘良明,白祥军,李涛,等.创伤失血性休克早期救治规范[J].创伤外科杂志,2017,19(12):881-883.
- 5 王君,白颖,周宁.创伤性凝血病发生的危险因素及其对多发创伤患者预后的影响[J].临床急诊杂志,2018,19(2):113-116.
- 6 马雅萍,钱小毛.经尿道膀胱肿瘤切除术后尿路感染的原因分析及预防对策[J].中华医院感染学杂志,2013,23(1):80-82.
- 7 黄维健,曲华.集束化干预策略在手术相关压疮跟踪管理的应用[J].护理学杂志,2016,31(8):36-37.
- 8 王玉玲,刘继秀,盛南南,等.集束化干预在缩短小儿输血时间中的应用[J].蚌埠医学院学报,2015,12(40):1760-1761.
- 9 Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT, et al. Acute coagulopathy of trauma: hypoperfusion induces systemic anticoagulation and hyperfibrinolysis[J]. J Trauma, 2008, 64(5): 1211-1217.
- 10 Jansen JO, Scarpelini S, Pinto R, et al. Hypoperfusion in severely injured trauma patients is associated with reduced coagulation factor activity[J]. J Trauma, 2011, 71(5 Suppl 1):S435-S440.
- 11 袁玉荣,潘修银.创伤性凝血病与大量输血的研究进展[J].医学综述,2015,21(13):2400-2402.
- 12 王吉文,王连,张茂.创伤大量输血治疗方案的研究进展[J].创伤外科杂志,2013,15(1):79-82.

(收稿日期 2019-01-07)

(本文编辑 蔡华波)

(上接第427页)

综上所述,TIPS与PSE联合治疗可改善肝硬化伴脾亢患者外周血细胞水平,减轻患者免疫抑制作用,不增加患者术后并发症风险。但本次研究仍存在一些不足之处,如纳入研究对象较少,观察指标有限及研究时间较短等,因此今后研究可从扩大病例数、观察指标及延长研究时间等方面展开,为二者联合治疗对肝硬化伴脾亢患者改善情况提供更为可靠科学的理论依据。

参考文献

- 1 张铠,赵卫.TIPS联合胃冠状静脉栓塞治疗肝硬化门静脉高压伴上消化道出血[J].介入放射学杂志,2017,26(7):601-606.
- 2 杜福田,曲文浩,张金美,等.部分脾动脉栓塞联合腹腔镜下射频消融术治疗脾功能亢进症效果观察[J].山东医药,2017,57(34):47-49.
- 3 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组.酒精性肝病诊疗指南[S].中华肝脏病杂志,2006,14(3):164-166.
- 4 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组.非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年1月修订)[S].中华内科杂志,2010,49(3):275-278.
- 5 Rössle M, Siegerstetter V, Euringer W, et al. The use of a polytetrafluoroethylene-covered stent graft for transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): Long-term follow-up of 100 patients[J]. Acta Radiologica, 2006, 47(7):660-666.
- 6 Pan JJ, Chen C, Caridi JG, et al. Factors predicting survival after transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation: 15 years' experience from a single tertiary medical center [J]. J Vasc Interv Radiol, 2008, 19(11):1576-1581.
- 7 Drooz AT, Lewis CA, Allen TE, et al. Quality improvement guidelines for percutaneous transcatheter embolization[J]. J Vasc Interv Radiol, 2003, 14(9):S237-S242.
- 8 何海冠,沈艺南,庞书杰,等.脾切除术与部分脾动脉栓塞术治疗肝硬化脾功能亢进近期疗效比较的Meta分析[J].临床肝胆病杂志,2016,32(2):301-306.
- 9 薛占霞,彭亮.高血氨诱导肝性脑病发生发展的研究现状[J].神经药理学报,2011,1(4):33-41.
- 10 南月敏.肝硬化并发症诊治现状及展望[J].中华肝脏病杂志,2017,25(4):241-245.

(收稿日期 2018-11-12)

(本文编辑 蔡华波)