

·临床研究 Clinical research·

三丙烯微球联合碘油经脾动脉部分栓塞术对乙肝肝硬化
肝功能和生存期的影响

吴卫东, 蔡恒毅

【摘要】 目的 探讨三丙烯微球联合碘油经脾动脉部分栓塞术对乙肝肝硬化患者肝功能和生存期的影响。**方法** 按前瞻性随机对照研究原则将 120 例乙肝肝硬化脾功能亢进患者分为三丙烯微球联合碘油经脾动脉部分栓塞组(1 组)和空白对照组(2 组),选取同期接受明胶海绵颗粒经脾动脉栓塞患者 60 例(3 组),手术切除脾脏患者 48 例(4 组)。比较患者入组时、治疗 24 个月时 Child-Pugh 评分、分级、血红蛋白浓度、白细胞和血小板计数、腹水发生次数及 24 个月生存期的差异。**结果** 1 组疗效优于 2、3、4 组,差异有统计学意义($P<0.05$);2、3、4 组疗效比较差异无统计学意义($P>0.05$);1 组 24 个月生存期优于 2、3、4 组,差异有统计学意义($P<0.05$);2、3、4 组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 三丙烯微球联合碘油经脾动脉部分栓塞治疗可改善乙肝肝硬化患者肝功能,延长患者 24 个月生存期。

【关键词】 联合栓塞; 肝功能; 生存期

中图分类号:R575.2 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2023)-04-0381-04

Effect of partial splenic artery embolization using triple propylene microspheres combined with lipiodol on the hepatic functions and survival time in patients with hepatitis B cirrhosis WU Weidong, CAI Hengyi. Department of Vascular Surgery, Jiujiang Municipal Third People's Hospital, Jiujiang, Jiangxi Province 332000, China

Corresponding author: CAI Hengyi, E-mail: tsaihy668@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the effect of partial splenic artery embolization by using triple propylene microspheres plus lipiodol on the hepatic functions and survival time in patients with hepatitis B cirrhosis. **Methods** According to the principle of a prospective randomized controlled study, 120 patients with hepatitis B cirrhotic hypersplenism were divided into partial splenic artery embolization by using triple propylene microspheres plus lipiodol group (study group) and blank control group (control group). During the same period, other 60 patients who received splenic artery embolization using gelatin sponge granules were collected as gelatin sponge group, and 48 patients who received surgical splenectomy were collected as surgery group. The Child-Pugh score, grade, hemoglobin concentration, leukocytes, platelets, and the number of ascites occurrence were determined at the time when the patient was enrolled in the study as well as at 24 months after treatment. The 24-month survival rate of each group was calculated. The results of the above indexes were compared between each other among the four groups. **Results** The curative effect of the study group was better than that of the control group, gelatin sponge group and surgery group, the differences were statistically significant ($P<0.05$), while the differences in curative effect between each other among the control group, gelatin sponge group and surgery group were not statistically significant ($P>0.05$). The 24-month survival rate of the study group was better than that of the control group, gelatin sponge group and surgery group, the differences were statistically significant ($P<0.05$), while the differences in the 24-month survival rate between each other among the control group, gelatin sponge group and surgery group were not statistically significant ($P>0.05$). **Conclusion** For the treatment of hepatitis B cirrhotic hypersplenism, partial splenic artery embolization by using triple propylene microspheres plus lipiodol can improve the patient's hepatic functions and 24-month survival rate. (J Intervent Radiol, 2023, 32: 381-384)

【Key words】 combined embolization; hepatic function; survival time

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2023.04.015

基金项目: 江西省卫生计生委科技计划(SKJP220201166)

作者单位: 332000 江西九江 九江市第三人民医院血管外科(吴卫东), 重肝科(蔡恒毅)

通信作者: 蔡恒毅 E-mail: tsaihy668@163.com

我国乙型病毒性肝炎感染率为 9.75%^[1], 部分患者进展为肝硬化并发脾功能亢进。乙肝肝硬化患者经抗病毒治疗后, 如何逆转肝硬化的疾病进展、延长生存期一直是临床学者的研究目标。本研究探讨三丙烯微球联合碘油经脾动脉部分栓塞术对乙肝肝硬化患者肝功能及 24 个月生存期的影响。

1 材料与方法

1.1 一般资料

纳入 2014 年 3 月至 2019 年 9 月在江西省九江市第三人民医院住院治疗的乙肝肝硬化脾功能亢进患者 120 例, 按随机对照研究分为联合栓塞治疗组(1 组): 男 52 例, 女 8 例, 年龄为(48.5±12.4)岁; 空白对照组(2 组): 男 51 例, 女 9 例, 年龄为(50.7±12.0)岁; 同期因乙肝肝硬化脾亢接受明胶海绵颗粒经脾动脉栓塞患者 60 例(3 组): 男 49 例, 女 11 例, 年龄为(47.0±11.0)岁; 同期因乙肝肝硬化脾亢行手术切除脾脏患者 48 例(4 组): 男 42 例, 女 6 例, 年龄为(48.7±10.9)岁。4 组患者性别构成比较差异无统计学意义($P>0.05$)。随访至 2021 年 9 月均无失访病例。本研究取得医学伦理委员会同意, 患者及家属签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准: 符合脾功能亢进诊断标准^[2]的乙肝肝硬化患者, 并且白细胞计数 $<2.5\times 10^9/L$ 、血红蛋白 $<70\text{ g/L}$ 和(或)血小板计数 $<30\times 10^9/L$, 经骨髓穿刺检查排除血液系统疾病。

排除标准: ①按中国原发性肝癌诊疗指南(2017 年版)^[3]中有介入术禁忌证者; ②被告知后拒绝加入研究者。

1.3 治疗方法

4 组患者均给予恩替卡韦或富马酸替诺福韦酯抗病毒治疗, 病毒应答良好, 每 3 个月复查肝功能、凝血功能、血常规及上腹部彩超, 对于有中等量以下腹水者给予呋塞米及螺内酯利尿治疗, 腹水消退后减量维持 2 周后停药, 大量腹水根据病情住院治疗。

1 组、3 组患者采用 Seldinger 技术经股动脉插管至脾动脉开口, 以超微导管越过脾外脏器供血动脉, 1 组先以超液化碘油 10 mL 连续性快速栓塞, 再以 300~500 μm Embosphere 三丙烯栓塞微球 1~3 mL 栓塞近端动脉; 3 组以 0.2~0.5 mm 海绵颗粒栓塞。脾脏栓塞面积均控制在 80%~90%。2 组为对照, 4 组患者行脾切除术。

1.4 观察指标

患者入组时及治疗 24 个月时的 Child-Pugh 评分、Hb、WBC 及 PLT; 24 个月时 Child-Pugh 评分变化的例数(死亡患者取最后一次的检查结果)、腹水及肝性脑病发生次数、生存状况。

1 组、3 组患者介入术后腹膜炎持续时间、发热持续时间、腹痛程度(无明显疼痛者为 0 分, 轻度疼痛无需治疗为 1 分, 疼痛较重需非麻醉性镇痛药为 2 分, 剧烈疼痛需麻醉性镇痛药为 3 分)及持续时间; 栓塞患者术后 6 个月复查上腹部磁共振平扫+增强, 明确栓塞血管是否再通, 入组时及 12 个月时行彩超检查, 检测肝动脉血流速度。

1.5 统计学方法

数据用 SPSS 17.0 统计软件进行分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 比较采用单因素方差分析、配对设计或独立样本 t 检验, 组间两两比较采用 Dunnett- t 检验; 计数资料组间比较采用 χ^2 检验。作 Kaplan-Meier 生存曲线, 进行生存函数的 Log-rank (Mantel-Cox) 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后患者 Child-Pugh 评分、分级比较

入组时 4 个组患者的 Child-Pugh 评分比较, 差异无统计学意义($F=1.810, P=0.146$); 治疗 24 个月时差异有统计学意义($F=24.313, P<0.01$)。两两比较, 1 组疗效高于 2、3、4 组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 2、3、4 组疗效比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。4 个组患者分级好转例数差异有统计学意义($P<0.05$)。两两比较, 1 组患者分级好转例数高于 2、3、4 组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 2、3、4 组比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 1 组疗效优于 2、3、4 组。见表 1。

表 1 治疗前后 4 个组患者 Child-Pugh 评分、分级比较

组别	例数	ChildPugh 评分($\bar{x}\pm s$)		ChildPugh 分级	
		入组时	24 个月时	入组时	24 个月时
1 组	60	8.383±0.761	6.317±0.792	A 级 0 B 级 60	A 级 29 B 级 31
2 组	60	8.117±0.783	8.100±1.258	A 级 0 B 级 60	A 级 6 B 级 54
3 组	60	8.200±0.732	7.683±0.948	A 级 0 B 级 60	A 级 6 B 级 54
4 组	48	8.396±0.818	7.563±1.737	A 级 0 B 级 60	A 级 8 B 级 40

2.2 治疗前后患者的 Hb、WBC 和 PLT 比较

4 个组患者入组时 Hb、WBC 及 PLT 比较, 差异无统计学意义(Hb: $F=1.026, P=0.382$; WBC: $F=0.855, P=0.465$; PLT: $F=0.040, P=0.989$); 24 个月时差异有统计学意义(Hb: $F=8.372, P<0.01$; WBC: $F=203.250, P<0.01$; PLT: $F=264.184, P<0.01$)。

24 个月时,1、2、3、4 组 Hb 正常分别为 45、0、11、12 例,1 组高于 2、3、4 组,差异有统计学意义($P<0.05$);WBC 正常分别为 55、0、21、43 例,1、4 组高于 2、3 组,差异有统计学意义($P<0.05$);PLT 正常分别为 56、0、8、48 例,1、4 组高于 2、3 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

4 个组患者 24 个月内腹水发生次数比较,差异有统计学意义($F=46.661, P<0.01$);组间两两比较 1 组低于 2、3、4 组,差异有统计学意义($P<0.05$);2、3、4 组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),1 组疗效优于 2、3、4 组。见表 2。

2.3 1、3 组栓塞患者并发症及肝动脉血流速度比较

两组栓塞术患者均未发生急性胰腺炎、胃肠道穿孔等异位栓塞所致的并发症。两组患者腹膜炎、发热及腹痛时间、疼痛分值、6 个月栓塞血管再通例数及 12 个月时肝动脉血流速度比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。1 组并发症发生强度及持续时间低于 3 组,没有发生血管再通,3 组有 52 例发生了血管再通($\chi^2=88.269, P<0.05$),12 个月时 1 组肝动脉血流速度增加。见表 3。

2.4 患者 24 个月生存期比较

患者 24 个月生存函数经 Log-rank 检验,差异有统计学意义($P<0.05$)。见图 1。1 组患者 5 例死亡原因均与肝病及介入治疗无关;2 组患者 7 例因低蛋白血症、自发性腹膜炎并感染性休克死亡、4 例因食管胃静脉曲张破裂出血死亡、3 例死亡原因与肝病无关;3 组患者 8 例因低蛋白血症、自发性腹膜炎并感染性休克死亡、2 例死于肝肾综合征、3 例死于食管胃静脉曲张破裂出血、5 例死亡原因与肝病无关;4 组患者 5 例因肠系膜上静脉血栓形成、腹膜炎并感染性休克死亡、3 例死于食管胃静脉曲张破裂出血、2 例死于肝肺综合征并重症肺炎、2 例死亡原

因与肝病无关。

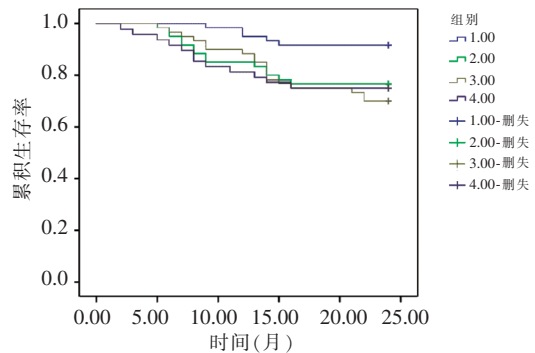


图 1 4 个组患者 24 个月生存函数比较

3 讨论

本研究结果显示,联合栓塞治疗 24 个月时有 3/4 患者 Hb 正常,同时 Child-Pugh 评分较入组时下降,有 29 例患者 Child-Pugh 分级由 B 级升为 A 级,腹水发生次数少于其他 3 组,疗效及生存期也优于其他 3 组,与张雪平等^[4]的研究结果一致,说明部分性脾动脉栓塞术(partial splenic embolization, PSE)可改善肝硬化患者肝功能。但也有文献报道,PSE 术后肝功能未见明显改善^[5-6]。赵根成^[7]的观察研究提示肝硬化患者行 PSE 后肝功能得到改善,造成这些观察结果的差异可能与栓塞疗效不同相关。Cai 等^[8]建议,为降低严重疼痛等并发症发生,应将栓塞面积控制在 70% 以下,最好控制在 50% 以内。但利峰等^[9]则认为,栓塞面积小于 50% 的患者术后存在脾功能亢进复发的可能。本课题组前期研究显示,超液化碘油联合 300~500 μm Embosphere 三丙烯微球栓塞脾脏的 80%~90% 后,经过及时系统内科治疗是安全的,未发生血管再通,疗效优于海绵颗粒栓塞治疗组^[10]。万萍等^[11]研究显示,脾动脉栓塞术在有效改善肝硬化脾功能亢进后可在一定程度上

表 2 4 个组患者 Hb、WBC、PLT、腹水发生次数比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	Hb(g/L)		WBC($\times 10^9/L$)		PLT($\times 10^9/L$)		24 个月内 腹水发生次数
		入组时	24 个月时	入组时	24 个月时	入组时	24 个月时	
1 组	60	61.283 \pm 8.616	123.483 \pm 132.175	2.172 \pm 0.227	4.731 \pm 0.758	24.267 \pm 1.849	127.867 \pm 26.209	1.783 \pm 0.783
2 组	60	63.550 \pm 8.402	62.933 \pm 10.119	2.207 \pm 0.214	2.166 \pm 0.224	25.003 \pm 1.546	23.293 \pm 1.946	3.133 \pm 0.747
3 组	60	61.267 \pm 7.815	82.250 \pm 15.069	2.201 \pm 0.209	3.688 \pm 0.710	24.200 \pm 1.783	54.867 \pm 19.880	3.267 \pm 0.861
4 组	48	61.583 \pm 8.609	99.083 \pm 9.518	2.187 \pm 0.221	4.625 \pm 0.707	24.167 \pm 1.883	205.583 \pm 70.233	3.250 \pm 0.838

表 3 1、3 组栓塞患者并发症及肝动脉血流速度比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	腹膜炎时间(d)	发热时间(d)	疼痛分值	腹痛时间(d)	肝动脉血流速度(cm/s)	
						栓塞前	栓塞 12 个月
1 组	60	6.617 \pm 1.530	5.050 \pm 1.096	1.333 \pm 0.475	10.483 \pm 3.116	49.250 \pm 7.125	74.333 \pm 4.657
3 组	60	10.150 \pm 2.385	8.133 \pm 0.982	1.867 \pm 0.343	14.433 \pm 1.609	50.667 \pm 4.007	52.867 \pm 11.046
t 值		9.658	16.229	7.049	8.724	1.342	13.871
P 值		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.182	<0.01

改善肝脏合成功能,与本研究结果一致。

感染是影响患者肝功能和生存期的重要因素。研究显示,PSE 可改善机体免疫功能,且不影响肝炎后肝硬化脾功能亢进患者的机体免疫功能^[12-13]。有学者报道,脾切除术使患者免疫功能受损,肝硬化患者脾切除术后 6 个月感染发生率高于脾动脉部分栓塞术患者^[14-15]。本研究中,脾切除患者术后 6 个月内有 2 例因重症肺炎死亡、2 例因腹膜炎感染性休克死亡。提示脾切除可消除脾功能亢进,但患者免疫功能受损造成的感染可影响患者的肝功能及生存期。Wu 等^[16]对 5 632 例患者共 66 项研究的 Meta 分析显示,相对于脾动脉栓塞治疗,脾切除患者更易发生致命性内脏静脉血栓。本研究显示外科手术切除患者腹水发生次数高于栓塞患者,且生存期低于栓塞患者。

赵开飞等^[17]的研究显示,肝硬化门静脉高压患者脾动脉明显增粗、迂曲,脾动脉血流量增加,而肝动脉细小,血流量减少。本研究在随访中观察到在联合脾动脉部分栓塞术后 12 个月,脾脏出现明显萎缩时,血流速度较脾动脉栓塞前增加,提示术后肝脏血供得到改善。PSE 有望在 Child-Pugh B/C 级肝硬化患者中产生肝动脉缓冲反应介导的肝功能改善^[18]。本课题组拟进一步研究患者术后远期疗效的差异,探讨其与生存期的相关性。

针对病因无法去除的肝硬化,如原发性胆汁性肝硬化和血吸虫病肝硬化等,考虑原发病对肝脏的损伤依然存在,对结果可能产生偏倚,故未纳入本研究,拟在后期工作中进行研究。

[参考文献]

- [1] 王杰,鲁凤民,庄辉. 我国 2002-2011 年病毒性肝炎的流行趋势[J]. 中华肝脏病杂志, 2013, 21:561-564.
- [2] 王吉耀. 内科学[M]. 上海:复旦大学出版社, 2009:496-508.
- [3] Zhou J, Sun HC, Wang Z, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of primary liver cancer in China (2017 edition)[J]. Liver Cancer, 2018, 7: 235-260.
- [4] 张雪平,潘文秋,赵卫,等. 部分脾动脉栓塞术对肝功能和肝硬化的影响[J]. 介入放射学杂志, 2021, 30:823-827.
- [5] Chikamori F, Kuniyoshi N, Kawashima T, et al. Short-term portal hemodynamic effects of partial splenic embolization for hyper-splenism[J]. Hepatogastroenterology, 2007, 54: 1847-1849.
- [6] Ozturk O, Eldem G, Peynircioglu B, et al. Outcomes of partial splenic embolization in patients with massive splenomegaly due to idiopathic portal hypertension[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22: 9623-9630.
- [7] 赵根成. 脾动脉部分栓塞术治疗脾功能亢进的疗效观察[J]. 实用肝脏杂志, 2011, 14:150-151.
- [8] Cai H, Zhang L, Xiang H. Expert consensus on interventional therapy for traumatic splenic bleeding[J]. J Interv Med, 2020, 3: 109-117.
- [9] 利峰,赵建莉,赵开飞,等. 部分脾动脉栓塞术后栓塞脾组织变化过程的 CT 研究[J]. 重庆医学, 2016, 45:4704-4707.
- [10] 蔡恒毅,刘光胜,熊斌. 三丙烯微球联合碘油在脾动脉部分栓塞术中的应用[J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29:62-66.
- [11] 万萍,张克勤,张瀛,等. 部分脾动脉栓塞术对肝硬化脾功能亢进患者的临床疗效[J]. 中华肝脏病杂志, 2020, 28:273-275.
- [12] 雷振武,孙世蒙,汪浩杰,等. 部分性脾动脉栓塞术对门静脉高压性脾功能亢进患者免疫功能的影响[J]. 实用放射学杂志, 2020, 36:1999-2001.
- [13] 张雪平,潘文秋,赵卫,等. 部分脾动脉栓塞术对肝硬化脾功能亢进患者免疫功能的影响[J]. 介入放射学杂志, 2021, 30: 929-931.
- [14] 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, 35:301-306.
- [15] 赵开飞,利峰,蒋国军,等. 乙型肝炎后肝硬化脾功能亢进患者部分脾动脉栓塞术的疗效分析[J]. 重庆医学, 2018, 47:393-396.
- [16] Wu Y, Li H, Zhang T, et al. Splanchic vein thrombosis in liver cirrhosis after splenectomy or splenic artery embolization: a systematic review and meta-analysis[J]. Adv Ther, 2021, 38: 1904-1930.
- [17] 赵开飞,朱璘,利峰,等. 肝硬化门静脉高压患者脾动脉盗血的临床价值[J]. 世界华人消化杂志, 2015, 23:2290-2294.
- [18] Ishikawa T, Sasaki R, Nishimura T, et al. Short-term effects of hepatic arterial buffer responses induced by partial splenic embolization on the hepatic function of patients with cirrhosis according to the child-pugh classification[J]. Intern Med, 2021, 60: 1331-1342.

(收稿日期:2022-03-08)

(本文编辑:新宇)