

DOI:10.3724/SP.J.1008.2011.00915

## 同期联合手术治疗原发性肝癌伴门静脉高压症的疗效观察

Combined surgical procedure for hepatocellular carcinoma complicated with portal hypertension: an observation of clinical effectiveness

晏建军, 周飞国, 沈 军, 严以群\*

第二军医大学东方肝胆外科医院肝外一科, 上海 200438

**[摘要]** **目的** 探讨合并门静脉高压症(PHT)的肝细胞肝癌(HCC)患者同期联合手术的可行性。**方法** 回顾性总结分析161例同期联合手术治疗HCC合并PHT患者的临床资料。**结果** 术后死亡1例(0.62%),总体并发症发生率55.3%。联合脾切除+贲门周围血管离断组和联合脾切除组术后肝功能损害及腹水发生率等两两比较差异无统计学意义。联合脾切除+贲门周围血管离断组术后有腹水者术前前白蛋白(PA)值为(120±19) mg/L,低于无腹水者(172±34)mg/L,差异有统计学意义( $P<0.01$ );肿瘤直径>5 cm者联合手术后肝功能损害及腹水的发生率高于肿瘤≤5 cm的患者,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 合理选择患者,同期联合肝切除及门静脉高压症手术是安全可行的;对肿瘤直径>5 cm,尤其是术前PA低者,同期联合手术应谨慎;肝癌应以局部肝切除为主,联合手术则以脾切除+贲门周围血管离断术为首选。

**[关键词]** 肝肿瘤;肝硬化;门静脉高压症;手术

**[中图分类号]** R 735.7 **[文献标志码]** B **[文章编号]** 0258-879X(2011)08-0915-03

肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者有80%左右合并有肝炎后肝硬化,因此HCC合并门静脉高压症(portal hypertension, PHT)在临床并不少见<sup>[1-3]</sup>。HCC合并严重PHT的病情复杂,据报道HCC合并食管静脉曲张破裂出血的病死率可达41.60%<sup>[4]</sup>。此类患者单纯肝癌切除后,余肝脂肪浸润和水肿使门静脉压力暂时升高,又因伴有明显的食管静脉曲张、脾功能亢进,可诱发曲张静脉破裂出血导致患者死亡<sup>[5]</sup>,曾被视为手术禁忌。同期联合手术处理HCC及PHT因创伤大、风险高,目前尚存争议<sup>[6-9]</sup>。因此,如何选择最佳方案以适合此类患者病情需要,降低病死率和并发症,延长患者生命是肝脏外科的关键问题之一。

### 1 资料和方法

**1.1 一般资料** 回顾性总结分析2003年至2005年我院同期联合手术治疗HCC合并PHT的161例患者的临床资料,全部患者术后病理诊断为原发性肝细胞癌,无瘤肝组织均有不同程度的肝硬化。男131例,女30例,年龄15~72岁,平均(49.1±10)岁。HBsAg(+)154例。全部患者均为单个肿瘤,肿瘤平均直径(4.6±3.0) cm,其中≤5 cm 122例(75.8%),>5 cm 39例(24.2%)。肿瘤位于左肝53例,右肝108例。术前肝功能Child-Pugh A级92例(57.1%),Child-Pugh B级68例(42.2%),Child-Pugh C级1例(0.6%)。术前有脾功能亢进119例(73.9%),食管静脉和(或)胃底静脉曲张中重度曲张97例(60.2%),有上消化道出血史16例(9.94%),有出血倾向21例(13.04%)。按同期联合手术方式不同随机分组:脾切除+贲门周围血管离断术组、脾切除组及脾动脉结扎组。

**1.2 手术方式** 肝癌主要以局部切除为主,共137例(85.1%),肝叶或肝段切除24例(14.9%),其中左外叶切除7例,左半肝切除3例,右半肝切除2例,中肝叶切除1例,肝段切除11例。术中采用间歇性第一肝门阻断120例(74.53%),肝门未阻断41例(25.47%),术中出血量在100~4 500 ml,中位出血量为500 ml。同时联合脾切除+贲门周围血管离断术72例(44.7%,72/161),联合脾切除68例(42.2%,68/161),联合脾动脉结扎21例(13.1%,21/161)。

**1.3 术后治疗** 术后加强保肝治疗,尿量控制在1 500 ml/d以上。为方便统计和比较,结合相关文献报道,本研究规定术后B超复查腹水>2 cm、<5 cm定为中度量,>5 cm定为重度腹水。一旦出现腹水,联合应用血浆和(或)白蛋白以及利尿药物,维持尿量在2 000 ml/d以上,并注意水、电解质平衡。患者术后均采取常规保肝治疗,无人工肝支持治疗等特殊处理。定期复查血常规,如果术后血小板>500×10<sup>9</sup>/L,口服抗凝药物,防止血栓形成。

**1.4 统计学处理** 采用SPSS 11.5统计软件进行处理,计数资料采用 $\chi^2$ 检验,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用配对 $t$ 检验或成组比较的 $t$ 检验,检验水平( $\alpha$ )为0.05。

### 2 结果

**2.1 总体治疗结果** 全组仅1例肝癌切除+脾动脉结扎患者,术中有3处肝局部切除,2次肝门阻断(分别为16 min和12 min),术后2周死于肝功能衰竭、肝昏迷,其余患者均康复出院,病死率0.62%。术后并发症包括腹水80例,胸水4例,腹腔出血1例,感染1例,肝昏迷3例,总并发症发生率

**[收稿日期]** 2011-01-08

**[接受日期]** 2011-07-13

**[作者简介]** 晏建军,博士,副教授、副主任医师. E-mail: rian1971@sina.com

\* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81875502, E-mail: YQYAN@sina.com

55.3%(89/161)。术后患者随访3年,随访率85.7%,脾切除+贲门周围血管离断术组、脾切除组及脾动脉结扎组3组患者术后1年肿瘤复发率分别为11.5%、12.4%、12.8%( $P>0.05$ )。3组患者术后3年肿瘤复发率分别为23.7%、25.1%、24.6%( $P>0.05$ )。3组患者术后3年消化道出血率分别为2.3%、10.5%、17.7%,两两比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

2.2 术后腹水发生率及白细胞、血小板数量的变化 脾切除+贲门周围血管离断术组患者术后发生腹水80例(49.7%,80/161),脾切除术组为36例(52.9%,36/68),脾动脉结扎术组为4例(19.1%,4/21)。联合脾切除+贲门周围血管离断组和联合脾切除术术后腹水发生率两者比较差异无统计学意义,但高于脾动脉结扎组( $P<0.01$ )。术后白细胞和血小板数量:全部病例术后白细胞在1~2周内均达正常范围,但脾动脉结扎组术后2周内血小板峰值平均为 $(115.0 \pm 58.2) \times 10^9/L$ ,低于脾切除术组 $(345.0 \pm 148.3) \times 10^9/L$ ,差异有统计学意义( $P<0.01$ )。

2.3 脾切除+贲门周围血管离断术后有无腹水患者临床资料比较 脾切除+贲门周围血管离断组和脾切除术患者临床资料比较,两组患者平均年龄、肿瘤大小、脾脏大小及术前肝功能[前白蛋白(PA)、白蛋白(Alb)、总胆红素(TB)、丙氨酸转氨酶(ALT)]等方面差异无统计学意义,术后两组患者肝功能PA、Alb、TB及ALT比较差异无统计学意义。脾切除+贲门周围血管离断组患者术后出现中、重度腹水共20例,与无腹水者共52例比较,两者在平均年龄、脾脏大小及术前肝功能Alb、TB、ALT、术中肝门阻断时间等方面差异无统计学意义,但术后有腹水患者较无腹水者肿瘤平均直径大,术前PA值 $[(120 \pm 19) \text{ mg/L}]$ 低于无腹水者 $[(172 \pm 34) \text{ mg/L}]$ ,差异有统计学意义( $P<0.01$ )。术后两者肝功能TB、Alb及ALT无明显差异,而有腹水者PA $[(59 \pm 15) \text{ mg/L}]$ 也低于无腹水者 $[(79 \pm 21) \text{ mg/L}]$ ,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结果表明术前PA低的48例患者,如肿瘤大、术中肝门阻断时间长,则对肝脏的损害重,术后容易出现腹水。

2.4 脾切除+贲门周围血管离断术组不同肿瘤大小患者临床资料比较 比较本组术中均采用第一肝门阻断的48例患者,其中肿瘤 $>5 \text{ cm}$ 者为一组,共11例,肿瘤 $\leq 5 \text{ cm}$ 为另外一组,共37例。结果(表1)表明:肿瘤直径 $>5 \text{ cm}$ 者手术难度高、对肝功能的损害大、术后中重度腹水的发生率高,同时也提示对此类患者行肝切除联合脾切除及贲门周围血管离断术应非常慎重。

### 3 讨论

Hanazaki等<sup>[10]</sup>发现,对肝癌合并门静脉高压症的患者同期联合手术有导致门静脉血栓引起患者肝功能衰竭而死亡的危险,分期手术势必会延长肿瘤生长时间,出现因肿瘤继续生长或转移,而错过手术治疗机会的可能,且术中难免会对肝脏和肿瘤进行挤压刺激,增加肿瘤扩散和转移的机会。因此,也有人尝试先行肝癌病灶切除术后反复注射硬化剂治疗食管静脉曲张<sup>[11]</sup>。Sugawara等<sup>[8]</sup>报道48例分别同期联合手术和分阶段手术,结果两组患者均恢复顺利,术后

病死率及并发症发生率无显著差异。本组161例患者肝切除同期联合PHT手术,全组仅1例术后2周死于肝功能衰竭、肝昏迷,其余患者均康复出院。总的并发症发生率为55.3%,与文献<sup>[12]</sup>报道基本类似,与本院以往的肝癌单纯肝切除手术治疗者比较,虽然总体手术并发症发生率明显增高,但术后病死率并无明显区别<sup>[1]</sup>。因此,我们认为,尽管HCC合并PHT患者肝切除同期联合脾切除和(或)贲门周围血管离断术增加了手术的创伤和手术风险,但仍然是安全可行的,并无严重并发症。国内外也有肝癌切除同期联合脾切除和(或)贲门周围血管离断术治疗HCC合并PHT的报道,均认为在正确选择患者的前提下,可取得较满意的疗效<sup>[13-14]</sup>。

表1 脾切除+贲门周围血管离断组不同肿瘤大小患者临床资料比较

指标	肿瘤直径 $\leq 5 \text{ cm}$ ( $n=37$ )	肿瘤直径 $> 5 \text{ cm}$ ( $n=11$ )
年龄(岁)	48.3±9.9	43.6±12.9
肿瘤大小 $d/\text{cm}$	3.2±1.2	8.7±1.9**
术前		
前白蛋白 $\rho_B/(\text{mg} \cdot \text{L}^{-1})$	16.1±3.8	14.0±3.5
总胆红素 $c_B/(\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$	19.6±5.8	21.1±7.3
白蛋白 $\rho_B/(\text{g} \cdot \text{L}^{-1})$	38.5±4.6	38.7±4.1
丙氨酸转氨酶 $z_B/(\mu \cdot \text{L}^{-1})$	53.7±28.5	52.8±19.3
术中肝门阻断时间 $t/\text{min}$	12.7±5.6	17.1±7.8*
术中出血量 $V/\text{ml}$	400	1 500**
术后中重度腹水发生率 $[\%(n/N)]$	24.3(9/37)	45.5(5/11)
术后		
前白蛋白 $\rho_B/(\text{mg} \cdot \text{L}^{-1})$	7.8±2.0	5.6±1.4*
总胆红素 $c_B/(\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$	32.5±15.8	45.0±19.4*
白蛋白 $\rho_B/(\text{g} \cdot \text{L}^{-1})$	32.8±3.3	33.3±2.8
丙氨酸转氨酶 $z_B/(\mu \cdot \text{L}^{-1})$	603.2±211.9	1 147.5±317.6**

\*  $P<0.05$ , \*\*  $P<0.01$  与肿瘤直径 $\leq 5 \text{ cm}$ 组比较

如何正确地选择手术患者,我们认为主要有两个方面,第一是患者肝功能的正确评价。肝功能是HCC各种治疗措施的基础,Child分级仍是目前临床上最为常用的肝功能评估方法。一般认为,肝功能Child A、B级可以耐受手术治疗,Child C则只能采取非手术治疗手段。目前其他评价肝功能的方法,如吲哚氰绿(ICG)排泄实验、利多卡因试验等,都有其局限性<sup>[15]</sup>。Sugawara等<sup>[8]</sup>报道分阶段手术者肝切除术前ICG明显高于同期联合手术者,但两者术后恢复并无显著差异。我们以往的研究结果发现PA能较好地反映肝功能的损害及肝功能的储备<sup>[16]</sup>。在本组患者中,肝切除联合脾切除或脾切除+贲门周围血管离断术后出现中重度腹水者较无腹水者肿瘤平均直径大、术中出血量多、肝门阻断时间长,尤其是术前PA值低于无腹水者,而有腹水者术后PA也低于无腹水者。由此提示我们如术前PA低、肿瘤大,估计术中肝门阻断时间长、出血量相对比较大的患者,术后容易出现肝功能不全和腹水,术前PA值可能是评价患者肝功能损害程度及判断手术风险的一个有价值的指标。

正确选择患者的第二个方面就是评估肝癌手术切除的难易程度。Sugawara 等<sup>[8]</sup>报道一组同期脾切除联合肝切除治疗此类患者, 肿瘤直径为 $(2.9 \pm 0.3)$  cm, 且肿瘤大都位于肝脏表面, 肝切除手术比较容易。本组患者中肿瘤直径 $\leq 5$  cm 者 122 例, 占 75.8%。这可能也是本组病例取得良好治疗效果和病死率低的重要因素之一。不管是肝切除联合脾切除或脾切除+贲门周围血管离断术, 肿瘤直径 $> 5$  cm 者, 其肝门阻断时间、术中出血量及术后腹水的发生率等均明显高于肿瘤直径 $\leq 5$  cm 的患者 $(P < 0.05)$ , 且术后肝功能 ALT 及 TB 也明显高于肿瘤 $\leq 5$  cm 的患者 $(P < 0.05)$ 。结果提示肿瘤直径 $> 5$  cm 者手术难度高、对肝功能的损害大、术后肝功能不全及腹水的发生率高, 同时也提示我们对此类患者行肝切除联合 PHT 手术应慎重。

HCC 合并 PHT 的患者往往肝硬化程度比较重, 为预防术后并发症, 在肝切除方面应尽可能采用不规则的局部肝切除为主。对合并肝硬化的肝癌局部切除不仅可提高切除率, 降低手术病死率, 且可取得与规则性肝切除相仿远期疗效<sup>[17-18]</sup>。针对 PHT 如何合理选择手术方式, 也是目前争论较多且尚无统一结论的问题。对 HCC 合并 PHT 的患者而言, 单成祥等<sup>[19]</sup>认为 HCC 合并食管静脉曲张断流手术比联合选择性分流或不处理门静脉高压效果好。就改善脾功能亢进而言, 我们主张同期联合手术中行脾切除, 而单纯的脾动脉结扎效果欠佳且不持久。Hanazaki 等<sup>[10]</sup>报道对肝癌合并门静脉高压症的患者同期联合手术有导致门静脉血栓引起患者肝功能衰竭而死亡的危险, 本组患者术后无一例出现门静脉血栓, 可能与我们对术后血小板 $> 500 \times 10^9/L$ 者, 常规口服抗凝药物预防血栓形成有关。食管和(或)胃底静脉中重度曲张的患者脾切除+贲门周围血管离断术后 1 年内消化道出血发生率明显低于单纯脾切除和脾动脉结扎者<sup>[20-21]</sup>。本组资料结果显示有中重度食管和(或)胃底曲张者肝切除联合脾切除或脾切除+贲门周围血管离断术, 术前临床资料及术后腹水发生率、术后肝功能 PA、ALT、Alb 及 TB 等差异无统计学意义。因此, 对 HCC 合并 PHT 的患者, 尤其是有中重度食管和(或)胃底静脉曲张者, 同期联合脾切除+贲门周围血管离断术应为首选术式。对于贲门周围血管离断, 不应因肝癌患者而简化操作, 血管离断应达食管下段 7~9 cm, 确保离断高位食管支<sup>[22]</sup>。

总之, 尽管 HCC 合并 PHT 患者病情复杂, 但通过合理选择患者, 同期联合肝切除及门静脉高压症手术是可行的。虽然同期联合手术较单纯肝切除术后总体并发症发生率增高, 但并无严重并发症。我们认为肝功能为 Child A 或 B 级、肿瘤直径 $\leq 5$  cm 且容易切除者, 术后多恢复顺利; 而肿瘤直径 $> 5$  cm, 尤其是术前 PA 低者, 同期联合手术应非常谨慎。肝癌应以局部肝切除为主, 联合手术以脾切除+贲门周围血管离断术为首选。

#### [参考文献]

[1] 吴孟超, 陈汉, 沈锋. 原发性肝癌的外科治疗——附 5 524 例报告[J]. 中华外科杂志, 2001, 39: 25-28.  
[2] 蔡建强, 胡敬群, 毕新宇, 赵建军, 车旭, 解世亮, 等. 肝脾联合切除术治疗肝癌合并肝硬化脾功能亢进的远期疗效[J]. 中华

医学杂志, 2004, 84: 6-8.  
[3] Hsu C, Cheng J C, Cheng A L. Recent advances in non-surgical treatment for advanced hepatocellular carcinoma [J]. J Formos Med Assoc, 2004, 103: 483-495.  
[4] Chen C H, Sheu J C, Huang G T, Lee H S, Yang P M, Wong J M, et al. Characteristics of hepatocellular carcinoma presenting with variceal bleeding [J]. J Gastroenterol Hepatol, 1998, 13: 170-174.  
[5] 周信达, 孙婧景. 门静脉高压与肝癌[J]. 中国实用外科杂志, 1997, 17: 462-464.  
[6] 李晓军, 梁力建. 原发性肝癌合并门静脉高压症的手术选择[J]. 中华肝胆外科杂志, 2004, 10: 660-661.  
[7] Chen X P, Wu Z D, Huang Z Y, Qiu F Z. Use of hepatectomy and splenectomy to treat hepatocellular carcinoma with cirrhotic hypersplenism [J]. Br J Surg, 2005, 92: 334-339.  
[8] Sugawara Y, Yamamoto J, Shimada K, Yamasaki S, Kosuge T, Takayama T, et al. Splenectomy in patients with hepatocellular carcinoma and hypersplenism [J]. J Am Coll Surg, 2000, 190: 446-450.  
[9] Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, Takahashi M, Inoue Y, Sano K, et al. Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma [J]. Gastroenterology, 2008, 134: 1908-1916.  
[10] Hanazaki K, Kajikawa S, Adachi W, Amano J. 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.  
[11] Higashi H, Matsumata T, Utsunomiya T, Koyanagi N, Hashizume M, Sugimachi K. Successful treatment of early hepatocellular carcinoma and concomitant esophageal varices [J]. World J Surg, 1993, 17: 398-402.  
[12] 于海文, 徐健, 徐亚玲, 吴泰璜. 肝癌合并门静脉高压症 26 例联合手术治疗体会[J]. 肝胆外科杂志, 2003, 11: 95-97.  
[13] Wang Q, Sun K, Li X H, Peng B G, Liang L J. Surgical treatment for hepatocellular carcinoma and secondary hypersplenism [J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2006, 5: 396-400.  
[14] 单成祥, 杨宁, 杨广顺. 联合手术治疗原发性肝癌伴严重门静脉高压症的手术安全性[J]. 肝胆胰外科杂志, 2009, 21: 260-262.  
[15] 晏建军, 严以群. 前白蛋白与肝功能损害及肝脏储备功能的评价[J]. 肝胆外科杂志, 2004, 12: 234-237.  
[16] 晏建军, 严以群, 黄亮, 周飞国, 吴孟超. 原发性肝癌围手术期血清前白蛋白检测的临床价值[J]. 第二军医大学学报, 2003, 24: 396-398.  
Yan J J, Yan Y Q, Huang L, Zhou F G, Wu M C. Clinical value of peri-operative detection of prealbumin in patients with primary liver cancer [J]. Acad J Sec Mil Med Univ, 2003, 24: 396-398.  
[17] 陈汉, 吴孟超, 罗祥基. 原发性肝癌综合治疗的某些观念转变[J]. 中华肝胆外科杂志, 2002, 8: 387-389.  
[18] Ikai I, Arii S, Okazaki M, Okita K, Omata M, Kojiro M, et al. Report of the 17th Nationwide Follow-up Survey of Primary Liver Cancer in Japan [J]. Hepatol Res, 2007, 37: 676-691.  
[19] 单成祥, 杨宁, 杨广顺. 同期联合手术治疗原发性肝癌伴严重门静脉高压症疗效评价[J]. 中国实用外科杂志, 2009, 29: 409-412.  
[20] 杨威, 王国俊, 丁思勤, 刘青光, 潘承恩. 肝癌伴门静脉高压症的外科处理 28 例报告[J]. 中华普通外科杂志, 2002, 17: 200-201.  
[21] 汪谦, 彭慧, 黄洁夫. 门静脉高压病理脾切除疗效分析与远期随访[J]. 中华肝胆外科杂志, 2000, 6: 341-343.  
[22] Orozco H, Mercado M A. The evolution of portal hypertension surgery: lessons from 1000 operations and 50 Years' experience [J]. Arch Surg, 2000, 135: 1389-1393.