

# 原发性肝癌合并肝硬化脾功能亢进的外科治疗

范应方, 聂晶, 黄宗海, 方驰华

范应方, 黄宗海, 方驰华, 南方医科大学附属珠江医院普通外科  
广东省广州市 510282  
聂晶, 广州市海珠区红十字会医院妇产科 广东省广州市 510250  
通讯作者: 范应方, 510282, 广东省广州市, 南方医科大学附属珠江医院普  
外科. fan\_xifan@yahoo.com.cn  
电话: 020-61643211  
收稿日期: 2005-04-20 接受日期: 2005-05-14

## 摘要

原发性肝癌有 75-90% 合并有肝硬化, 11-33% 继发性脾脏肿大和脾功能亢进. 脾亢硬化的存在, 增加了手术的风险, 影响患者的预后, 因此, 肝癌合并肝硬化脾功能亢进是肝癌外科治疗的难题. 近年来, 随着对脾脏生理功能、肿瘤免疫功能方面的基础及临床研究的全面深入, 人们认识到脾脏在抗肿瘤免疫中发挥重要作用, 但其抗肿瘤作用具有双相性. 在肿瘤早期, 脾脏具有抗肿瘤作用, 宜予保留; 晚期, 脾脏不仅无功能且表现为负性免疫作用. 对肝癌合并肝硬化脾功能亢进患者行同期联合切除, 不仅可改善术后肝功能, 还可减少肝癌复发转移, 提高远期疗效. 而且切脾后可纠正脾亢所致的外周血白细胞、血小板的减少, 提高术后预防性和治疗性栓塞化疗的安全性.

范应方, 聂晶, 黄宗海, 方驰华. 原发性肝癌合并肝硬化脾功能亢进的外科治疗. 世界华人消化杂志 2005;13(15):1872-1874  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/1872.asp>

## 0 引言

外科手术技巧的不断提高以及围手术期处理的日趋完备, 使肝癌切除手术安全性大大提高, 死亡率已明显下降. 但原发性肝癌有 75-90% 合并有肝硬化, 11-33% 继发性脾脏肿大和脾功能亢进<sup>[1]</sup>. 由于脾亢所致的血小板减少和凝血功能障碍, 术中及术后可能出现难以控制的出血, 增加了手术的风险. 另外, 肝硬化的存在、肝功能的损害、手术创伤、术中的大量出血及输血, 均能影响患者的预后. 因此, 肝癌合并肝硬化脾功能亢进一直是肝癌外科治疗的难题. 在肝癌切除的同时究竟脾脏切除与否, 目前存在两种观点: 一方面学者认为, 切除脾脏增加了手术风险, 如术中出血、胰腺、肾上腺损伤等; 破坏了机体的防御功能, 易发生术后凶险感染及肿瘤复发等; 同时快速回升的血小板使术后门静脉血栓发生率增高, 从而对切脾持否定态度<sup>[2]</sup>. 另一方面则认为, 切脾能使血小板、白细胞计数值迅速回升、改善肝功能、增强机体免疫功能, 同期行肝脾切除对肝癌合并肝硬化脾功能亢进是有益的<sup>[3]</sup>.

近年来, 随着脾脏生理功能、肿瘤免疫功能方面基

础及临床研究的全面深入, 使人们认识到对肝癌合并肝硬化脾功能亢进患者同期联合切除, 不仅可改善术后肝功能, 还可减少肝癌复发转移, 提高远期疗效. 本文就近年肝癌合并肝硬化脾功能亢进外科治疗方面的进展做一综述.

## 1 脾脏的免疫功能

脾脏是机体最大的免疫器官, 占全身淋巴组织总量的 25%, 含有大量的淋巴细胞和巨嗜细胞, 是机体细胞免疫和体液免疫的中心, 通过多种机制发挥抗肿瘤作用. 脾脏切除导致细胞免疫和体液免疫功能的紊乱, 影响肿瘤的发生和发展.

1.1 促吞噬素(Tufts) Tufts 是美国 Tufts 大学教授 Najjara 于 1970 年首次发现的一种四肽物质, 目前已知脾脏是体内 Tufts 的唯一来源. Tufts 作为一个参与免疫调节的体液因子, 具有显著的抗肿瘤作用, 通过激活多核白细胞、单核细胞、巨嗜细胞, 提高他们的吞噬、游离及产生细胞毒的功能, 增强机体细胞免疫功能<sup>[4]</sup>. 除此之外, 脾脏还产生其他多种免疫因子, 促进吞噬作用, 清除体内外抗原, 这是切脾后凶险感染综合征(OPSI) 的原因所在, 也是保脾手术的理论依据<sup>[5]</sup>.

1.2 B 淋巴细胞 B 淋巴细胞约占脾内淋巴细胞总数的 55%, 在肿瘤抗原刺激下转化为浆细胞, 继而分泌特异性抗肿瘤的免疫球蛋白 IgG, 且具有抗原提呈能力. 研究发现, 脾脏切除后, 机体免疫球蛋白含量异常且血清 IgM 水平明显下降, 从而影响肿瘤的发生、发展<sup>[6]</sup>.

1.3 T 淋巴细胞 脾脏拥有全身循环 T 淋巴细胞的 25%, 直接参与细胞免疫, 并对外周血中 T 细胞亚群的分布有重要调节作用. 脾脏对 T 淋巴细胞免疫的调节作用是肿瘤免疫的一个重要环节. 脾脏切除后, 外周血 T 淋巴细胞亚群发生改变, 辅助性 T 淋巴细胞的 (Th) 数量减少, 抑制性 T 淋巴细胞 (Ts) 数量相对增高, 导致肿瘤免疫抑制<sup>[7]</sup>.

1.4 巨噬细胞 脾脏中大量的巨噬细胞具有强大的吞噬抗原颗粒的作用, 还可作为抗原提呈细胞 (APC), 调节和增强免疫应答. 除自身能释放肿瘤坏死因子 (TNF)、IFN、IL-1 等活性物质直接参与抗肿瘤作用外, 还能调节细胞毒素 T 淋巴细胞 (CTL)、淋巴因子激活的杀伤细胞 (LAK) 细胞的抗肿瘤作用, 具有广泛的免疫感应及效应功能<sup>[7]</sup>.

1.5 树突状细胞 (DC)、自然杀伤 (NK) 细胞和 LAK DC 具有比巨噬细胞更强的抗原提呈能力, 作为 APC 参与细胞免疫和体液免疫. LAK 细胞对自体或异体的肿瘤细胞

均有很强的杀伤作用,能非特异性地杀伤多种对NK细胞、CTL不敏感的肿瘤细胞,在抗肿瘤中也发挥着重要作用<sup>[7]</sup>.

## 2 脾脏抗肿瘤免疫的双相性

脾脏的解剖结构是发挥其功能的形态学基础.目前,国内外多数学者认为,脾脏中大量的免疫活性细胞及其产生的免疫因子,在抗肿瘤免疫中发挥重要作用,但脾脏的抗肿瘤作用具有双相性.

脾脏中不仅有大量的CD4<sup>+</sup>等免疫活性细胞,同时又是CD8<sup>+</sup>和抑制性巨噬细胞分化、增殖的场所,不仅能产生大量的免疫因子,也能产生免疫抑制因子、前列腺素等抑制免疫功能的物质.正常情况下,脾脏的正性免疫作用和负性免疫作用处于相对平衡稳定状态.当脾脏淋巴细胞最初接触肿瘤抗原后,释放大量的淋巴因子、抗体,并激活免疫细胞,使脾脏正性免疫作用增强,从而抑制肿瘤的发生和发展.随着肿瘤的进展,肿瘤产生的免疫抑制因子增多及体内激素(如糖皮质激素、前列腺素等)的增多,使脾脏乃至整个机体内抑制性T细胞、抑制性巨噬细胞的活性增强,CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>下降,B淋巴细胞增殖及产生抗体的能力减弱,脾脏释放免疫抑制因子增多.此时脾脏呈负性免疫状态,导致肿瘤免疫抑制<sup>[8-9]</sup>.

对于肝硬化门静脉高压合并脾功能亢进患者,纤维化脾脏免疫功能低下,脾切除可改善患者的免疫状况.而对于肝癌合并脾功能亢进患者,行肝癌切除过程中是否应同时切除脾脏?脾切除后对细胞免疫功能将产生那些影响?吴仕和<sup>et al</sup><sup>[10]</sup>研究表明肝癌合并肝硬化脾亢时,脾严重纤维化,I型胶原较正常脾组织显著增生,Tufts水平明显下降甚至消失,脾脏免疫功能严重下降;另一方面,肝癌在其生长过程中可能释放免疫抑制因子,使CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>显著降低,CD8<sup>+</sup>增加,脾脏呈负性免疫状态.切脾后CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>显著增加,不但没有破坏机体T细胞亚群和Th细胞平衡,反而改善了机体抗肿瘤的免疫能力<sup>[11-12]</sup>.以上研究表明在肿瘤早期,脾脏具有抗肿瘤作用,应予保留;肿瘤发展至进展期,脾脏不仅无功能,且表现为负性免疫作用,应予切除.

## 3 肝癌免疫功能变化

肝癌患者在免疫网络的各个环节上均存在不同程度的免疫紊乱或缺陷,主要以细胞免疫改变为主.特异性抗肿瘤免疫的启动需要APC,尤其是DC细胞,递呈内源性和外源性抗原.肝癌患者肿瘤细胞可通过分泌某些肿瘤细胞抑制因子抑制宿主DC表面HLA-DR及B7表达,使肿瘤逃避免疫监视<sup>[13-15]</sup>.

CD4<sup>+</sup>T细胞合成释放IL-2杀伤肿瘤细胞,CD8<sup>+</sup>则直接抑制B细胞合成抗体,也可抑制Tc的辅助功能而导致免疫抑制.研究表明,肝硬化脾功能亢进时,机体细

胞免疫功能下降,表现为淋巴细胞减少和T细胞亚群及NK细胞的数量与功能的异常,血清IL-2水平,CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值明显低于正常人群,而SIL-2R、IL-6、TNF $\alpha$ 水平则较正常人明显为高<sup>[16-17]</sup>.

CD4<sup>+</sup>T细胞数量减少或功能缺陷,导致IL-2水平降低,而正常血清IL-2水平是维持CD4<sup>+</sup>T细胞、B细胞、NK细胞等正常功能的重要条件,二者相互影响,形成恶性循环,导致病情发展.曹志新<sup>et al</sup><sup>[9]</sup>研究发现肝癌患者外周血CD4<sup>+</sup>T细胞数量减少,CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值下降,而脾静脉血中,CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值下降更加明显,伴有NK和LAK功能异常,尤其是中晚期肝癌患者差异显著.他进一步研究表明,在肝癌早期,脾脏分泌CD4<sup>+</sup>T细胞来源的Th1细胞因子IL-2、IFN- $\gamma$ 发挥抗肿瘤免疫功能,但随肿瘤进展,机体Th1/Th2平衡紊乱,机体免疫功能受抑.脾脏出现了Th1细胞向Th2细胞方向偏移,加重了机体Th1/Th2紊乱,加重了机体抗肿瘤免疫抑制,脾脏呈负性抗肿瘤免疫作用.不仅如此,Th2产生的IL-10抑制肝细胞的再生,提示脾脏中存在抑制因素,导致免疫功能受抑制<sup>[18]</sup>.

## 4 切脾对肝癌合并肝硬化脾功能亢进患者手术、免疫功能及预后的影响

4.1 对手术安全性影响 研究表明,对肝癌合并肝硬化脾亢患者联合行病理性脾脏切除,可使血小板在脾脏中破坏减少,增加血清中血小板生成素,减少血小板相关抗体,提高血小板数量,增加其聚集性.同时提高纤维蛋白原含量,改善凝血功能,减少术中、术后出血,可提高手术安全性.切脾还能降低血清胆红素水平,改善肝功能<sup>[11]</sup>.汪谦<sup>et al</sup><sup>[19]</sup>对20例原发性肝癌并脾亢患者联合肝脾切除,全组无死亡,黄疸及腹水出院时消失,术后1wk血小板,白细胞显著升高,认为肝脾联合切除安全可行.Tomikawa<sup>et al</sup><sup>[20]</sup>则研究表明,肝癌切除后,门静脉压力往往升高,极易发生术后食管静脉曲张破裂出血,而切脾后,减少了入肝血量,降低了门脉压力,避免了术后的上消化道出血.

4.2 对预后的影响 Chen<sup>et al</sup><sup>[21]</sup>将204例肝癌合并肝硬化脾功能亢进患者分成肝癌切除+脾切除组(94例)和单纯肝癌切除,即不切脾组(110例),比较两组患者手术后WBC、PLT、血清总胆红素、免疫功能的变化、并发症和术后5a生存情况.结果表明行肝脾联合切除可促进机体T细胞亚群和Th细胞恢复平衡,WBC和PLT计数恢复正常,可减轻术后肝脏胆红素代谢负担,有利于肝功能恢复,术后并发症发生率并不增加,而术后5a无瘤生存率却明显提高.蔡建强<sup>et al</sup><sup>[22]</sup>比较57例肝脾联合切除组(A组)和45例单纯切脾组(B组)的疗效,结果表明术后血小板、白细胞及谷氨酰转肽酶(GGT)A组明显好于B组,A组1、3、5a生存率为92.6%、59.1%、41.8%,B组相应为80.3%、43.9%、29.1%,A组复发患者平均带瘤生存期12.9mo

明显长于B组的6.3 mo ( $P<0.01$ ). Wu *et al*<sup>[23]</sup>研究也表明,肝脾联合切除组虽然术后肝功能差,但无瘤生存率却好于单纯切肝组. Lin *et al*<sup>[24]</sup>报道肝癌合并肝硬化患者行同期肝脾联合切除,其5 a生存率达66.7%,明显高于单纯肝切除组. 肝癌术后易复发,由于种种原因不能再次手术,而切脾后纠正了脾亢所致的外周血白细胞、血小板的减少,可提高术后预防性和治疗性栓塞化疗的安全性.

4.3 对免疫功能的影响 研究表明,原发性肝癌合并肝硬化脾亢的患者,肝脾联合切除后,白细胞、血小板计数明显升高,转氨酶(ALT、AST)逐渐升高,肝功能明显改善<sup>[19]</sup>. T细胞亚群CD4、CD4/CD8高于术前( $P<0.01$ 、 $P<0.05$ ). Th细胞因子IL-2、INF升高而IL-10下降( $P<0.05$ 、 $P<0.01$ 、 $P<0.05$ ),机体免疫状态明显改善,而围手术期死亡率无明显差异<sup>[25]</sup>. 因此中晚期肝癌患者在根治性切除肿瘤的同时合理脾切除,不仅不会降低机体细胞免疫功能,反而在某种程度上改善其对机体的免疫抑制,提高机体抗肿瘤免疫功能,有利于手术后肝细胞再生和肝功能恢复,并对预防肝癌术后复发和转移可能起一定作用<sup>[25]</sup>.

## 5 存在问题

肝癌合并肝硬化脾功能亢进的外科治疗目前趋于积极的手术治疗,但还有许多问题有待解决,如应从解剖学和肿瘤免疫学角度,对脾亢在肝癌发生、发展过程中造血功能和免疫功能的变化进一步研究;在治疗方法上,同期或分步治疗、手术切除、脾动脉结扎或脾动脉栓塞哪一种效果较好;对联合切脾与单独切肝患者预后的比较上,目前均为小样本的回顾性研究,国内外尚缺乏大样本随机性和前瞻性的研究,难以得出令人信服的结论等. 对上述问题的深入研究,不仅可极大地丰富现代肝脾外科内容,也将为肝脾外科的临床治疗提供更加科学的理论依据.

## 6 参考文献

- 1 Yu MW, Hsu FC, Sheen IS, Chu CM, Lin DY, Chen CJ, Liaw YF. Prospective study of hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis in asymptomatic chronic hepatitis B virus carriers. *Am J Epidemiol* 1997;145:1039-1047
- 2 Waghorn DJ. Overwhelming infection in asplenic patients: current best practice preventive measures are not being followed. *J Clin Pathol* 2001;54:214-218
- 3 Sugawara Y, Yamamoto J, Shimada K, Yamasaki S, Kosuge T, Takayama T, Makuuchi M. Splenectomy in patients with hepatocellular carcinoma and hypersplenism. *J Am Coll Surg* 2000;90:446-450
- 4 Trevisani F, Castelli E, Foschi FG, Parazza M, Loggi E, Bertelli M, Melotti C, Domenicali M, Zoli G, Bernardi M. Impaired tuftsin activity in cirrhosis: relationship with splenic function and clinical outcome. *Gut* 2002;50:707-712
- 5 Davidson RN, Wall RA. Prevention and management of infections in patients without a spleen. *Clin Microbiol Infect* 2001;7:657-660
- 6 Skelsey ME, Mayhew E, Niederkorn JY. Splenic B cells act as antigen presenting cells for the induction of anterior chamber-associated immune deviation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:5242-5251
- 7 易坚, 邹志森. 脾脏与肿瘤免疫. *实用癌症杂志* 1999;14:239-240
- 8 姚英民, 刘青光, 杨威, 张梅, 马清浦, 潘承恩. 肝癌合并肝硬化时脾脏对机体免疫状态影响的实验研究. *中华肝胆外科杂志* 2002;8:428-430
- 9 曹志新, 陈孝平, 吴在德. 肝癌合并肝硬化患者脾脏T细胞亚群免疫状态的研究. *中国普通外科杂志* 2002;11:361-363
- 10 吴仕和, 仇登波, 黄韬. 门脉高压症患者脾脏免疫学研究. *湖南医学* 2001;18:1-4
- 11 Cao ZX, Chen XP, Wu ZD. Effects of splenectomy in patients with cirrhosis undergoing hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2003;9:2460-2463
- 12 Cao ZX, Chen XP, Wu ZD. Changes of immune function in patients with liver cirrhosis after splenectomy combined with resection of hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2003;2:562-565
- 13 Lau AH, Thomson AW. Dendritic cells and immune regulation in the liver. *Gut* 2003;52:307-314
- 14 廖晓峰, 易继林. 树突状细胞与肝癌免疫治疗进展. *肝胆外科杂志* 2003;11:395-397
- 15 曹雪涛. 树突状细胞与肝癌的免疫治疗. *中华肝胆病杂志* 2003;11:133-134
- 16 孔丽, 姚树坤, 刘金星, 王娜. 原发性肝癌患者细胞免疫功能变化及其与转归的关系. *中华肝胆病杂志* 2005;13:194-195
- 17 曹驰, 李彩霞. 原发性肝癌的免疫状态与预后的相关性分析. *肿瘤防治杂志* 2004;11:127-130
- 18 曹志新, 陈孝平, 吴在德. 肝癌合并肝硬化患者脾脏Th1/Th2细胞因子免疫状态的研究. *中华实验外科杂志* 2001;18:518-519
- 19 汪谦, 李湘斌, 陈俊任, 梁力建. 肝癌合并有脾亢的外科治疗. *消化外科* 2004;3:319-321
- 20 Tomikawa M, Hashizume M, Akahoshi T, Shimabukuro R, Gotoh N, Ohta M, Sugimachi K. Effects of splenectomy on liver volume and prognosis of cirrhosis in patients with esophageal varices. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:77-80
- 21 Chen XP, Wu ZD, Huang ZY, Qiu FZ. Use of hepatectomy and splenectomy to treat hepatocellular carcinoma with cirrhotic hypersplenism. *Br J Surg* 2005;92:334-339
- 22 蔡建强, 胡敬群, 毕新宇, 赵建军, 车旭, 解世亮, 邵永孚, 赵平. 肝脾联合切除治疗肝癌合并肝硬化脾功能亢进的远期疗效. *中华医学杂志* 2004;84:6-8
- 23 Wu CC, Cheng SB, Ho WM, Chen JT, Yeh DC, Liu TJ, P'eng FK. Appraisal of concomitant splenectomy in liver resection for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with hypersplenic thrombocytopenia. *Surgery* 2004;136:660-668
- 24 Lin MC, Wu CC, Ho WL, Yeh DC, Liu TJ, P'eng FK. Concomitant splenectomy for hypersplenic thrombocytopenia in hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 1999;46:630-634
- 25 曹志新, 陈孝平, 吴在德. 肝癌合并肝硬化患者脾脏切除后机体免疫状态的变化. *中华普通外科杂志* 2002;17:413-414