

肝硬化门静脉高压性脾肿大并发脾功能亢进的特点及临床意义

吕云福

吕云福, 海南省人民医院普外科 海南省海口市 570311
吕云福, 教授, 主要从事门静脉高压症的基础与临床研究.
通讯作者: 吕云福, 教授, 570311, 海南省海口市, 海南省人民医院普外科. yunfu_lu@yahoo.com.cn
电话: 0898-68642201
收稿日期: 2009-09-07 修回日期: 2009-10-09
接受日期: 2009-10-09 在线出版日期: 2009-10-18

Characteristics and clinical significance of hypersplenism secondary to splenomegaly caused by cirrhotic portal hypertension

Yun-Fu Lv

Yun-Fu Lv, Department of General Surgery, Hainan Provincial People's Hospital, Haikou 570311, Hainan Province, China
Correspondence to: Professor Yun-Fu Lv, Department of General Surgery, Hainan Provincial People's Hospital, Haikou 570311, Hainan Province, China. yunfu_lu@yahoo.com.cn
Received: 2009-09-07 Revised: 2009-10-09
Accepted: 2009-10-09 Published online: 2009-10-18

Abstract

The diagnosis of hypersplenism secondary to cirrhotic portal hypertension is primarily based on the presence of peripheral blood cytopenia. However, patients with cirrhotic portal hypertension-induced splenomegaly do not always develop peripheral blood cytopenia. As surgery permits eliminating massive splenomegaly/hypersplenism, improving peripheral blood cytopenia and preventing the occurrence of hemorrhage, it is indicated for the majority of patients with cirrhotic portal hypertension-induced splenomegaly. Non-surgical treatments are indicated for patients without massive splenomegaly, peripheral blood cytopenia and history of hemorrhage.

Key Words: Cirrhotic portal hypertension-induced splenomegaly; Hypersplenism; Characteristics; Peripheral blood cytopenia

Lv YF. Characteristics and clinical significance of

hypersplenism secondary to splenomegaly caused by cirrhotic portal hypertension. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(29): 2969-2971

摘要

肝硬化门静脉高压性脾肿大患者并发脾亢本身包含了脾肿大, 因而, 评价肝硬化门静脉高压症患者是否有脾亢主要依据是外周血细胞减少. 然而肝硬化门静脉高压性脾肿大患者不一定都有外周血细胞减少, 他是肝硬化门静脉高压性脾肿大的并发症, 而不是其必然表现. 对于该病的治疗, 外科手术一方面可以消除巨脾和/或重度外周血细胞减少, 还可以止血, 因而绝大多数患者均可采用手术治疗. 但对肝硬化门静脉高压性脾肿大无外周血细胞减少、无巨脾、无出血史的患者可采用非手术治疗.

关键词: 门静脉高压性脾肿大; 脾功能亢进; 特点; 外周血细胞减少

吕云福. 肝硬化门静脉高压性脾肿大并发脾功能亢进的特点及临床意义. *世界华人消化杂志* 2009; 17(29): 2969-2971
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/2969.asp>

0 引言

肝硬化(liver cirrhosis)是病理解剖学名词, 源于希腊语Kirros, 意思为黄色或橙色, 18世纪法国医师Laennec用以描述黄色和硬化的肝脏, 随后该词演变为Zirrhosis或Cirrhosis至今. 肝硬化一旦形成, 常常导致门静脉高压症. 1900年, 法国Gilbert和Villarct *et al*测得肝硬化患者腹水压力高达2.94-3.92 kPa(300-400 mmH₂O), 首次提出门静脉高压症一词^[1]. 门静脉高压症又常常导致脾脏肿大, 绝大多数脾肿大又会并发脾功能亢进(简称脾亢). 早在1866年Cretsel提及脾亢问题, 1883年, 意大利病理学家班替详细描述了脾性贫血(充血性脾肿大)、后称班替综合征. 1907年, Chauffard使用脾功能亢进这一名称^[2]. 1991年, Preble报道肝硬化并发上消化道出血60例,

背景资料

肝硬化门静脉高压症患者不一定都有脾亢, 外周血细胞减少是肝硬化门静脉高压性脾肿大的并发症, 而不是其必然表现. 外周血细胞减少是诊断肝硬化门静脉高压性脾肿大并发脾亢的主要依据, 90%患者并发脾亢. 10%患者无脾亢、表现为外周血细胞在正常范围.

同行评议者

倪润洲, 教授, 南通大学附属医院消化内科

应用要点
手术切除脾脏是治疗肝硬化门静脉高压性脾肿大脾亢的有效方法,对于外周血细胞减少、无巨脾、无出血史的脾肿大、可选择非手术治疗。

尸检80%存在食管静脉曲张和食管溃疡。1955年Doan做了进一步研究,并阐明脾亢的必备条件:(1)脾脏肿大;(2)血中有一种或数种血细胞成分减少;(3)骨髓正常或呈增生状态;(4)脾切除术后血液成分的病理性改变消失。这4点必备条件是对诊断脾亢总体而言,然而,肝硬化门静脉高压性脾肿大患者并发脾亢有其特殊性。

1 特点及临床意义

1.1 外周血细胞减少是诊断肝硬化门静脉高压症患者是并发脾亢的主要依据 肝硬化门静脉高压症患者本身包含了脾肿大,脾脏肿大是门静脉高压症主要临床表现之一,否则,就不足以诊断门静脉高压症,因而,评价肝硬化门静脉高压症患者是否有脾亢主要依外周血细胞减少。我院研究资料显示,肝硬化门静脉高压症患者64%表现为多种血细胞减少,36%为单种血细胞减少^[3]。

多种血细胞减少的发生机制,目前主要有5种学说:(1)脾内阻留学说^[4]:脾脏肿大后,脾血液容积增大,大量的WBC、RBC和PLT淤滞于脾内,淤滞血细胞的比例较正常脾增加5.5-20倍,导致外周血细胞减少;(2)细胞吞噬学说:脾脏含有大量的单核-巨噬细胞。在病理情况下,单核-巨噬细胞吞噬,破坏血细胞的功能明显增强,尤其对红细胞的破坏更为明显^[5]。最近,有用RBC寿命敏感标志物红细胞肌酸的研究发现坏死后肝硬化脾大者红细胞肌酸较肝硬化而脾脏正常及正常对照组脾明显升高($P<0.05$),而后两者间差异不明显^[5],说明脾脏肿大加速了对红细胞的破坏;(3)骨髓抑制学说:酒精、肝炎病毒对骨髓前体细胞有直接的抑制作用,影响血细胞的生成^[6]。此外,脾脏还可产生过多的“脾激素”,抑制骨髓造血功能,并加速破坏与阻留已生成的血细胞进入血液循环^[7];(4)自身免疫学说:脾脏是一个大型淋巴器官,产生抗体的场所,肝脏未处理的抗原进入脾脏淋巴滤泡(脾小结)的外周处,受到抗原刺激后,该处引起幼淋巴细胞和浆细胞反应,产生抗体^[4],这种抗体具有破坏自身血细胞的作用,使外周血细胞减少;(5)失血学说:急性出血可使全血细胞减少。在通常情况下,这些学说多种并存,很少有单一学说起作用。

单种血细胞减少的发生机制,目前尚不清楚。近年来,随着对于造血生理学研究的深入,特别是血细胞生长因子的发现,使人们对肝脏疾病血细胞的病理生理学紊乱有了新的认识。红细胞减少虽有多种因素,但与肾脏和肝脏产生的红

细胞生长因子(EPO)密切相关,肾衰和EPO水平失调是其重要因素,肝硬化患者的EPO值相对于贫血程度表现得不敏感和量的不足^[8],肾衰时多种因素可能引起EPO抵抗^[9]。WBC的减少同样不是单一因素起作用,通过体外培养实验的方法,已经验证了肝硬化患者中性粒细胞、多形核白细胞(polymorphonuclear, PMN)的凋亡比正常对照组有明显加速,可导致白细胞数量减少^[10]。新近研究表明,血小板减少与促血小板生成素(thrombopoietin, TPO)有关,肝硬化患者, TPO降低^[11], TPO的产生和破坏不平衡^[12]。TPO几乎由肝细胞专职产生,肝硬化时分泌TPO的功能性肝细胞减少,导致TPO分泌下降^[13-15],即使脾脏不破坏PLT,循环血液中的PLT也可能减少。也有学者认为^[16]肝硬化时免疫功能紊乱,机体产生多种血细胞自身抗体,其中与脾亢关系最密切的是PAIgG。PAIgG是结合在血小板膜表面糖蛋白上的一类血小板自身抗体,主要由脾脏产生,在血小板减少性紫癜和肝硬化脾亢患者明显升高。结合有PAIgG的血小板流经脾脏时,在抗体的介导下容易被巨噬细胞捕获和吞噬。此外,PAIgG也可与巨核细胞及其前体结合,破坏巨核细胞及其前体,抑制其分化和血小板的生成。

1.2 肝硬化门静脉高压症患者不一定都有外周血细胞减少 长期以来,人们认为肝硬化门静脉高压性脾肿大就会有脾亢,脾肿大与脾亢两者不可分割,但新近大宗资料报道,肝硬化门静脉高压症患者不一定都有脾亢,外周血细胞减少是肝硬化门静脉高压性脾肿大的并发症,而不是其必然表现。有脾亢者约占90%,其中64%为多种血细胞减少,36%为单种血细胞减少。约10%患者无脾亢,主要表现为外周血细胞在正常范围,这可能与脾脏病理改变轻和骨髓极度增生有关^[17]。病理检查发现,此类患者脾纤维化程度轻,脾血吞噬细胞少,而脾功能亢进患者则出现相反状态。成年人, WBC、RBC和PLT都起源于骨髓中的造血干细胞,在正常情况下,血细胞的产生和周期性衰亡保持着动态平衡。门静脉高压性脾肿大,由于脾血池扩大、集聚在脾内的血细胞明显增多,同时,单核-巨噬细胞吞噬功能十分活跃,血细胞破坏明显增加,此时机体可通过骨髓的明显增生或极度增生进行调节,以维持血细胞的动态平衡。这也许是本文资料发现血细胞正常组骨髓极度增生活跃和明显增生活跃,显著高于血细胞减少组(35.4%骨髓一般增生)的原因。假如骨髓失代偿或骨髓的代偿功能

小于脾脏破坏时, 循环血液中的血细胞也许会减少.

1.3 外科治疗 外科手术的目的, 一是消除巨脾和/或重度脾亢, 二是止血; 因而, 绝大多数患者均可采用手术治疗, 手术方法有脾切除+贲门周围血管离断术或+分流术, 经颈静脉肝内门腔静脉分流术(transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt, TIPSS), 肝移植术等. 无论是多种血细胞减少还是单种血细胞减少, 手术切除脾脏后减少的血细胞均明显升高($P<0.01$), 其中以PLT升高最为敏感, 切脾后0.5 h即开始上升, 2 wk达高峰^[15], 以后逐渐下降, 稳定在正常水平, 其次升高的为WBC和RBC.

2 结论

外周血细胞减少是诊断肝硬化门静脉高压性脾肿大并发脾亢的主要依据, 90%患者并发脾亢. 10%患者无脾亢、表现为外周血细胞在正常范围; 外周血细胞减少是脾肿大的并发症, 而不是的必然表现; 手术切除脾脏是治疗肝硬化门静脉高压性脾肿大脾亢的有效方法; 对于外周血细胞减少、无巨脾、无出血史的脾肿大、可选择非手术治疗.

3 参考文献

- 1 Foster JH. History of liver surgery. *Arch Surg* 1991; 126: 381-387
- 2 Bashour FN, Teran JC, Mullen KD. Prevalence of peripheral blood cytopenias (hypersplenism) in patients with nonalcoholic chronic liver disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2936-2939
- 3 吕云福, 宫晓光, 黄伟伟, 李新秋, 岳劫, 王保春, 杨毅军, 陈一明. 门静脉高压症合并脾肿大外周血细胞的变化. *中华消化杂志* 2008; 28: 281-283
- 4 Shah SH, Hayes PC, Allan PL, Nicoll J, Finlayson ND. Measurement of spleen size and its relation to hypersplenism and portal hemodynamics in portal hypertension due to hepatic cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 2580-2583
- 5 Jiao YF, Okumiya T, Saibara T, Kudo Y, Sugiura T. Erythrocyte creatine as a marker of excessive erythrocyte destruction due to hypersplenism in patients with liver cirrhosis. *Clin Biochem* 2001; 34: 395-398
- 6 Friedman LS. The risk of surgery in patients with liver disease. *Hepatology* 1999; 29: 1617-1623
- 7 周永兴. 现代肝硬化诊断治疗学. 北京: 人民军医出版社, 2002: 247-249
- 8 Bruno CM, Neri S, Sciacca C, Bertino G, Di Prima P, Cilio D, Pellicano R, Caruso L, Cristaldi R. Plasma erythropoietin levels in anaemic and non-anaemic patients with chronic liver diseases. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 1353-1356
- 9 Priyadarshi A, Shapiro JL. Erythropoietin resistance in the treatment of the anemia of chronic renal failure. *Semin Dial* 2006; 19: 273-278
- 10 Kusaba N, Kumashiro R, Ogata H, Sata M, Tanikawa K. In vitro study of neutrophil apoptosis in liver cirrhosis. *Intern Med* 1998; 37: 11-17
- 11 Eissa LA, Gad LS, Rabie AM, El-Gayar AM. Thrombopoietin level in patients with chronic liver diseases. *Ann Hepatol* 2008; 7: 235-244
- 12 Dusheiko G. Thrombopoietin agonists for the treatment of thrombocytopenia in liver disease and hepatitis C. *Clin Liver Dis* 2009; 13: 487-501
- 13 Kawasaki T, Takeshita A, Souda K, Kobayashi Y, Kikuyama M, Suzuki F, Kageyama F, Sasada Y, Shimizu E, Murohisa G, Koide S, Yoshimi T, Nakamura H, Ohno R. Serum thrombopoietin levels in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1918-1922
- 14 Wolber EM, Ganschow R, Burdelski M, Jelkmann W. Hepatic thrombopoietin mRNA levels in acute and chronic liver failure of childhood. *Hepatology* 1999; 29: 1739-1742
- 15 吕云福, 邱庆安, 董永红. 全脾切除治疗门静脉高压脾功能亢进的疗效评价. *中国现代临床医学杂志* 2006; 5: 8-10
- 16 杨新华, 马宏敏, 蔡志民. 脾大部切除术治疗肝硬化脾大脾亢的疗效分析. *中华肝胆外科杂志* 2000; 6: 337-340
- 17 Lv YF, Li XQ, Xie XH, Gong XG, Tian XL, Yang YJ. Portal Hypertension Splenomegaly Is not Always Associated with Hematocytopenia. *J US-Chin Med Sci* 2009; 6: 28-30

同行评价

本文有助于读者对肝硬化门脉高压性脾肿大脾亢的认识, 可读性较好.

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕