

脾切除术对肝癌发生的影响

董晓平 杨帆 周侗 姜巍 陈勇[△]

(第四军医大学西京医院肝胆外科 陕西 西安 710032)

摘要 目的:探讨脾切除术对肝炎后肝硬化脾亢患者的肝癌发生发展的影响。**方法:**回顾性研究 369 名肝硬化脾亢伴或不伴肝癌患者,经倾向性得分匹配方法(PS 法)均衡分为无脾切除组(246 例)和脾切除组(123 例),分别比较脾切组中脾切除术对患者肝功能的影响和两组间肝癌发生率的差异。**结果:**脾切除术后患者 AST、ALT 在短期内有轻微升高,WBC 和 PLT 计数明显增加,血清 TBIL 和 PT 也都降低。无脾切除组和脾切除组的肝癌发生率分别为 33.33%和 12.26%,卡方检验结果 $P<0.05$,有统计学意义。**结论:**脾切除术不但可以改善肝硬化肝癌患者的肝功能,还可以降低肝硬化脾亢患者肝癌发生的危险。

关键词:脾切除术;肝炎后肝硬化;肝癌发生

中图分类号:R735.7 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2011)04-715-04

Effect of Splenectomy on Hepatocarcinogenesis

DONG Xiao-ping, YANG Fan, ZHOU Ti, JIANG Wei, CHEN Yong[△]

(Department of Hepatobiliary Surgery, Xijing Hospital, FMMU, Xi'an 710032, China)

ABSTRACT Objective: To explore the impact of splenectomy to hepatocarcinogenesis in hepatitis cirrhosis patients with hypersplenism. **Methods:** 369 patients with hypersplenism secondary to liver cirrhosis with or without hepatocellular carcinoma (HCC) were divided into 2 cohorts, non-splenectomy cohort with 246 patients and splenectomy cohort with 123 patients. To compared the effects of liver function before and after operation in splenectomy cohort, and study the different incidence of HCC between the two cohorts, respectively. **Results:** Compared to non-splenectomy cohort, AST and ALT were significantly decreased in splenectomy cohort. And the levels of serum total bilirubin and PT were decreased too. While the WBC and PLT counts were significantly increased. The incidences of HCC were 33.33% in non-splenectomy cohort and 12.26% in splenectomy cohort, respectively. So there was a significant difference between pre- and post-operation in morbidity of HCC ($P<0.05$). **Conclusion:** Splenectomy not only can improve the liver function of hepatic cirrhosis patients, but also can reduce the risk of hepatocarcinogenesis in hepatitis cirrhosis patients with hypersplenism.

Key words: Splenectomy; Hepatitis cirrhosis; Hepatocarcinogenesis

Chinese Library Classification(CLC): R735.7 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2011)04-715-04

前言

肝细胞肝癌(Hepatocellular carcinoma, HCC)在我国是最常见的恶性肿瘤之一,其中 85%-90%的肝癌来自肝硬化患者,30%合并脾功能亢进(脾亢)^[1],HCC 合并脾亢传统意义上视为手术的禁忌症。但是近几年来,多数研究者^[2]认为肝硬化(肝癌)脾亢患者行脾切除术后可以尽早恢复肝功能和纠正脾亢现象。脾脏的抗肿瘤免疫功能有明显的"时相性"和"双相性"^[3],随着肝癌的发展,脾脏的整形免疫功能逐渐降低,最后发展至负性免疫状态,严重影响肝癌切除术后患者的预后。可见,脾切除术对肝癌肝硬化是有益的。那么在肝硬化脾亢阶段行脾切除术是否会对其自身发生肝癌产生一定的影响呢?如果有,是积极的还是消极的影响呢?目前少见有此类报道,故我们围绕此问题做回顾性研究。

1 材料和方法

作者简介:董晓平,(1984-),男,硕士,医师,主要研究方向:病毒性肝炎后肝硬化肝癌。电话:15029979737,E-mail:xpp130481@163.com

[△]通讯作者:陈勇,主任医师,教授,电话:029-83375259,

E-mail:gdwky@fmmu.edu.cn

(收稿日期:2010-11-12 接受日期:2010-12-06)

1.1 临床资料

以第四军医大学附属第一医院西京医院 2002 年 1 月至 2009 年 12 月间收治的乙肝或者丙肝后肝硬化/肝癌合并脾亢门脉高压的患者为资料来源,收集符合以下条件的患者资料:1 肝炎后肝硬化合并脾亢:(1)乙肝或者丙肝患者;(2)B 超、CT、MRI、血液学检查和肝活检证实为肝硬化;(3)脾功能亢进-脾大、 $PLT<80\times 10^9$;(4)临床症状、食管内镜显示为门脉高压症。2 肝细胞肝癌:(1)乙肝或者丙肝患者;(2)B 超、CT、MRI 诊断肝脏内肿块 $>8\text{cm}$,且没有其他胃肠道肿瘤来源;或者(3) $AFP\geq 400\mu\text{g/L}$,无其他生殖细胞肿瘤证据;或者(4)病理学确定为肝细胞肝癌;(5)曾因为肝癌做过相关的手术,如肝癌切除术、肝癌介入化疗术、海扶刀、PEI 等;(6)脾功能亢进-脾大、 $PLT<80\times 10^9$ 。

为了保证数据的可靠性,有下列情况的病历资料将被排除:(1)无门脉高压和脾亢患者;(2)肝脏有损害但是没有明确的证据表明是肝细胞肝癌者;(3)住院临床检查资料大量缺乏者。

1.2 数据采集

对每一个病人的病历,我们通过查询病历和电话随访采集其所有可能影响肝硬化肝癌的信息,包括年龄、性别、种族、患

病史、手术史、烟酒史、家族史、B超(肝脏质地和大小、门静脉和肝静脉直径、脾脏大小、腹水)、CT(同B超)、食管和胃底静脉曲张与否、肝性脑病、乙肝和丙肝标记物、患者各种手术前和术后的血液学检查(血常规、肝功能、血凝、AFP)、Child分级等。

1.3 方法

通过严格筛查最终收集了 1778 名肝炎后肝硬化伴脾亢患者的临床资料,但是仅有 123 例脾切除术患者的资料有效,经倾向性得分匹配方法(propensity score matching, PS 法)均衡其他干扰因素以 2:1 随机配对,有 246 例无脾切除患者入组。最终本回顾性研究分为无脾切除术组(对照组)和脾切除术(处理组)两组,即对照组 246 例,处理组 123 例。由于影响肝癌的生成因素有很多,比如年龄、性别、吸烟饮酒等,所以在研究单纯脾切除后对肝硬化患者肝癌生成的影响时,就要尽量避免这些杂因。而 PS 法可以很好地均衡掉这些干扰因素,使最后的研究对象明确为脾切除术对肝癌生成的影响。本课题研究脾切除术对肝癌发生的影响,主要通过对比对照组和处理组的肝癌发生率,并通过对比处理组脾切除前后的肝功能变化来探讨脾切除术影响肝癌生成的原因,重点观察的对象包括总蛋白、白蛋白、球蛋白、谷氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、总胆红素、碱性磷酸酶、r-谷氨酸转氨酶、凝血酶原时间、白细胞、红细胞、血红蛋

白、血小板等血液学指标。

1.4 统计方法

首先,用 SPSS17.0 版处理数据,连续变量用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,配对 t 检验用来处理脾切除术前和脾切除术后的数据,P<0.05 时认为有统计学意义。其次,定性变量用数字或者百分比表示,频率的比较用 χ^2 检验表示,用于比较两组的肝癌生成率。

2 结果

配对 t 检验分析处理组中脾切除前后肝功能的变化以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示如下(表 1):谷丙转氨酶(ALT)和(AST)都在脾切除术后有所上升,但是仅 AST 的降低有统计学意义(P=0.011),ALT 的变化没有(P=0.068);总蛋白(TP)和白蛋白(ALB)定量也有轻微的减少,同样 TP 变化有统计学意义(P=0.006),而 ALB 的变化无意义(P=0.277);血清总胆红素虽有轻微降低,但无统计学意义(P=0.136);碱性磷酸酶(ALP)和谷氨酰胺转氨酶(GGT)术前降低,但仅前者有意义(P 分别为 0.003,0.385);凝血酶原时间(PT)基本上没有变化(P=0.562)。周围血细胞的变化较为明显,白细胞和血小板计数在术后都明显增加,且都有有显著的统计学意义,两者的 P=0,然而红细胞却没有相应的改变,和术前基本一致。

表 1 脾切除组手术前后肝功能变化

Table 1 The change of liver function pre- and pro-splenectomy

Variable	N	Pre-splenectomy	Pro-splenectomy	P
		$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$	
ALT IU/L	123	47.35± 39.12	75.92± 64.94	0.068
AST IU/L	123	57.46± 34.83	91.82± 70.98	0.011*
TP g/L	123	63.16± 8.38	59.38± 12.12	0.006*
ALB g/L	123	34.20± 4.76	32.83± 13.03	0.277
TBIL umol/l	123	30.54± 22.08	42.61± 81.85	0.136
ALP IU/L	123	147.20± 137.70	107.07± 53.77	0.003*
GGT IU/L	123	67.46± 40.01	59.21± 56.83	0.385
PT s	123	15.71± 4.83	15.36± 3.55	0.562
WBC 109/L	123	2.94± 2.43	7.41± 4.54	0.000**
RBC 1012/L	123	3.25± 0.72	3.15± 0.83	0.278
PLT 109/L	123	45.02± 23.59	157.29± 32.31	0.000**

*: P<0.05; **P<0.01

因为对照组和处理组的数据已经过 PS 法均衡,所以其临床和流行病学特征是相似的,即没有差异性。其均衡前后的卡方检验统计结果如下(表 2):在经 PS 均衡之前,对照组和处理组的 AST、WBC、PLT、肝炎类别和肝癌发生都有统计学差异性(P<0.05),而性别、ALT、TBIL、RBC 却没有差异性(P≥ 0.05)。PS 均衡后,只有出其他因素之外的肝癌发生的 P 值小于 0.05,具有统计学意义。以处理组为基础,为了研究脾切除术的作用而均衡其他可能对肝癌生成产生影响而随机抽查到的对照组 246 例样本中,有 82 例肝癌患者;处理组 123 例样本中,有 20

例肝癌患者。其肝癌的发生率分别为 33.33%和 16.26%。卡方检验结果为卡方 =11.95, p<0.05,即有统计学意义。

3 讨论

肝炎后肝硬化,尤其是乙肝后肝硬化是我国的常见病和多发病,不论对患者还是对国家都带来很大的医疗负担。肝硬化 80%-95%的成癌率也是我国医疗卫生面临的巨大难题。脾功能亢进是肝硬化患者的主要症状,可致血细胞破坏增加,周围血中 WBC、RBC、PLT 减少,使机体免疫功能降低,引发各种感染

和加重出血。因此,临床上肝硬化患者必须消除脾亢的症状。

在肝硬化动物模型中^[4],有脾脏组动物与切脾组相比,白介素 1(IL1)、白介素 6(IL6)、肿瘤坏死因子(TNF)有明显升高,而这些因子已被证实肝纤维化形成的重要"递质"。可见,脾切除对于延缓肝纤维化进程有着重要的作用。另一方面,一些学者主张对肝癌合并肝硬化脾亢患者行肝癌和脾脏联合切除术^[5],认为这样可使血细胞减少迅速恢复,为术后综合治疗创造条件;可使门静脉压及血清胆红素不同程度降低,有助于减缓肝硬化进程、促进肝功能恢复及减少消化道出血危险;可使患者术后免疫功能得到改善,有助于提高生存质量,改善预后。也有多数学者^[6]对脾切除术持有异议,认为脾脏具有免疫功能,保留脾脏可以减少或者防止脾切除后凶险性感染(POSI)和肝癌的

发生。经皮部分脾动脉栓塞术(PSE)被证实对于治疗脾亢和门脉高压症有益处,且在一定程度上保留了部分脾功能,所以广受欢迎。Mahmoud 和他的同事们^[7]曾以 PSE 和脾切除术对比各治疗了 20 名肝硬化脾亢患者,且有 PSE 有很好的效果。但是,我们认为 PSE 无法代替脾切除术,因为它没有达到我们的预期目的。首先,PSE^[8]不能充分缓解脾亢和降低血清总胆红素水平;其次,PSE 会造成许多并发症,比如脾脓肿、脾破裂、肝肾综合征等。虽然报道称脾切除术有很高的手术风险和术后并发症,尤其是重病者,极有可能病原微生物感染造成脓毒症,但我们的数据显示脾切除术后患者发生并发症的几率是微不足道的,尽管所有的患者依然后被感染的几率。

表 2 PS 法均衡前后研究因素均衡性

Table 2 The statistic results before and after balanced by PS

Variable	χ^2 (before PS)	P(before PS)	χ^2 (after PS)	P(after PS)
Sex	3.829	0.050	0.294	0.585
ALT	0.745	0.388	0.049	0.825
AST	8.177	0.004	0.050	0.823
TBIL	1.158	0.282	1.638	0.201
WBC	35.351	0.000	0.699	0.403
RBC	3.382	0.065	0.965	0.326
PLT	8.226	0.004	0.093	0.761
HBV/HCV	11.908	0.018	6.167	0.187
hepatocarcinogenesis	13.553	0.000	11.950	0.000

与以往专家报道的相同,在我们的研究中,脾切除术组相对无脾切除术组的患者肝功能明显好转,肝转氨酶 ALT、AST 都在术后短时期内有轻微升高^[9],但是只有 AST 的升高有统计学意义($P=0.011$),符合临床上病人的血清学变化,并且观察到在一周后患者的血清酶都开始下降;血清蛋白 TP、ALB 和红细胞 RBC 有轻微下降,分析原因可能由于术中失血和术后患者营养不良造成,且总蛋白的下降有统计学意义($P=0.006,0.227$)。TBIL、ALP 和 GGT 没有明显变化,且统计结果也无统计学意义。白细胞 WBC 和血小板 PLT 在脾切除后都明显增加,和消除了脾对周围血细胞的破坏作用有明显关系。但是 PLT 的明显增加并没有显著降低 PT,原因有待进一步证实。

任何一种癌症,例如肝癌^[10],都不是受单因素影响的,它们的发生、发展既受到体内因素(病毒、细菌、激素等)的刺激,又受到体外因素(吸烟、喝酒等)的刺激。为了突出脾切除在肝硬化肝癌中的作用,我们创新地使用了倾向性得分匹配方法(PS法)^[11]。Rosenbaum 和 Rubin 于 1983 年提出利用倾向得分匹配方法来消除混杂因素所导致的偏差^[12],近些年来 PS 法被广泛应用于医药、经济、政策评价研究领域,成为因果推断实证研究中最常用的方法。例如:Johar, M.利用此方法分析了印度尼西亚医疗保障政策对贫困群体医疗服务利用率的影响;Perkins 等讨论了此方法在流行病学上的应用。我们在搜集病历过程

中,未脾切除患者数量要远远多于脾切除患者,为了使两组具有可比性,用 PS 法在均衡处理组和对照组干扰因素(性别、年龄、肝炎类型)的基础上,选取了对照组。对照组 246 例病人中,82 例发生肝癌,其肝癌发生率为 33.33%;处理组 123 例病人中,20 例发生肝癌,其肝癌发生率为 16.26%,对比两组卡方结果 $P<0.05$,有统计学意义,说明脾切除术确实降低了肝癌的发生率。肝硬化伴脾亢患者如果及时行脾切除术治疗,不但能早期恢复肝功能,还会降低其发生肝癌的危险性。当然,我们的研究也存在不足之处。首先,基于我国医疗系统的现状,医疗资料无法达到全国共享,我们的病历资料大多数来自西京医院,因此患者有相对的地域局限性。其次,由于是回顾性研究,收集的数据无法达到预期的效果,一定程度取决与患者随诊情况,所以统计资料只包括了脾切除术前和术后,没有数据时间延续性。最后,许多患者的住院检查不全面,数据不齐全。

脾切除术自二十世纪 50 年代首次用于治疗脾功能亢进以来^[13],受到了各界学者的关注和研究,并取得了巨大的发展。随着微创术的发展,腹腔镜下脾切除术^[14]开始代替常规脾切除术,前者不但减少术中出血,而且有利于患者术后恢复。然而,不论是常规的脾切除术还是腹腔镜下的脾切除术,都对肝硬化伴脾功能亢进患者起到了积极作用,一方面简单、快速、有效地升高了机体 WBC、RBC、PLT 水平,防止出血和感染,降低了

ALT 和 AST,改善了肝硬化肝癌患者的肝功能;另一方面一定程度上降低了肝硬化脾亢患者发生肝癌的危险。

参考文献(References)

- [1] 左朝晖,张柏和,姜小清,等. 肝癌伴脾功能亢进症行肝脾联合切除术后肝功能和免疫功能的变化[J]. 中国普通外科杂志,2008,17(1):6-9
Zuo Chao-hui, Zhang Bai-he, Jiang Xiao-qing. Change of liver and immune function in hepatocellular carcinoma with hypersplenism after concomitant splenectomy and liver resection[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2008,17(1):6-9
- [2] Jianjun Zhao, Jianqiang Cai. Study of the clinical effects of concomitant splenectomy in patients with hepatocellular carcinoma accompanied with cirrhosis and hypersplenism[J]. Chinese J of Clinical Oncology, 2004,(6):417-421
- [3] Cao ZX, Chen XP, Wu ZD. Changes of immune function in patients with liver cirrhosis after splenectomy combined with resection of hepatocellular carcinoma[J]. Hepatobiliary and Pancreatic Diseases International, 2003,2: 562-565
- [4] 汪谦,夏穗生,姜汉英,等. 脾脏在大鼠肝硬化形成过程中免疫机制的探讨[J]. 中华医学杂志,1995,75:594-598
Wang Qian, Xia Hui-sheng, Jiang Han-ying, et al. Approach of spleen immunity mechanism at white rat cirrhosis establishment[J]. Chinese Medical Journal, 1995,75:594-598
- [5] 陈孝平,吴在德,裘法祖. 肝癌切除联合脾切除治疗肝癌合并肝硬化脾功能亢进[J]. 中华外科杂志,2005;43(7):442-446
Chen Xiao-ping, Wu Zai-de, Qiu Fa-zu. Liver cancer excision combined splenectomy curing liver cancer combined hepatocirrhosis spleen function sthenic [J]. Chinese Journal of Surgery, 2005,43(7):442-446
- [6] 张培军,张惠卿,陈兴丽,等. 肝硬化脾亢治疗临床分析 [J]. 中国实用医药,2009,4(5):111-113
Zhang Pei-jun, Zhang Hui-qin, Chen Xing-li, et al. Clinical analysis of hepatocirrhosis hepatocirrhosis spleen function sthenic curing[J]. China Practical Medical, 2009,4(5):111-113
- [7] Mahmoud A. Amin, Mohamed M. El Gendy, Ibrahim E. Dawoud, et al. Partial Splenic Embolization Versus Splenectomy for the Management of Hypersplenism in Cirrhotic Patients [J]. World J Surg, 2009, 33:1702-1710
- [8] Han MJ, Zhao HG, Ren K, et al. Partial splenic embolization for hypersplenism concomitant with or after arterial embolization of hepatocellular carcinoma in 30 patients [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 1997, 20:125-127
- [9] 占小莉,王跃东,叶再元,等. 腹腔镜与开腹肝硬化脾切除肝功能和白细胞变化的比较[J]. 医学研究杂志,2007,36(1):87-89
Zhan Xiao-li, Wang Yue-dong, Ye Zai-yuan, et al. Comparison of Liver Function and White Blood Cell after Laparoscopic Versus Open Splenectomy for Cirrhosis [J]. Journal of Medical Research, 2007,36(1):87-89
- [10] Hashem B. El-serag and K. Lenhard Rudolph. Hepatocellular Carcinoma: Epidemiology and Molecular Carcinogenesis [J]. Gastroenterology, 2007,132:2557-2576
- [11] 刘冯芹,马慧. 倾向得分匹配方法的敏感性分析[J]. 统计与信息论坛, 2009,10(24):7-13
Liu Feng-qin, Ma Hui. Sensitivity Analysis on the Propensity Score Matching Method [J]. Statistics & Information Forum, 2009,10(24):7-13
- [12] Rocenbaum P, Rubin D. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects [J]. Biometrika, 1983,70:41-55
- [13] Lord JW Jr. The surgical management of secondary hypersplenisms [J]. Surgery, 1951,29:407-418
- [14] Yuji Watanabe, Atsushi Horiuchi, Motohira Yoshida. Significance of Laparoscopic splenectomy in Patients with Hypersplenism[J]. World J Surg, 2007,31:549-555