

肝癌合并门静脉高压的手术治疗

蒲昌盛, 吴宪佳, 王强, 吴田田, 张克明

北京大学国际医院肝胆外科, 北京 102206

摘要: 肝癌合并门静脉高压症患者, 因肝硬化失代偿期, 手术难度大、风险高、术后并发症及病死率高, 因此多采用非手术治疗, 整体预后不佳。近年来随着肝脏外科围手术期管理与手术技术的发展, 临床显著的门静脉高压症不再是肝癌患者肝切除的手术禁忌, 部分患者也逐步在手术治疗获益。对于肝癌合并门静脉高压症患者, 可采用同期手术, 包括肝切除术联合脾切除术、肝切除术联合脾切除及贲门周围血管离断术、肝切除术联合贲门周围血管离断术等。本文就肝癌合并门静脉高压症患者的手术适应症及手术方式的选择进行系统论述。

关键词: 肝癌, 门静脉高压症, 手术治疗

Surgical treatment of liver cancer with portal hypertension

Changsheng Pu, Xianjia Wu, Qiang Wang, Tiantian Wu, Keming Zhang

Department of General Surgery, The Affiliated Hospital of Peking University, Beijing 102206, China

Abstract: Patients with liver cancer and portal hypertension, due to the high surgical risk, are mostly treated non-surgically, and their overall prognosis are poor. However, with the advancement of surgical technology and perioperative management, some patients have gradually benefited from surgical treatment. This article systematically discusses the surgical indications and treatment options for patients with liver cancer and portal hypertension.

Keywords: Liver cancer, portal hypertension, surgical treatment

1. 引言

70-90%的原发性肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 患者合并有肝硬化⁽¹⁾, 其中15-20%的患者同时合并门静脉高压症 (portal hypertension, PHT)⁽²⁾。HCC合并PHT通常处于肝硬化失代偿期, 手术难度大、术后并发症及病死率高⁽³⁾。Liu等⁽⁴⁾研究纳入了4029名HCC患者, 其中约31.2%合并PHT, 在合并PHT的HCC患者中, 有27.4%合并术后严重并发症, 并且有5.4%在围手术期死亡。

2. 病理生理变化及临床表现

HCC合并PHT的因素很多, 其中肝硬化是最主要的因素, 肝癌多合并肝硬化病史, PHT的始发因素是肝内阻力增高, 而导致肝内阻力增高的机制包括: 神经系统引起的缺血再灌注损伤、免疫系统引导的水肿和氧化损伤以及内分泌系统引起的炎症和血管生成⁽⁵⁾。正常的肝小叶纤维组

织进行增生、破坏、再生等病理变化, 然后形成假小叶结构, 而假小叶结构进一步被肝内新生血管包绕, 致使肝窦血管结构改变, 最后使血流进入肝脏时阻力增加, 最终导致门脉压力增高。其他原因包括肝动脉-门静脉瘘、肝癌合并门静脉癌栓、肝癌直接压迫门静脉及其分支等。

在HCC合并PHT时, 常伴有白细胞、血小板减低, 肝功能及凝血功能差, 腹水, 食管胃底静脉曲张, 以及门脉高压性胃病等, 所以, 此类病人病情复杂, 手术风险大, 建议采用肝移植、TACE等其他治疗手段。近年来随着肝脏外科围手术期管理与手术技术的发展, 临床显著的PHT不再是HCC肝切除的手术禁忌, 但须综合评估肿瘤负荷、肝储备功能、肝切除范围和剩余肝体积, 并避免大范围肝切除^(6,7)。Dong等⁽⁸⁾回顾分析374例接受手术治疗的HCC合并PHT的患者, 通过使用Laennec分期系统, 将患者分为两组: 轻中度肝硬化组和重度肝硬化组。前者有更好的5年总生存率 (39.9% vs. 16.9%, $p<0.001$) 和无病生存率 (10.5% vs. 4.4%, $p<0.001$)。

3. 手术治疗方式的选择

由于此类患者病情复杂, 术后并发症多, 特别是并发肝衰竭、感染可能性大, 因此在治疗方面争议颇多, 特别是手术方式的选择。总结起来, 可概括为分期手术及同期

收稿日期: 2024-11-16; 修回日期: 2024-12-9

基金项目: 北京大学国际医院院内课题 (YN2023QN03)

通讯作者/Corresponding author: 张克明/Keming Zhang, E-mail: zhangkeming@pku.edu.cn

联合手术两种方案。

3.1. 分期手术

分期手术按顺序分为：（1）先切除脾脏，1-2月后再切除肝脏；（2）先切除肝脏，1-2月后再切除脾脏。这两种方式各有弊端。若先切除脾脏后，凝血功能改善后，再行肝脏切除，虽然保证了手术安全，但术中操作难免会对肿瘤造成牵拉、挤压，特别是位于肝左叶的肿瘤，不符合无瘤手术的原则。而且，延迟手术时间，会造成肿瘤继续生长，甚至发展成无法手术，丧失手术机会。若首先切除肝癌，因为凝血功能差、血小板低、白细胞低等因素未解除，术中可能出现不易控制的出血，加重肝功能损害，术后甚至出现肝衰竭。且肝癌切除术后有可能形成门静脉栓子，以及医源性门脉高压等，均可能导致术后进一步加重门脉高压症，导致出血等并发症。

3.2. 同期手术

同期联合处理肝癌及门脉高压症，虽然存在手术时间长和术后严重并发症等问题，但是在远期疗效和总体生存率方面能获益。Pei等⁽⁹⁾通过对239例HCC合并PHT的患者进行肝切除联合脾切除术回顾分析，结果显示患者肝衰竭率和30天死亡率分别为3.3%和2.1%。Child A级患者的1年，3年和5年总生存率分别为95.1%，73%和47.5%，Child B级患者分别为92.2%，51.2%和19.8%。罗大勇等⁽¹⁰⁾回顾分析56例HCC合并PHT患者，一期实施手术联合切脾断流手术，结果显示联合手术并不增加手术死亡率。因此，HCC合并PHT患者可从联合手术治疗中受益。

PHT合并HCC同期联合手术中，血小板在脾切除后数量及聚集能力逐渐升高，凝血功能改善，减少了术中发生不可控的渗血的几率。脾切除术后血小板、白细胞计数恢复正常，使肝癌切除术后预防性介入治疗、甚至肝癌复发后手术及射频治疗成为可能。合并PHT患者的脾脏，能通过抑制CD4+T和CD8+T细胞的活化与增殖，使机体免疫机能下降⁽¹¹⁾。而且脾脏在肿瘤免疫调节中具有多重调控的特点：在肿瘤早期，脾脏中淋巴细胞接通过免疫应答激活免疫细胞，抑制肿瘤生长；随着肿瘤的生长，肿瘤产生的免疫抑制因子，使脾脏抗肿瘤作用逐渐减弱。同期手术，即切除了肿瘤，也改善了免疫功能，使患者有总体生存的获益⁽¹²⁾。

2017年中国专家共识指出⁽¹³⁾，对于可切除的肝癌合并PHT患者：（1）有明显脾肿大、脾机能亢进（WBC $<3\times 10^9/L$ ，血小板 $<50\times 10^9/L$ ）者，可同时做脾切除术；（2）有明显的食道静脉曲张，特别是发生过食管胃底静脉曲张破裂出血者，可考虑同时做贲门周围血管离断术；（3）有严重胃黏膜病变者，如情况允许，应做脾肾分流术或其他类型的选择性门腔分流术。

同期联合手术方式的选择，则需要考虑肿瘤的位置、食管胃底静脉曲张的程度、有无上消化道出血病史、有无严重的胃黏膜病变以及肝硬化的严重程度等因素，可分为：（1）肝癌位于肝左叶，则先行肝癌切除，因为在脾脏切除时，需向上推开肝脏左叶，因牵拉挤压操作易

造成肿瘤转移、播散；（2）肿瘤位于肝右叶，原则上也应该遵循无瘤原则，先行肝癌切除，再切除脾脏，但由于脾脏切除时手术操作区并不在肝右叶，所以，当肝硬化程度严重、术前血小板减低明显（ $50\times 10^9/L$ ）、凝血功能差时，也可先切除脾脏，改善凝血功能，减少术中出血；（3）合并有中-重度食管胃底静脉曲张或既往有破裂出血时，则加做贲门周围血管离断术；（4）有严重胃黏膜病变者，如情况允许，应做脾肾分流术或其他类型的选择性门腔分流术；（5）肝癌切除的方式，原则上应以解剖性肝切除为首选^(14,15,16)，以最大限度的降低术后复发几率，也可采用不规则肝切除，目的是减少手术操作时间、控制损伤，肝脏切除的范围，原则上不能超过半肝；（6）若肿瘤体积小于5cm，且位于肝实质内，预计完整切除肿瘤需同时切除较大范围的正常肝体积时，或肝硬化程度严重，有发生肝衰竭的风险时，可选择射频或微波消融治疗，其远期疗效与手术切除效果相当，而且术中无需阻断肝门，减少了肝脏缺血再灌注损伤以及术中出血，降低术后肝衰竭发生的风险。

4. 围手术期管理

同期联合手术的术后管理较为复杂，重点是预防肝衰竭、预防严重的静脉血栓以及控制感染等，先总结如下：（1）合理应用抗生素，预防性用药可选用三代头孢，定期行引流液的细菌培养，若培养出细菌，则依据药敏试验结果调整抗生素；（2）应用抑酸药物，预防应激性溃疡，缓解术中因贲门周围血管离断造成的胃缺血；（3）予以保肝治疗，定期检测肝功能，预防肝衰竭；（4）适量应用止血药物，减少术后创面的渗血，但还需警惕血栓形成；（5）消除腹水，予以补充白蛋白、利尿治疗，必要时行腹腔、胸腔穿刺，充分引流；（6）术后监测门静脉、肠系膜静脉血流情况，若发现严重血栓时，可予以溶栓治疗；（7）监测血小板水平，若升高到 $>50\times 10^9/L$ ，开始口服阿司匹林，予以抗血小板治疗，降低血栓形成几率；（8）鼓励早期下床活动、早进食，减少肠道菌群移位。

5. 总结

目前对于肝癌合并PHT的治疗尚存争议，近些年来，很多学者认为同期联合手术是可行的，且安全、有效，同期联合手术是PHT合并HCC安全有效的治疗方式，手术切除远期效果更好，同期联合手术降低上消化道出血风险，改善肝功能，有益于高危复发风险患者术后辅助治疗方案的选择和实施。但由于每个病人的肿瘤位置、大小，数目不同，食管胃底静脉曲张的严重程度不一，肝硬化的程度千差万别，凝血功能有好有坏，脾机能亢进有轻有重，很难标准化，缺乏大样本、随机、前瞻性的研究，这些都需要更深一步的研究。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢：无。

作者贡献声明：无。

参考文献

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, *et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74:229-263.
2. Allaire M, Rudler M, Thabut D. Portal hypertension and hepatocellular carcinoma: Des liaisons dangereuses.... *Liver Int.* 2021;41:1734-1743.
3. Kabolowsky M, Nguyen L, Fortune BE, *et al.* Interventional management of portal hypertension in cancer patients. *Curr Oncol Rep.* 2022;24:1461-1475.
4. Liu J, Zhang H, Xia Y, *et al.* Impact of clinically significant portal hypertension on outcomes after partial hepatectomy for hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford).* 2019; 21:1-13.
5. Manti S, Marseglia L, D'Angelo G, *et al.* Portal hypertension as immune mediate disease. *Hepat Mon.* 2014;14:e18625.
6. Tseng TC, Yin WY. Minor hepatectomy for hepatocellular carcinoma in a patient with portal hypertension: A case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* . 2022;101:e32176.
7. Shen ZF, Liang X. Current status of radical laparoscopy for treating hepatocellular carcinoma with portal hypertension. *World J Clin Cases.* 2021;9:2419-2432.
8. Dong KS, Liang BY, Zhang ZY, *et al.* Histologic severity of liver cirrhosis: A key factor affecting surgical outcomes of hepatocellular carcinoma in patients with portal hypertension. *Asian J Surg.* 2019;42:981-989.
9. Pei YL, Chai SS, Zhang YX, *et al.* Benefits of splenectomy and curative treatments for patients with hepatocellular carcinoma and portal hypertension: A retrospective study. *J Gastrointest Surg.* 2019;23:2151-2162.
10. 罗大勇,许戈良,荚卫东,等. 肝细胞性肝癌合并门静脉高压症的外科治疗. *肿瘤防治研究.* 2014;41:925-927.
11. 郭勇,吴存造,孙贤斌,等. CD4+ CD25+调节性T细胞影响门脉高压症脾功能亢进患者免疫功能的机制. *中华试验外科杂志.* 2013;30:1958-1960.
12. Ohno T, Furui J, Hashimoto T, *et al.* Simultaneous laparoscopic hand-assisted hepatectomy and splenectomy for liver cancer with hypersplenism: Report of a case. *Surg Today.* 2011;41:444-447.
13. 华医学会外科学分会肝脏外科学组. 肝细胞癌外科治疗方法的选择专家共识. *中华消化外科杂志.* 2017;16:113-115.
14. Sugawara Y, Hibi T. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma. *Biosci Trends.* 2021;15:138-141.
15. Wen NY, Cai YL, Li FY, *et al.* The clinical management of hepatocellular carcinoma worldwide: A concise review and comparison of current guidelines: 2022 update. *Biosci Trends.* 2022;16:20-30.
16. Maki H, Hasegawa K. Advances in the surgical treatment of liver cancer. *Biosci Trends.* 2022;16:178-188.

引用本文 / Article Citation:

蒲昌盛, 吴宪佳, 王强, 吴田田, 张克明. 肝癌合并门静脉高压的手术治疗. *医学新视角.* 2024;1(6):279-281. doi:10.5582/npjm.2024.01049

Changsheng Pu, Xianjia Wu, Qiang Wang, Tiantian Wu, Keming Zhang. Surgical treatment of liver cancer with portal hypertension. *The New Perspectives Journal of Medicine.* 2024;1(6):279-281. doi:10.5582/npjm.2024.01049