

·信息研究·

胃底静脉曲张组织黏合剂注射术后门静脉血栓形成的危险因素分析

李雷佳, 王 省, 文卓夫, 郑丰平, 田 虹, 尉秀清, 陶 金, 吴 斌*
(中山大学附属第三医院消化内科, 广东 广州 510630)

摘要:【目的】分析内镜下肝硬化并胃底静脉曲张组织黏合剂注射治疗(GVI)术后门静脉血栓发生率及与肝硬化疾病相关的影响门脉血栓形成的危险因素。【方法】回顾性分析我院 2009 年 8 月至 2014 年 6 月因肝硬化伴胃底重度静脉曲张住院并行首次胃底组织黏合剂治疗的患者 157 例。记录其临床资料, GVI 术后 1 年内出现门脉血栓者为血栓组, 未出现血栓者为非血栓组。应用 Logistic 回归模型, 筛选肝硬化合并胃底静脉曲张患者行 GVI 后发生门静脉血栓的危险因素。【结果】纳入本研究的 157 例患者中, 首次 GVI 术后 1 年内出现门静脉血栓者 39 例, 未出现门静脉血栓者 118 例, 门静脉血栓发生率为 24.84%。Logistic 回归分析表明, 术前脾长径、术中碘油注射量在血栓组及非血栓组中差异有统计学意义(P 值分别为 0.022、0.027; OR 值分别为 1.021、1.739, 95% CI 分别为 1.003~1.040、1.066~2.837)。【结论】术前脾长径、术中碘油注射量可能是影响 GVI 术后门脉血栓形成的独立危险因素, 肝硬化合并胃底静脉曲张患者行 GVI 术前需了解脾肿大情况, 术中合理控制碘油注射量, 以减少术后门静脉血栓发生的可能。

关键词: 胃底静脉曲张; 组织黏合剂; 肝硬化; 门脉高压; 门静脉血栓形成

中图分类号: R57 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-3554(2015)06-0936-07

Risk Factors of Portal Vein Thrombosis after Cyanoacrylate Injection for Gastric Varices

LI Lei-jia, WANG Xing, WEN Zhuo-fu, ZHENG Feng-ping, TIAN Hong, WEI Xiu-qing, TAO Jing, WU Bin*
(Department of Gastroenterology, The Third Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China)
Corresponding to: WU Bin, E-mail: binwu001@gmail.com

Abstract:【Objective】To identify the incidence and risk factors of portal vein thrombosis (PVT) after endoscopic cyanoacrylate injection for cirrhotic patients with gastric varices.【Methods】Retrospectively investigate the clinical, laboratory and imaging data of 157 patients of cirrhosis admitted between August 2009 to June 2014 who underwent cyanoacrylate injection for severe gastric varices for the first time. The patients data were analyze according to presence or absence of PVT within one year postoperatively. Logistic regression was applied to investigate possible risk factors of PVT.【Results】Of the 157 cases, 39 patients presented PVT within one year after cyanoacrylate injection, and the incidence rate of PVT was 24.8%. There were significant differences between the two groups for the length of spleen preoperatively (OR: 1.021, 95%CI: 1.003~1.040, $P = 0.022$) and the volume of iodinated oil used in the operation (OR: 1.739, 95%CI: 1.066 ~ 2.837, $P = 0.027$).【Conclusion】The length of spleen preoperatively and the volume of iodinated oil used in the operation were considered to be independent risk factors for PVT. We should pay more attention to the splenomegaly before treating patients of gastric varices with cyanoacrylate injection, and proper volume of iodinated oil used during the procedure is also of importance to decrease PVT occurrence.

Key words: gastric varices; cyanoacrylate injection; cirrhosis; portal hypertension; portal vein thrombosis

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2015, 36(6): 936-942]

内镜下胃底组织黏合剂注射术(gastric varices cyanoacrylate injection, GVI)作为一种安全有效的

治疗手段目前已越来越多地应用于肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血患者, 止血率高达 95.2% ~

收稿日期: 2015-07-23

基金项目: 国家自然科学基金(81370511); 教育部博士点基金(2012171110081); 中山大学高校基本科研业务项目(14YKPY27)

作者简介: 李雷佳, 主治医师, E-mail: larelylileijia@163.com; * 吴斌, 通信作者, 主任医师, E-mail: binwu001@gmail.com

100.0%,并发症包括异位栓塞及门静脉血栓形成,发生率约5.2%~9.3%^[1]。GVI术后急性门脉血栓形成如未得到及时有效治疗可危及患者生命,慢性门脉血栓目前公认是导致食管胃底静脉曲张破裂再出血和难治性腹水形成的病因之一^[2]。目前尚无长期随访研究GVI术后门脉血栓的形成规律及特征,且GVI术引起门脉血栓的确切原因仍无定论,一般认为可能与门静脉系统血流动力学改变及血液高凝状态有关。本研究采用病例-对照研究的方法,分析肝硬化并胃底静脉曲张患者行GVI术后发生门静脉血栓形成的相关危险因素,以期对该类患者行GVI的风险评估提供依据。

1 材料与方 法

1.1 研究对象

1.1.1 一般资料收集 2009年8月至2014年6月本院收治的肝硬化伴重度胃底静脉曲张并行首次行内镜下组织黏合剂治疗的患者157例,了解一年内门静脉血栓发生率。病例入选标准:根据病史、体征、实验室检测、B超、CT或MR证实为肝硬化,结合内镜提示重度胃底静脉曲张,伴或不伴食管静脉曲张,考虑胃底静脉曲张引起既往消化道出血或发现正在活动性出血者,行首次胃底组织黏合剂注射治疗(gastric varices cyanoacrylate injection, GVI)。病例排除标准:①病例资料不全者;②术前腹部多普勒彩色超声或螺旋CT/MR检查发现门静脉主干及肝内分支、脾静脉及肠系膜上静脉有血栓或癌栓;③严重的胃-腔分流者;④术后腹部多普勒彩色超声或螺旋CT/MR检查明确门脉有癌栓或组织胶/碘油栓塞者。

1.1.2 患者分组 按照GVI术后一年内是否出现门脉血栓分为分为血栓组和非血栓组。

1.2 研究方法

1.2.1 研究指标 查阅本院病历HIS系统,详细记录157例患者的性别、年龄、肝硬化病因、Child-Pugh分级情况,是否合并肝性脑病、腹水、肝癌、糖尿病、高血压等,是否使用抗病毒、心得安等药物,术前常规监测血常规、肝功能、血脂、肾功能、凝血指标;腹部彩色多普勒超声明确术前脾长径、门静脉直径、脾静脉直径、门静脉血流速度,术中根据EV内镜分级标准记录合并食管静脉曲张程度、组织黏合剂类型及剂量、加用碘油注射的剂量、是否

同时行食管静脉曲张套扎术或硬化剂注射术,采用Sarin标准^[3]将胃底静脉曲张分型分为4型:①胃食管静脉曲张I型(GOV-1):食管静脉延续至胃底小弯侧,多在近贲门2~5cm范围内;②胃食管静脉曲张II型(GOV-2):食管静脉延至胃底大弯侧,曲张明显呈结节样,范围较广;③单纯胃静脉曲张I型(IGV-1):无食管静脉曲张,位于胃底贲门下数厘米,呈迂曲结节样;④单纯胃静脉曲张II型(IGV-2):位于胃内任何部位的异位曲张静脉。

1.2.2 黏合剂注射术方法及步骤 患者完善术前准备,排除伴有严重肝肾功能障碍等内镜操作禁忌征后行常规胃镜检查,选择合适的靶静脉后垂直进针,采用“三明治夹心法”注射靶静脉,即预注1.2mL碘化油或500g/L葡萄糖于内镜活检孔道内,预防组织胶凝滞,再推入注射针内混或不混有碘化油的组织黏合剂,之后再迅速注入1.2mL碘化油或500g/L葡萄糖确保组织黏合剂完全被推入曲张静脉内,退出注射针至血管外,观察注射针孔无活动性出血后将胃镜及注射针一起拔出。根据静脉曲张的程度,选择相应剂量组织黏合剂一点或多点注射靶静脉。

1.2.3 诊断门静脉系统血栓形成 对上述157名患者进行GVI术彩色多普勒超声检查,确定门静脉系统有无血栓,肠系膜上静脉、门静脉主干和门静脉左右支的任何一支静脉有血栓,均定为门静脉系统血栓;GVI术后一年内腹部彩超或CT/MR提示门静脉系统存在无强化和(或)血流信号的充盈缺损则判断为存在门脉血栓。

1.3 统计学分析

采用SPSS 20.0软件对数据进行统计学分析。单因素分析:符合正态分布的计量资料均以均数 \pm 标准差(mean \pm SD)表示,使用单因素Logistic回归方法进行分析。多因素分析:对单因素分析 $P < 0.1$ 的6个因素,进行多因素Logistic回归分析,使用Enter法相互控制,并计算各危险因素的比值比(OR值)及OR值的95%置信区间(95%CI)。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 患者的临床特征

本研究共纳入患者157例,其中男性131例,

女性 26 例,年龄 13 ~ 78(48 ± 12)岁,其中病毒性肝硬化 119 例,酒精性肝硬化 12 例,其他病因肝硬化 26 例;根据 Child-Pugh 分级,80 例(51%)为 A 级,60 例(38%)为 B 级,17 例(11%)为 C 级;腹部彩色多普勒超声示术前平均脾长径为 (159 ± 32)mm,根据内镜下胃底静脉曲张 Sarin 分型,81 例(52%)为 GOV1 型,60 例(38%)为 GOV2 型,16 例(10%)为 IGV1 型;合并食管静脉曲张轻度者术中组织黏合剂注射剂量为 0.5 ~ 6.0 mL,平均(2.2 ± 1.1) mL,碘化油注射剂量为 0 ~ 6.0 mL,平均(1.3 ± 1.1)mL;随访时间为 1 年。所有患者中,共有 39 例发生门静脉血栓,其中男性 32 例,女性 7 例。门静脉血栓组和非血栓组患者的一般情况在表 1 中列出。

2.2 GVI 术后易发生门静脉血栓形成的相关因素

单因素 Logistic 回归分析,发现患者的性别、年龄、肝硬化病因、术前血常规(血红蛋白、血小板)、术前肝功能(谷草转氨酶、谷丙转氨酶、谷氨酰转肽酶、总胆红素、白蛋白)、术前凝血指标(凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、凝血酶原标准化比值)、术前血脂(胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白)、术前肌酐水平、肝性脑病程度、腹水程度、Child-Pugh 分级、是否合并肝癌、高血压、糖尿病,术前腹部彩色多普勒超声指标(脾静脉管径、门静脉管径、门静脉血流速度)、术中相关指标(食管静脉曲张程度、胃底静脉曲张类型、组织胶类型、组织胶用量)、随访过程中有无行脾切除术、食管静脉曲张套扎术(endoscopic variceal ligation, EVL)和(或)食管静脉曲张硬化剂注射术(endoscopic variceal Sclerotherapy, EVS)、有无使用心得安、抗病毒药物等在两组间的差异无统计学意义,而有无行脾切除术、术前血小板值、有无腹水、脾长径、术中组织胶用量、碘油用量等 6 个因素经两组间比较,发现 $P < 0.1$,考虑其可能为门静脉血栓发生的危险因素(表 2)。将这六个因素纳入多因素 Logistic 回归分析,结果显示术前脾长径(比值比为 1.021,95%置信区间为 1.003~1.040, $P < 0.05$ 。若以 cm 为单位,术前脾长径的比值为 1.235,95%置信区间为 1.031 ~ 1.479, $P < 0.05$,可理解为脾长径增加 1 cm,发生门静脉血栓的优势平均增加 23.5%)。和术中碘油用量(比值比为 1.739,95%置信区间为 1.066 ~ 2.837, $P < 0.05$)在血栓组和非血栓组之间的差异有统计学意义,说

表 1 两组病例的一般情况比较

Table 1 Comparison of general data about two groups

Variables	PVT group	Control group
Case number	39	118
Gender (male/female)	32/7	99/19
Age/years	47 ± 19	49 ± 12
Etiology of liver cirrhosis (Viral hepatitis/Alcoholic/Others)	28/2/9	91/10/17
Hepatocellular carcinoma (Present/Absent)	4/35	16/102
Size of esophageal varices (Absent/small/medium/large)	1/0/2/36	5/7/4/102
Types of gastric varices (GOV1/OV2/GOV1+GOV2/IGV1)	2/18/17/2	14/61/43/0
EVL (Yes/No)	33/6	91/27
EVS (Yes/No)	6/33	21/97
Propranolol (Yes/No)	15/24	52/66
Diabetes (Yes/No)	5/34	19/99
HBP (Yes/No)	1/38	9/109
HGB/(g/L)	82 ± 21	88 ± 23
PLT/(10 ⁹ /L)	123 ± 104	97 ± 62
ALT/(U/L)	34 ± 18	42 ± 43
AST/(U/L)	43 ± 24	55 ± 51
GGT/(U/L)	53 ± 46	71 ± 83
TBIL/(μmol/L)	22 ± 18	26 ± 26
ALB (g/L)	32.5 ± 4.6	33.2 ± 4.6
CHOL (mmol/L)	3.21 ± 0.95	3.36 ± 1.32
TRIG/(mmol/L)	0.81 ± 0.36	0.86 ± 0.35
LDL-C/(mmol/L)	1.82 ± 0.69	2.01 ± 1.06
PT/s	16.4 ± 2.4	16.5 ± 2.5
INR	1.33 ± 0.27	1.45 ± 1.25
APTT/s	39.4 ± 5.2	40.2 ± 7.2
Cr/(μmol/L)	77 ± 23	74 ± 19
Hepatic encephalopathy (Absent/stage1/stage2/stage3/stage4)	36/0/0/0/1	112/1/1/0/0
Ascites (Absent/small/medium/large)	15/10/4/6	69/22/9/12
Child-Pugh classification (A/B/C)	19/13/2	57/43/12
Length of spleen/mm	178 ± 30	154 ± 31
Diameter of splenic vein/mm	13.2 ± 5.6	10.4 ± 8.4
Diameter of portal vein/mm	12.3 ± 2.9	12.6 ± 1.8
Velocity of portal blood flow/(cm/s)	21.9 ± 5.8	22.9 ± 5.6
Type of cyanoacrylate (Compant/Histoacryl)	21/18	68/50
Volume of cyanoacrylate/mL	2.51 ± 1.19	2.04 ± 0.99
Volume of iodinated oil/mL	1.68 ± 1.46	1.16 ± 0.99
Splenectomy (Yes/No)	19/20	17/101

表 2 可能危险因素的单一因素 Logistic 回归分析
Table 2 The single-factor logistic regression analysis about the possible risk factors

Variables	B	S.E.	Wald	P	OR	95%CI of OR
PLT	0.004	0.002	3.394	0.065	1.004	1.000 ~ 1.009
Ascites	0.299	0.175	2.915	0.088	1.348	0.957 ~ 1.900
Gender	0.131	0.487	0.072	0.788	1.140	0.439 ~ 2.959
Age	-0.013	0.015	0.739	0.390	0.987	0.957 ~ 1.017
HCC	-0.317	0.592	0.286	0.593	0.729	0.228 ~ 2.326
Etiology	-	-	1.831	0.400	-	-
Alcoholic ¹⁾	-0.431	0.804	0.287	0.592	0.650	0.134 ~ 3.144
Others ¹⁾	0.543	0.465	1.359	0.244	1.721	0.691 ~ 4.284
Severity of EV	0.381	0.340	1.259	0.262	1.464	0.752 ~ 2.849
Types of GV	-	-	1.774	0.621	-	-
GOV1 ²⁾	0.725	0.802	0.818	0.366	2.066	0.429 ~ 9.949
GOV2 ²⁾	1.018	0.808	1.586	0.208	2.767	0.568 ~ 13.495
GOV1+GOV2 ²⁾	>1.000	>1.000	<0.001	0.999	>20.000	-
EVL(Yes/No)	0.490	0.495	0.979	0.322	1.632	0.619 ~ 4.305
EVS(Yes/No)	-0.175	0.505	0.120	0.730	0.840	0.312 ~ 2.259
Propranolol(Yes/No)	-0.232	0.378	0.376	0.540	0.793	0.378 ~ 1.663
Diabetes(Yes/No)	-0.266	0.541	0.243	0.622	0.766	0.266 ~ 2.210
HBP(Yes/No)	-1.143	1.071	1.140	0.286	0.319	0.039 ~ 2.599
HGB	-0.013	0.008	2.359	0.125	0.987	0.971 ~ 1.004
CHOL	-0.106	0.165	0.418	0.518	0.899	0.651 ~ 1.241
TRIG	-0.387	0.571	0.459	0.498	0.679	0.222 ~ 2.079
LDL-C	-0.231	0.228	1.020	0.313	0.794	0.507 ~ 1.242
INR	-0.227	0.462	0.240	0.624	0.797	0.322 ~ 1.972
HE	-0.007	0.200	0.001	0.974	0.993	0.671 ~ 1.472
TBIL	-0.008	0.010	0.725	0.394	0.992	0.973 ~ 1.011
ALB	-0.034	0.040	0.729	0.393	0.966	0.893 ~ 1.045
PT	-0.018	0.076	0.053	0.818	0.893	0.847 ~ 1.140
Child-Pugh	-0.233	0.307	0.574	0.449	0.792	0.434 ~ 1.447
Diameter of splenic vein	0.035	0.027	1.665	0.197	1.036	0.982 ~ 1.092
Diameter of portal vein	-0.061	0.089	0.472	0.492	0.941	0.791 ~ 1.120
Velocity of portal vein	-0.032	0.039	0.677	0.411	0.968	0.897 ~ 1.045
Types of cyanoacrylate	0.153	0.371	0.171	0.680	1.166	0.563 ~ 2.414
Length of spleen	0.023	0.007	10.393	0.001	1.023	1.009 ~ 1.037
Volume of cyanoacrylate	0.380	0.168	5.153	0.023	1.463	1.053 ~ 2.032
Volume of iodinated oil	0.382	0.162	5.565	0.018	1.465	1.067 ~ 2.012
Splenectomy	1.731	0.414	17.478	<0.001	5.644	2.507 ~ 12.704

1) Viral hepatitis as reference; 2)IGV1 as reference.

明术前脾脏长径和术中碘油用量是门静脉血栓形成的独立危险因素,而术前血小板值、有无腹水、组织胶用量不是门静脉血栓形成的独立危险因素(表 3)。

3 讨 论

胃底静脉曲张(gastric varices, GV)与食管静

表 3 $P < 0.1$ 的 6 个因素的多因素 Logistic 回归分析Table 3 The multiple-factor logistic regression analysis about the six risk factors of $P < 0.1$

Variables	B	S.E.	Wald	<i>P</i>	OR	95%CI of OR
PLT	0.004	0.004	0.920	0.338	1.004	0.996 ~ 1.012
Ascites	0.119	0.256	0.218	0.640	1.127	0.683 ~ 1.860
Length of spleen(mm)	0.021	0.009	5.252	0.022	1.021	1.003 ~ 1.040
Volume of cyanoacrylate	0.336	0.240	1.964	0.161	1.400	0.875 ~ 2.241
Volume of iodinated oil	0.553	0.250	4.913	0.027	1.739	1.066 ~ 2.837
Splenectomy	1.225	0.711	2.970	0.085	3.403	0.845 ~ 13.700

静脉曲张(esophageal varices, EV)是各种原因导致的门脉高压、血流阻力增加而形成的门体侧枝循环,门脉高压最常见原因即为肝硬化。GV 虽然较 EV 少见,但胃底静脉曲张破裂出血量更大、治疗更为困难,且具有较高的再出血率和死亡率。内镜下对胃底静脉曲张出血注射组织黏合剂氰基丙烯酸酯(GVI)治疗首次在 1986 年被报道,因为其显著的止血效果及安全性,GVI 术已成为公认的首选治疗胃底静脉曲张出血的方法^[4]。组织黏合剂属于一种水样固化物,与血液接触后可在血液及组织液中阴离子作用下迅速从液态转化为固态,进而阻塞静脉腔,阻断血流,发挥止血作用^[5]。常用的组织黏合剂为恩布酯(Histoacryl, 德国)及 α -氰基丙烯酸正丁酯(康派特, 中国),国外大多采用 Histoacryl 治疗, Henry 等^[6]报道 Histoacryl 除能紧急止血外(止血率 95.2% ~ 100.0%),也有较好的消除静脉曲张的疗效,我国生产的人体组织黏合剂 α -氰基丙烯酸正丁酯(商品名:康派特),接触血液 5 ~ 10 min 即形成固体,有报道采用三明治法行静脉栓塞治疗,16 例患者均一次性获得止血成功,在治疗胃底静脉曲张患者中,止血效果显著,且随访发现 70% 曲张静脉程度减轻,30% 静脉曲张消失,本文研究证实,国产组织胶与进口组织胶注射在门脉血栓形成的并发症方面,差异无统计学意义,值得进一步推广应用。

判断一种治疗是否理想,除治疗成功率外,更应该考虑并发症的发生情况,肝硬化后门静脉血栓(portal vein thrombosis, PVT)是发生在门静脉主干(main portal vein, MPV)及分支、肠系膜上静脉、肠系膜下静脉或脾静脉(splenic vein, SPV)的血栓,是一种深部血管阻塞性疾病,是 LC 门脉高压症的并发症之一,它的发生又可导致门静脉压力进一步升高而致肝功能恶化,引起术后上消化道

再出血的概率增加,并导致难治性腹水的发生。PVT 在肝硬化人群中的发病率明显高于自然人群,约为 2.1% ~ 23%,平均约为 10%^[7],GVI 术治疗的早期并发症包括感染和栓塞,这种异位栓塞可能发生在四肢、肠、脾脏、肺、冠状动脉及脑部等多系统,严重并有潜在致命危险的栓塞发生率可达 2%^[8-9],近来,越来越多学者关注组织胶相关性门脉血栓的形成, Belletrutti 等^[1]首次报道 GVI 术后发生 7 例肠系膜上静脉血栓(0.92%, $n = 726$),并通过影像学检查未发现组织胶沉积。GVI 术后门脉系统血栓形成的原因尚不明确,可能与以下因素有关:①血栓可能起源于组织胶栓,通过胃肾分流到达门脉系统或沿外周静脉向门脉延伸;②组织胶注射术引起的静脉炎可能导致血管内皮损伤,胶原纤维暴露,激活凝血系统,促进血栓形成;③因组织胶注射术和胃底静脉血栓形成引起的胃部炎症造成门脉血栓形成。组织黏合剂作为一种异物,可在数周或数月之后排至胃腔,约 86.1% 的患者在 1 个月内开始排胶,半年至一年基本排完,因此本研究在 GVI 术后一年内对门脉血栓发生率进行调查,发现其门脉血栓的发生率为 24.8%,明显高于既往报道的肝硬化 PVT 发生率,说明 GVI 术是引起 PVT 的成因之一,与既往报道相符。但是至今为止,除外小样本量的病例报道外,尚无长期大样本量随访研究报道组织胶注射术后 PVT 的发生率及影响因素,对早期预测其发生并寻找相应的治疗措施带来一定难度。

近年来有研究表明单纯血小板计数对于 PVT 形成无统计学意义,血小板的功能变化可能在 PVT 形成中具有更重要的作用。有报道指出 CD62P 是反映血小板活化程度及功能状态的指标之一,它在肝硬化门脉血栓患者中表达增高,而血小板计数并无统计学差异,这与本研究结果术前

血小板数量在在血栓组和非血栓组差异无统计学意义是一致的,说明术前血小板数量无法预测术后 PVT 的形成。

在门静脉血栓形成的机制研究中,Kawanaka 等^[10]认为术前抗凝血酶Ⅲ及术后延长的凝血酶原时间是肝硬化门脉高压术后患者门静脉血栓发生的重要危险因素,而国际标准化比值、纤维蛋白原并不是其发生的危险因素^[11]。但 Zhang 等^[12]认为门静脉血栓的形成与凝血酶原时间无关;本研究结果显示术前凝血相关指标(凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、凝血酶原标准化比值)在血栓组和非血栓组之间的差异无统计学意义,不能预测术后门静脉血栓的形成。凝血指标与术后门静脉血栓的发生是否相关存在争议,一方面需要对术后的凝血指标进一步完善分析;另一方面可能因传统的凝血功能评价方式并不能反映肝脏疾病患者的真实凝血状况所致。

脾大是门脉高压的重要体征,Min 等^[13]研究发现,脾脏体积是预测胃底静脉曲张最有力的指标;Hayashi 等^[14]研究表明脾脏体积是预测门脉高压存在的敏感指标,在门静脉压力为 250 mmH₂O 时 ROC 的 AUC 为 0.926,具有较可靠的诊断意义。Kinjo 等^[15]研究证实肝硬化门静脉高压患者脾脏体积越大,脾切除术越易发生 PVT,在本研究中,血栓组的脾脏长径大于的非血栓组脾脏长径,多元 Logistic 回归分析表明,术前脾脏长径(mm)是 GVI 术后 PVT 的危险因素,OR 值为 1.021,95%置信区间为 1.003 ~ 1.040。本研究通过单因素回归分析发现,脾切除术可能是 PVT 的危险因素,说明在行 GVI 术的患者中,脾切除术可能导致 PVT 的发生率增加,但我们通过多因素 Logistic 回归分析并使用 enter 法相互控制,统计发现脾切除术并不是引起 PVT 的独立危险因素,究其原因可能由术中碘油量、组织胶量、腹水量等多种因素相互作用,共同导致了 PVT 的发生。在临床上,可通过 B 超、CT 等非侵入性方法测量脾脏长径、厚度等评价脾脏大小,间接反映门脉压力的水平,简单易行,因此,脾脏长径可能成为预测 GVI 术后 PVT 的一项监测指标。如预测门脉压力过大,可以考虑先行经颈静脉肝内门体静脉分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)或脾切断流术干预。

既往研究发现,内镜下 GVI 技术相关因素包

括注射容量、稀释浓度以及注射速度对胃底静脉曲张出血的再出血率有明显影响,但本研究结果提示术中稀释组织黏合剂的碘油注射量为门脉血栓形成的独立危险因素,碘油用量越大,发生 PVT 的风险越高,而术中注射组织胶量并不是术后门脉血栓形成的影响因素。在一项大规模临床研究中,GVI 术后 PVT 并发症绝大多数发生在注射大剂量碘油时,通过体内研究发现以 1:1 加入碘油后的氰基丙烯酸酯在体内聚合时间约为不加碘油者 2 倍,说明碘油会延迟组织黏合剂在血管内的聚合反应,结果提示虽然碘油可以减少粘针的风险,但可能增加血栓的异位栓塞及血栓的发生率,且碘油对氰基丙烯酸酯稀释比例越大,血栓形成风险越高^[6],既往研究报道氰基丙烯酸酯注射治疗后大多数严重不良事件(如远端血栓形成及死亡)均与碘油大比例稀释氰基丙烯酸酯有关。Dhiman 等^[16]报道用未稀释氰基丙烯酸酯替换碘油稀释氰基丙烯酸酯(1:1)注射治疗后,无血栓事件发生。与之类似,Kumar 等^[17]对 87 例 GV 出血患者进行了 261 次未稀释氰基丙烯酸酯注射治疗,结果所有患者均未发现临床显著血栓形成。正因如此,使用 500 g/L 葡萄糖代替碘油以减少异位栓塞发生率已在多篇文章中被报道。但是没有碘油的润滑,组织黏合剂容易凝固、堵塞针头,所以对术者和助手的技术要求较高,且碘油作为一种可在 X 片中显影的示踪剂,可使异位栓塞及部位简单、快速地被发现,何种稀释比例最合理目前仍有争议,进一步的大样本的随机对照临床研究对解决这个问题是必要的和重要的。

综上所述,本研究结果显示术前脾长径、术中碘化油注射剂量可能是胃底组织黏合剂注射术后门脉血栓形成的独立危险因素,肝硬化合并胃底静脉曲张出血的患者行 GVI 前需行必要的术前评估,如采用腹部彩超或 CT 等方法了解脾脏大小等情况,以预估门脉高压的程度,是否首选 GVI 治疗;术中需合理控制碘油注射量,以期达到治疗目的的同时避免门脉血栓形成等并发症的发生。

参考文献:

- [1] Belletrutti PJ, Romagnuolo J, Hilsden RJ, et al. Endoscopic management of gastric varices: Efficacy and outcomes of gluing with N-butyl-2-cyanoacrylate in North American patient population [J]. *Can J Gastroenterol*, 2008, 22(11), 931-936.

- [2] Yoshida M, Watanabe Y, Hofiuehi A, et al. Portal and splenic venous thrombosis after splenectomy in patients with hypersplenism [J]. *Hepatogastroenterology*, 2009, 56(90): 538-541.
- [3] Sarin SK, Lahoti D, Saxena SP, et al. Prevalence, classification and natural history of gastric varices: long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients [J]. *Hepatology*, 1992, 16(6): 1343-1349.
- [4] Seewald S, Ang TL, Imazu H, et al. A standardized injection technique and regimen ensures success and safety of N-butyl-2-cyanoacrylate injection for the treatment of gastric fundal varices (with videos) [J]. *Gastrointest Endosc*, 2008, 68(3): 447-454.
- [5] 缪青, 陈世耀, 罗添成, 等. 内镜下组织黏合剂预防食管胃底静脉曲张出血的影响因素及疗效分析 [J]. *中华消化杂志*, 2012, 32(12): 818-821.
- Miao Q, Chen SY, Luo TC, et al. Influencing factors and efficacy of endoscopic tissue adhesives injection in preventing esophageal gastric varices bleeding [J]. *Chin J Dig*, 2012, 32(12): 818-821.
- [6] Henry Z, Uppal D, Saad W, et al. Gastric and Ectopic Varices [J]. *Clin Liver Dis*, 2014, 18(2): 371-388.
- [7] Kiyosue H, Mori H, Matsumoto S, et al. Transcatheter obliteration of gastric varices. Part 1. Anatomic classification [J]. *Radiographics*, 2003, 23(4): 911-920.
- [8] Kang EJ, Jeong SW, Jang JY, et al. Long-term result of endoscopic Histoacryl (N-butyl-2-cyanoacrylate) injection for treatment of gastric varices [J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(11): 1494-1500.
- [9] Rajoriya N, Forrest EH, Gray J, et al. Long-term follow-up of endoscopic Histoacryl glue injection for the management of gastric variceal bleeding [J]. *QJM*, 2011, 104(1): 41-47.
- [10] Kawanaka H, Akahoshi T, Kinjo N, et al. Impact of antithrombin III concentrates on portal vein thrombosis after splenectomy in patients with liver cirrhosis and hypersplenism [J]. *Ann Surg*, 2010, 251(1): 76-83.
- [11] Li MX, Zhang XF, Liu ZW, et al. Risk factors and clinical characteristics of portal vein thrombosis after splenectomy in patients with liver cirrhosis [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2013, 12(5): 512-519.
- [12] Zhang Y, Wen TF, Yan LN, et al. Preoperative predictors of portal vein thrombosis after splenectomy with periesophagogastric devascularization [J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(15): 1834-1839.
- [13] Min YW, Bae SY, Gwak GY, et al. A clinical predictor of varices and portal hypertensive gastropathy in patients with chronic liver disease [J]. *Clin Mol Hepatol*, 2012, 18(2): 178-184.
- [14] Hayashi H, Beppu T, Okabe H, et al. Combined measurements of serum bile acid level and splenic volume may be useful to noninvasively assess portal venous pressure [J]. *J Gastroenterol*, 2012, 47(12): 1336-1341.
- [15] Kinjo N, Kawanaka H, Akahoshi T, et al. Risk factors for portal venous thrombosis after splenectomy in patients with cirrhosis and portal hypertension [J]. *Br J Surg*, 2010, 97(6): 910-916.
- [16] Dhiman RK, Chawla Y, Taneja S, et al. Endoscopic sclerotherapy of gastric variceal bleeding with N-butyl-2-cyanoacrylate [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2002, 35(3): 222-227.
- [17] Kumar A, Singh S, Madan K, et al. Undiluted N-butylcyanoacrylate is safe and effective for gastric variceal bleeding [J]. *Gastrointest Endosc*, 2010, 72(4): 721-727.

(编辑 徐杰)