

论著·临床研究

TIPS 对肝硬化门静脉高压患者血小板的影响及其预后因素分析*

梁珊珊¹, 刘英¹, 罗开宏¹, 张玫¹, 王辉¹, 罗薛峰², 黄亨建^{1△}
(四川大学华西医院: 1. 实验医学科; 2. 消化内科, 四川成都 610041)

摘要:目的 探讨经颈静脉肝内门体分流术(TIPS)对肝硬化门静脉高压患者血小板的影响及其预后因素的分析。方法 收集 2015 年 12 月至 2018 年 8 月该院进行 TIPS 手术的 297 例肝硬化患者作为研究对象, 并分别检测 TIPS 术前 1 d 和术后第 3 天的血小板计数。按照 TIPS 术前的血小板计数分 3 组, 血小板计数 $\leq 50 \times 10^9/L$ 为 A 组($n=107$), $50 \times 10^9/L < \text{血小板计数} \leq 100 \times 10^9/L$ 为 B 组($n=124$), 所有纳入的人群($n=297$)为全部组。使用配对 t 检验比较 TIPS 手术前后的血小板计数。Logistic 回归分析用于研究年龄、性别、肝病病因及 TIPS 术前血小板计数对于 TIPS 手术前后血小板计数变化的影响。结果 297 例患者(全部组)中有 107 例(36.03%)血小板计数显著增加, 平均增加百分比为 6.23%, 差异有统计学意义($P=0.01$)。A 组患者 TIPS 术前的血小板计数为 $(36.10 \pm 9.15) \times 10^9/L$, 术后血小板计数为 $(47.65 \pm 18.52) \times 10^9/L$, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。B 组 TIPS 手术前后的血小板计数分别为 $(72.09 \pm 13.55) \times 10^9/L$ 和 $(82.10 \pm 38.38) \times 10^9/L$, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。术前血小板计数与 TIPS 手术对血小板计数的影响呈负相关($P < 0.05$)。结论 TIPS 手术可改善与肝硬化相关的血小板减少症, 术前血小板计数越低, 这种改善效果越明显。

关键词: 经颈静脉肝内门体分流术; 血小板计数; 肝硬化

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2019.14.007

中图法分类号: R575.2

文章编号: 1673-4130(2019)14-1691-04

文献标识码: A

Effect of TIPS on platelet count in patients with cirrhotic portal hypertension and prognostic factors*

LIANG Shanshan¹, LIU Ying¹, LUO Kaihong¹, ZHANG Mei¹,
WANG Hui¹, LUO Xuefeng², HUANG Hengjian^{1△}

(1. Department of Laboratory Medicine; 2. Department of Gastroenterology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effect of transjugular intrahepatic portosystemic shunt(TIPS) on platelet count and prognostic factors in patients with cirrhotic portal hypertension. **Methods** 297 patients with liver cirrhosis who underwent TIPS surgery in a hospital from December 2015 to August 2018 were collected as research subjects, and the platelet counts were detected 1 day before TIPS surgery and 3 days after TIPS surgery. According to the platelet count before TIPS, platelet count $\leq 50 \times 10^9/L$ for group A ($n=107$), $50 \times 10^9/L < \text{platelet count} \leq 100 \times 10^9/L$ for group B ($n=124$), and all of the patients ($n=297$) was the overall group. Paired t tests were used to compare the platelet count before and after TIPS surgery. Logistic regression analysis was used to study the relationship between the change of the platelet count and age, gender, etiology of liver disease, and the platelet count before TIPS. **Results** 107 of the 297 patients (the overall group) had a significant increase in platelet count(36.03%), with an average increase of 6.23%, the difference was statistically significant ($P=0.01$). The platelet count before TIPS in group A was $(36.10 \pm 9.15) \times 10^9/L$, and the postoperative platelet count was $(47.65 \pm 18.52) \times 10^9/L$, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). In group B, the platelet counts before and after TIPS were $(72.09 \pm 13.55) \times 10^9/L$ and $(82.10 \pm 38.38) \times 10^9/L$, respectively, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Preoperative platelet count was negatively correlated with the effect of TIPS on platelet count. **Conclusion** TIPS surgery can improve

* 基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(81501800); 四川省科技计划资助项目(2019YFS0320)。

作者简介: 梁珊珊, 女, 医师, 主要从事血小板相关疾病及糖尿病相关的机制研究。△ 通信作者, E-mail: huanghenjian@sina.com。

本文引用格式: 梁珊珊, 刘英, 罗开宏, 等. TIPS 对肝硬化门静脉高压患者血小板的影响及其预后因素分析[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(14): 1691-1693.

thrombocytopenia associated with cirrhosis, and the lower the platelet count before surgery, the more obvious this improvement.

Key words: transjugular intrahepatic portosystemic shunt; platelet count; cirrhosis

肝硬化是常见的慢性弥漫性肝脏疾病,具有起病慢、症状隐匿的临床特点,临床上以肝脏功能损害、门脉压增高及多系统受累为主^[1]。患者发生肝硬化时,体内血小板的生理、结构等会产生相对应的变化,从而使血小板参数出现异常、凝血功能发生障碍^[2]。肝硬化患者血小板减少症的发病机制尚不清楚,目前已经提出了几种机制,包括脾功能亢进、血小板抗体、慢性弥散性血管内凝血病、酒精毒性、叶酸缺乏症等。由于脾脏肿大,血小板破坏增加被认为是肝硬化患者血小板减少的最重要的原因。基于该理论,降低脾静脉压的治疗措施可能会使血小板减少有所改善。然而,手术分流与血小板计数相关性研究结果却不一致。本文探讨颈静脉肝内门体分流术(TIPS)对肝硬化门静脉高压患者血小板的影响,以及这种影响是否与术前血小板减少的严重程度、年龄、性别和肝病的病因等其他因素有关进行分析研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2015 年 12 月至 2018 年 8 月四川大学华西医院进行了 TIPS 手术的肝硬化患者 297 例作为研究对象,其中男 206 例,女 91 例。排除标准包括:(1)TIPS 手术后 3 个月内死亡或原位肝移植;(2)存在 TIPS 狭窄或闭塞的证据,需要在手术后 3 个月内修复或放置新的分流器;(3)TIPS 术后 3 个月内输血;(4)TIPS 术前进行脾切除术;(5)缺乏所需的实验室结果。本研究经四川大学华西医院生物医学伦理委员会审批通过[2015 年审(228 号)]。

1.2 血小板减少症的定义 肝病相关性血小板减少症定义为血小板计数为 $100 \times 10^9/L$ 或更低;中度血小板减少症定义为血小板计数为小于 $100 \times 10^9/L$ 或更低;严重血小板减少症定义为血小板计数为 $50 \times 10^9/L$ 或更低。TIPS 明显改善肝硬化患者的血小板,定义为 TIPS 术后血小板计数与术前相比较,增加至少 20%^[3]。

1.3 方法 经过统一培训的医务人员使用统一方法查询年龄、性别、肝病病因及 TIPS 并发症等。分别记录 TIPS 术前 1 d 和术后第 3 天的血小板计数。将所纳入人群按 TIPS 术前的血小板计数分组,血小板计数 $<100 \times 10^9/L$ 的人群为 231 例,其中血小板计数 $\leq 50 \times 10^9/L$ 为 A 组($n=107$), $50 \times 10^9/L <$ 血小板计数 $\leq 100 \times 10^9/L$ 为 B 组($n=124$);所有纳入人群 297 例视为全部组。

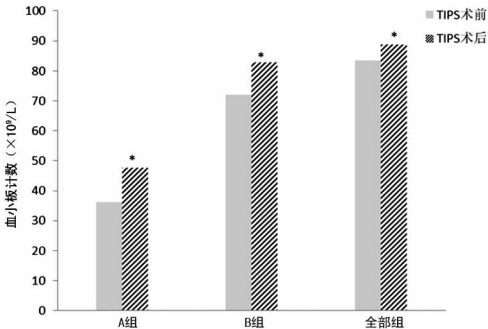
1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计学软件进行

统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,配对 t 检验用于比较 TIPS 手术前后血小板计数的平均值。Logistic 回归分析用于研究 TIPS 术后患者的血小板计数与年龄、性别、肝病病因及 TIPS 术前血小板计数之间的关系, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 人群基本资料 本次研究最终纳入 297 例患者作为研究对象,平均年龄为 (50.72 ± 11.62) 岁。该人群中肝病最常见的两种病因是乙肝和酒精性肝硬化,分别占 61.95%(184/297)和 20.88%(62/297);其次是原发性胆汁性肝硬化占 7.74%(23/297)。此外还有丙型肝炎、自身免疫性肝病、血吸虫引起的肝病、布加综合征等。297 例患者进行 TIPS 手术后出现的并发症中,29 例(9.76%)复发性静脉曲张出血,15 例(5.05%)难治性腹腔积液,3 例(1.01%)肝性胸腔积液,3 例(1.01%)肝肾综合征。

2.2 TIPS 手术前后患者的血小板计数比较 所有纳入的 297 例患者(全部组)TIPS 手术前后的血小板计数分别为 $(83.46 \pm 72.52) \times 10^9/L$ 和 $(88.66 \pm 65.09) \times 10^9/L$,差异有统计学意义($P=0.01$);血小板计数从术前到术后的平均增长百分比为 6.23%,其中有 107 例(36.00%)血小板计数显著增加。A 组患者 TIPS 术前血小板计数为 $(36.10 \pm 9.15) \times 10^9/L$,术后血小板计数为 $(47.65 \pm 18.52) \times 10^9/L$,差异有统计学意义($P < 0.05$);血小板计数从术前到术后的平均增长百分比为 32.00%。B 组 TIPS 手术前后的血小板计数分别为 $(72.09 \pm 13.55) \times 10^9/L$ 和 $(82.10 \pm 38.38) \times 10^9/L$,差异有统计学意义($P < 0.05$);血小板计数的平均增长百分比为 15.00%。见图 1、2。



注: * $P < 0.05$, 与该组 TIPS 术前比较
图 1 各组内 TIPS 手术前后血小板计数比较

2.3 影响 TIPS 手术后患者血小板反应性的因素的 Logistic 回归分析 Logistics 回归分析用于分析血小

板计数和 TIPS 手术之间的关系。纳入了性别、年龄、术前血小板计数、肝硬化的病因(乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、酒精、原发性胆汁性肝硬化、自身免疫性肝炎、血吸虫引起肝病、布加综合征)等因素,发现术前血小板计数与 TIPS 手术对血小板计数的影响呈负相关($P<0.05$)。TIPS 术前血小板计数较低的患者的血小板在 TIPS 术后有明显的增加。使用逐步回归来选择多变量模型的附加变量,没有发现其他变量是 TIPS 手术对血小板计数影响的重要因子。

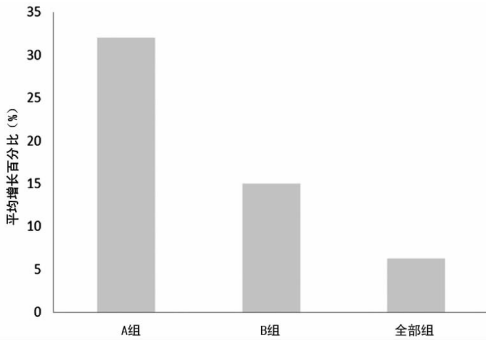


图 2 各组 TIPS 手术前后血小板平均增长百分比

3 讨 论

对于静脉曲张出血和难治性腹腔积液患者,TIPS 是一种相对较好的微创治疗方案。TIPS 对与肝硬化相关的血小板减少症的影响尚未得到充分研究。关于 TIPS 对血小板计数影响的研究结果存在争议。

TIPS 常用于治疗肝硬化患者门静脉高压并发症且不需要全身麻醉^[4-5]。肝硬化患者血小板减少症的发病机制存在争议,可能是多因素作用的结果,包括脾功能亢进等。TIPS 对血小板减少性肝硬化患者血小板计数的影响存在争议,一些研究中患者 TIPS 术后血小板计数增加^[6],MASSOUD 等^[7]研究中,共纳入 74 例患者,其中 34 例患者(46%)血小板计数显著增加,平均增加 22%($P<0.05$)。40 例(62%)中度血小板减少症患者中有 25 例患者血小板计数显著增加,平均增加 36%($P<0.05$)。TIPS 手术对于严重血小板减少症患者的血小板计数影响大,11 例患者中有 8 例(73%)血小板计数显著增加($P<0.05$)。22 例患者血小板计数较低的患者,在 TIPS 术后增加血小板计数最多。

本研究结果与 MASSOUD 等^[7]的研究结果相似。血小板生成素是一种主要在肝脏中产生的蛋白质,在血小板生成的调节中起重要作用^[8],而肝硬化患者血小板生成素产生减少,TIPS 术后血小板生成素水平会升高。然而其他研究中未能证明这种关系^[8-9],表明肝硬化患者血小板减少症的发病机制是多因素的,仅通过门静脉高压症和脾功能亢进无法证实^[6]。也可能是 TIPS 不能释放继发于门静脉高压症

和脾功能亢进的脾脏中的隔离的血小板^[8]。

关于 TIPS 对血小板计数影响的研究表明,至少一些患者将从该手术中受益,即血小板计数显著增加。预测影响 TIPS 手术对于患者血小板计数变化的因素是主要问题,在本研究中,使用回归模型评估变量对 TIPS 术后血小板变化的影响,包括年龄、性别、肝病病因及 TIPS 术前血小板计数。研究者发现只有一个变量能用于预测血小板计数的增加,即 TIPS 术前血小板计数,它与 TIPS 术后血小板计数的平均增长百分比成反比,即术前血小板计数最低的患者在术后血小板计数的平均增长百分比最高。

一些研究表明,门静脉高压症以外的因素与肝硬化所致血小板减少症的发病机制有关。多项研究表明,肝移植后血小板计数显著改善,肝移植的效果是受多因素影响的,移植后血小板生成素的快速增加起主要作用^[10-12]。事实上,由于 TIPS 诱导的肝实质细胞功能丧失,它们可能会进一步减少,这可能解释了一些患者在手术后血小板计数减少。易位毒素或其他肠源性物质、抗血小板抗体、亚临床弥散性血管内凝血病等因素也可能在肝硬化相关的血小板减少症的发病机制中起作用^[9,13-14]。

4 结 论

本研究结果表明,TIPS 可能会改善与肝硬化相关的血小板减少症。患有严重血小板减少症的患者更有可能从中受益,为确定 TIPS 在慢性肝病相关的血小板减少症中的潜在作用,需要开展更多研究。

参考文献

- [1] 葛琴,朱自力,冯晓云,等.血小板参数变化对肝硬化患者的临床意义[J].热带医学杂志,2018,18(1):69-71.
 - [2] 江波.肝硬化患者血小板相关参数与凝血指标变化特点[J].临床合理用药杂志,2019,12(2):143-144.
 - [3] HAYASHI H, BEPPU T, SHIRABE K, et al. Management of thrombocytopenia due to liver cirrhosis: a review [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(10): 2595-2605.
 - [4] BOYER T D. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of complications of portal hypertension[J]. Curr Gastroenterol Rep, 2008, 10(1): 30-35.
 - [5] COLOMBATO L. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in the management of portal hypertension[J]. J Clin Gastroenterol, 2007, 41 (Suppl 3): S344-351.
 - [6] GSCHWANTLER M, VAVRIK J, GEBAUER A, et al. Course of platelet counts in cirrhotic patients after implantation of a transjugular intrahepatic portosystemic shunt-a prospective, controlled study [J]. J Hepatol, 1999, 30(2): 254-259.
- (下转第 1698 页)

参考文献

[1] 李才,崔巍,曹丽君. 综合护理干预在慢性乙型肝炎肝衰竭患者中的应用[J]. 中国医药导报, 2016, 13(23): 165-168.

[2] 殷杰,徐栋花,冯灏. Th17/Treg 细胞在慢性乙型肝炎发病机制及临床转归中的作用[J]. 实用肝脏病杂志, 2011, 14(5): 389-392.

[3] 涂琛,游晶,娄鸣. Th17/Treg 在慢性乙型肝炎抗病毒治疗过程中的变化及作用[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(10): 1719-1721.

[4] 许文进,康海燕,董江龙,等. 慢性乙型肝炎肝组织 TGF- β 1 及 CTGF 与肝纤维化的相关性研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(9): 1044-1045.

[5] 中华医学会肝病学分会. 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19(1): 13-24.

[6] 李晶. α 干扰素联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎早期疗效[J]. 实用肝脏病杂志, 2017, 17(4): 714-716.

[7] 孙强,汤伟,汪晓莺. 慢性乙型肝炎患者外周血 Th17 细胞的表达及临床意义[J]. 重庆医学, 2012, 41(7): 658-660.

[8] STOOPE J N, HARRY R A, VON DELWIG A, et al. Therapeutic effect of tolerogenic dendritic cells in established collagen-induced arthritis is associated with a reduction in Th17 responses[J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(12): 3656-3665.

[9] 胡亚南,单永业,罗亚文. Th17/Treg 比率在慢性乙型肝炎患者外周血的动态变化及意义[J]. 中国免疫学杂志, 2017, 33(7): 1072-1075.

[10] 楚玉兰,顾洪立,兰继,等. 慢性乙型肝炎及后期肝病者外周血 T 淋巴细胞亚群标志的研究[J]. 实用预防医学, 2016, 23(7): 873-876.

[11] 耿霄,张蓓,周文超,等. 慢性乙型肝炎患者外周血 Th17 细胞/调节性 T 细胞比值变化的意义[J]. 细胞与分子免

疫学杂志, 2014, 30(12): 1304-1306.

[12] 耿霄,张蓓,周文超,等. 慢性乙型肝炎患者外周血 Th17 细胞/调节性 T 细胞比值变化的意义[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2014, 30(12): 1304-1306.

[13] 田鹏飞,杨勇卫,陈锡莲,等. 慢性乙型肝炎患者外周血 MIF、IL-17 和 IL-10 水平变化及临床相关性[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(15): 2150-2151.

[14] WANG Y, WANG L, GAO W, et al. Detection of Treg/Th17 cells and related cytokines in peripheral blood of chronic hepatitis B patients combined with thrombocytopenia and the clinical significance[J]. Exper Ther Med, 2018, 16(2): 1328-1332.

[15] LIU B, GAO W, ZHANG L, et al. Th17/Treg imbalance and increased interleukin-21 are associated with liver injury in patients with chronic severe hepatitis B[J]. Int Immunopharmacol, 2017, 46(1): 48-55.

[16] 娄鸣,游晶,刘怀鄂,等. 慢性乙型肝炎病毒感染者外周血辅助性 T 淋巴细胞 17 和调节性 T 淋巴细胞的变化及二者平衡的研究[J]. 中国全科医学, 2016, 19(18): 2115-2120.

[17] 郭玺,农村立. TGF- β 1PDGF-BB 及 CTGF 在慢性乙型肝炎患者肝组织中的表达及意义[J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(13): 59-63.

[18] 穆培栋,李新华,何浩明. 慢性乙型肝炎患者血清 TGF- β 、CTGF、HA 和 PⅢP 检测的临床意义[J]. 放射免疫学杂志, 2012, 25(2): 130-131.

[19] ABOU-SHADY M, FRIESS H, ZIMMERMANN A, et al. Connective tissue growth factor in human liver cirrhosis[J]. Liver, 2000, 20(4): 296-304.

[20] 侯春艳,杨永峰. 慢性乙型肝炎抗病毒治疗新进展[J]. 实用肝脏病杂志, 2017, 20(1): 124-128.

(2019-01-12 修回日期: 2019-03-20)

(上接第 1693 页)

[7] MASSOUD O I, ZEIN N N. The Effect of transjugular intrahepatic portosystemic shunt on platelet counts in patients with liver cirrhosis[J]. Gastroenterol Hepatol, 2017, 13(5): 286-291.

[8] KARASU Z, GURAKAR A, KERWIN B, et al. Effect of transjugular intrahepatic portosystemic shunt on thrombocytopenia associated with cirrhosis[J]. Dig Dis Sci, 2000, 45(10): 1971-1976.

[9] JABBOUR N, ZAJKO A, ORONS P, et al. Does transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) resolve thrombocytopenia associated with cirrhosis[J]. Dig Dis Sci, 1998, 43(11): 2459-2462.

[10] CHATZIPETROU M A, TSAROUCHEA A K, WEPPLER D, et al. Thrombocytopenia after liver transplantation[J]. Transplantation, 1999, 67(5): 702-706.

[11] YANAGA K, TZAKIS A G, SHIMADA M, et al. Rever-

sal of hypersplenism following orthotopic liver transplantation[J]. Ann Surg, 1989, 210(2): 180-183.

[12] PECK-RADOSAVLJEVIC M, WICHLAS M, ZACHERL J, et al. Thrombopoietin induces rapid resolution of thrombocytopenia after orthotopic liver transplantation through increased platelet production[J]. Blood, 2000, 95(3): 795-801.

[13] DE NORONHA R, TAYLOR B A, WILD G, et al. Interrelationships between platelet count, platelet IgG, serum IgG, immune complexes and severity of liver disease[J]. Clin Lab Haematol, 1991, 13(2): 127-135.

[14] PÁRAMO J A, ROCHA E. Hemostasis in advanced liver disease[J]. Semin Thromb Hemost, 1993, 19(3): 184-190.

(收稿日期: 2018-12-26 修回日期: 2019-03-21)