

# 门静脉高压断流术中脾脏保留与否的研究进展

阮麟君<sup>1</sup>, 武步强<sup>2</sup>

<sup>1</sup>长治医学院研究生处, 山西 长治

<sup>2</sup>长治医学院附属和平医院, 山西 长治

收稿日期: 2023年5月9日; 录用日期: 2023年6月2日; 发布日期: 2023年6月12日

## 摘要

门静脉高压症是肝硬化患者最常见的并发症之一, 门静脉高压症患者的主要症状包括了脾大、脾功能亢进、腹水、食管胃底静脉曲张出血, 其治疗包括内科治疗和外科手术治疗。目前欧美国家主要倾向于内科药物治疗、经颈静脉肝内静脉门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemicshunt, TIPS)、内镜治疗, 但在我国临床实际中, 外科手术治疗还是占据了不可或缺的位置, 对于患者的近远期预后影响很大。既往外科治疗门静脉高压症中往往选择切除脾脏来解决脾功能亢进、门静脉高压力的问题, 随着对于脾脏功能的进一步认识, 各种外科手术时保留脾脏来治疗门静脉高压症的观点开始提出, 同时许多全脾切除与部分脾保留对比的相关前瞻性随机对照实验也纷纷开展。目前, 保脾者与切脾者就脾脏保留与否对于门静脉高压患者的肝脏血流和门静脉系统压力、肝功能和外周血三系、门脉系统血栓的发生、机体免疫及对肝硬化的进展等方面意见不一。故笔者结合现有临床与试验研究, 就门静脉高压症患者是否需要保留脾脏这一问题进行综述, 希望能提高临床认识和给予临床医师提供决策。

## 关键词

门静脉高压症, 食管胃底静脉曲张出血, 断流术, 脾脏, 综述

# Research Progress of Spleen Preservation in Portal Hypertension Disconnection

Linjun Ruan<sup>1</sup>, Buqiang Wu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Graduate Office of Changzhi Medical College, Changzhi Shanxi

<sup>2</sup>Heping Hospital Affiliated to Changzhi Medical College, Changzhi Shanxi

Received: May 9<sup>th</sup>, 2023; accepted: Jun. 2<sup>nd</sup>, 2023; published: Jun. 12<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Portal hypertension is one of the most common complications in patients with liver cirrhosis. The

main symptoms of portal hypertension include splenomegaly, hypersplenism, ascites, esophago-gastric venous bleeding, and its treatment includes medical treatment and surgical treatment. At present, European and American countries mainly prefer medical drug treatment, transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) and endoscopic treatment, but in the clinical practice of our country, surgical treatment still occupies an indispensable position. It has a great impact on the short-term and long-term prognosis of patients. In the previous surgical treatment of portal hypertension, splenectomy was often chosen to solve the problems of hypersplenism and high portal vein pressure. With the further understanding of spleen function, the viewpoint of preserving spleen to treat portal hypertension in various surgical operations began to be put forward. At the same time, many prospective and randomized controlled trials were carried out between total splenectomy and partial spleen preservation. At present, spleen conservers and splenectomies have different opinions on liver blood flow and portal system pressure, liver function and peripheral blood pressure, occurrence of portal vein thrombosis, immunity and progression of liver cirrhosis in patients with portal hypertension. Therefore, combined with the existing clinical and experimental studies, the author reviews whether patients with portal hypertension need to preserve the spleen, hoping to improve clinical understanding and provide clinicians with decision-making.

## Keywords

Portal Hypertension, Esophagogastric Venous Hemorrhage, Devascularization, Spleen, Review

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

肝硬化门静脉高压症是我国消化系统疾病患者中危害很大的常见疾病, 门静脉高压症的原因主要是持续升高的门静脉系统压力和血流动力异常。该病发病机制目前主要有: 肝门静脉系统阻力增加、递质代谢障碍和内脏循环高动力[1]。肝硬化是导致门静脉高压症发生的主要机制, 国外门静脉高压患者主要由于酒精性肝硬化导致, 而我国门静脉高压症患者多以病毒性肝炎和血吸虫感染导致, 其中主要是病毒性肝炎导致的肝硬化。门静脉高压症在临床上一一般表现有脾功能亢进和脾肿大、食管胃底静脉曲张出血、腹水[2]。其中食管胃底静脉曲张出血是门静脉高压症中最严重的并发症, 是门静脉高压症最常见的死亡原因。首次出血死亡率高达 30%~50%, 首次出血好转以后的再出血率高达 30%~40%, 而 1~2 年内再次出血发生率为 60%~70%, 死亡率高达 33% [3] [4]。门静脉高压症的治疗主要目的是对于食管胃底静脉曲张出血的治疗、预防再次出血、改善由于脾功能亢进导致的免疫功能以及改善肝功能。现在随着内镜技术、药物、介入技术的发展, 门静脉高压症的治疗呈现多学科、多元化的发展, 国际学者及指南对于门静脉高压症的治疗主要以药物、内镜治疗为主, 外科治疗主要是肝移植, 断流手术及分流术逐渐被边缘化。但是我国门静脉高压的主要病因是病毒性肝硬化, 药物及内镜治疗对于失代偿期肝硬化门静脉高压症患者来说效果不是很好, 肝移植是目前治愈肝硬化门静脉高压的唯一方式, 但是手术费用昂贵、肝源匮乏、肝移植手术大等因素也使得肝移植手术难以在我国普及开来。外科手术的开展现在还是我国挽救门静脉高压症患者的主要治疗方式[5]。随着断流术的发展, 目前杨镇教授提出的“选择性贲门周围血管离断术联合脾切除术” [6]是我国门静脉高压症的主要治疗方式之一, 它既能降压也能止血和降低门静脉高压性胃病及肝性脑病发生率, 同时兼具了断流术和分流术的优点[7]。近年来, 随着对脾脏功能的进一

步研究和脾脏外科技术的飞速发展, 各种科学性保留脾脏术式不断完善和成熟, 开始有许多学者尝试对门静脉高压症患者施行保脾术, 并取得了一定的效果。对于门静脉高压症患者来说脾脏是否保留一直存在争议, 现在结合国内外相关文献, 对门静脉高压患者的断流术治疗中脾脏保留与否的研究进展进行如下综述。

## 2. 脾脏功能的认知发展

各路学者从数百年前就已经开始对脾脏的功能进行研究, 从 1954 年 Zaccali 行首例脾切除术以来, 人们长期认为脾脏是一种“留之不用, 去之有益”的器官。但是, 直到 1952 年, King 和 Schumacker 报道了 5 例新生儿全脾切除后的危险感染(OPSI), 特别是 20 年后成年人中报告的 OPSI, 使人们认识到脾具有抗感染和免疫的作用。随后通过对脾脏的深入研究, 人们发现, 脾具有造血、储血、内分泌以及过滤血和毁血功能[8]。人们对于外伤性脾脏的保留开始兴起, 我国的脾脏外科也经历了从随意切脾、盲目保脾到现在选择性安全保脾阶段。随着脾脏外科技术的发展, 各种脾脏外科手术兴起, 针对门静脉高压症患者的保脾手术也逐步开展, 在 1985 年全国第一次脾外科会议上, 有 9 个单位报道了不同的巨脾保留术式。多数主张最好保留小部分脾脏以避免 OPSI 的发生。到了 1998 年 4 月全国第二次脾外科会议中, 肯定了巨脾保留的临床价值的单位明显增多。并且对于门静脉高压巨脾患者, 提出了多种保留脾脏的术式[9]。既往学者们认为门静脉高压症患者的脾脏已经是病理状态下的脾脏, 其免疫功能已经由正性转为负性, 应该予以切除, 但 Orozco 等提出不是所有的患者行断流术时都必须行脾切除, 并通过前瞻性随机对照研究证实断流术(改良 Sugiura 手术)保脾者在保证肝脏门静脉血流供应的基础上, 术中输血量及术后门静脉血栓发生率低于切脾者[10]。而后关于门静脉高压症外科手术中脾脏保留与否的各种前瞻性和随机对照性实验纷纷开展。

## 3. 门静脉高压症患者断流术中保留脾脏的影响

### 3.1. PHT 患者脾脏的变化

肝硬化患者脾脏增大的原因有二: ① 脾脏扩张性肿大。主要表现为脾脏淤血性肿大和充血性肿大。首先, 脾静脉的阻力增加为初始原因, 脾脏发生淤血性肿大, 随后动脉血流量升高, 脾出现充血性肿胀, 并持续发展。② 脾脏增生性肿大。由于脾肿大, 血细胞因滞留时间延长, 导致破坏增多, 从而形成了脾亢[1]。进行脾大部切除后, 一方面结扎了脾动脉后减少了残留脾的充血量, 使增生受到抑制, 另一方面, 门静脉压力降低后, 残留脾的淤血也得以缓解, 此外, 由于残留脾的血流量降低, 对血细胞的破坏也减少了, 也使得脾脏增生受到抑制[11]。有研究表明, 行脾次全切除术后, 残留脾既能发挥正常功能, 又能消除脾功能亢进[12]。

### 3.2. 病理脾的免疫功能

1) 目前, 随着人们对脾脏免疫功能的进一步了解, 发现了噬细胞增强肽(tuftsins), 增强肽是一种能够反映脾脏免疫功能的特异因子, 研究发现增强肽不但具有抗感染、抗肿瘤作用, 同时具有组织样因子、组胺调节、抗受到伤害、镇痛作用[13]。国内外有研究表明, 行脾切除术的患者术后 Tuftsins 水平相比术前明显降低[14] [15], 而保脾组术后 Tuftsins 水平与术前无明显差异。这说明残余脾脏有助于维持正常免疫功能。2) T 淋巴细胞分类及其转化率的变化: 淋巴器官和外周淋巴系统中 T 淋巴细胞的数目及在亚群的占比是比较稳定的, 脾脏是免疫器官, 它直接参与细胞免疫的调控, 而全身循环 T 细胞的 25%来自脾脏, 在行脾切除后, 外周 T 细胞中的 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>也会发生变化, CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞是机体免疫功能的重要组成部分, CD4<sup>+</sup> T 细胞具有辅助细胞免疫、发挥体液免疫反应的作用, CD8<sup>+</sup> T 细胞则是重要

的效应细胞,  $CD4^+/CD8^+$  比值升高表明正相免疫占优势, 降低则表明负向免疫占优[16]。有研究发现, 肝硬化门脉高压大鼠模型中  $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ T 淋巴细胞比值下降, 尤其在脾切后更为明显。还有研究[17]发现, 门静脉高压症行脾-肺固定组患者术后的  $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$  比值较术前升高, 而李小珍等[18]研究表明, 保脾术后  $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$  变化不大, 但高于切脾组。3) 巨噬细胞(MØ)是脾内重要免疫功能的主要细胞成分, 当门静脉高压时, 脾脏 MØ 吞噬功能增强, 因脾体积较正常增大, 虽然此时脾内 MØ 密度有所减低, 但其巨噬细胞数量并未降低, 并且巨噬细胞胞内溶酶体数量增多, 表面伪足明显增多、增长[19]。因此, 门静脉高压症时脾脏免疫功能并未减少或消失, 反而有所增强[20]。4) 汪谦[8]曾对 150 例巨脾手术标本行石蜡切片分析, 结果显示了有 31% 的巨脾具有良好的免疫功能。陈积圣[21]等也认为门静脉高压症中肿大的脾脏的免疫功能并未完全丧失, 经脾切除后, 降低了人体对血液中颗粒性物质的清除能力, 并因 T 细胞数目减少及功能失调, 脾切除后亦降低了特异性体液免疫功能。5) 从机体的肿瘤免疫研究来看, 有实验发现, 脾切除能促进肝硬化大鼠肝恶性肿瘤的形成与发展[22], 并认为脾脏在肝硬化期仍然有一定的抗肿瘤免疫作用。这些都表明了门静脉高压症患者行脾切除可以使人体的抗肿瘤免疫能力下降, 而保留脾脏则可以保持机体的免疫机能。

### 3.3. 病理脾对肝纤维化的影响

曾仲等[23]以 60% CCL4、5% 酒精为基础, 采用全脾、脾次全切法, 构建大鼠肝脏纤维化模型。通过对不同手术方式大鼠肝纤维化指标的研究, 探讨肝纤维化与保脾的相关性, 结果显示脾次全切除后不会使肝脏的纤维化进一步发展。

### 3.4. 保脾对门静脉压力的影响

门静脉压力的变化主要取决于经脾回流与经门静脉路径分流血流量的差值, 目前大多数主张切脾的学者认为, 脾切除后有利于门静脉压力的降低, 但是当门静脉高压症脾脏周围形成丰富的侧支循环时, 这些侧支循环能够有效的对门静脉系统起到分流降压作用, 这时切除脾脏可能会破坏这些侧支循环, 反而导致经门静脉路径分流减少, 加剧门静脉血流瘀滞, 使得门静脉压力甚至增高, 并且增加了术后再出血及门静脉系统血栓风险。国内冷希圣[24]提出对于周围有大量曲张血管的脾脏, 不应该被切除, 以避免破坏侧支循环通路, 造成术后门静脉压力再次升高。同时也有实验表明, 保脾断流术的出血量更少, 术后 1 周外周血 PLT 计数和门静脉血栓发生率更低[25], 术后并发症的发生率相比切脾断流术更低, 而且该实验与其他研究也提示保脾与切脾的术后再出血率无差异[25] [26] [27]。

## 4. 门静脉高压症患者断流术中切除脾脏的影响

### 4.1. 切除脾脏对肝硬化进展的影响

从一些基础研究中探讨切除脾脏对肝硬化的影响, 1) 转化生长因子(TGF- $\beta$ ): TGF- $\beta$  是肝脏在纤维化过程于细胞外基质产生的重要刺激因子, 能明显的抑制肝细胞的再生。Akahoshi 等[28]用肝硬化大鼠进行实验, 结果表明切脾相对保脾的术后 TGF- $\beta$  浓度低, 肝细胞增生较强, 说明脾脏在肝硬化过程中通过产生 TGF- $\beta$  来促进肝硬化进一步发展。2) 肿瘤坏死因子(TGF-a): 肝硬化患者的肝功能降低, 导致血液中内毒素灭活减少, 刺激巨噬细胞大量分泌 TGF-a, 而同时肝细胞又摄取 TGF-a 致使肝组织受损、纤维化形成, 形成恶性循环。有研究[29]证实, 脾脏可能通过其免疫功能促进肝脏炎性浸润作用于库弗细胞(Kupffer)细胞, 使它产生 TGF-a、IL-1、IL-6 来加速激活贮脂细胞, 促进肝硬化的形成。汪谦等[30]研究证实脾脏通过参与多种基因的转录过程来促进肝纤维化。切脾有助于延缓肝硬化的发展; 3) 肝细胞生长因子(HGF): 肝细胞生长因子(HGF)是肝细胞分裂增殖再生时最重要的细胞因子, 通过抑制细胞外基质的



合成和细胞的凋亡,从而达到保护和修复肝脏组织的目的,抑制肝纤维化发展[31]。同时有研究[32]表明,HGF能够抗肝纤维化及促肝细胞增殖,HGF水平与肝组织修复能力呈正相关,杨栋[33]的研究表明,脾切除可显著提高肝硬化门静脉高压患者血清HGF水平,同时降低血清TGF- $\beta$ 水平,改善患者肝功能。

4) 武汉同济医院曾用肝硬化大鼠动物进行细胞免疫试验。结果显示,脾脏通过干预多种细胞因子的产生,在基因、局部和全身各个层面上都起着调节机体免疫调控作用,从而引起肝硬化。同时国内陆新良等[34]的研究表明脾切除通过调节体内氧化和抗氧化作用,减少病理性自由基反应,降低抗氧化维生素及抗氧化酶的消耗量,从而可以起到保护肝脏的作用,并延缓肝脏纤维化的过程。此外国内有人用CCL4诱导大鼠肝硬化模型,来比较肝硬化形成过程中切脾与保脾组之间不同时间在组织形态以及脾功能方面的差异。结果发现在诱发前切除脾脏可明显抑制肝硬化发展,此外,对于肝硬化发展机制和病因的研究中认识到,通过门静脉向肝脏输送过多的促炎介质及免疫细胞是肝硬化发生、发展的重要机制之一[35],肠道微生物菌群的变化和肠黏膜屏障的损伤,炎症介质、微生物毒素等通过门静脉入肝,形成了肠-肝脏循环,可以促进肝硬化进程的发生发展[36]。脾脏作为免疫器官富含了各种免疫细胞,当其处于增殖状态时,产生了过量的炎症介质和炎症细胞通过脾静脉输入门静脉进入肝脏,从而影响肝脏的免疫微环境,也促进了肝硬化的发展,因此,肿大的脾脏是肝硬化的危险因素[37],从脾-肝轴的角度出发,切除脾脏能够减少经门静脉对肝脏免疫微环境的干扰,可能有助于延缓肝硬化的进展。然而,脾-肝轴也不完全是肝硬化的危险因素,它也有保护因素,有研究发现[38],脾脏通过门静脉向肝脏输送一些细胞因子,如人脂质运载蛋白2(lipocalin 2)可能调节Kupffer细胞功能,有利于缓解肝硬化,脾切除会减少这些有益因子入肝,可能会加重肝硬化。

#### 4.2. 切除脾脏对免疫功能的影响

支持切脾者[39]认为,门静脉高压患者脾功能亢进时,脾脏纤维化严重,大部分已经失去了功能,脾脏免疫功能由正向向负向转变,并制造一些毒素和因子来抑制人体的免疫功能,而这种转变表现为外周血CD4<sup>+</sup>T细胞亚群比例和CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比例下降,脾脏生成吞噬肽(tuftsins)能力明显降低。在PHT患者脾切除的相关研究[40]发现,PHT患者脾切除术后外周CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比例有所上升,提示改善了患者的免疫抑制,另一个研究[41]表明脾切除有利于患者术后早期免疫功能的恢复。吴厚慧等[42]通过对肝硬化脾亢病人行脾切除前后多项免疫学指标的研究得出,脾切除很少影响免疫应答,而且推测门静脉高压症时脾脏免疫功能已逐步下降,并被体内的淋巴组织代偿,保脾意义不大。张怡杰等[43]发现PTH患者NK细胞活性相比正常人降低明显,切脾组患者术后NK细胞相对保脾组升高明显。说明脾切除后不会减弱反而会改善患者的免疫功能。同时有研究表明肝癌伴门静脉高压症患者在切除病理性脾后能在一定程度上纠正Th1/Th2比例失衡,有利于改善机体术后的抗肿瘤免疫功能,对于术后防止肿瘤复发有着重要意义[39],所以切除脾脏后能改善机体的免疫功能,可能延缓或者抑制肿瘤的发生。

#### 4.3. 切除脾脏对门静脉压力及肝功能的影响

临床上一般常用肝静脉压力梯度(hepatic venous pressure gradient, HVPG)反映门静脉压力。正常HVPG < 5 mmHg,  $\geq 5$  mmHg常提示存在门静脉高压[44],当HVPG超过10 mmHg,其并发症风险就会显著增加。HVPG高于12 mmHg时,则静脉曲张破裂出血的风险明显增加,如果将门静脉压力维持在12 mmHg以下,则出血的风险会降低很多[45]。吴志勇[46]及花荣等[45]提出脾切除术其实是一种减流手术,在行脾切除术后,可减少25%~40%的门静脉血流,门静脉压力亦可减低28%。在行脾切除后能有效缓解门静脉高压状态,从而降低了患者出血的风险,再出血的风险也能显著降低。此外,根据脾动脉盗血综合征(splenic artery steal syndrome, SASS)学说[47],在肝硬化的病人中,来自腹腔干的血流被肿大的脾

脏通过脾动脉与肝总动脉争夺, 使流入肝总动脉的血流减少, 导致肝脏低灌注和缺血缺氧, 肝功能进一步受损。同时, 在肝硬化中, 流向脾脏的血流分布异常增加, 脾静脉血液流量则占据门脉血流系统主要支配地位, 静脉回流增加导致动脉血流相应增加, 这种恶性循环导致供给脾脏的血液持续增多, 而供给肝脏动脉血液不断减少[48], 随着时间的推移, 导致肝功能逐渐恶化。此外, 从脾静脉流回门静脉的血流增加也进一步减少对肝动脉的血液供应[49], 影响肝脏供血, 导致肝脏细胞缺血缺氧。行脾切除后, 能改善脾脏的窃血效应, 同时流向肝脏的营养物质增多, 能够有效改善肝功能。而且, 由于淤血和肿大的脾脏过滤红细胞导致的高胆红素血症对肝脏代谢有不利影响, 并会进一步加重原有肝硬化的负担, 这可以通过脾脏切除术来减轻[50]。国内一些学者通过进行随机对照实验[51][52], 结果表明脾切除后, 患者术后的肝功能、营养状态及生存质量较术前有明显好转, 而且相比于保留脾脏的患者也要好。

## 5. 结语

目前, 对于门静脉高压症断流术治疗中脾脏保留与否, 国内外还存在较大的分歧, 缺少有力的循证医学证据来对这个问题进行肯定性的回答。国内也有不少研究者提出进行部分脾切除或脾大部切除加断流术来缓解门静脉压力及脾亢同时又不增加术后门静脉血栓的形成。对于切脾和保脾孰优孰劣, 笔者认为, 需要遵守个体化原则这一基石, 结合患者的整体病情, 通过综合评估来制定最佳方案, 避免盲目的切除脾脏或者保留脾脏对患者和后续的治疗造成不利的影 响, 同时还需要大量、长期的随机对照试验, 为临床医师提供更好的诊疗决策。

## 参考文献

- [1] 姜洪池, 代文杰, 胡震. 门静脉高压症外科治疗的保脾问题[J]. 外科理论与实践, 2006, 11(3): 193-195.
- [2] 祁小龙. 肝硬化门静脉高压症前期: 一个肝硬化病程进展的特定阶段[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(8): 535-537.
- [3] 朱继业, 王刚. 门静脉高压症外科治疗现状与展望[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2015, 22(11): 1289-1292.
- [4] 中华外科学分会门静脉高压症学组. 肝硬化门静脉高压症食管胃底静脉曲张破裂出血的诊治共识(2015 版) [J]. 中华普通外科杂志, 2016, 31(2): 167-170.
- [5] 盛基尧, 刘水, 杨永生, 等. 肝硬化门静脉高压症食管胃静脉曲张出血诊疗进展[J]. 中华外科杂志, 2020, 58(10): 808-812.
- [6] 杨镇. 选择性贲门周围血管离断术的解剖学命名和操作步骤[J]. 外科理论与实践, 2009, 14(1): 82-84.
- [7] Zhao, Y. and Wang, C. (2018) The Therapeutic Effect of Splenectomy Plus Elective Pericardial Devascularization Versus Conventional Pericardial Devascularization on Portal Hypertension in China: A Meta Analysis. *Oncotarget*, **9**, 15398-15408. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23857>
- [8] 曾珂芮. 肝硬化门静脉高压症外科治疗中脾保留术研究进展[J]. 现代医药卫生, 2019, 35(14): 2169-2172.
- [9] 汪谦. 门静脉高压症脾脏保留与切除之争[J]. 外科理论与实践, 2007, 12(2): 114-115.
- [10] Orozco, H., Mercado, M.A., Marlinez, R., et al. (1998) Is Splenectomy Necessary in Devascularization Procedures for Treatment of Bleeding Portal Hypertension? *The Archives of Surgery*, **133**, 36-38. <https://doi.org/10.1001/archsurg.133.1.36>
- [11] 霍景山, 陈积圣. 肝硬化门静脉高压症脾保留术的研究进展[J]. 中华肝胆外科杂志, 2006, 12(6): 428-429.
- [12] 李恩山, 赵连德, 朱立东, 等. 脾次全切除腹膜后移位加断流术对门静脉高压性胃病的影响[J]. 中国普通外科杂志, 2004, 13(8): 564-567.
- [13] 夏穗生, 曹秀峰, 姜洪池. 现代脾脏外科学[M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 2000.
- [14] Spiner, Z., Zakuth, V., Diamant, S., et al. (1977) Decreased Tuftsin Concentrations in Patients Who Have Undergone Splenectomy. *British Medical Journal*, **2**, 1574-1576. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.6102.1574>
- [15] 黄凤瑞, 褚海波, 李银良, 等. 门静脉高压症巨脾大部切除后残脾及其免疫功能研究(附 30 例报告) [J]. 中国实用外科杂志, 1997(3): 36-37.
- [16] 谢鹏举. 保留脾脏的选择性断流联合脾肾静脉桥式分流术对门静脉高压症患者免疫功能的影响[J]. 湖北民族学

- 院学报(医学版), 2013, 30(1): 39-41.
- [17] Sutton, J.M., Nussbaum, M.S., Vu, D., *et al.* (2015) Splenopneumopexy: Decompression of Portal Hypertension in the Setting of Portal Venous Occlusive Disease. *Digestive Diseases & Sciences*, **60**, 1101-1105. <https://doi.org/10.1007/s10620-014-3405-y>
- [18] 李小珍, 罗地来, 朱程, 等. 保留脾脏的选择性断流联合脾肾静脉桥式分流术对肝硬化合并门静脉高压患者免疫功能的影响[J]. 重庆医学, 2013, 42(1): 24-26.
- [19] 陶崇林, 张启瑜. 门静脉高压症时脾脏免疫功能[J]. 肝胆胰外科杂志, 2007, 19(1): 55-56, 59.
- [20] 王永向, 高亮一, 李国威, 李宗芳. 脾脏巨噬细胞对门脉高压症脾亢及脾脏免疫功能的影响[J]. 西安医科大学学报, 2000, 21(6): 557-559.
- [21] 陈积圣, 耿海涛. 门脉高压脾亢的保脾手术[J]. 肝胆外科杂志, 1996(4): 196-197.
- [22] Yao, Y.-M., Liu, Q.-G., Wei, Y., *et al.* (2003) Effect of Spleen on Immune Function of Rats with Liver Cancer Complicated by Liver Cirrhosis. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, **2**, 242-246.
- [23] 曾仲, 马宏敏. 脾脏全切除术对肝纤维化影响的实验研究[J]. 中华肝胆外科杂志, 2001, 7(6): 359-362.
- [24] 冷希圣. 肝移植时代门静脉高压症治疗策略[J]. 中国实用外科杂志, 2009, 29(5): 373-376.
- [25] 朱卫华, 刘以俊, 张哲栋, 等. 保脾断流术与切脾断流术治疗胃底食管曲张静脉破裂出血的疗效及安全性分析[J]. 中华普通外科杂志, 2018, 33(7): 540-543.
- [26] Orozco, H., *et al.* (1960) Is Splenectomy Necessary in Devascularization Procedures for Treatment of Bleeding Portal Hypertension? *Archives of Surgery*, **133**, 36-38. <https://doi.org/10.1001/archsurg.133.1.36>
- [27] Ni, Y.-B., Gao, P.-J., Wang, D., Li, Z. and Zhu, J.-Y. (2015) Esophagogastric Devascularization without Splenectomy in Portal Hypertension: Safe and Effective? *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, **14**, 276-280. [https://doi.org/10.1016/S1499-3872\(15\)60328-9](https://doi.org/10.1016/S1499-3872(15)60328-9)
- [28] Akahoshi, T., Hashizume, M., Tanoue, K., *et al.* (2002) Role of the Spleen in Liver Fibrosis in Rats May Be Mediated by Transforming Growth Factor  $\beta$ -1. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **17**, 59-65. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1746.2002.02667.x>
- [29] Murata, K., Shiraki, K., Sugimoto, K., *et al.* (2001) Splenectomy Enhances Liver Regeneration through Tumor Necrosis Factor (TNF)-Alpha Following Dimethylnitrosamine-Induced Cirrhotic Rat Model. *Hepato-Gastroenterology*, **48**, 1022-1027.
- [30] 汪谦, 夏穗生, 崔怀波, 等. 脾脏及促吞噬肽对肝硬化过程不同细胞因子基因表达的调控作用[J]. 1996, 13(3): 147-148.
- [31] 张晓剑. 脾切断流术对肝硬化门静脉高压患者血清 HGF、TGF- $\beta$ 1 及肝功能的影响[J]. 河南医学研究, 2015, 24(12): 72-73.
- [32] 吴晓峰, 伏志, 刘召波, 等. 肝硬化门静脉高压患者行脾切断流术后早期门静脉血栓形成的原因分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(3): 400-403.
- [33] 杨栋. 脾切断流术对肝硬化门静脉高压患者肝功能及血清 HGF、TGF- $\beta$  的影响[J]. 中外医疗, 2017, 36(10): 49-51, 55.
- [34] 陆新良, 朱志鑫, 蔡建庭, 等. 脾切除有助于纠正肝硬化患者氧化和抗氧化的失衡[J]. 临床肝胆病杂志, 2002, 18(5): 313-315.
- [35] Trautwein, C., Friedman, S.L., Schuppan, D. and Pinzani, M. (2015) Hepatic Fibrosis: Concept to Treatment. *Journal of Hepatology*, **62**, S15-S24. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.02.039>
- [36] 齐硕. 肠道菌群与肝纤维化的相关性[J]. 济宁医学院学报, 2021, 44(1): 5-9.
- [37] Asanoma, M., Ikemoto, T., Mori, H., *et al.* (2014) Cytokine Expression in Spleen Affects Progression of Liver Cirrhosis through Liver-Spleen Cross-Talk. *Hepatology Research*, **44**, 1217-1223. <https://doi.org/10.1111/hepr.12267>
- [38] Aoyama, T., Kuwahara-Arai, K., Uchiyama, A., *et al.* (2017) Spleen-Derived Lipocalin-2 in the Portal Vein Regulates Kupffer Cells Activation and Attenuates the Development of Liver Fibrosis in Mice. *Laboratory Investigation*, **97**, 890-902. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2017.44>
- [39] 曹志新, 陈孝平, 吴在德. 肝细胞癌合并肝硬化患者肝脾联合切除术后免疫功能变化的研究[J]. 中华外科杂志, 2002, 40(2): 97-99.
- [40] 杨宏志, 张涌泉, 许景洪, 等. 脾切除对乙型肝炎肝硬化性门静脉高压合并脾功能亢进患者免疫功能、肝功能以及血常规的影响[J]. 广西医学, 2015, 37(11): 1591-1594.
- [41] 邓骏. 全腹腔镜脾切除术联合贲门周围血管离断对脾功能亢进患者免疫功能的影响研究[J]. 中华普外科手术学

- 杂志: 电子版, 2019, 13(4): 362-365.
- [42] 吴厚慧, 徐鹿平, 刘凤强, 等. 肝硬化巨脾切除对免疫功能的影响[J]. 肝胆胰外科杂志, 2000, 12(2): 80-82.
- [43] 张怡杰. 脾脏切除对门脉高压症病人NK细胞活性的影响[J]. 外科, 1996(4): 136-138.
- [44] Tsochatzis, E.A., Bosch, J. and Burroughs, A.K. (2014) Liver Cirrhosis. *Lancet*, **383**, 1749-1761. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60121-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60121-5)
- [45] 黄智铭. 门静脉高压症的内科治疗[J]. 肝胆胰外科杂志, 2019, 31(8): 467-472.
- [46] 吴志勇. 门静脉高压症血流动力学研究现况[J]. 肝胆外科杂志, 2004, 12(5): 321-323.
- [47] 花荣, 吴志勇, 孙勇伟, 邱江锋, 罗蒙, 徐庆, 徐琳. 断流术中门静脉压力变化及术后再出血的临床研究[J]. 中华普通外科杂志, 2007, 22(3): 194-196.
- [48] 陈韵壕, 马靖, 刘清波, 王卫东. 腹腔镜脾切除联合选择性贲门周围血管断流术对门静脉高压症患者肝脏体积及肝储备功能的影响[J]. 中国微创外科杂志, 2021, 21(11): 982-986.
- [49] Quintini, C., Hirose, K., Hashimoto, K., *et al.* (2008) "Splenic Artery Steal Syndrome" Is a Misnomer: The Cause Is Portal Hyperperfusion, Not Arterial Siphon. *Liver Transplantation*, **14**, 374-379. <https://doi.org/10.1002/lt.21386>
- [50] Oh, J.W., Ahn, S.M., Kim, K.S., *et al.* (2003) The Role of Splenectomy in Patients with Hepatocellular Carcinoma and Secondary Hypersplenism. *Yonsei Medical Journal*, **44**, 1053-1058. <https://doi.org/10.3349/ymj.2003.44.6.1053>
- [51] 张磊, 温新元, 杨东昌, 等. 脾切除断流术治疗肝硬化门静脉高压的效果以及对患者生存质量和肝功能指标的影响[J]. 肝脏, 2018, 23(8): 711-714.
- [52] 李广俊, 蔡日. 脾切除联合门奇静脉断流术治疗肝硬化门静脉高压合并脾亢对患者营养状态的影响[J]. 罕见疾病杂志, 2021, 28(4): 49-50.