本文引用格式:蒋雨晨,赵静,刘力生,等.脾切除术治疗Wilson病合并脾亢患者的血液学改变及临床疗效[J].安徽医学,2023,44(6):641-645.**DOI:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.06.004**

脾切除术治疗Wilson病合并脾亢患者的血液学改变及临床疗效

蒋雨晨 赵 静 刘力生 胡文彬 汪世靖 韩永升 吴君霞 张 琦 李 波 张 兵

［**摘 要**］ 目的探索Wilson病(WD)合并脾功能亢进患者血液肝功能等指标与其脾脏大小相关性,及脾脏切除的临床疗效。方法回顾性分析2018年1月至2021年12月在安徽中医药大学神经病学研究所附属医院住院的63例行脾切除术的WD患者的临床资料,并收集行脾切除术前、后的病例资料,采用Spearman相关性分析脾切除前后血液肝功能等指标与脾脏大小相关性。结果采用Spearman相关性分析法得出脾脏厚度与PLT(r=−0.54,P<0.001)呈负相关,与PT(r=0.28,P=0.026)、SOD(r=0.28,P=0.028)、TBA(r=0.30, P=0.017)、TBIL(r=0.36, P=0.004)呈正相关。脾脏长度与PLT(r=−0.37,P=0.003)呈负相关、与TBA(r=0.28,P=0.025)呈正相关。WD患者脾切除后SOD、ALB、PLT水平较术前升高,PT以及TBIL水平较术前下降,差异有统计学意义(P<0.05)。结论脾切除术对WD合并脾亢患者的PLT下降具有改善作用,可部分改善肝脏的解毒、代谢、合成等功能指标,并对改善凝血功能具有积极影响。

［**关键词**］WD;脾功能亢进;脾切除术;血液学指标
doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.06.004

Hematological changes and clinical efficacy of splenectomy in treatment of Wilson´s disease with hypersplenism

JIANG Yucheng[1], ZHAO Jing[1], LIU Lisheng[2], HU Wenbin[2], WANG Shijing[2], HAN Yongsheng[2], WU Junxia[3], ZHANG Qi[3], LI Bo[4], ZHANG Bin[5]

1. Special Examination Department of Affiliated Hospital of neurology Research Institute of Anhui Hefei University of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230061, China

2. Department of Neurology, Affiliated Hospital of neurology Research Institute, Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230061, China

3. Laboratory Department of neurology Research Institute of Anhui University of Traditional Chinese Medicine , Hefei 230061, China

4. Department of Traditional Chinese Medicine Encephalopathy, Affiliated Hospital of neurology Research Institute, Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230061, China

5. Graduate School of Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230061, China

Funding Project: General Project of the National Natural Science Foundation of China (No. 81473535), Anhui University of Traditional Chinese Medicine Natural Science Research Major Project (No. 2021sfylc01), 2021 Anhui University Natural Science Research Key Project (No. KJ2021A0564)

［**Abstract**］ **Objective** To explore the correlation between blood liver function and spleen size in patients with Wilson′s disease (WD) and hypersplenism, and to analyze the changes before and after splenectomy. **Methods** A retrospective analysis was performed in 63 WD patients who underwent splenectomy in the Affiliated Hospital of the Institute of Neurology, Anhui University of Traditional Chinese Medicine from January 2018 to December 2021, and case data before and after splenectomy were collected to observe and compare the correlation between blood liver function and spleen size before and after splenectomy using Spearman correlation analysis. **Results** It was found that spleen thickness was negatively correlated with PLT (r=−0.550,P<0.001), and positively correlated with PT (r=0.270,P=0.032), SOD (r=0.280, P=0.029), TBA (r=0.300, P=0.017), and TBIL (r=0.350, P=0.005). The length of the spleen was negatively correlated with PLT (r=−0.370,P=0.003) and positively correlated with TBA (r=0.290,P=0.024). After splenectomy, the levels of SOD, ALB, and PLT in WD patients increased compared to those before surgery, while the levels of PT and TBIL decreased compared to those before surgery, with statistically significant dif-

基金项目:国家自然科学基金面上项目(编号:81473535),安徽中医药大学自然科学研究重大项目(编号:2021sfylc01),2021年度安徽高校自然科学研究重点项目(编号:KJ2021A0564)

作者单位:230061 安徽合肥 安徽中医药大学神经病学研究所附属医院特检科(蒋雨晨,赵静),神经内科(刘力生,胡文彬,汪世靖,韩永升),检验科(吴君霞,张琦),中医脑病科(李波)
230061 安徽合肥 安徽中医药大学研究生院(张兵)
通信作者:胡文彬,hwbzhx@163.com

ferences (P<0.05). **Conclusion** Splenectomy has an ameliorating effect on the decrease of PLT in WD patients with hypersplenism, partially improving liver detoxification, metabolism, synthesis and other functional indicators, and has a positive impact on improving coagulation function.

[**Key words**] Wilson's disease; Hypersplenism; Splenectomy; Hematological; Indicators

Wilson病(Wilson's disease, WD)是因铜转运ATP酶7B(ATP ase copper transporting beta, ATP7B)基因突变而导致的铜代谢障碍性疾病,铜沉积于脑、肝脏、肾脏等全身多种器官,以肝与脑最为多见[1]。铜在肝脏过量沉积,引起肝细胞线粒体氧化应激反应导致肝细胞损伤,加速肝纤维化进程[2-3]。随着疾病的进展,肝病表现为慢性进行性典型肝纤维化,最终出现微结节性和大结节性肝硬化[4]。肝硬化的形成导致门静脉高压,致脾内纤维增生和脾组织再生,进一步导致脾功能亢进,从而引起患者贫血、免疫功能紊乱和出血倾向[5-6]。WD患者需终身接受驱铜治疗,而部分驱铜药物可能会降低血细胞水平,因此当患者同时因脾功能亢进及药物双重因素作用下导致血细胞严重减少时,将严重限制驱铜药物的应用,甚至被迫停药,最终影响WD患者的整体预后,故脾切除术成为WD合并脾大、脾功能亢进患者驱铜治疗过程中重要的步骤[7-8]。目前国内关于WD合并脾功能亢进患者血液肝功能等指标与其脾脏大小相关性研究较少,且缺乏脾脏切除术前后此类指标变化的分析。因此本研究回顾分析本院近3年WD合并脾功能亢进患者脾切除术前后相关临床资料,初步探讨WD合并脾功能亢进患者血液肝功能等指标与其脾脏大小的相关性及行脾脏切除术对此类指标的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2018年1月至2021年12月在安徽中医药大学神经病学研究所附属医院住院的63例行脾切除术的WD合并脾功能亢进患者的临床资料,年龄11~52岁,平均年龄(28.21±10.39)岁,男性37例,女性26例。纳入标准:(1)参照2021年《中国肝豆状核变性诊治指南》[9],并符合2001年莱比锡第8届国际WD会议提出的诊断标准(Leipzig计分系统)的积分≥4分[10]。(2)符合脾亢标准[11],即存在以下情况,①体检时发现脾大或者进行腹部超声检查和CT检查时发现脾大;②外周血化验检查时可见明显血细胞减少;③骨髓造血细胞增生活跃,部分患者存在细胞成熟障碍;④进行脾切除手术后,外周血细胞化验接近正常或恢复正常;⑤51Cr标记的血小板或红细胞注入血液后进行体表放射性测定,脾区的体表放射区大于肝区的2~3倍。如果上述5项条件中符合前4条或全部符合,即可确诊为脾功能亢进。(3)自愿参与本研究并签署知情同意书。排除标准:①合并病毒性肝炎、自身免疫性肝病或伴有其他肝损害疾病者;②有酗酒或长期服用非WD治疗的其他相关药物者;③有严重溶血者;④存在严重精神、意识障碍而临床检查无法配合者;⑤治疗依从性差者。本研究已通过医院伦理委员会同意,批准号:[2019伦字(06)号]。

1.2 血液学指标 手术前、后清晨空腹抽取4 mL静脉血。使用日立7180全自动生化分析仪检测总胆汁酸(total biliary acid, TBA)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、血清清蛋白(albumin, ALB)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD);使用思塔高Campact Max型全自动血凝仪检测凝血酶原时间(prothrombin time, PT);Sysmex XT-2000i全自动血细胞分析仪检测血小板(platelet, PLT)水平。

1.3 脾脏测量应用SIEMENS Healthineers超声诊断仪,1~5 MHz腹部探头进行检测[12]。①脾脏厚径:采用平卧位或右侧卧位肋间斜断面测量。脾脏厚径是指脾脏膈面弧形轮廓最高点至脾门处的距离。正常值参考值为男性<4.0 cm,女性<3.8 cm。②脾脏长径:在上述脾脏厚径测量断面的基础上,侧动探头显示脾脏的上极和下极,此断面上脾脏上极和下极之间的直线距离为脾脏的长径。正常值参考值为男性<12 cm,女性<12 cm。

1.4 统计学方法 采用SPSS 21.0进行统计分析。符合正态分布的计量资料用$\bar{x}\pm s$表示,采用t检验;偏态分布的采用$M(P_{25}, P_{75})$表示,采用Wilcoxon符号轶和检验;采用Spearman相关性分析WD患者的脾切除术前的脾脏厚度以及脾脏长度与血液学指标之间的相关性。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脾切除术前脾脏长度、脾脏厚度与血液学指标的相关性分析 WD患者的脾脏厚度与PLT呈负相关,与PT、SOD、TBA、TBIL、脾脏长度呈正相关。脾脏长度与PLT呈负相关、与TBA呈正相关。见表1、图1。

2.2 WD患者脾切除前后对血液肝功能等指标变化情况 对手术前后血液肝功能等数据资料进行分析,术后ALB、SOD、PLT、PT术前明显改善,差异有统计学意义;而TBA无统计学意义(P>0.05)。见表2。

表 1　脾脏形态学指标与血清学指标的相关性

检测指标	测量值	脾脏厚度		脾脏长度	
		r 值	*P* 值	*r* 值	*P* 值
TBA(μmol/L)	26. 1(16. 7,47. 55)	0. 300	0. 017	0. 290	0. 024
TBIL(μmol/L)	20. 8(14. 93,26. 83)	0. 350	0. 005	0. 230	0. 066
ALB(g/L)	37. 72±5. 83	−0. 090	0. 510	−0. 030	0. 840
PT(s)	15. 6(14,17. 7)	0. 270	0. 032	0. 080	0. 519
PLT(×10^9/L)	53(38,68. 5)	0. 550	<0. 001	−0. 370	0. 003
SOD(U/mL)	143. 21±36. 97	0. 280	0. 029	0. 160	0. 227
脾脏长度(mm)	183(173,206. 5)	0. 700	<0. 001	–	–
脾脏厚度(mm)	59(54. 5,68)	–	–	0. 700	<0. 001

注:TBA 为总胆汁酸,TBIL 为总胆红素,ALB 为清蛋白,PT 为凝血酶原时间,PLT 为血小板,SOD 为超氧化物歧化酶。

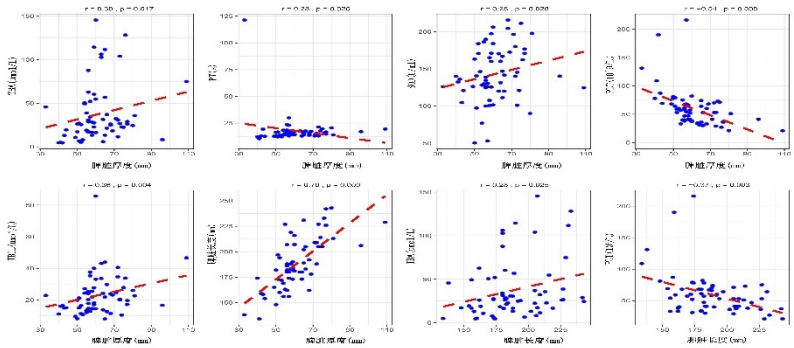

图 1　脾脏厚度以及脾脏长度与部分血液学指标关系散点图

表 2　WD 患者脾切除术前后血液学指标比较

指标	脾切除前(*n*=63)	脾切除后(*n*=63)	*Z*/*t* 值	*P* 值
TBA(μmol/L)	26. 1 (16. 7,47. 55)	18 (7. 65,47. 05)	−0. 945	0. 345
TBIL(μmol/L)	20. 8(14. 8,27. 23)	16. 5(11. 4,22. 3)	−4. 326	<0. 001
ALB(g/L)	37. 72 ± 5. 83	40. 58 ± 6. 23	3. 258	0. 002
PT(s)	15. 6 (14,17. 7)	15. 2(14. 33,16. 17)	−2. 440	0. 015
PLT(×10^9/L)	53 (38,68. 5)	267 (221. 5,356)	−6. 880	<0. 001
SOD(U/mL)	143. 20 ± 36. 97	171. 34 ± 35. 99	4. 647	<0. 001

注:TBA 为总胆汁酸,TBIL 为总胆红素,ALB 为清蛋白,PT 为凝血酶原时间,PLT 为血小板,SOD 为超氧化物歧化酶。

3　讨论

肝功能障碍是 WD 的最常见表现,超过半数以上的患者就诊时均有不同程度肝损害[13]。肝脏生化检查可能表现为肝细胞解毒能力下降所致的 TBIL、TBA 水平升高,合成功能障碍造成的 ALB 水平降低和 PT 延长[14]。而门静脉高压引起的脾肿大导致脾功能亢进是肝硬化的常见并发症,研究[15-16]表明 15%～70% 的肝硬化患者合并有脾功能亢进。门静脉高压除引起脾功能亢进导致白细胞及 PLT 降低等表现外,高度扩张的脾动脉“盗取”共同起源于腹腔干动脉的血流量,肝脏低动脉灌注造成肝实质的缺氧性损害形成肝硬化性脾动脉盗血综合征(splenic arterial steal syndrome,SASS),从而加剧肝功能损害[17-18]。研究[19]表明,脾脏体积与肝功能有显著相关关系。大鼠肝硬化动物实验研究发现,病理性脾脏参与多环节免疫调控促进肝硬化形成[20-21],肝硬化代偿期分为肝功能障碍和门脉高压,其中门脉高压会引起脾大和脾亢,从而导致脾动脉盗血综合征,而切脾可缓解脾动脉盗血综合征,有利于肝功能障碍的缓解。得益于有效的病因治疗,WD 总体预后良好,但需要终生服用驱铜药物治疗。目前国内主流的驱铜药物主要为 D-青霉胺、二巯基丙磺钠等金属络合剂,但此类药物存在骨髓抑制作用,对血细胞影响较大[22-24]。故而为保证驱铜治疗顺利进行,当 WD 合并脾功能亢进时行脾切除术治疗实属当务之急。

本研究结果显示,WD 合并脾大患者的脾脏厚度及长度与 PLT 的水平呈负相关,进一步支持了随着脾脏

的增大,脾功能亢进程度越发突出。而反映肝脏凝血因子合成能力的PT亦随脾脏的增大而延长,这与前期的研究PT与肝纤维化程度呈显著正相关相符合[25]。TBA为胆固醇在肝脏分解代谢的主要产物,由肝脏分泌到胆汁,再由胆汁排入肠道,在肠道约有95%TBA被吸收后从门静脉再次进入肝脏,由于门静脉高压和门静脉系统侧支循环建立,使胆汁酸不经门静脉而直接入血。故而TBA不仅是反映肝细胞损伤的敏感指标,同时亦可反映肝硬化门静脉高压,被认为是惟一可同时反映肝脏分泌状态、摄取、肝细胞损伤3个方面的血清学指标[26]。本研究结果提示,TBA水平亦随脾脏的增大而逐步升高,表明WD合并脾大、脾功能亢进可能对于TBA代谢产生影响。

前期研究表明,在内脏血管神经和激素调节的共同作用下,脾静脉和肠系膜上静脉之间有相互代偿作用,脾切除术后肠系膜上静脉血流量代偿性增加,故而经肠道吸收的营养物质可更多地输送至肝脏;其次,因门静脉压下降,有利于胰腺静脉回流,输送至肝脏的胰岛素及胰高血糖素等营养因子增多,有利于肝细胞的再生和修复;同时脾切除后门静脉压下降,肝窦压力下降,导致肝动脉内径增宽,因此经肝动脉供氧量增加从而缓解SASS;最后,脾切除后门静脉压下降可有效地缓解胃肠道淤血水肿,患者食欲得到改善,利于营养物质的摄入消化吸收;上述多种因素均提示脾切除术利于肝细胞的再生和修复[27-29]。本研究中,WD合并脾功能亢进患者在行脾脏切除术后其TBA、TBIL、PT、ALB等反映肝脏解毒、代谢、合成等能力均有不同程度的改善、恢复,而并非仅仅缓解PLT等脾功能亢进表现。

SOD是人体中最重要的抗氧化酶之一,作用是调节机体的氧化和抗氧化的平衡,其水平的高低与机体内氧自由基的含量呈负相关[30]。本研究结果显示,行切脾术后SOD水平较术前明显升高,本研究证实了脾切除术改善了WD合并脾亢患者SOD的活性,保护氧自由基,减轻WD患者的氧化应激。故切脾有可能有利于WD合并脾亢患者后续驱铜治疗中进行的保肝治疗。

综上所述,WD的脾脏大小影响患者的PLT、TBA、PT、SOD等血液肝功能指标。脾切除术对WD合并脾亢患者的PLT下降具有显著改善作用,可部分改善肝脏的解毒、代谢、合成等功能指标,并对改善凝血功能具有积极影响。最终对WD合并脾亢患者进行积极内科驱铜治疗,并获得良好预后具有推动作用。但可能由于样本量小,存在着统计学结果的偏倚,我们只能得出WD合并脾亢患者的脾脏的大小可能与血液肝功能等指标关系密切,后续还值得临床进一步应用与研究。

参考文献

[1] BANDMANN O, WEISS K H, KALER S G. Wilson's disease and other neurological copper disorders[J]. Lancet Neurol, 2015,14(1):103-113.

[2] GEROSA C, FANNI D, CONGIU T, et al. Liver pathology in Wilson's disease: from copper overload to cirrhosis[J]. J Inorg Biochem, 2019,193: 106-111.

[3] 中华医学会肝病学分会遗传代谢性肝病1协作组.肝豆状核变性诊疗指南(2022年版)[J].中华肝脏病杂志,2022,30(1):9-20.

[4] GUINDI M. Wilson disease[J]. Semin Diagn Pathol, 2019, 36(6):415-422.

[5] BOGA S, ALA A, SCHILSKY M L. Hepatic features of Wilson disease[M]. Handb Clin Neurol,2017,142:91-99.

[6] ZHONG H J, XIAO P, LIN D, et al. Cirrhosis in Wilson disease is characterized by impaired hepatic synthesis, leukopenia and thrombocytopenia [J]. Int J Med Sci, 2020, 17(10): 1345-1350.

[7] 杨任民.肝豆状核变性[M].北京:人民卫生出版社,2015:360-363.

[8] 蔡永亮,杨兴涛,杨任民,等.肝豆状核变性脾切除的探讨-(附42例报告)[J].临床神经病学杂志,1993,(3):131-133,190.

[9] 中华医学会神经病学分会神经遗传学组.中国肝豆状核变性诊治指南2021[J].中华神经科杂志,2021,54(4):310-319.

[10] FERENCI P, CACA K, LOUDIANOS G, et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease[J]. Liver Int, 2003,23(3):139-142.

[11] 侯钰,杨俊山,孙广新.门脉高压症脾功能亢进分级诊断及治疗的临床研究[J].中国实验诊断学,2009(10):1446-1447

[12] 中国医师协会超声医师分会.中国腹部超声检查指南[M],人民卫生出版社,2022:103-105

[13] European Association for Study of Liver. EASL clinical practice guidelines: Wilson' s disease[J]. J Hepatol, 2012, 56, 671-685.

[14] POUJOIS A, WOIMANT F. Challenges in the diagnosis of Wilson disease[J]. Ann Transl Med, 2019, 7(Suppl 2):S67.

[15] EGAMI S, SUGAWARA Y, MIZUTA K, et al. Effect of pediatric living-donor liver transplantation on splenomegaly[J]. TRANSPLANTATION,2002 ,74(11):1639-1642.

[16] ISHIGAMI M, ISHIZU Y, ONISHI Y, et al. Long-term dynamics of hematological data and spleen volume in cirrhotic patients after liver transplantation-various dynamics depending on etiology[J]. Springer plus,2013, 7(2):374.

[17] 方明娟,杨任民,吴君霞,等.肝豆状核变性患者血常规检验结果分析[J].安徽医学,2015,36(5):516-518.

[18] 刘全达,宋扬,周宁新.脾动脉盗血综合征:一个被忽视的肝病治疗靶点[J].临床肝胆病杂志,2011,27(3):241-244.

[19] 汪谦,杨永康,吴允明,等. 利用IBM/PC微机为门脉高压症巨脾病情估价的多因素分析及临床分期探讨[J]. 中华实验外科杂志,1994,11(6):337-338.

[20] 陈双,杨永康,熊世钢,等. 脾脏在诱发大鼠肝硬化门脉高压中的作用[J]. 中华医学杂志,1992,72(6):338-340.

[21] 汪谦,夏穗生,姜汉英,等. 脾脏在大鼠肝硬化形成过程中免疫调控机制的探讨[J]. 中华医学杂志,1995,75(10):594-598.

[22] KUMAR S, PATRA B R, IRTAZA M, et al. Adverse events with d-penicillamine therapy in hepatic Wilson′s disease: a single-center retrospective audit[J]. Clin Drug Investig, 2022 ,42(2):177-184.

[23] ZHANG J, XIE D, LI Y, et al. Evaluation of efficacy and safety of gandouling plus sodium dimercaptosulphonate in treatment of patients with neurological Wilson′s disease from China[J]. J Tradit Chin Med,2018,38(5):781-786.

[24] ZHANG J, XIAO L, YANG W. Combined sodium Dimercaptopropanesulfonate and zinc versus D-penicillamine as first-line therapy for neurological Wilson′s disease[J]. BMC Neurol,2020,20(1):255.

[25] 姜涛,欧阳文献,谭艳芳,等. 无创肝纤维化评估在儿童肝豆状核变性进展期肝纤维化诊断价值[J]. 临床儿科杂志,2022,40(7):534-538.

[26] 谯雅嘉,曾祝伦,唐波. 血清总胆汁酸测定对肝胆疾病的诊断意义[J]. 中国医学检验杂志,2002,3 (1) :20-21.

[27] NISHIDA O, MORIYASU F, NAKAMURA T, et al. Relationship between splenic and superior mesenteric venous circulation[J]. Gastroenterology,1990 ,98(3):721-725.

[28] 魏肥生,于庆生,潘晋方,等. 脾切除术对肝豆状核变性合并脾功能亢进患者肝功能的影响[J]. 广西医学,2020,42(19):2475-2477,2491.

[29] 韩曼曼,于庆生,潘晋方,等. 脾动脉盗血综合征理念在脾切除术中应用[J]. 中医药临床杂志,2016,28(3):310-312.

[30] 薛明月, 金慧珠, 胡文彬, 等. 肝豆状核变性患者血清超氧化物歧化酶活性的检测及与血清肝功能、铜生化指标的相关性分析[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2021, 42(7):561-564.

（2022-11-11收稿）
（本文编校：崔月婷，张迪）