

· 肝脏肿瘤 ·

DOI: 10.12449/JCH260515

门静脉癌栓分型对肝细胞癌合并食管胃静脉曲张破裂出血患者再出血的影响

马佳丽, 叶小慧, 魏红山, 李 坪, 梁秀霞

首都医科大学附属北京地坛医院消化内科, 北京 100015

通信作者: 梁秀霞, yliangxiuxia@163.com (ORCID: 0009-0008-3282-1758)

摘要: 目的 通过观察肝细胞癌(HCC)合并不同分型门静脉癌栓(PVTT)及食管胃静脉曲张破裂出血(EGVB)患者的再出血情况,探讨PVTT分型对再出血的影响,为制订此类患者的合理治疗方案提供参考。**方法** 回顾性纳入2020年7月—2025年1月因EGVB于首都医科大学附属北京地坛医院就诊的130例HCC合并PVTT患者为研究对象,根据是否接受内镜治疗将患者分为内镜治疗组($n=97$)和保守治疗组($n=33$)。收集患者人口学及临床资料,比较两组止血成功率及再出血情况。符合正态分布的计量资料组间比较采用成组 t 检验,不符合正态分布的计量资料组间比较采用Mann-Whitney U 检验;计数资料组间比较采用 χ^2 检验或Fisher's精确检验。采用Kaplan-Meier法估计不同分型PVTT患者的再出血累积发生率。通过倾向性评分匹配(PSM)对内镜治疗组和保守治疗组进行配对,以均衡两组患者基线数据。采用Cox比例风险模型进行单因素和多因素分析,筛选再出血的独立危险因素。**结果** 内镜治疗组患者的6个月内累积再出血率显著低于保守治疗组[35.1% vs 57.6%,风险比(HR)=0.480,95%置信区间(95%CI):0.272 ~ 0.851, $P=0.019$]。PVTT III ~ IV组患者的6个月累积再出血率显著高于PVTT II组(52.2% vs 37.5%, $HR=1.744$,95%CI:1.008 ~ 3.018, $P=0.022$)。PSM后,内镜治疗组和保守治疗组的再出血率差异无统计学意义(38.1% vs 14.3%, $HR=1.500$,95%CI:0.125 ~ 2.002, $P=0.588$),但PVTT III ~ IV组患者的累积再出血率显著高于PVTT II组(58.8% vs 12.5%, $HR=1.561$,95%CI:1.195 ~ 12.499, $P=0.033$)。多因素Cox回归分析显示,PVTT分型($HR=1.412$,95%CI:0.998 ~ 1.997, $P=0.049$)、血小板计数($HR=1.006$,95%CI:1.001 ~ 1.010, $P=0.021$)、C反应蛋白($HR=1.011$,95%CI:1.001 ~ 1.021, $P=0.026$)和腹水($HR=1.803$,95%CI:1.059 ~ 3.068, $P=0.030$)是再出血的独立危险因素。**结论** 对于HCC合并PVTT及EGVB患者,内镜治疗可成功止血,但未能显著降低再出血率;PVTT分型影响再出血风险,其中PVTT III ~ IV型患者再出血率较高。

关键词: 癌,肝细胞;食管和胃静脉曲张;止血,内窥镜**基金项目:** 北京市属医院科研培育计划(PX2023065);研究型病房卓越临床研究计划(BRWEP2024W102170111)

Impact of portal vein tumor thrombus classification on rebleeding in hepatocellular carcinoma patients with esophagogastric variceal bleeding

MA Jiali, YE Xiaohui, WEI Hongshan, LI Ping, LIANG Xiuxia

Department of Gastroenterology, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Corresponding author: LIANG Xiuxia, yliangxiuxia@163.com (ORCID: 0009-0008-3282-1758)

Abstract: Objective To investigate the impact of portal vein tumor thrombus (PVTT) classification on rebleeding in hepatocellular carcinoma (HCC) patients with different PVTT subtypes and esophagogastric variceal bleeding (EGVB), and to provide a reference for formulating rational treatment regimens for such patients. **Methods** A retrospective study was performed for 130 patients with HCC and PVTT who were treated due to EGVB in Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, from July 2020 to January 2025, and according to whether endoscopic treatment was performed, the patients were divided into endoscopic treatment group with 97 patients and conservative treatment group with 33 patients. Demographic and clinical data were

collected from all patients, and the two groups were compared in terms of hemostasis success rate and rebleeding rate. The independent-samples *t* test was used for comparison of normally distributed continuous data between groups, and the Mann-Whitney *U* test was used for comparison of non-normally distributed continuous data between groups; the chi-square test or the Fisher's exact test was used for comparison of categorical data between groups. The Kaplan-Meier method was used to estimate the cumulative incidence rate of rebleeding in patients with different subtypes of PVTT. Propensity score matching (PSM) was performed for the endoscopic treatment group and the conservative treatment group to balance the baseline data of the two groups. The Cox proportional hazards model was used to perform univariate and multivariate analyses and identify independent risk factors for rebleeding. **Results** The endoscopic treatment group had a significantly lower cumulative rebleeding rate within 6 months than the conservative treatment group (35.1% vs 57.6%, hazard ratio [HR]=0.480, 95% confidence interval [CI]: 0.272—0.851, *P*=0.019). The PVTT Ⅲ—Ⅳ group had a significantly higher cumulative rebleeding rate within 6 months than the PVTT Ⅱ group (52.2% vs 37.5%, HR=1.744, 95%CI: 1.008—3.018, *P*=0.022). After PSM, there was no significant difference in rebleeding rate between the endoscopic treatment group and the conservative treatment group (38.1% vs 14.3%, HR=1.500, 95%CI: 0.125—2.002, *P*=0.588), while the PVTT Ⅲ—Ⅳ group had a significantly higher cumulative rebleeding rate than the PVTT Ⅱ group (58.8% vs 12.5%, HR=1.561, 95%CI: 1.195—12.499, *P*=0.033). The multivariate Cox regression analysis showed that PVTT subtype (HR=1.412, 95%CI: 0.998—1.997, *P*=0.049), platelet count (HR=1.006, 95%CI: 1.001—1.010, *P*=0.021), C-reactive protein (HR=1.011, 95%CI: 1.001—1.021, *P*=0.026), and ascites (HR=1.803, 95%CI: 1.059—3.068, *P*=0.030) were independent risk factors for rebleeding. **Conclusion** For HCC patients with PVTT and EGVB, endoscopic treatment can successfully achieve hemostasis, while it fails to significantly reduce rebleeding rates. PVTT classification can affect the risk of rebleeding, and patients with PVTT types Ⅲ—Ⅳ have a relatively high rebleeding rate.

Key words: Carcinoma, Hepatocellular; Esophageal and Gastric Varices; Hemostasis, Endoscopic

Research funding: Project Assignment of Beijing Municipal Hospital Scientific Research Training Program (PX2023065); Beijing Research Ward Excellence Program (BRWEP2024W102170111)

原发性肝癌居我国恶性肿瘤新发病例数第四位及发病率第五位,2022年其相关死亡人数和死亡率位列第二^[1]。肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)占原发性肝癌的75%~85%,肝癌细胞极易入侵门静脉系统,形成门静脉癌栓(portal vein tumor thrombus, PVTT),PVTT的发生率为16%~36%,不同地区、不同研究之间的数据存在一定差异^[2-3]。PVTT的形成标志着疾病进入晚期阶段,患者预后极差^[4]。此外,PVTT可进一步升高门静脉压力,诱发顽固性腹水及食管胃静脉曲张破裂出血(esophagogastric variceal bleeding, EGVB),尤其对于巴塞罗那肝癌临床分期(Baselona clinic liver cancer staging, BCLC)C级患者,其再出血率及死亡率极高^[5]。本课题组既往研究显示,经内镜治疗的肝硬化食管胃静脉曲张患者,其1年累积再出血率为23%~33%^[6]。然而,目前关于PVTT合并EGVB患者再出血情况的研究较为缺乏,内镜治疗能否降低此类患者的再出血风险尚不明确。本研究通过对HCC合并PVTT和EGVB的患者进行回顾性分析,旨在探讨内镜治疗此类患者的疗效和临床意义,并评估不同PVTT分型对再出血的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性纳入2020年7月—2025年1月因消化道出血于首都医科大学附属北京地坛医院就诊的患者。纳入标准:(1)经病理和/或影像学证实为HCC合并PVTT;(2)内镜诊断为EGVB,并行内镜或保守治疗。排除标准:(1)合并严重疾病,如严重心脏功能不全、脓毒症或肾衰竭,影响生存及再出血评估;(2)既往接受过经颈静脉肝内门体分流术或脾切断流等影响门静脉血流及压力的手术;(3)临床数据不完整及失访者。

根据程氏分型法,PVTT共分为4型^[7]:Ⅰ型,癌栓累及二级及以上门静脉分支;Ⅱ型,癌栓累及一级门静脉分支;Ⅲ型,癌栓累及门静脉主干;Ⅳ型,癌栓累及肠系膜上静脉或下腔静脉。本研究主要涉及Ⅱ~Ⅳ型患者。

1.2 治疗方案 所有患者均接受血管活性药物(特利加压素、生长抑素及其类似物)、预防性抗生素、质子泵抑制剂及限制性输血输液治疗。内镜治疗由本中心经验丰富的内镜医师实施。(1)食管静脉曲张出血:采用食管静脉曲张套扎术(endoscopic variceal ligation, EVL)及注射硬化治疗,对于前述治疗止血困难的活动性出血患者

予以组织胶注射治疗封堵破口,根据曲张静脉程度及血管直径选择套扎环数量及硬化剂剂量。(2)胃底静脉曲张出血:采用改良的“三明治夹心法”,快速向血管内注射聚桂醇、组织胶及生理盐水。注射完毕后撤回针尖,外鞘轻压注射点3~5 s后拔针,以防止组织胶外溢及内镜通道堵塞,影响视野。采用分多点注射方式,使曲张静脉充分硬化、实变。(3)非活动性出血患者:待胃底血管充分阻断后,再行内镜下食管曲张静脉的注射硬化治疗或EVL。内镜治疗1~2周后复查内镜,随后每1~3个月复查内镜,并根据需要进行补充治疗。出血停止5 d后,若无禁忌证,常规使用非选择性 β 受体阻滞剂(卡维地洛)。根据是否接受内镜治疗将患者分为两组:内镜治疗组为接受上述方法内镜治疗,且内镜下评估血管已套扎或栓塞完全的患者;保守治疗组为未接受内镜治疗的EGVB患者。通过门诊、住院和电话随访患者本人或家属的方式,了解患者入组后再出血情况。随访截至患者死亡或2025年11月11日,中位随访时间为664.5(483.2~845.8)d。

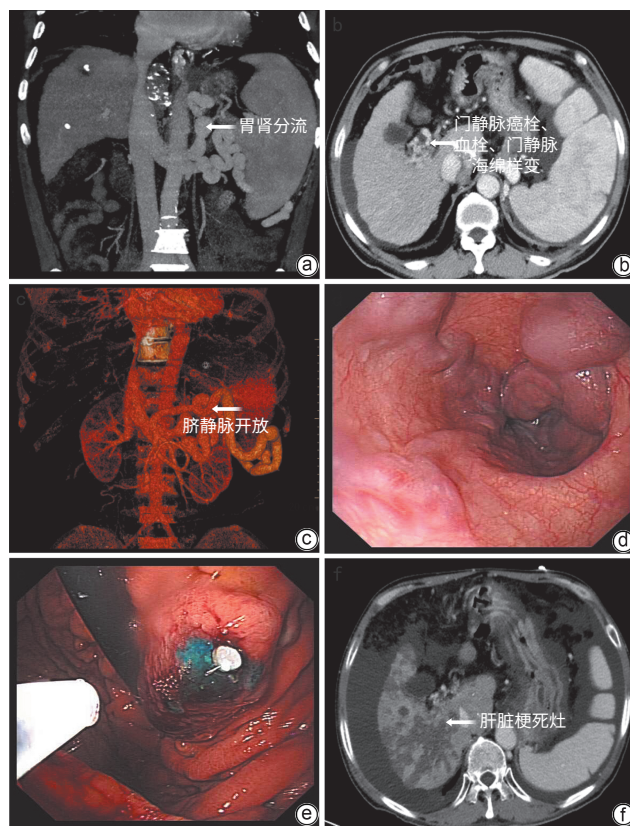
1.3 观察指标 记录患者内镜治疗前后1周内的常规人口学及临床指标,包括年龄、性别、血常规、肝肾功能、C反应蛋白、甲胎蛋白、肝硬化并发症(腹水、肝性脑病)、肿瘤BCLC分期和PVTT分型情况等。主要观察指标为静脉曲张再出血。根据相关指南,再出血定义为出血控制后再次出现有临床意义的活动性出血事件(如呕血、黑便或血便;收缩压降低 >20 mmHg或心率增加 >20 次/min;未输血前提下血红蛋白下降 >30 g/L)^[8]。次要观察指标为止血成功率,内镜止血成功定义为经内镜治疗后镜下无活动性出血,且止血后5 d内未出现活动性出血,评价标准同指南。

1.4 统计学方法 采用SPSS 26.0软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用成组 t 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney U 检验。计数资料组间比较采用 χ^2 检验或Fisher's精确检验。采用Kaplan-Meier法描述再出血及生存曲线,Cox单因素及多因素回归分析患者再出血的危险因素。通过倾向性评分匹配(propensity score matching, PSM),将年龄、性别、肝功能分级、肿瘤直径、PVTT分型等作为协变量,计算倾向性评分。采用最邻近匹配法,设定卡钳值为0.02,采用1:1比例对内镜治疗组和保守治疗组进行匹配,以均衡两组患者基线数据,减少选择偏倚,提高结果可信度。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 共筛选130例HCC合并PVTT及EGVB患者,其中内镜治疗组97例,保守治疗组33例。因两组患者基线数据不均衡,采用PSM进行校准,最终生成42例匹配患者(每组各21例),匹配前后的基线资料见表1。

2.2 内镜止血成功率 在接受内镜治疗的97例患者中,30例内镜下可见活动性喷血或渗血;28例可寻及血栓头或可疑破口;39例未见明确出血点或破口,但胃腔内可见残留血液,且无其他潜在出血原因。所有患者均成功止血,技术成功率为100%。其中3例患者于内镜治疗后1周内死亡:1例死于再出血导致的失血性休克;1例死于出血诱发的肝衰竭;另1例患者为HCC合并PVTT IV型,曾多次介入、消融及靶向治疗,期间因EGVB行内镜下治疗,术后出现门静脉系统多发血栓、门静脉海绵样变、胃肾分流及脐静脉开放,后因再出血再次行内镜治疗,术后出现肝梗死,于1周内死亡(图1)。



注:a~c,肝硬化合并HCC及PVTT患者出现门静脉海绵样变、门静脉系统多发血栓、胃肾分流道及脐静脉分流道开放;d,e,患者合并重度食管胃静脉曲张,反复出血,行内镜下治疗;f,内镜治疗后出现大面积肝梗死。HCC,肝细胞癌;PVTT,门静脉癌栓。

图1 HCC合并PVTT患者内镜治疗后出现肝梗死
Figure 1 Hepatic infarction occurred in patients with HCC and PVTT after endoscopic treatment

表1 2组患者基线数据比较
Table 1 Baseline data of the patients

项目	内镜治疗组 (n=97)	保守治疗组 (n=33)	统计值	P值	匹配后内镜 治疗组(n=21)	匹配后保守 治疗组(n=21)	统计值	P值
年龄(岁)	57.7±9.8	57.2±10.5	t=0.263	0.609	56.6±9.1	57.6±7.2	t=0.462	0.501
性别[例(%)]			χ ² =2.012	0.241				0.606
男	86(88.7)	26(78.8)			18(85.7)	20(95.2)		
女	11(11.3)	7(21.2)			3(14.3)	1(4.8)		
病因控制[例(%)]			χ ² =0.208	0.685			χ ² =0.404	0.525
是	41(42.3)	15(45.5)			12(57.1)	14(66.7)		
否	56(57.7)	18(54.5)			9(42.9)	7(33.3)		
肝病病因[例(%)]				0.893				0.875
乙型肝炎	50(51.5)	17(51.5)			11(52.4)	10(47.6)		
丙型肝炎	12(12.4)	4(12.1)			2(9.5)	3(14.3)		
酒精性肝病	8(8.2)	5(15.2)			2(9.5)	3(14.3)		
自身免疫性肝病	10(10.3)	2(6.1)			2(9.5)	1(4.8)		
胆汁淤积性肝病	3(3.1)	1(3.0)			0(0.0)	2(9.5)		
其他	14(14.4)	4(12.1)			4(19.1)	2(9.5)		
合并急性感染[例(%)]				0.738				1.000
是	9(9.3)	4(12.1)			1(4.8)	1(4.8)		
否	88(90.7)	29(87.9)			20(95.2)	20(95.2)		
肿瘤干预[例(%)]			χ ² =3.565	0.168			χ ² =3.500	0.174
无	30(30.9)	6(18.1)			6(28.6)	10(47.6)		
单一治疗	21(21.6)	12(36.4)			12(57.1)	6(28.6)		
多种方法综合治疗	46(47.4)	15(45.5)			3(14.3)	5(23.8)		
中性粒细胞(×10 ⁹ /L)	4.1(1.8~4.9)	4.8(2.9~4.1)	Z=-2.926	0.003	3.3(1.8~5.6)	2.9(2.2~4.0)	Z<0.001	1.000
血小板计数(×10 ⁹ /L)	99.2(59.5~119.0)	112.2(69.0~150.1)	Z=-1.461	0.144	89.0(41.0~89.0)	90.0(48.0~90.0)	Z=-0.655	0.513
血红蛋白(g/L)	90.4±24.2	88.9±26.4	t=0.357	0.552	85.7±23.5	84.9±22.7	t=0.252	0.615
ALT(U/L)	53.1(21.3~53.4)	84.2(31.7~114.7)	Z=-2.600	0.009	40.0(26.8~85.0)	52.1(38.3~200.4)	Z=-1.158	0.247
AST(U/L)	95.1(33.4~106.6)	159.5(51.4~177.8)	Z=-3.140	0.002	87.6(47.6~107.9)	93.3(67.9~258.4)	Z=-1.762	0.078
总胆红素(μmol/L)	36.0(16.4~36.3)	99.6(20.6~87.9)	Z=-3.349	0.001	55.9(13.6~70.6)	24.7(20.8~34.5)	Z=-0.906	0.365
白蛋白(g/L)	31.2(28.2~34.2)	31.6(27.3~35.4)	Z=-1.115	0.909	30.3(25.4~35.3)	27.7(25.6~32.1)	Z=-1.410	0.159
肌酐(μmol/L)	74.4(58.5~85.4)	86.2(61.5~87.2)	Z=-0.930	0.352	65.2(60.6~82.1)	76.3(59.4~85.1)	Z=-0.554	0.580
国际标准化比值	1.4(1.2~1.5)	1.6(1.3~1.6)	Z=-1.896	0.058	1.5(1.3~1.6)	1.6(1.3~1.9)	Z=-0.466	0.641
AFP(ng/mL)	254.5 (10.8~2 000.0)	878.0 (142.0~2 000.0)	Z=-0.638	0.523	1 115.0 (9.5~2 000.0)	421.0 (128.0~2 000.0)	Z=-0.073	0.501
C反应蛋白(mg/L)	26.2 (5.4~39.7)	59.1 (14.8~77.5)	Z=-3.469	0.001	12.3(4.8~40.6)	27.2(10.9~72.1)	Z=-1.511	0.131
血钠(mmol/L)	133.3 (134.3~140.2)	137.1 (133.9~141.1)	Z=-0.202	0.840	140.2 (134.5~142.2)	135.2 (131.8~138.2)	Z=-1.763	0.078
合并肝硬化[例(%)]	95(97.9)	31(94.0)	χ ² =2.763	0.158	19(90.5)	19(90.5)	χ ² =0.000	1.000
合并腹水[例(%)]	68(70.1)	27(81.8)	χ ² =1.718	0.190	12(57.1)	16(76.2)	χ ² =1.714	0.190
合并肝性脑病[例(%)]	22(22.7)	17(51.5)	χ ² =9.749	0.002	6(28.6)	4(19.0)		0.719
首次出血[例(%)]			χ ² =1.315	0.252				0.469
是	55(56.7)	22(66.7)			6(28.6)	4(19.1)		
否	42(43.3)	11(33.3)			15(71.4)	17(80.9)		

续表 1

Table 1(continued)

项目	内镜治疗组 (n=97)	保守治疗组 (n=33)	统计值	P值	匹配后内镜 治疗组(n=21)	匹配后保守 治疗组(n=21)	统计值	P值
PVTT分型(程氏分型) [例(%)]			$\chi^2=3.104$	0.212			$\chi^2=5.700$	0.058
Ⅱ型	30(30.9)	10(30.3)			5(23.8)	3(14.3)		
Ⅲ型	10(10.3)	3(9.1)			4(19.1)	0(0.0)		
Ⅳ型	57(58.8)	20(60.6)			12(57.1)	18(85.7)		
肿瘤BCLC分期 [例(%)]			$\chi^2=12.912$	0.001			$\chi^2=0.429$	0.513
C期	74(76.3)	14(42.4)			13(61.9)	15(71.4)		
D期	23(23.7)	19(57.6)			8(38.1)	6(28.6)		
蔡尔德-皮尤分级 [例(%)]			$\chi^2=9.417$	0.009			$\chi^2=0.963$	0.618
A级	20(20.6)	5(15.1)			7(33.3)	6(28.6)		
B级	65(67.0)	16(48.5)			6(28.6)	9(42.8)		
C级	12(12.4)	12(36.4)			8(38.1)	6(28.6)		
再出血时间(d)	55(23~168)	28(8~78)	$Z=-2.141$	0.032	9(9~27)	42(9~60)	$Z=-1.361$	0.174

注:PVTT,门静脉癌栓;BCLC,巴塞罗那肝癌临床分期;ALT,丙氨酸氨基转移酶;AST,天冬氨酸氨基转移酶;AFP,甲胎蛋白。

2.3 静脉曲张再出血情况 97例内镜治疗患者中,首次出血者55例(56.7%),非首次出血者42例(43.3%),再出血者43例(44.3%),中位随访时间为160(38~607)d;33例保守治疗患者中,首次出血者22例(66.7%),非首次出血者11例(33.3%),再出血者11例(33.3%),中位随访时间为380(36~737)d。内镜治疗组6个月累积再出血率显著低于保守治疗组(35.1% vs 57.6%, $HR=0.480$, 95%CI: 0.272~0.851, $P=0.019$)(图2)。根据PVTT分型分为PVTTⅡ组和PVTTⅢ~Ⅳ组,PVTTⅢ~Ⅳ组的6个月累积再出血率显著高于PVTTⅡ组(52.2% vs 37.5%, $HR=1.744$, 95%CI: 1.008~3.018, $P=0.022$)(图3)。

2.4 PSM后再出血情况 PSM后分析显示,两组间1年内累积再出血率差异无统计学意义(38.1% vs 14.3%, $HR=1.500$, 95%CI: 0.125~2.002, $P=0.588$)(图4),但PVTTⅢ~Ⅳ组患者的1年内累积再出血率仍显著高于PVTTⅡ组(58.8% vs 12.5%, $HR=1.561$, 95%CI: 1.195~12.499, $P=0.033$)(图5)。

2.5 再出血影响因素分析 进一步分析PVTT合并EGVB患者再出血的影响因素,Cox单因素回归分析结果显示,肿瘤干预、内镜治疗、血小板计数、丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、总胆红素、C反应蛋白、肿瘤BCLC分期、PVTT分型、腹水、肝性脑病和蔡尔德-皮尤分级为患者再出血的影响因素(P 值均<0.05)。将单因素分析中有统计学意义的变量纳入Cox多因素回归分析,结果显示血小板计数、C反应蛋白、PVTT分型和腹水

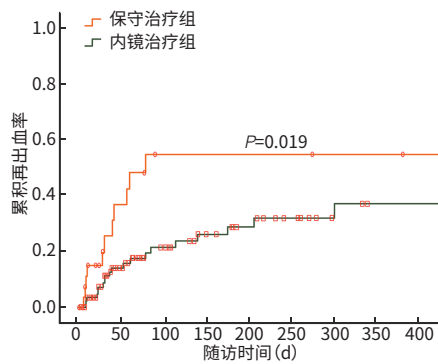
为HCC合并EGVB患者再出血的独立危险因素(P 值均<0.05)(表2)。

3 讨论

PVTT是HCC常见的晚期并发症,多数HCC合并PVTT患者已丧失手术机会。然而,现有证据表明,积极的治疗策略,如化疗栓塞、灌注化疗、靶向治疗、免疫治疗、放射治疗、局部治疗以及各种联合治疗,可改善患者预后并延长生存期^[9-11]。据统计,PVTT在HCC患者中的1、3年累积发生率分别为21%和46%^[12]。PVTT可导致门静脉血流受阻,进一步加重门静脉高压,显著增加EGVB风险,严重者可危及生命。本研究总结了近5年因HCC合并PVTT及EGVB而接受内镜治疗和保守治疗患者的再出血情况,结果显示,内镜止血技术成功率高,但44.3%的患者在随访期间发生再出血,PSM后内镜治疗组在再出血率方面未体现统计学优势,而再出血发生率与PVTT分型相关。

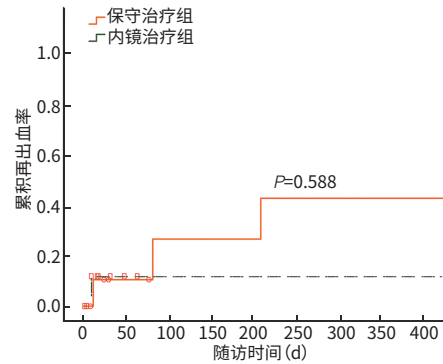
内镜下EGVB的止血成功率为65%~100%,不同研究报道存在一定差异^[13]。同时,再出血风险亦不容忽视,文献报道的再出血率为7.9%~34.4%^[14-15]。本研究结果显示,合并PVTT的HCC患者出现EGVB时,内镜治疗具有较高的止血成功率,部分患者成功止血后可继续接受针对肿瘤的综合治疗方案。但随访期间再出血风险高达44.3%,考虑与入组患者的病情相关。

进一步分析发现,PVTT的分型与再出血显著相关,



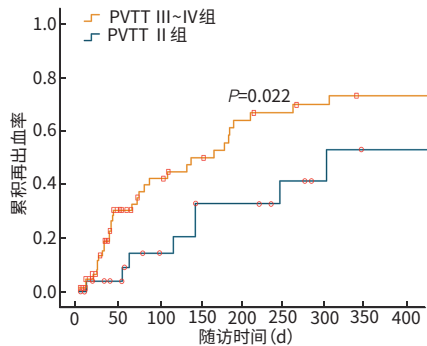
注:HCC,肝细胞癌;PVTT,门静脉癌栓。
图2 HCC合并PVTT内镜治疗组和保守治疗组的
累积再出血率

Figure 2 The cumulative rebleeding rates of HCC with PVTT were compared between the endoscopic treatment group and the conservative treatment group

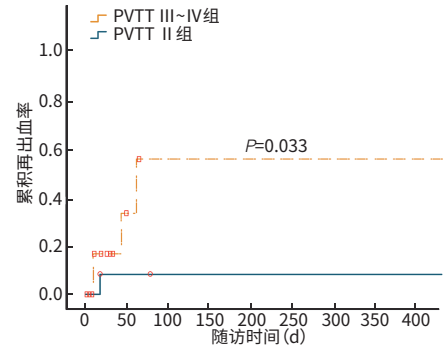


注:PSM,倾向性评分匹配;HCC,肝细胞癌;PVTT,门静脉癌栓。
图4 PSM后HCC合并PVTT内镜治疗组和保守治疗组
累积再出血率

Figure 4 The cumulative rebleeding rates of HCC with PVTT were compared between the endoscopic treatment group and the conservative treatment group after PSM



注:HCC,肝细胞癌;PVTT,门静脉癌栓。
图3 HCC合并不同PVTT分型患者的累积再出血率
Figure 3 The cumulative rebleeding rates among HCC patients with various types of PVTT



注:PSM,倾向性评分匹配;HCC,肝细胞癌;PVTT,门静脉癌栓。
图5 PSM后HCC合并不同PVTT分型患者的累积再出血率
Figure 5 The cumulative rebleeding rates among HCC patients with various types of PVTT after PSM

表2 PVTT合并EGVB患者再出血的危险因素分析
Table 2 Risk factors of rebleeding in patients with PVTT and EGVB

变量	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	P值	HR(95%CI)	P值
肿瘤干预	3.450(1.598 ~ 7.447)	0.002	0.700(0.485 ~ 1.010)	0.057
内镜治疗	2.350(1.123 ~ 4.918)	0.023	0.911(0.371 ~ 2.235)	0.838
血小板计数	1.006(1.001 ~ 1.011)	0.010	1.006(1.001 ~ 1.010)	0.021
ALT	1.008(1.003 ~ 1.012)	0.001	1.004(0.996 ~ 1.013)	0.272
AST	1.003(1.001 ~ 1.005)	0.003	0.998(0.994 ~ 1.013)	0.202
总胆红素	1.005(1.001 ~ 1.009)	0.009	1.000(0.994 ~ 1.007)	0.898
C反应蛋白	1.011(1.005 ~ 1.017)	<0.001	1.011(1.001 ~ 1.021)	0.026
BCLC分期	0.237(0.115 ~ 0.486)	<0.001	0.997(0.449 ~ 2.217)	0.995
PVTT分型	1.553(1.005 ~ 2.402)	0.048	1.412(0.998 ~ 1.997)	0.049
腹水	1.644(1.033 ~ 2.618)	0.036	1.803(1.059 ~ 3.068)	0.030
肝性脑病	2.165(1.256 ~ 3.732)	0.005	1.359(0.727 ~ 2.540)	0.337
蔡尔德-皮尤分级	1.206(1.032 ~ 1.410)	0.019	0.985(0.482 ~ 2.012)	0.966

注:PVTT,门静脉癌栓;EGVB,食管胃静脉曲张破裂出血;ALT,丙氨酸氨基转移酶;AST,天冬氨酸氨基转移酶;BCLC,巴塞罗那肝癌临床分期;HR,风险比;CI,置信区间。

是HCC合并PVTT患者再出血的独立危险因素。门静脉压力持续升高是导致再出血的最根本病理生理学基础,PVTT患者因肿瘤组织、肝硬化再生结节及纤维结缔组织分隔压迫、挤压肝小叶中央静脉,使其闭塞,血液经门静脉回流,促使或加剧肝动脉-门静脉瘘形成,血液处于相对停滞状态,肿瘤细胞在富营养、高黏度、低压力和低流速的门静脉内快速增长,每个月生长 $(1.2 \pm 0.4)\text{cm}^{[7]}$,进一步加重门静脉高压,形成恶性循环。不同分型的PVTT因累及范围不同,对门静脉压力的影响亦存在差异。主干型(Ⅲ~Ⅳ)因直接阻塞门静脉主干或对侧分支,导致更显著的门静脉高压;广泛型PVTT因阻塞主要血流通道,侧支代偿不足,门静脉压力急剧升高。目前对于合并PVTT的HCC患者,虽推荐积极的综合治疗,但总体疗效仍不理想。即使原发性肝病得到了控制或解除,仍无法阻止疾病进展,这也是导致再出血率高的主要原因之一。

此外,本研究发现血小板计数、C反应蛋白和腹水亦是PVTT患者再出血的预测因素。研究表明,血小板功能常随着肝硬化及门静脉高压严重程度的增加而下降^[16],且与食管静脉曲张程度呈负相关^[17]。Li等^[18]研究表明,血小板计数是食管静脉曲张EVL后短期和长期再出血的独立危险因素,与本研究结果一致。腹水的出现反映了患者门静脉高压及肝功能受损的严重程度^[19]。已有大量研究证实,肝功能障碍及门静脉高压的严重程度是静脉曲张再出血的影响因素^[20-21]。Zhan等^[22]研究发现,腹水可作为静脉曲张患者内镜治疗后再出血的危险因素和预测因素。C反应蛋白水平的升高,不仅提示感染,还反映全身炎症的存在。研究表明,全身炎症可促进肝硬化患者严重并发症的发生,如静脉曲张出血、肝性脑病和慢性肝衰竭急性加重^[23];C反应蛋白对肝硬化静脉曲张破裂出血患者的早期死亡具有预测价值^[24]。

本研究存在以下局限性:(1)本研究为单中心、小样本量的回顾性研究,样本量有限,可能存在统计功效不足及结果不稳定等问题。(2)HCC合并PVTT患者因治疗效果欠佳,临床常推荐多种方案的综合治疗,肿瘤干预方法众多且很难统一,部分患者未接受任何肿瘤干预治疗,部分患者因出血等问题导致疗程中断,故未能系统分析不同肿瘤治疗方法对预后的影响。(3)大量患者在随访过程中死亡,部分患者死亡原因模糊不清。既往大量研究表明,肿瘤负荷及肝功能状态为影响患者生存的主要因素^[25-28],故本研究未对生存情况进行详细分析。

综上所述,HCC合并PVTT的EGVB患者,内镜治疗

的止血成功率高,为HCC的进一步治疗创造机会。然而,该人群再出血发生率较高,与单纯药物治疗相比,内镜治疗似乎并不能显著降低患者的再出血率,PVTT累及范围越大,再出血率越高。

伦理学声明: 本研究方案于2024年3月15日经由首都医科大学北京地坛医院伦理委员会审批通过,批号:京地伦科字[2024]第(025)-01号。所有纳入患者均签署知情同意书。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 马佳丽和梁秀霞负责课题设计;马佳丽负责资料分析,撰写论文;叶小慧参与收集数据,修改论文;魏红山、李坪、梁秀霞和马佳丽负责拟定写作思路,指导撰写文章并最后定稿。

参考文献:

- [1] National Health Commission of the People's Republic of China. Standard for diagnosis and treatment of primary liver cancer (2024 edition) [J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(5): 893-918. DOI: 10.12449/JCH240508.
- [2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 原发性肝癌诊疗指南(2024年版) [J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(5): 893-918. DOI: 10.12449/JCH240508.
- [3] KUDO M, IZUMI N, ICHIDA T, et al. Report of the 19th follow-up survey of primary liver cancer in Japan [J]. Hepatol Res, 2016, 46(5): 372-390. DOI: 10.1111/hepr.12697.
- [4] MÄHRINGER-KUNZ A, STEINLE V, DÜBER C, et al. Extent of portal vein tumour thrombosis in patients with hepatocellular carcinoma: The more, the worse? [J]. Liver Int, 2019, 39(2): 324-331. DOI: 10.1111/liv.13988.
- [5] QIU GT, XIE KL, JIN ZX, et al. The multidisciplinary management of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus [J]. Biosci Trends, 2021, 15(3): 148-154. DOI: 10.5582/bst.2021.01173.
- [6] HAN ML, CHEN CC, KUO SH, et al. Predictors of in-hospital mortality after acute variceal bleeding in patients with hepatocellular carcinoma and concurrent main portal vein thrombosis [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2014, 29(2): 344-351. DOI: 10.1111/jgh.12341.
- [7] MA JL, HE LL, LI P, et al. Clinical features and outcomes of repeated endoscopic therapy for esophagogastric variceal hemorrhage in cirrhotic patients: Ten-year real-world analysis [J]. Gastroenterol Res Pract, 2020, 2020: 5747563. DOI: 10.1155/2020/5747563.
- [8] CHENG SQ, WU MC, CHEN H, et al. A study on imagination features of tumor thrombi in the portal vein of primary liver cancer [J]. Chin J Gen Surg, 2004, 19(4): 200-201. DOI: 10.3760/j.issn: 1007-631X.2004.04.002.
- [9] 程树群, 吴孟超, 陈汉, 等. 肝癌门静脉癌栓分型的影像学意义 [J]. 中华普通外科杂志, 2004, 19(4): 200-201. DOI: 10.3760/j.issn: 1007-631X.2004.04.002.
- [10] Chinese Society of Hepatology, Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Society of Digestive Endoscopy of Chinese Medical Association. Guidelines on the management of esophagogastric variceal bleeding in cirrhotic portal hypertension [J]. J Clin Hepatol, 2023, 39(3): 527-538. DOI: 10.3760/cmaj.cn501113-20220824-00436.
- [11] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会消化病学分会, 中华医学会消化内镜学分会. 肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治指南 [J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(3): 527-538. DOI: 10.3760/cmaj.cn501113-

- 20220824-00436.
- [9] LEUNG JH, WANG SY, LEUNG HWC, et al. Comparative efficacy and safety of multimodality treatment for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: Patient-level network meta-analysis[J]. *Front Oncol*, 2024, 14: 1344798. DOI: 10.3389/fonc.2024.1344798.
- [10] WANG JP, WANG RM, ZHU XG. Three cases of radiotherapy for primary liver cancer with portal vein tumor thrombosis[J/CD]. *Chin J Liver Dis (Electronic Version)*, 2025, 17(3): 63-67. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2025.03.010.
王菊萍, 王润梅, 朱向高. 原发性肝癌合并门静脉癌栓放射治疗3例[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2025, 17(3): 63-67. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2025.03.010.
- [11] MU Y, GE NJ, WANG XH, et al. The efficacy CalliSpheres drug-eluting beads transcatheter arterial chemoembolization combined with hepatic artery infusion chemotherapy in the treatment of hepatocellular carcinoma complicated with portal vein tumor thrombus[J]. *Clin J Med Offic*, 2025, 53(10): 1009-1013, 1018. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2025.10.04.
穆亚, 葛乃建, 王鑫昊, 等. Callispheres 可载药微球经导管动脉化疗栓塞联合肝动脉灌注化疗治疗肝细胞癌合并门静脉癌栓疗效[J]. *临床军医杂志*, 2025, 53(10): 1009-1013, 1018. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2025.10.04.
- [12] ABDELHAMED W, SHOUSA H, EL-KASSAS M. Portal vein tumor thrombosis in hepatocellular carcinoma patients: Is it the end?[J]. *Liver Res*, 2024, 8(3): 141-151. DOI: 10.1016/j.livres.2024.09.002.
- [13] LIU W, XU LX, XU F, et al. A retrospective analysis of the efficacy of endoscopic variceal ligation versus endoscopic tissue adhesive injection in the treatment of esophagogastric variceal bleeding[J]. *Dig Dis*, 2023, 41(3): 468-475. DOI: 10.1159/000528519.
- [14] HU YH, ZHOU M, LIU DL, et al. Risk factors for rebleeding after endoscopic injection of cyanoacrylate glue for gastric varices: A systematic review and meta-analysis[J]. *Dig Dis Sci*, 2024, 69(8): 2890-2903. DOI: 10.1007/s10620-024-08482-x.
- [15] HUANG XQ, ZOU DT, WANG HS, et al. Gastric variceal obstruction improves the efficacy of endoscopic management of esophageal variceal bleeding in GOV type I[J]. *Endosc Int Open*, 2024, 12(8): E940-E946. DOI: 10.1055/a-2360-4490.
- [16] BRUSILOVSKAYA K, HOFER BS, SIMBRUNNER B, et al. Platelet function decreases with increasing severity of liver cirrhosis and portal hypertension-a prospective study[J]. *Thromb Haemost*, 2023, 123(12): 1140-1150. DOI: 10.1055/s-0043-1771187.
- [17] LIU H, CHEN P, JIANG B, et al. The value of platelet parameters and related scoring system in predicting esophageal varices and collateral veins in patients with liver cirrhosis[J]. *J Clin Lab Anal*, 2021, 35(3): e23694. DOI: 10.1002/jcla.23694.
- [18] LI BB, LI Y, PENG Y, et al. Visual prediction models for predicting rebleeding events after the first esophageal variceal ligation[J]. *Surg Endosc*, 2025, 39(6): 3576-3586. DOI: 10.1007/s00464-025-11714-4.
- [19] TONON M, PIANO S. Cirrhosis and portal hypertension: How do we deal with ascites and its consequences[J]. *Med Clin North Am*, 2023, 107(3): 505-516. DOI: 10.1016/j.mcna.2022.12.004.
- [20] de FRANCHIS R, BOSCH J, GARCIA-TSAO G, et al. Baveno VII-Renewing consensus in portal hypertension[J]. *J Hepatol*, 2022, 76(4): 959-974. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.12.022.
- [21] GIRI S, SUNDARAM S, JEARTH V, et al. Predictors of early bleeding after endoscopic variceal ligation for esophageal varices: A systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Exp Hepatol*, 2022, 8(4): 267-277. DOI: 10.5114/ceh.2022.123096.
- [22] ZHAN JY, CHEN J, YU JZ, et al. Prognostic model for esophagogastroduodenal variceal rebleeding after endoscopic treatment in liver cirrhosis: A Chinese multicenter study[J]. *World J Gastroenterol*, 2025, 31(2): 100234. DOI: 10.3748/wjg.v31.i2.100234.
- [23] CAZZANIGA M, DIONIGI E, GOBBO G, et al. The systemic inflammatory response syndrome in cirrhotic patients: Relationship with their in-hospital outcome[J]. *J Hepatol*, 2009, 51(3): 475-482. DOI: 10.1016/j.jhep.2009.04.017.
- [24] ICHIKAWA T, MACHIDA N, KANEKO H, et al. C-reactive protein can predict patients with cirrhosis at a high risk of early mortality after acute esophageal variceal bleeding[J]. *Intern Med*, 2019, 58(4): 487-495. DOI: 10.2169/internalmedicine.1447-18.
- [25] MA JL, HE LL, LI P, et al. Prognosis of endotherapy versus splenectomy and devascularization for variceal bleeding in patients with hepatitis B-related cirrhosis[J]. *Surg Endosc*, 2021, 35(6): 2620-2628. DOI: 10.1007/s00464-020-07682-6.
- [26] LV Y, QI XS, HE CY, et al. Covered TIPS versus endoscopic band ligation plus propranolol for the prevention of variceal rebleeding in cirrhotic patients with portal vein thrombosis: A randomised controlled trial[J]. *Gut*, 2018, 67(12): 2156-2168. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314634.
- [27] LIU J, LADBURY C, AMINI A, et al. Combination of yttrium-90 radioembolization with stereotactic body radiation therapy in the treatment of portal vein tumor thrombosis[J]. *Radiat Oncol J*, 2021, 39(2): 113-121. DOI: 10.3857/roj.2021.00213.
- [28] LI YY, WANG DC, ZHANG FT, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy combined with lenvatinib and toripalimab for large hepatocellular carcinoma (> 10 cm) with major portal vein tumor thrombosis: A multicenter propensity score matching analysis[J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1638173. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1638173.

收稿日期: 2025-12-05; 录用日期: 2026-03-05

本文编辑: 王亚南

引证本文: MA JL, YE XH, WEI HS, et al. Impact of portal vein tumor thrombus classification on rebleeding in hepatocellular carcinoma patients with esophagogastric variceal bleeding [J]. *J Clin Hepatol*, 2026, 42(5): 1101-1108.
马佳丽, 叶小慧, 魏红山, 等. 门静脉癌栓分型对肝细胞癌合并食管胃静脉曲张破裂出血患者再出血的影响[J]. *临床肝胆病杂志*, 2026, 42(5): 1101-1108.