

经颈静脉途径肝内门-腔静脉分流术后肝性脑病的原因及其预防

王茂强 王志强 王仲朴 张家宝 崔志鹏 杨立 张金山 程留芳 高育璩

摘要 目的:分析诱发经颈静脉途径肝内门-腔静脉分流术(TIPSS)后肝性脑病(HE)的潜在因素,探讨预防措施。资料和方法:1993年3月~1997年3月间行TIPSS 264例,分析与HE相关的因素有:患者性别、年龄,肝功能分级,肝硬化及肝萎缩程度,急诊或择期分流,所使用支架类型及直径,术中有否栓塞胃冠状静脉,术后门-腔静脉梯度压(PCG),血氨浓度,Doppler超声波显示的血流方向。结果:HE发生率为16.03%(33/212),其中术前存在HE症状、术后加重2例,术后无其它诱发因素、新出现HE症状31例。HE的发生率与肝功能分级之间呈高度相关($\gamma=0.86$)。内支架直径与HE的关系:直径8mm组HE发生率为7.31%(3/41),直径10mm组发生率为17.54%(31/171),两组之间差别有显著性($P<0.01$)。Doppler超声显示门静脉属完全离肝型、部分离肝性及向肝血流型HE发生率分别为60.0%(21/35)、13.56%(8/59)、3.38%(4/118),三组之间差别有显著性($P<0.01$)。统计结果还表明,术后HE的其它高危因素有明显肝萎缩、分流道较直、术后PCG明显降低($\leq 10\text{mmHg}$)、急诊病例、术后血氨持续增高及术中未栓塞曲张的胃冠状静脉。多元回归分析结果提示,在与HE相关的诸多因素中,作用最大者为肝功能分级,其次为所用内支架直径、术后门静脉的血流方向。患者的年龄、性别、所使用支架的类型与术后HE的发病率无相关性。结论:TIPSS后HE的高危因素主要有肝硬化肝功能失代偿、所用内支架的直径较大及术后门静脉呈离肝血流。从严掌握适应证、用直径 $\leq 8\text{mm}$ 支架及术中栓塞胃冠状静脉可减少HE的发生率。

关键词:高血压,门静脉 门-腔静脉分流 肝性脑病 肝脏,介入治疗

Hepatic Encephalopathy after Transjugular Intrahepatic Portosystemic Stent Shunts: Potential Risk Factors and Its Prophylaxis

Wang Maoqiang, Wang Zhiqiang, Wang Zhongpu, et al. Department of Diagnostic Radiology, the PLA General Hospital, Beijing 100853

ABSTRACT: Purpose: To study the incidence of new or worsened hepatic encephalopathy (HE) after transjugular intrahepatic portosystemic stent shunts (TIPSS) and to identify periprocedural factors influencing patients at risk. Materials and methods: Between March 1993 and March 1997, 264 patients were treated with TIPSS. 212 patients were possible to assess the development of encephalopathy comprising the wholesome study data, 148 men and 64 women with age ranging from 18 to 74 years old. All patients underwent more than 3 months of clinical follow-up (3~45 months). 118 patients (55.66%) were categorized as Child's class A, 69 patients (32.55%) as Child's class B, 25 patients (11.75%) as Child's C. The diameters of the stent were 8mm in 41(18.87%) patients and 10mm in 171(81.13%). We analyzed the following factors: age, sex, Child's classification, the degree of liver atrophy, TIPSS in emergency or not, and size, the curvature of the shunt tract, portacaval gradient (PCG) before and after TIPSS, embolization of the gastric varices, blood ammonia level, direction of

作者单位:100853 解放军总医院放射诊断科(王茂强,崔志鹏,张金山,杨立,高育璩)、消化科(王志强,程留芳);
北京市海淀医院放射科(王仲朴),消化科(张家宝)

portal vein flow detected with color Doppler imaging after shunt. Statistical methods were used with Student's test, X^2 test, random sum tests, linear regression and correlation, and multiple linear regression. **Results:** The overall incidence of new and worsened HE was 16.03% (33/212). Of these, 27 patients were classified as minimal (grade I) and 6 advanced (grade II). By Child's classification, new or worsening HE was seen in 8.47% of class A, 11.59% of class B, 60.0% of class C. TIPSS-related HE was correlated to Child's classification ($r=0.86$). As regard to shunt size, the HE rate of 8mm stent was 7.31% (3/41), 10mm stent was 17.54% (30/171), and the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.01$). Patients with 10mm shunts were more likely than those with 8-mm shunts to have TIPSS related HE. Doppler ultrasonography revealed completely hepatofugal blood flow in 35 patients, 21 (60.0%) showed HE. Partially hepatofugal blood flow in 59 cases, 8 (13.56%) showed HE. Hepatopetal flow was observed in 117 cases, HE occurred in only 4 (3.40%) patients. Statistical analysis also showed that increased risk of HE after TIPSS were associated obviously with liver atrophy, more straightened shunt tract, lower PCG (≤ 10 mmHg), shunts in emergency, high level blood ammonia, and successful shunts without embolization of the varices. In the multivariate analysis, Child's classification was the only determinant being most closely associated with TIPSS-related HE. The two other independent risk factors were the size of stents and directions of portal flow. There were no correlation among TIPSS-related HE and the age, sex and stent type. **Conclusion:** Patient with advanced cirrhosis and hepatic decompensation, larger stent shunt tract, and hepatofugal flow were at high risk of TIPSS related HE. The incidence of TIPSS related HE may be reduced by placement of smaller diameter stent (≤ 8 mm), embolization of the gastric varices, and selection of proper candidates.

Key words: Hypertension, portal Shunts, portosystemic Hepatic encephalopathy Liver, interventional procedure

自 1989 年德国学者 Richter 首次报道经颈静脉途径肝内门腔静脉内支架分流术 (TIPSS) 临床应用以来^[1], 这一技术日臻成熟。当前对 TIPSS 研究的重点为如何降低术后分流道狭窄及肝性脑病 (HE) 的发生率、提高生存质量。我们自 1993 年 2 月开展 TIPSS, 累计病例 264 例, 现着重探讨术后肝性脑病的原因及其预防。

资料和方法

1993 年 2 月 ~ 1997 年 12 月共行 TIPSS 264 例, 其中技术失败 10 例、术后 24 小时死亡 2 例、术后 3 个月内出现分流道狭窄或阻塞选择其它治疗 16 例 (脾切除 4 例, 经内镜注射硬化剂 12 例)、出院后失去随访 24 例, 其余 212 例有定期随访记录, 随访时间 3 个月 ~ 45 个月。

纳入分析的 212 例中, 男性 148 例, 女性 64

例, 年龄 18 岁 ~ 74 岁。肝功能分级: Child A 级 118 例 (55.66%), B 级 69 例 (32.55%), C 级 25 例 (11.75%), 分级标准参照江绍基主编《临床肝胆病学》^[2]。急诊 TIPSS 32 例, 其余为择期分流。术前有轻度 HE 4 例, 均为急诊病例, 术后症状加重 2 例, 术后新出现 HE 31 例, 累计发生率为 16.03% (33/212), 11 例有进食大量高蛋白饮食诱因。HE 程度属 I 期 27 例, II 期 6 例^[2,3]。

术后随访复查内容有: ①肝功能, 血氨水平。②上消化道钡餐和/或内窥镜检查。③间隔 1 ~ 2 个月复查 Doppler 超声, 由 2 位专门从事血管超声检查的医师负责, 除了测量肝脾形态学指标外, 重点观察肝内门静脉血流方向、血流速度、支架内血流速度。④对怀疑有分流道再狭窄的病例, 做经静脉途径门静脉 - 分流道 - 肝静脉造影、门静脉测压; 造影证实存在分流道狭窄者, 行狭窄开通术 (球囊扩张 + 支架植入)。

分析与 HE 的相关因素包括: ①患者年龄、性别。②肝功能分级。③肝硬化及肝萎缩程度, 根据术前肝脏 CT 或 MRI 表现, 分为 0 级(肝脏大小形态在正常范围)、I 级(肝硬化征象明显、肝体积在正常范围)、II 级(肝硬化征象明显、肝脏体积约为正常体积的 2/3)、III 级(硬化及肝萎缩均属重度, 肝脏体积约为正常体积的 1/2), 由三名专科医师独立阅片、分级。④急诊或择期分流。⑤所用支架类型、直径。⑥分流道曲(弧)度, 根据造影表现将分流道分为垂直型(支架位于肝静脉与门静脉分叉及附近, 无弧度)、弧线型(支架位于肝静脉与门静脉分叉远侧分支, 有曲度)。⑦术后门静脉压力下降幅度及门-腔静脉压力差(PCG)。⑧术中有否栓塞胃冠状静脉。⑨术后血氨水平。⑩ Doppler 超声波显示的肝内门静脉主要分支的血流方向。所应用的统计学方法主要有 t 检查、卡方分析、秩和检验、直线回归与相关分析、多元回归分析等。

结 果

39 例 HE 中, 19 例经短期(3~10 天)降血氨药物治疗及限制蛋白摄入后症状消失, 在随访期间未出现 HE 症状。8 例需要间断给予谷氨酸钠和/或精氨酸控制 HE 症状, 日常生活尚能自理。6 例术后 HE 症状呈进行性加重, 需持续给予药物治疗, 4 例于术后 3~6 个月死于肝功能衰竭, 2 例死于其它并发症。

HE 与术前肝功能分级的关系: Child A 级组 HE 发生率为 8.47% (10/118), B 级组 11.59% (8/69), C 级组 60.0% (15/25)。统计学结果: HE 的发生率与肝功能分级有相关性 ($r=0.86$), Child C 级组 HE 发生率与其它二组 HE 发生率差别有显著性 ($P<0.01$), 提示 Child C 级组 HE 发生率高; Child A 级与 Child B 级组之间差别无显著性 ($P<0.20$)。

HE 与肝萎缩程度的关系: 212 例中, 0 级发生率 8.92% (5/56), I 级组为 8.33% (6/72), II 级组 28.26% (13/46), III 级组为 23.68%。统

计学方法用卡方分析和秩和检验, 结果显示: HE 发生率与肝萎缩程度差别有显著性, 其中 II、III 组的发生率明显高于其它组 ($P<0.01$), 但 0 级组与 I 级之间, II 级组与 III 级组之间差别无显著性 ($P_1<0.01, P_2<0.01$)。统计分析还发现, 肝萎缩程度与临床肝功能分级之间存在相关性 ($r=0.78$)。

HE 与支架类型、直径的关系: 212 例中, 使用美国 COOK 公司产 Z 型支架 18 例, 直径 10mm, 长 60mm; 使用瑞士 Shneider 公司产 Wallstent 136 例 (直径 10mm、长 68mm 115 例, 直径 8mm、长 60mm 21 例); 使用国产镍钛合金支架(北京有色金属研究院研制, 经主管部门批准行临床试用) 58 例, 直径 10mm、长 70mm 42 例, 直径 8mm、长 70mm 16 例。术后 33 例 HE 中, 支架直径 10mm 组 HE 发生率为 17.75% (30/171), 直径 8mm 组发生率为 7.31% (3/41)。经卡方分析, HE 发生率与支架类型无关 ($P<0.5$), 但与支架的直径有相关性 ($P<0.01$)。

HE 与术后 PCG 的关系: 本组分流前门静脉主干压力为 $29\text{mmHg} \pm 4.5\text{mmHg}$, 分流后降至 $16.4 \pm 5.2\text{mmHg}$ 。分流后 PCG 门-腔静脉压力梯度按测量值分三组: A 组 ($\text{PCG} \leq 10\text{mmHg}$), B 组 ($\text{PCG} = 10.1\text{mmHg} \sim 15\text{mmHg}$), C 组 ($\text{PCG} \geq 15.1\text{mmHg}$)。A 组 HE 发生率为 32.69% (17/52), B 组发生率为 11.61% (13/112), C 组发生率为 6.25% (3/48)。卡方分析结果显示三组之间 HE 发生率存在差别 ($P<0.025$), A 组与其它二组之间差别具有显著性 ($P<0.01$)。分析 PCG 与支架直径之间关系发现, C 组病例中直径 8mm 者占 79.17% (38/48), 而直径 10mm 者只占 20.82% (10/48), 直线相关分析显示, 支架直径与 PCG 存在负相关性 ($r = -0.84$)。

HE 与 Doppler 超声检查显示门静脉血流方向的关系: 术后 1 周~6 个月复查 Doppler 超声波显示肝内门静脉主干及分支血流的方向有: I 型(门静脉主干及分支均为向肝血流) 117 例,

HE 发生率为 3.38% (4/118); II型 (支架所伸入的门静脉支呈离肝血流,其余为向肝血流) 59 例, HE 发生率为 13.56% (8/59); III型 (门静脉为离肝血流,血流方向为门静脉左右支→肝内分流道→肝静脉) 35 例, HE 发生率 60.00% (21/35)。统计结果显示, TIPSS 后门静脉血流方向与 HE 发生率存在相关性, 三种血流类型之间 HE 的发生率差别有显著性 ($P < 0.02$)。术后影像学随访发现, 门静脉呈完全型及部分型离肝血流的病例中, 3~12 个月内进行性肝萎缩 (肝体积缩小) 发生率达 51.06% (48/94), 这些表现与临床的低蛋白血症、进行性功能障碍相一致。

经统计学分析还发现, 术后 HE 的发生率尚与急诊和择期分流术中是否栓塞胃冠状静脉、分流道的弧度、术后血氨浓度存在相关性, 在急诊 TIPSS、术中未栓塞胃冠状静脉、分流道较直、术后血氨浓度持续 $\geq 120\mu\text{g}/\text{dl}$ (正常参考值 $\leq 70\mu\text{g}/\text{dl}$) 病例组的 HE 发生率明显高于相应对照组。

采用逐步回归分析方法, 结果为: 在上述诸多因素中, 与术后 HE 关系最密切、作用最大者为肝功能分级, 其次为所用支架直径、术后 Doppler 超声显示的肝内门静脉血流方向。

统计结果显示 HE 的发生率与患者年龄性别、支架类型无相关性。

讨 论

从分流后的血液动力学考虑, TIPSS 与外科的小口径门腔静脉侧-侧分流类似, 在解剖方面属于非选择性分流, 因而从理论上讲两者术后 HE 的发生率相近; 从分流的生理效应来看, TIPSS 又类似于外科的选择性分流, 因为其对肝窦血流的影响远小于外科的非选择性分流; 另外, 由于 TIPSS 术中大多采取了胃冠状静脉栓塞术, 因而其实际治疗效应相当于外科的选择性门-腔静脉分流和断流^[5]。本文主要讨论 TIPSS 术后 HE 的诱发因素。

近年文献报道, TIPSS 后 HE 发生率从 18% 至 45% 不等^[5], 本组病例的发生率略低于以往报道, 为 16.03%, 产生以上差异的原因较多, 但各组病例之间肝功能分级的构成比差异可能是最重要的因素, 如日本一组 55 例 TIPSS 中, Child B 级和 C 级各占 34%、29%, HE 的发生率为 32%^[6]; 美国一组 183 例 TIPSS 病例分析中, Child B 级及 C 级各占 25%、61%, HE 发生率为 20%, 且均为 Child C 级病例^[8]。本组 Child C 级病例仅占 11.75%, 但该组 HE 的发生率达 60%。以上资料表明, TIPSS 术后 HE 的发生率与术前肝功能分级存在密切关系。

分析本组病例资料还表明, 除了肝功能分级外, TIPSS 后 HE 的发生率与肝萎缩程度、支架的直径、分流道的曲度、分流术后门静脉压力下降程度、急诊或择期分流、术后血氨水平、Doppler 超声显示的肝内门静脉的血流方向有相关性。采用逐步回归分析显示, 在上述因素中作用最大且显著者为患者的肝功能分级, 其次为所使用内支架的直径、Doppler 超声显示门静脉的血流方向、术后 PCG、术后血氨水平及持续时间。从降低术后 HE 发生率考虑, 我们认为应采取以下预防措施。

(一) 从严掌握适应证 主要考虑到术后分流道再狭窄发生率高且处理较困难, 术后 HE 发生率较高、部分病例可发生进行性肝萎缩^[5, 7]; 在我国, 费用昂贵也是一个因素。欧美一些大的医疗中心一般只将下列情况列为 TIPSS 适应证: ①作为终末期肝病肝移植术前的过渡措施。②经保守治疗 (如经内窥镜途径注射硬化剂、套扎等) 无效、有外科治疗指征的门静脉高压症。③门静脉高压症所致的顽固性腹水、其它治疗方法疗效不佳者。④ Budd - Chiari' s 综合征 (肝静脉完全阻塞型)、无外科治疗指征者。我们认为, 对于肝功能 Child' s C 级患者一般不宜列为适应证, 此主要考虑到术后并不能提高患者生存质量和延长生存期, 对于确属有必要行 TIPSS (如保守疗法不能控制的静脉曲张破裂大出血) 者, 术中应以栓塞曲张静脉为主, 不应强

调使门静脉压力降至正常范围；对于影像学显示肝萎缩明显的病例，尽管其肝功能分级可能属 Child's A 级，亦应慎重选择 TIPSS，因为这类患者除了术中操作难度较大外，术后肝功能衰竭的发生率较高。

(二)内支架的直径不宜过大 实验证实，在分流道通畅的情况下，支架的直径决定术后分流量的大小、门静脉压力梯度、门静脉血流方向，如在分流道长度等同的情况下，直径 8mm 支架的分流量为分别直径 10mm、12mm 支架分流量的 40%、20%；早年外科门-腔静脉分流术结果显示，分流道直径与术后 HE 发生率有直接关系，在分流道直径 8mm、10mm、12~20mm 组中 HE 发生率分别为 9%、19%、39%。本组支架直径 8mm 组 HE 发生率为 7.31%，明显低于直径 10mm 组 (17.54%)。近年通过临床系列随访发现，不少 TIPSS 术后患者虽然不再发生静脉曲张破裂出血，但 HE 及术后进行性肝功能衰竭的发生率并不低于传统的外科分流术，Child C 级组术后 HE 发生率最高为 70%，一个月生存率仅 5%~20%，这些已成为影响中远期疗效的突出问题^[5,7,8]。从提高患者中远期生存率和生存质量考虑，肝功能 Child C 级及 B 级病例应选择直径 8mm 支架。

(三)分流道的弧度不宜过直 我们在 TIPSS 实验和临床应用中观察到，在使用内支架直径等同的条件下，分流道愈直，PCG 下降幅度愈大，造影显示的分流量相应增大；当分流道有大弧度时，由于流体阻力增加，PCG 下降幅度及分流量明显少于前者。分流道较直者见于所谓“中心型”分流，即分流道位于肝静脉-下腔静脉开口与门静脉主干分叉或左右主干之间；弧度较大的分流道见于所谓“周围型”分流，即分流道位于肝静脉与门静脉二级分支以远侧。在术中可通过调整穿插方向增减分流道的弧度，有些学者主张宜首先选择门静脉的三、四级分支穿刺，而应避免直接穿刺门静脉分叉及左右主干（第一肝门附近），此除了考虑到减少穿刺所致的腹腔出血并发症外，也能避免使分流道过直

^[7,8]，我们赞同这一观点。

(四)术中应尽可能栓塞胃冠状静脉及其它自发性门-体侧支 一般认为，一旦人为建立起有效门-腔静脉分流，门-体静脉之间的自发分流（包括胃冠状静脉）多可自行终止，但在实际工作中常能见到分流道通畅、PCG 降至接近正常，而胃冠状静脉持续显影的现象。术中同时栓塞胃冠状静脉及胃短（后）静脉曲张，可避免使 PCG 过度降低。我们在术中观察到，栓塞胃冠状静脉曲张后 PCG 比栓塞前平均提高 2.4mmHg，此对于增加术后肝内门静脉灌注、减少 HE 的发生率有一定意义。对于急诊病例，栓塞胃冠状静脉曲张是及时控制出血的必要措施。

参考文献

1. Richter GM, Noeldge G, Palmaz JC, et al. Transjugular intrahepatic portacaval stent shunt: preliminary clinical results. *Radiology*, 1990, 174: 1027.
2. 江绍基主编. 临床肝胆病学, 第一版, 上海科学技术出版社, 上海, 1992. 314.
3. Bosch T. Portal hypertension. In: Prieto J, et al. *Hepatobiliary disease*, Berlin: Springer-verlag, 1992. 429.
4. 王茂强, 张金山, 于森, 等. 经颈静脉途径肝内门-体静脉分流术的临床应用. *中华消化杂志*, 1996, 16: 128.
5. Somberg KA, Riegler JL, LaBerge JM, et al. Hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunts: incidence and risk factors. *American J Gastroenterol*, 1995, 90: 549.
6. 中村健治, 松冈利幸, 神纳敏夫, 他. 门脉压亢进症の治療 TIPSS の位置付. *临床放射线*. 1997, 42: 687.
7. Zuckerman DA, Darcy MD, Bocchine TP, et al. Encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunting: analysis of incidence and potential risk factors. *AJR*, 1997, 169: 1727.
8. Roussear H, Vinel JP, Bilbao J, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts using the Wallstent prosthesis: a follow-up study. *Catheter Intervent Radiol*, 1994, 17: 7.