

·综述 General review·

TIPS 治疗门静脉高压并发症预后评价的现状

原姗姗, 韩国宏, 樊代明

【摘要】 经颈静脉肝内门体分流术(TIPS)已被广泛用于肝硬化门静脉高压并发症的治疗。TIPS 术后增加了肝性脑病发生率,及生存较标准治疗无延长,而作为二线治疗方法。术前对患者进行评估对生存至关重要。本文就目前重要的评价 TIPS 预后不良的指标及模型作一综述,为临床医师选择合适的患者提供依据。

【关键词】 经颈静脉肝内门体分流术; 门静脉高压; 预后; 生存率

中图分类号:R571.3 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2011)-03-0245-04

TIPS treatment of the complications of portal hypertension: the current status of its prognostic evaluation YUAN Shan-shan, HAN Guo-hong, FAN Dai-ming. *Xijing Hospital of Digestive Diseases, the Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China*

Corresponding author: HAN Guo-hong, E-mail: hangh@fmmu.edu.cn

【Abstract】 Transjugular intrahepatic portosystemic shunt(TIPS)has been increasingly used to treat the complications of portal hypertension. The main disadvantages of TIPS placement are the development of hepatic encephalopathy, and the absence of benefit in survival rate when compared with conservative therapy. Preoperative evaluation is critical to predict the long-term outcome. This review describes some important clinical variables and models that have been associated with a poor prognosis after TIPS placement. By using prognostic factors, we can identify the appropriate candidates for TIPS procedure. (J Intervent Radiol, 2011, 20: 245-248)

【Key words】 transjugular intrahepatic portosystemic shunt; portal hypertension; prognosis; survival rate

经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt,TIPS)治疗肝硬化门静脉高压并发症的预后评价至关重要。目前已有一些临床指标可以评价 TIPS 术的预后不良,包括 Child C 级肝硬化、急症 TIPS、高血清胆红素、高血清肌酐、低钠血症、凝血酶原时间延长等。有学者把这些预后指标联合起来建立了评估 TIPS 预后生存的模型如终末期肝病模型(model for end stage liver disease,MELD)、Emory score 及 MELD-Na 等,但哪个指标或模型预测更为准确目前尚无定论,且在预测近期(<3个月)或远期(>6个月)生存方面的优越性各家意见不一。本文综述 TIPS 术常用预后评价指标和模型及其预测近期和远期生存的价值。

1 功能指标

作者单位:710032 西安 第四军医大学西京消化病医院
通信作者:韩国宏 E-mail:hangh@fmmu.edu.cn

1.1 Child-Pugh C 级

1989 年 Child-Pugh 分级(即 CPC)首次用于预测 TIPS 术的预后,经修订的 CPC 包括血清胆红素、血清蛋白、凝血酶原时间、腹水及肝性脑病 5 个指标,Child-Pugh 评分 > 9 分定义为肝功能 Child-C 级,研究认为其影响 TIPS 术后患者生存。Bafieres 等^[1]对 TIPS 治疗静脉曲张出血患者进行预后评价,认为 Child C 级肝硬化患者 30 d 生存率明显低于 A 级和 B 级(48%比 90%; $P < 0.01$)。同样,顽固性腹水伴 Child C 级肝硬化患者行 TIPS 术近期生存率也较低。Kim 等^[2]通过 99 例顽固性腹水患者 TIPS 预后研究,表明 Child-C 级肝硬化是影响 TIPS 术后近期生存的重要因素之一。CPC 可直接反映肝功能情况,有研究表明 Child-Pugh 评分 > 11 时 TIPS 术后中位生存时间 < 90 d,而低血钠患者伴 Child C 级肝硬化时 TIPS 术后 30 d 病死率将达 80%^[3-4]。目前,CPC 的预测能力尤其在近期生存方面得到肯定,因

其包含腹水和肝性脑病 2 个因素,加上评分范围狭窄,不能很好的区分病情轻重,但对评价终末期肝病 TIPS 术预后非常有效^[5]。

1.2 MELD

2000 年 Malinchoc 等^[5]对 4 个医疗中心 231 例行 TIPS 操作的肝硬化患者(173 例预防曲张静脉再出血,58 例顽固性腹水)进行回顾性分析,认为血清肌酐、血清胆红素、凝血酶原时间国际标准化比值(INR)及肝硬化病因是影响预后的主要因素,并由其建立了 MELD 预后模型,2001 年 MELD[MELD = $9.6 \times \log(\text{肌酐}) + 3.8 \times \log(\text{胆红素}) + 11.2 \times \log(\text{INR}) + 6.4$]开始应用于美国器官移植网络的供肝上。MELD 为首个预测择期 TIPS 术后生存率的模型,避免了 CPC 主观指标的缺陷,发挥了强大的生存预测能力。该模型预测 TIPS 术后近期生存已得到证实,研究认为 MELD 评分 > 18 时术后 3 个月生存率小于 60%^[5-6];也证明 MELD 可准确预测患者的远期生存率,即使在慢性乙型肝炎不伴肝硬化时^[7]。MELD 对患者的近期生存预测能力优于 CPC^[4,8-10],而在预测远期生存方面两者无显著差别,MELD 也更加明晰了 Child-Pugh > 10 不宜行 TIPS 术^[9]。尽管 MELD 有较强的预测能力,但因其缺少能反映腹水特征的重要指标,仍就有 15% ~ 20% 的患者不能被准确预测,这就需要能更好反映肝肾功能的指标或模型来提高预测的准确性^[11]。

1.3 MELD-Na

肾损害时血清肌酐水平可能正常,为了更好地反映肝硬化肾功能情况,Biggins 等^[12]于 2006 年首次提出 MELD-Na,用血清钠代替了顽固性腹水在评分中的作用。随后 Kim 等^[13]证明 MELD-Na 在严重的肝疾病患者尤其是 MELD 分数在 20 到 39 之间时具有更好的预测能力,并能提高 MELD 分数 < 15 时患者的 1 年生存率。Guy 等^[14]于 2009 年对 148 例行择期 TIPS 术患者进行评价,表明 MELD-Na 在 MELD 分数较低时优于 MELD 的预测能力,也证实了当 MELD-Na < 15 时的预测准确性最高;MELD-Na 较 MELD 有更准确的预测 TIPS 术后 6 个月的生存情况,而两者近期和远期生存预测能力的比较还有待进一步研究和验证。

2 临床指标

2.1 急诊 TIPS 操作

15% ~ 20% 患者因不能控制的曲张静脉出血需行急诊 TIPS 手术治疗,而急诊 TIPS 术患者如果伴

有 Child C 级肝硬化、高 APACHE II 分数、血流动力学不稳定等情况早期病死率可达 30% ~ 50%^[15]。Azoulay 等^[16]观察 58 例急诊 TIPS 治疗难控制静脉曲张出血患者的预后,显示患者术后 30 d 和 60 d 的病死率分别是 29% 和 35%,死亡原因大部分是肝功能衰竭及术后脓毒血症,同时阐明了入院到转诊入 ICU 的时间间隔是影响 TIPS 术后近期死亡的原因。Encarnacion 等^[17]对另一组 TIPS 控制曲张静脉出血患者进行调查,其中 60% 的患者行急诊 TIPS 操作,40% 行择期 TIPS,结果急诊 TIPS 术后 30 d 病死率显著高于择期手术。急诊 TIPS 在和其他指标联合预测方面也有研究,如 Patch 等^[18]对急诊 TIPS 患者进行了预后评价,并建立了预后指数模型(即 PI),认为 PI 评分 > 18.52 时患者术后 6 周病死率可达 100%。急诊 TIPS 术后因肝功能急剧衰竭所致患者近期病死率较高,但在临床中它可能是唯一一个挽救生命的急救措施,要谨慎选择。不是急救尽量避免对 PI 评分 > 18.52 以及血流动力学不稳定的患者行急诊 TIPS。

2.2 肝性脑病

TIPS 术后加重及新发的肝性脑病发生率约为 30%,但许多患者术后通过药物治疗可以纠正。TIPS 术后因肝性脑病死亡的患者大都与严重肝衰竭有关,其中 10% ~ 20% 患者是在术后 30 d 内死亡^[19]。Jalan 等^[3]分析术前肝性脑病对术后生存的影响,显示术前中重度肝性脑病伴 Child C 级肝硬化患者,术后近期病死率较高,还阐明术前肝性脑病联合低钠血症可预测患者长期生存率。TIPS 主要是通过把门静脉入肝的血液经体循环分流来降低门静脉压力,入肝血流量减少势必影响肝脏对血氨的解毒能力,同时也因入肝血流量减少而使肝功能情况恶化。因此,对术前有肝性脑病合并肝功能分级较高的患者行 TIPS 术时一定要选择合适内径的支架,预防分流过大造成的肝功能的急剧恶化和肝性脑病的加重。

3 生化指标

3.1 血清胆红素

血清胆红素和 CPC、MELD 一样可单独预测 TIPS 术后近期病死率。Haskal 等对一组 220 例肝硬化行 TIPS 术患者进行前瞻性研究,统计术前血清胆红素水平并进行分层(< 51 $\mu\text{mol/L}$ = 102 例, > 51 $\mu\text{mol/L}$ = 58 例, > 68.5 $\mu\text{mol/L}$ 和 > 85.5 $\mu\text{mol/L}$ = 27 例),随着血清胆红素浓度的提高,术后死亡危

险性也增加,当血清胆红素 $> 51 \mu\text{mol/L}$ 时每增加 $17.1 \mu\text{mol/L}$ 30 d 死亡危险性增加 40%,当血清胆红素 $> 100 \mu\text{mol/L}$ 时 30 d 病死率将达 100%^[20]。Tyburski 等^[21]认为血清胆红素 ($> 51 \mu\text{mol/L}$)、血清蛋白 ($< 2.2 \text{ g/L}$)及凝血酶原时间延长 ($> 17 \text{ s}$)是影响 TIPS 术后远期生存的因素,长期随访指出总胆红素 $> 51 \mu\text{mol/L}$ 时患者 18 个月的病死率为 71%。血清胆红素不仅可单独准确预测术后近期和远期生存率,也可联合其他指标来预测 TIPS 术预后。Chalasani 等^[22]分析 129 例急症 TIPS 操作预防再出血患者,对影响该组患者生存的指标行多因素和 Cox 比例风险模型分析,认为血清胆红素 $> 51 \mu\text{mol/L}$ 和急诊 TIPS 操作、ALT $> 100 \text{ u/L}$ 及术前肝性脑病是预测患者生存的重要指标,用其建立了 Emory 评分生存预测模型,并对 4 个指标进行评分(急症 TIPS-2 分,其余项为各 1 分;4~5 分为高危,1~3 分为中危,0 分为低危),验证该模型的两组患者都证实了高危患者 1 年生存率约 10%~30%。单独和联合预测都说明胆红素是影响 TIPS 预后的重要因素。术前血清胆红素水平是肝功能受损的直接反映,它既可单独预测患者术后近期及远期生存率,又可联合其他指标建立模型来预测,如 Emory 评分、MELD 等,在工作中应把单独和联合预测结合起来提高其准确性。

3.2 血清肌酐水平

终末期肝疾病、有出血事件发生的门静脉高压、感染以及需要高剂量利尿剂治疗的顽固性腹水患者都会引起肾功能损害致血清肌酐水平升高,从而影响患者的生存^[23]。Angermayr 等^[24]对 5 个医疗中心 10 年间的 475 例患者进行回顾性研究,认为高血清肌酐水平是影响患者术后生存的最强指标,当患者肝肾功能正常时肌酐水平就是一个影响预后的指标。TIPS 支架置入可以改善患者的肾功能、改善肝肾综合症症状、减少或消退腹水形成,Schepke 等^[25]对肝硬化伴静脉曲张出血行 TIPS 术患者进行评估,认为血清肌酐水平能独立影响 TIPS 术后生存率,并证明当基线肌酐水平 $> 132 \mu\text{mol/L}$ 时支架置入可改善患者肾功能,并能提高术后 3 个月生存率,但也明确了基线肌酐水平 $> 132 \mu\text{mol/L}$ 时不能提高患者的远期生存率。许多文献已报道了慢性肝疾病患者伴有肾功能不全时 TIPS 术预后较差^[23-24],同样,高血清肌酐肝硬化患者行 TIPS 操作术后生存率也很低;有研究把凝血酶原时间和血清肌酐水平联合起来预测 TIPS 术后生存,认为前者时

间的延长和后者血清中浓度的升高都预示着 TIPS 术后较高的病死率^[26-27],血清肌酐和血清总胆红素一样可独立影响患者的预后,术前患者有高血清肌酐水平时临床医师应谨慎对待特别是那些等待肝移植者。

3.3 低血钠

血清钠浓度低于 135 mmol/L 在临床上定义为低钠血症,早在 20 世纪中期就有学者认为慢性肝疾病患者血清钠浓度低于 130 mmol/L 预后很差,当其低于 125 mmol/L 时则是致命的。此外,血钠浓度的降低和肝肾综合征、腹水及死亡也有着密切的关系^[28-29]。血清钠浓度是一个易于获得、可重复性强且客观的指标,它对曲张静脉出血和顽固性腹水患者 TIPS 术后都有着很好的评估价值。有研究对曲张静脉出血伴有低血钠的患者进行预后评价,认为低血钠和 Child C 级肝硬化一样可以单独预测 TIPS 术后的近期病死率,且 Child C 级肝硬化患者伴有低血钠时 30 d 病死率达 80%^[3]。低钠血症更是和顽固性腹水患者的生存率紧密相连,顽固性腹水患者血钠较低时容易发展为肝肾综合征,而肝肾综合征 1 年病死率可达 20%~50%^[30]。虽然低血钠可以影响 TIPS 术后患者的生存率已经得到公认,但目前仍就缺乏足够的统计学证据对其进行验证。

4 小结

门静脉高压并发症患者 TIPS 术前评估对预后生存情况的评价至关重要,本文阐述了目前常用的预后评价指标和模型。MELD 在预测患者近期生存率方面却优于 CPC。MELD-Na 对术后 6 个月的预测能力强于 MELD,但主要作用在 MELD 分数较低(MELD 分数值位于 20 至 39 之间)时。对于影响预后的生化指标如血清胆红素、血清肌酐及低血钠,他们既可单独预测又可联合起来评估患者预后。另外,术前有肝性脑病及血流动力学不稳定者近期及长期生存率也较低,应谨慎行 TIPS。总之,CPC、MELD 以及上述其他指标在预测方面各有其优势,临床上为提高预测准确性应把常用预后指标或模型联合起来共同评价。

此外,我们应细分肝硬化并腹水形成或消化道出血(即肝硬化失代偿 3 期和 4 期),他们的生存影响因素不同,因此我们不能用同一指标或预测模型来评价所有患者的预后,不同时期应有不同指标对预后进行评价,提高预测准确性和患者生活质量。

[参考文献]

- [1] Banares R, Casado M, Rodriguez-Laiz JM, et al. Urgent transjugular intrahepatic portosystemic shunt for control of acute variceal bleeding[J]. *Am J Gastroenterol*, 1998, 93: 75 - 79.
- [2] Harrod-Kim P, Saad WE, Waldman D. Predictors of early mortality after transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation for the treatment of refractory ascites [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2006, 17: 1605 - 1610.
- [3] Jalan R, Elton RA, Redhead DN, et al. Analysis of prognostic variables in the prediction of mortality, shunt failure, variceal rebleeding and encephalopathy following the transjugular intrahepatic portosystemic shunt for variceal haemorrhage [J]. *J Hepatol*, 1995, 23: 123 - 128.
- [4] Angermayr B, Cejna M, Karmel F, et al. Child-Pugh versus MELD score in predicting survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt [J]. *Gut*, 2003, 52: 879 - 885.
- [5] Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, et al. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts[J]. *Hepatology*, 2000, 31: 864 - 871.
- [6] Ferral H, Vasan R, Speeg KV, et al. Evaluation of a model to predict poor survival in patients undergoing elective TIPS procedures[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2002, 13: 1103 - 1108.
- [7] Chan HLY, Chim AML, Lau JTF, et al. Evaluation of model for end-stage liver disease for prediction of mortality in decompensated chronic hepatitis B [J]. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101: 1516 - 1523.
- [8] Schepke M, Roth F, Fimmers R, et al. Comparison of MELD, Child-Pugh, and Emory model for the prediction of survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunting[J]. *Am J Gastroenterol*, 2003, 98: 1167 - 1174.
- [9] Salerno F, Merli M, Cazzaniga M, et al. MELD score is better than Child-Pugh score in predicting 3-month survival of patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt [J]. *J Hepatol*, 2002, 36: 494 - 500.
- [10] Attia KA, Mahassadi AK, Messou E, et al. Child-Pugh-Turcott versus Meld score for predicting survival in a retrospective cohort of black African cirrhotic patients [J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14: 286 - 291.
- [11] Kamath PS, Kim WR. The Model for End-Stage Liver Disease (MELD)[J]. *Hepatology*, 2007, 45: 797 - 805.
- [12] 郑盛, 殷芳, 严晓会, 等. MELD-Na 模型评分对评估失代偿期肝硬化患者短期预后的临床价值[J]. *实用肝脏病杂志*, 2009, 12: 118 - 120.
- [13] Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver transplant waiting list[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359: 1018 - 1026.
- [14] Guy J, Somsouk MA, Biggins SW, et al. New model for end stage liver disease improves prognostic capability after transjugular intrahepatic portosystemic shunt[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2009, 7: 1236 - 1240.
- [15] Ferral H, Patel NH. Selection criteria for patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt procedures: current status[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2005, 16: 449 - 455.
- [16] Azoulay D, Castaing D, Majno P, et al. Salvage transjugular intrahepatic portosystemic shunt for uncontrolled variceal bleeding in patients with decompensated cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2001, 35: 590 - 597.
- [17] Encarnacion CE, Palmaz JC, Rivera FJ, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement for variceal bleeding: predictors of mortality[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 1995, 6: 687 - 694.
- [18] Patch D, Nikolopoulou V, McCormick A, et al. Factors related to early mortality after transjugular intrahepatic portosystemic shunt for failed endoscopic therapy in acute variceal bleeding[J]. *J Hepatol*, 1998, 28: 454 - 460.
- [19] Boyer T, Haskal ZJ. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of portal hypertension [J]. *Hepatology*, 2005, 41: 386 - 400.
- [20] Rajan DK, Haskal ZJ, Clark TW. Serum bilirubin and early mortality after transjugular intrahepatic portosystemic shunts: results of a multivariate analysis[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2002, 13: 155 - 161.
- [21] Tyburski JG, Noorily MJ, Wilson RF. Prognostic factors with the use of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt for bleeding varices[J]. *Arch Surg*, 1997, 132: 626 - 630.
- [22] Chalasani N, Clark WS, Martin LG, et al. Determinants of mortality in patients with advanced cirrhosis after transjugular intrahepatic portosystemic shunting[J]. *Gastroenterology*, 2000, 118: 138 - 144.
- [23] Fernandez-Esparrach F, Sanchez-Fueyo A, Glues P, et al. A prognostic model for predicting survival in cirrhosis with ascites [J]. *J Hepatol*, 2001, 34: 46 - 52.
- [24] Rossle M, Ochs A, Gulberg V, et al. A comparison of paracentesis and transjugular intrahepatic portosystemic shunting in patients with ascites [J]. *N Engl J Med*, 2000, 342: 1701 - 1707.
- [25] Schepke M, Roth F, Skoch L, et al. Prognostic impact of renal impairment and sodium imbalance in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunting for the prevention of variceal rebleeding[J]. *Digestion*, 2003, 67: 146 - 153.
- [26] Albillos A, Banares R, Gonzalez M, et al. A meta-analysis of transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus paracentesis for refractory ascites[J]. *J Hepatol*, 2005, 43: 990 - 996.
- [27] Cooper GS, Bellamy P, Dawson NV, et al. A prognostic model for patients with end-stage liver disease [J]. *Gastroenterology*, 1997, 113: 1278 - 1288.
- [28] 林菁华, 文卓夫. 血清钠与 MELD 联合公式评估肝硬化患者预后的能力[J]. *广东医学*, 2008, 29: 793 - 794.
- [29] 徐莉英. 评估低钠血症和 MELD 评分对肝硬化病人预后的价值[J]. *世界感染杂志*, 2005, 05: 416 - 417.
- [30] Bosch J, Garcia-Pagan JC. Complications of cirrhosis. I: portal hypertension[J]. *J Hepatol*, 2000, 32: 141 - 156.

(收稿日期:2010-08-29)