

·血管介入 Vascular intervention·

聚四氟乙烯覆膜支架经颈静脉肝内门腔分流术后分流道再狭窄及影响因素分析

赵剑波, 陈勇, 何晓峰, 曾庆乐, 梅雀林, 李彦豪

【摘要】 目的 探讨采用聚四氟乙烯(PTFE)覆膜支架行经颈静脉肝内门腔分流术(TIPS)后分流道再狭窄及相关影响因素。**方法** 2005年10月至2011年7月收治102例门脉高压症患者,均采用PTFE覆膜支架行TIPS手术,其中男82例,女20例,年龄16~73岁,平均 (52.6 ± 12.6) 岁。术前症状为食管胃底静脉曲张大出血(83例)或顽固性腹水(19例),术前肝功能Child-Pugh评分为5~10分,平均 (6.65 ± 1.66) 分。术后随访0~58个月,平均 (19.9 ± 13.3) 个月,采用寿命表法得出术后6、12、24、36、48个月的累积分流道开通率,对影响因素采用Cox回归进行单因素和多因素分析。**结果** 全部102例均在局麻下成功建立肝内门腔覆膜支架分流道,技术成功率100%。门静脉-右房压力梯度由术前 (27.57 ± 4.19) mmHg下降为 (15.82 ± 2.18) mmHg,差异有统计学意义($t = 22.8, P < 0.01$)。术前Child-Pugh评分为 (6.65 ± 1.66) 分,术后3个月为 (6.46 ± 1.55) 分,差异无统计学意义($t = 0.829, P = 0.408$)。随访期间确诊出现覆膜支架分流道再狭窄10例,总体一期再狭窄率为9.8%。术后6、12、24、36、48个月的累积分流道通畅率分别为96%、91%、82%、82%、82%。Cox单因素分析示覆膜支架门脉端长度和支架肝静脉端位置评价有统计学意义;多因素分析示后者为独立影响因素($P = 0.004, OR = 27.758, 95\%CI: 2.85 - 270.72$)。**结论** PTFE覆膜支架可以明显提高TIPS术后分流道通畅率,支架肝静脉端位置良好的患者术后分流道再狭窄发生率低,同时不建议覆膜支架门脉端伸入过长。

【关键词】 门脉高压症;经颈静脉肝内门腔分流术;覆膜支架;再狭窄

中图分类号:R543.6 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2013)-08-0629-05

Restenosis of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt using stent covered with polytetrafluoroethylene and the analysis of its affecting factors ZHAO Jian-bo, CHEN Yong, HE Xiao-feng, ZENG Qing-le, MEI Que-lin, LI Yan-hao. Department of Interventional Radiology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

Corresponding author: CHEN Yong, E-mail: chenyl02@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the postoperative shunt restenosis of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) using polytetrafluoroethylene (PTFE) covered stent in patients with portal hypertension, and to discuss its affecting factors. **Methods** During the period from Oct. 2005 to July 2011, a total of 102 patients, including 82 males and 20 females with a mean age of (52.6 ± 12.6) years (ranged 16 - 73 years), with portal hypertension due to cirrhosis were admitted to authors' hospital. TIPS with PTFE covered stent was carried out in all patients. Before operation, the patients had massive bleeding due to ruptured esophageal and gastro-fundal varices ($n = 83$) or refractory ascites ($n = 19$), and the Child-Pugh score was 5 - 10 with a mean of (6.65 ± 1.66) . The patients were followed up for 0 - 58 months with a mean of (19.9 ± 13.3) months. The cumulative patency rates of shunt at 6, 12, 24, 36 and 48 months after TIPS were calculated using life-table method. Single and multiple factor analysis using Cox regression method was

performed to evaluate the affecting factors.

Results Under local anaesthesia TIPS was successful performed in all 102 patients. The mean portosystemic pressure gradient decreased from preoperative (27.57 ± 4.19) mmHg to postoperative (15.82 ± 2.18) mmHg, the

基金项目: 广东省科技计划项目 (2012B010200027); 南方医科大学南方医院院长基金 (2011B006)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2013.08.004

作者单位: 510515 广州 广东省南方医科大学南方医院介入科

通信作者: 陈勇 E-mail: chenyl02@163.com

difference was statistically significant ($t = 22.8$, $P < 0.01$). Preoperative Child-Pugh score was (6.65 ± 1.66), and three months after treatment the Child-Pugh score was (6.46 ± 1.55), the difference between the two was not significant ($t = 0.829$, $P = 0.408$). During the follow-up period, shunt restenosis occurred in 10 patients (9.8%). The cumulative primary patency rates were 96%, 91%, 82%, 82% and 82% at 6, 12, 24, 36 and 48 months after the procedure, respectively. Cox single analysis showed that the covered stent length within portal vein and its location in hepatic vein had statistical significance, and multiple factor analysis indicated that the covered stent location in hepatic vein was an independent factor affecting shunt restenosis ($P = 0.004$, $OR = 27.758$, 95% $CI: 2.85 - 270.72$). **Conclusion** TIPS with PTFE covered stent can markedly increase the shunt patency rate. A proper location of the covered stent within hepatic vein carries lower restenosis incidence. Hyperextension of the stent into portal vein is not recommended. (J Intervent Radiol, 2013, 22: 629-633)

【Key words】 portal hypertension; transjugular intrahepatic portosystemic shunt; covered stent; restenosis

聚四氟乙烯(PTFE)覆膜支架的使用明显改善了经颈静脉肝内门腔分流术(TIPS)的术后分流道通畅率^[1-2],但由于专用于TIPS的PTFE覆膜支架—Viatorr支架(Gore公司)至今仍未进入中国市场,因此自2005年起,国内部分专家采用相同PTFE覆膜的支架—Fluency支架(Bard公司)作为替代产品,早期小样本初步报道显示,Fluency支架的短期疗效与Viatorr支架结果类似^[3-4]。但对于其术后狭窄的影响因素分析则较少见诸报道,本文特在此方面作一初步探讨。

1 材料与方法

1.1 研究对象

收集2005年10月至2011年7月因门脉高压症行覆膜支架TIPS手术患者102例,所有患者均签署手术同意书并通过我院医学伦理委员会批准。术前症状为食管胃底静脉曲张大出血83例(81.4%),其中急性大出血5例,顽固性腹水19例(18.6%)。82例为慢性乙型病毒性肝炎肝硬化(占80.4%),术前病程5~22年,平均(9.6 ± 17.6)年;8例为酒精性肝硬化;5例为Budd-Chiari综合征(BCS,占4.9%);4例为慢性丙型病毒性肝炎肝硬化(占3.9%);还有3例为其他原因所致的门静脉高压症(占2.9%),其中胆汁性肝硬化1例,朗汉斯细胞增生症致肝硬化1例,不明原因肝硬化1例。本组102例患者中,术前肝功能Child-Pugh评分为5~10分,平均(6.65 ± 1.66)分,A级52例(51.0%),B级41例(40.2%),C级9例(8.8%)。

1.2 TIPS操作步骤及术后处理

TIPS手术操作参照以往采用裸支架建立TIPS分流道的文献描述^[5],不同在于采用“金属长鞘定位

法”完成覆膜支架TIPS分流道的建立^[3],即在释放覆膜支架之前,沿导丝将10F金属长鞘前推入门脉主干,再送入覆膜支架输送器(Fluency stent-graft, Bard),经金属鞘侧臂注入对比剂显示门脉与覆膜支架输送器的位置。调整支架头端进入门脉内,长度在5~10mm,定位准确后,先后撤外鞘于下腔静脉内,再完全释放覆膜支架。肝静脉端要求覆膜支架与肝静脉同行2cm左右,然后造影复查,必要时在门脉端或肝静脉端加用相同直径裸支架。

102例患者共植入支架128枚。对于腹水患者一般选择10mm直径支架,出血患者则选择8mm直径,但对于体形瘦小者则可视情况相应降低支架直径。本研究支架直径为6~10mm,平均(8.05 ± 0.91)mm,其中79例使用8mm支架,12例使用10mm支架,另有11例支架直径在8mm以下。覆膜支架104枚(Fluency支架,Bard公司),裸支架24枚(Zilver支架,Cook公司)。门脉端接驳支架18枚,均为裸支架;肝静脉端接驳支架8枚,其中2枚覆膜支架,6枚裸支架。

全部患者术中及术后均不使用肝素抗凝,术后6个月内口服抗血小板药物(阿司匹林0.1g,每天1次)。术后早期严格控制口服动物蛋白摄入量,然后在2个月内逐渐过渡至正常饮食。术后长期服用乳果糖(15~60ml/d)至每日大便次数2~4次。

1.3 术后随访及分流道再狭窄定义

患者均在术后1、3、6个月进行随访,以后每6个月随访1次。当在随访过程中彩色多普勒超声提示支架内狭窄和(或)同时出现术前门脉高压症状(消化道出血或腹水)复发,则提示可能出现分流道功能障碍,要求行覆膜支架分流道血管造影,证实分流道内径较术前狭窄50%以上和(或)门脉-右心

房压力梯度大于 12 mmHg,此种情况定义为覆膜支架分流道术后再狭窄。对于确认出现覆膜支架分流道再狭窄患者进行介入修正,修正方法包括球囊扩张,再次支架植入以及平行 TIPS 治疗。

1.4 影响因素及分组说明

综合临床各种情况和样本量大小等 13 项因素进行统计学分析,并以之为标准进行病例分组(表 1)。客观因素按实际测量数值记录,主观因素则由 2 名有经验的高年资介入放射学医师共同判定形成一致意见后记录。支架肝静脉端位置分为良好或欠佳,良好的标准是在肝静脉端,支架与肝静脉同行长度达 2 cm 以上,但进入下腔静脉部分不超过 1 cm,未达此标准则记录为欠佳。(注:对于肝静脉端接驳裸支架的患者,则以裸支架位置评价为准)。

表 1 影响因素的名称及数量化

变量	名称	数量化
X1	性别	1 = 男, 2 = 女
X2	年龄	0 < 60 岁, 1 ≥ 60 岁
X3	病因	1 = 乙肝, 2 = 丙肝, 3 = 酒精肝, 4 = BCS, 5 = 其他
X4	TIPS 指征	1 = 上消化道大出血, 2 = 顽固性腹水
X5	术前肝功 Child-pugh 分级	1 = A 级, 2 = B 级, 3 = C 级
X6	术中门脉穿刺位置	1 = 分叉区, 2 = 右支, 3 = 左支, 4 = 门脉主干
X7	覆膜支架分流道直径	1 ≤ 7 mm, 2 = 8 mm, 3 = 10 mm
X8	接驳裸支架	1 = 未接驳, 2 = 门脉端接驳, 3 = 肝静脉端接驳
X9	覆膜支架进入门脉内长度	1 ≤ 1 cm, 2 > 1 cm
X10	支架肝静脉端位置	1 = 良好, 2 = 欠佳
X11	支架术后门脉显影情况	1 = 左右支均显, 2 = 单支显, 3 = 左右支均不显
X12	门脉-右心房压力梯度	实际数值(mmHg)
Y	术后再狭窄	0 = 无再狭窄, 1 = 再狭窄

1.5 统计学处理方法

采用 SPSS12.0 软件进行统计学分析。计量资料用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验。计数资料用率和比表示,采用卡方检验。采用生存曲线分析的寿命表方法得出累积术后覆膜支架开通率。采用 Cox 单因素及多因素回归分析对术后覆膜支架分流道开通率的影响因素进行分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 技术成功率,围手术期情况及相关并发症

102 例均在局麻下成功建立肝内门腔覆膜支架分流道,技术成功率 100%。2 例在术后 3 d 及 1 周时出现严重肝性脑病死亡。围手术期病死率为 1.9% (2/102)。

3 例患者出现手术并发症。其中 2 例腹腔出血,予以严密观察及内科药物对症处理,其中 1 例出血自行停止,另 1 例在术后第 10 小时转外科开腹,还有 1 例术后肝内多发脓肿形成,后行经皮肝穿脓肿置管引流。

所有患者均测量支架放置前后的门脉压力,术前门脉-右房压力梯度为 (27.57 ± 4.19) mmHg,术后下降为 (15.82 ± 2.18) mmHg,差异有统计学意义($t = 22.8, P < 0.01$)。

2.2 术后分流道再狭窄及后续处理

102 例患者中,在随访期间确诊出现覆膜支架分流道术后再狭窄者 10 例,一期再狭窄率为 9.8%。寿命表法绘制随访期间覆膜支架分流道一期通畅率结果显示,术后 6、12、24、36、48 个月的累积通畅率分别为 96%、91%、82%、82%、82%。

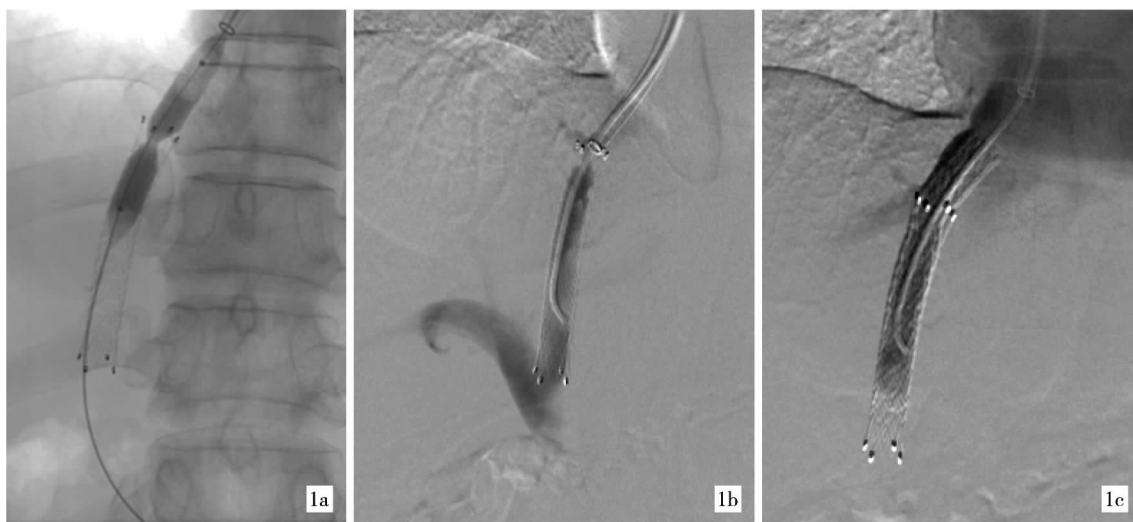
10 例覆膜支架分流道再狭窄病例发生再狭窄的时间在术后 3 ~ 25 个月,平均 (13.2 ± 8.0) 个月。上述 10 例再狭窄患者经二期介入修正后有 9 例获症状缓解(图 1、图 2),1 例术后 1 个月仍反复出现上消化道出血,彩色多普勒超声提示分流道闭塞,患者拒绝再次介入修正,转外科行胃壁切开结扎止血术后等待肝移植。

2.3 覆膜支架分流道术后再狭窄的影响因素分析

将已登记的 12 个术前影响因素分别作为自变量,以术后分流道狭窄与否作为应变量,采用 Cox 回归分析,单因素分析显示支架肝静脉端位置评价($OR = 62.488, P < 0.000$)和覆膜支架进入门脉长度($OR = 22.334, P < 0.000$)有统计学意义。多因素回归分析显示覆膜支架进入门脉长度无统计学意义($OR = 4.270, P = 0.096$),而支架肝静脉端位置评价为独立影响因素($P = 0.004, OR = 27.758, 95\% CI: 2.85 - 270.72$)。

3 讨论

TIPS 对于因门脉高压症导致的上消化道大出血患者的出血控制成功率高,但在 2010 年欧洲肝脏病学会公布的门静脉高压症防治临床实践指南中,TIPS 仍然作为药物和内镜治疗无效的二线治疗方案或“救命”治疗方案^[6]。其中主要原因在于与内镜下治疗相比,TIPS 并未能改善生存情况,同时 TIPS 术后支架分流道再狭窄的发生率较高,既往文献报道在 50%以上^[7]。目前研究认为,引起术后分流道狭窄的原因主要是穿刺道胆汁渗漏及后续的支架内血栓形成和假性内膜增生^[8-9]。为减少 TIPS 术



1a 术后 24 个月再次出现黑便,造影 1b 行球囊扩张术
复查示覆膜支架肝静脉端狭窄

1c 再次于肝静脉端植入相同直径裸支架

图 1 再狭窄患者经二期介入修正后症状缓解

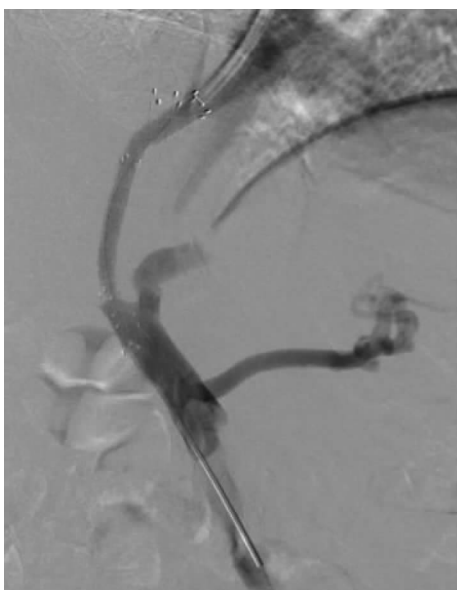


图 2 术后 17 个月再次出现黑便,造影复查
示支架全程闭塞,行平行 TIPS 治疗

后再狭窄,自 1995 年开始陆续有覆膜支架用于 TIPS 的实验研究,早期曾开发出各种类型的支架覆膜,如涤纶覆膜、硅胶酮、聚乙烯对苯二酸盐(PET)等^[10-11],但最终结果显示 PTFE 覆膜的效果较优,可以有效地阻断穿刺道胆汁渗漏^[2]。2010 年,美国肝病学会对 TIPS 临床实践指南进行了更新,明确推荐在 TIPS 术中使用 PTFE 覆膜支架建立肝内门体分流通道^[12]。

由于专用于 TIPS 术的 PTFE 覆膜支架——Viatorr 支架目前仍未进入中国市场,所以本组采用了同为 PTFE 覆膜材料的 Fluency 支架行 TIPS 术,在术后 0 ~ 58 个月的随访过程中,10 例出现再狭

窄,总体一期分流道通畅率为 90.2%,术后 6、12、24、36、48 个月的累积通畅率分别为 96%、91%、82%、82%、82%。均较以往裸支架有明显改善,与国外 Viatorr 支架的长期结果相近。究其原因在于,Fluency 支架的覆膜材料与 Viatorr 支架相同,均为 PTFE,而且 Fluency 是双层 PTFE 覆膜,其内层还含有碳元素,能进一步阻止血小板聚集,因此具有很强的实用替代性。所以,本组研究在改进释放技术,采用“导管鞘定位法”做到 Fluency 支架的精确释放之后,其近期及中长期的分流道通畅均不亚于 Viatorr 支架。

术后再狭窄影响因素的多因素分析显示支架肝静脉端位置评价为独立因素 ($P = 0.004$, $OR = 27.758$)。其原因在于支架肝静脉位置评价欠佳的患者,虽然在术后即时造影中显示分流道内血流通过顺利,但随着术后时间的延长,肝脏本身肝硬化发展导致肝脏进一步变小,支架肝静脉端可能会因本身的弹性而逐渐变直,从而产生肝静脉端的盖帽,继而产生涡流,导致分流道再狭窄。因此,对于术后造影肝静脉端支架位置评价欠佳的患者,建议术中即在肝静脉端加用支架纠正角度,减少术后再狭窄的发生。Clark 等^[12]报道对 107 例患者采用裸支架建立 TIPS 分流道,根据支架肝静脉流出道的位置分为两组 (A 组 47 例支架末端位于肝静脉内, B 组 60 例支架直达肝静脉和下腔静脉入口),结果显示 B 组术后 12 个月分流道通畅率明显优于 A 组 (分别为 $58\% \pm 8\%$ 比 $36\% \pm 10\%$, $P = 0.017$),建议术中将分流道支架末端直达肝静脉和下腔静脉入口。

Vignali 等^[13]报道采用 Viatorr 支架对 114 例患者行 TIPS,在术后分流道狭窄患者中,支架覆膜长度平均为 7.2 cm,而通畅患者则为 8.2 cm。多因素回归分析显示支架覆膜长度为唯一影响因素 ($P = 0.006$, $OR = 49.5$, $95\%CI: 0.2 - 1.1$)。即支架覆膜长度越长的患者,其肝静脉端覆盖越完全,术后分流道发生再狭窄的可能性越小,其意义与本研究结果相近。

在本组 10 例出现术后分流道再狭窄的患者中,造影复查发现 6 例表现为肝静脉端支架覆盖不全,2 例为覆膜支架门脉端过长,2 例则为二者均有。但覆膜支架门脉长度在单因素分析时有意义,多因素分析却无意义。究其原因可能在于,覆膜支架如果进入门脉长度过长,则其在肝静脉端覆盖不够的可能性就越大,如果此时肝静脉端不加支架纠正,术后再狭窄发生的可能性明显增大,二者之间具有较强的相关性,只不过由于支架肝静脉端位置评价这一因素的作用过于强烈,对其他因素具有一定的掩盖作用,相信随着统计样本量的加大,覆膜支架进入门脉长度这一因素的影响作用可能会逐步凸显。因此从这个角度出发,仍然建议将支架全覆膜部份进入门脉的长度控制在 1 cm 以内为好。当然,如果采用 Viatorr 支架,由于其前端 2 cm 为裸支架,控制释放相对更容易完成。

当然,在强调支架肝静脉端充分覆盖的同时,也要注意避免肝静脉端支架过长,尤其是避免支架进入下腔静脉过长甚至进入右心房,特别是对于有可能术后要进行肝脏移植的患者,这样会导致术中无法经腹部用血管钳阻断腔静脉,从而增加肝脏移植的手术难度。

综上所述,PTFE 覆膜支架可以明显提高 TIPS 术后分流道通畅率,支架肝静脉端位置良好的患者术后分流道再狭窄发生率低,同时不建议覆膜支架门脉端伸入过长。

[参考文献]

[1] García-Pagán JC, Bosch J. ACP journal club. early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding [J]. N Engl J

Med, 2010, 153: JC5 - 13; author reply JC5.

- [2] Bureau C, Pagan JC, Layrargues GP, et al. Patency of stents covered with polytetrafluoroethylene in patients treated by transjugular intrahepatic portosystemic shunts: long-term results of a randomized multicentre study[J]. Liver Int, 2007, 27: 742 - 747.
- [3] 赵剑波, 李彦豪, 陈勇, 等. 经颈静脉门腔分流术中 Fluency 覆膜支架应用的临床观察 [J]. 中华放射学杂志, 2009, 43: 418 - 423.
- [4] 梁松年, 徐克. TIPS 中 8 mm 直径覆膜支架应用的临床研究 [J]. 介入放射学杂志, 2008, 17: 98 - 101.
- [5] 《中华放射学杂志》编委会介入组. 经颈静脉肝内门体静脉分流术临床技术指南 [J]. 中华放射学杂志, 2004, 38: 1329 - 1332.
- [6] Carcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis [J]. N Engl J Med, 2010, 362: 823 - 832.
- [7] Merli M, Salerno F, Riggio O, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic sclerotherapy for the prevention of variceal bleeding in cirrhosis: a randomized multicenter trial. Gruppo Italiano Studio TIPS (G.I.S.T.) [J]. Hepatology, 1998, 27: 48 - 53.
- [8] Sanyal AJ, Mirshahi F. Endothelial cells lining transjugular intrahepatic portosystemic shunts originate in hepatic sinusoids: implications for pseudointimal hyperplasia [J]. Hepatology, 1999, 29: 710 - 718.
- [9] Tanihata H, Saxon RR, Kubota Y, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt with silicone-covered Wallstents: results in a swine model [J]. Radiology, 1997, 205: 181 - 184.
- [10] Otal P, Rousseau H, Vinel JP, et al. High occlusion rate in experimental transjugular intrahepatic portosystemic shunt created with a Dacron-covered nitinol stent [J]. J Vasc Interv Radiol, 1999, 10: 183 - 188.
- [11] Boyer TD, Haskal ZJ, American Association for the Study of Liver Diseases. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in the management of portal hypertension: update 2009 [J]. Hepatology, 2010, 51: 306.
- [12] Clark TW, Agarwal R, Haskal ZJ, et al. The effect of initial shunt outflow position on patency of transjugular intrahepatic portosystemic shunts [J]. J Vasc Interv Radiol, 2004, 15: 147 - 152.
- [13] Vignali C, Bargellini I, Grosso M, et al. TIPS with expanded polytetrafluoroethylene-covered stent: results of an Italian multicenter study [J]. Am J Roentgenol, 2005, 185: 472 - 480.

(收稿日期: 2012-12-21)

(本文编辑: 侯虹鲁)