

·血管介入 Vascular intervention·

Budd-Chiari 综合征患者介入开通术后再狭窄处理和远期随访结果

张 伟, 王巧争, 陈晓伟, 李启洋, 韩金行, 陈旭东, 徐 克

【摘要】 目的 探讨 Budd-Chiari 综合征患者介入开通术后再狭窄的治疗策略, 评价远期随访结果。**方法** 回顾性分析 1983 年 11 月至 2013 年 12 月 60 例原发性 Budd-Chiari 综合征介入开通术后出现再狭窄患者临床资料和随访结果。**结果** 60 例再狭窄患者根据初始开通术式分为单纯 PTA 治疗组(40 例, 其中混合型 27 例, 下腔静脉型 5 例, 肝静脉型 8 例)、PTA+支架植入组(20 例, 其中混合型 13 例, 下腔静脉型 6 例, 肝静脉型 1 例)。单纯 PTA 治疗组出院 1 年内、5 年内、10 年内发生再狭窄分别为 15 例(37.5%)、34 例(85%)、38 例(95%), PTA+支架植入组出院 1 年内、5 年内、10 年内发生再狭窄分别为 10 例(50%)、18 例(90%)、19 例(95%)。单纯 PTA 治疗组中 13 例拒绝治疗, 27 例接受进一步治疗, 其中 5 例随访中出现第 2 次再狭窄, 2 例第 3 次再狭窄, 1 例第 4 次再狭窄; PTA+支架植入组中 9 例拒绝治疗, 10 例仅接受单纯 PTA, 另 1 例接受 PTA+支架植入, 5 例随访中发生第 2 次再狭窄, 3 例第 3 次再狭窄, 1 例第 4 次再狭窄。38 例再狭窄后接受进一步治疗患者 1 年、5 年、10 年、20 年、25 年累积生存率分别为分别为 100%、78.3%、78.3%、70.5%、70.5%, 22 例拒绝进一步治疗患者分别为 72.7%、45.9%、30.6%、10.2%、NA(未获得), 两部分患者间差异有显著统计学意义($P<0.001$)。**结论** Budd-Chiari 综合征患者介入开通术后远期随访非常重要。积极治疗再狭窄可改善患者预后。根据疗效逐步升级侵入性治疗策略, 取得了满意的结果。

【关键词】 Budd-Chiari 综合征; 介入开通; 再狭窄; 远期随访; 治疗策略

中图分类号: R445 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2020)-09-0883-05

Management of postoperative restenosis in patients with Budd-Chiari syndrome after interventional recanalization and its long-term follow-up results ZHANG Wei, WANG Qiaozheng, CHEN Xiaowei, LI Qiyang, HAN Jinhang, CHEN Xudong, XU Ke. Department of Interventional Radiology, Shenzhen Municipal People's Hospital, Shenzhen, Guangdong Province 518020, China

Corresponding author: CHEN Xudong, E-mail: chenxudong9999@126.com; XU Ke, E-mail: kexu@vip.sina.com

【Abstract】 Objective To explore the treatment strategy for postoperative restenosis of Budd-Chiari syndrome(BCS) after interventional recanalization and to evaluate the long-term follow-up results. **Methods** The clinical data and follow-up results of 60 patients with primary BCS, who received interventional recanalization therapy from November 1983 to December 2013 and developed postoperative restenosis, were retrospectively analyzed. **Results** According to the initial recanalization method, the patients were divided into percutaneous transluminal angioplasty group(PTA group, $n=40$), in which BCS included mixed type($n=27$), IVC type($n=5$) and HV type($n=8$), and PTA+stenting group($n=20$), in which BCS included mixed type($n=13$), IVC type($n=6$) and HV type($n=1$). After discharge, the one-, 5- and 10-year restenosis incidences in the PTA group were 37.5%($n=15$), 85.0%($n=34$) and 95.0%($n=38$) respectively, which in the PTA+stenting group were 50.0%($n=10$), 90.0%($n=18$) and 95.0%($n=19$) respectively. In the PTA group, 13 patients

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2020.09.006

作者单位: 518020 广东 深圳市人民医院介入科(张伟、李启洋、韩金行、陈旭东);中国医科大学附属第一医院介入科(王巧争、陈晓伟、徐克)

通信作者: 陈旭东 E-mail: chenxudong9999@126.com 徐克 E-mail: kexu@vip.sina.com

refused additional treatment and 27 patients received further treatment. During the follow-up period, 5 patients developed restenosis again, and among the 5 patients 2 developed third recurrence of restenosis and one developed fourth recurrence of restenosis. In the PTA+stenting group, 9 patients refused additional treatment, 10 patients only received simple PTA, and one patient received PTA+stenting treatment again. During the follow-up period, 5 patients developed restenosis again, 3 patients developed third recurrence of restenosis, and one patient developed fourth recurrence of restenosis. The one-, 5- and 10-, 20- and 25-year cumulative survival rates in the 38 patients who developed restenosis and received further treatment were 100%, 78.3%, 78.3%, 70.5% and 70.5% respectively, which in the 22 patients who refused to receive further treatment were 72.7%, 45.9%, 30.6%, 10.2% and NA(not available) respectively, the differences were statistically significant($P<0.001$). **Conclusion** Long-term follow-up is very important for BCS patients after receiving interventional recanalization. Active treatment of restenosis can improve patient's prognosis. Depending on the achieved curative effect, the invasive treatment strategies should be upgraded step by step so as to ensure a satisfactory therapeutic result. (J Intervent Radiol, 2020, 29: 883-887)

[Key words] Budd-Chiari syndrome; interventional recanalization; restenosis; long-term follow-up; treatment strategy

Budd-Chiari 综合征指肝静脉流出道(小肝静脉至下腔静脉入右心房口部)任意层面阻塞,但不包括因右心衰或缩窄性心包炎所致肝静脉流出道阻塞^[1]。该病在西方国家以单纯型肝静脉阻塞为主,发病率约为 2/百万^[2],我国估计为(7~39)/百万^[3]。我国患者流行病学特点、病因、病变阻塞部位等方面不同于西方国家,治疗方法和策略均与之不同^[4]。由于西方国家 Budd-Chiari 综合征病因主要为肝静脉血栓形成,有学者提出一种侵入性逐步升级的治疗策略,即从抗凝溶栓开始,逐步升级至经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS),最后至肝移植^[5],而采用球囊扩张的经皮腔内血管成形术(percutaneous transluminal angioplasty, PTA)或/和支架植入的开通治疗应用较少。我国 Budd-Chiari 综合征常见类型为下腔静脉和肝静脉膜性狭窄或闭塞^[6],因此介入开通成为主要治疗方法。国内治疗研究结果显示,介入开通术后 5 年、10 年累积生存率分别为>80%、>70%,5 年、10 年累积通畅率分别为>90%、>80%^[7-9]。然而对于介入开通术后再狭窄治疗及 10 年以上生存和通畅情况目前鲜有报道。本研究回顾性分析一组介入开通术后再狭窄 Budd-Chiari 综合征患者,旨在评估其远期(10 年以上)生存和通畅情况。

1 材料与方法

1.1 患者选择

收集中国医科大学附属第一医院 1983 年 11 月至 2013 年 12 月间诊断为 Budd-Chiari 综合征患者临床资料。共 410 例中 63 位重复入院 172 次,排

除 45 例(5 例继发性,25 例误诊,15 例资料不完整)。余下患者中 178 例接受了介入开通治疗,治疗成功 165 例,其中 60 例发生再狭窄,纳入本研究。

1.2 Budd-Chiari 综合征诊断与分型

本组患者经彩色多普勒超声(CDUS)、CT、MRI 及静脉造影等检查中至少一种确诊。根据阻塞部位,Budd-Chiari 综合征分为下腔静脉型(IVC 型)、肝静脉型(HV 型)和混合型(Com 型)^[10]。再狭窄指定期随访中患者症状再发,并经影像学检查(CDUS、CT、MRI)证实开通道狭窄或阻塞。

1.3 再狭窄治疗策略

开通后再狭窄的常见原因包括血栓形成、膜性阻塞病变再生或节段性阻塞病变的弹性回缩。对于血栓形成引起的再狭窄,如果是新鲜血栓,先予溶栓治疗,溶栓后症状未缓解则行 PTA 或/和支架植入(压住血栓贴壁);如果是陈旧性血栓,行支架植入。对于非血栓性再狭窄,无论初始治疗是单纯 PTA 还是 PTA+支架植入,均先行 PTA,之后观察疗效,若症状明显缓解,继续随访观察,否则予以进一步治疗。对于膜性病变引起的再狭窄,PTA 扩张从小球囊开始逐渐至大直径球囊。对于节段性或长段再狭窄,则考虑支架植入。本中心对于支架植入持谨慎态度,一般仅应用于 PTA 疗效不佳或多次 PTA 后仍狭窄患者。此外,一旦介入开通治疗无效,即考虑行 TIPS。所有患者术后均接受肝素治疗 5~7 d,之后继续华法林抗凝治疗 6~12 个月,期间定期复查凝血指标,调整国际标准化比值(INR)为 2~3。

1.4 随访

患者出院后采用电话随访(患者本人或家属)

或定期门诊随访,填写随访表,内容包括患者一般情况、症状有无复发、近期检查结果、用药情况等。随访截止日期为 2014 年 12 月 31 日,或患者死亡日期,或最后一次门诊复查日期(如果失访)。如果随访期间患者症状再发,考虑再狭窄可能,经当地医院或本院门诊复查证实。

1.5 统计分析

所有数据统计分析均由 SPSS 21.0 软件完成。分类数据以绝对值和比例表示,比较用卡方检验或 Fisher 确切检验。连续数据以中位数和范围表示,比较用独立样本 t 检验或单因素方差分析。累积生存率通过 Kaplan-Meier 生存曲线评估,相互比较用 log-rank 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

60 例原发性 Budd-Chiari 综合征介入开通术后再狭窄患者中男 40 例,女 20 例,中位年龄 39 岁(14~80 岁)。根据患者初始开通治疗方式,分为单纯 PTA 治疗组(40 例,其中 Com 型 27 例,IVC 型 5

例,HV 型 8 例)、PTA+支架植入组(20 例,其中 Com 型 13 例,IVC 型 6 例,HV 型 1 例)。两组患者基线资料存有一定差异。

单纯 PTA 治疗组出院 1 年内、5 年内、10 年内发生再狭窄分别为 15 例(37.5%)、34 例(85%)、38 例(95%),初始通畅中位时间为 19 个月(1~136 个月);PTA+支架植入组出院 1 年内、5 年内、10 年内发生再狭窄分别为 10 例(50%)、18 例(90%)、19 例(95%),初始通畅率中位时间为 14.5 个月(0.5~196 个月)。单纯 PTA 治疗组 19 例再狭窄接受 PTA 治疗,8 例 PTA+支架植入,13 例拒绝进一步治疗;接受治疗的 27 例中 5 例随访中又发生第 2 次再狭窄,2 例第 3 次再狭窄,1 例第 4 次再狭窄,根据本研究治疗策略(图 1)共给予 27 次单纯 PTA 治疗和 8 次 PTA+支架植入。PTA+支架植入组 10 例再狭窄接受 PTA 治疗,1 例 PTA+支架植入,9 例拒绝进一步治疗;接受治疗的 11 例中 5 例随访中发生第 2 次再狭窄,3 例第 3 次再狭窄,1 例第 4 次再狭窄,根据本研究治疗策略共给予 21 次单纯 PTA 治疗和 1 次 PTA+支架植入。

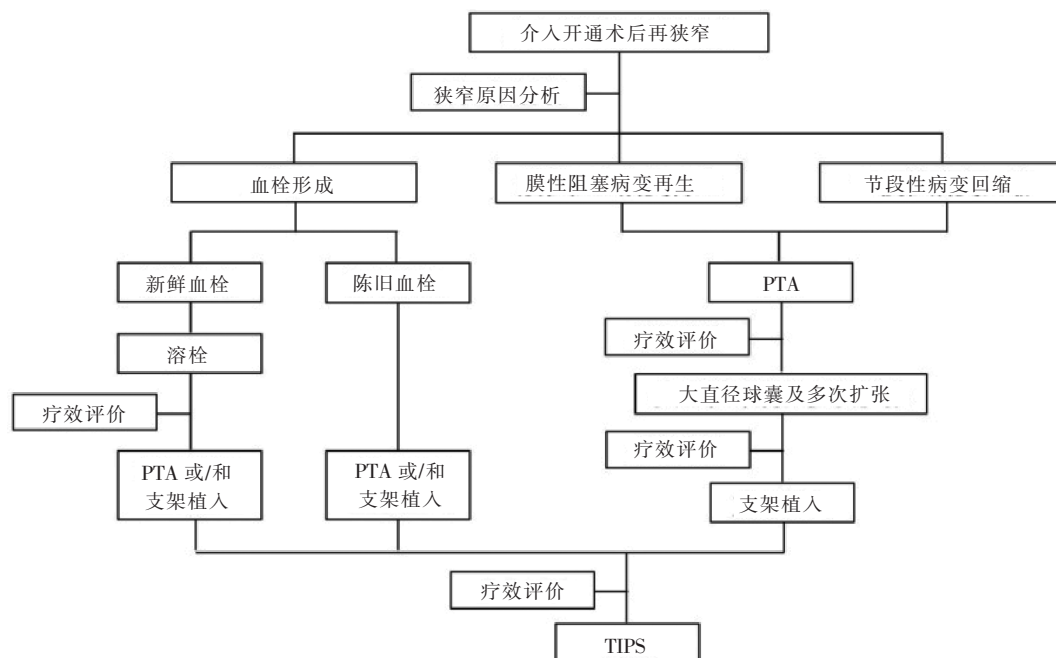


图 1 介入开通术后再狭窄治疗策略流程图

单纯 PTA 治疗组患者中位随访时间 61.5 个月(1~313 个月),术后中位生存时间 36 个月(1~123 个月);13 例死亡(肝功能衰竭 7 例,肝癌 3 例,上消化道出血 3 例)与 Budd-Chiari 综合征相关,3 例死亡(高血压颅内出血、弥散性血管内凝血、交通事故各 1 例)与 Budd-Chiari 综合征无关,见表 1。PTA+

支架植入组患者中位随访时间 52.5 个月(2~276 个月),术后中位生存时间为 30 个月(2~239 个月);10 例死亡(肝功能衰竭 5 例,上消化道出血 2 例,肝性脑病 2 例,肝癌 1 例),其中包括所有 9 例拒绝进一步治疗患者,见表 1。

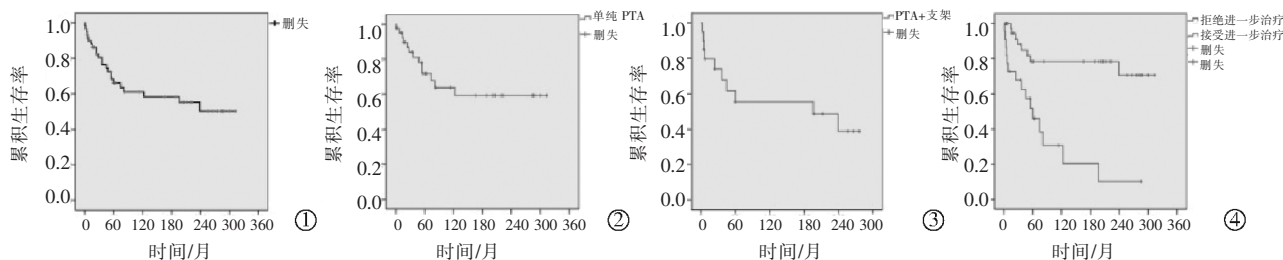
两组患者介入开通治疗后总体 1 年、5 年、10

表 1 两组介入开通治疗后再狭窄患者治疗与随访结果

组别	再狭窄治疗	死亡原因	症状缓解	未缓解或进展	n(%)
单纯 PTA 组(n=40)	PTA 19(47.5)	肝癌 2(5), 上消化道出血 2(5), 肝功能衰竭 1(2.5)	14(35)	0	
	PTA+支架 8(20)	肝癌 1(2.5), 肝功能衰竭 1(2.5), 高血压颅内出血 1(2.5), 交通事故 1(2.5)	4(10)	0	
	拒绝治疗 13(32.5)	肝功能衰竭 5(12.5), 上消化道出血 1(2.5), 弥散性血管内凝血 1(2.5)	2(5)	腹胀 3(7.5), 下肢水肿 1(2.5)	
PTA+支架组(n=20)	PTA 10(50)	肝功能衰竭 1(5)	9(45)	0	
	PTA+支架 1(5)	0	1(5)	0	
	拒绝治疗 9(45)	肝癌 1(5), 上消化道出血 2(10), 肝功能衰竭 4(20), 肝性脑病 2(10)	0	0	

年、20 年、25 年累积生存率分别为 89.8%、66.2%、61.1%、50.2%、50.2%(图 2①); 单纯 PTA 治疗组、PTA+支架植入组 1 年、5 年、10 年、20 年、25 年累积生存率分别为 94.9%、71.8%、63.8%、59.3%、59.3%(图 2②), 79.7%、55.5%、55.5%、48.6%、NA(未获得)(图 2③); 38 例再狭窄后接受进一步治疗患者 1

年、5 年、10 年、20 年、25 年累积生存率分别为分别为 100%、78.3%、78.3%、70.5%、70.5%, 22 例拒绝进一步治疗患者分别为 72.7%、45.9%、30.6%、10.2%、NA(未获得), 两部分患者间比较(两者基线资料无显著异质性), 差异有显著统计学意义($P<0.001$)(图 2④)。



①两组患者介入开通治疗后总累积生存率曲线;②单纯 PTA 治疗组累积生存率曲线;③PTA+支架植入组累积生存率曲线;④38 例再狭窄后接受进一步治疗患者和 22 例拒绝进一步治疗患者累积生存率曲线比较

图 2 两组患者介入开通治疗后生存分析曲线图

3 讨论

本研究回顾性分析了一组 60 例原发性 Budd-Chiari 综合征介入开通后再狭窄患者治疗与远期随访结果,最长随访时间超过 300 个月(25 年)。本研究所定义的再狭窄指介入开通(PTA 和/或支架植入)术后出现症状再发,并经影像学检查证实原开通道出现狭窄、闭塞或肝静脉流出道出现新的狭窄、闭塞。有研究报道介入开通术后 1 年、5 年、10 年累积初始通畅率分别为 87%、77%、58%^[9]。一项 meta 分析报道显示,初始开通后 1 年内再狭窄发生率为 5.5%(4.3%~6.7%)^[11]。本组患者近 50%再狭窄发生于术后第 1 年[单纯 PTA 治疗组为 37.5%(15/40),PTA+支架植入组为 50%(10/20)],提示开通术后 1 年内是再狭窄高发时期,需要加强随访观察,并积极预防再狭窄发生。

本研究关注的重点是再狭窄患者治疗策略,主张定期随访,发生再狭窄后积极治疗。采用侵入性逐步升级方式,先从 PTA 开始,若多次 PTA 无效(包括大直径球囊扩张)则采用支架植入,但支架植

入一定要慎重。支架在体内作为一种异物的长期影响目前仍不明确,且已有支架断裂移位、阻挡肝静脉口部的报道^[12-13]。因此,治疗过程中何时需植入支架,需要综合权衡利弊,尤其是远期可能出现的问题值得关注。本组 60 例再狭窄患者中 2 例出现 4 次再狭窄,其中 1 例在单纯 PTA 治疗组,经 3 次球囊扩张后植入支架;另 1 例在 PTA+支架植入组,经 2 次球囊扩张后再次植入支架。对于反复出现再狭窄患者,首先要明确病因,寻找可能存在的诱因并予以治疗,在此基础上考虑支架植入。同时还需要考虑,如果支架植入后仍发生再狭窄,或支架阻塞不能开通,由此导致窦后性门静脉高压(或伴有窦性门静脉高压、慢性淤血性肝硬化),那么 TIPS 是否可行,前期植入的支架是否会对 TIPS 手术造成影响^[14]。何时是转行 TIPS 的最佳时机,有待于进一步研究。

肝功能衰竭、消化道出血和肝癌是本组患者死亡的主要原因。肝功能衰竭主要是在慢性肝病基础上伴发急性肝功能衰竭(血栓形成),或是肝硬化缓

慢进展逐渐发展至终末期肝病,肝脏功能无法代偿所致^[15]。消化道出血主要原因考虑是肝脏长期淤血不能缓解(同时可能伴有病毒性及乙醇性肝病)导致肝脏逐渐硬化,发展为窦性门静脉高压,由此引起突发致死性消化道大出血^[16]。肝癌是值得重点关注的死因,Budd-Chiari 综合征患者出现肝癌,既往研究多认为 IVC 型或 Com 型患者多见,但也有 HV 型患者出现肝癌的报道,原因可能与肝脏血供方式改变、肝动脉供血比例增加有关^[17-18]。

之前诸多研究显示再狭窄是影响生存的重要因素^[8-9,19-20],本研究也得以证实。本组再狭窄患者 5 年、10 年累积生存率分别为 66.2%、61.1%,低于 Budd-Chiari 综合征患者 5 年、10 年累积生存率(分别为 80%、70%),说明再狭窄患者远期预后不容乐观,尤其是再狭窄后拒绝进一步治疗患者,20 年累积生存率仅为 10%。本组再狭窄后接受治疗患者总体生存率显著优于拒绝治疗患者,10 年、20 年生存率分别达到 78%、70%,结果令人满意。治疗组中接受单纯 PTA 治疗患者生存率似乎优于 PTA+支架植入患者,但支架植入患者一般基线情况较单纯 PTA 治疗患者严重,因此未直接比较,当然也不能否定支架的作用。此外,再狭窄后拒绝治疗患者病程可间接模拟 Budd-Chiari 综合征自然病程,1 年、5 年、10 年、20 年累积生存率分别约为 70%、50%、30%、10%,目前随访未发现生存超过 25 年患者。

本研究存在不足之处:作为回顾性研究,数据完整性存在缺陷,有选择偏倚;患者分组根据治疗方式,无法保证各组基线水平均衡,涉及组间可比性和结果可靠程度;患者样本量较小,未进一步亚组分析。期待进一步开展多中心大样本随机对照试验研究。

综上所述,介入开通术后远期随访非常重要。积极治疗再狭窄可改善患者预后。从球囊扩张开始逐步升级,根据疗效判断是否需要进一步增加侵入性操作,治疗后可获得令人满意的效果。

[参 考 文 献]

- [1] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: vascular diseases of the liver[J]. J Hepatol, 2016, 64: 179-202.
- [2] Valla DC. Primary Budd-Chiari syndrome[J]. J Hepatol, 2009, 50: 195-203.
- [3] Zhang W, Qi X, Zhang X, et al. Budd-Chiari syndrome in China: a systematic analysis of epidemiological features based on the Chinese literature survey[J]. Gastroenterol Res Pract, 2015, 2015: 738548.
- [4] Mancuso A. Budd-Chiari syndrome in the West and the East:

- same syndrome, different diseases[J]. Liver Int, 2019, 39: 2417.
- [5] Seijo S, Plessier A, Hoekstra J, et al. Good long-term outcome of Budd-Chiari syndrome with a step-wise management[J]. Hepatology, 2013, 57: 1962-1968.
- [6] 中国医师协会腔内血管学专业委员会腔静脉阻塞专家委员会. 下腔静脉与肝静脉“膜”与“节段”阻塞界定的专家共识[J]. 介入放射学杂志, 2016, 25:559-561.
- [7] Ding PX, Han XW, Liu C, et al. Long-term outcomes of individualized treatment strategy in treatment of type I Budd-Chiari syndrome in 456 patients[J]. Liver Int, 2019, 39: 1577-1586.
- [8] Wei Z, Wang QZ, Chen XW, et al. Budd-Chiari syndrome in China: a 30-year retrospective study on survival from a single center[J]. World J Gastroenterol, 2018, 24: 1134-1143.
- [9] Han G, Qi X, Zhang W, et al. Percutaneous recanalization for Budd-Chiari syndrome: an 11-year retrospective study on patency and survival in 177 Chinese patients from a single center[J]. Radiology, 2013, 266: 657-667.
- [10] 中国医师协会腔内血管学专业委员会腔静脉阻塞专家委员会. 布-加综合征亚型分型的专家共识[J]. 介入放射学杂志, 2017, 26:195-201.
- [11] Zhang F, Wang C, Li Y. The outcomes of interventional treatment for Budd-Chiari syndrome: systematic review and meta-analysis[J]. Abdom Imaging, 2015, 40: 601-608.
- [12] Zhang QQ, Xu H, Zu MH, et al. Strategy and long-term outcomes of endovascular treatment for Budd-Chiari syndrome complicated by inferior vena caval thrombosis[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2014, 47: 550-557.
- [13] Ding PX, Li Z, Zhang SJ, et al. Outcome of the Z-expandable metallic stent for Budd-Chiari syndrome and segmental obstruction of the inferior vena cava[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2016, 28: 972-979.
- [14] Cheng DL, Zhu N, Xu H, et al. Outcomes of endovascular interventional therapy for primary Budd-Chiari syndrome caused by hepatic venous obstruction[J]. Exp Ther Med, 2018, 16: 4141-4149.
- [15] Valla DC, Cazals-Hatem D. Vascular liver diseases on the clinical side: definitions and diagnosis, new concepts [J]. Virchows Archiv, 2018, 473: 3-13.
- [16] Eapen CE, Velissaris D, Heydtmann M, et al. Favourable medium term outcome following hepatic vein recanalisation and/or transjugular intrahepatic portosystemic shunt for Budd-Chiari syndrome[J]. Gut, 2006, 55: 878-884.
- [17] Paul SB, Shalimar G, Sreenivas V, et al. Incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with hepatic venous outflow tract obstruction[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2015, 41: 961-971.
- [18] Vilgrain V, Paradis V, Van Wettere M, et al. Benign and malignant hepatocellular lesions in patients with vascular liver diseases[J]. Abdom Radiol(NY), 2018, 43: 1968-1977.
- [19] Gao XY, Gui E, Lu ZJ, et al. Risk factors of recurrence among 471 Chinese patients with Budd-Chiari syndrome[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2015, 39: 620-626.
- [20] Sun J, Zhang Q, Xu H, et al. Clinical outcomes of warfarin anticoagulation after balloon dilation alone for the treatment of Budd-Chiari syndrome complicated by old inferior vena cava thrombosis[J]. Ann Vasc Surg, 2014, 28: 1862-1868.

(收稿日期:2019-06-30)

(本文编辑:边 伟)