

## ·临床研究 Clinical research·

## 经颈静脉肝内门体分流术前外周血炎症指标对术后肝性脑病的预测价值

于翔, 谢坪, 成思航, 曹磊, 顾露, 朱玥

**【摘要】 目的** 探讨基于全身炎症反应相关血液指标评分系统预测经颈静脉肝内门体分流术(TIPS)后肝性脑病(HE)的价值。**方法** 回顾性分析 2015 年 2 月至 2019 年 12 月在四川省人民医院接受 TIPS 治疗的 106 例肝硬化患者临床资料。将 TIPS 术前患者超敏 C 反应蛋白(hsCRP)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、血小板/淋巴细胞比值(PLR)、全身免疫-炎症指数(SII)、改良 Glasgow 预后评分(mGPS)纳入单因素分析,获取有统计学意义的变量及临床认为与 HE 发生密切相关的变量后,进行二元 logistic 回归多因素分析。**结果** 多因素分析结果显示,hsCRP( $P=0.025$ )、门静脉压力梯度下降百分比(PPG%)( $P=0.022$ )与 TIPS 术后 HE 密切相关。NLR、PLR、SII、mGPS 与 TIPS 术后 HE 均无显著相关性( $P>0.05$ )。联合 hsCRP 与 PPG%构建的预测模型曲线下面积(AUC)为 0.723。**结论** 除 PPG%外,hsCRP 是 TIPS 术后 HE 的独立危险因素。

**【关键词】** 经颈静脉肝内门体分流术;肝性脑病;炎症反应;评分系统

中图分类号:R657.3 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2021)-09-0937-04

**The clinical value of preoperative peripheral blood inflammatory markers in predicting the occurrence of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt** YU Xiang, XIE Ping, CHENG Sihang, CAO Lei, GU Lu, ZHU Yue. Department of Radiology, Sichuan Provincial People's Hospital, Sichuan Provincial Academy of Medical Sciences, Chengdu, Sichuan Province 610041, China

Corresponding author: ZHU Yue, E-mail: 122713905@qq.com

**【Abstract】 Objective** To discuss the clinical value of scoring system based on blood indexes related to the systemic inflammatory response in predicting the occurrence of hepatic encephalopathy (HE) after transjugular intrahepatic portosystemic shunt(TIPS). **Methods** The clinical data of 106 cirrhosis patients, who were treated with TIPS at the Sichuan Provincial People's Hospital of China between February 2015 and December 2019, were retrospectively analyzed. The preoperative high-sensitive C-reaction protein(hsCRP), neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), platelet-lymphocyte ratio (PLR), systemic immune-inflammation index(SII), and modified Glasgow prognosis score(mGPS) were included in univariate analysis to obtain the statistically significant variables as well as the variables which were clinically considered to be closely-related to the occurrence of HE, then, the binary logistic regression multivariate analysis was conducted. **Results** The results of multivariate analysis showed that hsCRP( $P=0.025$ ) and falling percentage of portosystemic pressure gradient(PPG%,  $P=0.022$ ) were closely related to HE after TIPS. No statistically significant correlation existed between NLR, PLR, SII, GPS and the post-TIPS HE( $P>0.05$ ). The AUC value of the prediction model constructed by combination of hsCRP and PPG% was 0.723. **Conclusion** In addition to PPG%, hsCRP is also an independent risk factor for HE after TIPS. (J Intervent Radiol, 2021, 30: 937-940)

**【Key words】** transjugular intrahepatic portosystemic shunt; hepatic encephalopathy; inflammatory response; scoring system

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2021.09.017

基金项目:四川省卫生计生委科研课题项目(130220)

作者单位:610041 成都 四川省医学科学院·四川省人民医院放射科

通信作者:朱玥 E-mail: 122713905@qq.com

经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt,TIPS)在门静脉高压及其并发症,尤其是曲张静脉再出血和顽固性腹水治疗中具有十分重要的作用<sup>[1]</sup>。TIPS 术后最常见并发症是肝性脑病(hepatic encephalopathy,HE),术后 1 年内发生率高达 30%~55%,严重者约占 10%且标准治疗难以治愈,需要通过再次手术减小分流直径解决<sup>[2-3]</sup>。目前尚未发现确切药物能有效降低 TIPS 术后 HE 发生率<sup>[4]</sup>。因此,术前预估发生严重 HE 风险并严格把握适应证,仍是减少 HE 发生的唯一方法。HE 病理生理学机制仍不完全明确,但研究表明全身炎症反应是重要驱动因素之一<sup>[5]</sup>。全身炎症反应可通过血液检测指标或基于炎症相关指标的评分系统,如超敏 C 反应蛋白(hsCRP)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil-lymphocyte ratio,NLR)、血小板/淋巴细胞比值(platelet-lymphocyte ratio,PLR)、全身免疫-炎症指数(systemic immune-inflammation index,SII)、Glasgow 预后评分(GPS)以及改良 GPS(mGPS)等予以评价。本研究旨在探讨上述评分系统在预测 TIPS 术后 HE 发生中的价值。

## 1 材料与方法

### 1.1 临床资料

回顾性分析 2015 年 2 月至 2019 年 12 月在四川省人民医院接受 TIPS 治疗的肝硬化患者临床资料。共纳入 106 例患者,其中男 75 例,女 31 例;年龄 20~81 岁,平均(53.3±11.6)岁。纳入标准:①穿刺活检组织病理学结果证实或根据临床表现、影像学检查诊断为肝硬化;②保守或内镜治疗无效的急性或反复性食管和/或胃底静脉曲张破裂出血;③顽固性肝硬化腹水或胸腔积液。排除标准:①年龄<18 岁或>85 岁;②预期寿命<3 个月;③严重心肺功能不全;④Child-Pugh 评分>13;⑤门静脉海绵样变;⑥对比剂过敏;⑦影响穿刺的肝内占位、败血症或自发性细菌性腹膜炎。本研究获得医院伦理委员会批准,所有纳入患者均签署知情同意书。

### 1.2 TIPS 术

根据术前增强 CT 或 MR 图像设计穿刺路径,穿刺成功并栓塞曲张静脉后,于肝内植入 8 mm 直径 Viatorr 支架。手术技术成功定义:门静脉压力梯度(portal pressure gradient,PPG)降至≤12 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)或较基线下降≥20%。

### 1.3 全身炎症反应相关血液指标检测

术前 3 d 采集患者血样,常规检测 hsCRP 和白

蛋白水平,以及白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞和血小板计数。hsCRP、NLR、PLR、SII、GPS 和 mGPS 的计算和构建如表 1 所示。

表 1 基于全身炎症反应相关血液指标的评分系统

评分系统	得分
hsCRP	
<9 mg/L	0
≥9 mg/L	1
NLR	
中性粒细胞计数(×10 <sup>9</sup> /L):淋巴细胞计数(×10 <sup>9</sup> /L)<6	0
中性粒细胞计数(×10 <sup>9</sup> /L):淋巴细胞计数(×10 <sup>9</sup> /L)≥6	1
PLR	
血小板计数(×10 <sup>9</sup> /L):淋巴细胞计数(×10 <sup>9</sup> /L)<125	0
血小板计数(×10 <sup>9</sup> /L):淋巴细胞计数(×10 <sup>9</sup> /L)≥125	1
SII	
血小板计数(×10 <sup>9</sup> /L)×淋巴细胞计数(×10 <sup>9</sup> /L)/淋巴细胞计数(×10 <sup>9</sup> /L)<517	0
血小板计数(×10 <sup>9</sup> /L)×淋巴细胞计数(×10 <sup>9</sup> /L)/淋巴细胞计数(×10 <sup>9</sup> /L)≥517	1
GPS	
hsCRP>10 mg/L,白蛋白<35 g/L	0
除外 0 分和 2 分	1
hsCRP≤10 mg/L,白蛋白≥35 g/L	2
mGPS	
hsCRP≤10 mg/L,任意白蛋白	0
hsCRP>10 mg/L,白蛋白≥35 g/L	1
hsCRP>10 mg/L,白蛋白<35 g/L	2

### 1.4 随访

所有患者均于 TIPS 术后 1 周出院,住院期间无 HE 发生。出院后患者常规接受乳果糖、门冬氨酸鸟氨酸颗粒(瑞甘)预防 HE 发生,术后 1 个月内限制蛋白摄入量,保持大便通畅。术后 1 个月及其后 1 年内每 3 个月门诊随访,同时在前 6 个月每月电话随访 HE 情况;1 年后随访期延长为 6 个月。随访内容:血常规、hsCRP、血氨、肝肾功能、肝脏超声造影及 1 年 1 次腹部增强 CT,了解术后病情变化及支架通畅程度。患者家属均被告知密切观察患者精神状态(嗜睡、冷漠、明显人格改变、不当行为或对时间和空间定向障碍),如果患者精神状态在随访期间发生任何变化,须立即与医务人员联系。截至 2020 年 10 月,随访时间为 12~70 个月。

### 1.5 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析。计量资料用独立样本 *t* 检验,以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示;计数资料用卡方检验。采用线性回归法进行单因素分析,单因素分析结果示  $P \leq 0.1$  变量和临床认为与 HE 发生密切相关变量进入二元 logistic 回归,进行多因素分析。采用受试者工作特征曲线(ROC)计算曲线下面积(AUC),计算灵敏度、特异度、阳性预测

值、阴性预测值以及准确度。 $P<0.05$  认为差异有统计学意义。

## 2 结果

TIPS 术后 24 例患者出现 HE, 发生率为 22.6% (24/106)。HE 组、非 HE 组患者基线资料中性别、年龄、病因、Child-Pugh 评分、终末期肝病模型(MELD)评分以及大多数生化指标差异均无统计学意义( $P>0.05$ ), 但非 HE 组患者 hsCRP 水平显著低于 HE 组[(2.3±3.0) mg/L 对 (10.8±27.5) mg/L,  $P=0.007$ ], 分流开放即刻 PPG 下降百分比(PPG%)也低于 HE 组(0.35±0.13 对 0.41±0.11,  $P=0.049$ )。TIPS 术后 HE 组患者血氨水平相对非 HE 组较高[(65.5±42.6)  $\mu\text{mol/L}$  对 (59.3±36.3)  $\mu\text{mol/L}$ ,  $P=0.483$ ], 血清总胆红素水平也相对非 HE 组较高[(36.5±25.3)  $\mu\text{mol/L}$  对 (30.5±23.9)  $\mu\text{mol/L}$ ,  $P=0.285$ ]。两组间 NLR、PLR、SII、GPS 和 mGPS 比较, 差异均无统计学意义( $P>0.05$ ), 见表 2。

表 2 TIPS 术后 HE 组与非 HE 组患者临床特征

参数	非 HE 组(n=82)	HE 组(n=24)	P 值
性别(男/女)/n	57/25	18/6	0.603
年龄/岁	52.8±11.3	55.0±12.8	0.413
病因(病毒/非病毒)/n	42/40	16/8	0.181
MELD 评分	11.9±2.9	12.4±3.8	0.500
Child 分级(A/B/C)/n	34/44/4	6/16/2	0.887
Child-Pugh 评分	7.1±1.6	7.1±1.2	0.950
出血/顽固性腹水/n	73/9	23/1	0.544
总胆红素/( $\mu\text{mol/L}$ )	30.5±23.9	36.5±25.3	0.285
白蛋白/(g/L)	31.8±5.9	32.7±4.7	0.518
血钠/(mmol/L)	138.1±4.0	138.2±6.3	0.934
血氨/( $\mu\text{mol/L}$ )	59.3±36.3	65.5±42.6	0.483
PPG%	0.35±0.13	0.41±0.11	0.049
hsCRP/(mg/L)	2.3±3.0	10.8±27.5	0.007
NLR	5.9±5.8	7.9±11.7	0.432
PLR	120.8±90.7	141.1±121.2	0.375
GPS(0/1/2)/n	14/47/21	1/16/7	0.728
mGPS(0/1/2)/n	65/3/14	23/0/1	0.207
SII	513.6±689.9	527.8±813.0	0.932

单因素分析结果显示, 纳入的各风险变量与 TIPS 术后 HE 均无显著相关性( $P>0.05$ )。将单因素分析结果中  $P\leq 0.1$  的 Child-Pugh 分级和 PPG% 纳入多因素分析, 同时纳入年龄、MELD 评分、hsCRP、血氨、总胆红素等可能与 HE 发生密切相关的变量, 结果显示 hsCRP( $P=0.025$ )、PPG%( $P=0.022$ )与 TIPS 术后 HE 呈密切相关性, 见表 3; NLR、PLR、SII、GPS、mGPS 与术后 HE 均无显著相关性( $P>0.05$ )。

针对 hsCRP、PPG%绘制 ROC 曲线, 获得 AUC 值分别为 0.649 ( $P=0.027$ , 95%CI=0.531~0.767)、

表 3 单因素和多因素分析 TIPS 术后 HE 相关风险 P 值

变量参数	单因素分析	多因素分析
Child-Pugh 分级	0.064	0.064
PPG%	0.100	0.022
年龄	0.340	0.419
MELD 评分	0.562	0.826
hsCRP	0.326	0.025
血氨	0.857	0.214
总胆红素	0.215	0.205

0.635 ( $P=0.035$ , 95%CI=0.511~0.760), 见图 1。联合阳性指标 hsCRP 和 PPG%构建预测模型, 模型 AUC 值为 0.723 ( $P=0.001$ , 95%CI=0.617~0.829) (见图 2), 灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、准确度分别为 79.2%、64.6%、39.6%、91.4%、67.9%。模型截点值为 0.24。根据模型构建 TIPS 术后 HE 预测方程式:  $\ln(P/(1-P)) = -2.75 - 0.141 \times \text{hsCRP} + 5.348 \times \text{PPG\%}$ 。

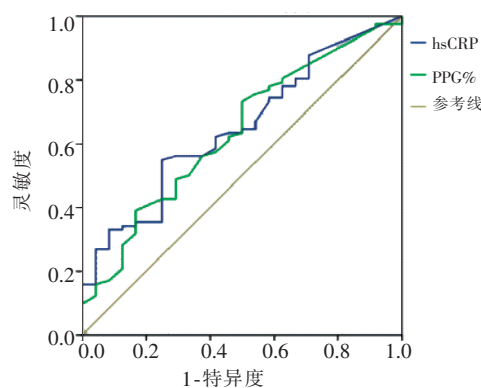


图 1 hsCRP、PPG%预测 TIPS 术后 HE 的 ROC 曲线

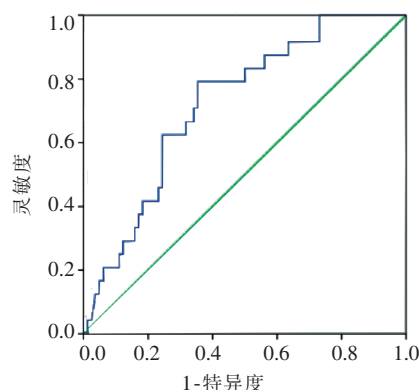


图 2 hsCRP 联合 PPG%预测 TIPS 术后 HE 的 ROC 曲线

## 3 讨论

既往许多研究试图找出 TIPS 术后 HE 的预测因素, HE 史、年龄、较低 PPG 和较高 Child-Pugh 评分目前被认为是最有力的预测指标; 高肌酐、低血钠也被认为与 HE 发生密切相关<sup>[6]</sup>。现有研究表明全身炎症反应与 HE 发生发展密切相关<sup>[5]</sup>。Trebecka<sup>[7]</sup>研究指出肝硬化患者常继发门静脉高压改变, 而门静

脉高压与肠道细菌移位关系紧密。Kang 等<sup>[8]</sup>发现,无茵级小鼠肝硬化后氨水平升高是由小肠谷氨酰胺酶活化引起,不会导致全身性炎症、神经胶质或小胶质细胞激活及神经炎性反应,而相似条件下普通小鼠肝硬化则可引起氨水升高伴与肠道菌群相关的全身和神经炎性反应,会导致 HE 发生。该研究表明肠道菌群对于肝硬化 HE 发生发展具有重要作用,炎症是两者桥梁。肠道细菌移位所分泌的内毒素,刺激肝脏细胞分泌产生趋化因子和肿瘤坏死因子(TNF) $\alpha$ ,除促进肝脏细胞凋亡和纤维化外,还可进一步促进炎症发生发展<sup>[7]</sup>。炎症过程中常伴有白细胞介素(IL)-6 产生,而 IL-6 是促进 C 反应蛋白(CRP)合成的重要因子之一<sup>[9]</sup>。Labenz 等<sup>[5]</sup>研究发现,除 IL-6 和 MELD 评分对显性 HE 发生具有较为理想的预测效能外,既往无明显 HE 患者中 CRP 预测效能即 AUC 值高达 0.85。因此,CRP 作为一种由肝脏细胞合成的急性时相反应蛋白,与 HE 发生具有十分紧密的关系,有潜能作为 TIPS 术后 HE 发生的预测因素。本研究结果证实,hsCRP 是 TIPS 术后 HE 的独立预测因素。

TIPS 疗效和不良反应与分流直径密切相关,后者决定了术后 PPG。有研究表明直径 $>10$  mm 宽分流和压力 $<12$  mmHg 低术后 PPG,可导致 80%患者门静脉肝灌注完全丧失<sup>[10]</sup>。因此,TIPS 术后 PPG 下降幅度过大,可引起肝细胞供血、供氧不足,肝细胞功能受损,导致肝脏解毒功能下降,大量未经代谢的血氨入脑,诱发 HE 发生<sup>[11]</sup>。本研究结果显示,HE 组患者分流开放即刻 PPG%显著高于非 HE 组,PPG%是 TIPS 术后 HE 发生的独立预测因素。该结论与现有主流观点一致。本中心常规采用小球囊(6 mm)预扩张 TIPS 通道,选择 8 mm 支架,取得了相对较低的术后 HE 发病率。Rossle 等<sup>[12]</sup>研究报道 TIPS 治疗 225 例静脉曲张出血患者,术后 PPG 下降 25%~50%,能在有效防止再出血的同时最大限度减少 HE 和肝衰竭发生。

本研究显示,TIPS 术前患者 hsCRP 水平和分流后即刻 PPG%与术后 HE 发生密切相关。根据多因素分析结果,构建结合 hsCRP、PPG%这 2 项阳性指标的术后 HE 发生预测模型,结果模型灵敏度为 79.2%,阴性预测值为 91.4%,准确度为 67.9%。根据模型构建的 TIPS 术后 HE 预测方程式推断显示,hsCRP 水平较高和 PPG%较高提示术后发生 HE 风险较大,临床上除了关注分流直径外,术前需加强对炎性反应的控制,监测炎症反应指标,以降低术

后 HE 发生,提高患者预后。

本研究中其他各评分系统与 TIPS 术后 HE 发生均未见统计学关联。分析原因,其他各评分系统更常见应用于恶性肿瘤预后研究,在 TIPS 术患者中应用较少,也可能与研究样本量有关,拟在后续研究中纳入更多患者,进一步观察各评分在 TIPS 术后 HE 患者中的应用价值。本研究联合术前 hsCRP 和术后 PPG%构建的预测模型具有较高的灵敏度与阴性预测值,有望进一步加以验证与应用,以期最大限度改善 TIPS 术后生活质量。

#### [参考文献]

- [1] Rossle M. TIPS: 25 years later[J]. J Hepatol, 2013, 59:1081-1093.
- [2] Riggio O, Nardelli S, Moscucci F, et al. Hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt[J]. Clin Liver Dis, 2012, 16:133-146.
- [3] 孙旻煌,李迎春,李松蔚,等. Viatort 支架在 TIPS 治疗中的应用[J]. 介入放射学杂志, 2019, 28:166-169.
- [4] 马鹏鹏,梁松年,钟红珊,等. Viatort 支架行 TIPS 术治疗门静脉高压性静脉曲张消化道出血效果评估[J]. 介入放射学杂志, 2020, 29:380-384.
- [5] Labenz C, Toenges G, Huber Y, et al. Raised serum interleukin-6 identifies patients with liver cirrhosis at high risk for overt hepatic encephalopathy[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2019, 50: 1112-1119.
- [6] Nardelli S, Gioia S, Pasquale C, et al. Cognitive impairment predicts the occurrence of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt[J]. Am J Gastroenterol, 2016, 111: 523-528.
- [7] Trebicka J. Emergency TIPS in a Child-Pugh B patient: when does the window of opportunity open and close?[J]. J Hepatol, 2017, 66: 442-450.
- [8] Kang DJ, Betrapally NS, Ghosh SA, et al. Gut microbiota drive the development of neuroinflammatory response in cirrhosis in mice[J]. Hepatology, 2016, 64: 1232-1248.
- [9] 郑晖,杨维竹,黄宁,等. 不同直径覆膜支架行经颈静脉肝内门体分流术治疗食管胃底静脉曲张破裂出血[J]. 介入放射学杂志, 2018, 27:167-171.
- [10] Siegerstetter V, Rossle M. The role of TIPS for the treatment of portal hypertension: effects and efficacy[J]. Acta Gastroenterol Belg, 1997, 60: 233-237.
- [11] 陆伦根. 肝性脑病[J]. 中华消化杂志, 2017, 37:508-512.
- [12] Rossle M, Siegerstetter V, Olschewski M, et al. How much reduction in portal pressure is necessary to prevent variceal rebleeding? A longitudinal study in 225 patients with transjugular intrahepatic portosystemic shunts[J]. Am J Gastroenterol, 2001, 96: 3379-3383.

(收稿日期:2020-12-23)

(本文编辑:边 佳)