

• 血管介入 Vascular intervention •

限流支架治疗经颈静脉肝内门体分流术后难治性肝性脑病效果和安全性分析

万里, 张文广, 任建庄, 陈鹏飞, 王家兴, 段旭华, 许琳惠, 韩新巍

【摘要】目的 评价限流支架治疗经颈静脉肝内门体分流术(TIPS)后难治性肝性脑病(HE)的效果和安全性。**方法** 回顾性分析单中心 2016 年 1 月至 2019 年 12 月收治的 12 例 TIPS 术后确诊为难治性 HE 患者临床资料。所有患者均经规律药物治疗无效或效果不明显,接受限流支架植入治疗。根据 West-Haven 标准评估患者 HE 程度,术中和术后行门静脉造影和门静脉压力梯度检测。随访记录 HE 评估、肝功能相关实验室指标、门体分流道彩色多普勒超声检查。记录消化道出血、腹腔积液、肝衰竭、死亡等不良事件。**结果** 12 例患者限流支架植入手术均获成功。门静脉压力梯度由限流术前(8.58 ± 3.73) mmHg ($1\text{ mmHg}=0.133\text{ kPa}$)显著升高至术后(17.67 ± 3.14) mmHg($t=-12.57, P<0.001$)。限流术后 7 d HE 症状消失 10 例,降为 1 级 2 例,随访期未见 HE 复发。术后多普勒超声检查显示门体分流道缩小,血流减慢。限流术后 7 d 与术前 1 d 相比,血浆氨(NH_3)下降明显[(65.71 ± 36.09) $\mu\text{mol/L}$ 对 (139.13 ± 50.17) $\mu\text{mol/L}$, $t=5.22, P<0.001$],白蛋白(ALB)、总胆红素(TBil)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、血尿素氮(BUN)均呈好转趋势,但差异无统计学意义。接受 4 mm 限流支架患者中 1 例于术后 12 个月再发出血死亡,5 mm 限流支架患者中 1 例于术后 3 个月再发大量腹水,后肿瘤进展致肝衰竭死亡,另 1 例于术后 6 个月再发腹水,经积极内科治疗后腹水好转未再出现,6 mm 限流支架患者中 1 例于术后 12 个月再发出血死亡,其余患者病情稳定,随访期间未见并发症发生。**结论** 限流支架治疗 TIPS 术后难治性 HE 安全有效。如何个体化选择限流支架直径,减少术后并发症值得进一步研究。

【关键词】 肝性脑病; 经颈静脉肝内门体分流术; 支架; 疗效

中图分类号:R657.3 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2021)-07-0662-05

Flow-reducing stent for TIPS-induced refractory hepatic encephalopathy: analysis of its effectiveness and safety WAN Li, ZHANG Wenguang, REN Jianzhuang, CHEN Pengfei, WANG Jiaxing, DUAN Xuhua, XU Linhui, HAN Xinwei. Department of Interventional Radiology, First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan Province 450002, China

Corresponding author: REN Jianzhuang, E-mail: rjzrk@126.com

【Abstract】Objective To evaluate the efficacy and safety of flow-reducing stent in treating refractory hepatic encephalopathy(HE) after transjugular intrahepatic portosystemic shunt(TIPS). **Methods** The single-center clinical data of 12 patients with refractory HE after TIPS, who were admitted to the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University of China during the period from January 2016 to December 2019, were retrospectively analyzed. All patients received implantation of flow-reducing stent as the conventional medication was ineffective or not obvious. The degree of HE was evaluated by West-Haven standard, portal venography and portal venous pressure gradient measurement were performed during and after the operation. During the follow-up period, the evaluation of HE, laboratory testing of liver function and color Doppler ultrasound examination of portal shunt were performed, and the results were documented. The occurrences of adverse events such as gastrointestinal bleeding, peritoneal effusion, liver failure and death were recorded. **Results** Successful implantation of flow-reducing stent was accomplished in all the 12 patients. The portal venous pressure gradient elevated from preoperative (8.58 ± 3.73) mmHg to postoperative (17.67 ± 3.14) mmHg

($t=-12.57$, $P<0.001$). Seven days after operation, the symptoms of HE disappeared in 10 patients and the degree of HE decreased to grade I in one patient. No recurrence of HE was seen during the follow-up period. Postoperative color Doppler ultrasound examination showed that the portosystemic shunt was narrowed and the blood flow in the shunt was slowed down. The postoperative 7-day plasma ammonia was (65.71 ± 36.09) $\mu\text{mol/L}$, which was significantly lower than preoperative (139.13 ± 50.17) $\mu\text{mol/L}$ ($t=5.22$, $P<0.001$). The postoperative 7-day liver function indexes, including the levels of ALB, TBIL, ALT, AST and BUN, were improved although the differences were not statistically significant when compared with the preoperative ones. In patients receiving 4 mm flow-reducing stent, one patient died of recurrent gastrointestinal bleeding in 12 months after operation. In patients receiving 5 mm flow-reducing stent, one patient developed recurrent massive ascites in 3 months after operation and died for hepatic failure due to tumour progression, and another patient developed ascites again in 6 months after operation, which was improved after active medical treatment and no more ascites occurred thereafter. In patients receiving 6 mm flow-reducing stent, one patient died of recurrent gastrointestinal bleeding in 12 months after operation. In all the other patients, the disease was in stable condition and no complications occurred during follow-up period. **Conclusion** For the treatment of refractory HE after TIPS, the implantation of flow-reducing stent is safe and effective. However, how to select individualized diameter of flow-reducing stent so as to reduce postoperative complications is worth further study. (J Intervent Radiol, 2021, 30: 662-666)

【Key words】 hepatic encephalopathy; transjugular intrahepatic portosystemic shunt; stent; curative efficacy

经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)是目前肝硬化患者门静脉高压相关并发症主要治疗方式之一,其在肝内门静脉与肝静脉间通过支架建立人工分流道有效降低了门静脉压力^[1]。近年随着手术经验积累和支架材料学进步, TIPS 术后死亡率及支架内再狭窄、血栓形成等并发症显著降低^[2],但肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)仍为术后最常见并发症之一,发生率可达 18%~35%^[3],这严重制约 TIPS 在门静脉高压治疗中的应用。TIPS 术后严重 HE 药物治疗效果不佳,适当减少分流是迄今最有效方法^[4]。既往有文献报道采用弹簧圈或球囊闭塞分流道,使许多难治性 HE 患者症状完全改善或减轻,但也有部分患者术后出现严重消化道出血、腹腔积液等并发症^[5-6]。本研究介绍一种旨在通过限制分流道的新支架技术治疗 TIPS 术后 HE,评估其安全性和临床效果。

1 材料与方法

1.1 研究对象

本研究为回顾性队列研究,选取 2016 年 1 月至 2019 年 12 月在郑州大学第一附属医院接受治疗的 TIPS 术后出现难治性 HE 患者,所有患者均经常规药物治疗无效或效果不明显,接受限流支架植入治疗。参照第 11 届世界胃肠病学大会推荐标准,将患者基础肝病类型分为 A、B、C 型^[7];根据 West-

Haven 标准,将 HE 程度分为 0~4 级^[8]。显性 HE 定义为 West-Haven 标准 2 级或更高,难治性 HE 定义为复发性 HE (6 个月或更短时间内发作 2 次或以上)或持续性 HE (持续存在认知功能改变,并进一步发作性恶化)^[9]。

1.2 限流支架植入治疗

制备受缝线约束直径的限流覆膜支架:体外无菌条件下,将选用的支架前 1/3 至 1/2 区域外壁用手术缝合线环绕打结,根据患者病变情况确定打结程度,可用 3~6 mm 球囊扩张导管自前端穿过支架作为模板预估所需限流直径,测定直径后固定线结,处理完毕后回收支架入支架释放系统。DSA 引导下,经右颈静脉入路置入 9 F 血管长鞘,导丝导管配合经过原 TIPS 支架通路定位于脾静脉或肠系膜下静脉远端,引入测压导管行门静脉造影和测压;经鞘引入限流支架释放系统至原 TIPS 支架内,透视下精准定位后缓慢释放,使限流支架狭窄部分位于原 TIPS 支架中点附近;再行门静脉造影和测压,此时胃食管曲张静脉可能显影出现,由于存在再出血风险,可用弹簧圈或医用胶栓塞之。

1.3 术后随访

限流术前 1 d 和术后 7 d,所有患者接受门体分流道彩色多普勒超声检查以及肝功能相关实验室指标血浆氨(NH_3)、白蛋白(ALB)、总胆红素(TBil)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、血尿素氮(BUN)检测。术后 1、3、6 个月及以后每 6 个月

随访,评估患者 HE 并复查肝功能指标和门体分流道超声,记录消化道出血、腹腔积液、肝衰竭、死亡等不良事件。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,手术前后各项检测指标变化用配对 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

本研究共纳入接受限流支架治疗的 TIPS 术后

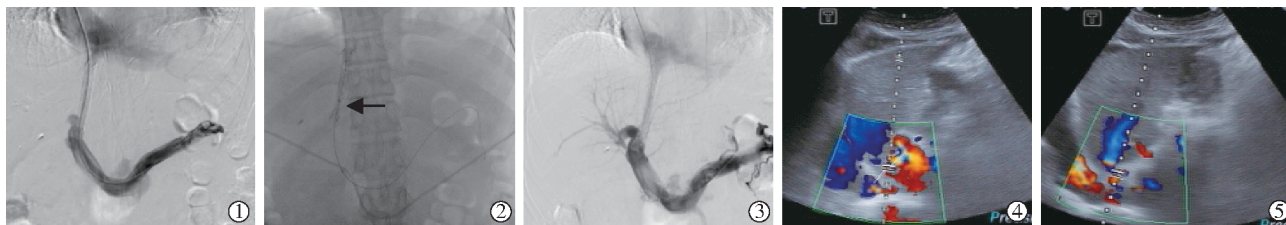
难治性 HE 患者 12 例,其中男 9 例,女 3 例,年龄平均 55.9(45~65)岁。TIPS 手术指征中 9 例为消化道出血,3 例为顽固性腹水,其中伴发肝癌 1 例,乙型肝炎(乙肝)肝硬化 10 例,丙型肝炎(丙肝)肝硬化 1 例,乙醇性肝硬化 1 例。TIPS 至限流术时间为术后 31~559 d,10 例患者为 1 年以内;植入限流支架直径为 4 mm 2 例,5 mm 9 例,6 mm 1 例;门静脉压力梯度由限流术前(8.58 ± 3.73) mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)显著升高至术后(17.67 ± 3.14) mmHg($t=-12.57$, $P<0.001$),见表 1。

表 1 12 例患者临床资料

患者性别(年龄)/岁	TIPS 手术指征	TIPS 至限流术时间/d	限流支架直径/mm	门静脉压力梯度/mmHg		HE 程度		临床结局
				限流前	限流后	术前 1 d	术后 7 d	
1 男(65)	乙肝肝硬化、消化道出血	322	5	7	16	C 型 3 级(复发性)	0 级	生存(未出现并发症)
2 女(63)	丙肝肝硬化、消化道出血	31	5	11	19	C 型 3 级(持续性)	0 级	生存(未出现并发症)
3 女(54)	乙肝肝硬化、消化道出血	214	5	8	16	C 型 3 级(持续性)	0 级	生存(未出现并发症)
4 男(59)	乙肝肝硬化肝癌、顽固性腹水	56	5	9	17	C 型 3 级(复发性)	1 级	死亡(术后 3 个月再发腹水继发肝衰竭)
5 男(52)	乙肝肝硬化、顽固性腹水	58	5	12	20	C 型 2 级(持续性)	0 级	生存(未出现并发症)
6 男(64)	乙肝肝硬化、顽固性腹水	559	5	10	19	C 型 3 级(复发性)	0 级	生存(术后 6 个月再发腹水)
7 男(58)	乙醇性肝硬化、消化道出血	270	5	6	14	C 型 3 级(复发性)	0 级	生存(未出现并发症)
8 男(59)	乙肝肝硬化、消化道出血	124	4	4	20	C 型 3 级(持续性)	0 级	死亡(术后 12 个月再发出血)
9 男(52)	乙肝肝硬化、消化道出血	167	5	8	19	C 型 3 级(复发性)	0 级	生存(未出现并发症)
10 女(54)	乙肝肝硬化、消化道出血	68	6	17	23	C 型 3 级(复发性)	1 级	死亡(术后 1 个月再发出血)
11 男(46)	乙肝肝硬化、消化道出血	91	5	8	18	C 型 3 级(持续性)	0 级	生存(未出现并发症)
12 男(45)	乙肝肝硬化、消化道出血	371	4	3	11	C 型 2 级(复发性)	0 级	生存(未出现并发症)

随访结果显示,限流术后 7 d HE 症状消失 10 例,降为 1 级 2 例,随访期未见 HE 复发;限流术后多普勒超声检查显示门体分流道缩小,血流速度减慢(图 1);与限流术前 1 d 相比,限流术后 7 d 血浆 NH_3 下降明显 [(65.71 ± 36.09) $\mu\text{mol/L}$ 对 (139.13 ± 50.17) $\mu\text{mol/L}$, $t=5.22$, $P<0.001$],ALB、TBil、ALT、AST、BUN 呈好转趋势,但差异无统计学意义;接受 4 mm 限流支架

患者中 1 例于术后 12 个月再发出血死亡,5 mm 限流支架患者中 1 例于术后 3 个月再发大量腹水,后肿瘤进展致肝衰竭死亡,另 1 例于术后 6 个月再发腹水,经积极内科治疗后腹水好转未再出现,6 mm 限流支架患者中 1 例于术后 12 个月再发出血死亡,其余患者病情稳定,随访期间未见并发症发生,见表 1。



患者 9,男,52 岁,TIPS 术后难治性 HE,C 型 3 级(复发性):①TIPS 术后 DSA 造影显示支架内血流通畅,但肝脏血流灌注少;②5 mm 直径限流支架植入释放中,见受缝线约束的支架狭窄(箭头);③限流术后复查造影见肝内灌注明显增加;④TIPS 术后门体分流道彩色多普勒超声检查示支架内血流通畅,流速 193.3 cm/s;⑤限流术后复查门体分流道超声示支架内血流通畅,流速减为 93.6 cm/s

图 1 限制分流道治疗 TIPS 术后 HE 患者影像

3 讨论

HE 是 TIPS 术后常见并发症,严重者可能出现精神错乱、性格改变、睡眠障碍甚至昏迷,对生活质量产生巨大影响^[10]。临床上 HE 患者大多存在诱发

因素,如感染、消化道出血、利尿过多所致碱中毒和电解质紊乱等。因此,TIPS 术后 HE 治疗首先需积极寻找并去除诱因,随即可予限制蛋白饮食及进一步药物(乳果糖、利福昔明等)治疗,通常会使得大多

数患者病情好转^[11]。估计仍有 3%~7% 难治性 HE 患者需进一步干预措施,肝移植为最终选择,不过肝源短缺使其应用严重受限^[12]。TIPS 术后发生 HE 原因尚不明确,目前认为其主要机制是 TIPS 术中建立门体分流道显著降低了肝脏对肠源性毒素如 NH₃ 的解毒作用^[13]。生理情况下来自肠道的 NH₃ 经门静脉入肝脏,在肝脏内通过鸟氨酸循环合成尿素和谷氨酰胺并发挥解毒作用。建立 TIPS 分流道后,一部分门静脉系统肠源性 NH₃ 绕过肝脏清除作用,而 TIPS 术后门静脉血流减少使肝脏灌注减少、肝脏储备能力下降、肝功能受损,肝脏对 NH₃ 清除不足, NH₃ 进入脑组织则增加星形胶质细胞对谷氨酰胺的合成,引起细胞变性、水肿和组织变性,从而导致急性神经认知功能障碍^[14]。因此,TIPS 建立的门体分流道是术后 HE 病理基础,这为闭塞或减少分流治疗 TIPS 术后难治性 HE 提供了理论依据。

Paz-Fumagalli 等^[15]最早在 1994 年报道采用弹簧圈完全闭塞 TIPS 分流道治疗 1 例 HE 患者,然而术后不久由于突发严重血流动力学改变,出现心输出量降低、低血压和代谢性酸中毒等死亡。Kerlan 等^[16]、Haskal 等^[17]随后报道通过放置球囊(美国 Mediatech 公司/Boston 科技公司)于 TIPS 支架中部长达 48 h 获得可逆血栓,成功闭塞 7 例患者 TIPS 分流道。但该方法可增加复发性静脉曲张破裂出血和腹水风险,并可能导致危及生命的血流动力学变化,此外具有理论上血栓风险,血栓脱落可能波及门静脉或下腔静脉,以及球囊移位至右心房或球囊破裂可能性。因此,部分减少分流的限流支架成为一种优化选择。

目前临床上尚无治疗 TIPS 术后难治性 HE 专用限流装置,限流实现依靠临床医师根据患者个体化情况作出适当选择,即利用现有支架球囊等材料制作相应限流装置,因此限流装置类型和限流直径存在争议。Madoff 等^[4]研究比较 5 种 TIPS 限流技术(植入 2 枚平行支架弹簧圈闭塞其中 1 枚,单枚球扩式裸支架,单枚球扩式覆膜支架,受缝线约束直径的自扩张覆膜支架,自扩张覆膜支架植入 TIPS 支架内平行球囊扩张式裸支架在外),手术均获成功,术后患者门静脉压力梯度均升高,HE 症状减轻,近期随访均未发生复发性静脉曲张破裂出血或腹水。本研究中采用的受缝线约束直径的自扩张覆膜支架是上述限流技术之一,其优点为即刻使 TIPS 分流减小,限流直径较易精确实现,覆膜支架远期出现再狭窄和血栓形成概率较低。上述其他限流方法实

现可能需期待血栓形成或血流动力学逐步稳定,对限流直径也不易精确把控。

限流支架治疗 TIPS 术后难治性 HE 是一种安全有效的选择。本组所有患者手术均成功完成,技术上实现了 TIPS 分流道限流,其直观表现为限流后即刻门静脉压力梯度升高;限流术后 7 d 10 例患者 HE 消失,2 例降为 1 级,随访期未见 HE 复发,表明限流支架控制患者 HE 症状的效果良好。限流术后门静脉入肝血流增加,肝脏血灌注增加可能引起肝功能改善。本研究中限流术后 7 d 可见患者血浆 NH₃ 下降明显,其余肝功能相关指标 ALB、TBil、ALT、AST、BUN 呈好转趋势,但由于样本量较少,可能需要进一步证实。目前关于术中限流支架直径选择并无统一标准,本研究认为可基于限流前患者门静脉压力和 HE 程度作出决策。本组 1 例 6 mm 直径限流、1 例 4 mm 直径限流患者术后分别因再出血、肝衰竭死亡;9 例 5 mm 直径限流患者中 7 例至末次随访生存良好,HE 症状得到有效控制,且未出现消化道出血、腹腔积液、肝衰竭等并发症,1 例因肝癌进展肝衰竭死亡,1 例再发腹水经治疗后好转,表明 5 mm 直径支架限流在疗效和并发症发生方面表现出一定优势。

本研究为回顾性研究且样本量尚少,缺乏对照研究,限流支架治疗 TIPS 术后难治性 HE 虽显示出良好效果和安全性,但对限流支架直径的选择仅凭个人经验,如何个体化选择限流支架直径,减少术后并发症发生值得进一步研究。

[参考文献]

- [1] Hung ML, Lee EW. Role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of portal hypertension: review and update of the literature[J]. Clin Liver Dis, 2019, 23: 737-754.
- [2] Russo MW, Sood A, Jacobson IM, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: an analysis of the literature on efficacy, morbidity, and mortality[J]. Am J Gastroenterol, 2003, 98: 2521-2527.
- [3] Khalili H, Goldman D, Frischhertz S, et al. Clinical images: transjugular intrahepatic portosystemic shunt reduction for management of recurrent hepatic encephalopathy[J]. Ochsner J, 2017, 17: 311-316.
- [4] Madoff DC, Wallace MJ. Reduced stents and stent-grafts for the management of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation[J]. Semin Intervent Radiol, 2005, 22: 316-328.
- [5] Madoff DC, Wallace MJ, Ahrar K, et al. TIPS-related hepatic encephalopathy: management options with novel endovascular

- techniques[J]. Radiographics, 2004, 24: 21-36.
- [6] Suhocki PV, Lungren MP, Kapoor B, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt complications: prevention and management[J]. Semin Intervent Radiol, 2015, 32: 123-132.
- [7] Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, et al. Hepatic encephalopathy: definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998[J]. Hepatology, 2002, 35: 716-721.
- [8] Pereira K, Carrion AF, Martin P, et al. Current diagnosis and management of post-transjugular intrahepatic portosystemic shunt refractory hepatic encephalopathy[J]. Liver Int, 2015, 35: 2487-2494.
- [9] Swaminathan M, Ellul MA, Cross TJ. Hepatic encephalopathy: current challenges and future prospects[J]. Hepat Med, 2018, 10: 1-11.
- [10] Xu XY, Ding HG, Li WG, et al. Chinese guidelines on management of hepatic encephalopathy in cirrhosis[J]. World J Gastroenterol, 2019, 25: 5403-5422.
- [11] Lynn AM, Singh S, Congly SE, et al. Embolization of portosystemic shunts for treatment of medically refractory hepatic encephalopathy[J]. Liver Transpl, 2016, 22: 723-731.
- [12] Pereira K, Carrion AF, Salsamendi J, et al. Endovascular management of refractory hepatic encephalopathy complication of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): comprehensive review and clinical practice algorithm[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2016, 39: 170-182.
- [13] 赵洪伟, 刘福全, 岳振东, 等. 应用覆膜支架 TIPS 治疗不同类型慢性门静脉血栓术后肝性脑病发生探讨[J]. 介入放射学杂志, 2014, 23: 672-678.
- [14] Philips CA, Rajesh S, Augustine P, et al. Portosystemic shunts and refractory hepatic encephalopathy: patient selection and current options[J]. Hepat Med, 2019, 11: 23-34.
- [15] Paz-Fumagalli R, Crain MR, Mewissen MW, et al. Fatal hemodynamic consequences of therapeutic closure of a transjugular intrahepatic portosystemic shunt[J]. J Vasc Interv Radiol, 1994, 5: 831-834.
- [16] Kerlan RJ, Laberge JM, Baker EL, et al. Successful reversal of hepatic encephalopathy with intentional occlusion of transjugular intrahepatic portosystemic shunts[J]. J Vasc Interv Radiol, 1995, 6: 917-921.
- [17] Haskal ZJ, Cope C, Soulen MC, et al. Intentional reversible thrombosis of transjugular intrahepatic portosystemic shunts[J]. Radiology, 1995, 195: 485-488.
- (收稿日期: 2020-06-04)
(本文编辑: 边 倩)

欢迎投稿 欢迎订阅 欢迎刊登广告