

• 血管介入 Vascular intervention •

Viatorr 支架经颈静脉肝内门体分流术后显性肝性脑病发生率及其危险因素分析

高西杰, 赵剑波, 谭 卿, 彭琦峰, 高一平, 王江云

【摘要】目的 分析应用 Viatorr 覆膜支架行经颈静脉肝内门体分流术(TIPS)后患者显性肝性脑病(OHE)发生率并探讨相关危险因素。**方法** 收集 2017 年 6 月至 2019 年 12 月在南方医科大学附属南方医院接受 Viatorr 支架 TIPS 术治疗的 242 例肝硬化门静脉高压患者(男 191 例,女 51 例)临床资料。术后发生 OHE 30 例,未发生 OHE 212 例。统计分析两组患者年龄、乙型肝炎病史及腹水、血清总胆红素、白蛋白、肌酐、血小板、钠离子、纤维蛋白原、肝功能 Child-Pugh 评分、终末期肝病模型(MELD)评分、术后 1 d 和 5 d 血氨、术后门静脉压力梯度(PPG)、出院后饮食控制等。所有患者均随访 3 个月以上,通过门诊或电话问卷方式评估肝性脑病(HE)。**结果** 术后 OHE 发生率为 12.4%(30/242),其中 7 例因 OHE 死亡。发生 OHE 组患者平均年龄高于未发生 OHE 组,术后平均 PPG 值低于未发生 OHE 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。高蛋白饮食控制不佳的 OHE 患者发病次数增多。**结论** 应用 Viatorr 覆膜支架对肝硬化门静脉高压患者行 TIPS 术后发生 OHE 的独立危险因素为高龄、术后低 PPG,其预测价值高于 Child-Pugh 评分和 MELD 评分。逐级扩张分流道和栓塞异常门体分流有助于降低 OHE 发生率。

【关键词】 经颈静脉肝内门体分流术; Viatorr 覆膜支架; 显性肝性脑病

中图分类号:R747.9 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2021)-10-0998-05

Overt hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt with Viatorr stent: analysis of its incidence and risk factors GAO Xijie, ZHAO Jianbo, TAN Qing, PENG Qifeng, GAO Yiping, WANG Jiangyun. Department of Interventional Diagnosis and Treatment, Wanning Municipal People's Hospital, Wanning, Hainan Province 571500, China

Corresponding author: WANG Jiangyun, E-mail: wjy_ly0614@163.com

【Abstract】Objective To investigate the incidence of overt hepatic encephalopathy (OHE) after transjugular intrahepatic portosystemic shunt(TIPS) by using Viatorr stent(a special covered stent), and to analyze its relevant risk factors. **Methods** The clinical data of a total of 242 patients, including 191 males and 51 females, with cirrhotic portal hypertension, who were admitted to the Affiliated Nanfang Hospital of Southern Medical University of China to receive TIPS by using Viatorr stent between June 2017 and December 2019, were retrospectively collected. Depending on whether a postoperative OHE had occurred or not, the patients were divided into OHE group($n=30$) and non-OHE group($n=212$). The age, history of hepatitis B and ascites, serum total bilirubin, albumin, creatinine, platelet, sodium ion, fibrinogen, liver function Child-Pugh score, end-stage liver disease model(MELD) score, postoperative one-day and 5-day blood ammonia, postoperative portal vein pressure gradient(PPG), post-discharge dietary control, etc. in both groups were calculated and analyzed. All the patients were followed up for more than 3 months. The evaluation of OHE was made through outpatient visit or through telephone questionnaire method. **Results** The postoperative incidence of OHE was 12.40%(30/242). Among the 30 OHE patients, 7 died of OHE. The mean age in OHE group was obviously higher than that in non-OHE group, while the postoperative mean PPG in OHE group was remarkably lower

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2021.10.007

作者单位: 571500 海南 万宁市人民医院介入诊疗科(高西杰); 南方医科大学附属南方医院血管与介入科(赵剑波、谭 卿、彭琦峰、高一平、王江云)

通信作者: 王江云 E-mail: wjy_ly0614@163.com

than that in non-OHE group; the differences in the above two items between the two groups were statistically significant ($P < 0.05$). In patients, in whom the high-protein diet was poorly controlled, the onset of OHE was more frequent. **Conclusion** In patients with cirrhotic portal hypertension who are treated with TIPS by using Viatorr covered stent, the independent risk factors for postoperative OHE are old age and low postoperative PPG, and their value in predicting postoperative OHE is higher than that of Child-Pugh score and MELD score. Gradual dilation for shunt channel and complete embolization of abnormal portosystemic collateral branches are helpful for reducing the incidence of postoperative OHE. (J Intervent Radiol, 2021, 30: 998-1002)

【Key words】 transjugular intrahepatic portosystemic shunt; Viatorr covered stent; overt hepatic encephalopathy

传统经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)治疗后支架内再狭窄及肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)发生率较高, Viatorr 专用覆膜支架应用后 1 年分流道通畅率达 76%~100%^[1-2], 但对于显性 HE(overt hepatic encephalopathy, OHE)发生率影响的报道较少, 对相关危险因素分析也不统一^[3-5]。本文对 242 例接受 Viatorr 覆膜支架行 TIPS 治疗术后随访 3 个月以上患者进行临床评估, 对 OHE 发生率及危险因素进行分析, 旨在为手术适应证选择及 OHE 预防提供帮助。

1 材料与方法

1.1 研究对象

收集 2017 年 6 月至 2019 年 12 月在南方医科大学南方医院接受 Viatorr 支架 TIPS 术治疗的 303 例肝硬化伴发门静脉高压患者临床资料, 排除其中失访 49 例、围手术期死亡 12 例, 将资料完整的 242 例纳入分析。242 例患者中男 191 例, 女 51 例; 年龄 28~77 岁, 平均(50.25±11.32)岁。发生 OHE 者 30 例, 未发生 OHE 者 212 例; 有 2~3 级 HE 病史 12 例, 脾切除病史 33 例, 曾行胃镜下曲张静脉套扎和硬化治疗 141 例。统计分析两组患者年龄、乙型肝炎病史及腹水、血清总胆红素、白蛋白、肌酐、血小板、钠离子、纤维蛋白原、肝功能 Child-Pugh 评分、终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分, 术后 1 d 和 5 d 血氨、术后门静脉压力梯度(portal pressure gradient, PPG)、出院后对高蛋白饮食控制宣教依从性等。

1.2 手术方法

所有入组患者均符合《中国门静脉高压经颈静脉肝内门体分流术临床实践指南(2019 年版)》^[6], 术前患者或家属签署知情同意书, 均接受上腹部 CT 平扫+增强检查, 血管三维重建判断是否伴发肝占

位、门静脉血栓形成, 曲张静脉走行、肝静脉和门静脉空间关系等。

患者仰卧位, 常规心电监护, 静脉滴注止痛和镇定药物; 局部麻醉下穿刺股动脉成功后, 引入 Cobra 导管行间接门静脉造影, 观察门静脉走行、位置及血流情况; 穿刺右颈内静脉导丝引入导引鞘(RUPS-100, 美国 Cook 公司), 检测右心房和下腔静脉压力, 于肝右静脉开口部引入穿刺针, 透视监测下穿刺门静脉分支或主干分叉部, 回抽有血后造影证实, 引入导丝至脾静脉, 跟进黄金标记导猪尾导管造影观察曲张分流静脉并测门静脉压力, 计算出分流术前 PPG; 根据曲张静脉直径选用合适大小金属弹簧圈和/或医用组织胶(北京康派特医疗器械公司)进行栓塞; 沿加硬导丝引入 6 mm 直径球囊导管(Mustang, 美国 Bosotn 公司)预扩张肝内穿刺道, 根据球囊切迹及造影检测确定拟用支架长度, 植入直径 8 mm TIPS 专用覆膜支架(Viatorr 支架, 美国 Gore 公司), 6 mm 直径 Mustang 球囊后扩张支架分流道, 造影复查支架内血流和异常曲张静脉闭塞情况; 再次检测下段下腔静脉和门静脉压力, 计算出术后 PPG, 如下降至 12 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)之下或较术前下降超过 50%结束手术, 对不达标者继续用 7 mm 球囊扩张分流道, 仍不达标则扩张至 8 mm, 再次测量并记录压力后无论达标与否均结束手术。

1.3 术后处理与随访

术后给予患者护肝及门冬氨酸鸟氨酸、利福昔明等预防 HE, 嘱患者至出院后 1 个月内每天仅食相当于一个鸡蛋的蛋白质, 如果无明显异常, 术后 2 个月左右逐渐恢复正常饮食, 使身体逐步适应术后相对高血氨状态。建议术后口服乳果糖(15 mL/d)12 个月, 根据便秘情况加减量; 口服利福昔明(1 片/次, 每日 3 次)6 个月。

所有患者均随访 3 个月以上, 通过门诊或电话问卷方式进行 HE 评估, West-Haven 分级 2~4 级

为 OHE^[7-8]。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,分类资料以百分比表示,符合正态分布者用独立样本 *t* 检验。采用 logistic 回归法进行单因素分析,将 $P < 0.1$ 因素纳入多因素回归中,在多因素分析中用 Bootstrap 自助重抽样(1 000 次)法筛选出危险因素并建立回归方程,计算出危险得分。回归方程诊断用 Hosmer-Lemeshow 检验。R 软件(3.6.1 版)绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)并计算曲线下面积(AUC)。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

242 例肝硬化门静脉高压患者 TIPS 术后 OHE 发生率为 12.4%(30/242),其中因 OHE 死亡 7 例,West-Haven 分类 3 级以上及复发型 OHE 12 例(3 例行分流道限流术,2 例行肝移植术),发作型患者 11 例(均有过量高蛋白食物摄入史)。发生 OHE 组、未发生 OHE 组患者平均年龄分别为(59.83±11.49)岁、(51.17±11.20)岁,差异有统计学意义($P < 0.05$);TIPS 术后平均 PPG 值分别为(11.08±4.31) mmHg、(12.9±5.20) mmHg,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者一般资料

变量参数	未发生 OHE 组 (<i>n</i> =212 例)	发生 OHE 组 (<i>n</i> =30 例)	<i>P</i> 值
男性/ <i>n</i> (%)	164(77.4)	24(80.0)	0.820
年龄/岁	51.17±11.20	59.83±11.49	0.005
血清总胆红素/(μmol/L)	23.19±18.77	25.08±15.81	0.547
血清白蛋白/(g/L)	33.27±6.01	32.63±12.19	0.811
肌酐/(μmol/L)	84.33±45.43	103.47±126.26	0.537
血小板计数/(10 ⁹ /L)	93.5±76.86	96.2±67.16	0.826
血清钠/(mmol/L)	140.76±12.63	141.8±10.35	0.652
Child-Pugh 评分	6.99±1.54	7.57±2.22	0.174
MELD 评分	7.10±4.57	9.96±5.43	0.090
术后 1 d 血氨/(μmol/L)	60.22±26.09	70.13±35.26	0.144
术后 5 d 血氨/(μmol/L)	63.29±32.57	72.23±32.23	0.144
纤维蛋白原/(mmol/L)	1.81±0.96	1.83±0.73	0.841
PPG/mmHg	12.9±5.20	11.08±4.31	0.020
乙型肝炎病史/ <i>n</i> (%)	133(62.7)	17(56.7)	0.550
术前腹水/ <i>n</i> (%)	99(46.7)	9(30.0)	0.116

各变量参数单因素分析后,将年龄、Child-Pugh 评分、MELD 评分、术后 1 d 血氨、PPG、术前腹水纳入多因素分析。Bootstrap 自助重抽样(1 000 次)法计算出相关危险因素系数,最终建立回归方程显示,高龄、PPG 是 TIPS 术后发生 OHE 的独立危险因素,见表 2;年龄与 PPG、Child-Pugh 评分、MELD 评分的 ROC 曲线 AUC 值分别为 0.728、0.607、0.599(图 1),表明年龄与 PPG 联合指标对术后发生 OHE 的预测价值最高。

表 2 两组患者 Bootstrap 分析

变量参数	单因素分析		多因素分析	
	OR(95%CI)	<i>P</i> 值	Bootstrap 系数	<i>P</i> 值
性别(女比男)	0.854(0.330~2.210)	0.745		
年龄	1.075(1.035~1.116)	<0.001	0.072(0.035~0.128)	0.001
血清总胆红素	1.005(0.986~1.024)	0.599		
血清白蛋白	0.987(0.933~1.044)	0.642		
肌酐	1.003(0.999~1.008)	0.153		
血小板计数	1.000(0.996~1.005)	0.854		
血清钠	1.005(0.981~1.030)	0.675		
Child-Pugh 评分	1.228(0.981~1.537)	0.074	0.108(-0.241~0.497)	0.541
MELD 评分	1.092(1.006~1.184)	0.034	0.065(-0.043~0.173)	0.200
术后 1 d 血氨	1.011(0.999~1.023)	0.073	0.010(-0.002~0.025)	0.066
术后 5 d 血氨	1.007(0.997~1.017)	0.167		
纤维蛋白原	1.031(0.694~1.533)	0.879		
PPG	0.930(0.860~1.006)	0.071	-0.074(-0.161~-0.002)	0.037
乙型肝炎病史(有比无)	1.287(0.591~2.791)	0.522		
术前腹水(有比无)	2.044(0.895~4.670)	0.090	0.496(-0.458~1.527)	0.263

3 讨论

2011 年国际肝性脑病和氮代谢协会(ISHEN)发布 SONIC 分级标准,将其轻微型 HE(minimal HE, MHE)和 West-Haven 分类中 HE 0 级、1 级合称为隐匿性 HE(covert HE, CHE),而 West-Haven 2~4 级

临床症状较易辨认,统称为 OHE^[9]。由于 HE 诊断主要依据临床症状,长期随访过程中难以量化,MHE 很难纳入统计,且其对患者生活质量影响较小。本研究中患者随访采用自制问卷,主要针对不能门诊复查患者,而 MHE 临床资料不易获得,故仅将 OHE

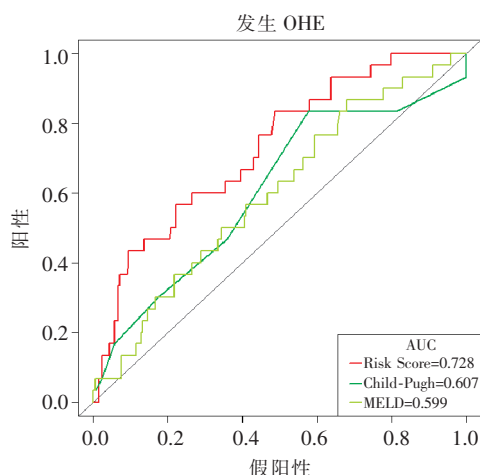


图1 ROC 曲线分析

纳入统计范围。TIPS 术后 HE 发生与术前肝功储备状态、有无 HE 病史及支架类型、直径等因素有关^[10]。有研究显示高龄、高血肌酐水平、低血钠、低蛋白是应用聚四氟乙烯覆膜支架行 TIPS 术后发生 HE 的危险因素,认为术后 HE 发生受多种因素影响^[5]。在可控制静脉曲张出血前提下,理论上 PPG 降低程度越小,发生 OHE 的可能性越小;应用 6 mm 支架扩张可降低 HE 发生率^[11]。本研究分析两组患者年龄、术前乙型肝炎病史及腹水、血清总胆红素、白蛋白、肌酐、血小板、钠离子、纤维蛋白原、肝功能 Child-Pugh 评分、MELD 评分、术后 PPG 值等指标,结果证实年龄、术后 PPG 值是 TIPS 术后发生 OHE 的独立危险因素,患者年龄增加、各脏器功能衰退,对肠道产生的有害物质清除和耐受能力下降,导致 OHE 发生率增高;术后 PPG 值与 OHE 发生率直接相关,PPG 值越低,分流道越通畅,大量未经肝脏代谢的有毒物质随血流直接进入体循环,同时门静脉血流量下降,肝功能受损,OHE 发生率增加;年龄结合 PPG 比 Child-Pugh 评分、Meld 评分单项预测 TIPS 术后发生 OHE 的价值更高。

TIPS 对术后 HE 发生率的影响目前仍有争议。Trebecka 等^[12]统计数据显示 TIPS 术后有 34.59% (64/185) 患者出现 HE。也有研究显示 TIPS 术后 1 年 OHE 发病率为 38%^[13]。Viatorr 覆膜支架是 TIPS 手术专用支架,植入后仅裸支架位于门静脉内,不影响门静脉血流,对肝功能影响小,理论上有助于降低 HE 发生率,但术后 HE 发生率报道不一。Fonio 等^[14]报道术后 6、12 个月 HE 发病率分别为 36%、27%。Miraglia 等^[15]报道术后 OHE 发生率为 6%。Perarnau 等^[16]认为 Viatorr 覆膜支架可提高 TIPS 分流道通畅率,HE 发生率并未明显增加。国内报道应

用 Viatorr 覆膜支架行 TIPS 术后 HE 发病率为 5.9%~17.4%^[17-18]。本研究中肝硬化门静脉高压患者 TIPS 术后 OHE 发生率为 12.40% (30/242), 低于上述部分文献报道,考虑可能原因是,①术中逐级扩张分流道:在降低 PPG 值达标的前提下,尽量减小分流道直径,减少分流血量,减少未经肝脏代谢血液对脑细胞功能的影响;②术中常规栓塞曲张静脉,有助于降低出血发生率,增加门静脉向肝血流,改善肝功能。TIPS 术后经门静脉入肝血流明显减少,提供肝细胞的营养物质减少导致功能受损,对血氨分解能力下降,诱导 HE 发生^[19]。有研究报道 TIPS 术中用组织胶栓塞曲张静脉的止血疗效及 OHE 发生率与单独或联合应用弹簧圈栓塞相比相近^[20]。本研究认为粗大的曲张静脉及较快的血流会增加组织胶浓度,应先用弹簧圈栓塞减慢血流速度,防止组织胶逃逸所致肺栓塞。

根据病程 OHE 分为发作型、复发型和持续型 3 种亚型^[21],发作型常为自限性,给予高蛋白饮食控制及通便药物治疗后临床预后良好。本研究中发作型 OHE 患者占 36.67% (11/30),经过随访皆因饮食控制不佳诱发,通过术后加强宣教、建立随访团队指导患者加强饮食管理和药物治疗后未再次发作;对难治性 OHE 患者中 3 例患者行分流道限流术治疗取得满意效果,但 1 例术后因门静脉压力增高再次出现静脉曲张出血,给予胃镜套扎后好转。

[利益冲突声明:本研究不存在研究者、伦理委员会成员、受试者监护人以及与公开研究成果有关的利益冲突。作者贡献声明:高西杰、王江云对研究思路或设计有关键贡献,谭卿、彭琦峰、高一平参与了研究数据获取分析解释过程,赵剑波参与起草或修改文章关键内容]

[参考文献]

- [1] Angeloni S, Merli M, Salvatori FM, et al. Polytetrafluoroethylene-covered stent grafts for TIPS procedure: 1-year patency and clinical results[J]. Am J Gastroenterol, 2004, 99:280-285.
- [2] Barrio J, Ripoll C, Banares R, et al. Comparison of transjugular intrahepatic portosystemic shunt dysfunction in PTFE-covered stent-grafts versus bare stents[J]. Eur J Radiol, 2005, 55:120-124.
- [3] 王重, 刘福全. 经颈静脉肝内门体分流术后肝性脑病的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35:2824-2827.
- [4] 王结实. 门-体分流术后并发肝性脑病的危险因素分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2017, 20:111-113.
- [5] Riggio O, Angeloni S, Salvatori FM, et al. Incidence, natural

- history, and risk factors of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt with polytetrafluoroethylene-covered stent grafts[J]. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103:2738-2746.
- [6] 中国医师协会介入医师分会. 中国门静脉高压经颈静脉肝内门体分流术临床实践指南(2019 年版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35:2694-2699.
- [7] Atterbury CE, Maddrey WC, Conn HO. Neomycin-sorbitol and lactulose in the treatment of acute portal-systemic encephalopathy. A controlled, double-blind clinical trial[J]. *Am J Dig Dis*, 1978, 23: 398-406.
- [8] 中华医学会肝病学会. 肝硬化肝性脑病诊疗指南[J]. *临床肝胆病杂志*, 2018, 34:2076-2089.
- [9] Bajaj JS, Cordoba J, Mullen KD, et al. Review article: the design of clinical trials in hepatic encephalopathy: an International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) consensus statement[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 33: 739-747.
- [10] 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.
- [11] Schepis F, Vizzutti F, Garcia-Tsao G, et al. Under-dilated TIPS associate with efficacy and reduced encephalopathy in a prospective, non-randomized study of patients with cirrhosis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2018, 16:1153-1162.
- [12] Trebicka J, Bastgen D, Byrtus J, et al. Smaller-diameter covered transjugular intrahepatic portosystemic shunt stents are associated with increased survival[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019, 17:2793.e1-2799.e1.
- [13] Kraglund F, Jepsen P, Amanavicius N, et al. Longterm effects and complications of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a single-centre experience[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2019, 54:899-904.
- [14] Fonio P, Discalzi A, Calandri M, et al. Incidence of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) according to its severity and temporal grading classification[J]. *Radiol Med*, 2017, 122:713-721.
- [15] Miraglia R, Maruzzelli L, Di Piazza A, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt using the new gore Viatorr controlled expansion endoprosthesis: prospective, single-center, preliminary experience[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2019, 42:78-86.
- [16] Perarnau JM, Le Gouge A, Nicolas C, et al. Covered vs uncovered stents for transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a randomized controlled trial[J]. *J Hepatol*, 2014, 60:962-968.
- [17] 孙旻煌, 李迎春, 李松蔚, 等. Viatorr 支架在 TIPS 治疗中的应用[J]. *介入放射学杂志*, 2019, 28:68-71.
- [18] 鲍应军, 顾俊鹏, 张海潇, 等. 采用 Viatorr 支架行 TIPS 治疗门静脉高压症疗效 [J]. *中国介入影像与治疗学*, 2019, 16: 17-20.
- [19] Tan HK, James PD, Sniderman KW, et al. Long-term clinical outcome of patients with cirrhosis and refractory ascites treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt insertion[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 30: 389-395.
- [20] Zhou L, Zhong B, DU H, et al. Comparison of embolic agents for varices during transjugular intrahepatic portosystemic shunt for variceal bleeding: tissue gel or coil? [J]. *J Intervent Med*, 2020, 3:195-200.
- [21] Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver[J]. *Hepatology*, 2014, 60: 715-735.

(收稿日期:2021-03-21)

(本文编辑:边 伟)