

·综述 General review·

经颈静脉肝内门体分流术后肝性脑病研究进展

杨 凯, 张学贤, 赵 卫, 王 飞, 陆 孜, 冯超凡, 熊 峰

【摘要】 经颈静脉肝内门体分流术(TIPS)已在临床上大规模应用。TIPS 治疗肝硬化门静脉高压所致并发症效果显著,但术后肝性脑病(HE)发生率高。该文就 TIPS 术后 HE 发生机制、分型和分级、危险因素及治疗作一综述。

【关键词】 经颈静脉肝内门体分流术;肝性脑病;门静脉高压

中图分类号:R657.34 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2021)-11-1180-04

Research progress in hepatic encephalopathy occurring after transjugular intrahepatic portosystemic shunt YANG Kai, ZHANG Xuexian, ZHAO Wei, WANG Fei, LU Zi, FENG Chaofan, XIONG Feng. Department of Medical Imaging, First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan Province 650032, China

Corresponding author: ZHAO Wei, E-mail: kyyzhaowei@foxmail.com

【Abstract】 Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) has been widely employed in clinical practice. For the complications caused by cirrhotic portal hypertension, TIPS carries excellent clinical effect, unfortunately, the incidence of post-TIPS hepatic encephalopathy(HE) is high. This article aims to make a review about the mechanism, typing, grading, risk factors and the treatment of post-TIPS HE. (J Intervent Radiol, 2021, 30: 1180-1183)

【Key words】 transjugular intrahepatic portosystemic shunt; hepatic encephalopathy; portal hypertension

经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)已在临床上大规模开展,对治疗肝硬化门静脉高压所致并发症效果显著,但术后往往发生并发症,其中肝功能损伤和门体分流所致脑功能生化紊乱引起的神经心理综合征肝性脑病(HE)最为凶险并呈多发^[1-2]。Vozzo 等^[3]报道对 566 例患者 TIPS 术后 30 d 再次入院原因进行分析,发现近 50%患者因 HE 再入院。因此明确 HE 发生发展、术前相关危险因素以及治疗方式,显得尤为重要。本文就此进行综述。

1 TIPS 术后 HE 发生机制

TIPS 术后 HE 发病机制尚未完全阐明。目前有许多学说予以解释,认为它是各个方面因素共同作用的结果^[4]。目前可以明确,TIPS 术后 HE 发生与氨代谢相关。结肠内黏膜酶和肠腔内菌落促进蛋白质

分解,生成氨经重吸收进入门静脉,正常情况下这些氨通过血液循环到达肝细胞,氨在肝细胞内通过尿素循环代谢为尿素排出体外。TIPS 术后门体分流道建立,使来自门静脉的高氨血液直接进入体循环,部分进入肝细胞,但肝灌注减少,肝细胞受到损伤。血氨浓度过高,氨可通过血脑屏障,为了维持血脑屏障,氨在星形胶质细胞内转化为谷氨酰胺,谷氨酰胺浓度增加使星形胶质细胞破坏,功能发生障碍。谷氨酰胺又起渗透作用,增加脑容量。氨也是导致兴奋性神经传递减少的多种神经毒性物质之一^[5-6]。

2 HE 分型和分级

目前临床上 HE 分型仍参考 1998 年第 11 届世界胃肠病大会推荐的 HE 分类标准。TIPS 术后 HE 为 C 型^[7],定义为肝硬化相关 HE,伴门静脉高压或门体循环分流^[8]。HE 分级仍采用 West-Haven 分级

标准,目前在原 0~4 级基础上,将认知功能正常而神经心理学或生理学异常的轻微型 HE(MHE)纳入其中。MHE 和 0 级、1 级 HE 统称为隐匿性 HE(CHE),2~4 级 HE 称为显性 HE(OHE)^[9]。

3 HE 危险因素

TIPS 术后 HE 高发且预后较差。国内外许多研究均通过分析 TIPS 术前危险因素严格把控手术指征,以期减少术后 HE 发生。多项研究表明 TIPS 术前患者年龄、HE 病史、肝功能评分、终末期肝病模型(MELD)评分以及支架类型(覆膜支架/裸支架)、自发性分流、支架直径等,均为术后 HE 发生的危险因素^[10-12]。一项纳入 30 项研究的 meta 分析发现,单因素、多因素分析众多研究中显著性变量分别有 18、14 个,其中最有力的 3 个预测因子是年龄、术前 HE 和 Child-Pugh 评分^[13]。近期一些研究也报道了新的相关危险因素。

3.1 穿刺点选择

理论上,门静脉左支血液来自脾静脉,血氨较低,右支则相反,为富血氨血。门静脉左支靶向穿刺分流主要来自脾静脉血,减少来自肠道的高血氨血流,可能会减少 HE 发生。Luo 等^[14]报道对 1 244 例患者分组对比分析建立门静脉左支和门静脉右支通路,结果表明 TIPS 术中对肝内门静脉左支靶向穿刺可降低术后 HE 风险。一项回顾性分析将 171 例患者按照不同穿刺点分为肝内门静脉分叉处(A 组)、门静脉右支(B 组)、门静脉左支(C 组),结果显示 3 组间生存率差异均无统计学意义,但 C 组术后 HE 发病率均较 A、B 组低^[15],提示 TIPS 术中选择门静脉左支穿刺分流,可减少术后 HE 发生。

3.2 质子泵抑制剂

质子泵抑制剂(PPI)临床应用广泛,常用于治疗胃炎和胃溃疡等。越来越多研究证据表明 TIPS 术前 PPI 应用与术后 HE 发生有关。Sturm 等^[16]研究发现 PPI 可影响肠道微生物群组成,导致多样性减少和细菌分类改变。PPI 治疗引起机体失调可能是 HE 发病的决定性因素,尤其是 TIPS 术后,且其影响与应用剂量呈正相关^[17]。一项 meta 分析也支持这一观点^[18]。

3.3 肌肉状况

骨骼肌减少症常见于老年患者,在肝硬化患者中也多见,其特征是肌肉质量、力量和身体机能下降,而骨骼肌有平衡氨的作用,肌肉减少一定程度上增加了血氨^[19-20]。已有研究显示肌少症为 TIPS 术

后 HE 发生的危险因素。Bhanji 等^[21]研究报道通过 CT 扫描评估患者肌肉数量和质量,发现 TIPS 术后肌少症与 HE 发生率较高有关。为了进一步证明这一观点,一项纳入 6 项研究 1 795 例患者 meta 分析结果表明,肌少症与 HE 呈正相关($OR=2.74, 95\%CI=1.87\sim4.01$)^[22]。

3.4 糖尿病

糖尿病与 TIPS 术后 HE 发展相关。但目前尚不完全了解糖尿病与 TIPS 术后 HE 发生增加之间确切的生物学机制。Yin 等^[23]回顾性分析 436 例肝硬化行 TIPS 术患者,结果显示伴发糖尿病患者 HE 发生率与非糖尿病患者相比更高(44.7%比 25.1%, $P<0.000 1$),logistic 回归分析表明伴糖尿病和年龄均是独立危险因素。

4 TIPS 术后 HE 治疗

TIPS 术后 HE 治疗在于及时发现,去除诱因。由于 TIPS 术后 HE 发病机制复杂,需要多种治疗方式同时施行,发病初期以内科治疗为主。由于 TIPS 术后 HE 发病与高血氨有关,治疗策略主要是减少氨产生和积累,减少炎症,控制肠道菌群。内科治疗对部分患者效果不佳,可进一步恶化成为难治性 HE。这时需要手术干预,通过分流道限流和分流道闭塞减少进入体循环的富血氨血液。

4.1 内科治疗

内科治疗旨在减少氨的产生。乳果糖是一种不被吸收的二糖,现作为 HE 治疗一线药物,其在结肠代谢导致酸化有利于氨形成不可吸收的铵盐,并对乳酸菌和双歧杆菌等有益菌生长起促生作用;还具有导泻作用,可缩短肠道转运时间,从而使含氮废物排泄增加,也会抑制肠道对谷氨酰胺吸收及其对氨的代谢。利福昔明常用于乳果糖替代或附加治疗,以减少 HE 环境下炎症和内毒素血症。有研究显示乳果糖和利福昔明联合应用的疗效优于单纯乳果糖治疗,降低了病死率^[24]。苯甲酸钠通过静脉注射,可激活肾脏排泄氨消除途径。苯甲酸钠最终与甘氨酸发生反应,通过在肝脏、肾脏和大脑中形成氨的代谢途径阻止甘氨酸降解^[25]。一般在饮食方面要求严格控制蛋白。但有报道显示常规饮食不会加重 HE,而低蛋白饮食会导致骨骼肌蛋白分解,氨基酸增多,不过仍需更多研究佐证^[19,22]。增加氨的代谢,L-鸟氨酸-L-门冬氨酸可通过刺激肌谷氨酰胺合成酶活性增加尿素产量。支链氨基酸作为骨骼肌蛋白质合成底物,可导致谷氨酰胺合成酶活性增加,

从而支持谷氨酰胺形成和随后的氨解毒。益生菌可降低 pH, 利于不产生脲酶细菌, 减少氨生成、内毒素血症, 从而减少炎症和氧化应激。减少肠道致病菌易位, 防止全身性感染。还有多种药物如精氨酸、谷氨酰胺、拉克替醇等, 可用于 HE 治疗。

4.2 手术干预

最早报道的手术干预方式为闭塞分流道。采用弹簧圈或可脱离球囊对分流道进行闭塞^[26], 使来自肠道高血氨血不再进入体循环, 患者 HE 症状逐渐缓解, 但术后并发症较严重, 如术前腹水和出血症状复发, 预后较差。随着医学影像设备和手术器材发展进步, 有研究报道采用可控弹簧圈限制 TIPS 分流道血流治疗 HE。李岩等^[27]报道对 5 例内科治疗无效的 TIPS 术后 HE 患者行可控弹簧圈不完全栓塞限流, 术后 1 例完全好转, 2 例限流后仍复发, 再次限流症状消失; 认为可控弹簧圈限制分流道血流治疗 TIPS 术后难治性 HE 安全可靠, 但需注意患者术前症状可能复发。有文献报道将分流道限流方式归纳为 3 种类型^[26]: ①采用球囊或球囊扩张支架使分流道呈现中间细两端宽的“沙漏状”, 以限制分流道流量; ②用缝合线将支架中央部缝合缩窄; ③球囊平行置于分流道支架壁与外部支架壁之间, 压迫分流道变窄。但这些方式所形成的空腔需用填塞物填塞, 临床上难以实施。还有一些研究结果已证实分流道限流术治疗难治性 HE 的价值^[28-29]。何创业等^[30]报道对 11 例 TIPS 术后持续性或复发性 HE 患者行分流道限流术, 通过选择合适规格支架、体外先用手术缝合线环绕处理支架外壁、体内释放的疗效显著, 结果 8 例获得有效缓解。褚建国等^[31]报道也取得了令人满意的疗效, 认为限流支架治疗 TIPS 术后 HE 安全有效。

以上干预效果不佳患者, 可接受人工肝治疗。人工肝通过置换血浆暂时承担肝脏部分解毒功能, 可有效去除代谢废物, 改善机体代谢水平, 从而维持内环境稳定^[32]。最终可进行肝移植治疗。肝移植是危重症肝病唯一有效的根治手段^[33]。

5 结语

随着支架材料改进, TIPS 术后分流道通畅问题已有改善。但术后 HE 仍有发生, 因此术前应严格把控手术指征。目前对 HE 危险因素研究较多, 术前综合考虑相关危险因素, 做好分流道选择与手术方案制定并于术中严格执行, 有助于减少术后 HE 发生。TIPS 术后 HE 治疗包括内科治疗和手术干预, 对于

两者疗效均不显著患者可予人工肝过渡治疗, 最终为肝移植术。肝移植供体有限, TIPS 术后 HE 尤其是难治性 HE 治疗有待进一步研究。

[参考文献]

- [1] Rahimi RS, Rockey DC. Hepatic encephalopathy: how to test and treat[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2014, 30: 265-271.
- [2] Fiati KS, Song X, Li Z, et al. Mechanistic insight, diagnosis, and treatment of ammonia-induced hepatic encephalopathy[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 34: 31-39.
- [3] Vozzo CF, Singh T, Bullen J, et al. Hospital readmission following transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a 14-year single-center experience[J]. *Gastroenterol Rep (Oxf)*, 2020, 8: 98-103.
- [4] 中华医学会肝病学分会. 肝硬化肝性脑病诊疗指南(2018 年, 北京)[J]. *中华胃肠内镜电子杂志*, 2018, 5: 97-113.
- [5] Wijndicks EF. Hepatic encephalopathy[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375: 1660-1670.
- [6] Said VJ, Garcia-Trujillo E. Beyond lactulose: treatment options for hepatic encephalopathy[J]. *Gastroenterol Nurs*, 2019, 42: 277-285.
- [7] Dellatore P, Cheung M, Mahpour NY, et al. Clinical manifestations of hepatic encephalopathy[J]. *Clin Liver Dis*, 2020, 24: 189-196.
- [8] 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.
- [9] Dhiman RK, Saraswat VA, Sharma BK, et al. Minimal hepatic encephalopathy: consensus statement of a working party of the Indian National Association for Study of the Liver[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2010, 25: 1029-1041.
- [10] 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.
- [11] Schindler P, Seifert L, Masthoff M, et al. TIPS modification in the management of shunt-induced hepatic encephalopathy: analysis of predictive factors and outcome with shunt modification[J]. *J Clin Med*, 2020, 9: 567.
- [12] Coronado WM, Ju C, Bullen J, et al. Predictors of occurrence and risk of hepatic encephalopathy after TIPS creation: a 15-year experience[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2020, 43: 1156-1164.
- [13] Bai M, Qi X, Yang Z, et al. Predictors of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhotic patients: a systematic review[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 26: 943-951.
- [14] Luo SH, Chu JG, Huang H, et al. Targeted puncture of left branch of intrahepatic portal vein in transjugular intrahepatic portosystemic shunt to reduce hepatic encephalopathy[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25: 1088-1099.

- [15] Chen SL, Hu P, Lin ZP, et al. The effect of puncture sites of portal vein in TIPS with ePTFE-covered stents on postoperative long-term clinical efficacy[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2019, 2019: 2935498.
- [16] Sturm L, Bettinger D, Giesler M, et al. Treatment with proton pump inhibitors increases the risk for development of hepatic encephalopathy after implantation of transjugular intrahepatic portosystemic shunt(TIPS)[J]. *United European Gastroenterol J*, 2018, 6:1380-1390.
- [17] Lewis DS, Lee TH, Konanur M, et al. Proton pump inhibitor use is associated with an increased frequency of new or worsening hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2019, 30: 163-169.
- [18] Shi D, Zhou ZY, Dai Y, et al. Proton pump inhibitor therapy and hepatic encephalopathy risk in cirrhotic patients: a systematic review with meta-analysis[J]. *Clin Drug Investig*, 2019, 39: 847-856.
- [19] Gioia S, Merli M, Nardelli S, et al. The modification of quantity and quality of muscle mass improves the cognitive impairment after TIPS[J]. *Liver Int*, 2019, 39: 871-877.
- [20] Nardelli S, Lattanzi B, Merli M, et al. Muscle alterations are associated with minimal and overt hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2019, 70: 1704-1713.
- [21] Bhanji RA, Moctezuma-Velazquez C, Duarte-Rojo A, et al. Myosteatosis and sarcopenia are associated with hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis[J]. *Hepatol Int*, 2018, 12: 377-386.
- [22] Chang KV, Chen JD, Wu WT, et al. Is sarcopenia associated with hepatic encephalopathy in liver cirrhosis? A systematic review and meta-analysis[J]. *J Formos Med Assoc*, 2019, 118: 833-842.
- [23] Yin X, Zhang F, Xiao J, et al. Diabetes mellitus increases the risk of hepatic encephalopathy after a transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhotic patients[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 31: 1264-1269.
- [24] Wang Z, Chu P, Wang W. Combination of rifaximin and lactulose improves clinical efficacy and mortality in patients with hepatic encephalopathy[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13: 1-11.
- [25] Zacharias HD, Zacharias AP, Gluud LL, et al. Pharmacotherapies that specifically target ammonia for the prevention and treatment of hepatic encephalopathy in adults with cirrhosis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 6:CD012334.
- [26] 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.
- [27] 李岩, 褚建国, 邹显志, 等. 可控弹簧圈限制 TIPS 分流道血流治疗难治性肝性脑病[J]. *中国介入影像与治疗学*, 2019, 16: 726-729.
- [28] Cookson DT, Zaman Z, Gordon-Smith J, et al. Management of transjugular intrahepatic portosystemic shunt(TIPS)-associated refractory hepatic encephalopathy by shunt reduction using the parallel technique: outcomes of a retrospective case series[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2011, 34: 92-99.
- [29] Chung HH, Razavi MK, Sze DY, et al. Portosystemic pressure gradient during transjugular intrahepatic portosystemic shunt with Viatorr stent graft: what is the critical low threshold to avoid medically uncontrolled low pressure gradient related complications?[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2008, 23: 95-101.
- [30] 何创业, 陈辉, 吕勇, 等. 限流支架治疗经颈静脉肝内门体分流术后复发性或持续性显性肝性脑病的效果和安全性[J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35:1719-1722.
- [31] 褚建国, 孙晓丽, 朴龙松, 等. 限流支架植入治疗 TIPS 引起的难治性肝性脑病[J]. *空军总医院学报*, 2002, 18:125-128.
- [32] 李锋东, 高虹霞. 人工肝血浆置换联合血液滤过治疗肝衰竭伴肝性脑病患者的可行性[J]. *医疗装备*, 2020, 33:67-68.
- [33] 贾亚男, 李瀚, 李先亮, 等. 危重症肝病肝移植患者诊断和评估标准的临床进展[J]. *器官移植*, 2020, 11:326-331.
- (收稿日期:2020-05-20)
(本文编辑:边 皓)