

·血管介入 Vascular intervention·

血小板减少症患者经颈静脉肝内门体分流术
安全性和预后分析

白耀威, 刘家成, 熊斌, 杨崇图, 王迎亮, 周晨, 黄松江, 李铜强, 陈杨

【摘要】 目的 探讨肝硬化门静脉高压伴血小板减少症患者接受经颈静脉肝内门体分流术(TIPS)治疗的安全性和预后。方法 回顾性选取 2015 年 11 月至 2021 年 5 月在武汉协和医院接受 TIPS 术治疗的 229 例门静脉高压患者,根据术前患者血小板计数(PLT)分为重度血小板减少组($PLT < 40 \times 10^9/L$, $n=44$)和轻度血小板减少组($PLT 40 \sim 100 \times 10^9/L$, $n=185$)。绘制术后肝肾功能折线图,采用 Kaplan-Meier 曲线分析比较两组患者临床预后。结果 所有患者均成功实施 TIPS 术,技术成功率为 100%。围手术期无严重并发症发生。重度血小板减少组、轻度血小板减少组术前平均 PLT 分别为 $(30.5 \pm 7.7) \times 10^9/L$ 、 $(65.1 \pm 16.9) \times 10^9/L$,术后肝肾功能指标变化趋势无显著差异。随访期间,重度血小板减少组、轻度血小板减少组 1 年支架功能障碍发生率分别为 2.4%、6.9%,2 年支架功能障碍发生率分别为 5.9%、11.4%,两组间差异无统计学意义($HR=0.80$, $95\%CI=0.25 \sim 2.52$, $Log-rank P=0.723$);两组间累积生存率($Log-rank P=0.685$)、再出血或再发腹水率($Log-rank P=0.357$)和显性肝性脑病发生率($Log-rank P=0.753$)差异均无统计学意义。结论 对凝血功能正常或轻度异常(凝血酶原时间延长不超过 5 s)的血小板减少症($PLT > 20 \times 10^9/L$)患者行 TIPS 术是安全的,血小板减少症严重程度与经 TIPS 治疗肝硬化门静脉高压患者预后无关。

【关键词】 肝硬化; 门静脉高压症; 经颈静脉肝内门体分流术; 血小板减少症

中图分类号:R575.2 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2022)-08-0765-05

TIPS in patients with thrombocytopenia: analysis of clinical safety and prognosis BAI Yaowei, LIU Jiacheng, XIONG Bin, YANG Chongtu, WANG Yingliang, ZHOU Chen, HUANG Songjiang, LI Tongqiang, CHEN Yang. Department of Radiology, Affiliated Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology; Hubei Province Key Laboratory of Molecular Imaging, Wuhan, Hubei Province 430022, China

Corresponding author: XIONG Bin, E-mail: herr_xiong@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the clinical safety and prognosis of transjugular intrahepatic portosystemic shunt(TIPS) in patients with cirrhotic portal hypertension(PH) complicated by thrombocytopenia. **Methods** A total of 229 patients with PH, who received TIPS at Wuhan Union Hospital of China between November 2015 and May 2021, were retrospectively collected. Based on the preoperative platelet count (PLT) level, the patients were divided into severe thrombocytopenia group(group S, $PLT < 40 \times 10^9/L$, $n=44$) and mild thrombocytopenia group(group M, $PLT 40-100 \times 10^9/L$, $n=185$). A line chart of postoperative liver and kidney functions was drawn, and Kaplan-Meier curve was used to compare the clinical prognosis between the two groups. **Results** All patients were successfully treated with TIPS, the technical success rate was 100%. No serious complications occurred during perioperative period. The average preoperative PLT levels in group S and group M were $(30.5 \pm 7.7) \times 10^9/L$ and $(65.1 \pm 16.9) \times 10^9/L$ respectively. There was no significant difference in the variation tendency of liver and kidney function indexes between the two groups after TIPS. During the follow-up period, in group S and group M the one-year stent dysfunction rates were 2.4% and 6.9% respectively, and the 2-year stent dysfunction rates were 5.9% and 11.4% respectively, the differences

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2022.08.006

基金项目: 国家自然科学基金(81873917)

作者单位: 430022 武汉 华中科技大学同济医学院附属协和医院放射科、分子影像湖北省重点实验室

通信作者: 熊斌 E-mail: herr_xiong@126.com

between the two groups were not statistically significant($HR=0.80$, $95\%CI=0.25-2.52$, $\text{Log-rank } P=0.723$). No statistically significant differences in cumulative survival($\text{Log-rank } P=0.685$), recurrence of bleeding or ascites ($\text{Log-rank } P=0.357$), and incidence of overt hepatic encephalopathy($\text{Log-rank } P=0.753$) existed between the two groups. **Conclusion** For patients with thrombocytopenia($PLT>20\times 10^9/L$), whose coagulation function is normal or slightly abnormal(the extension of prothrombin time <5 seconds), TIPS is clinically safe. The severity of thrombocytopenia bears no relationship to the prognosis in patients with cirrhotic PH treated with TIPS. (J Intervent Radiol, 2022, 31: 765-769)

【Key words】 cirrhosis; portal hypertension; transjugular intrahepatic portosystemic shunt; thrombocytopenia

肝硬化门静脉高压患者脾脏淤血肿大,脾内血小板池显著扩大,导致循环系统血小板减少,肝硬化引起肝脏生成促血小板生成素减少,也导致血小板生成不足^[1-2];一旦发生消化道出血,将难以止血,严重威胁患者生命安全。美国肝病研究协会(AASLD)和美国胃肠病协会(AGA)均在指南中指出,对于肝脏合成功能障碍引起凝血异常患者,在低风险治疗性穿刺、胸腔穿刺和常规行内镜静脉曲张结扎前,不应常规纠正血小板减少和凝血障碍^[3-4]。经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)是降低门静脉高压的有效手段^[5],但临床上对肝硬化门静脉高压伴血小板减少症患者接受 TIPS 术穿刺的安全性尚存担忧,对重度血小板减少患者是否先行升血小板治疗再行手术存疑。此外,血小板作为机体凝血系统重要成分,影响着患者远期预后,尤其是支架血栓形成导致的支架功能障碍^[6],血小板减少症对 TIPS 术预后的影响鲜有报道。本文回顾性分析单中心 6 年间行 TIPS 术患者临床资料,探讨 TIPS 术治疗肝硬化门静脉高压伴血小板减少症患者的安全性和预后。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 11 月至 2021 年 5 月在武汉协和医院接受 TIPS 术治疗的门静脉高压患者 229 例,根据术前患者血小板计数(PLT)分为重度血小板减少组($PLT<40\times 10^9/L$, $n=44$)和轻度血小板减少组($PLT 40\sim 100\times 10^9/L$, $n=185$)。纳入标准:①临床明确诊断为肝硬化门静脉高压;②接受 TIPS 术治疗;③签署手术知情同意书。排除标准:①术前有脾切除或脾栓塞病史;②有血液系统疾病;③Yerdel 评分 ≥ 3 分;④临床资料不完整。

1.2 手术方式

所有患者 TIPS 手术由经验丰富的同一组医师

实施。采用 RUPS-100 穿刺装置(美国 Cook 公司)穿刺右颈内静脉,经腔静脉插管至肝静脉,透视下穿刺门静脉,建立肝静脉-门静脉直接通道,然后通过球囊($6\sim 8$ mm)扩张和支架植入建立起肝静脉-门静脉分流道。所有患者均先植入 E-Luminexx 裸支架(美国 Bard 公司),再植入 Fluenc/Viabahn 覆膜支架(美国 Bard 公司/Gore 公司),以保持支架长期通畅^[7]。分流道建立前后分别检测门静脉压力梯度(PPG)。

1.3 观察指标

分析比较两组患者性别、年龄、肝硬化病因、Child-Pugh 评分和终末期肝病模型(MELD)评分、基础疾病史、TIPS 指征、内镜治疗史、门静脉内径、脾静脉内径、脾长径、是否存在脾胃肾分流、门静脉血栓、是否栓塞食管胃底曲张静脉、术前后 PPG,以及总胆红素(TBil)、白蛋白(ALB)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、肌酐(Crea)、尿素氮(BUN)、钠离子(Na^+)、凝血酶原时间(PT)、国际标准化比值(INR)、 PLT 、血红蛋白(Hb)等。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 26.0 和 R 4.0.3 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料组间比较用 t 检验,不符合正态分布的组间比较用 Mann-Whitney U 检验,以均数 \pm 标准差表示;计数资料组间比较用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验,以例数和百分率表示。将支架功能障碍作为预后主要终点,死亡、显性肝性脑病、再出血或再发腹水作为次要终点,通过 Kaplan-Meier 曲线进行生存时间评估。双侧 α 值小于 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

患者基线资料见表 1。两组间年龄、脾静脉内径、脾长径、脾胃肾分流、PT、INR、 PLT 比较,差异均有统计学意义。重度血小板减少组患者平均年龄显著低于轻度血小板减少组($P=0.007$);脾静脉内径、脾长

表 1 两组患者基线资料比较

参数	重度血小板减少组 (n=44)	轻度血小板减少组 (n=185)	统计值	P 值
性别[n(%)]			0.03	0.870
男	31(70.5)	128(69.2)		
女	13(29.6)	57(30.8)		
年龄[岁]	49.9±10.2	55.3±12.2	-2.70	0.007
病因[n(%)]			Fisher=6.97	0.205
乙型肝炎	26(59.1)	99(53.5)		
丙型肝炎	6(13.6)	21(11.4)		
自身免疫性肝炎	3(6.8)	11(6.0)		
乙醇性肝炎	2(4.6)	12(27.3)		
血吸虫性肝硬化	5(11.4)	10(22.7)		
其他	2(4.6)	32(72.7)		
Child-Pugh 评分	7.9±1.8	7.7±1.6	0.79	0.433
MELD 评分	13.7±3.9	12.0±3.6	2.73	0.070
基础疾病[n(%)]			Fisher=0.65	0.891
高血压	3(6.8)	21(11.4)		
糖尿病	4(9.1)	35(18.9)		
肝癌	1(2.3)	18(9.7)		
TIPS 指征[n(%)]			1.08	0.299
消化道出血	40(90.9)	157(84.9)		
顽固性腹水	4(9.1)	28(15.1)		
内镜治疗史[n(%)]	5(11.4)	30(16.2)	0.65	0.421
影像学检查				
CT 门静脉内径(mm)	16.4±4.0	15.3±3.2	1.90	0.059
CT 脾静脉内径(mm)	14.0±4.4	11.5±3.4	4.12	<0.01
CT 脾长径(cm)	18.0±3.1	15.6±3.7	3.16	0.002
脾胃肾分流[n(%)]	15(34.1)	31(16.8)	6.65	0.010
门静脉血栓[n(%)]	18(40.9)	51(27.6)	3.01	0.083
术前 PPG(mmHg)	26.9±5.0	27.2±5.9	-0.26	0.795
术后 PPG(mmHg)	12.2±3.5	11.8±4.2	0.54	0.589
实验室检查				
TBil(μmol/L)	35.0±31.4	28.4±30.0	1.30	0.196
ALB(g/L)	30.5±6.2	30.7±5.4	-0.19	0.854
ALT(U/L)	54.2±179.5	37.9±51.5	1.07	0.286
AST(U/L)	63.1±158.3	47.4±58.4	1.07	0.284
Crea(μmol/L)	80.4±46.5	73.9±35.1	1.03	0.305
BUN(mmol/L)	7.3±6.1	6.8±3.9	0.63	0.532
Na ⁺ (mmol/L)	138.1±5.6	138.9±4.1	-1.04	0.298
PT(s)	18.0±2.8	17.0±2.8	2.17	0.031
INR	1.5±0.3	1.4±0.3	2.05	0.042
PLT(×10 ⁹ /L)	30.5±7.7	65.1±16.9	-13.26	<0.01
Hb(g/L)	80.3±21.3	82.8±25.4	0.61	0.543

1 mmHg=0.133 kPa

径显著大于轻度血小板减少组($P<0.01$, $P=0.002$), PT、INR 显著高于轻度血小板减少组($P=0.031$, $P=0.042$), PLT 显著低于轻度血小板减少组($P<0.01$)。

所有患者均成功实施 TIPS 术, 技术成功率为 100%。TIPS 术后, 重度血小板减少组、轻度血小板减少组平均 PPG 分别由 (26.9 ± 5.0) mmHg、 (27.2 ± 5.9) mmHg 显著降低至 (12.2 ± 3.5) mmHg、 (11.8 ± 4.2) mmHg, 两组间 PPG 下降率差异无统计学意义 $[(54.0\pm12.5)\%$ 比 $(56.7\pm11.6)\%$, $P=0.271$]。均未出

现腹腔出血、胆道出血、胆汁性腹膜炎、死亡等严重并发症。重度血小板减少组、轻度血小板减少组术前平均 PLT 分别为 $(30.5\pm7.7)\times10^9/L$ 、 $(65.1\pm16.9)\times10^9/L$, 中位 PLT 分别为 $33\times10^9/L$ 、 $63\times10^9/L$ 。重度血小板减少组有 5 例术前 PLT 不高于 $20\times10^9/L$ 的血小板极低患者, 分别为 10、11、14、18、 $20\times10^9/L$ 。PLT 分布情况见图 1。

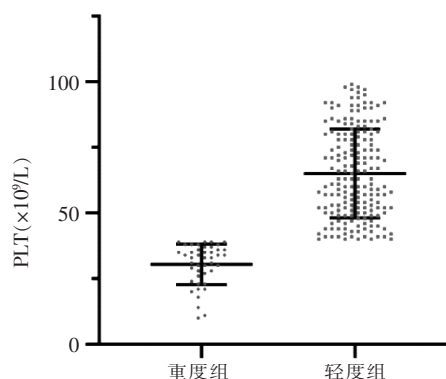


图 1 两组患者术前 PLT 散点图

两组患者术后肝肾功能指标变化趋势基本相同, TBil 在术后 3 d 和术后 1 个月持续升高; ALB、BUN、Crea 在术后 3 d 先降低, 术后 1 个月升高到术前水平; ALT、AST 在术后 3 d 升高, 术后 1 个月降低到术前水平, 见图 2。

中位随访 20 个月, Kaplan-Meier 曲线分析显示, 两组患者预后主要和次要终点无明显差异。19 例(8.3%)患者发生支架功能障碍, 其中重度血小板减少组 3 例(6.8%), 轻度组 16 例(8.6%); 仅重度血小板减少组 1 例植入新的支架, 余 18 例行球囊扩张支架成形术。重度血小板减少组、轻度血小板减少组 1 年支架通畅率分别为 97.6%、93.1%, 2 年支架通畅率分别为 94.1%、88.6%, 两组间差异无统计学意义($HR=0.80$, $95\%CI=0.25\sim2.52$, $Log-rank P=0.723$)。

随访期间, 38 例(16.6%)死亡, 其中重度血小板减少组 6 例(13.6%), 轻度血小板减少组 32 例(17.3%); 重度血小板减少组、轻度血小板减少组 1 年生存率分别为 87.1%、88.2%, 2 年生存率分别为 83.8%、81.5%, 差异无统计学意义($HR=0.84$, $95\%CI=0.37\sim1.90$, $Log-rank P=0.685$)。28 例(12.2%)发生再出血或再发腹水, 其中重度血小板减少组 7 例(15.9%, 有 1 例术后 1 个月再发腹水, 术后 3 个月再出血), 轻度血小板减少组 21 例(11.4%, 18 例再出血, 3 例再发腹水, 有 1 例术后 22 个月再出血, 术后 32 个月再发腹水); 重度血小板减少组、轻度血小板减少组 1 年无再出血、无再发腹水比例分别为

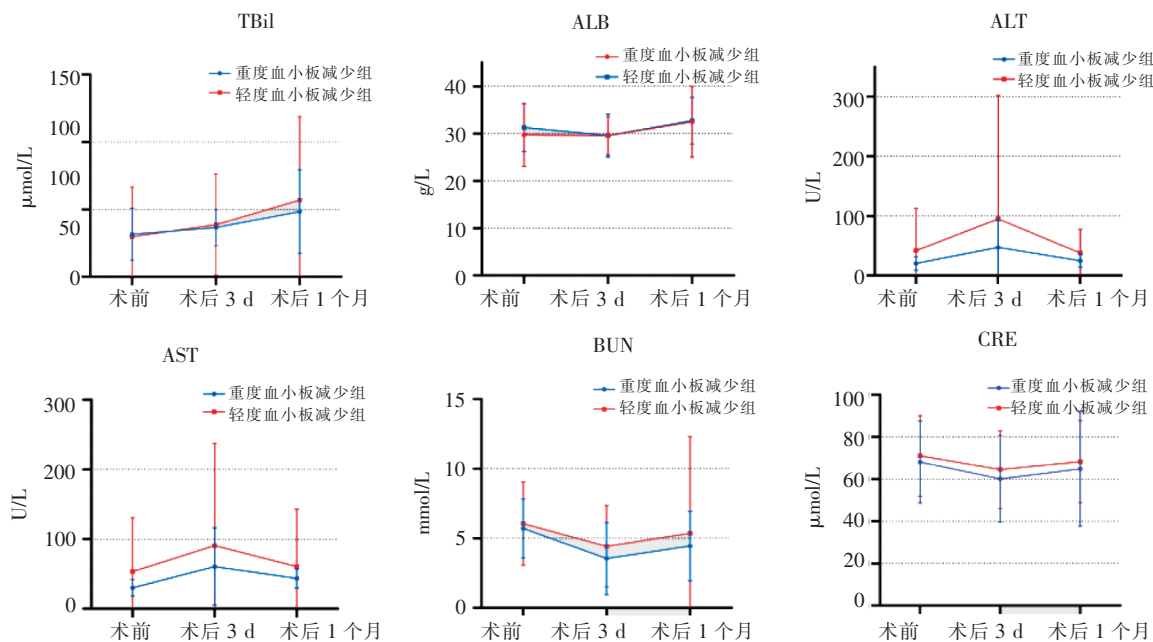


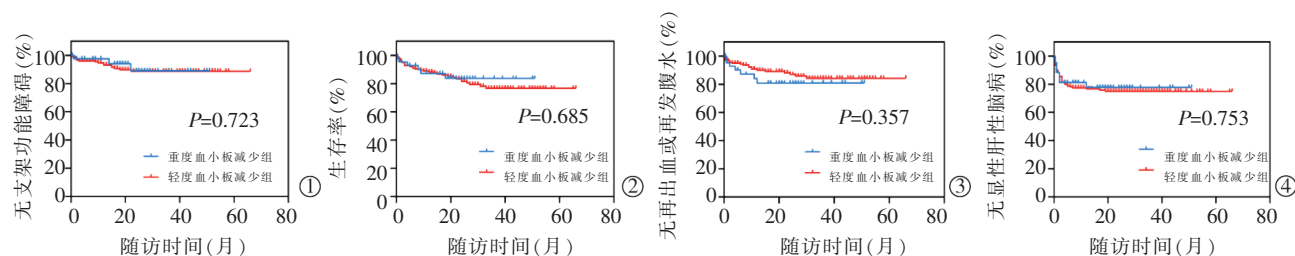
图 2 肝肾功能折线图

80.9%、90.0%, 2 年比例分别为 80.9%、87.1%, 差异无统计学意义($HR=1.49, 95\%CI=0.57\sim3.89, \text{Log-rank } P=0.357$)。51 例(22.3%)发生显性肝性脑病, 其中重度血小板减少组 9 例(20.5%), 轻度血小板减少组 42 例(22.7%); 重度血小板减少组、轻度血小板减少组 1 年无显性肝性脑病发生比例分别为 77.9%、76.7%, 2 年比例分别为 77.9%、74.9%, 两者差异无统计学意义($HR=0.89, 95\%CI=0.45\sim1.79, \text{Log-rank } P=0.753$)。见图 3。

3 讨论

肝硬化患者常伴有血小板减少症, 目前相关报道多是研究 TIPS 术是否可改善患者血小板减少症, 部分报道称 TIPS 术可使患者血小板升高^[8-9], 但对于血小板减少症, 甚至重度血小板减少患者行 TIPS 术治疗门静脉高压症的安全性鲜有报道。临床上, 患者 PLT 是否 $>40\times10^9/L$ 在升血小板药物用量上

有较大差异^[10-11]。本研究中以此为界将血小板减少症患者分为两组, 均成功实施了 TIPS 手术, 未发生手术并发症, 无术中腹腔出血、胆汁性腹膜炎、死亡等发生。本研究中, 重度血小板减少组有 5 例术前 PLT 不高于 $20\times10^9/L$, 为避免自发性出血的风险^[12], TIPS 术前予以输注血小板, 手术过程顺利, 未发生腹腔出血、胆道出血等并发症。血小板数量不足时, 血小板质量也是影响血小板功能的重要因素^[13], 高质量血小板有助于在一定程度上弥补血小板数量不足。不排除患者血小板极度降低是由免疫、肝病、肿瘤等因素引起的一过性降低^[14], 术后血小板可能会有一定程度回升。经验丰富的术者可通过减少肝静脉穿刺次数、缩短手术时长降低对患者机体损伤, 最大程度减少并发症发生。此外, 两组患者 PT 未显著延长, 凝血功能并非重度异常。这些均是未发生手术并发症的原因。因此认为, PT 延长不超过 5 s 患者接受 TIPS 术相对是安全的; 推荐由经



①无支架功能障碍比例;②生存率;③无再出血或再发腹水比例;④无显性肝性脑病比例

图 3 两组患者预后主要和次要终点 Kaplan-Meier 生存曲线

验丰富的术者对凝血功能正常或轻度异常(PT 延长不超过 5 s)的血小板减少症患者(PLT $>20\times10^9/L$)行 TIPS 术,手术安全性较高。

通过分析肝肾功能折线图发现,两组患者肝肾功能指标变化趋势相同,ALB 术后 3 d 降低、ALT 和 AST 术后 3 d 升高,反映了手术对肝脏的损伤,这些指标均在术后 1 个月恢复到术前水平;BUN 和 Crea 在术后 3 d 轻微下降,与 Busk 等^[15]的研究结果一致,反映了患者术后肾功能并无下降。由此可见,血小板减少症患者接受 TIPS 术安全性较高。

Kaplan-Meier 曲线分析发现,两组患者生存时间无明显差异,说明术前 PLT 高低并不影响患者预后,重度血小板降低并不会使预后变差。一项纳入 495 例患者的研究报道 1 年支架通畅率为 93%^[16],本研究重度血小板减少组、轻度血小板减少组 1 年支架通畅率分别为 97.6%和 93.1%。有研究指出应用抗血小板衍生生长因子活性和抑制血小板聚集药物,可降低 TIPS 术后支架功能障碍发生率^[7]。本研究中患者 PLT 不足极大程度上减少了支架内血栓形成,使得支架保持长期通畅。两组患者生存率及无再出血/再发腹水均较高,证实 TIPS 术后患者有良好获益。重度血小板减少组、轻度血小板减少组 TIPS 术后 1 年显性肝性脑病发生率分别为 22.1%、23.3%。肝性脑病发生虽然降低了患者生活质量,但两组患者均未因肝性脑病发生严重不良事件。肝性脑病可通过合理饮食、服用乳果糖等预防^[17],也可通过治疗迅速缓解。

本研究尚存局限性,一是未采集到患者凝血因子数据,未行血栓弹力图检查,无法评估血小板质量,无法更加准确地评估凝血状态;二是尽管研究开始前筛选了 Yerdel 评分 ≥ 3 患者,但还可能有凝血系统亢进患者被纳入;三是未考虑到 TIPS 术后行部分脾栓塞术也会对支架功能障碍造成影响的因素^[18]。

[参考文献]

- [1] Latorre R, Vaquero J, Rincon D, et al. Determinants of platelet count are different in patients with compensated and decompensated cirrhosis[J]. Liver Int, 2016, 36: 232-239.
- [2] Nozaki R, Murata S, Nowatari T, et al. Effects of thrombopoietin on growth of hepatocellular carcinoma; is thrombopoietin therapy for liver disease safe or not?[J]. Hepatol Res, 2013, 43: 610-620.
- [3] O'leary JG, Greenberg CS, Patton HM, et al. A clinical practice update: coagulation in cirrhosis[J]. Gastroenterology, 2019, 157: 34.e1-43.e1.
- [4] Garcia - Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, et al. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases[J]. Hepatology, 2017, 65: 310-335.
- [5] Wang P, Qi X, Xu K. Evolution, progress, and prospects of research on transjugular intrahepatic portosystemic shunt applications[J]. J Interv Med, 2021, 4: 57-61.
- [6] Siegerstetter V, Huber M, Ochs A, et al. Platelet aggregation and platelet - derived growth factor inhibition for prevention of insufficiency of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a randomized study comparing trapidil plus ticlopidine with heparin treatment[J]. Hepatology, 1999, 29: 33-38.
- [7] 鲍应军,顾俊鹏,任伟新. Fluency 覆膜支架在 TIPS 中的应用现状[J]. 介入放射学杂志, 2014, 23:357-359.
- [8] Liu J, Ma J, Yang C, et al. Impact of TIPS on splenic volume and thrombocytopenia[J]. AJR Am J Roentgenol, 2021, 216: 698-703.
- [9] Massoud OI, Zein NN. The effect of transjugular intrahepatic portosystemic shunt on platelet counts in patients with liver cirrhosis[J]. Gastroenterol Hepatol(NY), 2017, 13: 286-291.
- [10] Terrault N, Chen YC, Izumi N, et al. Avatrombopag before procedures reduces need for platelet transfusion in patients with chronic liver disease and thrombocytopenia[J]. Gastroenterology, 2018, 155: 705-718.
- [11] Virk ZM, Kuter DJ, Al-Samkari H. An evaluation of avatrombopag for the treatment of thrombocytopenia [J]. Expert Opin Pharmacother, 2021, 22: 273-280.
- [12] Thachil J, Warkentin TE. How do we approach thrombocytopenia in critically ill patients?[J]. Br J Haematol, 2017, 177: 27-38.
- [13] Brar SS, Ten Berg J, Marcucci R, et al. Impact of platelet reactivity on clinical outcomes after percutaneous coronary intervention. A collaborative meta-analysis of individual participant data[J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 58: 1945-1954.
- [14] Chia J, Hsia CC. Pseudothrombocytopenia[J]. Blood, 2011, 117: 4168.
- [15] Busk TM, Bendtsen F, Poulsen JH, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: impact on systemic hemodynamics and renal and cardiac function in patients with cirrhosis[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2018, 314: G275-G286.
- [16] Luo X, Zhao M, Wang X, et al. Long-term patency and clinical outcome of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt using the expanded polytetrafluoroethylene stent-graft [J]. PLoS One, 2019, 14: e0212658.
- [17] Wijndicks EF. Hepatic encephalopathy[J]. N Engl J Med, 2016, 375: 1660-1670.
- [18] Yang C, Liu J, Shi Q, et al. Effect of splenectomy on the outcomes in patients with cirrhosis receiving transjugular intrahepatic portosystemic shunt[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2021, 36: 2893-2902.

(收稿日期:2021-08-19)
(本文编辑:边 伟)