

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.22.037

TIPS 治疗肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血的疗效及安全性研究*

王沁易¹ 张 煦^{1△} 张少瑜¹ 李 波¹ 任牡丹²

(1 陕西省宝鸡市中医医院 消化内科 陕西 宝鸡 721000; 2 西安交通大学第一附属医院 消化内科 陕西 西安 710000)

摘要 目的:研究经颈静脉肝内门体分流术(TIPS)治疗肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血的疗效及安全性。**方法:**选取我院 2013 年 8 月到 2015 年 4 月收治的肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血患者 86 例为研究对象,采用随机数字法将其分为对照组和观察组,每组各 43 例。对照组患者行经皮经肝胃冠状静脉栓塞术(PTVE)治疗,观察组患者行 TIPS 治疗。比较两组患者的手术成功率、各并发症发生率、远期生存率及症状缓解情况,同时观察两组患者术后的肝功能变化。**结果:**观察组术后的门静脉压力、术后 3 个月、6 个月及 12 个月再出血发生率均明显低于对照组($P<0.05$),而肝性脑病发生率与对照组比较差异无明显统计学意义($P>0.05$)。两组手术前、术后 6 个月和 12 个月的 Child-Pugh 评分、血清 TBIL、DBIL 水平比较均无明显差异($P>0.05$),术后 3 个月,观察组的 Child-Pugh 评分、血清 TBIL、DBIL 水平均明显高于对照组($P<0.01$)。两组术后 1 年生存率比较无明显差异($P=0.72$)。**结论:**TIPS 治疗肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血的手术安全性较高,术后再出血等并发症发生率低,能有效改善静脉曲张症状,对肝功能损伤控制较好,且远期生存率较高。

关键词:经颈静脉肝内门体分流术;经皮经肝胃冠状静脉栓塞术;肝硬化;食管胃底静脉曲张破裂出血

中图分类号:R575.21 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)22-4353-04

Clinical Effect and Safety of TIPS in Treatment of Esophageal and Gastric Varices Bleeding in Patients with Cirrhosis*

WANG Qin-yi¹, ZHANG Xu^{1△}, ZHANG Shao-yu¹, LI Bo¹, REN Mu-dan²

(1 Department of Gastroenterology, Baoji Hospital of traditional Chinese medicine, Baoji, Shaanxi, 721000, China;

2 Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiao Tong University, Xi'an, Shaanxi, 710000, China)

ABSTRACT Objective: To study the clinical effect and safety of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in the treatment of liver cirrhosis with esophageal variceal bleeding. **Methods:** 86 cases of cirrhotic patients with esophageal and gastric varices bleeding admitted in our hospital from August 2013 to April 2015 were selected and randomly divided into the control group and the observation group with 43 cases in each group. The control group underwent percutaneous transhepatic coronary vein embolization (PTVE) treatment, while the observation group were treated with TIPS. The success rate of surgery, the incidence of various complications, the long-term survival rate and the symptoms and the changes of liver function after operation were compared between the two groups of patients. **Results:** The portal vein pressure after operation in the observation group was significantly lower than that of the control group ($P=0.00$), at 3 months, 6 months and 12 months after operation, the rebleeding rate in the observation group were significantly lower than that of the control group ($P<0.05$), but the incidence of hepatic encephalopathy showed no significant difference between the two groups ($P>0.05$); before operation and at 6 months and 12 months after operation, the Child-Pugh score, serum TBIL, DBIL levels showed no significant difference between the two groups ($P>0.05$), at 3 months after operation, the Child-Pugh score, serum TBIL, DBIL levels in the observation group were significantly higher than those of the control group ($P<0.01$); the 1 year survival rate showed no significant difference between two groups ($P=0.72$). **Conclusion:** TIPS could effectively improve the symptoms of varicose veins, better on liver function damage, and enhance the long-term survival high rate with high safely in the treatment of esophageal variceal bleeding in patients with cirrhosis.

Key words: PTVE; TIPS; Liver cirrhosis; Esophageal and gastric fundus varices hemorrhage

Chinese Library Classification(CLC): R575.21 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)22-4353-04

前言

肝硬化是临床常见的慢性进行性肝病,通常由一种或多种

因素长期反复作用,最终导致弥漫性的肝损伤所致^[1]。引起肝硬化发生的病因较多,就我国而言,病毒性肝炎和长期嗜酒是最主要的原因。门脉高压是肝硬化最主要的临床症状,长期门脉

* 基金项目:陕西省社发攻关(科学技术研究发展计划)项目(2012K13-01-20)

作者简介:王沁易(1980-),女,硕士,主治医师,主要从事胃肠病、肝病、消化内镜下治疗相关治疗与研究,电话:18591058298

△ 通讯作者:张煦(1982-),女,本科,主治医师,主要从事急诊内科临床研究工作

(收稿日期:2016-12-25 接受日期:2017-01-22)

高压可致食管胃底静脉曲张,据统计显示,高达 12.0%^[3]以上的肝硬化患者伴有食管胃底静脉曲张表现,极大增加消化道出血风险。食管胃底静脉曲张破裂出血(EGVB)是肝硬化门脉高压患者常见的急重并发症,具有起病急、出血量多、死亡率高、易反复等特点,可导致贫血、肝功能损害、血常规异常以及凝血功能障碍等表现^[4],因此及时止血以及预防再出血对肝硬化合并 EGVB 患者有着重要临床价值。目前,治疗肝硬化合并 EGVB 患者包括保守治疗和介入治疗两组方案,其中保守治疗包括口服 β -受体阻滞剂、硬化剂注射等,但其疗效均欠佳^[5]。近年来,介入治疗在肝硬化合并 EGVB 中得到广泛应用,颈静脉肝内门体分流术(TIPS)和经皮经肝胃冠状静脉栓塞术(PTVE)是目前常用的两种介入方法,对患者临床症状、生化指标以及生存期均有较好的改善作用^[6]。但国内外关于 TIPS 和 PTVE 在肝硬化合并 EGVB 中的应用效果仍存在争议,因此本研究比较了两种介入方法的应用效果,旨在为临床提供指导。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院 2013 年 8 月到 2015 年 4 月收治的肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血患者 86 例,纳入标准^[6]:①符合肝硬化临床诊断标准,并经影像学、病理学检查证实;②经胃镜、造影及影像学检查证实合并食管胃底静脉曲张;③近 3 个月均出现上消化道出血;④经保守治疗症状控制欠佳;⑤术前肝功能 Child-Pugh 分级均为 A 或 B 级;⑥既往无 TIPS 或 PTVE 治疗史;⑦自愿参加并签署知情同意书。排除标准:①合并严重的心脑血管、肺肾等器官组织疾病;②伴有恶性肿瘤患者;③严重的凝血功能、免疫功能障碍者;④合并有其他严重的肝脏疾病;⑤术前出现不可纠正的肝性脑病等严重并发症;⑥妊娠期、哺乳期或未成年患者。采用随机数字法将其分为对照组和观察组,每组各 43 例。对照组患者男性 27 例、女性 16 例,年龄在 22~78 岁,平均年龄为(59.12 $\pm$ 10.65)岁,Child-Pugh 分级:A 级 20 例、B 级 23 例,病因:乙肝 13 例、丙肝 9 例、酒精肝 8 例、自身免疫性肝病 3 例、其他 10 例。观察组患者男性 28 例、女性 15 例,年龄在 21~80 岁,平均年龄为 (58.78 $\pm$ 11.02) 岁,Child-Pugh 分级:A 级 19 例、B 级 24 例,病因:乙肝 12 例、丙肝 9 例、酒精肝 10 例、自身免疫性肝病 3 例、其他 9 例。两组患者在性别、年龄、肝功能以及病因等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具可比性,且本研究经院内伦理委员会审核批准。

1.2 方法

1.2.1 TIPS 术前建立心电图等生命体征检测,对手术区域常规消毒铺巾,穿刺点选取右颈内静脉,采用 Seldinger 技术进行穿刺,随后使用 Rouns-100 鞘管实施肝静脉穿刺,造影检查评估肝内主干及分支血管情况,并于右支肝静脉进行穿刺,穿刺成功后将 Cobra 导管置于肝门静脉主干,再次进行造影并测量门静脉压力,经导管送入直径约 8~10 cm 的支架导丝,并将支架球囊于静脉狭窄处撑开,待扩张满意后再次行门静脉压测量。

1.2.2 PTVE 术前同样行常规消毒铺巾,并检测患者生命体征,在门静脉穿刺成功后,首先置入胃胃冠状静脉,经 X 线直

视引导下,将无水乙醇缓慢灌入胃冠状静脉主干和分支内固化血管,随后行静脉造影观察静脉情况,经导管分别注入高压处理后的明胶海绵条以及弹簧钢圈进行栓塞,直至静脉血流完全中断,如伴有胃短静脉或是胃脾静脉曲张,均需要实施栓塞。栓塞完成后需再次静脉造影,保证曲张静脉栓塞完全,退出鞘管时需采用明胶海绵对穿刺道进行封闭。

1.3 观察指标

随后均随访 12 个月,比较:①两组患者的手术前后的门静脉压力;②两组患者术后 3 个月、6 个月及 12 个月的再出血率和肝性脑病发生率;③两组患者术前、术后 3 个月、6 个月及 12 个月的血清总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)及 Child-Pugh 评分;④两组患者术后 1 年的生存率,并分析死亡原因。

1.4 统计学方法

所有统计学资料都采用 SPSS21.0 专业统计学软件进行数据分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示,并采用 t 检验。而所有的计数资料以率(n%)表示,用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的治疗效果比较

两组患者术前的门静脉压力比较无明显差异($P>0.05$);手术后,两组患者的门静脉压力均明显低于术前($P<0.01$),同时观察组明显低于对照组($P=0.00$),详情见表 1。

表 1 两组患者的治疗效果比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of therapeutic effects between the two groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	Portal vein pressure(mmHg)	
	Before operation	After operation
Control group (n=43)	30.26 $\pm$ 5.14	18.94 $\pm$ 3.87 ^①
Observation group (n=43)	29.77 $\pm$ 5.09	13.61 $\pm$ 3.35 ^①
P	0.65	0.00

Note: ① compared with preoperativon, $P<0.05$.

2.2 两组患者术后再出血和肝性脑病的发生率比较

术后 3 个月、6 个月及 12 个月,观察组患者的再出血发生率均明显低于对照组($P<0.05$),而两组患者的肝性脑病发生率比较无明显差异($P>0.05$),详情见表 2。

2.3 两组患者手术前后的肝功能指标比较

两组患者手术前、术后 6 个月和 12 个月的 Child-Pugh 评分、血清 TBIL、DBIL 水平比较均无明显差异($P>0.05$),观察组患者术后 3 个月的 Child-Pugh 评分、血清 TBIL、DBIL 水平明显高于对照组($P<0.01$),详情见表 3。

2.4 两组患者术后 1 年生存率及死亡原因分析

术后随访 1 年,观察组患者随访期间共 2 例患者死亡,总生存率为 95.35%,对照组患者随访期间共 4 例患者死亡,总生存率为 90.70%,两组患者术后 1 年生存率比较差异无统计学意义($P=0.72$)。观察组 2 例死亡患者中,1 例因食管胃底静脉曲张破裂出血,1 例因严重肝性脑病;对照组 3 例死亡患者中,2 例因再出血死亡,1 例因严重肝性脑病,1 例因脓毒血症

死亡。

表 2 两组患者术后再出血和肝性脑病的发生率比较[例(%)]

Table 2 Comparison of the incidence of postoperative rebleeding and hepatic encephalopathy between two groups[n(%)]

Groups	Rebleeding			Hepatic encephalopathy		
	3 months after operation	6 months after operation	12 months after operation	3 months after operation	6 months after operation	12 months after operation
Control group (n=43)	11(25.58)	15(34.88)	17(39.53)	3(6.98)	5(11.63)	6(13.95)
Observation group (n=43)	4(9.30)	7(16.28)	8(18.60)	5(11.63)	8(18.60)	10(23.26)
P	0.02	0.04	0.01	0.46	0.37	0.27
χ^2	4.91	3.91	5.51	0.55	0.82	1.23

表 3 两组患者手术前后的肝功能指标比较($\bar{x}\pm s$)Table 3 Comparison of the liver function indexes between the two groups before and after operation($\bar{x}\pm s$)

Time	Control group (n=43)			Observation group (n=43)		
	Child-Pugh score	TBIL($\mu\text{mol/L}$)	DBIL($\mu\text{mol/L}$)	Child-Pugh score	TBIL($\mu\text{mol/L}$)	DBIL($\mu\text{mol/L}$)
Before operation	9.21 $\pm$ 1.86	22.11 $\pm$ 4.43	9.71 $\pm$ 3.55	9.18 $\pm$ 1.95	22.86 $\pm$ 3.51	9.84 $\pm$ 3.40
3 months after operation	8.20 $\pm$ 1.15	24.45 $\pm$ 4.67	10.46 $\pm$ 3.21	11.16 $\pm$ 2.07 [⊙]	31.74 $\pm$ 5.02 [⊙]	19.46 $\pm$ 4.26 [⊙]
6 months after operation	8.14 $\pm$ 0.94	23.78 $\pm$ 4.15	11.47 $\pm$ 3.09	8.98 $\pm$ 1.54	26.99 $\pm$ 4.65	13.06 $\pm$ 3.34
12 months after operation	7.97 $\pm$ 0.87	21.26 $\pm$ 5.08	10.13 $\pm$ 1.78	8.53 $\pm$ 1.14	22.41 $\pm$ 4.83	11.23 $\pm$ 1.95

Note: ⊙ compared with before operation, $P<0.05$;⊙ compared with the control group, $P<0.05$.

3 讨论

门脉高压是肝硬化的主要临床表现,可造成静脉回流受阻引起胃底食管静脉曲张,最终可导致曲张静脉破裂出血^[7]。研究显示肝硬化门脉高压患者一旦发生 EGVB,其病死率可高达 45.0%^[8],对患者生命安全构成极大威胁。对于肝硬化门脉高压合并 EGVB 既往行保守治疗,但研究显示^[9]无论是内科药物、三腔两囊管压迫还是注射硬化剂治疗均很难实现满意的疗效。近年来,随着介入手术的发展,其在肝硬化治疗中也得到广泛开展,TIPS 和 PTVE 是肝硬化门脉高压合并 EGVB 常用的两种介入技术,但两种方法的治疗原理却存在较大差异,因此其应用效果报道也不尽相同^[10]。

PTVE 治疗原理是通过对胃冠状静脉主干以及交通支注入栓塞剂,随着血流栓塞剂可流至末梢循环,进而实现对食管下段、胃底和胃壁相关静脉的栓塞,并可阻断食管壁内外反流的血流,进而完全阻断奇静脉和门静脉之间的交通支,达到阻止胃底和食管静脉出血目的,且能有效预防再次出血^[11]。而 TIPS 则是经颈内静脉穿刺至肝静脉,随后使用导管在肝实质内放置支架导丝,建立门静脉与肝静脉之间的血流通道,进而缓解门静脉压力,达到减轻食管胃底静脉曲张的目的^[12]。近年来大量研究显示 TIPS 具有微创、禁忌症少、止血迅速、安全性高及易耐受等特点^[13],能有效减低门静脉压力并能改善静脉曲张状态,同时能提高患者生存状态,被认为是经保守治疗失败

患者的首选治疗方案。而 PTVE 仅是通过对胃部血管实施栓塞,主要在于控制出血,并未对门脉高压实质改善,术后因胃部血流淤积,曲张血管栓塞效果的降低,具有较高再出血风险。Voros D 等^[14]研究显示 TIPS 治疗肝硬化门脉高压合并 EGVB 的再出血率和门静脉压力均明显低于 PTVE 治疗患者,且对静脉曲张改善效果更佳。本研究结果显示观察组术后的门静脉压力以及术后 1 年内的再出血率均明显低于对照组,表明 TIPS 治疗对门静脉压力降低效果和再出血风险明显优于 PTVE,与目前报道基本一致。但大量学者指出^[15,16] TIPS 虽为微创手术,因其在肝实质内建立静脉分流通道,对肝脏组织造成实质损伤,降低肝脏储备能力,且会使肝脏内分流血流减少,引起肝细胞缺血缺氧状态,加重肝功能损害^[17]。本研究结果显示观察组在术后 3 个月的 Child-Pugh 评分、血清 TBIL、DBIL 水平显著高于对照组,而各指标在术前和术后 6 个月和 12 个月无明显差异,表明 TIPS 治疗后患者肝功能可出现损伤,而随着时间的延长可恢复。其原因可能与 TIPS 术中因机械操作对肝脏组织的损伤,同时在肝实质内建立分流通道,导致肝脏组织血流灌注不足,出现缺血缺氧甚至坏死,进而加重肝功能的损伤,表现出术后短时间的肝功能损害加重^[18]。而随着时间的延长肝脏代偿作用加强,自身对肝脏机械损伤的修改和适应,以及通过肝动脉缓冲效应,使肝组织内血流灌注代偿性增加^[19],逐渐恢复肝脏正常血流灌注,因此术后中远期肝功能出现明显好转。而本研究 TIPS 术后肝性脑病发生率高于 PTVE 组,但无统计

学差异,可能与近年来 TIPS 操作技术成熟以及新型支架材料应用有关^[20]。同时,两组患者术后 1 年的生存率均较高,且无明显差异,表明两种术式治疗的远期疗效均较优。

综上所述,TIPS 治疗肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血的手术安全性较高,术后再出血等并发症发生率低,能有效改善静脉曲张症状,对肝功能损伤控制较好,且远期生存率较高。

参考文献(References)

- [1] Bian S, Tian X G, Hu J H, et al. Percutaneous transhepatic variceal embolization combined with endoscopic ligation for the prevention of variceal rebleeding [J]. Journal of Digestive Diseases, 2013, 14(7): 388-395
- [2] Zhang X, Qian L I, Yang K. Effect of endoscopic injection of cyanoacrylate in treatment of acute esophageal and gastric variceal bleeding in children[J]. Journal of Clinical Hepatology, 2016, 20(34): 293-299
- [3] Crisan D, Tantau M, Tantau A. Endoscopic Management of Bleeding Gastric Varices-an Updated Overview [J]. Current Gastroenterology Reports, 2014, 16(10): 1-8
- [4] Villanueva C, Àngels Escorsell. Optimizing General Management of Acute Variceal Bleeding in Cirrhosis[J]. Current Hepatology Reports, 2014, 13(3): 198-207
- [5] Li C Z, Cheng L F, Li Q S, et al. Antiviral therapy delays esophageal variceal bleeding in hepatitis B virus-related cirrhosis [J]. World Journal of Gastroenterology, 2013, 19(40): 6849-6856
- [6] Àngels Escorsell, Pavel O, Cá rdenas A, et al. Esophageal balloon tamponade versus esophageal stent in controlling acute refractory variceal bleeding: A multicenter randomized, controlled trial [J]. Hepatology, 2016, 63(6): 1957-1967
- [7] Wang Y, Dong J, Meng W, et al. Effects of phased joint intervention on IL-35 and IL-17 expression levels in patients with portal hypertension [J]. International Journal of Molecular Medicine, 2014, 33(5): 1131-1139
- [8] Zhang J, Tang J, Liu Z Q, et al. Clinical application of multi-detector row computed tomography angiography in evaluating interventional embolization with cyanoacrylate for hemorrhage from esophageal varices [J]. Journal of Interventional Radiology, 2013, 315(7102): 226-230
- [9] Yokohata T, Takeshima T, Iida T, et al. Significance of Endoscopic Examination in Diagnosis of Upper Gastrointestinal Perforation[J]. Digestion, 2016, 93(1): 109-112
- [10] Sun A, Shi Y J, Xu Z D, et al. MDCT angiography to evaluate the therapeutic effect of PTVE for esophageal varices [J]. World Journal of Gastroenterology, 2013, 19(10): 1563-1571
- [11] Duan X, Zhang K, Han X, et al. Comparison of Percutaneous Transhepatic Variceal Embolization (PTVE) Followed by Partial Splenic Embolization versus PTVE Alone for the Treatment of Acute Esophagogastric Variceal Massive Hemorrhage [J]. Journal of Vascular & Interventional Radiology Jvir, 2014, 25(12): 1858-1865
- [12] Kim M Y, Um S H, Baik S K, et al. Clinical features and outcomes of gastric variceal bleeding: retrospective Korean multicenter data [J]. Clinical & Molecular Hepatology, 2013, 19(1): 36-44
- [13] Zhao J R, Wang G C, Hu J H, et al. Risk factors for early rebleeding and mortality in acute variceal hemorrhage [J]. World Journal of Gastroenterology, 2014, 20(47): 17941-17948
- [14] Voros D, Polydorou A, Polymeneas G, et al. Long-term results with the modified Sugiura procedure for the management of variceal bleeding: standing the test of time in the treatment of bleeding esophageal varices[J]. World Journal of Surgery, 2012, 36(3): 659-666
- [15] Sauerbruch T, Mengel M, Dollinger M, et al. Prevention of Rebleeding From Esophageal Varices in Patients With Cirrhosis Receiving Small-Diameter Stents Versus Hemodynamically Controlled Medical Therapy[J]. Gastroenterology, 2015, 149(3): 660-668
- [16] Chen P H, Chen W C, Hou M C, et al. Delayed endoscopy increases re-bleeding and mortality in patients with hematemesis and active esophageal variceal bleeding: A cohort study [J]. Journal of Hepatology, 2012, 57(6): 1207-1213
- [17] Kim B K, Ahn S H, Han K H, et al. Prediction of esophageal variceal bleeding in B-viral liver cirrhosis using the P2/MS noninvasive index based on complete blood counts[J]. Digestion, 2012, 86(3): 264-272
- [18] Lo G H, Lin C W, Hsu Y C. A controlled trial of early versus delayed feeding following ligation in the control of acute esophageal variceal bleeding [J]. Journal of the Chinese Medical Association, 2015, 78(11): 642-647
- [19] Park E J, Jang J Y, Ji E L, et al. The Risk Factors for Bleeding of Fundal Varices in Patients with Liver Cirrhosis[J]. Gut & Liver, 2013, 7(6): 704-711
- [20] Qi X, Jia J, Bai M, et al. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt for Acute Variceal Bleeding: A Meta-analysis [J]. Journal of Clinical Gastroenterology, 2015, 49(6): 495-505