

经颈静脉肝内门体分流术治疗肝硬化顽固性腹水临床疗效及预后因素分析

胡维林¹, 罗小平², 石小枫¹, 黄英¹, 杨轶轩¹, 曾维琼¹, 凌宁¹, 周智¹, 胡鹏¹, 张大志¹

(重庆医科大学附属第二医院 1. 感染科; 2. 介入放射科, 重庆 400010)

【摘要】目的:探讨经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)治疗肝硬化顽固性腹水的临床疗效及影响预后因素。**方法:**23 例肝硬化顽固性腹水患者术后随访 1~26 月(平均 9.7 月), 观察患者腹水缓解情况(腹水量)、临床血清学指标(血小板计数、白蛋白、总胆红素、凝血酶原时间、肌酐等)、生存率等。采用配对 *t* 检验、非参数检验分析术前术后临床血清学指标的变化情况, Kaplan-Meier 方法计算生存率, 术前危险因素预测 3 个月腹水疗效采用 logistic 回归分析, 术前危险因素对术后生存情况的影响采用 COX 多因素回归模型分析, 受试者工作曲线(receiver operating characteristic, ROC)及曲线下面积(area under the curve, AUC)判断最佳预测界值。**结果:**术后 1 年的各个随访期患者的腹水与术前比较明显改善, 82.6% 的患者术后 1 月腹水得到有效控制, 52.4% 患者在术后 3 月仅存少量腹水, 术后 6 月在访的所有患者腹水均为少量。术后 1 周肝功能存在短期损害凝血酶原时间延长, 中值(最小值, 最大值)=19.6(14.0, 28.7), $Z=-2.419$, $P=0.016$; Child-Pugh 评分增加, $\bar{x} \pm s = 9.87 \pm 1.71$, $t=-2.714$, $P=0.013$; 总胆红素升高, $Z=-3.711$, $P=0.000$, 中值(最小值, 最大值)=37.0(13.2, 204.3), 之后逐渐恢复。术后 3 个月、6 个月及 1 年的累积生存率为 95.5%、85.9%、78.1%。COX 回归多因素分析显示血钠($P=0.027$, $HR=0.677$, 95% $CI=0.479\sim0.956$)、总胆红素($P=0.007$, $HR=1.049$, 95% $CI=1.012\sim1.086$)是影响预后的独立危险因素。运用 ROC 及 AUC 分析提示总胆红素 AUC 为 0.676, 95% CI 为 0.335~1.000, 总胆红素 37 $\mu\text{mol/L}$ (敏感性 66.7%, 特异性 94.1%)为最佳预测界值。Kaplan-Meier 生存

率分析显示总胆红素 $\geq 37 \mu\text{mol/L}$ 及总胆红素 $< 37 \mu\text{mol/L}$ 时的 1 年生存率分别为 25%、92.3%。**结论:**TIPS 是治疗肝硬化顽固性腹水的有效方案, 术后存在短期的肝功能损害; 总胆红素 $\geq 37 \mu\text{mol/L}$ 是预测肝硬化顽固性腹水患者 TIPS 术后 1 年生存率的危险因素, 可为术前判断患者预后提供临床依据。

作者介绍:胡维林, Email: septverine@sina.com,

研究方向: 肝脏疾病的血管介入。

通信作者:张大志, Email: zhangdazhi_1014@163.com。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20150309.0040.014.html>
(2015-03-09)

型糖尿病模型, 成功地建立了经腔静脉内引流空肠外引流及经腔静脉内引流胃外引流的猪同种异体胰十二指肠移植动物模型。2 组手术成功率为 100%, 手术时间、各时段血糖值、胰岛素、胰高血糖素、血清淀粉酶比较, 差异无统计学意义。2 组手术均出现 1 例瘘, ED 组术后发生移植静脉血栓形成 1 例。SD 作为一种新的手术方式, 因其吻合位置较高, 有便于术后取病理活检来判断免疫排斥反应的优势, 但两种术式在并发症、免疫排斥、病人生存率、移植存活率等方面仍需要大量临床研究。

参 考 文 献

- [1] White SA, Shaw JA, Sutherland DE. Pancreas transplantation[J]. Lancet, 2009, 373(9677): 1808-1817.
- [2] Kornberg A, Kupper B, Barthel E, et al. Combined en-bloc liver-pancreas transplantation in patients with liver cirrhosis and insulin-dependent type 2 diabetes mellitus[J]. Transplantation, 2009, 87(4): 542-545.

- [3] Shokouh-Amiri H, Zibari GB. Portal-endocrine and gastric-exocrine drainage technique in pancreatic transplantation[J]. Int J Organ Transplant Med, 2011, 2(2): 76-84.
- [4] Gruessner AC, Sutherland DE. Pancreas transplant outcomes for United States(US) cases as reported to the United Network for Organ Sharing(UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry(IP-TR)[J]. Clinical Transplants, 2008; 45-56.
- [5] Troppmann C. Complications after pancreas transplantation[J]. Curr Opin Organ Transplant, 2010, 15(1): 112-118.
- [6] Goodman J, Becker YT. Pancreas surgical complications[J]. Curr Opin Organ Transplant, 2009, 14(1): 85-89.
- [7] 郑建明, 高宇, 冯钢, 等. 胰腺移植术后抗凝治疗 41 例[J]. 中华器官移植杂志, 2011, 32(1): 51-52.
- [8] Gutiérrez P, Marrero D, Hernández D, et al. Surgical complications and renal function after kidney alone or simultaneous pancreas-kidney transplantation: a matched comparative study[J]. Nephrol Dial Transplant, 2007, 22(5): 1451-1455.
- [9] 李靖, 梁平, 杨勇, 等. T 细胞亚群、IL-2a 变化与猪全胰十二指肠移植排斥反应的关系[J]. 肝胆外科杂志, 2006, 14(1): 59-61.
- [10] 姜晓峰, 孙文郁, 郭大伟, 等. Th1/Th2 细胞因子对器官移植排斥反应的影响[J]. 中国现代普通外科进展, 2009, 12(5): 391-393, 416.

(责任编辑: 唐宗顺)

【关键词】腹水,顽固性;肝硬化;门体分流术,经颈静脉肝内;预后因素

【中图分类号】R575.2

【文献标志码】A

【收稿日期】2014-08-30

Clinical effects and prognostic factors of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the treatment of refractory ascites

Hu Weilin¹, Luo Xiaoping², Shi Xiaofeng¹, Huang Ying¹, Yang Yixuan¹, Zeng Weiqiong¹,
Ling Ning¹, Zhou Zhi¹, Hu Peng¹, Zhang Dazhi¹

(1. Department of Infection; 2. Department of Intervention,
the Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University)

【Abstract】**Objective:** To investigate clinical efficacy and prognostic factors of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in the treatment of patients with refractory ascites. **Methods:** Totally 23 patients with consecutive postoperative refractory ascites were followed up for an average of 9.7 months (range from 1–26 month), and the remission of ascites, serum parameters (platelet, albumin, total bilirubin, creatinine, prothrombin time, et al), survival rate were observed. Paired *t* test and nonparametric test were used to analyze the changes in clinical serological indexes before and after TIPS. The survival rate was calculated by Kaplan–Meier method. The preoperative risk factors were used to predict the therapy effect of ascites in three months by logistic regression analysis. Multiple factors COX regression was used to analyze the influence of preoperative risk factors on postoperative survival. ROC and AUC determined the best prediction value. **Results:** The ascites of patients during the first year after operation improved than those of pre-operation. The ascites of 19 patient (82.6%) were effectively controlled one month after operation. Thirteen patients (52.4%) and 23 patients (100%) had a small amount of ascites after 3 month and 6 month respectively. The hepatic functions were damaged in a short time about one week after TIPS, but gradually recovered within the next month (prothrombin time prolonged, $Z=-2.419$, $P=0.016$, median (minimum, maximum)=19.6(14.0, 28.7); Child–Pugh scores increased, $t=-2.714$, $P=0.013$, $\bar{x} \pm s=9.87 \pm 1.71$; total bilirubin rised, $Z=-3.711$, $P=0.000$, median (minimum, maximum)=37.0(13.2, 204.3)). The 3 months, 6 months and 1 year cumulative survival rate were 95.5%, 85.9% and 78.1% respectively. COX regression analysis showed that serum bilirubin ($P=0.007$, $HR=1.049$, 95% $CI=1.012-1.086$) and sodium levels ($P=0.027$, $HR=0.677$, 95% $CI=0.479-0.956$) were independent risk factors associated with survival rate by using multivariate analysis. According to ROC and AUC analysis, we selected the cut-off values of 37 $\mu\text{mol/L}$ for serum bilirubin level (AUC=0.676, sensitivity=66.7%, specificity=94.1%, 95% $CI=0.335-1.000$). In addition, Kaplan–Meier survival analysis demonstrated that the one year cumulative survival in patients with serum bilirubin level <37 $\mu\text{mol/L}$ was 92.3% as compared to 25% in patients with serum bilirubin level $\geq 37 \mu\text{mol/L}$. **Conclusion:** TIPS is an effective programme of treatment for refractory ascites. The hepatic functions will be damaged in a short term after TIPS. The serum bilirubin level above 37 $\mu\text{mol/L}$ is a prognostic factor of one year cumulative survival in patients with cirrhosis and refractory ascites treated with TIPS, and which should be clinical basis for a judgment of prognosis.

【Key words】ascites, refractory; liver cirrhosis; portosystemic shunt, transjugular intrahepatic; predictor

代偿期肝硬化患者约 50% 在 10 年内可发生腹水,肝硬化腹水患者 1 年病死率 15%, 5 年病死率约 44%。顽固性腹水是肝硬化失代偿期最常见的临床表现之一,发生于约 10% 的腹水患者,其生存率和生活质量较低,大量的腹水不但影响心肺功能,且易导致自发性腹膜炎、肝肾综合征、稀释性低钠血症,与患者的预后密切相关^[1-3]。经颈静脉肝内门体分流术 (transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS) 是降低门脉高压有效的微创治疗方式,与腹腔穿刺大量放腹水 (large volume paracentesis, LVP) 治疗相比能改善顽固性腹水缓解率及患者生存率^[4-6]。本研

究回顾性分析 23 例 TIPS 治疗的顽固性腹水患者,探讨其疗效及影响预后因素。

1 资料和方法

1.1 病例资料

选择 2011 年 5 月至 2014 年 5 月因顽固性腹水于我院住院行 TIPS 患者 23 例,所有患者均遵循国际腹水俱乐部对顽固性腹水的诊断标准^[2],纳入标准为利尿剂抵抗或利尿剂不耐受两类大量腹水患者,且均经反复 LVP 或腹水浓缩回输及白蛋白输注一线治疗,病程半年以上,排除标准为合并腹腔感染而未能控制。23 例患者中男 19 例,女 4 例,年龄 39~

65岁,中位年龄48岁。其中乙肝肝硬化18例,酒精性肝硬化4例,原发性胆汁性肝硬化1例,术前合并肝性脑病2例,肾功能衰竭1例,胸水4例。根据术前肝脏大小、肝功能储备、合并症情况及术中门静脉及分支宽度选择植入支架直径。收集所有患者临床血清学指标,包括血常规、肝肾功能、凝血功能等,记录分流前后门静脉压力梯度,术前及术后2~3月腹部CT门静脉主干宽度。

1.2 随访

1.2.1 随访方式及结果 所有患者于术后1周开始随访,随访时间为术后1周、1个月、3个月、6个月、12月、18月,之后间隔半年1次,最长随访时间26月,平均9.7月,来院或电话随访,所有患者随访时间为住院后行TIPS治疗起,结束时间为患者死亡、肝移植、支架功能障碍或截止到2014年5月,其中失访2例(术后3月及12月),2例于术后12月出现支架功能障碍,无肝移植事件发生(图1)。

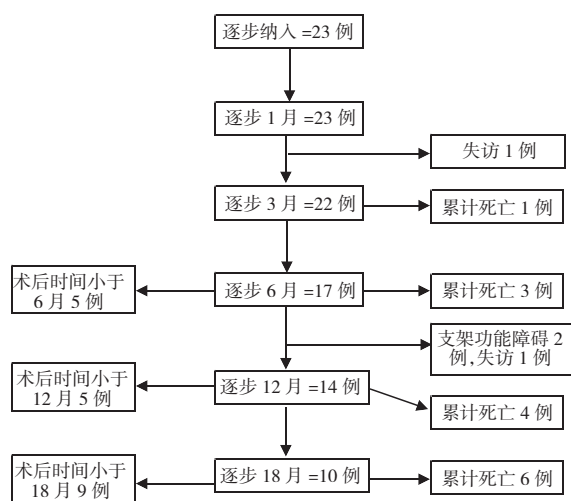


图1 随访病例情况

Fig.1 Follow-up cases

1.2.2 随访指标 随访患者肝性脑病发生情况、腹部体征、临床血清学指标(血小板计数、白蛋白、总胆红素、凝血酶原时间、肌酐等)、腹部彩超、腹部CT等。

1.2.3 腹水疗效评价 采用腹部彩超将腹水量定性为少、中、大量(grade1、grade2、grade3),腹水彩超分度为:少量-腹水出现于肝肾间隙、盆腔及肝右前上间隙,中量-除上述部位外,于胆囊床、膀胱周围、网膜囊及脾周围均可见无回声区,大量-于肝脾周围、盆腔、肠襻周围均可见无回声区,并可见肠系膜、肠管在无回声区漂动。将术后1月腹水由大量减少为中量或少量评估为腹水有效控制,术后腹水量较术前减少评估为腹水缓解,术后3月仍存在中量腹水评估为疗效不佳。

1.3 统计学方法

由SPSS 19.0软件包完成统计分析资料用Excel 2010建立成数据库,对服从正态分布资料结果以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,前后对照采用配对 t 检验,非正态分布资料采用非参数检验,结果以中值(最小值,最大值)表示,Kaplan-Meier方法计算生存率,log-rank检验比较不同组别的生存情况,术前危险因素预测3个月腹水疗效采用logistic回归分析,术前危险因素对术后生存情况的影响采用COX多因素回归模型分析。运用受试者工作曲线(receiver operating characteristic, ROC)及曲线下面积(area under the curve, AUC)比较有预测意义指标判断1年生存率的准确性、敏感性和特异性确定预后指标的界值。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

所有患者均按照常规TIPS介入治疗方式完成手术,技术成功率100%^[7-8]。其中植入支架直径6 mm 3例,7 mm 12例,8 mm 5例,10 mm 3例。分流前门静脉压力梯度(27.19 ± 3.18) mmHg,分流后(16.03 ± 3.09) mmHg($P=0.000$),术前门静脉宽度(17.07 ± 2.25) mm,术后2~3月(14.33 ± 1.69) mm($P=0.000$)。随访患者共失访2例(术后3月及12月)。术后常规低分子肝素钙抗凝治疗5~6 d后换用肠溶阿司匹林片或氯吡格雷抗血小板,停低分子肝素钙后1 d复查凝血象。

2 结果

2.1 术后腹水缓解情况

所有患者术前均有大量腹水,术后腹水均不同程度改善,其中2例合并脐疝,术后当天脐疝明显缩小,82.6%的患者术后1月腹水得到有效控制,52.4%患者在术后3月仅存少量腹水(其中失访患者1例,死亡1例),术后6月在访的所有患者腹水均为少量,4例合并胸水患者术后3月胸水完全消退,1例合并HRS患者术后3月血肌酐水平降至正常水平(图2)。

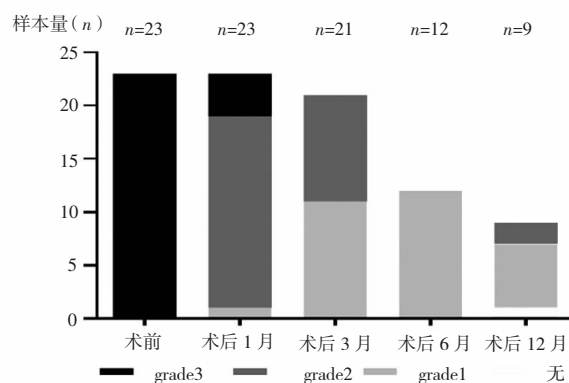


图2 术后腹水缓解情况

Fig.2 Description of the remission of ascites in patients postoperatively

术后3月时死亡1例,失访1例,术后6月时累计死亡3例,术后时间小于6月5例(在访14例中2例无腹部彩超结果),术后12月时累计死亡4例,失访1例,支架功能障碍2例,术后时间小于12月5例(在访10例中1例无腹部彩超结果)。

2.2 术后血常规、肝肾功、凝血象指标、Child-Pugh、Meld、Meld-Na 评分各时间段指标动态变化

与术前相比,白细胞计数、血小板计数、白蛋白、谷丙转氨酶、血钠、血肌酐、Meld-Na 评分差异无统计学意义。术后 1 周总胆红素($P=0.000$)、总胆汁酸($P=0.000$)、Child-Pugh 评分

($P=0.013$)、凝血酶原时间($P=0.016$)均较术前升高,总胆红素术后 1 月、3 月较术前升高($P=0.000$),尿素氮术后 1 周及 1 月较术前降低($P=0.012$ 及 $P=0.031$),Child-Pugh 评分自术后 3 月开始均较术前降低($P=0.013$)。其余随访时间段指标变化情况差异无统计学意义(表 1)。

表 1 TIPS 手术前后血清标志物各时间段指标动态变化
Tab.1 Dynamic changes of serum markers before and after TIPS

指标	术前 ($n=23$)	术后					
		1周($n=23$)	1月($n=23$)	3月($n=21$)	6月($n=14$)	12月($n=10$)	18月($n=4$)
白细胞 ^a ($\times 10^9$ 个/L)	3.15 $\pm$ 1.27	3.29 $\pm$ 1.45 $t=-0.317$ $P=0.754$	3.18 $\pm$ 1.08 $t=-0.104$ $P=0.918$	3.45 $\pm$ 0.97 $t=-0.709$ $P=0.487$	3.23 $\pm$ 0.65 $t=0.532$ $P=0.604$	3.33 $\pm$ 0.66 $t=-0.231$ $P=0.822$	3.46 $\pm$ 0.64 $t=-0.916$ $P=0.427$
血小板 ^a ($\times 10^9$ 个/L)	56.39 $\pm$ 19.94	48.13 $\pm$ 21.5 $t=1.786$ $P=0.088$	56.13 $\pm$ 26.91 $t=-0.526$ $P=0.604$	64.81 $\pm$ 29.23 $t=-1.993$ $P=0.060$	59.36 $\pm$ 21.40 $t=-0.723$ $P=0.483$	69.30 $\pm$ 31.19 $t=-1.453$ $P=0.180$	58.25 $\pm$ 38.24 $t=-1.453$ $P=0.180$
白蛋白 ^a (g/L)	31.30 $\pm$ 4.44	29.77 $\pm$ 4.58 $t=1.454$ $P=0.160$	31.60 $\pm$ 4.17 $t=-0.409$ $P=0.686$	33.37 $\pm$ 3.66 $t=-1.787$ $P=0.089$	33.70 $\pm$ 6.04 $t=-1.371$ $P=0.194$	34.78 $\pm$ 5.55 $t=-1.343$ $P=0.211$	33.88 $\pm$ 7.02 $t=-0.541$ $P=0.626$
丙氨酸转氨酶 ^b (U/L)	23(9~190)	24(11~197) $Z=-1.613$ $P=0.107$	31(9~287) $Z=-0.877$ $P=0.381$	24(8~121) $Z=-0.834$ $P=0.404$	29(14~50) $Z=-0.881$ $P=0.378$	21.5(12~66) $Z=-1.581$ $P=0.114$	32.5(31~42) $Z=-1.095$ $P=0.273$
总胆红素 ^b (μ mol/L)	25.4(9.3~152.4)	37.0(13.2~204.3) ^c $Z=-3.711$ $P=0.000$	37.6(14.5~412.4) ^c $Z=-3.082$ $P=0.000$	33.2(16.2~76.0) ^c $Z=-3.111$ $P=0.002$	28.2(14.2~46.8) $Z=-1.224$ $P=0.221$	33.85(12.4~51.5) $Z=-1.682$ $P=0.093$	29.97 $\pm$ 14.37 $Z=-0.405$ $P=0.686$
胆汁酸 ^b (μ mol/L)	23.8(1.10~188.50)	52.8(33.80~202.30) ^c $Z=-3.194$ $P=0.001$	—	—	—	—	—
血钠 ^a (mmol/L)	136.02 $\pm$ 4.15	137.18 $\pm$ 4.70 $t=-0.960$ $P=0.347$	136.25 $\pm$ 3.96 $t=-0.223$ $P=0.825$	136.30 $\pm$ 3.90 $t=-0.460$ $P=0.651$	138.72 $\pm$ 3.08 $t=-1.875$ $P=0.083$	134.96 $\pm$ 4.96 $t=1.453$ $P=0.180$	135.75 $\pm$ 6.27 $t=2.637$ $P=0.078$
尿素氮 ^b (mmol/L)	6.44(2.09~16.13)	3.79(1.78~21.82) ^c $Z=-2.524$ $P=0.012$	5.4(2.95~12.51) ^c $Z=-2.159$ $P=0.031$	5.44(2.05~34.46) $Z=-0.643$ $P=0.520$	5.07(2.57~13.4) $Z=-2.040$ $P=0.041$	5.52(3.44~26.55) $Z=-0.357$ $P=0.721$	4.17(2.66~5.20) $Z=-1.826$ $P=0.068$
肌酐 ^b (μ mol/L)	68.7(44.0~253.9)	66.5(33.6~521.3) $t=-0.913$ $P=0.361$	66.4(37.6~496.3) $t=-0.213$ $P=0.831$	69.2(40.2~130.0) $t=-0.052$ $P=0.958$	65.0(39.2~206.5) $t=-0.440$ $P=0.660$	68.6(52.7~110.2) $t=-0.652$ $P=0.515$	61.2(54.9~66.3) $t=-1.826$ $P=0.068$
凝血酶原时间 ^b (s)	17.5(14.4~25.2)	19.6(14.0~28.7) ^c $Z=-2.419$ $P=0.016$	17.8(14.2~28.5) $Z=-0.472$ $P=0.637$	18.15(14.1~41.9) $Z=-0.958$ $P=0.338$	17.3(14.2~27.0) $Z=-1.478$ $P=0.139$	18.45(15.3~24.6) $Z=-0.225$ $P=0.799$	17.6(15~21.1) $Z=-0.730$ $P=0.465$
Child-Pugh 评分 ^a	9.22 $\pm$ 1.70	9.87 $\pm$ 1.71 ^c $t=-2.714$ $P=0.013$	9.48 $\pm$ 1.70 $t=-1.367$ $P=0.186$	8.16 $\pm$ 2.04 ^c $t=2.163$ $P=0.044$	7.85 $\pm$ 2.04 ^c $t=3.426$ $P=0.005$	7.50 $\pm$ 2.33 ^c $t=3.969$ $P=0.005$	7.00 $\pm$ 2.16 ^c $t=3.656$ $P=0.035$
Meld评分 ^a	11.70 $\pm$ 3.55	13.36 $\pm$ 5.66 $t=-1.943$ $P=0.068$	14.33 $\pm$ 6.98 ^c $t=-2.324$ $P=0.032$	12.42 $\pm$ 6.48 $t=-0.750$ $P=0.464$	12.01 $\pm$ 4.39 $t=-0.004$ $P=0.997$	15.29 $\pm$ 8.65 $t=-1.497$ $P=0.185$	10.69 $\pm$ 1.94 $t=0.186$ $P=0.870$
Meld-Na 评分 ^a	14.15 $\pm$ 5.63	14.85 $\pm$ 5.68 $t=-0.545$ $P=0.592$	16.36 $\pm$ 8.59 $t=-1.373$ $P=0.187$	14.16 $\pm$ 7.46 $t=0.034$ $P=0.973$	13.38 $\pm$ 6.01 $t=1.028$ $P=0.331$	18.86 $\pm$ 10.15 $t=-1.478$ $P=0.190$	13.76 $\pm$ 4.74 $t=-0.356$ $P=0.756$

注:a,配对 t 检验,以均值 $\pm$ 标准差表示 ($\bar{x} \pm s$);b,非参数检验,以中值(最小值,最大值)表示;c,与术前相比 P 小于 0.05。术后 3 月时死亡 1 例,失访 1 例,术后 6 月时累计死亡 3 例,术后时间小于 6 月 5 例,术后 12 月时累计死亡 4 例,失访 1 例,支架功能障碍 2 例,术后时间小于 12 月 5 例,术后 18 月时累计死亡 6 例,术后时间小于 18 月 9 例;—,无数据

2.3 术前危险因素对术后 3 月腹水疗效不佳的相关分析

术后 3 月仍有 10 例患者存在中量腹水,共随访 21 例,本研究采用单因素 logistic 回归分析术前患者年龄、白蛋白、总胆红素、胆汁酸、血钠、血肌酐、尿素氮、凝血酶原时间、Meld-Na 评分、Child-Pugh 评分等相关因素。结果显示上诉因素均对疗效判定无预测意义(表 2)。

2.4 随访期间生存情况及生存因素分析

随访期间共死亡 6 例,其中肝性脑病 1 例、肝癌 1 例、肝衰竭 3 例、消化道穿孔 1 例。术后 3 个月、6 个月及 1 年的累积生存率为 95.5%、85.9%、78.1%。用 COX 回归模型对年龄、总胆红素等因素进行单因素分析显示总胆红素、胆汁酸、血钠、Child-Pugh 评分与预后相关,进一步行 COX 多因素分析显示血钠、总胆红素是影响预后主要指标(表 3)。运用 ROC 及 AUC 分析来判断有意义预后指标总胆红素及血清钠评估顽固性腹水患者 1 年生存率的准确性、特异性及敏感性。血钠

AUC 为 0.181,小于 0.5,无判断意义。总胆红素 AUC 为 0.676, 95%CI 为 0.335~1.000。选择总胆红素 37 $\mu\text{mol/L}$ (敏感性 66.7%,特异性 94.1%)为该指标的最佳界值。Kaplan-Meier 生存率分析显示总胆红素 $\geq 37 \mu\text{mol/L}$ 及总胆红素 $< 37 \mu\text{mol/L}$ 时的 1 年生存率分别为 25%、92.3% ($\chi^2=14.078, P=0.000$)(图 3,图 4)。

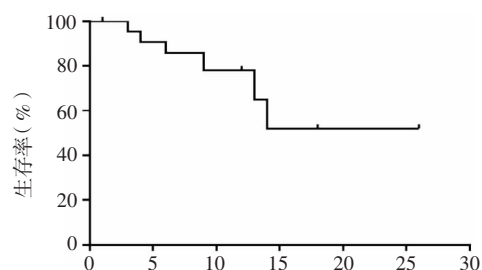


图 3 总生存曲线

Fig.3 The total survival curvz

表 2 术前危险因素对术后 3 月腹水疗效不佳的 logistic 回归分析

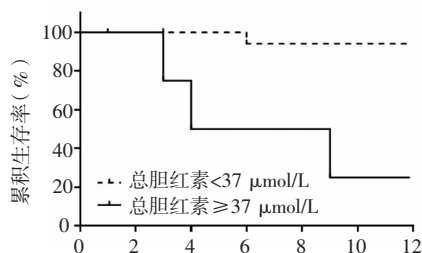
Tab.2 Logistic regression analysis of incomplete remission of ascites in patients at 3 months postoperatively

因素	B 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
年龄(岁)	0.519	2.000	0.157	1.680	0.819~3.448
白蛋白(g/L)	0.205	0.308	0.579	1.227	0.596~2.527
总胆红素($\mu\text{mol/L}$)	0.006	0.008	0.931	1.006	0.881~1.148
胆汁酸($\mu\text{mol/L}$)	0.519	2.011	0.156	1.073	0.973~1.183
血钠(mmol/L)	0.690	2.531	0.112	1.993	0.852~4.660
尿素氮(mmol/L)	0.581	1.118	0.290	1.789	0.609~5.254
肌酐($\mu\text{mol/L}$)	-0.043	0.839	0.360	0.958	0.875~1.050
凝血酶原时间(s)	0.671	0.889	0.346	1.957	0.485~7.905
Meld-Na 评分	-0.294	0.356	0.551	0.745	0.284~1.958
Child-Pugh 评分	-0.668	0.220	0.639	0.513	0.031~8.836

表 3 术前指标对预后评价的 COX 回归分析

Tab.3 Cox regression analysis of prognostic evaluation based on preoperative factors

术前因素	单因素 COX 回归分析					多因素 COX 回归分析				
	B 值	Wald 值	P 值	HR 值	95%CI	B 值	Wald 值	P 值	HR 值	95%CI
年龄(岁)	0.051	1.528	0.216	1.052						
白蛋白(g/L)	-0.252	2.457	0.117	0.777						
总胆红素($\mu\text{mol/L}$)	0.027	5.642	0.018	1.027	1.005~1.050	0.048	7.262	0.007	1.049	1.012~1.086
胆汁酸($\mu\text{mol/L}$)	0.027	4.158	0.041	1.027	1.001~1.054					
凝血酶原时间(s)	0.108	1.073	0.300	1.114						
血钠(mmol/L)	-0.249	5.170	0.023	0.779	0.628~0.966	-0.391	4.914	0.027	0.677	0.479~0.956
尿素氮(mmol/L)	0.105	1.330	0.249	1.110						
肌酐($\mu\text{mol/L}$)	0.002	0.078	0.781	1.002						
肝性脑病	-3.527	0.608	0.436	0.029						
Child-Pugh 评分	0.520	4.360	0.037	1.683	0.677~21.853					
Meld 评分	0.120	1.062	0.303	1.128						
Meld-Na 评分	0.109	2.170	0.141	1.116						

图 4 术前总胆红素 $\geq 37 \mu\text{mol/L}$ 及 $< 37 \mu\text{mol/L}$ 的 1 年累积生存率Fig.4 One-year cumulative survival of serum bilirubin
< $37 \mu\text{mol/L}$ and $\geq 37 \mu\text{mol/L}$

3 讨论

TIPS能缓解腹水主要在于能有效降低门脉压,降低交感神经系统、肾素-血管紧张素系统及内皮素活性,减少抗利尿激素分泌,肝窦压力降低,肝内和内脏毛细血管床的渗透压平衡得到改善,有利于腹腔内液体回吸收入血管内,有效循环血量增加,平均动脉压升高,改善肾脏灌注,增加尿钠排泄,达到缓解腹水目的^[9]。有资料显示术后 1 月,尿钠排泄开始增加,腹水重吸收后逐步减少,在术后 12 月,尿钠排泄可达 100 mmol/d ,术后 6 个月内,约 2/3 的患者腹水能完全消退,其余的能在 12 月内逐步改善,约 80% 的患者能在综合治疗基础上消除腹水^[10-11]。本研究中腹水消退情况较文献报道欠佳,分析原因可能为大部分患者分流通道偏小,门静脉压力梯度下降不理想所致[分流后 $(16.03 \pm 3.09) \text{ mmHg}$],而指南推荐控制顽固性腹水门静脉压力梯度需降至 8 mmHg 以下^[5]。但因为控制了肝内分流通道直径,仅 2 例患者术后出现肝性脑病或较前加重(其中 1 例支架直径为 10 mm),无术后早期肝衰竭事件发生。使用 6 mm 直径支架治疗的 3 例患者肝脏极度缩小,肝脏储备功能差,其中 2 例生存时间超过 1 年,术后症状明显改善,生活质量得到提高,对于术前肝脏缩小明显且肝功差患者,是否小直径分流支架既能改善症状又能减少早期肝衰竭及肝性脑病发生需大样本量的资料对照研究证实。术后 1 年在访患者中 2 例出现腹水增加的情况,考虑与分流道功能失常有关。对于术后 3 月腹水缓解情况预测因素的评估,本研究中用 logistic 回归单因素分析,显示所纳入因素对其均无预测性。

肝脏血流由门静脉及肝动脉双重供给,门静脉

血供可占 60%~70%,门脉高压时门静脉血流量及压力增加,经门脉血供多,分流后门脉压力下降,肝脏经门静脉血供减少,降低了肝脏的血流灌注,而肝动脉血供代偿未能建立,导致肝细胞缺氧及代谢功能减低,加上术中穿刺及球囊扩张对肝脏的机械损害,出现术后短期肝功能受损表现,如术前即有肝肾肾功能不全,术中分流通道过大导致肝脏灌注严重不足或植入支架压迫肝动脉,甚至可能导致肝衰竭^[12-13],Sanyal 等^[14]认为在没有肾脏器质性病变且年龄小于 65 岁患者中,TIPS 术后普遍存在中度的肝功能损害。本研究中患者术后 1 周出现凝血酶原时间、总胆红素、Child-Pugh 评分的升高,而总胆红素持续至术后 3 月,之后随访与术前相较变化无统计学意义,3 月以后随访 Child-Pugh 评分较前明显下降(3 月 $P=0.044$,6 月及 12 月 $P=0.005$,18 月 $P=0.035$),提示术后肝损害较术前加重多持续 1 周左右,之后随着胃肠道淤血减轻,缩血管激素活性降低,回心血量增加,平均动脉压升高,肝动脉血供增加,肝功能逐步恢复。而术后总胆红素持续升高考虑可能同时与术后溶血相关。

目前对 TIPS 治疗门脉高压症预后因素评价的文献国内报道较少,国外文献中预测预后模型亦有差异。在 Malinchoc 等^[15]、Chalasani 等^[16]和 Russo 等^[17]的研究中建立了不同模型,证实高血肌酐、高胆红素、INR 延长、术前肝性脑病为 TIPS 术后早期生存的预测因素。2002 年 Rajan 等^[18]通过 220 例患者回顾性分析认为血清胆红素水平是预测 TIPS 术后早期死亡的独立危险因素。2011 年 Bureau 等^[19]通过多中心回顾性分析认为联合胆红素水平及血小板计数可作为一种简单的预测模型来判断 TIPS 治疗顽固性腹水预后。最近,Chen 等^[20]的 Meta 分析发现胆红素水平及尿钠排泄可以作为顽固性腹水患者预后不良的术前预测因素,而门静脉压力梯度下降水平可以作为分流术后的预测因素。也有研究发现分流前右房压力、支架植入门脉不同分支及支架位置可能为影响 TIPS 术早期生存率的原因^[21-22]。众多的研究模型中均有高胆红素血症,且有研究者将其作为判断预后的独立危险因素,国际上研究结果多以总胆红素 $\geq 51 \mu\text{mol/L}$ 为判断预后不良的界值^[23]。本文的研究通过 COX 单因素回归分析发现总胆红素、胆汁酸、Child-Pugh 评分、血钠与患者预后相关,没有发现血小板计数为影响预后的因素,多因素分

析发现总胆红素及血钠是影响患者术后 1 年生存率的危险因素,随着血钠的下降及总胆红素升高生存率呈下降趋势,而用 ROC 及 AUC 仅证实总胆红素在其值为 $37 \mu\text{mol/L}$ 时预测 1 年生存率特异性及敏感性最高,总胆红素 $\geq 37 \mu\text{mol/L}$ 时死亡率明显高于总胆红素 $< 37 \mu\text{mol/L}$ ($P=0.000$)。总胆红素 $\geq 37 \mu\text{mol/L}$ 为最佳预测界值较国际标准小,可能与导致肝硬化病因主要为病毒性肝炎有关,这需要更大样本量的对照研究证实。

综上所述,TIPS 是治疗肝硬化顽固性腹水安全有效的方案,术后肝功能可出现短期损害,低血钠及高总胆红素是预测术后死亡率的危险因素,总胆红素水平 $\geq 37 \mu\text{mol/L}$ 相比总胆红素 $< 37 \mu\text{mol/L}$ 患者术后 1 年死亡率高。

参 考 文 献

- [1] Runyon BA. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2013, 57(4): 1651–1653.
- [2] Moore KP, Wong F, Gines P, et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the international ascites club[J]. *Hepatology*, 2003, 38(1): 258–266.
- [3] Ginès P, Angeli P, Lenz K, et al. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis[J]. *Journal of Hepatology*, 2010, 53(3): 397–417.
- [4] Bai M, Qi XS, Yang ZP, et al. TIPS improves liver transplantation-free survival in cirrhotic patients with refractory ascites: An updated meta-analysis[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2014, 20(10): 2704.
- [5] Boyer TD, Haskal ZJ. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in the management of portal hypertension: update 2009[J]. *Hepatology*, 2010, 51(1): 1–16.
- [6] Rössle M, Gerbes AL. TIPS for the treatment of refractory ascites, hepatorenal syndrome and hepatic hydrothorax: a critical update[J]. *Gut*, 2010, 59(7): 988–1000.
- [7] 中华医学会消化病学分会消化介入学组. 经颈静脉肝内门体静脉分流术治疗肝硬化门静脉高压共识意见[J]. *中华消化杂志*, 2014, 34(1): 3–6.
- [8] 《中华放射学杂志》编委会介入组. 经颈静脉肝内门体静脉分流术临床技术指南[J]. *中华放射学杂志*, 2004, 38(12): 1329–1332.
- [9] Salerno F, Guevara M, Bernardi M, et al. Refractory ascites: pathogenesis, definition and therapy of a severe complication in patients with cirrhosis[J]. *Liver International*, 2010, 30(7): 937–947.
- [10] Wong F. Management of ascites in cirrhosis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2012, 27(1): 11–20.
- [11] Møller S, Henriksen JH, Bendtsen F, et al. Pathogenetic background for treatment of ascites and hepatorenal syndrome[J]. *Hepatology International*, 2008, 2(4): 416–428.
- [12] Hauenstein KH, Haag K, Ochs A, et al. The reducing shunt: treatment for transjugular intrahepatic portosystemic shunt-induced refractory hepatic encephalopathy and liver failure[J]. *Radiology*, 1995, 194(1): 175–179.
- [13] Gaba RC, Khiatani VL, Knuttinen MG, et al. Comprehensive review of TIPS technical complications and how to avoid them[J]. *American Journal of Roentgenology*, 2011, 196(3): 675–685.
- [14] Sanyal AJ, Bosch J, Blei A, et al. Portal hypertension and its complications[J]. *Gastroenterology*, 2008, 134(6): 1715–1728.
- [15] Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, et al. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts[J]. *Hepatology*, 2000, 31(4): 864–871.
- [16] Chalasani N, Clark WS, Martin LG, et al. Determinants of mortality in patients with advanced cirrhosis after transjugular intrahepatic portosystemic shunting[J]. *Gastroenterology*, 2000, 118(1): 138–144.
- [17] 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(11): 2521–2527.
- [18] Rajan DK, Haskal ZJ, Clark TWI, et al. Serum bilirubin and early mortality after transjugular intrahepatic portosystemic shunts: results of a multivariate analysis[J]. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 2002, 13(2): 155–161.
- [19] Bureau C, Métivier S, D'Amico M, et al. Serum bilirubin and platelet count: a simple predictive model for survival in patients with refractory ascites treated by TIPS[J]. *Journal of Hepatology*, 2011, 54(5): 901–907.
- [20] Chen RP, Ge XJZ, Huang ZM, et al. Prophylactic use of transjugular intrahepatic portosystemic shunt aids in the treatment of refractory ascites: Meta-regression and trial sequential meta-analysis[J]. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 2014, 48(3): 290–299.
- [21] Parvinian A, Bui JT, Knuttinen MG, et al. Right atrial pressure may impact early survival of patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation[J]. *Annals of Hepatology*, 2014, 13(4): 55–59.
- [22] Bai M, He CY, Qi XS, et al. Shunting branch of portal vein and stent position predict survival after transjugular intrahepatic portosystemic shunt[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2014, 20(3): 774.
- [23] Fanelli F. The Evolution of transjugular intrahepatic portosystemic shunt: tips[J]. *ISRN Hepatology*, 2014(3): 12.

(责任编辑: 关蕴良)