

肝硬化患者肝储备功能对TIPSS 术后近期疗效的影响

张铁英, 赵金满, 施贵静

张铁英, 赵金满, 施贵静, 中国医科大学附属第一临床医院消化内科
辽宁省沈阳市 110001

项目负责人: 赵金满, 110001, 辽宁省沈阳市和平区北二马路92号, 中国医科大学附属第一临床医院消化内科.

电话: 024-23256666-6199

收稿日期: 2004-11-01 接受日期: 2004-11-22

摘要

目的: 探讨肝硬化门脉高压上消化道出血患者的肝储备功能对于TIPSS术后近期肝细胞损害和预后的影响.

方法: 收集肝硬化门脉高压合并上消化道出血经TIPSS术治疗的患者病历资料, 采用回顾性的分析方法, 对肝功能进行Child-Pugh分级和MELD评分, 用 χ^2 检验和 t 检验进行统计学分析.

结果: TIPSS术对肝储备功能不同的肝硬化患者产生不同程度的肝细胞损害. Child-Pugh分级中A, B, C级损害率分别4.76%, 30.00%, 69.50%, 三者之间差异具有显著性($P<0.01$). 死亡率分别为4.76%, 3.30%, 13.00%. MELD评分中细胞损害率分别为6.25%, 22.20%, 90.00%, 三者之间差异具有显著性($P<0.01$), 死亡率分别为4.20%, 3.70%, 15.0%. MELD评分中 >20 肝细胞损害率的95%可信区间为68-99%, 而Child-Pugh C级肝细胞损害率的95%可信区间为47-87%.

结论: TIPSS术对肝硬化患者具有明确的降低门脉压力的疗效, 但同时对于肝细胞也会产生不同程度的损伤加重; 术前正确评价肝储备功能, 恰当选择适应证将会减少死亡率. 对于TIPSS术预后的判断, MELD评分优于Child-Pugh分级.

张铁英, 赵金满, 施贵静. 肝硬化患者肝储备功能对TIPSS术后近期疗效的影响. 世界华人消化杂志 2005;13(3):415-418
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/415.asp>

0 引言

经颈静脉肝内支架门-腔静脉分流术(transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt, TIPSS)^[1-2]是在X光屏幕监视下, 经过股动脉穿刺造影, 通过颈静脉穿刺放入导丝, 途经肝内在门静脉与肝静脉之间放置金属网状支架形成分流通路. TIPSS是一项新的介入性治疗技术, 其创伤性小, 且能建立有效的分流, 从而降低门静脉压力, 对于肝硬化门脉高压合并上消化道出血和腹水有较好的疗效^[3]. 然而, 行TIPSS术尽管近期止血效果明显, 挽救了经内科治疗无效的上消化道出血的患者, 但Narahara, Ryan, Tripathi *et al*^[4-10]通过大量对照试验和Meta分析表明, 同其他方法相比, TIPSS术后患

者生存质量并没有提高. 这可能是因为TIPSS术后, 门脉灌流量下降, 肝细胞损害加重, 肝功能进一步减退, 及分流道阻塞等. 因此, 术前正确的评价肝储备功能, 采取适宜的分流量, 有益于提高患者的预后. 对于肝储备功能的评价, 目前在国际上常用的是Child-Pugh分级法和近年提出的MELD评分法^[11-14]. 二者对于短期评价均有较好的效果. Child-Pugh分级法与临床密切相关, 五大指标均与病情发展密切相关, 但其主观性较强, 然而MELD评分法均采用实验室的指标, 运用数学公式来计算获得相应的评分, 较客观. 我们采用Child-Pugh分级法和MELD评分法两方面来评价肝储备功能, 考察门脉高压合并上消化道出血的患者行TIPSS术后近期发生肝细胞损害的情况, 同时对术后近期死亡病例作进一步分析, 旨在探讨肝储备功能对TIPSS术后疗效的影响.

1 材料和方法

1.1 材料 收集我院1998-01/2003-12经过TIPSS治疗的肝硬化门脉高压合并上消化道出血的患者95例, 男65例, 女30例, 年龄32-71岁之间, 73例为肝炎后肝硬化, 5例酒精性肝硬化, 2例Budd-Chiari综合征, 15例为原因不明者. 其中有9例为急诊手术, 36例合并有中重度腹水. TIPSS支架的直径分别为8 mm, 10 mm, 12 mm, 长度为6-8.5 cm, 支架的类型为Wallstent, Angiomed和带膜的国产支架.

1.2 方法

1.2.1 Child-Pugh肝功能分级法 根据血清胆红素、白蛋白、凝血酶原时间、腹水的程度以及脑病的分期来综合评分制定的. Child-Pugh原用于估计门静脉系和腔静脉系分流术后肝病患者的预后, 现在也用来作为非门静脉系和腔静脉系手术后预后判断的指标. 将血清胆红素、白蛋白、凝血酶原时间、腹水和肝性脑病的严重程度综合计分, ≤ 6 分为A级, 7-9分为B级, ≥ 10 分为C级.

1.2.2 MELD评分 MELD(model for end-stage liver disease)^[12]是由Mali临床工作组2000年创建的一种预测TIPSS术预后的一种数学方法. 最初是用来评价肝硬化患者TIPSS术后短期生存率. Kamath *et al*^[13]将其作为预测终末期肝病潜在危险性的指标. MELD评分是根据总胆红素、肌酐、国际凝血酶原时间比率(INR)及肝硬化的病因(酒精性或胆管性为0, 其他原因为1), 经下面公式: $9.6 \times \log_e(\text{肌酐 } \text{mg/dl}) + 3.8 \times \log_e(\text{胆红素 } \text{mg/dl}) + 11.2 \times \log_e(\text{INR}) + 6.4 \times (0 \text{ 或 } 1)$, 计算后获得评分进行分级. 本组资料中MELD评分 <10 为48例, 10-20为27例, >20 为20例.

1.2.3 肝细胞损害加重的判断 根据胆红素增高、凝血酶原时间延长、ALT增高和白蛋白减少的程度进行综合分析^[15]

1.2.4 Tipss 术方法^[1-2] 按常规 TIPSS 术方法

统计学处理 用 SPSS11.0 软件进行 χ^2 检验及配对 t 检验

2 结果

2.1 TIPSS 术前后肝功能的变化 为了明确肝储备功能对 TIPSS 术后肝细胞的影响, 我们对发生肝细胞损害的患者 TIPSS 术前后血中总胆红素(TBIL)、白蛋白(G/L)、谷丙转氨酶(ALT)及凝血酶原时间进行了检测和对比. 肝功能的变化 用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示.

2.2 TIPSS 术后肝细胞损害程度同肝储备功能有关 Child-Pugh 分级中 C 级发生肝细胞损害率最高, 为 69.50%, 而且其死亡率也较高, 为 13.00%. MELD 评分中 MELD 评分 >20 的患者 TIPSS 术后易发生肝细胞损害, 损害率为 90.00%, 死亡率为 15% (表 2).

2.3 肝储备功能对 TIPSS 术后发生死亡的影响 (表 3).

3 讨论

TIPSS 术是一种治疗门静脉高压症的有效方法, 临床上对难治性腹水和经内科保守治疗无效的上消化道出血的患者有较好的疗效. 一般认为, 反复食管胃底静脉曲张破裂出血的肝硬化患者, 无论年龄多大, Child 分级结果如何, 以前是否接受过硬化和 (或) 结扎治疗, 均可行 TIPSS 治疗, 但通过对我院肝硬化合并上消化道出血的患者行 TIPSS 术的临床观察来看, 肝功能障碍的程度对 TIPSS 术后的肝细胞损害有一定影响.

3.1 肝硬化的患者 TIPSS 手术前后肝功能的变化 从表 1 我们可以看到, Child-Pugh 分级中, 发生肝细胞损害的肝硬化患者 TIPSS 术后血中胆红素、谷丙转氨酶的含量较术前升高, 凝血酶原时间延长, 白蛋白进行性减少. 其中胆红素较术前相比高出近 1 倍, 术前与术后差异具有显著性 ($P < 0.05$). 同样, 谷丙转氨酶水平与凝血酶原

表1 肝硬化的患者 TIPSS 手术前后肝功能的变化(1 wk 以内)

Child-Pugh 分级	TBIL($\mu\text{mol/L}$)	ALB(G/L)	ALT(IU/L)	凝血酶原时间(s)
A 术前	16.33 \pm 2.87	38.57 \pm 2.68	30.29 \pm 9.10	15.58 \pm 2.76
术后	32.04 \pm 6.70 ^a	36.71 \pm 1.27	89.14 \pm 23.43	16.35 \pm 1.23
B 术前	25.80 \pm 4.22	31.23 \pm 1.75	29.42 \pm 5.33	16.22 \pm 2.03
术后	50.58 \pm 9.19 ^a	30.29 \pm 1.99	117.67 \pm 69.57	17.13 \pm 2.37
C 术前	47.00 \pm 7.50	34.07 \pm 1.94	52.78 \pm 12.06	20.28 \pm 4.53
术后	90.33 \pm 21.02 ^a	30.31 \pm 2.60	226.78 \pm 82.39 ^b	22.64 \pm 5.28 ^b

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 术前.

表2 肝储备功能对 TIPSS 术后疗效的影响

肝储备功能评价 child-Pugh 分级(n)	肝细胞损害(n)	死亡(n)	损害率(%)	死亡率(%)	P 值
A(42)	2	2	4.76	4.76	$P < 0.01^c$
B(30)	9	1	30.00	3.30	
C(23)	16	3	69.50	13.00	
MELD 评分(n)					
<10 (48)	3	2	6.25	4.20	$P < 0.01^d$
10-20(27)	6	1	22.20	3.70	
>20 (20)	18	3	90.00	15.00	

c: A, B, C 三组之间比较; d: MELD 评分三组之间比较.

表3 TIPSS 术后近期死亡病例临床资料

编号	性别	年龄	肝功级别	MELD 评分	分流道(mm)	并发症
1	男	72	C	28.0	10	肝性脑病
2	男	64	C	23.0	10	肝性脑病, 右心衰
3	男	70	A	8.5	12	肝性脑病
4	男	65	B	14.0	8	上消化道大出血
5	女	67	C	21.0	10	肝肾功能衰竭
6	男	68	A	7.8	12	肝性脑病, 胃黏膜出血

时间术前与术后差异也具有显著性($P < 0.01$),而且Child-Pugh C级患者术后两指标的变化比较明显,谷丙转氨酶术后升高将近4倍,凝血酶原时间延长近2 s ($P < 0.01$).因此,TIPSS可使肝损伤加重,且肝储备功能越差损伤越重.C级患者白蛋白术前术后的变化不如其他级别变化明显,可能是C级患者术前术后反复输白蛋白所致.

3.2 肝储备功能对 TIPSS 术后发生肝细胞损害的影响 在本组资料中Child-Pugh A级发生肝细胞损害率4.76%,Child B级30.00%,Child C级69.50%,三者之间差异具有显著性($P < 0.01$),MELD评分中,MELD评分 < 10 损害率为(6.25%),MELD评分10-20损害率为(22.2%),MELD评分 > 20 损害率为(90%),Child C级肝硬化及MELD评分 > 20 的术后易使肝细胞损害加重,甚至造成肝功能衰竭引起死亡.TIPSS是在肝内进行的一种分流术,术中会对肝细胞造成机械性损伤,同时一部分血流直接进入腔静脉,流经肝脏血流减少^[16-17, 25].这对于肝功储备能力极差的Child-Pugh C级及MELD评分 > 20 的肝硬化无疑是雪上加霜,导致肝细胞进一步的损害.因此,对于这类肝硬化患者在行TIPSS治疗时,分流道的直径应小于10 mm.又由于肝硬化患者易发生低氧血症,且随着肝功能分级的增高,低氧血症的发生率呈梯形上升,即使肝功能状况良好的A级患者也可发生低氧血症,但随着肝功能状况的恶化,机体储备调节能力降低,低氧血症更加常见和严重,造成细胞内低能量状态,加重肝功能的损害.另外随着肝Child-Pugh分级的改变更易发生电解质的紊乱,特别是低钠血症,引起细胞内水肿^[18-20].当TIPSS作为一种应急的治疗措施时,因无法选择肝脏级别,因此术后应加强保肝治疗,并避免出现其他使肝功能恶化的并发症^[26].当TIPSS作为预防出血措施时,应尽量选择肝功能A级或MELD < 10 分的患者,而B级或MELD评分10-20分者应慎重,一般不选择C级或MELD > 20 者,不管肝功能状态如何,TIPSS术后均应全力保肝治疗.

3.3 肝储备功能对 TIPSS 术后发生死亡的影响 本组资料中有6例患者于术后7 d内死亡,其中Child-Pugh分级中A, B, C级死亡率分别为4.76%, 3.30%和13%.MELD评分中三组死亡率分别为4.2%, 3.7%和15%.文献^[21-23]报道A级死亡率为0-5%,B级为10-15%,C级 $> 25\%$.MELD < 10 , 7 d致死率 $< 1.0\%$,MELD评分10-20死亡率为9.6%,MELD评分 > 20 为22.4%,本资料中B, C级死亡率降低,主要是由于对病例的适应证选择上比较谨慎.3例C级患者术前均合并有大量难治性腹水,其中2例合并有高糖血症,术后出现肝功能衰竭、肝昏迷、右心功能不全而死亡.另一例患者急诊手术,术后10 h出现肝肾衰竭,肝昏迷死亡.1例B级患者,既往II型糖尿病3 a,术后30 h再发上消化道大量出血,死于失血性休克.A级死亡率为4.76%,较B级死亡率高,考虑有几点原因:(1)患者年龄偏大,均在68岁以上;(2)术前合并有冠心病及慢性支气管炎,术后由于回心血量增多,加重心脏前负荷^[24],在原有心肺疾患的基础上,进一步导致心功能不全;(3)2例

A级死亡者术后均发生肝细胞损害加重,其分流道直径为12 mm,不排除分流过量,造成肝细胞损害加重,肝功能衰竭.曾有学者提出^[18, 26],对于Child C级患者分流道直径应小于10 mm.对于年龄偏大,原有心肺疾患的患者尽管肝储备功能较好,分流道直径也应小于10 mm.

3.4 MELD 评分与 Child-Pugh 分级法评价肝储备功能的比较 我们从MELD评分和Child-Pugh分级法两方面对肝功能进行了评价,结果表明:MELD各级评分中肝细胞的损害率分别为6.25%, 22.2%和90%.Child-Pugh分级法中各级肝细胞的损害率分别为4.76%, 30%, 69.50%.随着肝储备功能的减退,肝细胞的损害率逐渐增高.通过对两种方法的比较来看,MELD评分中 > 20 肝细胞损害率的95%可信区间为(68-99%),而Child-Pugh C级肝细胞损害率的95%可信区间为(47-87%).因此,MELD对于肝储备功能的评价更优于MELD法,而且从临床实际来看,肝储备功能差的患者术后发生肝细胞损害的现象较普遍,而且预后也很差.总之,MELD评价要比Child-Pugh分级法更切合临床实际.

TIPSS是一种治疗门静脉高压症的有效方法,其近期疗效显著,日益受到临床的重视^[3].他对急性胃底,食管静脉曲张破裂和反复难治性的出血有很好的疗效^[27-29].肝储备功能对TIPSS术后的近期疗效有一定的影响.术前正确评价肝储备功能,恰当选择适应证及适当的分流,将会减少死亡率.对于TIPSS术预后的判断,MELD评分优于Child-Pugh分级.随着临床及基础研究的不断深入,TIPSS的中远期疗效会不断提高,而且并发症会越来越少,逐渐成为一项完善的降低门脉高压的治疗手段.

4 参考文献

- 1 Rossle M, Richter GM, Noldge G, Palmaz JC, Wenz W, Gerok W. New non-operative treatment for variceal haemorrhage. *Lancet* 1989;2:153
- 2 Richter GM, Palmaz JC, Noldge G, Rossle M, Siegerstetter V, Franke M, Wenz W. The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt. A new nonsurgical percutaneous method. *Radiologe* 1989;29:406-411
- 3 Hassoun Z, Pomier-Layrargues G. The transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the treatment of portal hypertension. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:1-4
- 4 Narahara Y, Kanazawa H, Kawamata H, Tada N, Saitoh H, Matsuzaka S, Osada Y, Mamiya Y, Nakatsuka K, Yoshimoto H, Koizumi N, Sakamoto C, Kobayashi M. A randomized clinical trial comparing transjugular intrahepatic portosystemic shunt with endoscopic sclerotherapy in the long-term management of patient with cirrhosis after recent variceal hemorrhage. *Hepatol Res* 2001;21:189-198
- 5 Pomier-Layrargue G, Villeneuve JP, Deschenes M, Bui B, Perreault P, Fenyves D, Willems B. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt(TIPS)versus endoscopic variceal ligation in the prevention of variceal rebleeding in patients with cirrhosis:a randomised trial. *Gut* 2001;48:390-396
- 6 Tripathi D, Helmy A, Maebeth K, Balata S, Lui HF, Stanley AJ, Redhead DN, Hayes PC. Ten years' follow-up of 472 patients following transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt insertion at a single centre. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:9-18
- 7 Ryan BM, Stockbrugger RW, Ryan JM. A pathophysiologic, gastroenterologic, and radiologic approach to the management of gastric varices. *Gastroenterology* 2004;126:1175-1189

- 8 Tripathi D, Liu HF, Helmy A, Dabos K, Forrest F, Stanley AJ, Jalan R, Redhead DN, Hayes PC. Randomised controlled trial of long term portographic follow up versus variceal band ligation following transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt for preventing oesophageal variceal rebleeding. *Gut* 2004;53:431-437
- 9 Zhuang ZW, Teng GJ, Jeffery RF, Gemery JM, Janned'othee B, Bettmann MA. Long-term results and quality of life in patients treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Am J Roentgenol* 2002;179:1597-603
- 10 Gulberg V, Schepke M, Geigenberger G, Holl J, Brensing KA, Wagershauser T, Reiser M, Schild HH, Sauerbruch T, Gerbes AL. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting is not superior to endoscopic variceal band ligation for prevention of variceal rebleeding in cirrhotic patients: a randomized, controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:338-343
- 11 Angermayr B, Cejna M, Karnel F, Gschwantler M, Koenig F, Pidlich J, Mendel H, Pichler L, Wichlas M, Kreil A, Schmid M, Ferlitsch A, Lipinski E, Brunner H, Lammer J, Ferenci P, Gangl A, Peck-Redvsavljevic M. Child-pugh versus MELD score in predicting survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut* 2003;52:879-885
- 12 Malinehoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter-Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Hepatology* 2000;31:864-871
- 13 Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico G, Dickson ER, Kim WR. A model to predict survival in patient with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464-470
- 14 Schepke M, Roth F, Fimmers R, Brensing KA, Sudhop T, Schid HH, Sauerbruch T. Comparison of MELD, Child-pugh, and Emory Model for the prediction of survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunting. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1167-1174
- 15 王宝恩, 张定凤. 现代肝脏病学. 北京, 科学出版社, 2003:216-217
- 16 Rosemurgy AS, Thometz DP, Zervos EE. Portal blood flow, effective hepatic blood flow, and outcome after partial portal decompression. *J Surg Res* 2004;117:64-70
- 17 Mullen KD. Interplay of portal pressure, portal perfusion and hepatic arterial inflow in modulating expression of hepatic encephalopathy in patients with spontaneous or artificially created portosystemic shunts. *Indian J Gastroenterol* 2003;22 (Suppl 2):S25-27
- 18 Matsumoto A, Matsushita M, Sugno Y, Takimoto K, Yasuda M, Inokuchi H. Limitations of transjugular intrahepatic portosystemic shunt for management of gastric varices. *Gastroenterology* 2004;126:380-381
- 19 Matsumoto A, Yamauchi H, Inokuchi H. How should we improve the clinical course of patients with gastric varices? *J Clin Gastroenterol* 2003;36:372
- 20 Olde Damink SW, Jalan R, Redhead DN, Hayes PC, Deutz NE, Soeter PB. Interorgan ammonia and amino acid metabolism in metabolically stable patients with cirrhosis and a TIPSS. *Hepatology* 2002;36:1163-1171
- 21 ter-Borg PC, Hollemans M, Van Buuren HR, Vleggaar FP, Groeneueg M, Hop WC, Lameris JS. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts: long-term patency and clinical results in a patient cohort observed for 3-9 years. *Radiology* 2004;231:537-545
- 22 Saxon RR. A new era for transjugular intrahepatic portosystemic shunts? *J Vasc Interv Radiol* 2004;15:217-219
- 23 Ferral H, Gamboa P, Postoak DW, Albermaz VS, Young CR, Speeg KV, McMahan CA. Survival after elective transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation: prediction with model for end-stage liver disease score. *Radiology* 2004;231:231-236
- 24 Schwartz JM, Beymer C, Althaus SJ, Larson AM, Zaman A, Glickerman DJ, Kowdley KV. Cardiopulmonary consequences of transjugular intrahepatic portosystemic shunts: role of increased pulmonary artery pressure. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:590-594
- 25 毕向军, 杨冬华, 农玉新, 黄纯熾, 徐明符, 肖玉梅. 经颈静脉肝内门体分流术对肝功能的影响. 世界华人消化杂志 2000;8:594-595
- 26 Chalasani N, Clark WS, Martin LG, Kamean J, Khan MA, Patel NH, Boyer TD. Determinant of mortality in patient with advanced cirrhosis after transjugular intrahepatic portosystemic shunting. *Gastroenterology* 2000;118:138-144
- 27 邓侠兴, 杨卫平, 蔡伟耀, 陈皓, 李宏为. 经颈内静脉肝内门体支架分流门脉血液动力学变化. 世界华人消化杂志 1999;7:799-800
- 28 蒋明德, 秦建平. TIPS的临床应用再评价. 世界华人消化杂志 2003;11:1989-1992
- 29 Gow PJ, Chapman RW. Modern management of oesophageal varices. *Postgrad Med J* 2001;29:406-411

编辑 张海宁