

· 临床研究 ·

TIPS 与药物联合内镜套扎术预防门脉高压症食管胃底静脉曲张再出血的疗效对比

吴平, 谭小燕, 许超贵, 蒋松

茂名市人民医院消化内二科, 广东 茂名 525000

摘要: **目的** 比较经颈静脉肝内门体分流术(TIPS)与药物联合内镜套扎术预防门脉高压症食管胃底静脉曲张出血(EGVB)的效果,探讨最佳的二级预防方案。**方法** 将 2011 年 1 月至 2014 年 5 月住院并接受治疗的 80 例 EGVB 患者随机分成 TIPS 组和联合组,各 40 例,其中 TIPS 组接收 TIPS 治疗,而联合组接收药物联合内镜术治疗。随访截止时间为 2016 年 6 月,采用直接计算法计算两组患者治疗后的再出血率、生存率、肝性脑病发生率、分流道失效率及效费比,并进行组间比较。**结果** 所有患者术后均成功止血。TIPS 组患者的 1 年和 2 年再出血率(10.00% 和 15.79%)明显低于联合组的 37.50% 和 42.86% ($P < 0.01, P < 0.05$);1 年和 2 年生存率(95.00% 和 78.95%)明显高于联合组的 70.00% 和 46.43% (P 均 < 0.01);1 年和 2 年肝性脑病发生率(20.00% 和 23.68%)与联合组的 25.00% 和 35.71% 比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。在随访期内,TIPS 组的 1 年和 2 年分流道失效率分别为 15.00% 和 28.95%,处于较低水平。TIPS 组治疗 2 年时的效费比为 5.91,联合组为 4.57,TIPS 组优于联合组。**结论** 与药物联合内镜套扎术比较,早期应用 TIPS 可以提高 EGVB 患者的再出血控制率、生存率和效费比,且具有较好的安全性和实用性,可作为 EGVB 的首选治疗和二级预防方案。

关键词: 食管胃底静脉曲张;再出血;经颈静脉肝内门体分流术;药物;内镜套扎术

中图分类号: R 657.3⁴ **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2017)01-0093-04

食管胃底静脉曲张破裂出血(esophageal gastric varices bleeding,EGVB)是门脉高压症最常见和最致命的并发症,病死率和再出血率均极高^[1]。即使经过积极的内科保守治疗成功,EGVB 患者仍存在很高的二次出血率,对于未行预防性治疗的患者,其 1~2 年内的再出血率约为 60%,病死率更是高达 33%^[2]。因此,二级预防(预防再出血)治疗对于 EGVB 患者尤为重要。药物联合内镜套扎术曾被认为是 EGVB 二级预防的首选治疗方法,但治疗后仍有较高的再出血率^[3]。近年来,作为一种治疗 PHT 的新手段,经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt,TIPS)的应用在早期治疗 EGVB 中取得良好的效果,同时也起到越来越重要的作用。但与药物联合内镜套扎术相比,TIPS 在 EGVB 的二级预防中是否存在优势,国内尚未见文献报道。为了探索最佳的二级预防方案,本研究进行前瞻性研究,比较两者的治疗效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2011 年 1 月至 2014 年 5 月在我院住院并接受治疗的肝硬化伴不同程度的门脉高压症 EGVB 的患者 80 例,按就诊顺序编号,采取随机数字法将患者分为 TIPS 组和联合组各 40 例,两组性别、年龄、Child 分级、病因等一般资料比较均无统计学差异(P 均 > 0.05)。见表 1。

1.2 纳入标准 两组患者均有肝硬化病史;经内镜及 CT 检查,均有不同程度的门脉高压症 EGVB 史(≥ 5 d),术前均未接受任何外科或内镜治疗;肝代偿功能 Child 分级 B~C 级。两组患者均知情同意,且本研究经过本院医学伦理学会审核同意。排除标准:年龄 < 18 岁或 > 75 岁;妊娠或哺乳期妇女;孤立性胃底静脉曲张或异位静脉曲张;门静脉血栓或海绵样变;曾行 TIPS 或外科分流;合并肝癌或其他减少预期寿命的疾病;合并心肺肾等脏器严重功能障碍;存在内镜治疗、TIPS、 β 受体阻滞剂等治疗禁忌证。

1.3 治疗方法

1.3.1 TIPS 组 常规消毒铺巾,局麻下穿刺右侧颈内静脉,X 线引导下经颈静脉将 TIPS 穿刺套装引入肝右静脉或肝中静脉并行肝静脉造影,排除肝静脉血管病变。依据术前腹部影像学资料进行门静脉血管

解剖学评估,于 X 线引导下穿刺肝内门静脉分支。若可抽回暗红色血液,则经导管注入少许造影剂确认是否门静脉并明确穿刺部位。若证实导管位于肝内门静脉分支,则引入亲水超滑导丝诱导经门静脉主干进入肠系膜上静脉或脾静脉。交换 5F 猪尾导管行门静脉直接造影,并测量门静脉压力。门静脉与右心房压力之差即为门静脉压力梯度。随之以 8 mm × 6 mm 球囊依次扩张门静脉及肝内分流道。依据球囊扩张所产生的切迹选择长度合适的 8 mm ePTFE 覆膜支架置入分流道,并使用球囊将支架扩张至 8 mm。支架释放后再次行门静脉造影并测量术后门静脉压力梯度以判断分流是否成功。所有患者均以弹簧圈或弹簧圈联合组织胶栓塞曲张静脉。TIPS 术中静脉注射 3 000 单位肝素钠,术后予以低分子肝素钙(速碧林)0.4 ml 皮下注射(每 12 小时 1 次)3 ~ 5 d。

1.3.2 联合组 曲张静脉套扎术前常规胃镜检查食管静脉曲张范围、程度、红色征,并评估套扎部位。在体外安装好套扎器后在贲门上缘 2 cm 开始套扎,边退边扎,套扎点轨迹呈螺旋性,间距 1 ~ 2 cm。套扎时先用镜头对准靶静脉负压吸引,套扎后视野完全被曲张静脉阻塞成紫红色球状物。套扎结束后内镜下观察,如无活动性出血即可退镜。患者每 3 ~ 4 周行 1 次套扎直至曲张静脉消失或基本消失。术后禁食 24 ~ 48 h。恢复饮食后开始加用心得安,起始剂量 20 mg/d,以每次增加 20 ~ 40 mg 的速率,每周调整 1 次剂量,直至静息心率下降 25%,但最大剂量不超过 160 mg/d,静息心率不低于 55 次/min 且收缩压不低于 90 mm Hg。

1.4 观察指标 术后每隔 3 个月采用复诊、电话等方式对所有患者进行随访,截止至 2016 年 6 月。主要观察指标为术后 1 年、2 年再出血率;次要观察指标为术后 1 年和 2 年的总体生存率、肝性脑病发生率,以及效费比(有效率/总费用)和 TIPS 组的分流道失效率等。

1.5 统计学方法 运用 SPSS 17.0 统计软件包进行数据录用和分析。定量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;定性资料采用频数和率表示,采用直接计算法计算两组患者治疗后的再出血率、生存率、肝性脑病发生率、分流道失效率,组间比较采用 χ^2 检验。双侧检验 P 值 < 0.05 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者术后再出血率的比较 术后所有患者

均得到成功止血,即刻止血率达 100%。TIPS 组患者的术后 1 年和 2 年再出血率均低于联合组,差异有统计学意义($P < 0.01, P < 0.05$)。见表 2。

2.2 两组患者术后生存情况比较 随访 1 年内, TIPS 组有 2 例患者死亡(1 例死于肝功能衰竭,1 例死于肝性脑病),联合组有 12 例患者死亡(2 例死于肝功能衰竭,6 例死于肝性脑病,1 例死于原发性肝癌,3 例死于消化道大出血)。随访第 2 年内, TIPS 组有 8 例患者死亡(2 例死于肝功能衰竭,2 例死于肝性脑病,3 例死于脓毒症,1 例死于原发性肝癌),联合组有 15 例患者死亡(3 例死于肝功能衰竭,2 例死于肝性脑病,2 例死于脓毒症,1 例死于原发性肝癌,7 例死于消化道大出血)。TIPS 组的 1 年和 2 年生存率均显著高于联合组(P 均 < 0.01)。见表 3。

2.3 两组患者术后肝性脑病发生率的比较 两组患者术后 1 年和 2 年肝性脑病发生率比较,差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表 4。

2.4 两组患者效费比的比较 以 2 年的再出血控制率作为有效率,计算两组患者的效费比(有效率/总费用),数值越高,代表在较低的成本下,取得较好的疗效。TIPS 组治疗 2 年时的效费比为 5.91,联合组为 4.57, TIPS 组优于联合组。见表 5。

2.5 TIPS 组患者术后分流道失效情况 在随访期内,1 年失效 6 例,占 15.00% (6/40);2 年失效 11 例,占 28.95% (11/38);处于较低水平。具体失效类型见表 6。

表 1 两组患者一般资料比较 ($n = 40$)

组别	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	男/女 (例)	Child B 级/ C 级(例)		病因(例)		
			酒精性	病毒性	其他原因		
TIPS 组	52.53 ± 9.73	29/11	28/12	9	28	3	
联合组	51.91 ± 8.82	27/13	26/14	10	26	4	
t/χ^2 值	0.299	0.238	0.228	0.270			
P 值	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05			

表 2 两组患者术后再出血率比较 (%)

组别	例数	1 年再出血率	2 年再出血率
TIPS 组	40	10.00(4/40)	15.79(6/38)
联合组	40	37.50(15/40)	42.86(12/28)
χ^2 值		8.352	5.955
P 值		< 0.01	< 0.05

表 3 两组患者术后生存情况比较 (%)

组别	例数	1 年生存	2 年生存
TIPS 组	40	95.00(38/40)	78.95(30/38)
联合组	40	70.00(28/40)	46.43(13/28)
χ^2 值		8.658	7.508
P 值		< 0.01	< 0.01

表 4 两组患者术后肝性脑病发生率的比较 (%)

组别	例数	1 年肝性脑病发生率	2 年肝性脑病发生率
TIPS 组	40	20.00(8/40)	23.68(9/38)
联合组	40	25.00(10/40)	35.71(10/28)
χ^2 值		0.287	1.138
P 值		>0.05	>0.05

表 5 两组患者效费比的比较

组别	例数	治疗总费用 (万元)	有效率(1~2 年 再出血率,%)	效费比
TIPS 组	40	14.26	84.21(1~15.79)	5.91
联合组	40	12.51	57.14(1~42.86)	4.57

表 6 TIPS 组 40 例术后分流道失效的情况及类型 (例)

时间	支架内 血栓	支架内 狭窄	门静脉 端狭窄	肝静脉 端狭窄	肝或门静脉 端“盖帽”	合计失效
1 年	2	2	0	0	2	6
2 年	2	4	1	2	2	11

3 讨论

对于我国肝硬化患者来说,发生 EVGB 患者的肝功能多数在 Child B 级或 C 级,全身状况较差,难以承受全身麻醉和开腹手术,因此,微创手术成为其治疗的首选方式。内镜套扎术是对食管和胃底曲张的静脉逐一结扎,使其缺血狭窄、静脉闭塞,增加静脉周围纤维覆盖,从而使曲张静脉消失达到止血和预防再出血的目的^[4]。但单用内镜治疗仍有较高的再出血率,并可导致或加重门脉高压性胃病^[5]。而非选择性 β 受体阻滞剂可以通过降低心输出量(β_1 效应)和内脏血管收缩(β_2 效应),从而减少门脉血流量和降低门静脉压力^[6]。因此,临床常使用 β 受体阻滞剂联合内镜套扎术的方法治疗 EVGB,也取得了一定的疗效。

TIPS 通过建立门静脉和下腔静脉之间的人工通道,置入不同直径的支架,使部分门静脉血流绕开肝内代谢,直接进入体循环,达到限制性分流和降低门脉压力的作用,从而有效地控制 EVGB。由于技术操作难度大,穿刺成功率低等因素,TIPS 既往一直作为药物及内镜控制急性静脉曲张出血失败后的“救命”措施^[7]。近年来,随着技术的提高和材料的改进,TIPS 开始应用于 EVGB 患者的早期治疗,并且收到良好的效果。但与药物联合内镜套扎术比较,TIPS 是否具有优势,目前尚无统一结论。2010 年,一项多中心的随机对照研究首次报道了 TIPS 与药物联合内镜治疗 EVGB 的效果比较,结果显示,早期 TIPS 能降低高危 EVGB 患者的早期再出血率和死亡率,其临床疗效优于药物联合内镜治疗^[8]。此外,也有一些后续的报道对两者的疗效进行比较,但国内尚无相关研

究,并且也缺乏对其远期疗效的观察比较,故本研究在这方面进行探讨。

本研究发现,早期应用 TIPS 治疗,EGVB 患者的 1 年及 2 年再出血率分别为 10.00% 和 15.79%,无论在近期或中远期,其再出血率均明显低于药物联合内镜套扎术(37.50%,42.86%)。究其原因,可能是无论药物治疗还是内镜治疗,都无法从根本上解决静脉曲张的原因——门脉压力增高。而 TIPS 通过“分流”(建立分流通道)加“断流”(栓塞曲张静脉)的联合机制,可有效降低门静脉压力,使曲张静脉在很长一段时间内难以复发。另外,内镜套扎术仅结扎黏膜和黏膜下层的曲张静脉,对深支、交通支及细小静脉并无作用,食管胃底周围的血流可通过穿支静脉流向黏膜下深静脉,在较短时间内形成新的曲张静脉,因此需反复多次治疗,增加了操作的创伤性^[9]。而 TIPS 治疗中使用弹簧圈栓塞曲张的食管胃底冠状静脉主干,可彻底解决上述内镜治疗的不足。

术后对两组患者进行随访,发现接受 TIPS 治疗的患者 1 年和 2 年生存率为 95.00%、78.95%,均高于药物和内镜联合治疗的患者(70.00%,46.43%),与 Garcia-Pagán 等^[10]报道的结果一致。从两组的死亡原因中可以看出,联合组中因消化道大出血致死的患者占相当大的比例,说明 TIPS 治疗在控制再出血上的获益可转化为生存率提高的优势。同时,值得关注的是,在 TIPS 组中,无 1 例患者因再出血而导致死亡,这是与 TIPS 极高的止血率密切相关。

分流道失效和肝性脑病是 TIPS 术后两个主要并发症,是影响 TIPS 中远期疗效的主要因素。支架内内膜过度增生、内壁血小板聚集和血栓机化等是分流道失效的主要原因。已有研究表明,应用覆膜支架可有效减少分流道失效的发生率,主要是因为阻止分流道修复过程中过度增生的肉芽组织阻塞分流道,避免对血液有形成分的损伤而导致的血栓形成^[11]。本研究中 TIPS 组 40 例患者应用覆膜支架,1 年及 2 年的支架狭窄率较低,也进一步说明覆膜支架的使用可明显降低分流道失效率。TIPS 术后肝性脑病发生的机制,主要为肠道的代谢毒性产物未经肝脏清除,直接进入体循环并透过血脑屏障引起脑组织能量代谢紊乱所致,发生率为 16%~55%^[12]。在本研究中,TIPS 组的肝性脑病发生率与联合组比较并未显著增加,其原因在于:(1)理论上分流道的直径越大,门静脉分流量越高,可能会导致肝性脑病的发生率增高^[13],因此,本研究采用直径较小的 8 mm 内径支架,在保证有效分流的同时,可降低肝性脑病发生的风险;(2)对肝硬化患者而言,其肝脏的门静脉供血下降,

即使 TIPS 术后形成门腔分流,肝脏仍主要依靠肝动脉供血,血氨并没有因为形成新的门腔分流道而短时间内升高^[7]; (3) 门腔分流道的建立,可改变肠道血液的瘀滞状态,使肠道中氨离子吸收入血的几率下降; (4) 由于患者术前肝功能与肝性脑病的发生高度相关,因此,术后加强了护肝保肝等措施。

此外,效费比是效果-成本分析的一个常用指标,采用单位花费所取得的效果来表示,目的在于将成本与效果有机地联系在一起,在两者之间寻找最佳结合点^[14]。尽管由于耗材较多等原因,TIPS 的治疗总费用略高于药物联合内镜治疗,但 TIPS 每花费 1 万元可取得 5.91% 的疗效,而联合组仅取得 4.57% 的疗效,表明 TIPS 在相同花费的情况下,可以取得更好的疗效,为优选治疗方案,也从治疗经济学的角度说明早期应用 TIPS 治疗可以使 EGVB 患者在多方面受益。

综上所述,从多个方面与药物联合内镜套扎术进行比较,早期使用 TIPS 可以显著提高 EGVB 患者的再出血控制率、生存率和效费比,且具有较好的安全性和实用性,可作为 EGVB 的首选治疗方法,以及二级预防的有效措施。

参考文献

- [1] 邝敏亨,刘福建,关航,等. 内镜下硬化剂和套扎治疗食管静脉曲张术后对门脉高压性胃病和胃底静脉曲张的影响[J]. 现代生物医学进展,2014,14(20):3863-3865.
- [2] Robberecht E, Van Biervliet S, Vanrenterghem K, et al. Outcome of total splenectomy with portosystemic shunt for massive splenomegaly and variceal bleeding in cystic fibrosis[J]. J Pediatr Surg,2006,41(9):1561-1565.
- [3] 杨力,程浩,赵赛菊,等. 心得安联合内镜套扎术预防食管静脉曲张再出血的疗效分析[J]. 临床肝胆病杂志,2012,28(2):118-120.
- [4] 董辉,陈武,陈贺,等. 肝硬化门脉高压食管胃底静脉曲张出血内镜下止血治疗新进展[J]. 中国实用医药,2011,6(19):82-83.
- [5] 王进广,孔德润. 内镜干预及联合普萘洛尔预防食管静脉曲张破裂再出血的疗效[J]. 世界华人消化杂志,2012,20(30):2944-2950.
- [6] de Franchis R, Baveno V Faculty. Revising consensus in portal hypertension; report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension[J]. J Hepatol, 2010,53(4):762-768.
- [7] 张洪义. TIPS 治疗门脉高压:再认识与再评价[J]. 肝胆外科杂志,2013,21(6):404-406.
- [8] García-Pagán JC, Caca K, Bureau C, et al. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding[J]. N Engl J Med,2010,362(25):2370-2379.
- [9] 朱清亮. TIPS 治疗肝硬化门脉高压的疗效评估[D]. 昆明:昆明医学院,2011.
- [10] García-Pagán JC, Di Pascoli M, Caca K, et al. Use of early-TIPS for high-risk variceal bleeding: results of a post-RCT surveillance study [J]. J Hepatol,2013,58(1):45-50.
- [11] 闫胜利,王吉凌,史学森. 经颈内静脉肝内门腔静脉分流术(TIP-SS)治疗急性期肝硬化门脉高压食道/胃底的静脉曲张破裂出血临床分析[J]. 内蒙古医学院学报,2012,34(S6):886-890.
- [12] 毕光荣,张勇,陈旭昇. 经颈静脉肝内门体分流术联合胃冠状静脉栓塞术治疗门脉高压上消化道出血的临床疗效[J]. 介入放射学杂志,2013,22(3):239-243.
- [13] 李灵敏,肖天利,廖化禹,等. 经颈静脉肝内门体分流术对进展期肝硬化患者肝肾功能的影响[J]. 第三军医大学学报,2010,32(20):2235-2238.
- [14] 邢永华,李锐. 替米沙坦、氯沙坦和贝那普利治疗高血压的疗效比较及效费比分析[J]. 航空航天医药,2007,18(4):193-194.

收稿日期:2016-08-30 修回日期:2016-09-22 编辑:王国品