

Research progress of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt

CHENG Xiaoyun, ZHANG Chunqing*

(Department of Gastroenterology, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan 250021, China)

[Abstract] Hepatic encephalopathy (HE) can cause a wide spectrum of neurological or psychological impairment. The high incidence of HE after transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) severely restricts its use in the treatment of portal hypertension. The progress of pathogenesis, risk factors and management of post-TIPS HE were mainly reviewed in this article.

[Keywords] hepatic encephalopathy; portosystemic shunt, transjugular intrahepatic; stents

DOI:10.13929/j.1672-8475.201809014

经颈静脉肝内门体分流术后肝性脑病研究进展

程小韵, 张春清*

(山东大学附属省立医院消化内科, 山东 济南 250021)

[摘要] 肝性脑病(HE)可引起不同程度的神经精神异常。经颈静脉肝内门体分流术(TIPS)术后高发 HE, 严重制约其在门静脉高压症治疗中的应用。本文主要对 TIPS 术后 HE 的发病机制、危险因素和治疗方面的研究进展进行综述。

[关键词] 肝性脑病; 门体分流术, 经颈静脉肝内; 支架

[中图分类号] R575; R815 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-8475(2019)02-0117-04

近年来, 随着聚四氟乙烯(polytetrafluoroethylene, PTFE)覆膜支架在经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)中的应用, TIPS 术后再狭窄和血栓形成等并发症的发生率降低, 支架通畅性明显改善。目前 TIPS 已成为肝硬化食管胃静脉曲张出血的重要治疗手段, 但术后肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)的问题始终未得到解决。尽管覆膜支架 TIPS 术后显性肝性脑病(overt hepatic encephalopathy, OHE)的发生率较诸裸支架并未增高, 但术后 HE 发病率仍可达 24%^[1-2], 严重制约

TIPS 在门静脉高压症治疗中的应用。本文对 TIPS 术后 HE 的发病机制、危险因素及治疗方面的研究进展进行综述。

1 TIPS 术后 HE 的发病机制

TIPS 术后发生 HE 的原因尚不明确, 目前认为 TIPS 术中建立的门体分流道显著降低了肝脏对肠源性毒素如氨的解毒作用是其主要机制。生理情况下, 来自肠道的氨经门静脉入肝, 肝脏通过合成尿素和谷氨酰胺发挥解氨毒作用。存在门体分流时, 一方面肠源性氨绕过肝脏清除; 另一方面肠道谷氨酰胺酶活性增加, 肠道产氨增多; 两方面原因均促进血氨升高, 氨

[基金项目] 国家自然科学基金(81770606)。

[第一作者] 程小韵(1992—), 女, 山东潍坊人, 在读硕士。研究方向: 门静脉高压的发病机制与诊疗方法。E-mail: yjbh2013@163.com

[通信作者] 张春清, 山东大学附属省立医院消化内科, 250021。E-mail: 13583188661@163.com

[收稿日期] 2018-09-06 **[修回日期]** 2018-12-13

通过血脑屏障进入中枢神经系统,导致星形胶质细胞水肿,多种代谢路径受损等。TIPS 术后门静脉血流减少使肝脏灌注减少,肝脏储备能力下降,肝功能受损,肝脏对氨的清除不足。此外,TIPS 术后门静脉灌注突然改变、分流功能障碍、多次反复肝脏干预治疗、出现胃肠道出血或腹腔积液等并发症均可诱发 HE^[3]。

总之,TIPS 术后 HE 的发病机制迄今尚不完全清楚,目前普遍认为是多种因素共同作用的结果^[3]。TIPS 所建立的门体分流道提供致 HE 的病理基础,而进入体循环的毒素(主要是氨)增加并突破血脑屏障造成不同程度的脑功能损伤可能是 HE 发生的主要原因。

2 TIPS 术后发生 HE 的危险因素

TIPS 术前需要评估术后发生 HE 的可能性。一项荟萃分析^[4]显示,在接受 TIPS 治疗的门静脉高压患者(特别是非酒精性肝硬化患者)中,年龄、既往 HE 病史及肝功能 Child-Pugh 分级是 TIPS 术后 HE 发生的影响因素。有回顾性研究^[5]进一步指出,年龄 >60 岁可作为 TIPS 术后发生 HE 的预测指标。一项纳入 46 例肝硬化患者的前瞻性研究^[6]中发现,肌肉萎缩与 TIPS 术后 HE 的发生有关;对于肌肉减少症患者,在选择 TIPS 治疗前应评估其营养状况,以尽可能降低术后 HE 的发生率。研究^[7]显示 TIPS 支架直径 >8 mm、既往 HE 病史和血浆白蛋白 ≤ 2.5 g/dl 是 TIPS 术后顽固性肝性脑病(refractory hepatic encephalopathy, RHE)的独立危险因素。

从 TIPS 操作技术方面考虑,支架直径、治疗前后门体静脉压力梯度(portosystemic pressure gradient, PSG)变化及辅助曲张静脉栓塞治疗均与术后 HE 发生有关;对上述因素加以干预有助于预防 HE。

2.1 TIPS 支架直径 直径 8 mm 的支架在预防 TIPS 术后 HE 发生并达到满意的降低门静脉压力效果方面是否优于直径 10 mm 的支架目前仍存在争议。2010 年一项随机对照研究^[8]试图比较应用直径 8 mm 与直径 10 mm 的覆膜支架行 TIPS 术后 HE 发生率的差异,但前期研究发现植入直径 8 mm 的支架无法控制门静脉高压相关并发症,不得不早期终止。晚近一项回顾性研究^[9]证实,10 mm 覆膜支架在治疗门静脉高压引起的难治性腹腔积液方面优于 8 mm 支架,且并未增加 HE 发生率。2017 年一项单中心随机对照研究^[10]显示,TIPS 术中植入直径 8 mm Fluency 覆膜支架在减少 OHE 发生和提高肝功能方面均优于 10 mm 支架。2018 年 Schepis 等^[11]进行的前瞻性非

随机对照研究发现,自膨式覆膜支架膨胀至较小直径(6 mm)时,术后 HE 的发生率较低,且可获得与膨胀至标准直径(≥ 8 mm)支架相似的临床疗效。

2.2 TIPS 术后 PSG 变化 既往研究^[12]已证实,PSG 与 HE 的发生有关,TIPS 术后门静脉压力降低不充分导致门静脉高压症状反复出现,而降压幅度过大则将引发 HE。预防静脉曲张出血的目标为 PSG <12 mmHg。Chung 等^[13]认为 TIPS 术后门静脉压力应 ≥ 5 mmHg,否则会引起致命的并发症。有研究^[14]报道 TIPS 术后 PSG 下降 $\geq 60\%$ 是发生 HE 的重要预测指标,而 TIPS 术后最终的 PSG 并不能预测 HE 的发生。亦有研究^[3]报道,TIPS 术后 PSG ≤ 5 mmHg 与 >5 mmHg、PSG ≤ 8 mmHg 与 >8 mmHg 患者 HE 发生率的差异均无统计学意义。美国介入放射学会 2016 年 TIPS 质控指南^[15]将 TIPS 术后 PSG <5 mmHg 列为发生 HE 的危险因素之一。

2.3 辅助性曲张静脉栓塞治疗 近年来,TIPS 联合曲张静脉栓塞治疗逐渐用于预防 TIPS 术后 HE。理论上栓塞曲张静脉可维持 TIPS 术后 PSG 在可接受的范围内,从而降低术后 HE 及曲张静脉出血的风险。2014 年一项研究^[16]比较 TIPS 联合静脉曲张栓塞术和单纯 TIPS 治疗静脉曲张出血的效果,发现联合治疗术后 HE 发病率明显低于单纯 TIPS($P=0.019$),提示栓塞治疗可能通过消除门体分流而减少 HE 发生,而联合治疗选择较小直径的 TIPS 支架也可能对降低 HE 发生风险具有一定作用。

3 TIPS 术后 HE 的治疗

选择 TIPS 术后 HE 治疗方案时,主要依据为患者的临床表现。对于 TIPS 术后发作性 HE 患者,通常给予常规治疗、营养支持、预防和去除诱因(如感染、水电解质酸碱失衡、胃肠道出血、肝功能恶化等)等措施,常用药物有乳果糖和利福昔明,均已获得美国 FDA 批准用于治疗 HE^[17]。乳果糖是一种不被肠道吸收的双糖,一方面具有导泻作用(容积性泻药),可促进肠内含氮物质排泄;另一方面药物在肠道内被分解为乳酸、乙酸和甲酸,有利于降低肠道 pH 值,减少氨吸收。利福昔明为新型广谱抗生素,几乎不被肠道吸收,可有效抑制革兰阴性菌和阳性菌、需氧菌和厌氧菌,并强效抑制肠道产氨细菌生长,减少氨的生成。

尽管给予乳果糖和利福昔明等药物治疗,仍有约 3%~7% 患者 TIPS 术后出现复发性或持续性 HE^[18]。肝移植是此类患者最终的治疗措施,然而肝源短缺严重限制了其应用,且 HE 并非肝移植指征。

血管内介入治疗对改善 TIPS 术后 HE 具有重要作用,目前主要采用分流道限流和分流道闭塞 2 种方法,目的在于减少进入体循环的肠源性毒素,并增加肝细胞的血流灌注。

3.1 分流道限流 分流道限流是指通过植入支架或支架移植缩小分流道直径,从而减少经过分流道的血流量,是目前介入治疗 TIPS 术后 HE 的主要方法。Pereira 等^[18]将分流道限流分为 3 类:①缩窄管腔,使用球囊或不同扩张程度的可扩张球囊支架,使支架管腔呈沙漏状;②改变支架壁,通过缝线将支架壁部分拉近,从而缩窄分流道;③植入外在压迫物时,将不同膨胀程度的球囊平行放置于减流支架移植旁。此外,分流道限流还可分为植入裸支架和覆膜支架 2 类。

通过缝线约束裸支架中间部位,或在自膨胀裸支架旁平行放置可扩张球囊支架等方法,可减少分流道血流量^[19],但由于血流可经过裸支架缝隙及无法确定是否会在支架约束部分的死腔内形成血栓,难以准确调控血流量,其所产生的血流动力学变化可能不能逆转 HE。PTFE 覆膜支架在减小并维持分流道直径方面具有优势^[12]。Fanelli 等^[20]对 12 例药物治疗无效的 TIPS 术后 HE 患者在原有支架内植入用缝线约束的球囊扩张支架,使其呈沙漏状的自膨式 PTFE 支架移植,有效减少了分流道血流量,患者临床症状得以改善,并且分流道直径可根据患者情况灵活加以调节。Cookson 等^[21]报道应用球囊可扩张支架平行局部压迫 10 mm 直径的 Viatorr 支架移植而使分流道变窄,该方法允许对 TIPS 支架进行重复双向调整,对于治疗 HE 方面具有一定优势。

3.2 闭塞分流道 闭塞分流道对治疗 TIPS 术后 HE 有一定作用。Madoff 等^[22]采用弹簧圈和可脱离球囊永久性闭塞分流道,TIPS 术后 HE 症状得到改善,但其后门静脉压力迅速升高,且可出现反复静脉曲张出血、腹腔积液等并发症。Kerlan 等^[23]通过放置闭合球囊进行可逆性分流道闭塞,再发危及生命的静脉曲张出血时可实现分流道再通,并可通过建立较小直径的分流道以减少 RHE;但此方法仍然存在静脉曲张出血复发及产生危及生命的血流动力学变化等风险,甚至有血栓播散、球囊移位及破裂的危险。Amplatzer 封堵器具有易于放置且不易移动的特性,用于闭塞血流量丰富、直径大的血管,同样也可用于闭塞 TIPS 术后分流道^[24]。为防止静脉曲张患者闭塞分流道后门静脉压力增高出现相应并发症,TIPS 术前可栓塞曲张静脉;对于因顽固性腹腔积液而接受 TIPS 治疗者,可考

虑积极的药物治疗或腹腔静脉分流术^[25]。

3.3 分流道限流和分流道闭塞的局限 Schultheiss 等^[26]认为,对于严重肝功能失代偿或多器官衰竭的 TIPS 术后 HE 患者,分流道限流或闭塞既不能改善 HE 症状,也不能降低患者发病 1 个月内的死亡率。对于分流道限流和分流道闭塞治疗失败的 TIPS 术后 HE 患者,需要考虑其肝功能损伤情况及是否存在自发性门体分流(spontaneous portosystemic shunts, SPSS),以确定下一步治疗方案。SPSS 是指病理性门静脉循环系统与体循环系统间潜在交通支的重新开放,血流绕过肝脏而直接进入体循环系统。对 TIPS 术后 RHE 患者,明确诊断 SPSS 有利于指导临床治疗^[18]。栓塞 SPSS 可减少进入体循环的血流量、增加肝脏灌注量,改善肝功能,提高毒素清除率。目前常用的 SPSS 栓塞方法包括逆行性经静脉球囊栓塞术和顺行性经静脉球囊栓塞术等。

4 小结

TIPS 在肝硬化门静脉高压的治疗中具有重要作用。随着覆膜支架的应用,支架通畅性得到改善,但术后 HE 严重制约了 TIPS 的临床应用。TIPS 术前需要评估患者年龄、既往 HE 病史、肝功能 Child-Pugh 分级、营养状况等发生 HE 的危险因素,并选择适当直径的支架,控制 PSG 变化幅度,判断是否进行曲张静脉栓塞治疗等。TIPS 术后 HE 的治疗方案取决于患者的临床表现,对于乳果糖和利福昔明等药物治疗无效者可考虑以分流道限流为主的血管内介入治疗。

[参考文献]

- [1] Perarnau JM, Le Gouge A, Nicolas C, et al. Covered vs uncovered stents for transjugular intrahepatic portosystemic shunt: A randomized controlled trial. *J Hepatol*, 2014, 60(5): 962-968.
- [2] Bucsics T, Schoder M, Diermayr M, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts (TIPS) for the prevention of variceal re-bleeding—A two decades experience. *PLoS One*, 2018, 13(1): e0189414.
- [3] Casadaban LC, Parvinian A, Minocha J, et al. Clearing the confusion over hepatic encephalopathy after TIPS creation: Incidence, prognostic factors, and clinical outcomes. *Dig Dis Sci*, 2015, 60(4): 1059-1066.
- [4] Bai M, Qi X, Yang Z, et al. Predictors of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhotic patients: A systematic review. *J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 26(6): 943-951.

- [5] Fonio P, Discalzi A, Calandri M, et al. Incidence of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) according to its severity and temporal grading classification. *Radiol Med*, 2017, 122(9):713-721.
- [6] Nardelli S, Lattanzi B, Torrisi S, et al. Sarcopenia is risk factor for development of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2017, 15(6):934-936.
- [7] Rowley MW, Choi M, Chen S, et al. Refractory hepatic encephalopathy after elective transjugular intrahepatic portosystemic shunt: Risk factors and outcomes with revision. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2018, 41(11):1765-1772.
- [8] Riggio O, Ridola L, Angeloni S, et al. Clinical efficacy of transjugular intrahepatic portosystemic shunt created with covered stents with different diameters: Results of a randomized controlled trial. *J Hepatol*, 2010, 53(2):267-272.
- [9] Miraglia R, Maruzzelli L, Tuzzolino F, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts in patients with cirrhosis with refractory ascites: Comparison of clinical outcomes by using 8- and 10-mm PTFE-covered stents. *Radiology*, 2017, 284(1):281-288.
- [10] Wang Q, Lv Y, Bai M, et al. Eight millimetre covered TIPS does not compromise shunt function but reduces hepatic encephalopathy in preventing variceal rebleeding. *J Hepatol*, 2017, 67(3):508-516.
- [11] Schepis F, Vizzutti F, Garcia-Tsao G, et al. Under-dilated TIPS associate with efficacy and reduced encephalopathy in a prospective, non-randomized study of patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2018, 16(7):1153-1162, e7.
- [12] Pereira K, Carrion AF, Martin P, et al. Current diagnosis and management of post-transjugular intrahepatic portosystemic shunt refractory hepatic encephalopathy. *Liver Int*, 2015, 35(12):2487-2494.
- [13] Chung HH, Razavi MK, Sze DY, et al. Portosystemic pressure gradient during transjugular intrahepatic portosystemic shunt with Viatorr stent graft: What is the critical low threshold to avoid medically uncontrolled low pressure gradient related complications? *J Gastroenterol Hepatol*, 2008, 23(1):95-101.
- [14] Zivony AS, Chen L, Kaufman J, et al. 992 the degree in reduction of portal-systemic gradient during Tips and not final post-Tips portal pressure gradient is predictive of the development of hepatic encephalopathy. *Gastroenterology*, 2014, 146(5):S-932.
- [15] Dariushnia SR, Haskal ZJ, Midia M, et al. Quality improvement guidelines for transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *J Vasc Interv Radiol*, 2016, 27(1):1-7.
- [16] Shi Y, Tian X, Hu J, et al. Efficacy of transjugular intrahepatic portosystemic shunt with adjunctive embolotherapy with cyanoacrylate for esophageal variceal bleeding. *Dig Dis Sci*, 2014, 59(9):2325-2332.
- [17] 魏来, 刘玉兰. 中国肝性脑病诊治共识意见(2013年, 重庆). *中华肝脏病杂志*, 2013, 21(9):641-651.
- [18] Pereira K, Carrion AF, Salsamendi J, et al. Endovascular management of refractory hepatic encephalopathy complication of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): Comprehensive review and clinical practice algorithm. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2016, 39(2):170-182.
- [19] Taylor AG, Kolli KP, Kerlan RK Jr. Techniques for transjugular intrahepatic portosystemic shunt reduction and occlusion. *Tech Vasc Interv Radiol*, 2016, 19(1):74-81.
- [20] Fanelli F, Salvatori FM, Rabuffi P, et al. Management of refractory hepatic encephalopathy after insertion of TIPS: Long-term results of shunt reduction with hourglass-shaped balloon-expandable stent-graft. *AJR Am J Roentgenol*, 2009, 193(6):1696-1702.
- [21] Cookson DT, Zaman Z, Gordon-Smith J, et al. Management of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS)-associated refractory hepatic encephalopathy by shunt reduction using the parallel technique: Outcomes of a retrospective case series. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2011, 34(1):92-99.
- [22] Madoff DC, Wallace MJ, Ahrar K, et al. TIPS-related hepatic encephalopathy: Management options with novel endovascular techniques. *Radiographics*, 2004, 24(1):21-36; discussion 36-37.
- [23] Kerlan RK, LaBerge JM, Baker EL, et al. Successful reversal of hepatic encephalopathy with intentional occlusion of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *J Vasc Interv Radiol*, 1995, 6(6):917-921.
- [24] Pattynama PM, Wils A, van der Linden E, et al. Embolization with the amplatzer vascular plug in TIPS patients. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2007, 30(6):1218-1221.
- [25] Suhocki PV, Lungren MP, Kapoor B, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt complications: Prevention and management. *Semin Intervent Radiol*, 2015, 32(2):123-132.
- [26] Schultheiss M, Bettinger D, Boettler T, et al. Severe hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): Value of shunt reduction and occlusion. *JSM Hepat*, 2017, 2(1):1009.