

Prognostic factors of TIPS in treatment of gastroesophageal varices bleeding

ZHENG Hui, HUANG Jingyao, HUANG Ning, XIE Hang, LIN Junqing,

CHI Zhen, KE Kun, YAN Leye, YANG Weizhu*

(Department of Interventional Radiology, Fujian Medical University

Union Hospital, Fuzhou 350001, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the prognostic factors of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in treatment of esophageal and gastric varices bleeding (EGVB). **Methods** A retrospective analysis was performed on 68 patients with EGVB who underwent TIPS. *Kaplan-Meier* method was used to calculate the cumulative survival after treatment, and the differences of cumulative survival were compared using *log-rank* test. Multivariate analysis of prognostic factors was carried out with *Cox* proportional hazards regression model, and ROC curve was used to determine the optimal cut-off value of prognostic factors. **Results** The 1-, 2- and 3-year survival rate was 90.7%, 82.2% and 77.9% respectively after TIPS procedures. *Cox* regression univariate and multivariate analysis showed that the age ($P=0.009$) and preoperative serum albumin ($P=0.024$) were independent prognostic factors. The area under the ROC curve of age for assessing whether the survival time more than 1 year was 0.923 ($P=0.001$), while that of preoperative serum albumin was 0.183 ($P=0.011$). Patient's age of 67.5 years was the optimal cut-off value. The 1-year cumulative survival rate of patients aged ≤ 67.5 years was statistically significant higher than that of those older than 67.5 years (96.4% vs 64.3%, $\chi^2=10.785$, $P=0.001$). **Conclusion** Patients' age and preoperative serum albumin are independent predictors for the survival of EGVB after TIPS. Postoperative prognosis of patients aged >67.5 years is unfavorable.

[Keywords] portosystemic shunt, transjugular intrahepatic; esophageal and gastric varices; hemorrhage; prognosis

DOI: 10.13929/j.1672-8475.201807028

TIPS 治疗食管胃底静脉曲张出血 预后影响因素分析

郑 晖, 黄兢姚, 黄 宁, 谢 杭, 林俊清,

池 桢, 柯 坤, 严乐业, 杨维竹*

(福建医科大学附属协和医院介入科, 福建 福州 350001)

[摘 要] **目的** 分析影响 TIPS 治疗食管胃底静脉曲张出血(EGVB)预后的因素。**方法** 回顾性分析 68 例接受 TIPS 治疗的 EGVB 患者的资料。采用 *Kaplan-Meier* 方法计算术后累积生存率, 不同患者间生存率比较采用 *log-rank* 检验。以 *Cox* 回归模型分析影响预后的因素, 并以 ROC 曲线确定其预测经 TIPS 治疗后 EGVB 患者预后的最佳截点。**结果** TIPS 术后患者 1、2、3 年累积生存率分别为 90.7%、82.2% 和 77.9%。患者年龄、术前血清白蛋白为影响 TIPS 治疗 EGVB 的预后因素。ROC 曲线分析显示, 以患者年龄、术前血清白蛋白评估 EGVB 患者 TIPS 术后 1 年生存预后的 AUC

[基金项目] 福建省微创医学中心建设项目(No. [2017]171)。

[第一作者] 郑晖(1989—), 男, 福建福安人, 硕士, 医师。研究方向: 血管及肿瘤介入治疗。E-mail: huizh1010@foxmail.com

[通信作者] 杨维竹, 福建医科大学附属协和医院介入科, 350001。E-mail: ywzjn2012@163.com

[收稿日期] 2018-07-23 **[修回日期]** 2019-04-14

分别为 0.923($P=0.001$)和 0.183($P=0.011$),年龄 67.5 岁为最佳截点。年龄 ≤ 67.5 岁患者术后 1 年累积生存率明显高于年龄 >67.5 岁者(96.4% vs 64.3%, $\chi^2=10.785$, $P=0.001$)。结论 年龄及术前血清白蛋白是预测 TIPS 治疗 EGVB 患者生存情况的独立因素;年龄 >67.5 岁患者预后较差。

[关键词] 门体分流术,经颈静脉肝内;食管和胃静脉曲张;出血;预后

[中图分类号] R543.6; R815 [文献标识码] A [文章编号] 1672-8475(2019)05-0270-05

门静脉高压所致食管胃底静脉曲张出血(esophageal and gastric varices bleeding, EGVB)是肝硬化的主要并发症之一,6 周内死亡率高达 20%,再出血率高达 30%~40%^[1]。目前 TIPS 已被 Baveno VI 共识推荐用于高危 EGVB 患者的早期治疗、内镜联合药物治疗失败后的补救治疗及预防再出血的二线方案^[2]。不同研究^[3-5]中有关 TIPS 术后患者生存情况的结论不尽相同,影响患者预后的因素主要为 Child-Pugh 评分、血小板计数、血清胆红素、血清肌酐、术前肝性脑病、血清钠、年龄、血清白蛋白及终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分,且上述部分研究对象包含 EGVB 及顽固性腹水患者或仅包含顽固性腹水患者^[6-8]。本研究探讨肝硬化 EGVB 患者 TIPS 治疗预后的影响因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2010 年 12 月—2015 年 2 月于我院因 EGVB 接受 TIPS 治疗的 68 例肝硬化患者的资料,男 50 例,女 18 例,年龄 26~76 岁,平均(54.8 ± 11.9)岁。肝硬化病因:乙型病毒肝炎 55 例,酒精性肝炎 6 例,其他原因(免疫性等)7 例。纳入标准:①年龄 ≥ 18 岁;②经 CT/MRI/胃镜检查确诊为食管胃底静脉曲张;③急性或复发 EGVB,经药物和/或内镜治疗无效。排除标准:①门静脉广泛血栓或海绵样变;②原发性肝癌,肝内多发癌灶;③合并严重心、肺、肾或凝血功能障碍。

1.2 仪器与方法

1.2.1 术前准备 TIPS 术前完善相关评估及实验室检查,包括 Child-Pugh 评分、终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分及血小板计数、血清白蛋白、凝血酶原时间和血清总胆红素;常规行肝胆 CT/MR 平扫+增强扫描,明确门静脉、肝静脉与下腔静脉的空间位置关系。对急性出血者酌情

予以抗感染、抑制消化液分泌、降低门静脉压力、补液支持及输血等处理。

1.2.2 TIPS 治疗 采用 GE Innova4100 DSA 机引导介入治疗。术中使用 Fluency 覆膜支架(Bard 公司)、必要时联合应用 E-Luminexx 裸支架(Bard 公司)^[9]建立分流道。遇合并门静脉血栓等复杂病例时行间接门静脉造影,观察穿刺针与门静脉的位置关系。分别于穿刺门静脉成功后及植入支架后测量直接门静脉压力。植入支架后,如门静脉造影曲张静脉未显影,可结束手术;如曲张静脉显影,则使用不同规格弹簧圈(Cook 公司)栓塞曲张静脉,必要时可加用无水乙醇和/或聚桂醇硬化剂进行栓塞^[9]。

记录术中相关指标,包括覆膜支架直径、是否加用裸支架、门静脉穿刺部位、支架植入后是否栓塞曲张静脉、支架植入前及植入后直接门静脉压力(图 1)。

1.2.3 术后处理 术后常规给予保肝治疗,予以白米醋灌肠、口服乳果糖、补充支链氨基酸等措施预防肝性脑病,酌情进行抗感染治疗。排除腹腔内出血并发症后,予以低分子肝素钙抗凝并辅以华法林重叠治疗 3~5 天,如国际标准化比率(international normalized ratio, INR)为 2~3,则停用低分子肝素钙,如 INR 不达标则延长重叠治疗时间 1~2 天,必要时华法林可酌情加量;此后口服华法林至少 6 个月。

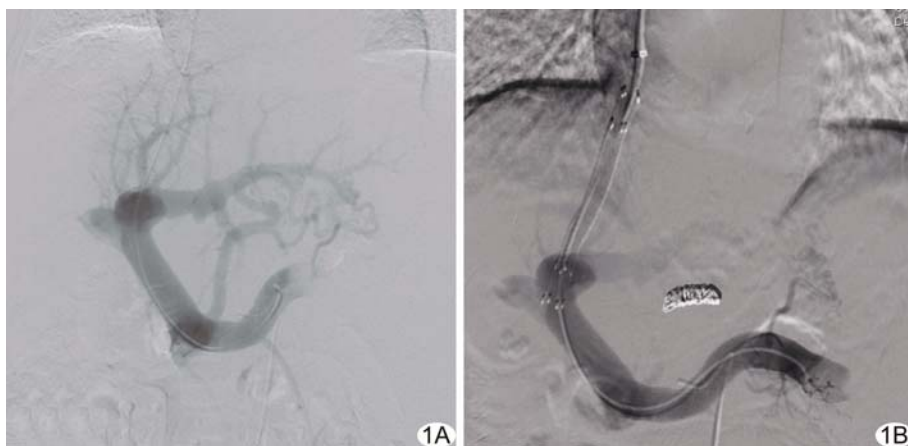


图 1 患者男,55 岁,复发性 EGVB,经内科治疗无效 A. TIPS 术中门静脉穿刺成功后造影,可见曲张的胃冠状静脉及扩张的门静脉;B. 先后植入直径 8 mm 裸支架及直径 8 mm 覆膜支架建立分流道,并以 4 枚弹簧圈及 8 ml 聚桂醇栓塞胃冠状静脉

1.2.4 随访 术后对患者进行随访,随访终点为患者死亡或至截止时间 2015 年 7 月。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 19.0 统计分析软件。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以百分率表示。采用配对 t 检验比较植入支架前后直接门静脉压力的差异。采用 Kaplan-Meier 方法计算患者术后累积生存率,并以 log-rank 检验比较不同患者间生存率的差异。采用 Cox 回归模型分析影响术后生存率的因素,并通过 ROC 曲线分析确定患者预后影响因素的最佳截点。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

TIPS 术前,患者 Child-Pugh 评分、MELD 评分分别为 (6.72 ± 1.40) 分和 (6.77 ± 4.96) 分;血小板计数为 $(62.10 \pm 33.13) \times 10^9/L$,血清白蛋白为 $(32.57 \pm 5.34)g/L$,凝血酶原时间为 $(15.65 \pm 1.86)s$,血清总胆红素为 $(22.28 \pm 11.92)\mu mol/L$ 。

TIPS 术中对 68 例患者均采用覆膜支架成功建立分流道,其中 30 例 $(30/68, 44.12\%)$ 采用直径 7 mm 覆膜支架,38 例 $(38/68, 55.88\%)$ 采用直径 8 mm 覆膜支架;对 47 例 $(47/68, 69.12\%)$ 加用裸支架。术中穿刺门静脉右支和左支建立分流道的比例各占 50.00% $(34/68)$ 。对 54 例 $(54/68, 79.41\%)$ 于植入支架后进行胃冠状静脉栓塞。植入支架前、后直接门静脉压力分别为 $(42.43 \pm 7.50)cmH_2O$ 和 $(30.86 \pm 4.99)cmH_2O$,差异有统计学意义 $(t=15.444, P < 0.001)$ 。

术后平均随访 (19.4 ± 16.1) 个月。随访期间 11 例患者死亡,死亡率 16.18% $(11/68)$;其中 3 例分别于术后 2 天、15 周及 47 个月因消化道大出血死亡,2 例分别于术后 1 个月及 14 个月因肝性脑病死亡,2 例分别于术后 2 周及术后 15 周因多脏器衰竭死亡,1 例于术后 6 个月因败血症死亡,1 例于术后 16 个月因顽固性腹腔积液导致心力衰竭死亡,1 例于术后 14 个月死于肝移植术后并发症,1 例于术后 26 个月死于淋巴瘤。

Kaplan-Meier 分析显示,患者术后 1、2、3 年累积生存率分别

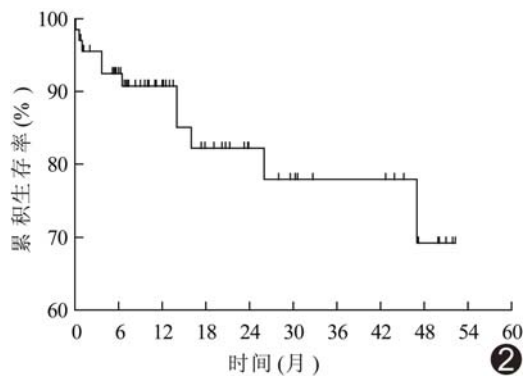


图 2 68 例 EGVB 患者 TIPS 术后累积生存曲线

为 90.7%、82.2%、77.9% (图 2)。

Cox 单因素回归分析显示,患者年龄、术前血清白蛋白为影响 TIPS 术后累积生存率的因素,见表 1;Cox 多因素回归分析显示,患者年龄、术前血清白蛋白为患者生存率的独立影响因素,见表 2。

ROC 曲线分析显示,以年龄评估 EGVB 患者 TIPS 术后 1 年生存预后的 AUC 为 0.923 ($P = 0.001$),而以术前血清白蛋白进行评估的 AUC 仅为 0.183 ($P = 0.011$),见图 3;年龄 67.5 岁为最佳截点,敏感度为 66.7%,特异度为 87.1%。Kaplan-Meier 生存分析显示,年龄 ≤ 67.5 岁 ($n=56$) 和年龄 > 67.5 岁 ($n=12$) 的 EGVB 患者 TIPS 术后 1 年累积生存率

表 1 EGVB 患者 TIPS 术后生存预后的 Cox 回归模型单因素分析

自变量	b 值	标准误	Wald 值	HR 值	95%CI	P 值
年龄	0.098	0.034	8.400	1.103	(1.032, 1.179)	0.004
性别	0.050	0.679	0.005	1.051	(0.278, 3.975)	0.941
肝硬化病因	0.081	0.417	0.038	1.084	(0.479, 2.454)	0.846
Child-Pugh 评分	0.288	0.209	1.901	1.334	(0.886, 2.008)	0.168
MELD 评分	-0.057	0.063	0.836	0.944	(0.835, 1.068)	0.361
术前血小板计数	-0.007	0.010	0.449	0.993	(0.973, 1.013)	0.503
术前血清白蛋白	-0.160	0.061	6.917	0.853	(0.757, 0.960)	0.009
术前凝血酶原时间	0.088	0.156	0.322	1.092	(0.805, 1.482)	0.570
术前血清总胆红素	-0.031	0.034	0.850	0.969	(0.907, 1.036)	0.356
覆膜支架直径	0.910	0.634	2.056	2.484	(0.716, 8.612)	0.152
是否加用裸支架	0.317	0.664	0.228	1.373	(0.374, 5.046)	0.633
门静脉穿刺部位	-0.345	0.612	0.317	0.708	(0.214, 2.350)	0.573
支架植入后是否栓塞曲张静脉	0.375	0.784	0.228	1.455	(0.313, 6.768)	0.633
支架植入前直接门静脉压力	-0.001	0.061	0.001	0.999	(0.887, 1.124)	0.981
支架植入后直接门静脉压力	-0.016	0.075	0.045	0.984	(0.850, 1.139)	0.831

表 2 EGVB 患者 TIPS 术后生存预后的 Cox 回归模型多因素分析

自变量	b 值	标准误	Wald 值	HR 值	95%CI	P 值
年龄	0.091	0.035	6.870	1.096	(1.023, 1.173)	0.009
术前血清白蛋白	-0.137	0.061	5.104	0.872	(0.774, 0.982)	0.024

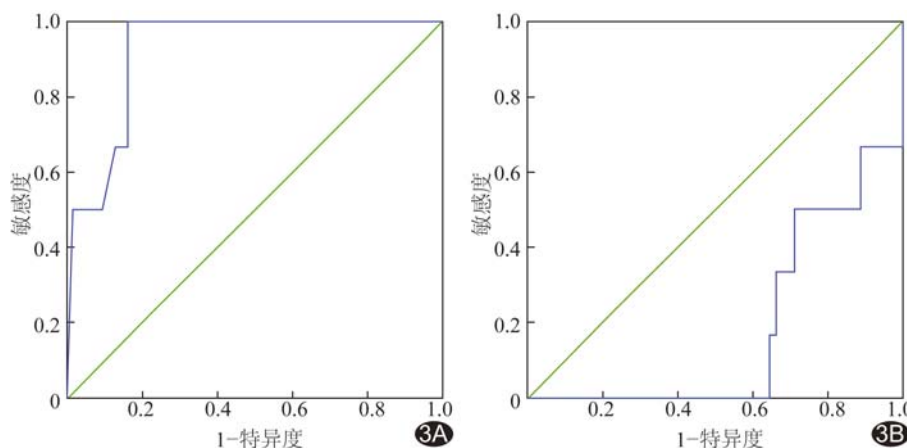


图 3 患者年龄(A)和术前血清白蛋白(B)预测 EGVB 患者 TIPS 术后生存预后的 ROC 曲线

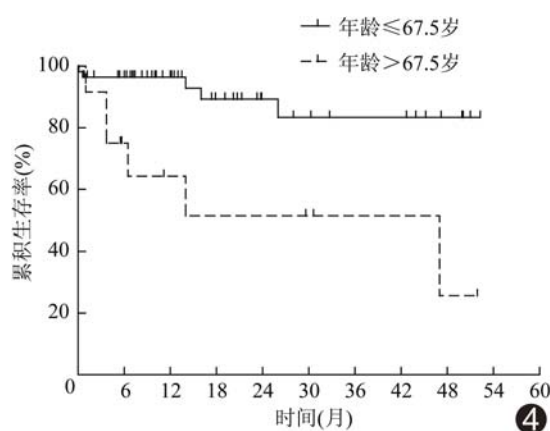


图 4 年龄 ≤ 67.5 岁($n=56$)和年龄 >67.5 岁($n=12$)的 EGVB 患者 TIPS 术后累积生存曲线

分别为 96.4% 和 64.3%，差异有统计学意义($\chi^2 = 10.785, P=0.001$)，见图 4。

3 讨论

TIPS 可用于临床治疗 EGVB^[2,10]。一项纳入 63 例急性 EGVB 患者的研究^[11]结果显示，相对于内镜联合药物治疗，早期 TIPS 治疗的失败率和患者死亡率更低(P 均 <0.001)。根据术前及术中指标准确预测 TIPS 术后患者预后，有助于筛选适应证及改进术式，进而提高 TIPS 的疗效。

随着年龄增长，人体机能逐渐退化。本研究发现，患者年龄是 TIPS 术后 EGVB 患者累积生存率的独立影响因素 [$HR=1.096, 95\% CI(1.023, 1.173), P=0.009$]。既往研究^[6,12]亦证实年龄对评估 EGVB 患者 TIPS 治疗的预后具有重要意义。Angermayr 等^[12]回顾性分析 475 例 TIPS，以预防消化道再出血或治疗顽固性腹腔积液为适应证，Cox 回归多因素分析显示年龄是 TIPS 术后患者生存率的独立预测因素

[$HR=1.023, 95\% CI(1.004, 1.042), P=0.016$]。Ochs 等^[6]对 50 例肝硬化顽固性腹腔积液患者行 TIPS 治疗，随访结果表明年龄 >60 岁与 TIPS 术后 1 年的生存预后相关。本研究 Kaplan-Meier 生存分析显示，年龄 ≤ 67.5 岁与年龄 >67.5 岁的 EGVB 患者 TIPS 术后 1 年生存率分别为 96.4% 和 64.3% ($\chi^2 = 10.785, P=0.001$)，提示高龄患者 TIPS 术后预后更差。

血清白蛋白可反映人体的营养情况及肝功能储备情况，同时也是肝功能 Child-Pugh 评分的重要指标之一。本研究结果显示，术前血清白蛋白是 TIPS 术后 EGVB 患者累积生存率的独立影响因素 [$HR=0.872, 95\% CI(0.774, 0.982), P=0.024$]。Kim 等^[7]回顾性分析 230 例接受 TIPS 治疗的患者资料，多因素分析结果亦表明术前血清白蛋白较低的患者术后死亡率更高 [$HR=0.552, 95\% CI(0.40, 0.78), P<0.001$]。此外，Riggio 等^[13]的前瞻性研究结果也证实低血清白蛋白是 TIPS 术后发生肝性脑病的独立因素 [$HR=0.352, 95\% CI(0.19, 0.67), P=0.001$]。

原姗姗等^[5]采用 TIPS 治疗 162 例肝硬化 EGVB 患者，术后患者 1、2、5 年累积生存率分别为 85%、74%、50%。本研究中，Kaplan-Meier 分析显示 EGVB 患者 TIPS 术后 1、2、3 年累积生存率分别为 90.7%、82.2% 及 77.9%，略高于上述研究^[5]结果，原因可能包括：①原姗姗等^[5]认为 Child-Pugh 评分是预测 TIPS 术治疗肝硬化 EGVB 患者生存预后的独立因素($P=0.003$)，TIPS 术前该组患者 Child-Pugh 评分为 (7.02 ± 1.58) 分，而本组患者 Child-Pugh 评分仅为 (6.72 ± 1.40) 分；②本研究未纳入合并顽固性腹腔积液的患者。但本研究为回顾性研究，且样本量较小，所获结果有待前瞻性研究进一步证实。

综上所述，患者年龄和术前血清白蛋白是预测 TIPS 治疗 EGVB 患者生存情况的独立因素，年龄 >67.5 岁的患者预后较差。

【参考文献】

[1] Loffroy R, Favelier S, Pottecher P, et al. Transjugular

- intrahepatic portosystemic shunt for acute variceal gastrointestinal bleeding: Indications, techniques and outcomes. *Diagn Interv Imaging*, 2015, 96(7-8):745-755.
- [2] de Franchis R, Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol*, 2015, 63(3):743-752.
- [3] Yoon CJ, Chung JW, Park JH. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for acute variceal bleeding in patients with viral liver cirrhosis: Predictors of early mortality. *AJR Am J Roentgenol*, 2005, 185(4):885-889.
- [4] Jalan R, Elton RA, Redhead DN, et al. Analysis of prognostic variables in the prediction of mortality, shunt failure, variceal rebleeding and encephalopathy following the transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt for variceal haemorrhage. *J Hepatol*, 1995, 23(2):123-128.
- [5] 原姗姗, 韩国宏, 柏明. 经颈静脉肝内门体静脉分流术治疗肝硬化静脉曲张出血预后因素分析. *中华消化杂志*, 2011, 31(5):299-302.
- [6] Ochs A, Rössle M, Haag K, et al. The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for refractory ascites. *N Engl J Med*, 1995, 332(18):1192-1197.
- [7] Kim HK, Kim YJ, Chung WJ, et al. Clinical outcomes of transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal hypertension: Korean multicenter real-practice data. *Clin Mol Hepatol*, 2014, 20(1):18-27.
- [8] 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 Hepatol*, 2011, 54(5):901-907.
- [9] 郑晖, 黄宁, 黄姚姚, 等. 经颈静脉肝内门体分流术联合胃冠状静脉栓塞治疗食管胃底静脉曲张破裂出血. *中国介入影像与治疗学*, 2016, 13(2):85-89.
- [10] 陈辉, 吕勇, 王秋和, 等. 经颈静脉肝内门体分流术专家共识. *临床肝胆病杂志*, 2017, 33(7):1218-1228.
- [11] Garcia-Pagan JC, Caca K, Bureau C, et al. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N Engl J Med*, 2010, 362(25):2370-2379.
- [12] Angermayr B, Cejna M, Karnel F, et al. Child-Pugh versus MELD score in predicting survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut*, 2003, 52(6):879-885.
- [13] Riggio O, Angeloni S, Salvatori FM, et al. Incidence, natural history, and risk factors of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt with polytetrafluoroethylene-covered stent grafts. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103(11):2738-2746.

《中国介入影像与治疗学》投稿须知(二)

3 稿件修改 本刊编辑部通过网站编辑系统给作者发修改意见,同时会有邮件提醒。一般情况下,作者应于 7 天内将修改后稿件上传编辑系统。1 个月未修回的稿件将以退稿处理。依照《著作权法》有关规定,本刊编辑部可对来稿做文字修改、删节,凡有涉及原意的修改,请作者在寄回校样时提出。

4 稿件查询 ①作者投稿后 1 周末收到 E-mail 回复的稿号即为本期刊社未收到投稿,请重新投稿;②收到稿号后可登陆本刊网站实时查询稿件处理状态,1 个月内未查询到稿件审理进展可以发邮件咨询;③本刊收费通知一律以 E-mail 形式发出,如需出具纸质通知另行联系;④作者交纳发表费后 1 个月内未查到发票信息或者未收到发票请及时发邮件与期刊社联系。

5 版权 来稿文责自负,凡投稿者,即视为同意本刊编辑部将稿件以纸质载体、光盘载体及网络版形式出版。寄回校样的同时请从本刊主页“下载中心”栏目中下载“版权转让协议”,签字并寄回。

6 收费 作者在收到交纳审理费通知后须及时交纳审稿费 60 元。稿件一经录用,即收取发表费,刊印彩图者,需加付彩图印制工本费。1 个月内不寄款者,本刊将按退稿处理。