

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.29.005

经颈静脉肝内门体分流术后肝性脑病的相关危险因素分析

周 薇, 杨晋辉[△]

(昆明医科大学第二附属医院肝胆胰内科, 昆明 650000)

摘要:目的 研究经颈静脉肝内门体分流术(TIPS)术后肝性脑病(HE)的相关危险因素。方法 回顾性分析 2009 年 1 月至 2013 年 12 月住院治疗的 181 例 TIPS 术后患者。将其中 42 例发生 HE 的患者作为 HE 组, 139 例未发生 HE 的患者作为对照组。记录患者的年龄、性别、肝硬化病因, 分别统计患者术前肝功能 Child-Pugh 分级与评分、门静脉压力梯度(PPG)、纤维蛋白原(Fib)、血红蛋白(Hb)以及血钠浓度。采用非条件 Logistic 回归模型(Wald 检验)筛选出相应的独立危险因素, 绘制 ROC 曲线, 计算曲线下面积(AUC), 判断各指标的预测价值。结果 HE 组与对照组的性别、年龄、发病原因检测结果相似, 差异无统计学意义($P>0.05$)。非条件 Logistic 回归模型分析结果显示: Child-Pugh 分级与评分、PPG 是肝硬化患者 TIPS 术后 HE 发生的独立危险因素($OR=1.29, 1.06, 1.22$)。Hb、Fib、血钠浓度为保护因素($OR=0.97, 0.41, 0.75$)。ROC 曲线显示各因素预测价值: Child-Pugh 分级 $>$ PPG $>$ Child-Pugh 评分 $>$ Hb $>$ Fib $>$ 血钠浓度(AUC 分别为 0.712、0.677、0.501、0.260、0.185)。结论 肝功能 Child-Pugh 分级与评分、PPG、Hb、Fib、血钠浓度是肝硬化患者 TIPS 术后 HE 发生的独立危险因素。

关键词: 门体分流术, 经颈静脉肝内; 肝性脑病; 危险因素

中图分类号: R575

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)29-3861-03

Analysis of risk factors of hepatic encephalopathy after TIPS

Zhou Wei, Yang Jinhui[△]

(Department of Hepatopancreatobiliary Medicine, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650031, China)

Abstract: Objective To investigate the risk factors of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS). Methods 181 cases of patients after TIPS diagnosed in this department from January 2009 to December 2013 were reviewed. The patients were divided into two groups: 42 cases with hepatic encephalopathy (HE group) and 139 cases without hepatic encephalopathy (control group). To evaluate the possible risk factors such as age, sex, pathogeny of cirrhosis, complications [(Child-Pugh score, portal pressure gradient (PPG), Child-Pugh grading, fibrinogen, hemoglobin, serum natrium)] were recorded and analyzed. Unconditional logistic regression model (Wald test) was used to screen the independent risk factors. Receiver operating characteristic curve was plotted and the area under it was calculated to evaluate the diagnose performance. Results There was no significant statistical difference between HE group and control group about age, sex and pathogeny of cirrhosis ($P>0.05$). Analysis of unconditional logistic regression model indicated that Child-Pugh score, PPG, Child-Pugh grading, were single risk factors of HE after operation ($OR=1.29, 1.06, 1.22$), while fibrinogen, hemoglobin and serum natrium were protective factors. ROC curve was plotted and the AUC was calculated to evaluate the diagnose performance, which indicated the sequence was that, Child-Pugh score $>$ PPG $>$ Child-Pugh grading $>$ hemoglobin $>$ fibrinogen $>$ serum natrium. Conclusion Child-Pugh score, PPG, Child-Pugh grading, fibrinogen, hemoglobin and serum natrium were single hazard factors of HE after operation.

Key words: portosystemic shunt, transjugular intrahepatic; hepatic encephalopathy; risk factors

门静脉高压症(PH)是肝硬化失代偿期的主要表现, 经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)是针对 PH 治疗的微创介入技术。与其他分流手术比较, TIPS 的优势在于无绝对禁忌证、创伤小, 在控制消化道出血, 尤其是急性静脉曲张出血方面, TIPS 已经显示出举足轻重的作用。但是肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)和术后分流道失功对 TIPS 远期疗效存在不利影响。HE 是一种由于急、慢性肝功能严重障碍或各种门静脉-体循环分流(即门体分流)异常所致的、以代谢紊乱为基础的、轻重不同程度的神经精神异常综合征^[1]。有人将 TIPS 术后 HE 归为分流性脑病(PSE), 根据 1998 年维也纳第 11 届世界胃肠病大会(WCOG)将肝性脑病分为 A、B、C 3 型^[2]: A 型为与急性肝衰竭相关的 HE; B 型为存在明显门体分流但无内在肝病的脑

病; C 型包括大多数 HE, 即在慢性肝病或肝硬化基础上发生的, 通常伴有门体侧支循环。作者认为, TIPS 术后 HE 归于 C 型应更为恰当, 它的发生建立在慢性肝病基础之上, 由自身侧支分流以及支架分流因素共同导致的, 但其具体的发病原因及相关因素尚未明确, 除肝性脑病的常见诱因如高蛋白饮食、便秘、电解质紊乱、感染、药物等外, 越来越多的研究已经关注到术前患者的肝功能、支架分流道直径、支架术后门静脉压力变化等因素对发病的影响。本研究回顾性分析 TIPS 术后 HE 的危险因素, 旨在术前更加全面评估病情, 把握手术指征、预测术后肝性脑病发生机会, 降低发病率及促进对 TIPS 深层认识。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析本院肝胆胰内科 2009 年 1 月至

2013 年 12 月期间进行 TIPS 治疗具有住院及随访资料的患者。所有入选者均符合美国肝病学会 2007 年发布的《门静脉高压防治的临床实践指南》及 2010 年发布的《TIPS 在门脉高压应用的临床实践指南》^[3-4]。术前均已经明确告知患者本人及家属治疗的相关风险并签署手术同意书。共计 181 例患者纳入本研究,据门诊和住院随访资料,确诊发生显性 HE 的患者为 42 例,发病率为 23.20%,根据是否发生 HE,将发病者设为 HE 组,未发病者设为对照组。其中 HE 组病例 42 例,男 30 例,女 12 例,年龄 29~77 岁,平均(55.62±12.23)岁。对照组病例 139 例,男 105 例,女 34 例,年龄 24~88 岁,平均(59.07±9.63)岁。两组患者年龄、性别等一般资料差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法 患者资料从入院开始记录,术前资料选取术前 7 d 内相关检查结果。随访时间为术后第 1 周,术后半年内每个月 1 次,之后每 6 个月 1 次。随访内容包括血常规、肝肾功能、凝血功能、血氨、腹部彩色多普勒检查支架内血流情况及相关医疗事件,如死亡、HE、再出血等。血液指标:包括白细胞计数(WBC)、血红蛋白(Hb)、血小板(PLT)、清蛋白(Alb)、血清总胆红素(TBIL)、血钠浓度、 NH_3^+ 、凝血酶原时间(PT)、部分活化凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(Fib)及肝炎病毒标志物、自免肝抗体。影像学检查:B超、CT、直接或间接门静脉造影明确术前门脉高压及术后支架通畅情况。根据临床症状及生化指标判断肝功能 Child-Pugh 分级与评分。

1.3 统计学处理 采用 SPSS21.0 软件进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,进行 t 检验,计数资料进行 χ^2 检验。采用非条件 Logistic 回归模型筛选出相应的独立危险因素,Wald 检验进行 ROC 绘曲线制,计算 AUC,判断各指标的预测效能,显示各因素的预测价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 HE 组病因:病毒性肝炎 24 例(乙型肝炎 20 例,丙型肝炎 4 例),酒精性肝病 10 例,自身免疫性肝病 5 例,其他 3 例。对照组病因:病毒性肝炎 88 例(乙型肝炎 74 例,丙型肝炎 14 例),酒精性肝病 26 例,自身免疫性肝病 16 例,其他 9 例,两组病因差异无统计学意义($P>0.05$)。

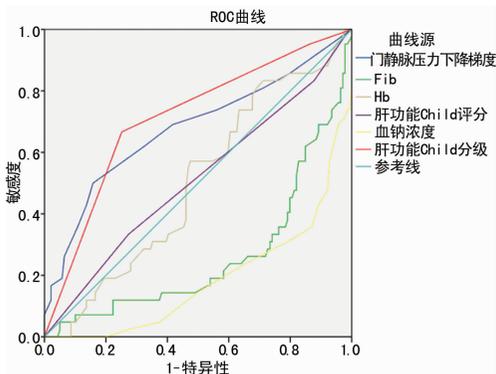


图 1 肝功能 Child-Pugh 分级与评分、PPG、Fib、Hb、血钠浓度的 ROC 曲线分析

2.2 TIPS 术患者肝功能情况 181 例 TIPS 患者中,根据 Child-Pugh 分级,肝功能 Child-Pugh A 级患者 21 例,Child-Pugh B 级患者 97 例,Child-Pugh C 级患者 63 例。Child-Pugh A 级患者的 HE 发病率为 14.3%,Child-Pugh B 级患者为 16.5%,Child-Pugh C 级患者为 44.4%,

2.3 非条件 Logistic 回归模型分析 将 HE 组的 Child-Pugh 分级与评分、门静脉压力梯度(PPG)、Fib、Hb、血钠浓度、支架直径、支架类型、门静脉穿刺位置等进行非条件 Logistic 回归模型分析,显示 Child-Pugh 分级与评分、PPG 是肝硬化 TIPS 术后 HE 发生的独立危险因素($P=0.032, 0.012, 0.000$; $OR=1.29, 1.06, 1.22$)。而 Fib、Hb、血钠浓度是肝硬化 TIPS 术后肝性脑病的保护因素($\beta=-0.881, -0.032, -0.289$; $OR=0.41, 0.97, 0.75$)。

2.4 ROC 曲线分析 绘制的 ROC 曲线并计算 AUC,见图 1。结果显示肝功能 Child-Pugh 分级、PPG、Child-Pugh 评分、Hb、Fib、血钠浓度的 AUC 分别为 0.712、0.677、0.511、0.501、0.260、0.185。预测价值:Child-Pugh 分级>PPG>Child-Pugh 评分>Hb>Fib>血钠浓度。

3 讨论

据报道,TIPS 术后 HE 的平均发病率约 16.0%~55.0%^[5-6],本研究发病率为 23.2%,与文献报道相似。

HE 是肝功能 Child-Pugh 分级与评分的评估要素。反之,患者的肝功能对 HE 的发生也有重要影响。本研究中,非条件 Logistic 回归模型显示,Child-Pugh 分级与评分形成 TIPS 术后 HE 独立危险因素($OR=1.29$; $OR=1.06$),提示肝功能 Child-Pugh 评分与分级每增加 1 个单位,发病的可能性就分别增加 1.29 倍和 1.06 倍,其预测肝性脑病的 AUC 最大分别为 0.712 和 0.511,诊断价值较高。Fib 由肝脏合成,间接反映出肝功能状态。回归分析表明,术前 Fib 水平对发病有负影响($OR=0.41$),为保护因素,即 Fib 越高,发病的可能性越小。

高达 30%~80% 的肝硬化患者会发生轻微 HE (MHE)^[7]。数据显示我国住院肝硬化患者中,MHE 的发生率约为 39.9%,而失代偿期肝硬化患者的 HE 发生率至少为 30%^[8]。随着近些年来影像技术不断发展,越来越多的证据表明脑水肿在肝硬化患者中发生率较高且与 HE 的严重程度相关。MRI 技术中扩散张量成像(DTI)被广泛用于研究脑结构微观改变^[9]。孔祥等^[10]运用该技术发现,即使是 MHE 症状的肝硬化患者也已存在潜在的脑结构改变,主要表现为大脑多个区域的间质性脑水肿,而出现肝性脑病症状的患者改变则更为明显。在研究中作者发现 HE 组患者多数合并低钠血症。本研究显示血钠浓度为肝性脑病发病的保护因素($OR=0.749$),说明血钠浓度每增加 1 个单位,发病的可能性只增加 0.749 倍。其机制可能与低钠血症时细胞外渗透压下降,水分向细胞内转移所致脑细胞水肿有关。分子水平来看,脑星形胶质细胞在低渗状态下发生应激反应,出现神经细胞功能障碍,血脑屏障通透性增加,导致脑水肿的出现^[11-12],而脑细胞肿胀使兴奋性递质及神经毒性代谢产物增加,造成神经细胞损伤^[13]。以上结论提示低钠与脑水肿密不可分,而脑水肿造成的脑功能障碍又加重了 HE。

肝硬化患者多方面(出血、营养不良、医疗所致稀释性贫血^[14]等)的贫血原因让具有高代谢特点的大脑在低 Hb 浓度或低红细胞压积(Hct)时更易损伤。围术期 Hb 低于 7 g/dL (Hct 约 21%)时,Hb 下降越多,氧含量下降越多,神经系统损伤发生率也就越高。Li 等^[15]和 Mathew 等^[16]就相关问题分别进行了动物和人体的临床试验,发现:急性贫血使视觉空间工作记忆和学习受损;另一方面,近年研究发现贫血时即使脑结构没有受到明显损害,但在细胞分子水平可能已经发生了明

显的变化,可能对精细的脑功能产生影响^[17-19]。本研究显示:Hb 为保护性因素($OR=0.97$),即 Hb 每增加 1 个单位,发病的可能性只增加 0.97 倍。其预测 HE 发生的 AUC 为 0.501,诊断价值较高。

门静脉压力持续升高超过正常值 6~10 mm Hg(0.8~1.3 kPa)称为门静脉高压。肝静脉压力梯度(HVPG)是目前临床判断门静脉高压的“金标准”^[20-21]。肝硬化患者多在 20 mm Hg 左右。根据 2013 年中华医学会消化病学分会消化介入学组“经颈静脉肝内门体分流术治疗肝硬化门脉高压共识意见”^[22]推荐术后 PPG<12 mm Hg 或较基线值下降 25%。PPG 越大,分流量越大。本研究所得数据分析亦再次证实,在 TIPS 术后 HE 中,PPG 是独立致病因素($OR=1.22$),即:PPG 每增加 1 个单位,发病的可能性就增加 1.22 倍。

理论上来说,TIPS 分流道支架直径越大,则门静脉分流量越大。本研究中因为入选病例绝大多数使用 8 mm 覆膜支架,考虑存在统计偏倚,未进行支架直径的相关分析。

综上所述,得到以下结论:肝功能 Child-Pugh 分级与评分、PPG 是发病的独立危险因素;而 Hb、Fib、血钠浓度则是保护因素。进一步可以认为,贫血、低 Fib、低钠血症是肝硬化患者 TIPS 术后 HE 的独立危险因素。在今后的临床工作中,对有术后肝性脑病高危因素的患者,进行适当干预,以期降低发病率,在延长 PH 患者的生存时间同时也进一步提高其生活质量。

参考文献:

[1] 中华医学会消化病学分会,中华医学会肝病学分会.中国肝性脑病诊治共识意见(2013年,重庆)[J/CD].中华肝脏病杂志:电子版,2013,21(9):641-651.

[2] Ferenci P,Lockwood A,Mullen K,et al. Hepatic encephalopathy--definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998[J]. *Hepatology*,2002,35(3):716-721.

[3] Boyer TD,Haskal ZJ. Role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in the management of portal hypertension:update 2009[J]. *Hepatology*,2010,51(1):306.

[4] Garcia-Tsao G,Sanyal AJ,Grace ND,et al. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis[J]. *Am J Gastroenterol*,2007,102(9):2086-2102.

[5] Silva RF,Arroyo PC,Duca WJ,et al. Complications following transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a retrospective analysis[J]. *Transplant Proc*,2004,36(4):926-928.

[6] 褚建国,孙晓丽,陈肇一,等.经颈静脉肝内门脉左支-体静脉分流术的临床意义[J].空军总医院学报,2002,18(1):1-4.

[7] Mullen KD,Prakash RK. Management of covert hepatic encephalopathy[J]. *Clin Liver Dis*,2012,16(1):91-93.

[8] Wang JY,Zhang NP,Chi BR,et al. Prevalence of minimal hepatic encephalopathy and quality of life evaluations in hospitalized cirrhotic patients in China[J]. *World J Gastroenterol*,2013,19(30):4984-4991.

[9] 彭君,刘鹏飞.轻微型肝性脑病的 DTI 定量研究[J].放射学实践,2009,24(9):986-989.

[10] 孔祥,戚荣丰,梁雪,等.肝硬化患者基于体素的全脑扩散张量成像研究[J].放射学实践,2014,29(1):16-20.

[11] 宋正己,杨晋辉,廖承德,等.肝硬化大鼠脑水通道蛋白-4、胶质纤维酸性蛋白表达与脑水肿关系[J].胃肠病学和肝病学杂志,2006,15(1):58-61.

[12] 杨晋辉,宋正己,胥莹.星形胶质细胞与肝性脑病[J].国外医学:生理、病理科学与临床分册,2004,24(6):531-533.

[13] 陈东风,孙文静.肝性脑病发病机制的研究进展[J].中华肝脏病杂志,2014,22(2):84-85.

[14] Karkouti K,Beattie WS,Wijeysundera DN,et al. Hemodilution during cardiopulmonary bypass is an Independent risk factor for acute renal failure in adult cardiac surgery[J].*J Thorac Cardiovasc Surg*,2005,129(2):391-400.

[15] Li M,Bertout JA,Ratcliffe SJ,et al. Acute anemia elicits cognitive dysfunction and evidence of cerebral cellular hypoxia in older rats with systemic hypertension[J].*Anesthesiology*,2010,113(4):845-858.

[16] Mathew JP,Mackensen GB,Phillips-Bute B,et al. Effects of extreme hemodilution during cardiac surgery on cognitive function in the elderly[J].*Anesthesiology*,2007,107(4):577-584.

[17] Briet F,Mazer CD,Tsui AK,et al. Cerebral cortical gene expression in acutely anemic rats: a microarray analysis[J].*Can J Anaesth*,2009,56(12):921-934.

[18] Hare GM,Mazer CD,Mak W,et al. Hemodilutional anemia is associated with increased cerebral neuronal nitric oxide synthase gene expression [J].*J Appl Physiol* (1985),2003,94(5):2058-2067.

[19] McLaren AT,Marsden PA,Mazer CD,et al. Increased expression of HIF-1alpha,nNOS,and VEGF in the cerebral cortex of anemic rats [J].*Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*,2007,292(1):R403-414.

[20] 刘维国,郑勇,陈卫刚.门静脉压力测定方法研究现状[J].现代生物医学进展,2009,9(16):3160-3162,3159.

[21] 王晓峰,黄新余.肝硬化门静脉高压症的血流动力学检查及其临床意义[J].肝胆胰外科杂志,2010,22(2):168-171.

[22] 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].临床肝胆病杂志,2014,30(3):210-213.