



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.12.009
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2020.12.009
Chinese Journal of General Surgery, 2020, 29(12):1475-1486.

· 临床研究 ·

经颈内静脉肝内门体分流术在门静脉海绵样变性患者中应用评价的 Meta 分析

张余鑫, 廖阳, 赵晨晖

(重庆市九龙坡区第二人民医院 普通外科, 重庆 400052)

摘要

背景与目的: 目前临床上对于门静脉海绵样变性 (CTPV) 的治疗常用的方式包括内科药物治疗和外科手术, 而介入手术在该领域应用尚不广泛, 该病一直以来被认为是经颈内静脉肝内门体分流术 (TIPSS) 禁忌证。随着近年来技术水平提升, 以及相关操作器械的升级换代, TIPSS 治疗逐渐在 CTPV 患者中开展。但目前 TIPSS 在 CTPV 患者群体中开展情况并不广泛, 仅在部分有着丰富经验的血管介入中心实施, 同时也缺乏循证学证据来证明其应用价值。本研究通过 Meta 分析评价 TIPSS 在 CTPV 患者中应用的可行性、有效性及安全性, 以求获得循证学证据供临床参考。

方法: 检索多个国内外数据库收集相关文献, 检索时间均为自建库至 2020 年 2 月, 提取相关数据, 将手术成功率、主要并发症的发生率、手术前后门体静脉压力梯度 (PPG)、术后再出血率、术后肝性脑病发生率、12 个月支架通畅率及 12 个月生存率指标作为结局指标。采用 RevMan 5.1 软件对数据进行 Meta 分析。发表偏倚的检测采用 Stata 14 软件进行定量分析。

结果: 根据纳入和排除标准, 最终纳入了 9 篇研究, 共 188 例接受 TIPSS 治疗的 CTPV 患者。合并的 Meta 分析结果显示, 手术成功率为 77% (95% CI=63%~87%, $I^2=67%$, $P=0.0005$)、手术主要并发症的发生率为 22% (95% CI=11%~40%, $I^2=59%$, $P=0.004$)、手术后 PPG 明显降低 (WMD=13.19, 95% CI=11.86~14.52, $I^2=58%$, $P<0.00001$)、再出血率为 12% (95% CI=7%~21%, $I^2=0%$, $P<0.00001$)、术后肝性脑病发生率为 17% (95% CI=11%~25%, $I^2=0%$, $P<0.00001$)、12 个月支架通畅率为 81% (95% CI=73%~86%, $I^2=0%$, $P<0.00001$)、12 个月生存率为 89% (95% CI=81%~94%, $I^2=16%$, $P<0.00001$)。

结论: TIPSS 在 CTPV 患者中应用是可行、有效且安全的。但该项技术的成功实施离不开施术者丰富的经验及熟练的技艺, 也必须结合术前的相关检查以及患者的情况充分评估权衡手术的风险利弊, 严格把握适应证, 制定合适的治疗方案, 从而使得目标患者群体能够最大程度的获益。期待未来将 TIPSS 治疗变成合适的 CTPV 患者群体的一项常规治疗方式, 且在未来达成较为统一的相关共识及操作标准。现阶段亟待更多的大样本、多中心的随机对照试验, 进行充分比较各个因素, 以指导临床在这一领域的决策。

关键词

门体分流术, 外科; 静脉血栓形成; 门静脉; Meta 分析

中图分类号: R654.3

收稿日期: 2020-03-18; 修订日期: 2020-06-19。

作者简介: 张余鑫, 重庆市九龙坡区第二人民医院住院医师, 主要从事肝胆胰脾相关疾病方面的研究。

通信作者: 赵晨晖, Email: 175234589@qq.com

Meta-analysis for assessing the application of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with cavernous transformation of the portal vein

ZHANG Yuxin, LIAO Yang, ZHAO Chenghui

(Department of General Surgery, the Second People's Hospital of Chongqing District, Chongqing 400052, China)

Abstract

Background and Aims: The common treatment methods for cavernous transformation of the portal vein (CTPV) include medical treatment and surgery, while interventional surgery is not usually used in this field, and this disease has long been considered to be a contraindication for transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPSS). With the improvement of technology and the upgrading of relevant operating devices in recent years, TIPSS is increasingly carried on in CTPV patients. However, the implementation of TIPSS for CTPV patients is not widespread at present, and it is only conducted in some vascular intervention centers with extensive experience. Meanwhile, there is also a lack of evidence-based data to prove its application value. This study was conducted to evaluate the feasibility, efficacy and safety of application of TIPSS in CTPV patient through a Meta-analysis, so as to obtain evidence-based information for clinical decision-making.

Methods: The relevant literature was collected by searching a number of national and international database. The retrieval time was limited from the inception of each database to February 2020. After extraction of the relevant data, the success rate of surgery, the incidence of major complications, porto-systemic pressure gradient (PPG) before and after surgery, postoperative rebleeding rate, incidence of postoperative hepatic encephalopathy, 12-month stent patency rate and 12-month survival rate were recorded as clinical outcome parameters. Meta-analysis of the data was performed by RevMan 5.1 software. Stata 14 software was used for quantitative analysis of publication bias detection.

Results: Nine studies were included based on inclusion and exclusion criteria, involving a total of 188 CTPV patients who underwent TIPSS treatment. The pooled results of Meta-analysis showed that operation success rate was 77% (95% CI=63%–87%, $I^2=67%$, $P=0.0005$), the incidence of major surgical complications was 22% (95% CI=11%–40%, $I^2=59%$, $P=0.004$), the PPG was significantly reduced after operation ($WMD=13.19$, 95% CI=11.86–14.52, $I^2=58%$, $P<0.00001$), the rebleeding rate was 12% (95% CI=7%–21%, $I^2=0%$, $P<0.00001$), the incidence of postoperative hepatic encephalopathy was 17% (95% CI=11%–25%, $I^2=0%$, $P<0.00001$), the 12-month patency rate of stent was 81% (95% CI=73%–86%, $I^2=0%$, $P<0.00001$), and the 12-month survival rate was 89% (95% CI=81%–94%, $I^2=16%$, $P<0.00001$).

Conclusion: TIPSS is feasible, effective and safe in CTPV patients. However, the successful implementation of this technique cannot be achieved without relevant experience and specialized skills of the surgeon. It is also necessary to fully evaluate and weigh the risks and advantages of the operation based on the relevant preoperative examinations and the patient's condition, strict consideration of indications, and appropriate treatment plan making, so as to maximize the benefits of the target patient group. It is expected that TIPSS treatment will become a routine treatment for suitable CTPV patients, and a relatively unified consensus and operating standards will be reached in the future. At present stage, more large sample, multicenter randomized controlled trials are urgently needed to fully compare various factors to guide clinical decision-making in this field.

Key words

Portasystemic Shunt, Surgical; Venous Thrombosis; Portal Vein; Meta-Analysis

CLC number: R654.3

门静脉海绵样变性(cavernous transformation of the portal vein, CTPV)最早由Balfour等^[1]在1869年报道,其实质是门静脉血栓阻塞后出现的一种代偿性的改变。其表现为门静脉周围出现迂曲、增粗、畸形的静脉血管团,因其大体标本与海绵形态类似,故而得名^[2]。这种改变是机体代偿门静脉高压的一种方式,然而代偿能力有限。随着病程进展,患者可由最初临床隐匿的症状,逐渐出现腹痛、脾大、脾亢、腹水、胃底食管静脉曲张出血等一系列症状,病情严重者可致休克、死亡。另外门脉高压所致的胆系静脉增粗迂曲,压迫胆道出现门脉高压性胆病^[3]。临床上目前对于该种疾病的治疗目的在于预防或治疗胃底食管静脉曲张出血,降低门静脉压力等以改善临床预后。其方式类似于肝硬化失代偿期门脉高压症的治疗,常用的治疗方式包括药物内科治疗和外科手术治疗。一直以来介入手术在该领域应用尚不广泛。经颈内静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt, TIPSS)是一种经颈内静脉到达下腔静脉或肝静脉来与门静脉建立通路的一种微创介入方式,常用于肝硬化门脉高压的治疗,但一直以来在CTPV的患者群体中被认为是禁忌证。究其原因门静脉侧支循环广泛,介入手术操作难度高,相关风险较高等因素。但随着近年来技术水平提升,以及相关操作器械的升级换代,越来越多的CTPV患者接受了TIPSS治疗。在2016年意大利经颈静脉肝内门体分流术适应证及禁忌证管理共识中提出无血管入路是其唯一技术禁忌证^[4],CTPV也并非TIPSS的绝对禁忌证。但就目前而言,CTPV患者群体的TIPSS开展情况并不广泛,仅在部分有着丰富经验的血管介入中心实施,同时也缺乏循证学证据来证明其应用价值。本研究就TIPSS在CTPV患者中应用可行性、有效性和安全性作相关研究,在数据库中检索相关文献,提取评价所需的相关指标,进行Meta分析。以求获得循证学证据供临床参考。

1 资料与方法

1.1 纳入及排除标准

纳入标准:(1)研究类型为随机对照试验、

非随机对照试验、观察性研究;语种为中文和英文。(2)观察对象为符合CTPV诊断且有临床表现需行治疗的患者,如食管胃底静脉曲张出血或出血史。(3)干预措施考虑到本研究为单项研究,仅TIPSS治疗作为干预措施,无对照组。(4)同一作者多篇文献或不同作者研究对象重叠者,取可信程度及质量较高者纳入。排除标准:(1)动物实验、综述性文献、学术会议记录、指南、重复发表文献。(2)患者总数 ≤ 6 的研究、无结局指标无随访情况等研究。(3)合并肝脏恶性肿瘤的研究。(4)除TIPSS相关介入操作外仍联合其他手术方式治疗的研究。

1.2 检索策略

计算机检索数据库PubMed、Embase、Cochrane library、Web of Science、CNKI、万方、维普数据库。中文检索主题词包括“门静脉海绵样变性”、“门静脉血栓”、“经颈内静脉门体分流术”,英文主题词包括“Cavernous Transformation of Portal Vein”、“Portal Vein Thrombosis”、“Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt”检索主题词及其对应自由词。收集文献截至2020年2月。

1.3 数据提取及文献质量评价

分别由2名研究者进行文献检索、筛选、质量评价及数据提取。若过程中存在意见分歧,通过讨论加以解决,如争议仍存在,则寻求第三方意见。提取的条目包括:(1)文献基础资料,包括第一作者姓名、发表年代、研究类型、样本大小等;(2)病例数据资料:包括CTPV患者基本情况,如性别、年龄、肝功能分级、病因、干预措施、手术成功率、主要并发症的发生率、手术前后门体静脉压力梯度(porto-systemic pressure gradient, PPG)、再出血率、术后肝性脑病发生率、12个月支架通畅率及12个月生存率指标。由于纳入文献类型多为观察性研究,采用Newcastle Ottawa Scale(NOS)文献质量评价量表评价,总分9分。 ≥ 7 分以上的为高质量文献,5~6分则认为中等质量文献。 ≤ 4 分则为低质量文献。纳入文献要求至少 ≥ 5 分。

1.4 统计学处理

使用Cochrane协作网推荐的RevMan 5.1进行Meta分析。发表偏倚的检测采用Stata 14软件进行

Begg's 检验及 Egger's 检验定量分析。合并效应量采用 Z 检验, $P < 0.05$ 认为其差异有统计学意义。纳入研究的异质性检验采用 Q 值统计量检验和 I^2 值统计量检验进行评估, $P > 0.1$, $I^2 < 50\%$ 时, 选用固定效应模型合并。反之, 采用随机效应模型合并。连续性变量的效应指标选择加权均数差 (weight mean difference, WMD)。由于纳入的结局指标多为单个率, 此时无对照组二分类数据需进行转换后进行计算, 即 $P = \ln(\text{odds}) = \ln[x/(n-x)]$, $SE(P) = SE[\ln(\text{odds})] = [1/x + 1/(n-x)]^{1/2}$, 则效应指标转换 $Pf = OR / (1 + OR)$, 95% 的可信区间 (confidence interval, CI) 下限转换: $LL = LLOR / (1 + LLOR)$, 95% CI 上限转换: $UL = ULOR / (1 + ULOR)$ 。式中, x 即某事件的发生数, n 即观察对象总数。具体转换方式详见中国循证医学杂志的《无对照二分类数据的 Meta 分析在 RevMan 软件中的实现》^[5]。计算所有上述指标的合并结果。

2 结果

2.1 检索结果及纳入情况

根据上述纳入及排除标准, 本研究共纳入相关文献 9 篇^[6-14], 英文文献 5 篇, 中文文献 4 篇。共纳入了 188 例患者作为研究对象。均为观察性研究, 其中文献之间无交集。检索纳入流程详见图 1。纳入文献质量评分见表 1, 基本特征、干预措施及结果指标见表 2-4。

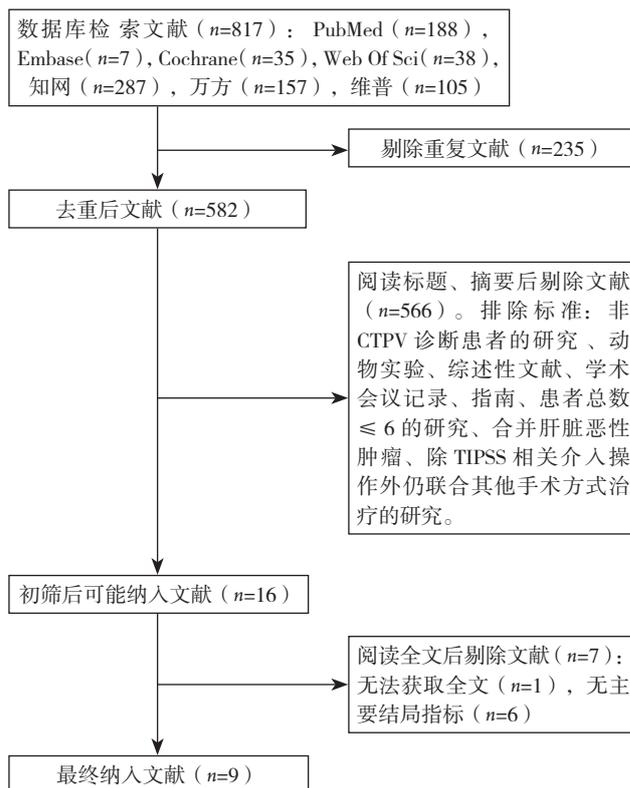


图 1 文献筛选纳入流程图

Figure 1 Literature selection process

表 1 纳入文献质量评分表

Table 1 Quality rating form of included studies

研究者	NOS 评分
Fanelli, 等 ^[6]	7
Senzolo, 等 ^[8]	7
Luo, 等 ^[9]	6
Qi, 等 ^[10]	7
Li, 等 ^[7]	8
郭芳芳, 等 ^[13]	6
韩国宏, 等 ^[14]	6
李名安, 等 ^[11]	7
申权, 等 ^[12]	6

表 2 纳入研究的基本信息

Table 2 General information of included studies

研究者	年份	样本量 (n)	区域来源	男/女 (n)	研究类型	年龄 (岁)
Fanelli, 等 ^[6]	2011	13	意大利	9/4	观察性研究	44.8 ± 13.5
Senzolo, 等 ^[8]	2006	9	英国	—	观察性研究	—
Luo, 等 ^[9]	2014	15	中国	11/4	观察性研究	19~45 (29.1 ± 8.0)
Qi, 等 ^[10]	2011	20	中国	13/7	观察性研究	17.5 (10~52)
Li, 等 ^[7]	2019	25	中国	18/7	队列研究	47.1 ± 13.4
郭芳芳, 等 ^[13]	2020	21	中国	13/8	观察性研究	27~67 (48 ± 11)
韩国宏, 等 ^[14]	2009	39	中国	—	队列研究	—
李名安, 等 ^[11]	2018	38	中国	30/8	观察性研究	48 (17~78)
申权, 等 ^[12]	2016	8	中国	6/2	观察性研究	51 (40~68)

表 2 纳入研究的基本信息 (续)

Table 2 General information of included studies (continued)

研究者	年份	样本量 (n)	病因 (n)			Child-Pugh 分级 (n)			临床表现 (n)		
			肝硬化	非肝硬化	不明原因	A	B	C	消化道出血	腹水	胃肠道缺血
Fanelli, 等 ^[6]	2011	13	—	13	—	—	—	—	10	1	2
Senzolo, 等 ^[8]	2006	9	3	2	4	—	—	—	—	—	—
Luo, 等 ^[9]	2014	15	—	—	—	—	—	—	15	—	—
Qi, 等 ^[10]	2011	20	—	—	—	—	—	—	20	1	—
Li, 等 ^[7]	2019	25	25	—	—	15	5	—	25	—	—
郭芳芳, 等 ^[13]	2020	21	17	2	2	12	8	5	21	—	—
韩国宏, 等 ^[14]	2009	39	—	—	—	3	16	2	—	—	—
李名安, 等 ^[11]	2018	38	29	6	3	—	—	—	32	14	—
申权, 等 ^[12]	2016	8	—	—	—	16	14	8	8	—	—

表 3 患者的基本信息及干预措施

Table 3 Patients' information and interventions of included studies

研究者	成功 (n)	门脉系统血栓情况 (n)			TIPSS 手术方式 (n)		
		累及肠系膜 上静脉和脾静脉	累及肠系膜 上静脉	累及脾静脉	单纯经颈部通路	经颈部联合 经肝通路	经颈部联合 经脾通路
		Fanelli, 等 ^[6]	10	3	3	1	10
Senzolo, 等 ^[8]	6	—	3	2	—	—	—
Luo, 等 ^[9]	11	—	—	—	—	—	—
Qi, 等 ^[10]	7	2	—	—	1	4	2
Li, 等 ^[7]	21	—	—	—	—	—	—
郭芳芳, 等 ^[13]	19	—	—	—	—	19	—
韩国宏, 等 ^[14]	28	—	—	3	10	15	3
李名安, 等 ^[11]	36	—	12	4	—	36	—
申权, 等 ^[12]	7	—	—	—	1	6	—

表 4 纳入研究的结局指标

Table 4 Outcome indicators of included studies

研究者	成功 (n)	手术中相关并发症 (n)			术后并发症 (n)		PPG (mmHg)		12 个月支架 通畅 (n)	12 个月 生存 (n)
		穿刺出血	穿刺副损伤	急性血栓	再出血	肝性脑病	术前	术后		
Fanelli, 等 ^[6]	10	1	—	2	—	2	22.9 ± 6	8 ± 2.7	8	8
Senzolo, 等 ^[8]	6	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Luo, 等 ^[9]	11	—	—	—	—	3	25.8 ± 5.7	9.5 ± 4.2	9	10
Qi, 等 ^[10]	7	1	—	2	1	—	26.29 ± 1.06	12.43 ± 1.09	5	5
Li, 等 ^[7]	21	—	—	—	1	3	—	—	19	18
郭芳芳, 等 ^[13]	19	2	4	1	3	2	23.5 ± 4.6	11.4 ± 1.9	14	18
韩国宏, 等 ^[14]	28	3	—	—	5	6	—	—	23	27
李名安, 等 ^[11]	36	2	1	—	1	4	25.2 ± 2.9	13.2 ± 1.3	30	35
申权, 等 ^[12]	7	—	—	—	1	—	—	—	5	—

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 TIPSS 成功率 共有 9 篇文献^[6-14] (188 例) 报告了手术的成功情况, 共有 145 例患者顺利接受了 TIPSS 治疗, 将各个研究按前述方法转换后, 利用 RevMan 5.1 软件计算。异质性检验显示各研究间有异质性 ($P < 0.1$, $I^2 = 67%$), 采用随机效应模型分析, 得到 $OR = 3.39$, $95\% CI = 1.71 \sim 6.72$, 利用前述方式转换后得到合并手术成功率为 77% ($95\% CI = 63\% \sim 87\%$, $I^2 = 67\%$, $P = 0.0005$) (图 2)。

各组研究异质性较大, 逐个别除研究寻找异质性来源。当删除 Qi 等^[10] 的研究后, 各组研究间明显降低 ($P = 0.24$, $I^2 = 24\%$), 认为该篇研究是异质性的来源。重新阅读该篇文献与其他纳入文献相比, 其文献质量及偏倚程度相差不大, Qi 等^[10] 在文献中描述 19/20 的患者门静脉主干出现了纤维化, 这一较高的比例是其他研究所未提及和难以比拟的, 尽管在门静脉主干的堵塞下去努力尝试寻求增粗代偿的侧支作为通路, 但也只有 7/20 的

患者手术成功, 较其他研究组是较低的。可见门静脉主干的通畅性和侧支代偿血管的存在是影响手术成功率的重要因素, 由于手术的不可预估性, 术中探查所发现的情况和施术者的技术水平等考虑为异质性的主要来源。敏感度分析: 剔除该项

研究后合并结果显示, 该项研究对总体影响不大 ($OR=4.15$, $95\% CI=2.54\sim 6.78$), 且本篇研究质量不低, 不应轻易删除。综合考虑, 本篇仍应纳入最终的 Meta 分析结果。

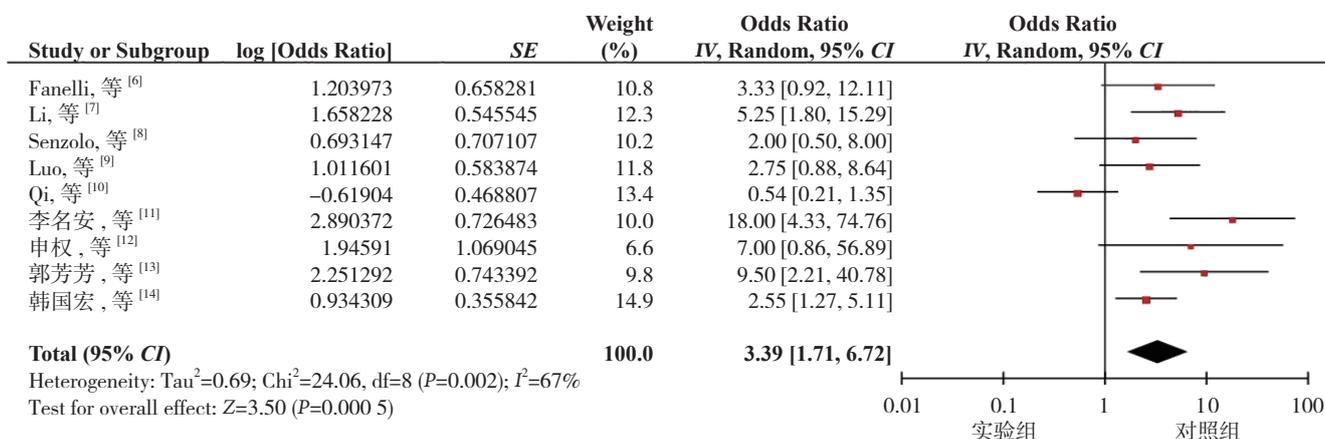


图 2 手术成功率 Meta 分析

Figure 2 Meta-analysis of surgical success rate

2.2.2 术中主要并发症发生率 共有 5 篇文献^[6, 10, 11, 13-14] (100 例) 报告了手术中相关主要并发症的发生情况, 共有 19 例患者出现了不同程度的损害, 均经相关处理后好转。异质性检验显示各研究间有异质性 ($P<0.1$, $I^2=59\%$), 采用随机效应模型分析, 得到 $OR=0.28$, $95\% CI=0.12\sim 0.66$, 利用前述方式转换后得到手术主要并发症发生率为 22% ($95\% CI=11\%\sim 40\%$, $I^2=59\%$, $P=0.004$) (图 3)。各组研究异质性较大, 逐个剔除研究寻找异质性来源。当删除李名安等^[11] 的研究后各组研究间异质

性明显降低 ($P=0.16$, $I^2=42\%$), 认为该篇研究是异质性的来源。重新阅读该篇文献与其他纳入文献相比, 其研究设计、患者情况及干预措施方面无较大差异。考虑异质性的原因可能与实施手术者的技术水平和操作熟练度等因素有关。敏感性分析: 剔除该项研究后合并结果显示, 该项研究对总体影响不大 ($OR=0.38$, $95\% CI=0.17\sim 0.85$), 且本篇研究质量不低, 不应轻易删除。本篇仍应纳入最终的 Meta 分析结果。

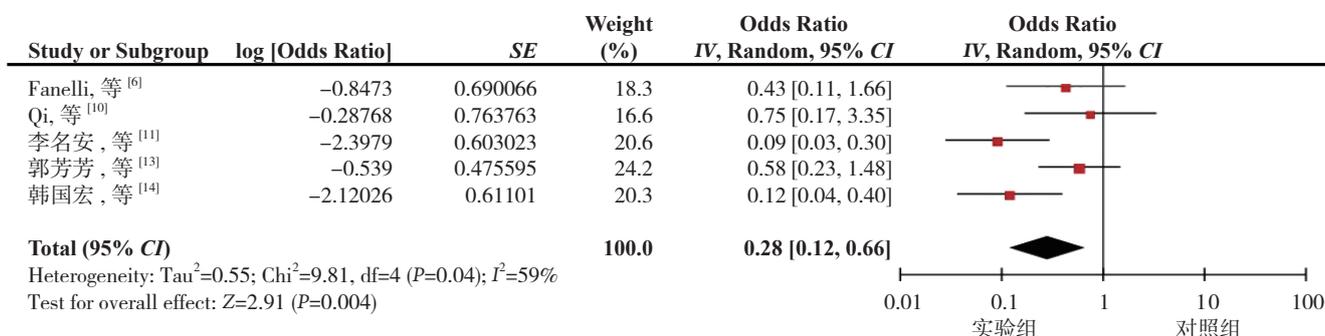


图 3 术中主要并发症发生率 Meta 分析

Figure 3 Meta-analysis of the incidence of major intraoperative complications

2.2.3 手术前后 PPG 共有 5 篇文献^[6, 9-11, 13] (83 例) 报告了 TIPSS 前后 PPG 变化的情况, 带入 RevMan 5.1 软件计算。异质性检验显示各研究

间有异质性 ($P<0.1$, $I^2=58\%$), 采用随机效应模型分析, 结果显示 TIPSS 治疗后能够有效降低 PPG ($WMD=13.19$, $95\% CI=11.86\sim 14.52$,

$P < 0.000 01$) (图 4)。各组研究异质性较大, 逐个剔除研究寻找异质性来源。当删除李名安等^[11]的研究后, 各组研究间异质性明显降低 ($P = 0.29$, $I^2 = 20\%$), 认为该篇研究是异质性的来源。重新阅读该篇文献与其他纳入文献相比对, 其研究设计、患者情况及干预措施方面无较大差异。考虑异

质性的原因可能与不同中心实施手术者的技术水平 and 操作熟练度等因素有关。敏感度分析: 剔除该项研究后合并结果显示, 该项研究对总体影响不大 ($OR = 13.71$, $95\% CI = 12.43 \sim 14.99$), 且本篇研究质量不低, 不应轻易删除。本篇仍应纳入最终的 Meta 分析结果。

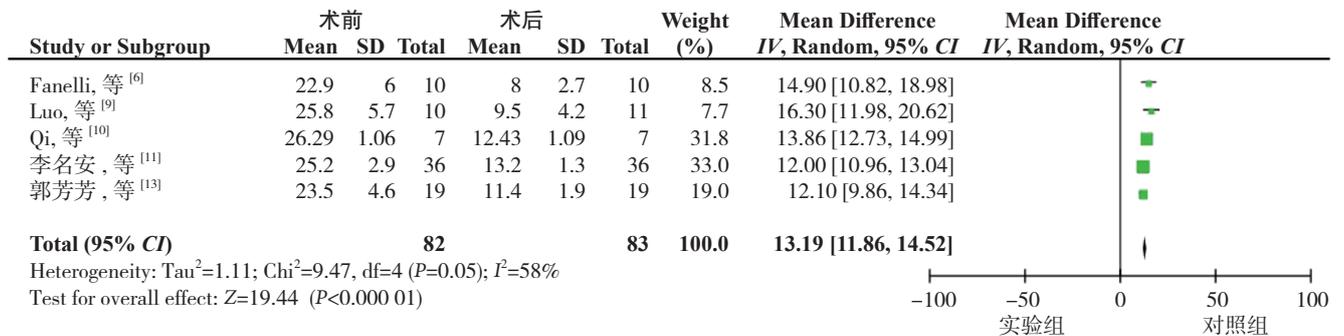


图 4 手术前后 PPG 的 Meta 分析

Figure 4 Meta-analysis of PPG before and after surgery

2.2.4 术后再出血发生率 共有 6 篇文献^[7, 10, 11-14] (118 例) 报告了手术后再出血的发生情况, 共有 12 例患者出现了消化道的再次出血。异质性检验显示各研究间无异质性 ($P > 0.1$, $I^2 = 0\%$)。

采用固定效应模型分析, 得到 $OR = 0.14$, $95\% CI = 0.08 \sim 0.27$, 利用前述方式转换后得到合并再出血率为 12% ($95\% CI = 7\% \sim 21\%$, $I^2 = 0\%$, $P < 0.000 01$) (图 5)。

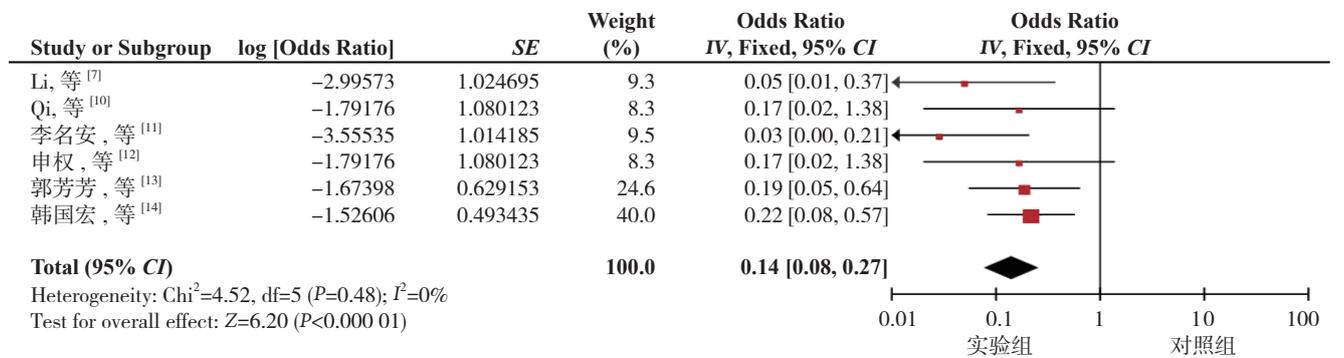


图 5 术后再出血发生率 Meta 分析

Figure 5 Meta-analysis of the incidence of rebleeding after operation

2.2.5 术后肝性脑病 共有 6 篇文献^[6, 7, 9, 11, 13-14] (125 例) 报告了手术后出现肝性脑病的情况, 共有 20 例患者。将各个研究按前述方法转换后, 利用 RevMan 5.1 软件计算。异质性检验显示各研究间无异质性 ($P > 0.1$, $I^2 = 0\%$)。采用固定效应模型分析, 得到 $OR = 0.20$, $95\% CI = 0.12 \sim 0.33$, 利用前述方式转换后得到合并术后肝性脑病发生率为 17% ($95\% CI = 11\% \sim 25\%$, $I^2 = 0\%$, $P < 0.000 01$) (图 6)。

2.2.6 12 个月支架通畅率 共有 8 篇文献^[6, 7, 9-14] (139 例) 报告了手术后 12 个月支架通畅情况, 共有 113 例患者保持通畅。将各个研究按前述方法转换后, 利用 RevMan 5.1 软件计算。异质性检验显示各研究间无异质性 ($P > 0.1$, $I^2 = 0\%$)。采用固定效应模型分析, 得到 $OR = 4.16$, $95\% CI = 2.70 \sim 6.39$, 利用前述方式转换后得到合并 12 个月支架通畅率为 81% ($95\% CI = 73\% \sim 86\%$, $I^2 = 0\%$, $P < 0.000 01$), 差异有统计学意义 (图 7)。

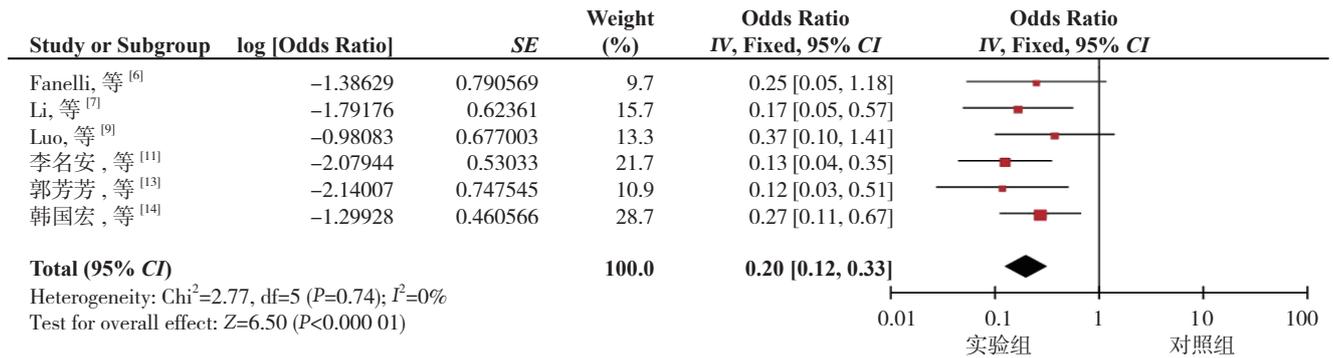


图 6 术后肝性脑病发生率 Meta 分析

Figure 6 Meta-analysis of incidence of hepatic encephalopathy after operation

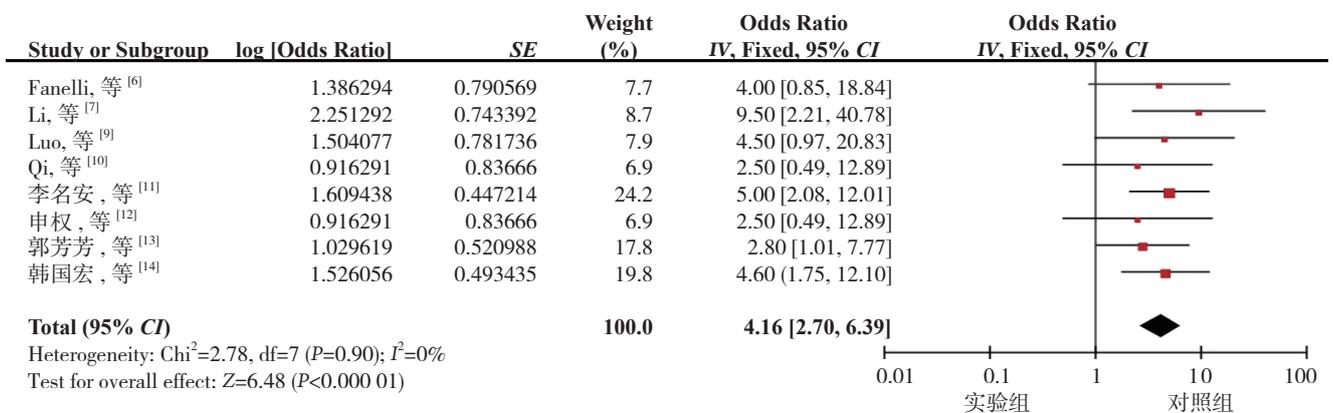


图 7 术后 12 个月支架通畅率 Meta 分析

Figure 7 Meta analysis of stent patency 12 months after surgery

2.2.7 12 个月生存率 共有 7 篇文献^[6, 7, 9-11, 13-14] (132 例) 报告了手术后 12 个月患者存活情况, 共有 121 例患者生存。将各个研究按前述方法转换后, 利用 RevMan 5.1 软件计算。异质性检验显示各研究间无明显异质性 ($P>0.1$, $I^2=16\%$)。采

用固定效应模型分析, 得到 $OR=8.06$, $95\% CI=4.25\sim 15.28$, 利用前述方式转换后得到合并 12 个月生存率为 89% ($95\% CI=81\%\sim 94\%$, $I^2=16\%$, $P<0.000\ 01$) (图 8)。

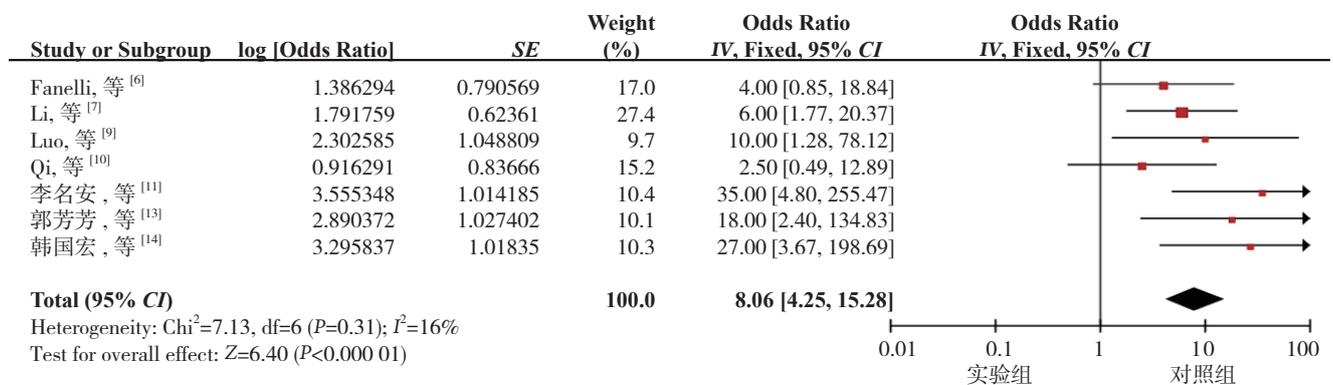


图 8 术后 12 个月生存率 Meta 分析

Figure 8 Meta-analysis of survival at 12 months after surgery

2.3 偏倚分析

由于每组研究组数均小于10组,评价发表偏倚时漏斗图制作意义不大。利用Stata 14软件进行了定量偏倚分析检验,各组研究均未见明显发表偏倚(表5)。但本篇纳入文献的类型多为无对照组的二分类资料,所作的大部分是单个率Meta分析,定量检验的结果可能存在假阴性,不能完全排除发表偏倚。

表5 各组发表偏倚情况

Table 5 Publication bias in each group

研究组	Begg ($P_{r> z }$)	Egger ($P_{> t }$)
手术成功率	0.175	0.171
术中主要并发症发生率	0.806	0.911
手术前后PPG	0.462	0.415
术后再出血率	0.573	0.147
术后肝性脑病发生率	1.000	0.877
12个月支架通畅率	0.138	0.705
12个月生存率	0.762	0.122

3 讨论

针对CTPV患者的治疗,目前没有形成较为权威且统一的共识指南。较早些年的相关研究中认为以外科手术为主要治疗方式,介入几乎很少被提及^[15]。临床上主要以类似于肝硬化失代偿期门脉高压症进行相关处理。常见治疗手段包括了药物、内镜下套扎等内科治疗和外科手术。在药物治疗中,常见的药物包括以卡维地洛、普萘洛尔为代表的 β 受体阻滞剂,以及生长抑素、特利加压素这一类的垂体激素。其作用为降低门脉高压防治消化道出血。CTPV患者抗凝药物的使用目前仍有争议。Naymagon等^[16]在其先后两项针对门静脉血栓患者的研究中出现了矛盾,一项认为抗凝治疗安全有效,另一项则认为效果不佳且需要血管介入的治疗^[17]。

外科手术常见有断流术、分流术、断流术联合分流术。目前认为Meso-Rex分流术(肠系膜上静脉与门静脉左干间分流)及肝移植是CTPV治愈性的术式。但后者因为肝源稀缺、技术难度高、围手术期风险高、治疗费用昂贵等等一系列问题并不能使其成为一种临床常见的治疗方式。就传统的分流术或断流术而言,虽然在止血及降低门脉压力等效果方面表现良好,但并未针对门静脉系梗阻问题进行处理。而Meso-Rex术采用血管搭桥的形式,可以直接跨越发生阻塞的扭曲畸形

的血管团建立血流通路。搭桥的血管也有诸多选择,患者自身的颈静脉、大隐静脉、人工血管等等,近年来有团队成功采用DCD(donation after cardiac citizen death,公民逝世后器官捐赠)标本提供的髂动脉成功完成手术^[18]。Ruan等^[19]对采用Rex分流术后6个月的45例患者复查了多普勒彩超发现旁路血管通畅,食管胃底静脉曲张明显得到改善。该种术式在降低门脉压力的同时,也一定程度的保证了肝脏的入肝血供,是一种相对比较经典且成熟的技术。但外科手术不光是手术本身,对于患者自身的条件也有着很高的要求。一些肝功能差、凝血机制紊乱的CTPV患者往往难以承受外科手术的打击,或因血栓范围广而失去手术机会。介入治疗是一种近年来如火如荼开展的血管内治疗的微创技术。其中TIPSS这一介入手术的原理是在肝、门静脉之间的肝实质内,利用微创的方式建立分流道,降低门脉压力,广泛用于肝硬化患者门脉高压的相关治疗,在预防肝硬化静脉曲张再出血是第一选择^[20]。近年来TIPSS在门静脉血栓患者中的尝试愈发增多,随着技术水平的提升,利用球囊扩张门静脉主干,血管内血栓切除、抽取,置管溶栓,支架置入等手段,使得原本闭塞的门静脉再通,从而恢复入肝的血流,降低门脉压力。国外报道^[21]有团队对13例肝内门静脉闭塞的患儿,经导管再通并行支架植入术。而另一篇Meta分析及系统评价评估了TIPSS在成人门静脉血栓患者中的作用,认为其是可行且有效的,可持续减少血栓负荷,降低主要并发症的风险^[22]。

门静脉血栓不再是TIPSS治疗门脉高压时的绝对禁忌证。但当门静脉血栓同时合并因代偿出现的门静脉海绵样变性时,对于TIPSS的操作难度无疑再次上升了台阶。目前针对CTPV患者的TIPSS手术开展并不广泛,普及率低。但可喜的是一些有着丰富血管介入经验的医学中心,逐渐开始进行了相关尝试,甚至一些完成了高难度的挑战。近年报道刘为林团队为一名全内脏反位的CTPV患者中成功开展了TIPSS治疗,在下腔静脉、肝静脉、门静脉走行及位置关系相对复杂,且血管变异的情况下顺利完成^[23]。如今CTPV同样不应被视为TIPSS的禁忌证,而是一个很好的治疗手段^[24]。

在CTPV患者的治疗中,TIPSS术与Meso-Rex术共通点在于都关注了门静脉系的梗阻问题,着力去解决,不同的是前者采用了原通路或代偿通路的开通,而后者采取的跨越搭桥的方式。同时

TIPSS又可建立门体静脉之间的通路进一步缓解门静脉压力,并且近些年的一些观点认为,相较于传统手术而言,TIPSS在治疗顽固性静脉曲张出血的患者中更加安全^[25]。

就本篇研究的结果而言,在可行性方面,不论是单纯的经颈部路径穿刺、经颈部联合经肝路径或是经颈部联合经脾路径,均可达到技术上的成功。其关键是门静脉通畅性的建立,和维持稳定的分流^[26]。其中单纯经颈部路径更考验术者对于患者肝、门静脉血管走行的熟悉,盲穿则意味着出血和副损伤的风险升高。联合经脾静脉则是提供了一条较为宽敞且相对笔直的入路,但当脾静脉的曲折程度较大时则难以推进导管,且门静脉血栓深入累及到脾静脉时,这条通路的有效性将面临挑战。而联合经肝路径,目前有经皮经肝穿刺,亦有腹部小切口下穿刺寻找合适入路。较单纯经颈部路径而言,逆行穿刺路径短,相对而言手术可控性强。无论经肝还是经脾路径,均可配合经颈路径完成造影下逆行或顺行穿刺,降低穿刺风险。就成功率而言,各个研究组的高低不一,其中异质性来源的Qi等^[10]的研究,成功率仅为35%(7/20),但深究对比后发现其门静脉主干95%(19/20)均出现纤维束样改变,推测可能与其相关,另门脉系统广泛累及的程度是否会影响手术的成功率,因本次纳入研究相关数据缺乏,不能进一步完善亚组分析。但毋庸置疑的是随着血栓累及程度的广泛化,和门静脉主干的通过性降低,对于TIPSS而言无疑是增加了可行性方面的挑战。就目前成功病例来看,寻找合适的增粗的通畅代偿血管,亦是建立通路的一种有效方式。

在治疗有效性方面,本研究证明只要TIPSS成功建立了合适的分流,PPG是可以有效降低的。而术后再次出血率仅为12%,止血有效。术后肝性脑病发生率结果为17%。杨晋辉等^[27]认为TIPSS术后肝性脑病的发生,不一定均与手术本身相关。是否肝硬化^[28]、年龄、术前肝功能、凝血情况、门静脉流向、采用支架类型^[29]、分流道的选择等因素均有所关联。术后1周易发病,术后3个月以上,患者脑血流量会逐渐调节下降,且维持在术前水平。与此同时血氨水平同时下降,就远期效果来看,认为TIPSS不会增加肝性脑病的发生率。本研究中出现肝性脑病的患者绝大多数症状较轻经积极对症治疗后可恢复正常。

在安全性方面本研究统计了手术主要并发症

发生的情况,发生率合并结果22%,其中包括了术中穿刺出血、穿刺副损伤和急性血栓形成。研究中出现前两者情况的话患者均予以对应措施后好转。这与施术者操作水平和经验相关。针对于急性血栓的形成,郭芳芳等^[13]建议提前使用弹簧圈栓塞在支架走行区的粗大侧支血管,以免分流支架内血流,引起急性血栓。本研究统计了在12个月的时间里,81%的患者维持了TIPSS支架通畅。统计结果均为一期通畅率,在TIPSS建立良好分流道后,由于血流的冲刷,可以一定程度预防肠系膜上静脉和/或脾静脉方向上的血栓进展。12个月生存率方面统计结果为89%。Susana等^[30]就门静脉再通联合TIPSS在门静脉血栓患者中治疗做了Meta分析研究,其总手术成功率为95%,主要并发症发生率为10%,12个月时支架通畅率为84%,12个月生存率为89%。与本研究相比,在支架通畅性及生存率方面无较大差异,而成功率、主要并发症发生率方面较其略占劣势。考虑这可能与患者构成相关,在其研究中CTPV患者仅占比17%,这一明显差异可能进一步验证了此观点,即对于门静脉血栓患者,一旦合并CTPV,TIPSS的手术难度及相关风险是升高的。

本研究存在不足之处,首先纳入样本量较少,并且所纳入已发表数据的异质性较大。该缺陷受原始文献的影响较大,主观上与检索筛选条件的设置及受语种限制等因素相关,本篇研究的数据来源区域多为国内(7/9),且语种仅设置为中文及英文,可能会存在一定的发表偏倚。客观上,目前相关研究较少,原始有价值意义可作为参考证据的数据缺乏,这些可能都会对本文的论证强度及精确性有所影响。其次本篇所作的多为单个率的研究。单个率的Meta分析本身为描述性的结果,存在着缺乏对照、科学性欠佳的问题。但笔者认为,在高质量的随机对照试验及其原始数据缺乏的情况下,单个率的Meta研究仍有其存在的价值。其统计成本相对较低,获取结果速度较快,且其结果可为随机对照试验以及后续的相关研究作参考,并有一定的延续性。

目前血管内治疗的技术手段日新月异,许多以往的禁忌证在新技术的面前可能并非再是不可逾越的鸿沟。笔者认为随着硬件设施的发展以及术者技术水平的逐渐成熟,有望将TIPSS治疗变成合适的CTPV患者群体的一项常规治疗方式,且在未来达成较为统一的相关共识及操作标准。现阶段

段亟待更多的大样本、多中心的随机对照试验,进行充分比较各个因素,以指导临床在这一领域的决策。

综上所述,笔者认为TIPSS在CTPV患者中应用是可行、有效且安全的。但需要强调的是,该项技术的成功实施离不开施术者丰富的经验及熟练的技艺,也必须结合术前的相关检查以及患者的情况充分评估权衡手术的风险利弊,严格把握适应证,制定合适的治疗方案,从而使得目标患者群体能够最大程度的获益。

参考文献

- [1] Balfour GW, Stewart TG. Case of Enlarged Spleen Complicated with Ascites, Both Depending upon Varicose Dilatation and Thrombosis of the Portal Vein[J]. *Edinb Med J*, 1869, 14(7):589-598.
- [2] Ramos R, Park Y, Shazad G, et al. Cavernous transformation of portal vein secondary to portal vein thrombosis: a case report[J]. *J Clin Med Res*, 2012, 4(1):81-84. doi: 10.4021/jocmr775w.
- [3] Moomjian LN, Winks SG. Portal cavernoma cholangiopathy: diagnosis, imaging, and intervention[J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2017, 42(1):57-68. doi: 10.1007/s00261-016-0957-7.
- [4] 张鑫彤, 祁兴顺, 罗剑钧, 等. 《2016年意大利经颈静脉肝内门体分流术技术、适应证及禁忌证管理共识》推荐意见[J]. *临床肝胆病杂志*, 2017, 33(3):428-431. doi:10.3969/j.j.issn.1001-5256.2017.03.005.
Zhang XT, Qi XS, Luo JJ, et al. An excerpt of consensus conference on TIPS management: techniques, indications, contraindications (Italy, 2016)[J]. *Journal of Clinical Hepatology*, 2017, 33(3):428-431. doi:10.3969/j.j.issn.1001-5256.2017.03.005.
- [5] 陈月红, 杜亮, 耿兴远, 等. 无对照二分类数据的Meta分析在RevMan软件中的实现[J]. *中国循证医学杂志*, 2014, 14(7):889-896. doi: 10.7507/1672-2531.20140147.
Chen YH, Du L, Geng XY, et al. Implement Meta-Analysis with Non-Comparative Binary Data in RevMan Software[J]. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine*, 2014, 14(7):889-896. doi: 10.7507/1672-2531.20140147.
- [6] Fanelli F, Angeloni S, Salvatori FM, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt with expanded-polytetrafluoroethylene-covered stents in non-cirrhotic patients with portal cavernoma[J]. *Dig Liver Dis*, 2011, 43(1):78-84. doi: 10.1016/j.dld.2010.06.001.
- [7] Li LN, Sun XY, Wang GC, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt prevents rebleeding in cirrhotic patients having cavernous transformation of the portal vein without improving their survival[J]. *J Dig Dis*, 2019, 20(2):89-96. doi: 10.1111/1751-2980.12702.
- [8] Senzolo M, Tibbals J, Cholongitas E, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal vein thrombosis with and without cavernous transformation[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006, 23(6):767-775. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.02820.x.
- [9] Luo X, Nie L, Zhou B, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the treatment of portal hypertension in noncirrhotic patients with portal cavernoma[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2014, 2014:659726. doi: 10.1155/2014/659726.
- [10] Qi X, Han G, Yin Z, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal cavernoma with symptomatic portal hypertension in non-cirrhotic patients[J]. *Dig Dis Sci*, 2012, 57(4):1072-1082. doi: 10.1007/s10620-011-1975-5.
- [11] 李名安, 罗骏阳, 张有用, 等. 经皮经肝肝内门体分流术治疗慢性门静脉闭塞并海绵样变性的症状性门静脉高压症[J]. *中华放射学杂志*, 2018, 52(1):46-50. doi:10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2018.01.010.
Li MA, Luo JY, Zhang YY, et al. Percutaneous transhepatic intrahepatic portosystemic shunt for chronic portal vein occlusion and cavernous transformation with symptomatic portal hypertension[J]. *Chinese Journal of Radiology*, 2018, 52(1):46-50. doi:10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2018.01.010.
- [12] 申权, 杨维竹, 江娜, 等. 经颈静脉肝内门体分流术治疗门静脉海绵样变并发门静脉高压[J]. *中国介入影像与治疗学*, 2016, 13(11):658-661. doi: 10.13929/j.1672-8475.2016.11.003.
Shen Q, Yang WZ, Jiang N, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal vein hypertension complicated from cavernous transformation of portal vein [J]. *Chinese Journal of Interventional Imaging and Therapy*, 2016, 13(11):658-661. doi: 10.13929/j.1672-8475.2016.11.003.
- [13] 郭芳芳, 吴正阳, 周朋利, 等. 经颈静脉肝内门体分流术治疗门静脉海绵样变合并食管胃底静脉曲张出血价值分析[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(5):387-390. doi:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2020.05.014.
Guo FF, Wu ZY, Zhou PL, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the treatment cavernous transformation of the portal vein with variceal bleeding[J]. *National Medical Journal of China*, 2020, 100(5):387-390. doi:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2020.05.014.
- [14] 韩国宏, 孟祥杰, 殷占新, 等. 经颈内静脉肝内门腔分流术及联合经皮肝/脾穿刺途径治疗门静脉血栓和(或)海绵样变性[J]. *中华医学杂志*, 2009, 89(22):1549-1552. doi:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2009.22.013.
Han GH, Meng XJ, Yin ZX, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt and combination with percutaneous transhepatic or transsplenic approach for the treatment of portal vein thrombosis with or without cavernomatous transformation [J]. *National Medical Journal of China*, 2009, 89(22):1549-1552. doi:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2009.22.013.

- [15] 闫朝岐, 杨维良. 门静脉海绵样变的临床诊治现状[J]. 中国普通外科杂志, 2008, 17(6):605-607. doi:10.3969/j.issn.1005-6947.2008.06.021.
- Yan CQ, Yang WL. Present status in clinical diagnosis and treatment of cavernomatous change of portal vein[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2008, 17(6):605-607. doi:10.3969/j.issn.1005-6947.2008.06.021.
- [16] Naymagon L, Tremblay D, Zubizarreta N, et al. The efficacy and safety of direct oral anticoagulants in noncirrhotic portal vein thrombosis[J]. Blood Adv, 2020, 4(4):655-666. doi: 10.1182/bloodadvances.2019001310.
- [17] Naymagon L, Tremblay D, Zubizarreta N, et al. Portal vein thrombosis patients harboring JAK2V617F have poor long-term outcomes despite anticoagulation[J]. J Thromb Thrombolysis, 2020, doi: 10.1007/s11239-020-02052-4. [Online ahead of print]
- [18] 沙地克·阿帕尔, 吐尔洪江·吐逊, 姚刚, 等. 髂动脉搭桥 Meso-Rex术治疗原发性门静脉海绵样变性[J]. 中华肝脏外科手术学电子杂志, 2018, 7(2):133-137. doi:10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2018.02.012.
- Shadike APE, Tuerhongjiang TX, Yao G, et al. Meso-Rex bypass using iliac arterial for primary cavernous transformation of portal vein[J]. Chinese Journal of Hepatic Surgery, 2018, 7(2):133-137. doi:10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2018.02.012.
- [19] Ruan Z, Wu M, Shao C, et al. Effects of Rex-bypass shunt on the cavernous transformation of the portal vein in children: evaluation by the color Doppler ultrasonography[J]. Insights Imaging, 2020, 11(1):4. doi: 10.1186/s13244-019-0815-6.
- [20] 吴吉圆, 张冬琴, 张海月, 等. 经颈静脉肝内门体分流术与内镜治疗预防肝硬化食管胃底静脉曲张再出血的Meta分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2014, 30(12):1272-1278. doi:10.3969/j.issn.1001-5256.2014.12.010.
- Wu JY, Zhang DQ, Zhang HY, et al. Efficacy and safety of transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic therapy for prevention of variceal rebleeding in patients with cirrhosis:a meta-analysis[J]. Journal of Clinical Hepatology, 2014, 30(12):1272-1278. doi:10.3969/j.issn.1001-5256.2014.12.010.
- [21] Justino H, Kukreja K, Hernandez JA, et al. Transcatheter recanalization with angioplasty and/or stenting: a novel, minimally-invasive treatment option for children with chronic portal vein thrombosis with cavernous transformation[J]. J Hepatol, 2018, 68(S):S628.
- [22] Valentin N, Korrapi P, Constantino J, et al. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of portal vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2018, 30(10):1187-1193. doi: 10.1097/MEG.0000000000001219.
- [23] 刘为林, 成德雷, 袁海, 等. TIPS治疗门静脉血栓伴海绵变性的全内脏反位患者1例[J]. 介入放射学杂志, 2019, 28(2):201-202. doi:10.3969/j.issn.1008-794X.2019.02.023.
- Liu WL, Cheng DL, Yuan H, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal vein thrombus with cavernous transformation in a patient with complete situs inversus viscerum[J]. Journal of Interventional Radiology, 2019, 28(2):201-202. doi:10.3969/j.issn.1008-794X.2019.02.023.
- [24] Lombardo S, Espejo JJ, Pérez-Montilla ME, et al. The keys to successful TIPS in patients with portal vein thrombosis and cavernous transformation[J]. Radiologia, 2018, 60(2):94-104. doi: 10.1016/j.rx.2017.08.006.
- [25] Fagioli S, Bruno R, Debernardi Venon W, et al. Consensus conference on TIPS management: Techniques, indications, contraindications[J]. Dig Liver Dis, 2017, 49(2):121-137. doi: 10.1016/j.dld.2016.10.011.
- [26] Wolter K, Decker G, Kuetting D, et al. Interventional Treatment of Acute Portal Vein Thrombosis[J]. Rofo, 201, 190(8):740-746. doi: 10.1055/a-0631-9265.
- [27] 杨晋辉, 唐映梅. 经颈静脉肝内门体静脉分流术后肝性脑病的防治[J]. 中华消化杂志, 2014, 34(1):14-15. doi:10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2014.01.007.
- Yang JH, Tang YM. Prophylaxis and treatment of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt[J]. Chinese Journal of Digestion, 2014, 34(1):14-15. doi:10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2014.01.007.
- [28] Lv Y, Li K, He C, et al. TIPSS for variceal bleeding in patients with idiopathic non-cirrhotic portal hypertension: comparison with patients who have cirrhosis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2019, 49(7):926-939. doi:10.1111/apt.15186.
- [29] Perarnau JM, Le Gouge A, Nicolas C, et al. Covered vs. uncovered stents for transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a randomized controlled trial[J]. J Hepatol, 2014, 60(5):962-968. doi: 10.1016/j.jhep.2014.01.015.
- [30] Rodrigues SG, Sixt S, Abraldes JG, et al. Systematic review with meta-analysis: portal vein recanalisation and transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal vein thrombosis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2019, 49(1):20-30. doi: 10.1111/apt.15044.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 张余鑫, 廖阳, 赵晨晖. 经颈内静脉肝内门体分流术在门静脉海绵样变性患者中应用评价的Meta分析[J]. 中国普通外科杂志, 2020, 29(12):1475-1486. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.12.009

Cite this article as: Zhang YX, Liao Y, Zhao CH. Meta-analysis for assessing the application of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with cavernous transformation of the portal vein[J]. Chin J Gen Surg, 2020, 29(12):1475-1486. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.12.009