

经颈静脉肝内门体分流术术后抗血栓治疗的研究进展

李洪翠 李肖

【摘要】 目的 探讨经颈静脉肝内门体分流术(TIPS)术后抗血栓治疗的必要性及重要性。方法 分别以“transjugular intrahepatic portosystemic shunt”、“门脉高压”为关键词在 Pubmed 及 CNKI 数据库检索 1994 年 1 月—2014 年 6 月关于 TIPS 治疗及术后评估的相关文献,分析 TIPS 术后血栓形成的原因、抗血栓治疗的意义及策略。**结果** TIPS 术后分流道内血栓影响 TIPS 的疗效。抗血栓治疗可以提高支架通畅率,为保证 TIPS 手术疗效起关键作用。**结论** TIPS 术后抗血栓治疗可以减少分流道血栓形成,对维持分流道通畅极为重要。

【关键词】 门体分流术,经颈静脉肝内; 静脉血栓形成; 高血压,门静脉; 抗血栓治疗

基金项目:国家自然科学基金(81171444)

Research progress of antithrombotic therapy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt

Li Hongcui*, Li Xiao. *Center of Interventional Radiology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: Li Xiao, Email: imonlixiao@263.net

【Abstract】 Objective To discuss the necessity and importance of antithrombotic therapy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt(TIPS). **Methods** The literatures related to TIPS treatment and postoperative from January 1994 to June 2014 were searched in Pubmed and CNKI database by using "transjugular intrahepatic portosystemic shunt", "门脉高压" as key words. The reasons for thrombosis, significance and strategies of antithrombotic therapy after TIPS were analyzed. **Results** Shunt thrombosis after TIPS affected the efficacy of TIPS. Antithrombotic therapy can improve stent patency rates. It plays a key role to ensure TIPS efficacy. **Conclusions** Antithrombotic therapy can reduce shunt thrombosis after TIPS, which is extremely important in maintaining shunt patency.

【Key words】 Portosystemic shunt, transjugular intrahepatic; Venous thrombosis; Hypertension, portal; Antithrombotic therapy

Fund program: National Natural Science Foundation of China(81171444)

经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)是治疗门静脉高压症(portal hypertension, PH)及其并发症的微创介入技术^[1-3]。对于急性食管胃底静脉曲张破裂出血的患者,有学者推荐 TIPS 应作为一线治疗方案^[4]。但是,随着 TIPS 临床应用的不断深入,人们在看到 TIPS 优势的同时,也逐渐发现了一些问题。尽管覆膜支架的运用大大提高 TIPS 的通畅率^[5],但维持 TIPS 长期疗效并不十分令人满意。

文献报道 TIPS 术后分流道狭窄和闭塞发生率为 25% ~ 80%^[6]。支架内血栓形成被认为是 TIPS 分流道早期闭塞的主要原因。抗血栓治疗可以提高支架通畅率,是保证 TIPS 手术疗效的关键点。近年来,临床工作中在预防分流道狭窄或闭塞方面,抗血栓治疗越来越引起人们的重视。

1 TIPS 分流道血栓形成的原因

TIPS 术后分流道容易出现狭窄和闭塞^[7]。在诸多原因^[8]中,血栓形成不容忽视。血栓形成是 TIPS 分流道早期闭塞的主要原因^[9]。TIPS 术后支架内血栓形成多发生于术后 3 个月^[10],发生率 10% ~ 15%^[11];而肝静脉狭窄或假性内膜增生常导致中远期支架狭窄^[12]。

支架内血栓形成原因主要有:(1)金属内支架未完全覆盖肝实质段分流道,内支架置入后操作时间过长及术中穿刺损伤静脉。(2)支架置入后分流道的内皮表面粗糙不平,术后很快有一些血小板及纤维蛋白附着于分流道及支架的金属丝表面,并填于凹陷部分;加之分流道与引流肝静脉两者在延续部存在着较明显的转折与成角,血流在此形成涡流。(3)胆汁中含丰富的胆盐、胆固醇、磷脂盐,穿刺损伤胆道,胆汁漏出刺激可产生强烈的炎症反应,并抑制内皮细胞生长及功能,促进血栓形成^[8]。(4)金属支架的致血凝性。(5)血液高凝状态。上述原因导致 TIPS 术后分流道内很快形成一定量的附壁血栓,并向周围蔓延;如果术中、术后抗凝不足,则很容易导致急性血栓形成,从而引起支架狭窄或闭塞。

2 TIPS 术后抗血栓治疗的意义

尽管覆膜支架减少 TIPS 术后分流道狭窄^[13-14],但抗血栓治疗仍是预防和治疗支架内血栓形成的主要方法^[15],对围手术期及术后患者至关重要。有学者认为,TIPS 术后使用低分子肝素及华法林抗凝治疗有利于支架通畅,国外学者提到术后 3 个月口服华法令可预防支架闭塞的发生;如果不用抗凝剂,支架闭塞率则增加;但术后 3 个月起没必要继续抗凝治疗^[16-17]。国内有学者认为,TIPS 术后合理应用抗凝药物可有效降低分流道狭窄和/或闭塞,术后使用低分子肝素、华法令抗凝治疗 6 个月,可以提高临床疗效,但远期疗效仍需进一步研究^[7]。

TIPS 术后血栓形成不仅可造成支架的急性闭塞,而且为平滑肌细胞内迁提供了框架。血栓的机化可直接引起内膜增厚,而且血栓中的凝血酶是强力的平滑肌细胞致分裂原,引起中远期支架狭窄。研究表明,抗血小板药物和抑制血小板活性药物可减少支架狭窄,提高通畅率^[18]。有研究者对 TIPS 术后患者予血小板聚集抑制剂和血小板源性生长因子抑制剂联合用药与肝素进行对比,TIPS 术后 1 年,联合用药组分流道狭窄率为 33%,肝素组为 57%;2 组支架内血栓形成的差别并不显著,但联合用药组的引流肝静脉内膜增生发生率显著低于肝素组^[19]。因此,血小板聚集抑制剂及血小板源性生长因子抑制剂联合应用,不仅可减少 TIPS 术后支架内血栓形成,还能抑制内膜的增生,从而降低中远期 TIPS 支架狭窄率。

3 TIPS 术后抗血栓治疗的现状与对策

抗血栓治疗包括抗凝治疗和抗血小板治疗。抗血小板治疗是动脉系统血栓预防和治理的重要手段。静脉系统由于血流速度缓慢,血栓形成对血小板的依赖程度很低,血栓的防治以抗凝治疗为主。

TIPS 分流道既不同于动脉也有别于静脉,是在肝实质内建立的通道,内流的门静脉血有自己的特殊性(血液的成分、血流速度等)^[20];肝硬化患者凝血功能紊乱;白蛋白降低,与药物结合率降低;肝功能减退,药物的代谢受到影响;术前门静脉血栓情况及是否行脾切除术等情况均可能影响抗凝药物的疗效,导致 TIPS 术后抗血栓治疗的特殊性,成为临床的棘手问题。目前缺少 TIPS 抗血栓治疗的临床研究。国内外文献中均未查到 TIPS 术后抗凝方案及共识。2010 年美国肝病研究协会实践指南中关于 TIPS 治疗门脉高压症,未提出 TIPS 术后常规使用抗凝剂的建议^[3]。2008 年美国胸科医师协会的抗凝治疗指南中也没有对 TIPS 术后的抗凝给予相应建议^[21]。2000 年英国《口服抗凝剂指南》也未提及 TIPS 术后的抗凝^[22]。TIPS 术后抗凝治疗方案在临床中也存在争议。因此,对于 TIPS 的抗凝治疗方案、不同肝功能、不同术式(单纯分流、分流+断流术)、伴并发症及合并症的抗凝方案,以及裸、覆膜支架的抗凝方案是否有区别等都有待探索。

国外有文献提到 TIPS 术后抗凝治疗改善支架通畅率^[16],但未提及具体的实施方案。国内有研究提到,在门脉穿刺成功后,确定没有损伤肝被膜,对无明显凝血障碍的患者经静脉给予 5 000 U 肝素;当患者有急性出血时,不予以肝

素。有研究显示,术后常规肝素(12 500 U 维持 24 h 静脉推注)抗凝治疗;1 周后,改为阿司匹林(0.1 g,1 次/日),双嘧达莫(50 mg,3 次/日)服用 0.5 年;所有病例随访 1 年分流道通畅,无 1 例出现再狭窄或闭塞^[17]。也有学者建议对高凝状态的患者,TIPS 术后长期抗凝预防门静脉血栓^[2],但未提到具体方案。肝硬化患者凝血功能异常,对于肝功能差者抗凝风险大,需严密监测。有文献报道 280 例肝硬化患者(包括 36 例 Child C 级)TIPS 术后 7 天静脉滴注肝素钠 12 500 IU/d,然后改为口服华法林 1 年(凝血酶原时间 17~20 s),1 年和 2 年的支架再狭窄分别为 24% 和 34%^[22]。在临床中,笔者也曾遇到 5 例患者因 Child C 级肝功能、凝血障碍而未抗凝致分流道急性闭塞,继而再发消化道大出血,经分流道再通后冒险抗凝而获预期疗效。

由于肝硬化患者凝血及肝功能异常,影响抗凝药物的代谢及疗效。其抗凝方案难以借鉴肺栓塞、深静脉血栓及冠状动脉支架术后的抗凝治疗,可考虑借鉴肝硬化门静脉血栓患者的抗凝方案。结合国内外学者的研究^[16-17,23],临床实践中 TIPS 术后抗凝方案:(1)低分子肝素加阿司匹林。术后每天 2 次皮下注射低分子肝素(67 U/kg),1 周后改为口服阿司匹林,血小板正常者阿司匹林(100 mg/d)、血小板低于 $50 \times 10^9/L$ 时阿司匹林减量^[24]。(2)低分子肝素加华法林,国际标准化比率维持在 2~3^[25-26]。但目前抗凝药物的选择及维持时间没有达成共识。因此,TIPS 术后的抗血栓尚在摸索中总结,有必要进行大规模临床研究来证实。

TIPS 的抗血栓治疗可以提高支架再通畅率。对于已有门静脉血栓的患者,TIPS 术后抗凝治疗不仅利于分流道通畅,还益于其它部位消减血栓。因此,TIPS 术后抗血栓治疗不容忽视,抗栓治疗将成为维持 TIPS 术后长期疗效的重要策略。对门静脉血栓经 TIPS 治疗者,应不失时机地实施抗血栓治疗。希望以后进行多中心临床研究,加强 TIPS 术后患者随访,从个体治疗中摸索总结经验,为 TIPS 围手术期及术后规范化抗凝治疗提供依据。

参 考 文 献

- [1] Heinzow HS, Lenz P, Köehler M, et al. Clinical outcome and predictors of survival after TIPS insertion in patients with liver cirrhosis[J]. World J of Gastroenterol, 2012, 18(37): 5211-5218. DOI:10.3748/wjg.v18.i37.5211.
- [2] Pomier-Layrargues G, Bouchard L, Lafortune M, et al. The transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the treatment of portal hypertension: current status [J]. Int J Hepatol, 2012, 2012: 167868. DOI:10.1155/2012/167868
- [3] Boyer TD, Haskal ZJ, American Association for the Study of Liver Diseases. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in the management of portal hypertension: update 2009 [J]. Hepatology, 2010, 51(1): 306. DOI: 10.1002/hep.23383.
- [4] 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. DOI:10.1056/NEJMoa0910102.
- [5] Qi XS, Bai M, Yang ZP, et al. Selection of a TIPS stent for management of portal hypertension in liver cirrhosis: an evidence-

- based review[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(21): 6470-6480. DOI:10.3748/wjg.v20.i21.6470.
- [6] Jalan R, Hayes PC, Redhead DN. Shunt insufficiency after TIPSS [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 1998, 21(3): 187-188. DOI: 10.1007/s002709900242.
- [7] 赵洪伟, 刘福全, 岳振东, 等. 抗凝药物在预防 TIPSS 术后分流道狭窄治疗中的临床应用和选择[J]. *实用医学杂志*, 2011, 27(8): 1365-1367. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2011.08.017
- [8] 梁艳平, 唐映梅, 杨晋辉, 等. TIPS 术后支架功能障碍的研究现状[J]. *世界华人消化杂志*, 2013, 21(4): 336-340.
- [9] Clark W, Golkar F, Luberic K, et al. Uncovering the truth about covered stents: is there a difference between covered versus uncovered stents with transjugular intrahepatic portosystemic shunts? [J]. *Am J Surg*, 2011, 202(5): 561-564. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2011.06.021.
- [10] Theilmann L, Sauer P. Transjugular intrahepatic portosystemischer stent-shunt (TIPS). Indications and postoperative management [J]. *Radiologe*, 1994, 34(4): 164-167.
- [11] Boyer TD, Haskal ZJ. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of portal hypertension [J]. *Hepatology*, 2005, 41(2): 386-400. DOI: 10.1002/hep.20559.
- [12] Rössle M, Gerbes AL. TIPS for the treatment of refractory ascites, hepatorenal syndrome and hepatic hydrothorax: a critical update [J]. *Gut*, 2010, 59(7): 988-1000. DOI: 10.1136/gut.2009.193227.
- [13] Rössle M. TIPS: 25 years later. [J]. *J Hepatol*, 2013, 59(5): 1081-1093. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.06.014.
- [14] Han G, Qi X, He C, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal vein thrombosis with symptomatic portal hypertension in liver cirrhosis [J]. *J Hepatol*, 2011, 54(1): 78-88. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.06.029.
- [15] 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.
- [16] Sauer P, Theilmann L, Herrmann S, et al. Phenprocoumon for prevention of shunt occlusion after transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt: a randomized trial [J]. *Hepatology*, 1996, 24(6): 1433-1436.
- [17] 杜瑜, 梁冬生, 李媛, 等. TIPS 支架再通术在维持分流道通畅中的应用[J]. *重庆医学*, 2012, 41(32): 3433-3435. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2012.32.033.
- [18] ter Borg PC, Hollemans M, van Buuren HR, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts: long-term patency and clinical results in a patient cohort observed for 3-9 years [J]. *Radiology*, 2004, 231(2): 537-545. DOI: 10.1148/radiol.2312021797.
- [19] Theilmann L, Sauer P, Roeren T, et al. Acetylsalicylic acid in the prevention of early stenosis and occlusion of transjugular intrahepatic portal-systemic stent shunts: a controlled study [J]. *Hepatology*, 1994, 20(3): 592-597.
- [20] 徐晤, 祖茂衡, 王志荣, 等. 多普勒导丝评价 TIPS 术门腔分流道血流特点 [J]. *医学影像学杂志*, 2012, 22(5): 771-773. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9011.2012.05.027.
- [21] Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence - Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) [J]. *Chest*, 2008, 133(6 Suppl): 454S-545S. DOI: 10.1378/chest.08-0658.
- [22] Gallus AS, Baker RI, Chong BH, et al. Consensus guidelines for warfarin therapy-Recommendations from the Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis [J]. *Med J Aust*, 2000, 172(12): 600-605.
- [23] Qin JP, Jiang MD, Tang W, et al. Clinical effects and complications of TIPS for portal hypertension due to cirrhosis: a single center [J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(44): 8085-8092. DOI: 10.3748/wjg.v19.i44.8085.
- [24] Eesa M, Clark T. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: state of the art [J]. *Semin Roentgenol*, 2011, 46(2): 125-132. DOI: 10.1053/j.ro.2010.08.006.
- [25] Kinjo N, Kawanaka H, Akahoshi T, et al. Portal vein thrombosis in liver cirrhosis [J]. *World J Hepatol*, 2014, 6(2): 64-71. DOI: 10.4254/wjh.v6.i2.64.
- [26] Senzolo M, Sartori TM, Rossetto V, et al. Prospective evaluation of anticoagulation and transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of portal vein thrombosis in cirrhosis [J]. *Liver Int*, 2012, 32(6): 919-927. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2012.02785.x.

(收稿日期:2014-08-10)

(本文编辑:张萍)