

门静脉高压治疗新方向：早期经颈静脉肝内门体分流术

朱清亮，雷加明

基金项目：四川省医学会静脉曲张栓塞防治(恒瑞)专项科研课题(编号:2019HR29)

作者单位：646000 四川,西南医科大学附属医院消化内科

作者简介：朱清亮(1981-),男,医学硕士,主治医师,副教授,研究方向:消化介入的临床研究。E-mail:244870886@qq.com



朱清亮,医学硕士,西南医科大学附属医院消化内科消化介入组技术带头人。四川省消化内镜专业委员会食管静脉曲张专业学组委员。对肝硬化门静脉高压诊治具有扎实的专业理论知识和丰富的临床经验。多次成功施行复杂疑难四级经颈静脉肝内门体分流术(TIPS),长期致力于消化系统疾病介入微创诊疗;熟练掌握食管胃底静脉曲张破裂出血、肝癌、梗阻性黄疸、非静脉曲张出血等疾病介入治疗,尤其是针对急慢性门静脉血栓、复杂性门静脉高压治疗方面有独特见解。参与1项全国多中心研究及多项省部级课题。在中文核心期刊发表论著5篇,发表SCI收录论文1篇。

[摘要] 肝硬化门静脉高压将导致严重并发症如食管胃静脉曲张破裂出血、顽固性腹水、门静脉血栓等,严重影响患者生活质量以及生存期。经颈静脉肝内门体分流术(TIPS)能够显著降低门静脉压力,但是该治疗手段对于患者的受益程度、治疗时机以及适应证存在一定争议。该文简述了TIPS手术的历史起源、临床实践中地位演变以及当前世界各地指南共识等方面,着重讨论TIPS处理的时机以及适应证,回顾了目前诸多临床队列研究结论观点,并对早期TIPS(early TIPS)相关的治疗提出了展望。

[关键词] 门脉高压; 食管胃静脉曲张破裂出血; 早期TIPS; 优先TIPS

[中图分类号] R 657.3⁺4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2021)08-0749-07

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2021.08.04

New direction of treatment for portal hypertension: early transjugular intrahepatic portosystemic shunt
ZHU Qing-liang, LEI Jia-ming. Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Sichuan 646000, China

[Abstract] Portal hypertension(PH) in liver cirrhosis may lead to serious complications, such as esophagogastric variceal bleeding(EVB), refractory ascites(RA) and portal vein thrombosis(PVT), which seriously affect the patients' quality of life and survival. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt(TIPS) can significantly reduce portal vein pressure. However, certain controversies exist regarding the benefits of this treatment for the patients, timing of treatment and indications. This paper briefly describes the historical origin of TIPS surgery, the evolution of its status in clinical practice and the current consensuses and guidelines around the world, focuses on the timing and indications of TIPS treatment, reviews the conclusions and views of many current clinical cohort studies, and puts forward the prospect of early TIPS related treatment.

[Key words] Portal hypertension(PH); Esophagogastric variceal bleeding(EVB); Early transjugular intrahepatic portosystemic shunt(TIPS); Pre-emptive transjugular intrahepatic portosystemic shunt(pre-emptive TIPS)

我国肝病患者人口数量大,部分肝病转归为肝硬化阶段,其中肝硬化门脉高压将极大增加食管胃静脉曲张破裂出血(esophagogastric variceal bleeding, EVB)、顽固性腹水、门静脉血栓等严重并发症的风

险,增加肝硬化患者的不良事件的发生,严重影响患者生活质量以及生存期,对我国经济社会发展带来严重负担。肝硬化门脉高压,特别是静脉曲张破裂出血的防治不仅是一项现实意义重大的卫生工程,更是落实“健康中国”国家战略的重要举措。经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)能够显著降低门静脉压力,但是该治疗手段对于患者的受益程度、治疗时机以及适应证存在一定争议,使得 TIPS 治疗在我国开展受限,可能延误了部分患者获益。本文主要从目前对早期门脉高压处理不足及危害性入题,简述了 TIPS 手术的历史起源、临床实践中地位演变以及当前世界各地指南共识等方面,着重讨论 TIPS 处理的时机以及适应证,回顾了目前诸多临床队列研究结论观点,阐明早期 TIPS(early TIPS)的循证医学证据,并对早期 TIPS 相关的治疗提出展望。

1 概述

EVB 是肝硬化门脉高压所致危急重症,首次出血患者 6 周死亡率为 15%~20%^[1-2],若不采取措施,其 1 年再出血风险约为 60%^[3-4]。如何有效控制急性出血及防止再出血一直都是临床关注的重点^[5]。大多数门脉高压都继发于肝硬化患者,随着疾病的进展,门脉压力不断升高,异位分流开放。曲张静脉破裂出血、顽固性腹水、肝性脑病、肝肾综合征等肝硬化失代偿事件威胁患者的生存质量,死亡风险大大增加^[6-7]。急性静脉曲张出血(acute variceal bleeding, AVB)的一般治疗措施是血管活性药物(特利加压素或生长抑素及类似物)联合诊断时的内镜治疗,以及尽早预防性使用抗生素^[8]。大部分患者经过上述治疗后,出血能够得到有效控制。约 20% 的 AVB 对一般治疗(血管活性药物+内镜下治疗)应答不良,出血仍然不能控制,其死亡率高达 30%~50%。20 世纪 60 年代,美国 Dotter 研究所的 Rösch 及其团队^[9]首先进行了 TIPS 的实验研究,TIPS 是一种放射影像学引导的手术,目的是通过微创方法在门静脉系统和肝静脉系统之间建立一个分流器来降低门静脉高压^[10]。通过这种干预方法,门静脉压力显著降低。对于药物和内镜治疗无法控制的出血或者反复发生的出血,TIPS 的止血率较高(93%~100%),但是其早期病死率仍然没有降低(27%~55%)^[11-12]。TIPS 最初被设想用于顽固性静脉曲张出血的抢救治疗,但 60 多年后的今天它仍然是临床和生物医学研究的热点,甚至有着更重要的角色。TIPS 早期支架长期通畅性差,血栓形成风险高,肝性脑病发生率

增加。置入 TIPS 后的门静脉分流常导致肝功能紊乱,严重时会发生肝功能损害。随着覆膜支架的出现,分流器功能障碍的发生率显著降低,但肝性脑病和早期肝衰竭仍然是 TIPS 术后的重要问题。经过几十年的发展,TIPS 已成为治疗门静脉高压重要的手段之一。TIPS 的典型适应证包括:(1)挽救内科治疗失败的急性食管静脉曲张(esophageal varices, EV)破裂出血——挽救性 TIPS(rescue TIPS);(2)早期预防高危患者 EV 再出血——早期 TIPS;(3)作为二线方案预防 EV 再出血;(4)治疗胃静脉(gastric varices, GV)出血;(5)治疗肝硬化顽固性腹水及布加综合征(Budd-Chiari syndrome, BCS)。目前 TIPS 的两个主要适应证为静脉曲张出血和难治性腹水^[13]。因为 TIPS 在降低门静脉压力上有着明显的效果,另一方面,仍有部分患者经药物和内镜一线治疗后出现再次出血,且患者肝功能等基本情况较差,对出血的耐受性较差。而每一次出血对患者而言都是一次“打击”,其发生肝性脑病、低血容量休克、脓毒血症、肾功能失常将显著增加。因此,这些再次接受挽救性 TIPS 治疗的患者,多数不是死于再出血,而是死于多次出血“打击”后的多器官功能衰竭^[14-15]。因此,临床上救治“治疗失败”最好的办法是预防“治疗失败”的发生。如果早期实施 TIPS,从根源上控制门静脉压力,减轻静脉曲张负荷,控制出血,那么有可能提高患者生存质量,甚至显著降低患者死于出血引起的多器官功能衰竭的风险。TIPS 干预时机将是我们的关注焦点。

2 挽救性 TIPS

既往的指南推荐,TIPS 仅作为挽救性的措施用于上述一般治疗失败后的急性出血患者。采用 TIPS 挽救内科治疗失败的急性 EV 出血的止血成功率为 93%,再出血率为 12%^[16]。国内有关门脉高压 TIPS 相关指南及专家共识,如 2016 年《肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治指南》^[17];2017 年中华医学会放射学分会介入学组《经颈静脉肝内门体分流术专家共识》^[18];2019 年中华医学会外科学分会脾及门静脉高压外科学组《肝硬化门静脉高压症食管、胃底静脉曲张破裂出血诊治专家共识》^[19]。这些指南共识推荐:肝功能 Child-Pugh A 级患者,经药物和内镜治疗失败的急性出血,覆膜支架 TIPS 可以作为挽救措施(B,1)。但这些内容大多参照自欧洲的 Baveno VI 共识^[20]、美国肝病研究学会(American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD)^[21]实践指导,2015 年《英国关于肝硬化患者静脉曲张出

血管管理的指南》^[8],而这些共识意见主要基于欧美人群的数据。我国肝硬化患者多为乙肝患者,存在病毒持续破坏肝细胞情况,而欧美地区以酒精性肝硬化为主,存在代谢等紊乱,因此两者在肝细胞破坏靶点、纤维化演变过程以及肝脏病理改变上存在明显差异,且在种族不同导致的基础肝体积上亦存在差异。有关 TIPS 与内镜治疗 EVB 的对照研究表明,TIPS 能减少患者的再出血,但两者生存率无明显差异^[22-24]。另外两项比较 TIPS 与内镜联合药物治疗预防肝硬化再出血的单中心随机对照研究的结果提示,接受 TIPS 治疗者的再出血率明显低于内镜联合药物治疗,两种治疗后肝性脑病的发生率及生存率差异无统计学意义,但 TIPS 治疗明显提升了门静脉的开通率^[25-26]。因此,积极 TIPS 处理的理论实践逐渐被积极讨论研究。

3 早期 TIPS

早期 TIPS 的时间点是一个关键,TIPS 干预时机近年来是临床研究热点。2004 年 Monescillo 等^[27]首先发表了关于早期 TIPS 的研究,对 116 例肝硬化合并 AVB 患者在入院后 24 h 内进行肝静脉压力梯度(hepatic venous pressure gradient, HVPG)测量评估,并将 52 例 HVPG > 20 mmHg 门静脉高压患者按 1:1 随机分入 TIPS 组和传统治疗组,结果显示,与传统治疗比较,早期 TIPS 可显著提升 AVB 伴 HVPG > 20 mmHg 者的生存获益。但是该研究结果并没有得到广泛应用,这是因为很多中心无法测量 HVPG,特别是对于急性静脉曲张的患者紧急早期测量 HVPG 就更加难以实现。2010 年 García-Pagán 等^[28]的临床对照研究则是采用临床标准对 Child-Pugh B 级伴活动性出血或 Child-Pugh C 级 < 14 分的肝硬化合并 AVB 者实施早期 TIPS 的国际多中心随机对照研究。63 例符合上述标准的 AVB 患者被随机分入早期 TIPS 组和传统治疗组,早期 TIPS 组治疗后 24 个月的曲张静脉再出血率及生存率明显优于传统治疗组。对于 Child-Pugh A 级的患者,出血后 6 周病死率几乎为零,而 Child-Pugh C 级患者的 6 周病死率高达 15% ~ 30%^[29]。该研究表明早期 TIPS 与内镜治疗 EVB 患者相比,早期 TIPS 能降低患者的止血失败率及增加 1 年存活率。Mauro 和 Gadano^[30]亦认为早期 TIPS 与内镜联合药物治疗相比,可以更有效地防止再出血,从而提高生存率。此外,如 Njei^[31]、Thabut^[32]及 Lv^[33]等分别总结了美国、法国及中国关于早期 TIPS 的研究结果:对于具有高危治疗失败风险的肝硬化合并 AVB 者实施早期 TIPS 治疗,可显著改善其预后。

在一个高风险肝硬化患者亚组中,尽早实施 TIPS 不仅可以实现早期控制出血,而且可以提高生存率。回顾性研究发现早期使用覆膜支架并执行“严格标准”的 TIPS 策略,对 AVB 患者的预后良好^[34-35]。研究显示早期 TIPS 与终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD) ≥ 19 分或 Child-Pugh C 级肝硬化患者的生存改善相关,但与 MELD ≤ 11 分或 Child-Pugh A 级肝硬化患者无关^[36]。此外,一项队列研究发现早期 TIPS 治疗 AVB 具有良好的生存效果^[37]。以上趋于统一的观点是:Child-Pugh B 级及伴活动性出血/Child-Pugh C 级 < 13 分定义为高危出血风险,是早期 TIPS 的适应证,早期 TIPS 要优于内镜联合药物治疗,而且提示 Child-Pugh C 级患者亦能够得到生存获益。同样有关于早期 TIPS 的 Meta 分析显示,目前临床上早期 TIPS 使用率较低^[38-41]。Meta 分析得出早期 TIPS 对肝硬化伴 AVB 患者是一种可行的治疗选择,尤其对高危患者有改善生存率的作用,国内许多学者也得出相同结论^[42-43]。由此,多个国际及国内指南、共识(AASLD 指南、英国胃肠病学会指南以及 Baveno 门静脉高压专家共识)均推荐^[20-21,33,44],对于药物和内镜初始治疗失败率高的 AVB 患者(如 Child-Pugh C 级 < 14 分或 Child-Pugh B 级伴有活动性出血),必须考虑早行覆膜支架 TIPS(应在 72 h 内,最好 24 h 内)。然而,不尽人意的是,早期 TIPS 的应用率仍然较低。欧洲的两项大型观察性研究显示,仅有 7% ~ 13% 的静脉曲张破裂出血患者接受了早期 TIPS 治疗,临床医师对早期 TIPS 是否能改善肝硬化 AVB 患者的生存尚缺乏信心,很多中心不具备 TIPS 技术条件是主要的原因^[32,45]。但是,早期 TIPS 的最佳适应人群仍然存在争议。首先早期 TIPS 标准纳入“高危”患者的观察性研究中,早期 TIPS 与一般治疗相比并没有明显延长生存期^[22]。其次,有研究发现,Child-Pugh B 级伴有活动性出血、接受一般治疗患者的 6 周死亡率(7% ~ 11%)明显低于 Child-Pugh C 级患者(30% ~ 37%),并且与 Child-Pugh B 级不伴有活动性出血患者的 6 周死亡率(7% ~ 11%)无明显差异^[31]。早期 TIPS 是否能改善其生存,2019 年 Lv 等^[36]在 *Gut* 上发表了临床研究文章,研究表明,与一般治疗组相比,早期 TIPS 组 6 周死亡的相对风险降低了 80%,1 年死亡的相对风险降低了 51%。研究显示对肝功能 Child-Pugh C 级或 Child-Pugh B 级伴有内镜下活动性出血的患者,在出血后 72 h 内行覆膜支架 TIPS,与药物联合内镜治疗相比,不仅能降低控制出血失败或再出血率(1 年

发生率 3% vs 33%),还能提高患者的生存率(1 年生存率 86% vs 61%),并且降低了肝性脑病的发生率(1 年发生率 20% vs 40%)。此外,该研究还显示早期 TIPS 降低了控制出血失败的再出血率以及腹水的新发和再发率,并且没有增加肝性脑病的风险。

4 提前 TIPS 干预:优先 TIPS (pre-emptive TIPS, pTIPS)

当今在多学科合作的基础上,危险分层、个体化管理已成为治疗门脉高压相关并发症的主流。门脉高压是影响静脉曲张发展和其他肝脏相关失代偿风险的主要因素,根据个体风险针对性治疗门静脉高压患者可以改善预后。最近的数据支持了这样一种观点^[46],即根据患者的特点制定治疗方案可以有效地改善预后,提高生存率。非选择性 β 受体阻滞剂(non-selective β -blockers, NSBB)联合内镜下套扎是预防曲张静脉再出血的一线治疗方案,同时指南提出一线治疗失败后再行 TIPS^[47],一定程度上承认 TIPS 较一般治疗在止血方面具有更突出的效果,所以二级预防时,是否可以如同早期 TIPS 的处理:筛选出对一线治疗应答不良的高危因素,对适应证的把控,从而提前进行 TIPS 干预,使患者获益更多。在 AVB 的情况下,失败和再出血的风险可以预测,允许早期升级治疗,即 pTIPS,这可以提高患者的生存时间。同时根据肝功能和对 NSBB 的血流动力学反应对静脉曲张复发性出血风险进行分层,可以进行个体化治疗,从而提高生存率和避免不良事件。目前一线治疗为 NSBB 治疗,其目标是使 HVPG 降低至 12 mmHg 以下或较基线下降至少 20%,但是存在再出血以及 HVPG 应答不良情况,在一项对 TIPS 放置后不同时间点门静脉压力梯度(portal pressure gradient, PPG)值的患者的回顾性研究中,TIPS 后 PPG 降低至 12 mmHg,与肝硬化患者随访检查时无进一步出血或腹水相关^[48]。因此,对于 NSBB 反应不良患者需提前处理,避免首次出血。在过去的 20 年里,多项研究重新定义了 TIPS 在静脉曲张出血和难治性腹水管理中的作用,同时探索其在其他肝硬化并发症,如胸水、门脉高压胃病、异位静脉曲张、肝肾综合征、肝肺综合征、非肿瘤门静脉血栓形成和乳糜性腹水中的应用^[49]。胃静脉曲张出血(gastric variceal bleeding, GVB)有较高的早期再出血率^[50-51],特别是孤立优先考虑覆膜支架 TIPS 控制急性出血。尤其是食管胃静脉曲张 1 型(gastroesophageal varices type 1, GOV1)、食管胃静脉曲张 2 型(gastroesophageal varices type 2, GOV2)及孤立胃静脉曲张(isolated gastric varices, IGV)静

脉曲张出血的高危患者(Child-Pugh C 级 ≤ 13 分或 Child-Pugh B 级伴活动性出血),应在 72 h 内(最好在 24 h 内)行覆膜支架 TIPS 治疗^[52]。研究发现, β 受体阻滞剂的二级预防和内镜下静脉曲张结扎再出血的发生,特别是在前 6 周,可能比晚期再出血对死亡风险有更大的影响^[53]。存在腹水或肝性脑病,MELD 评分 12 分和 HVPG > 20 mmHg 可以认为患者有早期再出血的风险^[54]。一项多中心观察性研究发现,急性-慢性肝功能衰竭的存在与再出血和死亡率独立相关^[55],pTIPS 提高了急性-慢性肝功能衰竭患者 6 周和 1 年的生存率,可获得较好生存结局^[56]。门静脉血栓形成无论是否合并肝硬化,如出现以下情况则可考虑行 TIPS:经抗凝治疗满 6 个月无效或血栓仍进展;存在抗凝治疗的绝对禁忌证^[57]。TIPS 通过建立门体分流道降低门静脉压力,血流速度提高,血栓形成血流动力学紊乱得到控制并预防血栓的复发;另外,通过建立门体分流道,应用介入手术方法开通门静脉血栓^[58]。对于顽固性腹水或难治性腹水(1 年内发生 3 次张力性腹水),TIPS 较药物/保守治疗更有效,并显著减少穿刺抽放腹水的需要,改善尿钠排泄和血肌酐清除,并且可延长无肝移植计划患者生存期^[59-60]。目前鲜见关于 TIPS 治疗肝肺综合征的研究。关于是否尽早使用 TIPS 预防急性肾损伤和肝肾综合征(hepatorenal syndrome, HRS),指南推荐:TIPS 可作为 2 型 HRS(缓慢进展的中度肾功能衰竭,血肌酐水平在 133 ~ 226 $\mu\text{mol/L}$)的有效治疗方法,经 TIPS 治疗可有效提高肾小球滤过率,降低血肌酐及醛固酮水平。在西方国家需进行骨髓移植患者中,不建议 TIPS 用于肝窦阻塞综合征(hepatic sinusoidal obstruction syndrome, HSOS),但可考虑 TIPS 作为肝移植的过渡治疗。我国 TIPS 指南指出:对于 HSOS 内科治疗效果不佳者,可行 TIPS 控制。对于 BCS 患者,其肝静脉广泛性闭塞、肝静脉节段性闭塞未能开通肝静脉以及肝静脉阻塞开通后门静脉高压仍不缓解的患者,特别是进行性肝功能恶化者,推荐其接受 TIPS 治疗。肝移植患者与非肝移植患者适应证与禁忌证相同,对未能优先行肝移植的患者,考虑在低 MELD 评分患者中行 TIPS,目的是保持门静脉畅通,减少异位分流,但是为避免肝移植手术期间阻碍血管交叉钳夹,要注意选择恰当的 TIPS 支架长度、支架定位以及门静脉至肝静脉范围。

5 展望

不可否认,TIPS 较一般治疗在止血方面具有更突出的效果。除此之外,何为评价内镜治疗失败终

点(再出次出血、再次出现重度静脉曲张、出现红色征)的问题仍存在争论。既然 TIPS 能更好地止血,更好地降低出血相关死亡率,那么是否可能在合适患者把 TIPS 推向一线治疗呢? 另一方面,基于我国国情限制,在我国一级预防、二级预防的治疗策略上其实是无法真正保证。可能并没有严格按照一般治疗失败后行 TIPS 这个过程。TIPS 在 Child-Pugh A/B 级患者中,由于其肝性脑病发生率低,效果确切,在充分评估支架的情况下,是否可以尝试推向一线治疗将需要更多研究。肝硬化的发展过程有显著性门静脉高压的代偿期,这个时期患者没有出血,但内镜下表现为食管、胃静脉重度曲张,红色征(+),HVPG 值往往 >20 mmHg。为避免首次出血带来致命危险,这时应该积极干预,而指南仍然推荐内镜下治疗,而非止血效果更好的 TIPS,理由仍然是肝性脑病,但支持这个理由的却是 25 年前的结论。作为降低门脉压力最有效的非外科干预方法,TIPS 治疗门脉高压性静脉曲张破裂出血已有近 30 年的历史。随着专用覆膜支架替代传统裸支架、普遍构建较小直径(8 mm)分流道、直径可控覆膜支架的问世,以往阻碍 TIPS 广泛开展的两大难点,即分流道失功、分流后较高的肝性脑病发生率得到了极大的改善。并且 10 多年来,对于肝性脑病的认识加深,利福昔明、门东氨酸鸟氨酸制剂、乳果糖等药物的应用,酸性保留灌肠、饮食习惯的改善使肝性脑病的发生概率明显降低,尤其是对于代偿期较好肝功能患者,这极大解放了制约 TIPS 的桎梏。目前,讨论 TIPS 的范畴主要集中在出血与腹水方面。有学者发现在 Child-Pugh A/B 级试行 TIPS,可以明显增加体重,减少纳差、乏力等症状,原因可能与肠肝循环改变、吸收功能好转、全身循环加快、电解质平衡、肌酐肾功能改善有关,改善患者蛋白质代谢和营养状态。因此,减少致命出血“打击”,把门脉高压生存的定义改为生存质量提高,而不是单纯生存时间。如果 TIPS 明显改善生存质量,将大大提高 TIPS 的适用范围。

综上所述,早期 TIPS 显著提升了急性门脉高压性静脉曲张破裂出血伴高危治疗失败因素者的生存获益。对于一级预防失败、持续 HVPG >20 mmHg、对 NSBB 低反应、合并门静脉血栓、HSOS 以及相关门脉高压并发症是否提前进行 TIPS 干预,早期 TIPS 能否成为一线方案用于适宜人群,有待于高质量的多中心随机对照研究来验证。

参考文献

[1] Bambha K, Kim WR, Pedersen R, et al. Predictors of early re-bleeding

and mortality after acute variceal haemorrhage in patients with cirrhosis[J]. Gut, 2008,57(6):814-820.

- [2] Augustin S, Altamirano J, González A, et al. Effectiveness of combined pharmacologic and ligation therapy in high-risk patients with acute esophageal variceal bleeding[J]. Am J Gastroenterol, 2011,106(10):1787-1795.
- [3] Amitrano L, Guardascione MA, Manguso F, et al. The effectiveness of current acute variceal bleed treatments in unselected cirrhotic patients: refining short-term prognosis and risk factors[J]. Am J Gastroenterol, 2012,107(12):1872-1878.
- [4] Augustin S, Muntaner L, Altamirano JT, et al. Predicting early mortality after acute variceal hemorrhage based on classification and regression tree analysis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2009,7(12):1347-1354.
- [5] Ibrahim M, El-Mikkawy A, Abdel Hamid M, et al. Early application of haemostatic powder added to standard management for oesophagogastric variceal bleeding: a randomised trial[J]. Gut, 2019,68(5):844-853.
- [6] Mehta G, Abalades JG, Bosch J. Developments and controversies in the management of oesophageal and gastric varices[J]. Gut, 2010,59(6):701-705.
- [7] Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis[J]. N Engl J Med, 2010,362(9):823-832.
- [8] Tripathi D, Stanley AJ, Hayes PC, et al. UK guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients[J]. Gut, 2015,64(11):1680-1704.
- [9] Rösch J, Hanafee WN, Snow H. Transjugular portal venography and radiologic portacaval shunt: an experimental study[J]. Radiology, 1969,92(5):1112-1114.
- [10] 罗剑钧,颜志平. 支架-移植术在 TIPS 术中的应用[J]. 中国临床医学,2002,9(2):197-200.
- [11] Azoulay D, Castaing D, Majno P, et al. Salvage transjugular intrahepatic portosystemic shunt for uncontrolled variceal bleeding in patients with decompensated cirrhosis[J]. J Hepatol, 2001,35(5):590-597.
- [12] Chau TN, Patch D, Chan YW, et al. “Salvage” transjugular intrahepatic portosystemic shunts: gastric fundal compared with esophageal variceal bleeding[J]. Gastroenterology, 1998,114(5):981-987.
- [13] Horhat A, Bureau C, Thabut D, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with cirrhosis: indications and post-transjugular intrahepatic portosystemic shunt complications in 2020[J]. United European Gastroenterol J, 2021,9(2):203-208.
- [14] Bosch J. Salvage transjugular intrahepatic portosystemic shunt: is it really life-saving? [J]. J Hepatol, 2001,35(5):658-660.
- [15] Trebicka J. Does transjugular intrahepatic portosystemic shunt stent differentially improve survival in a subset of cirrhotic patients? [J]. Semin Liver Dis, 2018,38(1):87-96.
- [16] Vangeli M, Patch D, Burroughs AK. Salvage tips for uncontrolled variceal bleeding[J]. J Hepatol, 2002,37(5):703-704.
- [17] 中华医学会肝病学分会,中华医学会消化病学分会,中华医学会内镜学分会. 肝硬化门脉高压食管胃静脉曲张出血的防治

- 指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(2): 203-219.
- [18] 中华医学会放射学分会介入学组. 经颈静脉肝内门体分流术专家共识[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(7): 1218-1228.
 - [19] 中华医学会外科学分会脾及门静脉高压外科学组. 肝硬化门静脉高压症食管、胃底静脉曲张破裂出血诊治专家共识(2019版)[J]. 中国实用外科杂志, 2019, 39(12): 1241-1247.
 - [20] 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]. J Hepatol, 2015, 63(3): 743-752.
 - [21] Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, et al. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases[J]. Hepatology, 2017, 65(1): 310-335.
 - [22] Rudler M, Cluzel P, Corvec TL, et al. Early-TIPSS placement prevents rebleeding in high-risk patients with variceal bleeding, without improving survival[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2014, 40(9): 1074-1080.
 - [23] Holster IL, Tjwa ET, Moelker A, et al. Covered transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic therapy + β -blocker for prevention of variceal rebleeding[J]. Hepatology, 2016, 63(2): 581-589.
 - [24] Zheng M, Chen Y, Bai J, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic therapy in the secondary prophylaxis of variceal rebleeding in cirrhotic patients: meta-analysis update[J]. J Clin Gastroenterol, 2008, 42(5): 507-516.
 - [25] Luo X, Wang Z, Tsao J, et al. Advanced cirrhosis combined with portal vein thrombosis: a randomized trial of TIPS versus endoscopic band ligation plus propranolol for the prevention of recurrent esophageal variceal bleeding[J]. Radiology, 2015, 276(1): 286-293.
 - [26] Lv Y, Qi X, He C, et al. Covered TIPS versus endoscopic band ligation plus propranolol for the prevention of variceal rebleeding in cirrhotic patients with portal vein thrombosis: a randomised controlled trial[J]. Gut, 2018, 67(12): 2156-2168.
 - [27] Monesillo A, Martínez-Lagares F, Ruiz-del-Arbol L, et al. Influence of portal hypertension and its early decompression by TIPS placement on the outcome of variceal bleeding[J]. Hepatology, 2004, 40(4): 793-801.
 - [28] 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.
 - [29] Abraldes JG, Villanueva C, Banares R, et al. Hepatic venous pressure gradient and prognosis in patients with acute variceal bleeding treated with pharmacologic and endoscopic therapy[J]. J Hepatol, 2008, 48(2): 229-236.
 - [30] Mauro E, Gadano A. What's new in portal hypertension? [J]. Liver Int, 2020, 40 Suppl 1: 122-127.
 - [31] Njei B, McCarty TR, Laine L. Early transjugular intrahepatic portosystemic shunt in US patients hospitalized with acute esophageal variceal bleeding[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2017, 32(4): 852-858.
 - [32] Thabut D, Pauwels A, Carbonell N, et al. Cirrhotic patients with portal hypertension-related bleeding and an indication for early-TIPS: a large multicentre audit with real-life results[J]. J Hepatol, 2017, 68(1): 73-81.
 - [33] Lv Y, Yang Z, Liu L, et al. Early TIPS with covered stents versus standard treatment for acute variceal bleeding in patients with advanced cirrhosis: a randomised controlled trial[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2019, 4(8): 587-598.
 - [34] Baiges A, Magaz M, Turon F, et al. Treatment of acute variceal bleeding in 2021—when to use transjugular intrahepatic portosystemic shunts? [J]. Clin Liver Dis, 2021, 25(2): 345-356.
 - [35] Buessics T, Schoder M, Goeschl N, et al. Re-bleeding rates and survival after early transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in clinical practice[J]. Dig Liver Dis, 2017, 49(12): 1360-1367.
 - [36] Lv Y, Zuo L, Zhu X, et al. Identifying optimal candidates for early TIPS among patients with cirrhosis and acute variceal bleeding: a multicentre observational study[J]. Gut, 2019, 68(7): 1297-1310.
 - [37] Hermie L, Dhondt E, Vanlangenhove P, et al. Model for end-stage liver disease score and hemodynamic instability as a predictor of poor outcome in early transjugular intrahepatic portosystemic shunt treatment for acute variceal hemorrhage[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2018, 30(12): 1441-1446.
 - [38] Zhou GP, Jiang YZ, Sun LY, et al. Early transjugular intrahepatic portosystemic shunt for acute variceal bleeding: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur Radiol, 2021, 31(7): 5390-5399.
 - [39] Nicoară-Farcău O, Han G, Rudler M, et al. Effects of early placement of transjugular portosystemic shunts in patients with high-risk acute variceal bleeding: a meta-analysis of individual patient data [J]. Gastroenterology, 2021, 160(1): 193-205. e10.
 - [40] Li S, Zhang C, Lin LL, et al. Early-TIPS versus current standard therapy for acute variceal bleeding in cirrhosis patients: a systemic review with meta-analysis[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 603.
 - [41] Deltenre P, Trépo E, Rudler M, et al. Early transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhotic patients with acute variceal bleeding: a systematic review and meta-analysis of controlled trials[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2015, 27(9): e1-e9.
 - [42] 蒋明远, 黄 华, 路明亮, 等. EVL 和早期 TIPS 治疗肝硬化急性食管静脉曲张出血的疗效[J]. 昆明医科大学学报, 2020, 41(2): 32-36.
 - [43] 黄 山, 姚 欣, 陈雪玲, 等. 早期经颈静脉肝内门体分流术治疗老年肝硬化食管静脉曲张破裂出血的临床研究[J]. 现代消化及介入诊疗, 2021, 26(2): 197-201, 207.
 - [44] Miraglia R, Maruzzelli L, Di Piazza A, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt using the new Gore Viatorr controlled expansion endoprosthesis: prospective, single-center, preliminary experience[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2019, 42(1): 78-86.
 - [45] Hernández-Gea V, Procopet B, Giraldez Á, et al. Preemptive-TIPS improves outcome in high-risk variceal bleeding: an observational study[J]. Hepatology, 2019, 69(1): 282-293.
 - [46] Magaz M, Baiges A, Hernández-Gea V. Precision medicine in variceal bleeding: are we there yet? [J]. J Hepatol, 2020, 72(4): 774-784.

- [47] Mookerjee RP, Pavesi M, Thomsen KL, et al. Treatment with non-selective beta blockers is associated with reduced severity of systemic inflammation and improved survival of patients with acute-on-chronic liver failure[J]. J Hepatol, 2016,64(3):574–582.
- [48] Silva-Junior G, Turon F, Baiges A, et al. Timing affects measurement of portal pressure gradient after placement of transjugular intrahepatic portosystemic shunts in patients with portal hypertension[J]. Gastroenterology, 2017,152(6):1358–1365.
- [49] Rajesh S, George T, Philips CA, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhosis: an exhaustive critical update[J]. World J Gastroenterol, 2020,26(37):5561–5596.
- [50] Tseng Y, Ma L, Luo T, et al. Patient response to endoscopic therapy for gastroesophageal varices based on endoscopic ultrasound findings[J]. Gut Liver, 2018,12(5):562–570.
- [51] Ma L, Tseng Y, Luo T, et al. Risk stratification for secondary prophylaxis of gastric varices due to portal hypertension[J]. Dig Liver Dis, 2019,51(12):1678–1684.
- [52] Rössle M. TIPS:25 years later[J]. J Hepatol, 2013,59(5):1081–1093.
- [53] Lv Y, Wang Z, Li K, et al. Risk stratification based on chronic liver failure consortium acute decompensation score in patients with Child-Pugh B cirrhosis and acute variceal bleeding[J]. Hepatology, 2021, 73(4):1478–1493.
- [54] Ardevol A, Alvarado-Tapias E, Garcia-Guix M, et al. Early rebleeding increases mortality of variceal bleeders on secondary prophylaxis with β -blockers and ligation[J]. Dig Liver Dis, 2020,52(9):1017–1025.
- [55] Trebicka J, Gu W, Ibáñez-Samaniego L, et al. Rebleeding and mortality risk are increased by ACLF but reduced by pre-emptive TIPS[J]. J Hepatol, 2020,73(5):1082–1091.
- [56] Manning C, Elzubeir A, Alam S. The role of pre-emptive transjugular intrahepatic portosystemic shunt in acute variceal bleeding: a literature review[J]. Ther Adv Chronic Dis, 2021,12:2040622321995771.
- [57] Trebicka J. Emergency TIPS in a Child-Pugh B patient: when does the window of opportunity open and close? [J]. J Hepatol, 2017, 66(2):442–450.
- [58] Qi X, Han G, Fan D. Management of portal vein thrombosis in liver cirrhosis[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2014,11(7):435–446.
- [59] Sanyal AJ, Genning C, Reddy KR, et al. The North American Study for the Treatment of Refractory Ascites[J]. Gastroenterology, 2003,124(3):634–641.
- [60] Allaire M, Walter A, Sutter O, et al. TIPS for management of portal-hypertension-related complications in patients with cirrhosis[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2020,44(3):249–263.

[收稿日期 2021-07-28][本文编辑 吕文娟 余 军]

本文引用格式

朱清亮,雷加明. 门静脉高压治疗新方向:早期经颈静脉肝内门体分流术[J]. 中国临床新医学,2021,14(8):749–755.