



空军军医大学

Air Force Medical University

分类号 R575.2

U D C 616-004

密 级 公开

硕士学位论文

**TIPS 预防肝硬化食管静脉曲张再出血：不同
直径覆膜支架比较的随机对照试验**

王秋和

培 养 类 别 全日制

学 位 类 型 学术学位

一级学科(专业类) 临床医学

二级学科(专业) 内科学(消化系病)

研 究 方 向 肝硬化及肝癌的介入治疗

指 导 教 师 韩国宏 教授(主任医师)

培 养 单 位 西京医院消化内科

二〇一八年五月

独创性声明

秉承学校严谨的学风与优良的科学道德，本人声明所呈交的论文是我个人在导师指导下进行的研究工作及取得的研究成果。尽我所知，除了文中特别加以标注和致谢的地方外，论文中不包含其他人已经发表或撰写过的研究成果，不包含本人或他人已申请学位或其他用途使用过的成果。与我一同工作的同志对本研究所做的任何贡献均已在论文中作了明确的说明并表示了致谢。

申请学位论文与资料若有不实之处，本人承担一切相关责任。

论文作者签名：_____日期：_____

保护知识产权声明

本人完全了解空军军医大学有关保护知识产权的规定，即：研究生在校攻读学位期间论文工作的知识产权单位为空军军医大学。本人保证毕业离校后，发表论文等使用本论文工作成果时第一署名单位仍然为空军军医大学。学校可以公布论文的全部或部分内容（含电子版，保密内容除外），可以采用影印，缩印或其他复制手段保存论文；学校有权允许论文被查阅和借阅，并在校园网上提供论文内容的浏览和下载服务。同意学校将论文加入《中国优秀博硕士学位论文全文数据库》和编入《中国知识资源总库》等，并可浏览和下载，同时享受《中国优秀博硕士学位论文全文数据库出版章程》规定的相关权益。

论文作者签名：_____导师签名：_____日期：_____

目 录

缩略语表	1
中文摘要	3
ABSTRACT	6
前 言	10
文献回顾	12
1 食管静脉曲张与肝硬化门脉高压临床阶段的划分	12
1.1 代偿期肝硬化的病程	12
1.2 失代偿期肝硬化的病程	14
1.3 肝硬化的分期	15
2 曲张静脉出血的治疗	16
2.1 内镜与药物治疗	16
2.2 TIPS 治疗	17
2.3 TIPS 在目前预防再出血治疗策略中的定位	19
3. TIPS 支架直径选择的研究进展	21
正 文	25
第一部分 8MM vs. 10MM 支架 TIPS 手术预防食管胃底静脉曲张再出血的随机对照 试验	25
1 研究设计	25
2. 研究人群	25
2.1 入选标准	25
2.2 排除标准	26
2.3 剔除标准	26
3 方法	27

3.1 随机化与盲法	27
3.2 TIPS 手术	27
3.3 观察终点与定义	27
3.4 随访	29
3.5 样本量估计	30
3.6 伦理	30
3.7 统计分析	30
4 结果	30
4.1 患者入组与随机化	30
4.2 基线信息	31
4.3 TIPS 治疗情况与 PPG	33
4.4 主要观察终点：支架功能障碍	35
4.5 次要观察终点	37
5. 讨论	48
第二部分 8MM vs. 10MM 支架 TIPS 手术预防食管胃底静脉曲张再出血试验的事后 敏感性分析	53
1 研究设计	53
2. 研究人群	53
3 方法	53
3.1 TIPS 手术	53
3.2 观察终点与定义	54
3.3 随访	54
3.4 样本量估计	54
3.5 统计分析	54
4 结果	55
4.1 患者纳入情况	55
4.2 死亡和全因再出血组成的复合终点	55
4.3 竞争风险模型下的生存分析	55
4.4 校正协变量后的生存分析	60

5 讨论	64
小 结	67
参考文献	68
附 录	81
研究成果	83
致 谢	85

缩略语表

缩略词	英文全称	中文全称
ABRI	Adjusted blood requirement index	校正后输血指数
ALB	Albumin	白蛋白
ALBI score	Albumin-bilirubin score	白蛋白-胆红素评分
ALP	Alkaline phosphorylase	碱性磷酸酶
ALT	Alanine transaminase	丙氨酸氨基转移酶
AST	Aspartate transaminase	天冬氨酸氨基转移酶
BUN	Blood urine nitrogen	尿素氮
CI	Confidence interval	可信区间
CLIF-C AD score	CLIF-Consortium acute decompensation score	CLIF 协作组急性失代偿评分
Cr	Creatinine	肌酐
EVL	Endoscopic variceal band ligation	内镜下曲张静脉套扎
GGT	γ -glutamyl transpeptidase	γ -谷氨酰基转移酶
HR	Hazard ratio	风险比
HVPG	Hepatic venous pressure gradient	肝静脉压力梯度
INR	International normalized ratio	国际标准化比率
MELD	Model for end-stage liver disease	终末期肝病评分模型
MI	Medical intervention	药物干预
OR	Odds ratio	风险比

PLT	Platelet count	血小板计数
PPG	Portal venous pressure gradient	门静脉压力梯度
TBIL	Total bilirubin	总胆红素
TIPS	Transjugular intrahepatic portosystemic shunt	经颈内静脉肝内门体 静脉分流术
RBC	Red blood cell count	红细胞计数
WBC	White blood cell count	白细胞计数

TIPS 预防肝硬化食管静脉曲张再出血：不同直径覆膜支架比较的随机对照试验

硕士研究生：王秋和

导师：韩国宏 教授

空军军医大学第一附属医院西京消化病医院，西安 710032

资助基金项目：国家自然科学基金（81420108020）

陕西省优化统筹基金（2013KTCL03-05）

中文摘要

【背景和目的】

经颈内静脉门体静脉分流术（transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS）是食管静脉曲张出血的重要治疗措施，也是预防再次出血的主要手段之一。然而，TIPS 术后并发症肝性脑病会影响患者生活质量及远期预后。目前，TIPS 手术中使用的分流道支架直径有两种规格，即 8mm 和 10mm。既往观点认为，TIPS 分流道直径越大，降低门脉压力的效果越好，但肝性脑病的发生率也会越高；反之亦然。因此，尽管 TIPS 手术在临床实践中已应用近 30 年，其支架直径应如何选择仍然存在争议，而各个版本的指南中亦尚无推荐意见。

2010 年国外学者曾报道了一项使用 8mm 和 10mm 覆膜支架的 TIPS 治疗门脉高压的随机对照研究。该研究发现使用 8mm 支架组患者术后支架功能障碍发生率较 10mm 组明显升高，而肝性脑病的发生率并未降低。但该研究的主要局限性在于其目标人群队列并未达到预期样本量，因此，其结论可靠性有待商榷。与之相反，另一项研究表明使用 8mm 支架的患者术后两年肝性脑病发生率仅为 18%，远低于既往使

用 10mm 支架的研究结果，而术后支架再狭窄率、再出血率并未升高。基于以上发现，我中心设计并开展了使用 8mm 和 10mm 覆膜支架 TIPS 治疗食管胃底静脉曲张出血的单中心随机对照研究，以探究 8mm 支架是否能在不影响支架功能的前提下降低肝性脑病的发生率并减少肝功能损伤。

【方法】

- 1) 前瞻性收集入我院接受治疗的食管胃底静脉曲张出血患者。经筛选符合入组条件并签署知情同意的患者在经过随机分组后 1-2 天内接受使用 8mm 或 10mm 覆膜支架的 TIPS 手术。
- 2) 研究的主要观察终点为支架功能障碍，次要观察终点包括再出血、肝性脑病、生存、再出血及死亡组成的复合终点，以及术后肝功能变化。
- 3) 术前、术中、术后 1 个月、3 个月、6 个月及此后每 6 个月收集相关临床事件信息、影像学检查和实验室检查资料。
- 4) 使用独立样本 t 检验或配对样本 t 检验对连续变量进行基线均衡性分析；使用 Fisher 精确概率法和 Mann-Whitney U 检验对分类变量进行基线均衡性分析。
- 5) 使用 Kaplan-Meier 生存曲线计算支架功能障碍发生率、再出血率、肝性脑病发生率及死亡率，并使用 log-rank 检验比较组间差异。在此基础上，在竞争风险模型下以死亡或肝移植为竞争事件对支架功能障碍、再出血及肝性脑病进行生存分析；并将两组间不平衡的因素作为校正协变量进行校正后的生存分析。
- 6) 使用 Cox 回归对包含时间的观察终点进行预后因素分析，使用 Logistic 回归对二分类终点进行预后因素分析。

【结果】

- 1) 8mm 组患者和 10mm 组患者在基线时除年龄外各因素分布均衡。
- 2) 8mm 组患者术中门体静脉压力梯度降低绝对值和百分比与 10mm 组无显著差异。
- 3) 在主要观察终点方面，8mm 组患者与 10mm 组患者支架功能障碍发生率无显著差异。

- 4) 在次要观察终点方面, 两组患者再出血率和生存率无统计学差异, 8mm 组患者虽然在术后显性肝性脑病发生率上与 10mm 组无差异, 但无诱因的显性肝性脑病发生率显著低于 10mm 组, 且严重肝性脑病、难治性肝性脑病的发生率亦显著低于 10mm 组。
- 5) 竞争风险模型分析和校正年龄后的生存分析结果与上述结果一致。
- 6) 与 10mm 组患者相比, 8mm 组患者在术后随访周期中肝功能指标及肝功能评分有显著改善。

【结论】

- 1) TIPS 手术中使用 8mm 覆膜支架不会增加支架功能障碍发生率。
- 2) 使用 8mm 覆膜支架能够有效降低无诱因肝性脑病、2 级以上肝性脑病和难治性肝性脑病发生率, 减轻肝功能损害程度, 而不会影响预防再出血效果。
- 3) 因此, 食管胃底静脉曲张出血的患者接受 TIPS 手术治疗时更宜选择 8mm 覆膜支架。

关键词: 食管胃底静脉曲张出血; 经颈内静脉门体分流术; 支架功能障碍; 肝性脑病

Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt with Covered Stents of Different Diameter for the Prevention of Esophageal Variceal Rebleeding: A Randomized Controlled Trial

Candidate for master: Wang Qiuh

Supervisor: Han Guohong

Department of Liver Disease and Digestive Interventional Radiology,
Xijing hospital of Digestive Disease, Air Force Medical University,
Xi'an 710032, China

Sponsored Programs: National Natural Science Foundation of China (81420108020),
Optimized Overall Project of Shaanxi Province (2013KTCL03-05)

Abstract

【Background】

Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) is a critical treatment modality for gastroesophageal variceal bleeding and remains the major option for the secondary prophylaxis of variceal rebleeding. However, hepatic encephalopathy (HE), one of the major post-procedural complications of TIPS, influences patient's quality of life and long-term prognosis. Currently, two different diameters are available for stents used in TIPS, i.e., 8mm and 10mm. It has long been conceived that the effectiveness of portal decompression can be improved as the diameter of the shunt increases, yet the incidence of HE would correspondingly increase, and *vice versa*. Therefore, the selection of stent diameter in TIPS procedure remains an open issue ever since its first introduction into

clinical application in almost three decades ago, and recommendations in current guidelines are lacking.

In 2010, a randomized controlled trial comparing the use of 8mm and 10mm covered stents suggested that the incidence of shunt dysfunction was significantly higher in 8mm stents group, while the incidence of HE did not decrease. However, the credibility of this study was limited by its undersize study population and its conclusions are thereby controversial. In contrast, another recent study indicated that the 2-year incidence of HE was only 18% in patients receiving TIPS with 8mm stents, a value which was obviously lower than that with 10mm stents in previous studies, whereas shunt dysfunction rate did not increase.

【Aims】

The current randomized controlled trial was designed and launched for the purpose of comparing TIPS with 8mm and 10mm covered stents in the prevention of variceal bleeding for the purpose of investigating whether 8mm stents would reduce the occurrence of HE and alleviate liver function deterioration without compromising shunt function.

【Methods】

- 1) Patients with esophageal variceal bleeding were prospectively included in the study after screening for eligibility and informed consent was obtained. TIPS with either 8mm or 10mm covered stents was then performed within 24–48 hours after randomization.
- 2) The primary endpoint is shunt dysfunction, whereas the secondary endpoints included rebleeding, hepatic encephalopathy, survival, composite endpoint of rebleeding and all-cause death, and liver function after the procedure.
- 3) Clinical event information collection as well as imaging and laboratory examinations was performed at baseline, during the procedure, and at 1 month, 3 months, 6 months after the procedure and every 6 months thereafter.
- 4) Independent sample *t* test or paired-sample *t* tests were performed to compare continuous variables at baseline, whereas Fisher's exact and Mann-Whitney U tests were performed to compare categorical variables at baseline.

- 5) Survival curves was generated with Kaplan-Meier method and was compared with log-rank tests for time-to-event analysis in terms of shunt dysfunction, rebleeding, HE, and mortality. Competing risk analyses taking death or liver transplantation as competing event were performed for shunt dysfunction, rebleeding and HE, factors with imbalanced distribution between groups was taken as covariates for adjusting survival analysis.
- 6) Prognostic factors of clinical events were identified with Cox regression analysis, whereas Logistic regression was applied for dichotomies.

【Results】

- 1) All baseline characteristics except age was comparable in 8mm and 10mm groups.
- 2) The absolute value and the percentage of decrease in portosystemic pressure gradient was not significantly different in 8mm and 10mm groups.
- 3) In terms of the primary endpoint, the incidence shunt dysfunction was not significantly different in 8mm and 10mm groups.
- 4) Regarding the secondary endpoint, rebleeding rate and survival did not differ between the two groups. Although the incidence of overt HE in 8mm group was not significantly different from that of 10mm group, the cumulative incidence of spontaneous overt HE was significantly lower in 8mm group, and rates of severe HE as well as refractory HE were also significantly lower.
- 5) Competing risk analyses and survival analyses showed consistent results.
- 6) Results of liver function tests and liver function scores significantly favored 8mm group.

【Conclusions】

- 1) The use of 8mm stents in TIPS may not increase the incidence of shunt dysfunction.
- 2) TIPS with 8mm stents could significantly reduce the incidence of spontaneous overt HE, severe HE and refractory HE without compromising the effectiveness in preventing variceal rebleeding.

- 3) Therefore, 8mm stents should be favored in TIPS for the prevention of variceal rebleeding.

Key words: esophageal variceal bleeding; transjugular intrahepatic portosystemic shunt; shunt dysfunction; hepatic encephalopathy

前 言

各种慢性肝病的疾病进程往往殊途同归，逐步发展为肝硬化^[1]。失代偿期肝硬化患者存在显著的门静脉高压，其门静脉与肝静脉之间压力梯度数值达 10 mmHg 以上^[2]。由于门静脉系统长期处于高压状态，失代偿期患者可出现一系列门脉高压并发症，如食管胃底静脉曲张、腹水、肝肾综合征等。其中，食管胃底静脉曲张是最常见的并发症，而曲张静脉一旦破裂出血，患者短期死亡率高，因此，食管静脉曲张也是门脉高压最凶险的并发症。

经颈内静脉肝内门体静脉分流术（transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS）是一种通过在肝实质内建立门体静脉分流道改善门脉高压的治疗手段。由于 TIPS 术直接将高压的门静脉内的血流分流入肝静脉，其在降低压力方面起效迅速，能够在短期内改善门脉高压并发症，在预防曲张静脉再出血和控制腹水方面效果优于内镜联合药物治疗（即目前的标准治疗）^[3]。

而在另一方面，TIPS 术后门静脉内的大部分血流跨过肝窦直接经由肝静脉汇入下腔静脉并进入体循环，其中含有的血浆氨等神经毒性物质未能由肝脏充分代谢。而肝硬化患者本身又往往存在肠道菌群紊乱，细菌产氨增多，因而患者接受 TIPS 治疗后发生肝性脑病的风险显著增加^[4]。肝性脑病严重影响患者生活质量和远期预后。针对 TIPS 术后肝性脑病，目前尚无有效的一级预防措施，只能在脑病发生后采取对症治疗。而肝性脑病一旦发生，无论症状是否改善，都会对神经系统造成不可逆损伤，影响患者预后和生存^[5, 6]。

因此，虽然 TIPS 术在预防再出血方面疗效优于标准治疗，但其术后肝性脑病发生率较高，患者总体生存未能得到显著改善。故目前国际指南推荐将 TIPS 作为内镜联合药物预防再出血失败后的二线治疗措施，而非首选治疗^[7]。而对于接受 TIPS 治疗的人群，若要进一步改善其预后，就必须尽可能减少术后肝性脑病的发生。

在目前缺乏有效预防肝性脑病措施的前提下，降低术后脑病发生率的关键点在于 TIPS 手术本身。既往观点认为，TIPS 分流道直径的大小可能与肝性脑病的发生率存在相关性。TIPS 分流道越粗大，分流量越大，发生肝性脑病的风险相应增加，因

而使用小直径支架，建立相对较细的分流道可能会降低肝性脑病发生率。但由于分流量变小，门静脉压力降低的幅度可能亦随之减小，对再出血等并发症的控制效果可能不佳。简言之，传统观点认为使用大直径支架能够更有效地控制门脉高压，保证手术有效性，但术后肝性脑病发生率高，安全性较差，小直径支架则与之相反。但这一观点是否与实际情况一致仍有待临床研究进一步证实。

本研究将接受 TIPS 治疗预防再出血的患者作为目标人群，经随机分组后分别选用 8mm 和 10mm 直径的覆膜支架行 TIPS 手术，观察患者术后门静脉压力降低情况、支架功能障碍发生率和再出血率等有效性指标，以及肝性脑病发生率、生存和肝功能变化情况安全性指标，综合比较两种不同直径支架的优劣，为临床实践中 TIPS 手术支架直径的选择提供指导。

文献回顾

1 食管静脉曲张与肝硬化门脉高压临床阶段的划分

肝硬化的自然病程往往起自无症状期，亦即“代偿期”。代偿期肝硬化患者门静脉压力可为正常值或略有升高，但仍然未达到临床意义上门脉高压的压力阈值^[8]，而在这一时期患者就可能出现食管胃底静脉曲张。随后，肝硬化逐渐进展，患者开始出现门脉高压并发症，肝功能亦进一步恶化，即发展至代偿期。肝硬化失代偿期患者会出现腹水、上消化道出血、肝性脑病和黄疸等并发症^[9]。而消化道出血等并发症的发生则会进一步加速门静脉高压的进展。

1.1 代偿期肝硬化的病程

约有半数患者在诊断为肝硬化时处于疾病代偿期，其中位生存时间一般为 10 到 12 年，且大多在疾病进展至失代偿期之后死亡^[10]。肝硬化代偿期患者在确诊后 1 年和 2 年内的生存率分别是 95%和 90%^[10]。这一时期患者可能发生的主要临床事件是出现食管胃底静脉曲张或进展为失代偿期^[11]。

1.1.1 食管静脉曲张的发生和其主要临床意义

既往研究报道，肝硬化代偿期患者食管静脉曲张的患病率为 44%，而在失代偿期患者中其患病率为 73%^[10]。大样本队列研究的结果表明，肝硬化患者食管静脉曲张每年发病率为 5-8%^[12, 13]。

门静脉与体静脉间压力差值超过 10mmHg 即为临床意义上的门静脉高压^[14]。目前临床实践中常用肝静脉压力梯度（hepatic venous pressure gradient, HVPG）或门静脉压力梯度（portal venous pressure gradient, PPG）反映门静脉与体静脉之间的压力差。HVPG 指肝静脉楔压与肝静脉自由压的差值。在门静脉与肝静脉间无分流道的肝硬化患者中，门静脉压力不能直接测量，其肝静脉楔压近似等于门静脉内压力，而肝静脉自由压即为肝静脉内压力，二者之差即为门静脉与体静脉间压力梯度。PPG 指门静脉压力与下腔静脉压力的差值，在门静脉与肝静脉间存在分流道的患者中，门

静脉压力可以直接测量，故使用门静脉内直接测得的压力与下腔静脉之间的压力差计算压力梯度。既往研究表明，一旦患者出现食管胃底静脉曲张，无论其是否无论患者是否处于代偿期，其压力梯度均超过 10mmHg^[2, 15]。当门静脉压力高于此阈值时，患者发生食管静脉曲张(伴有或不伴有出血)和其他并发症的中位时间为4年左右^[12]。而一旦出现静脉曲张，其直径每年增长 5-7%^[13]。曲张静脉直径的增加往往与压力梯度的升高有关^[15, 16]，而随着曲张静脉直径的增加，患者发生上消化道出血、腹水或死亡的风险也会随之增加。肝硬化代偿期的患者若未发生食管静脉曲张，其五年生存率大约为 2-10%；而发生静脉曲张的患者五年死亡率则为 8-25%^[10, 11, 13, 17, 18]。

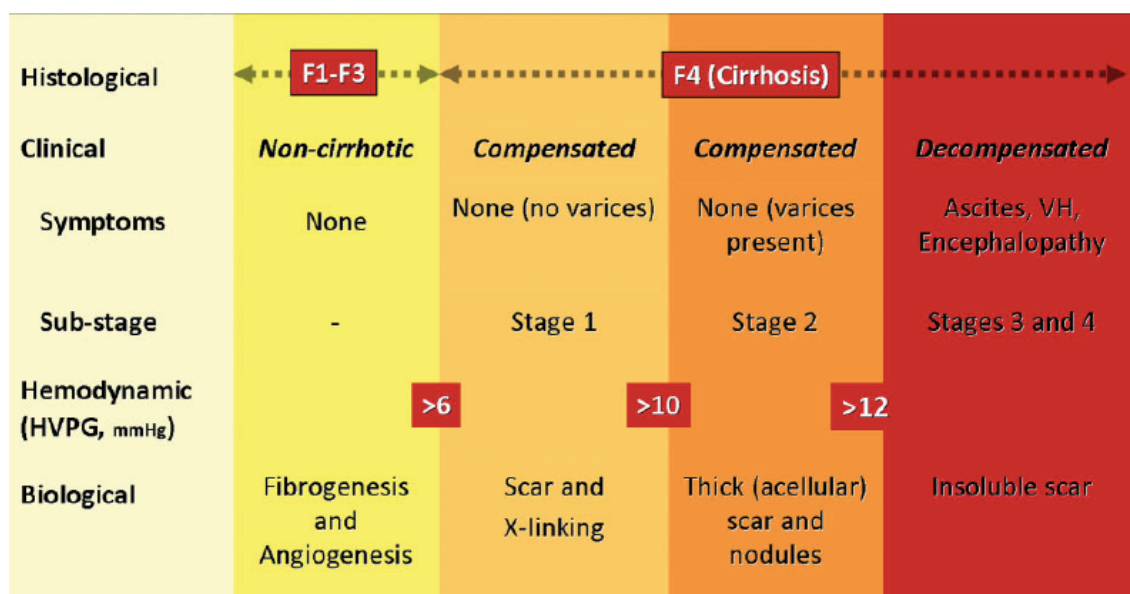


图 1. 压力梯度、食管静脉曲张情况与肝硬化不同阶段的划分^[9]

压力梯度 $\leq 5\text{mmHg}$ 者无食管静脉曲张；随着肝硬化进展，压力梯度超过 5mmHg 但未达到 10mmHg 的患者为代偿期肝硬化，此时患者尚无食管静脉曲张；当压力梯度 $>10\text{mmHg}$ 时，食管静脉曲张出现，但此时未发生曲张静脉出血等失代偿并发症，仍属于代偿期；压力梯度达到 12mmHg 以上之后，患者出现出血等并发症，为肝硬化失代偿期。

1.1.2 失代偿

肝硬化患者失代偿发生率为每年 5%^[19, 20]，而存在食管静脉曲张的患者其失代偿发生率约为不存在食管静脉曲张患者的两倍^[17]。失代偿期患者 1 年和 2 年的预期生

存率约为 60%和 45%，明显低于代偿期患者^[10]。

1.1.3 死亡率

代偿期患者死亡率较低，约为每年 1-3%。其中，有食管静脉曲张患者死亡率高于无静脉曲张的患者^[10, 11, 13, 17, 18]。导致代偿期患者死亡的原因多为失代偿事件的发生，如消化道出血、肝肾综合征、肝衰竭等，其中出血是最为常见的死因^[11, 17]。

1.2 失代偿期肝硬化的病程

食管静脉曲张出血、腹水、肝性脑病、黄疸等并发症的出现标志着肝硬化患者进入失代偿期^[21]。

1.2.1 曲张静脉出血

失代偿期患者曲张静脉出血每年发生率约为 5%。发生出血的患者压力梯度数值高于 12mmHg^[2, 15]，而在此阶段若能将患者的压力梯度数值降到 12mmHg 以下，则能够彻底预防出血的发生；若无法达到此阈值，但能将患者的压力梯度降低 20%以上，则亦能显著降低出血的风险^[22]。

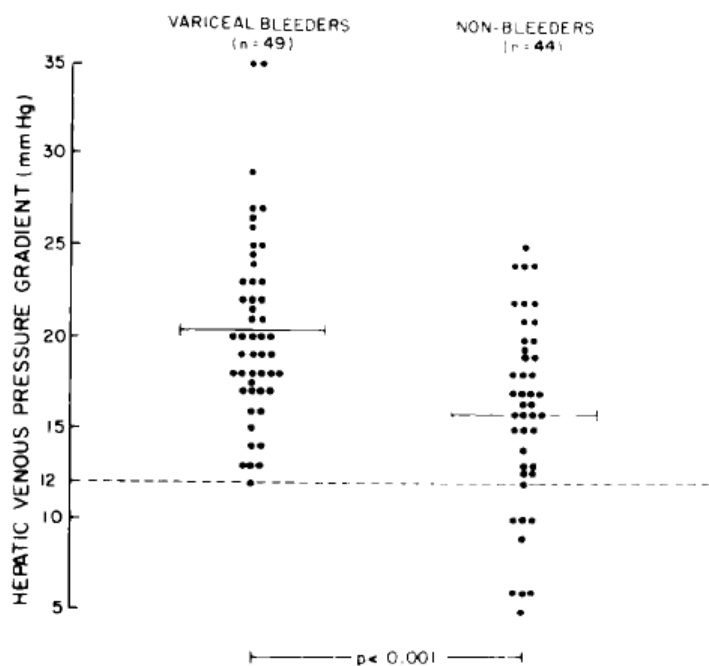


图 2. 酒精性肝硬化患者中出血者与未出血者 HVPG 的比较^[2]

未出血患者 HVPG 整体数值更低，而出血患者 HVPG 均高于 12mmHg，两组患者压力梯度存在显著统计学差异， $p < 0.001$ 。

压力梯度大于 20mmHg 的出血患者为高危患者，其接受内镜联合药物治疗止血失败的风险更高，若止血失败，患者即刻死亡率可达到 5%^[23]。而即使止血成功，患者 6 周内再出血发生率可达 20%，死亡率可达 10-15%^[23]，其中约半数患者死于未能控制的出血或 5 天内发生的再出血（即首次出血停止 24 小时后发生的消化道出血^[24, 25]）。

初次发生曲张静脉出血的患者 1 年死亡率约为 30-60%^[26, 27]。未接受任何治疗措施的曲张静脉出血患者中约有 60%在首次出血后 1-2 年内发生再出血，而在接受治疗的出血患者中，这一数字可降至 30%^[26, 27]。

1.2.2 其他并发症

除曲张静脉出血外，失代偿期其他并发症还包括腹水、肝肾综合征、自发性细菌性腹膜炎、肝性脑病、黄疸、败血症、肝癌等。其中最常见的并发症是腹水，约有 20-60%的患者在初次确诊为肝硬化时即存在腹水^[10]。肝性脑病和黄疸很少作为首发失代偿并发症，多见于已经存在腹水或出血的患者。肝硬化发展至最终阶段常可导致肝癌，约 70-90%的肝癌患者存在慢性肝病或肝硬化，而近期研究表明，食管静脉曲张也是肝硬化患者发生肝癌的危险因素之一^[28-30]。

1.3 肝硬化的分期

根据目前研究进展，肝硬化可分为以下几个阶段^[31-33]：

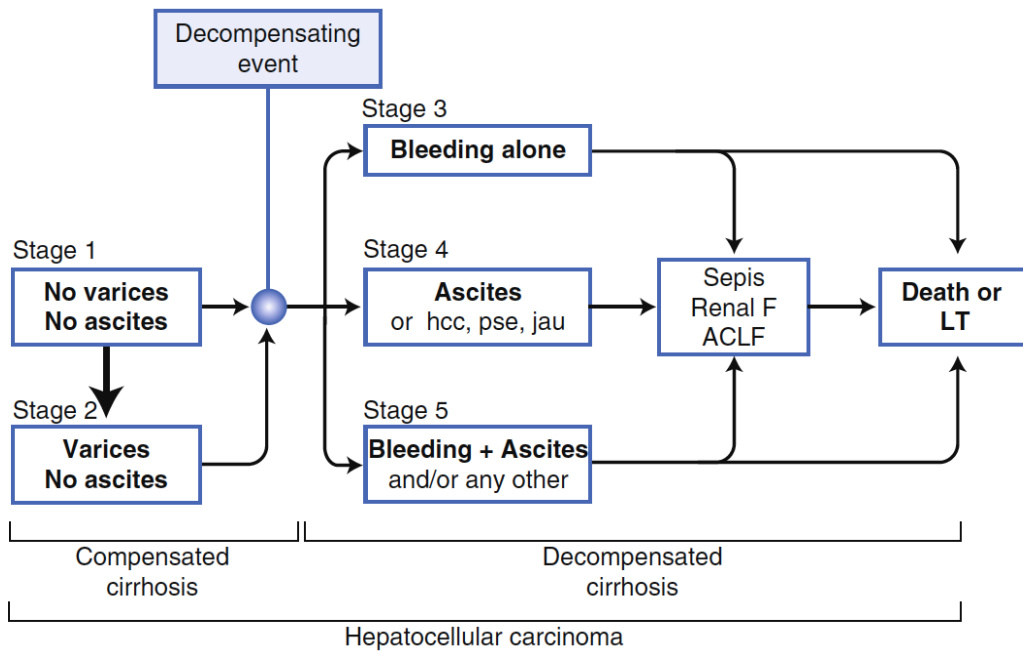
阶段一：代偿期且无食管静脉曲张。这一阶段的患者 1 年死亡率为 1.5%，每年有 11.9%的患者进展至下一阶段。

阶段二：代偿期存在食管静脉曲张。这一阶段患者 1 年死亡率为 2%，每年有 12.2%的患者进展至下一阶段，即失代偿阶段。

阶段三：出现出现上消化道出血但无其他失代偿并发症。这一阶段患者 1 年死亡率为 10%，显著高于前两个阶段。每年有 21%的患者进展到下一阶段，出现其他失代偿并发症。

阶段四：出现腹水、黄疸或肝性脑病等其他并发症。这一阶段患者 1 年死亡率为 21%，每年有 10%的患者进展到下一阶段，即严重失代偿阶段。

阶段五：患者出现两个或两个以上失代偿并发症，肝功能进一步恶化，这一阶段患者 1 年死亡率为 27%，5 年死亡率为 87%。

图 3. 肝硬化分期^[33]

ACLF: 慢加急性肝衰竭, LT: 肝移植。

简言之, 食管静脉曲张是肝硬化进展的核心临床事件, 而曲张静脉出血的发生则是肝硬化代偿期进展为失代偿期的重要标志, 也是影响患者结局的决定性因素之一, 因而出血患者的管理尤为重要。食管静脉曲张与出血的发生均与压力梯度存在密切关系, 故控制门静脉系统的压力是肝硬化患者尤其是失代偿期患者治疗的重心。

2 曲张静脉出血的治疗

食管静脉曲张出血后, 患者再出血风险较高^[34], 故应进行二级预防措施以防止再出血的发生。目前推荐内镜与药物治疗联合使用作为预防再出血的标准治疗, 而对接受标准治疗预防再出血失败的患者应进行 TIPS 治疗^[7, 35]。

2.1 内镜与药物治疗

既往多项对照试验表明, 内镜下硬化剂注射治疗比单纯使用血管活性药物保守治疗更能有效预防再出血的发生, 亦能显著改善患者生存^[36-38]。近年来, 内镜套扎治疗已经逐渐取代硬化剂注射成为内镜预防再出血的主要措施^[39, 40]。

1980 年, Lebrec 等人发现非选择性 β 受体阻滞剂普萘洛尔能够降低门脉高压患者的门静脉压力, 并减少食管静脉曲张的发生^[41]。随后几项随机对照试验则进一步

表明普萘洛尔能够有效预防再出血并改善生存^[42-44]，在此基础上联合使用单硝酸异山梨酯类药物能够进一步改善门静脉压力降低效果^[45-47]。另外，兼具 α 和 β 受体阻断效应的卡维地洛近期也被应用于食管静脉曲张再出血的预防^[48-50]。

2012 年，Thiele 等人发表的一项 Meta 分析表明，内镜下硬化剂注射或套扎治疗与药物治疗联合使用，其效果明显优于单纯使用内镜治疗或单纯使用药物治疗^[51]。因而内镜与药物联合使用已经成为预防再出血的主要措施之一。

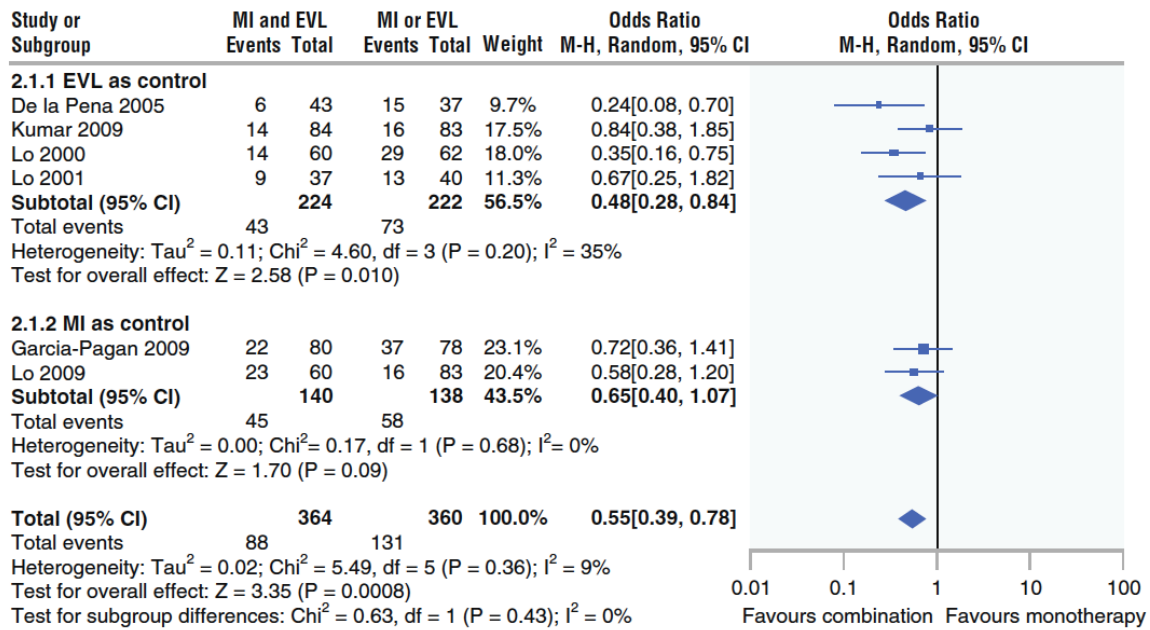


图 4. 内镜与药物联合治疗与单纯内镜或单纯药物治疗间的比较^[51]

EVL: 内镜套扎, MI: 药物干预, CI: 可信区间

2.2 TIPS 治疗

尽管在过去 20 年内镜联合药物治疗的使用使出血患者预后显著改善，仍有将近 50% 的患者会发生再出血^[52, 53]，因此需要其他治疗措施进一步干预。

2.2.1 TIPS 手术过程

TIPS 手术由 Rösch 首次成功实施^[54]，通过在门静脉与肝静脉间建立分流道实现降低门静脉压力效果。TIPS 手术一般在局部麻醉下进行，多采取右侧颈内静脉入路，视肝静脉与门静脉的位置关系将导管送至肝中静脉或肝右静脉，并在此时测量肝静

脉楔压和肝静脉自由压以计算 HVP_G^[55]。随后，术者将导丝经由肝实质穿刺门静脉。穿刺成功后使用球囊导管逐步扩张肝实质穿刺道，同时分别测量穿刺后的门静脉内压力与下腔静脉内压力，二者之差即为 PPG。扩张肝实质后置入直径为 8mm 或 10mm 支架，使用球囊逐步扩张支架并测量其 PPG 数值。PPG 应降至 12mmHg 以下以避免再出血的发生。若无法降低至此安全阈值以下，则应使压力梯度较治疗前基础值降低 20%以上以尽可能降低再出血风险^[2, 10, 15]。

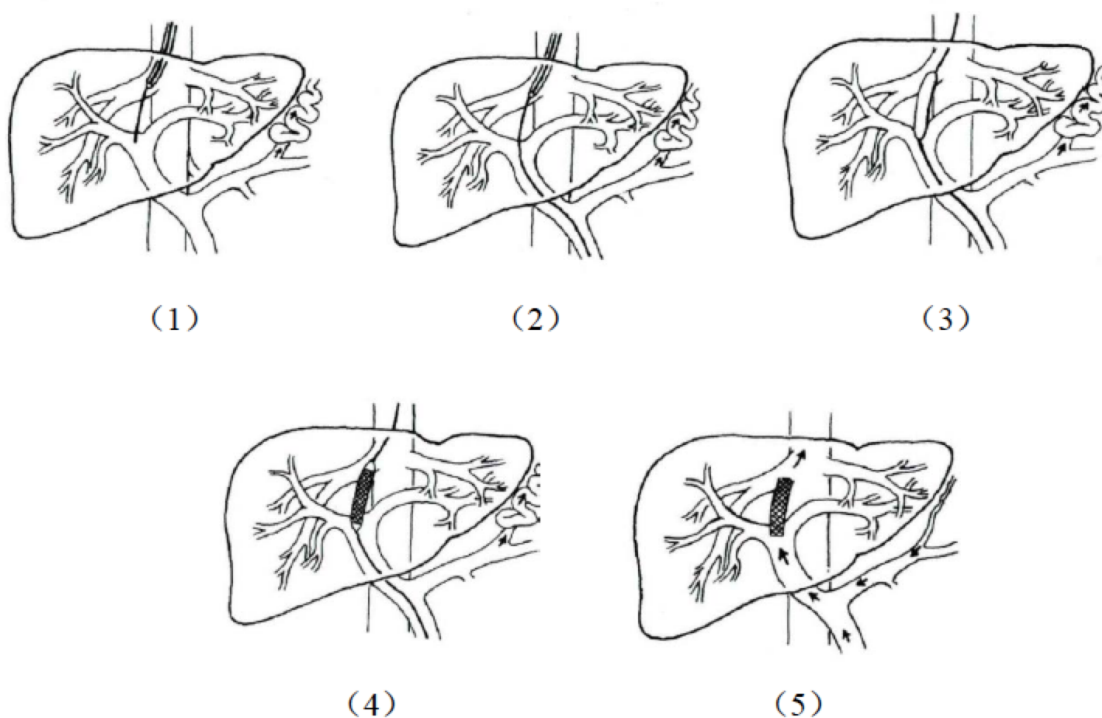


图 2. TIPS 手术模式图^[56]

(1) 为导丝经肝静脉穿刺门静脉；(2) 为门静脉穿刺成功；(3) 为使用球囊扩张肝实质；(4) 为经导丝置入支架；(5) 为支架置入并使用球囊扩张后成功建立分流道。

2.2.2 TIPS 的并发症与禁忌症

TIPS 手术并发症主要包括：支架功能障碍、心功能衰竭、穿刺道感染、肝性脑病、肝功能衰竭等^[57-62]，致死性并发症发生率约为 1.7%，在术者经验丰富的情况下可能更低^[63]。主要禁忌症为年龄大于 75 岁、Child-Pugh 评分>12 或 MELD 评分>18、显性肝性脑病或严重肝性脑病史、心功能不全、肺动脉高压、肝内胆管扩张、肝癌等^[64]。

2.3 TIPS 在目前预防再出血治疗策略中的定位

TIPS 手术降低门静脉压力、控制门脉高压并发症效果迅速且明显。既往共有 14 项研究比较了 TIPS 与硬化剂注射治疗^[65-70]、套扎治疗^[71-74]、内镜与非选择性 β 受体阻滞剂联合^[75-77]、非选择性 β 受体阻滞剂与硝酸盐类药物联合治疗^[78]的结果。Papatheodoridis 等人通过对这些研究进行 Meta 分析发现，与内镜联合药物治疗相比，TIPS 能将再出血风险降低 2.6 倍^[79]。但该研究还指出，接受 TIPS 治疗的患者发生肝性脑病的风险是接受内镜联合药物治疗的 2.2 倍；同时，尽管 TIPS 术后患者因再出血死亡的风险显著降低，因其他原因死亡的风险则显著增高，导致接受 TIPS 治疗的患者与接受内镜联合药物治疗的患者总体生存无显著差异^[79]。

综合以上结果，在不能改善生存的情况下，TIPS 手术侵入性更强，故目前国际指南中将内镜联合药物治疗列为预防再出血的一线治疗措施，而将 TIPS 作为二线治疗^[7]。因此，如何进一步提高手术的有效性、改善手术的安全性是 TIPS 领域研究的重点。

表 1. TIPS 与内镜治疗食管胃底静脉曲张患者主要临床事件比较^[79]

事件	研究数	异质性	固定效应模型		随机效应模型	
			OR (95% CI)*	p 值	OR (95%CI)	p 值
再出血	11	0.24	3.80 (2.76-5.23)	<0.001	3.62 (2.52-5.21)	<0.001
上消化道出血	6	0.22	3.19 (2.12-4.80)	<0.001	3.13 (1.89-5.16)	<0.001
死亡	11	0.77	0.97 (0.71-1.34)	0.87	0.97 (0.71-1.33)	0.86
再出血	8	0.03	1.97 (1.10-3.53)	0.02	1.99 (0.80-4.93)	0.14
其他原因	8	0.98	0.53 (0.34-0.84)	0.01	0.56 (0.36-0.86)	0.01
肝性脑病	10	0.55	0.43 (0.30-0.60)	<0.001	0.45 (0.32-0.63)	<0.001

OR: 风险比, CI: 可信区间

*本表格中风险比以 TIPS 做为参照

影响 TIPS 手术有效性的常见问题是支架功能障碍，即支架内部发生狭窄或完全堵塞。支架功能障碍可影响分流效果，导致 PPG 回升及门脉高压并发症的复发。既

往 TIPS 手术使用裸支架，术后 1 年内支架功能障碍发生率高达 50%以上^[80]。裸支架功能障碍发生的原因主要为支架内假性内膜增生或血栓形成^[81]，而覆膜支架的应用则使这一问题得到解决：由于覆膜材料能够减少胆汁和血小板等在支架腔内的蓄积，假性内膜增生或血栓形成明显减少，术后 1 年内支架功能障碍发生率可降低至 15%，手术有效性得到显著改善^[82]。

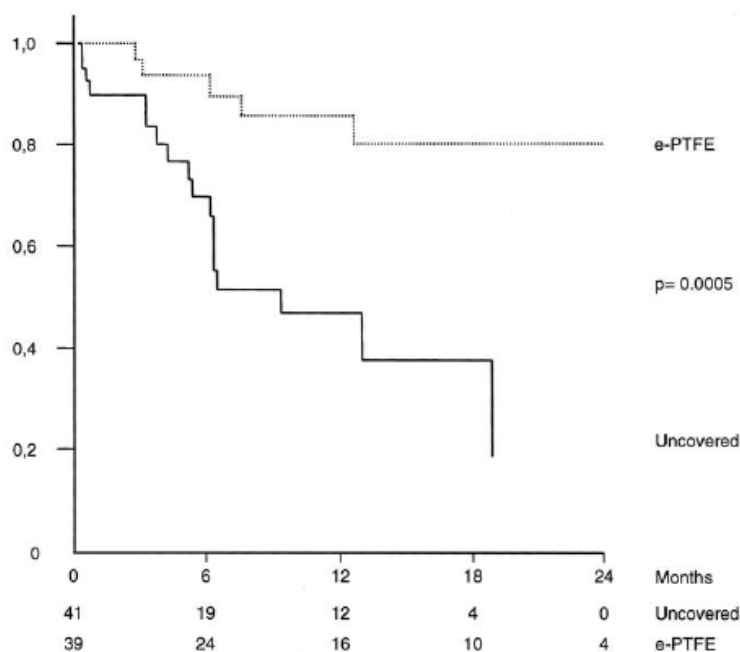


图 3. 覆膜支架与裸支架术后支架功能障碍发生率的比较^[80]

虚线所示生存曲线为覆膜支架术后支架功能障碍发生情况，实线所示生存曲线为裸支架术后支架功能障碍发生情况。

而在 TIPS 手术安全性方面，肝性脑病仍然是主要症结。肝硬化患者往往存在肠道菌群紊乱，其肠道内细菌产氨量高于健康人^[83]，因而肝硬化患者中肝性脑病发生率约为 2-3%^[19]。由于 TIPS 手术在肝静脉和门静脉间建立了分流道，门静脉内部分含血浆氨较高的血流未经肝脏代谢即进入体循环，从而导致肝性脑病风险增加。此外，TIPS 的目标人群多为存在曲张静脉出血和腹水的患者，而出血和腹水又是肝性脑病的诱发因素，进一步增加了肝性脑病风险。事实上，TIPS 术后 1 年内患者肝性脑病发生率可达 30-55%^[84-88]，因此，预防或减少 TIPS 术后肝性脑病的发生意义重大。然而，Riggio 等人发现，TIPS 术后预防性使用乳果糖或利福昔明等降血氨药物

不能有效减少肝性脑病的发生，提示药物预防肝性脑病效果不佳^[89]。

而在另一方面，对于手术后发生严重肝性脑病的患者，进行 TIPS 支架限流术缩小分流道直径或行 TIPS 封堵术栓塞分流道可使患者肝性脑病得到缓解^[90, 91]。因此，支架直径可能与肝性脑病的发生有关，而使用小直径支架则可能降低术后肝性脑病的发生。但既往观点认为，小直径支架管腔更容易发生狭窄，支架功能障碍风险更高。然而，Perarnau 等人在一项比较裸支架和覆膜支架通畅性的随机对照研究中发现，裸支架发生的狭窄多见于支架中段，而覆膜支架发生的狭窄多见于支架两端，即位于肝静脉中的支架头端和位于门静脉中的支架尾端^[92]。这一发现提示，覆膜支架发生功能障碍的主要原因可能是支架与肝静脉或门静脉形成夹角而造成的支架位置不佳，而非支架内假性内膜增生或血栓形成。因此，在确保有效降低压力梯度且支架位置良好的前提下，使用小直径支架可能不会明显降低术后分流道通畅性及手术有效性。

使用小直径支架可能面临的另一个问题是，小直径支架意味着分流道更细，分流量更小，结合血流动力学原理，从理论上而言其降低门静脉压力效果可能不如大直径支架^[93]。但是，目前仍不明确支架直径小到何值以下才会影响分流效果。

3. TIPS 支架直径选择的研究进展

早期研究通过比较 10mm 和 12mm 直径的 TIPS 支架发现，与 10mm 支架相比，12mm 支架并不能进一步降低术后再出血发生率，而术后肝性脑病发生率却显著升高^[94]。因此，现今 TIPS 手术已不再使用 12mm 支架，而主要使用直径为 8mm 和 10mm 的支架^[95]。但目前尚不明确 8mm 与 10mm 支架之间是否存在与上述结果类似的情况。换言之，8mm 支架是否能在保证分流道通畅性和降低门静脉压力效果的同时减少肝性脑病，仍有待进一步研究证实。

对此，2010 年 Riggio 等人报道了一项比较 8mm 和 10mm 覆膜支架 TIPS 有效性及安全性的随机对照试验^[96]。该研究以安全性指标肝性脑病为主要观察终点，以有效性指标术后门脉高压并发症控制情况为次要观察终点，最终纳入 45 例患者。研究发现，8mm 支架组和 10mm 术后 1 年内肝性脑病发生率分别为 43% 和 47%，无统计学差异 ($p=0.48$)，而 8mm 患者术后门脉高压并发症复发率高达 55%，10mm 组复发率则为 15%，二者存在统计学差异 ($p=0.002$)^[96]。因此，Riggio 等人认为，使用 8mm

支架门脉高压控制情况较差，而且不能有效降低术后肝性脑病的发生率，故 TIPS 手术应选用 10mm 支架。但该研究存在缺陷：由于 8mm 组术后门脉高压并发症发生率及复发率过高，伦理委员会要求研究提前终止，故该研究仅纳入 45 例患者，而未达到预期样本量 114 例^[96]。因此，尽管主要观察终点肝性脑病在两组间发生率未见统计学差异，该结果的统计学效能并未达到预期，研究结论的可靠性有待商榷。

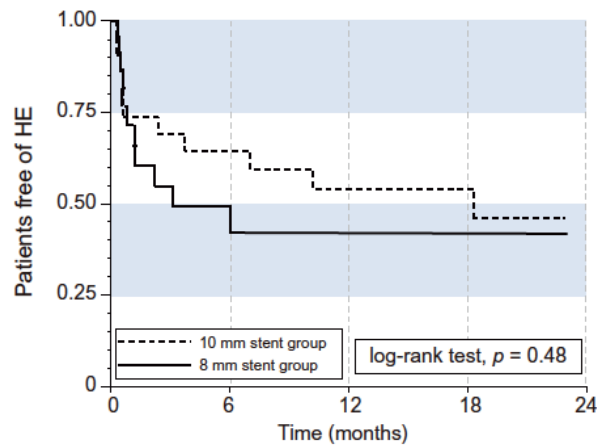


图 4. 2010 年随机对照试验中 8mm 与 10mm 组肝性脑病发生率比较^[97]

虚线所示生存曲线为 10mm 支架组术后支架功能障碍发生情况，实线所示生存曲线为 8mm 支架组术后支架功能障碍发生情况。两组患者生存曲线无显著统计学差异，log-rank 检验 $p=0.48$ 。

另一方面，Sauerbruch 等人于 2015 年发表的一项使用 8mm 支架 TIPS 治疗曲张静脉出血患者的研究发现，61% 的患者术后 PPG 可降至 12mmHg 以下，术后 2 年再出血率仅为 7%。同时，接受小直径支架 TIPS 治疗的患者术后 2 年内显性肝性脑病发生率仅为 18%，远远低于既往研究报道，提示使用小直径支架可能减少在保证手术有效性的同时减少术后肝性脑病的发生^[98]。但该研究中 TIPS 手术仅选用 8mm 支架，缺少 10mm 支架在同一人群中的研究结果，因而无法直接比较不同直径支架在有效性和安全性方面的优劣。

由于有关支架直径选择的研究结果差异悬殊，目前在肝硬化食管胃底静脉曲张出血指南^[99]、Baveno 门静脉高压指南^[7, 25, 35]和 TIPS 指南^[100, 101]中均未给出有关 TIPS 支架直径选择的推荐意见。而在临床实践中，国际上尤其是欧洲国家多选用 10mm 支架，在术中使用球囊扩张支架时将支架扩张至 8mm，若压力梯度未降至 12mmHg

以下或降低幅度未达到 20%以上，则将支架进一步扩张至 10mm^[102]。

然而，这一做法的有效性缺少询证证据支持。迄今为止的各项报道中，使用未完全扩张的 10mm 支架的 TIPS 术后肝性脑病发生率仍然高达 21-53%^[80, 82, 103-107]。Gaba 等人在回顾性地研究了 41 例将 10mm TIPS 支架扩张至 8mm 的患者和 20 例将 10mm TIPS 支架完全扩张的患者后发现，在中位随访时间点（术后 76 天），未完全扩张的支架与完全扩张的支架相比，其直径无统计学差异^[108]。导致这一结果的原因可能是 TIPS 支架的自膨胀作用：即使仅将 10mm 支架扩张至 8mm，支架自身仍有扩张至 10mm 的趋势^[109]。该研究还发现，支架不完全扩张组和完全扩张组术后肝性脑病发生率无差异（34% vs. 20%, $p=0.372$ ），这一结果进一步说明将 10mm 支架扩张至 8mm 可能难以有效降低术后肝性脑病的发生^[108]。Pieper 等人则在一项前瞻性研究中发现，未完全扩张的支架在术后 1 周内即发生明显自膨胀，其直径与 TIPS 术中扩张支架后即刻测得的直径相比有显著增加，基本接近其标准规格；在术后 6 周左右即已完全膨胀^[110]。而另一方面，TIPS 术后 3 个月内均为肝性脑病的高发期^[105]。因此，不完全扩张的 10mm 支架在患者仍处于肝性脑病高发期时即已自膨胀至其标准直径，故而难以达到减少肝性脑病的预期效果。

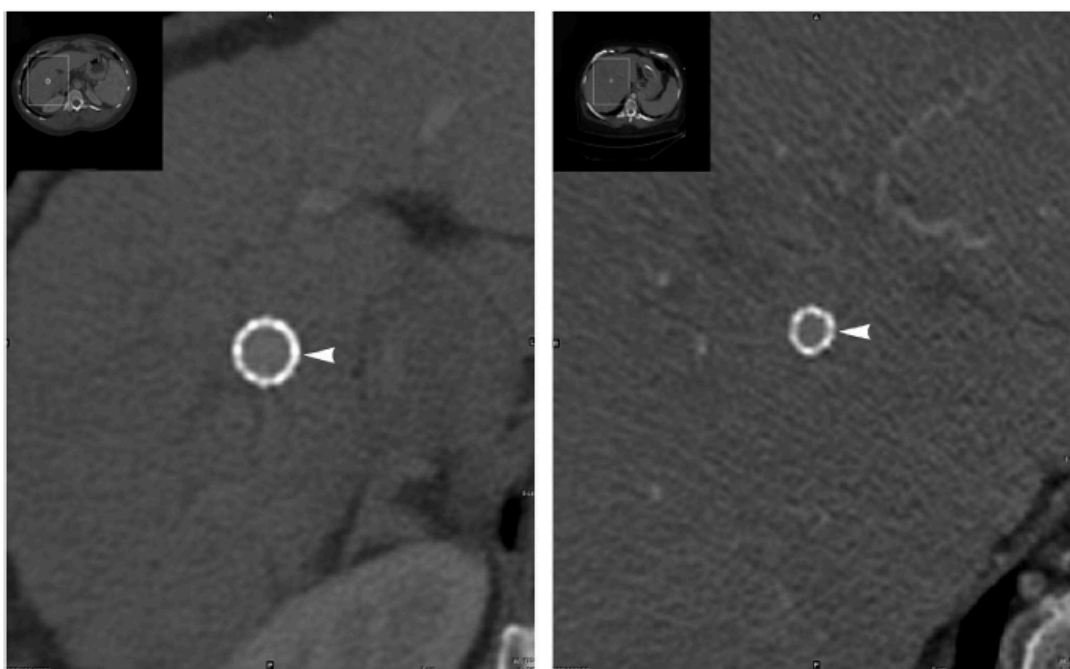


图 5. TIPS 术后扩张至 8mm 的 10mm 覆膜支架直径变化^[108]

左为术后 327 天 CT 影像，支架直径 9.9mm；右为术后 2 天 CT 影像，支架直径 8.4mm。

总结以上文献，可以明确如下结论：

- (1) 在目前 TIPS 手术采用覆膜支架的情形下，使用 8mm 小直径支架并不一定影响手术有效性，既往研究结果可靠性仍有待进一步研究证实；
- (2) 在 TIPS 手术实施过程中，无论是否将 10mm 支架完全扩张，术后远期支架直径都将维持在 10mm 左右，故使用未完全扩张的大直径支架难以降低肝性脑病的发生，不能有效改善手术安全性。

由此可以提出假设：与使用 10mm 支架相比，使用 8mm 支架的 TIPS 能在保证分流道通畅性和手术有效性的同时降低肝性脑病发生率。

正文

第一部分 8mm vs. 10mm 支架 TIPS 手术预防食管胃底静脉曲张再出血的随机对照试验

尽管 TIPS 已经成为肝硬化食管胃底静脉曲张出血的重要治疗措施，目前各版本指南中仍未提出关于 TIPS 手术支架直径选择的推荐意见。而既往有关 TIPS 支架直径的研究或可靠性不足，或缺少头对头直接比较的结果。因此，不同的支架直径对 TIPS 手术有效性和安全性的影响仍然亟需大样本前瞻性随机对照试验的探究与证实。

本研究通过随机对照设计比较 8mm 与 10mm 支架的有效性和安全性，综合分析两者在支架功能障碍、压力梯度降低情况及再出血等有效性指标和肝性脑病、生存及肝功能变化等安全性指标方面的差异，明确何种支架直径能使中国患者获益更多，并通过本研究指导临床实践中 TIPS 手术中支架直径的选择。

1 研究设计

本研究为单中心随机对照试验，两组患者分别于随机化分组后 1-2 天内接受使用 8mm 或 10mm 支架的 TIPS 治疗。

2. 研究人群

2.1 入选标准

- 1) 经临床表现、影像学检查或肝脏穿刺活检诊断为肝硬化的患者；
- 2) 入院前 5-42 天内发生曲张静脉出血；
- 3) 内镜联合药物治疗预防再出血失败；
- 4) 年龄为 18-75 岁；
- 5) Child-Pugh 评分^[32]≤13 分（Child-Pugh 评分见附表 1）；

- 6) 丙氨酸氨基转移酶、谷草转氨酶水平低于 5 倍参考值上限;
- 7) 碱性磷酸酶低于 4 倍参考值上限;
- 8) INR<2.3;
- 9) 血肌酐水平低于 1.5 倍正常值上限;
- 10) 取得患者书面知情同意。

2.2 排除标准

- 1) 原发性肝癌;
- 2) 其他系统恶性肿瘤;
- 3) 2 级以上严重活动性感染;
- 4) 虽经治疗, 收缩压仍高于 150mmHg 或舒张压仍高于 90mmHg 的高血压;
- 5) 纽约心脏协会 2 级以上充血性心衰、症状性冠脉疾病、需药物治疗的心律不齐;
- 6) 门静脉血栓, 管腔堵塞 50%以上;
- 7) 充血性心衰、多发肝内囊肿、无法控制的感染、无法缓解的胆管阻塞、严重肺动脉高压等 TIPS 手术绝对禁忌症;
- 8) 肝性脑病发作或既往肝性脑病病史;
- 9) 肾功能衰竭;
- 10) 自发性腹膜炎;
- 11) 入组前 6 个月内曾接受大型手术治疗;
- 12) 造影剂过敏;
- 13) 人类免疫缺陷病毒感染史;
- 14) 器官移植史;
- 15) 既往接受过 TIPS 手术或外科分流手术;
- 16) 妊娠期或哺乳期女性;
- 17) 依从性差。

2.3 剔除标准

- 1) 受试者失访;
- 2) 随访期间接受内镜套扎、硬化剂注射或外科手术等非计划内治疗;

- 3) 接受肝移植治疗;
- 4) 受试者本人或其法定代表要求退出;
- 5) 研究者认为继续参加试验对受试者健康有害。

3 方法

3.1 随机化与盲法

随机化方案由网页随机化分组系统 (<http://openrct.fmmu.edu.cn>) 采用 Pocock and Simon's 最小随机法产生, 两组患者人数比例为 1:1, 分组匹配因素包括: 基线年龄、性别和 Child-Pugh 肝功能分级。随机化方案对患者、TIPS 术者及主管医师不设盲, 而对负责收集数据和评估观察终点的随访人员及统计分析人员设盲。

3.2 TIPS 手术

患者依照随机化方案分入 8mm 或 10mm 组并接受 TIPS 治疗。手术采用局部麻醉, 导丝成功穿刺门静脉后, 对所有患者使用直径为 8mm 的球囊扩张肝实质, 随后依照分组方案置入直径为 8mm 或 10mm 的 Fluency 支架 (Bard 公司)。为确保支架位置良好, 支架头端延伸入肝静脉汇入下腔静脉入口处, 尾端延伸入门静脉门静脉主干内, 并与血管壁平行。若支架位置不佳, 则视情况额外置入一枚 Cordis 支架 (Johnson & Johnson 公司)。支架置入前、置入后分别测得基线 PPG 和术中即刻 PPG。入组的前 59 例患者在术后 24-72 小时内额外测量一次 PPG 以观察术后短期压力梯度动态变化。每个时间点均进行 3 次 PPG 测量并取其平均值作为最后结果。为避免影响对支架功能障碍的观察, TIPS 术后不进行抗凝治疗。

3.3 观察终点与定义

3.3.1 主要观察终点

支架功能障碍

3.3.2 次要观察终点

- 1) TIPS 术中即刻与术后短期 PPG;
- 2) 全因再出血;
- 3) 显性肝性脑病;

- 4) 无诱因的显性肝性脑病;
- 5) 严重肝性脑病;
- 6) 难治性肝性脑病;
- 7) 肝性脊髓病;
- 8) 无肝移植生存;
- 9) 肝功能指标及肝功能评分。

3.3.3 定义

- 1) 支架功能障碍: 腹部超声初筛发现支架狭窄、阻塞、门静脉血流速度降低 50% 以上或降至 28cm/s 以下或门静脉肝内分支内血流方向改变, 且内镜下发现高危曲张静脉的患者为可疑支架功能障碍, 对可疑患者造影下若可见分流道狭窄超过 50%或完全阻塞, 或 PPG 超过 12mmHg 或较术后即刻测量值升高 25%以上即确诊;
- 2) 全因再出血^[25]: 患者发生呕血或便血, 或留置鼻胃管中抽出 100ml 以上鲜血, 并伴有以下任一情况:
 - a) 校正后输血指数 (adjusted blood requirement index, ABRI) ≥ 0.5
 - b) 未输血时血红蛋白下降 3g 以上;

$$ABRI = \frac{\text{输血单位数}}{[\text{输血后血红蛋白} - \text{输血前血红蛋白} + 0.1]}$$

- 3) 肝性脑病: 依照美国肝病学会 2014 年肝性脑病的指南, 采用 West-Haven's 标准进行分级 (见附表 2) ^[111];
- 4) 显性肝性脑病: 依照 West-Haven's 分级标准确定为 2 级及以上的肝性脑病 (见附表 2) ^[111];
- 5) 无诱因显性肝性脑病: 患者发生显性肝性脑病, 且未发现消化道出血、高蛋白饮食、便秘、腹水、电解质紊乱等已知诱因;
- 6) 严重肝性脑病: 依照 West-Haven's 分级标准确定为 3 级或 4 级的肝性脑病;
- 7) 难治性肝性脑病: 在采取对症治疗措施下仍存在 2 级及以上的复发性或持续性的肝性脑病;
- 8) 肝性脊髓病: 患者发生渐进性痉挛性瘫痪, 且可以排除为其他疾病所致的瘫

痪的可能;

9) Albumin-Bilirubin (ALBI) 肝功能评分: 即白蛋白-胆红素评分, 其计算公式为: $[\log_{10}(\text{总胆红素}) \times 0.66] + [\text{白蛋白} \times (-0.085)]^{[112]}$, 其中, 胆红素单位为 mg/dl;

10) 无肝移植生存: 自患者接受 TIPS 手术之日起直至随访结束或接受肝移植之日或死亡日期。

3.4 随访

常规随访时间点为术后 1 个月、3 个月、6 个月及此后每 6 个月, 或当患者临床症状复发或出现发生其他需要住院治疗的临床事件时。

常规随访周期内检查以下项目: 临床表现、体格检查、腹部超声、内镜、CT 肝性脑病史及实验室检查。必要时行血管造影检查分流道情况。

每两次常规随访期间进行一次电话随访, 采集病人近期健康状况及临床事件发生情况。对所有患者随访均至患者死亡或随访结束(最后 1 例入组患者随访满 2 年)。

随访期间对所有患者按上文述及步骤筛查支架功能障碍发生情况, 若发生支架功能障碍, 则行支架修正术; 若患者发生严重肝性脑病或难治性肝性脑病, 则行支架限流术或支架封堵术。

表 1-1. 各随访期患者检查项目

时间	基线	术后 1 月	术后 3 月	术后 6 月	之后 每 6 月	必要时
人口学信息	√	×	×	×	×	×
临床表现	√	√	√	√	√	√
体格检查	√	√	√	√	√	√
腹部超声	√	√	√	√	√	√
内镜	√	×	×	√	√	√
腹部 CT	√	×	√	√	√	√
出血史	√	√	√	√	√	√
肝性脑病史	√	√	√	√	√	√
血管造影	√	×	×	×	×	√

3.5 样本量估计

样本量估计的根据为2010年Riggio等人发表的随机对照试验中报道的支架功能障碍发生率:8mm组为50%,10mm组为22%。两组支架功能障碍发生率差值为28%,为增强统计学效能取保守估计值25%。在此基础上,要达到80%的检验效能和双侧0.05的统计学显著水平共需要113例患者,结合10%的预期失访率,总样本量应为126例,两组患者按1:1比例分配后每组63例。

3.6 伦理

本研究方案、知情同意书、病例报告表及其他相关文件均经西京医院伦理委员会批准。研究实施过程复合赫尔辛基宣言及临床试验规范。研究已在Clinicaltrials.gov网站注册:NCT01410591。

3.7 统计分析

- 1) 连续性变量以“均数±标准差”或“中位数(四分位数间距)”表示,使用独立样本 t 检验或配对样本 t 检验进行比较;
- 2) 分类变量及有序变量以“频数(百分比)”表示,分别使用Fisher精确概率检验或Mann-Whitney U检验进行比较;
- 3) 包含时间资料的观察终点以Kaplan-Meier法绘制生存曲线,并用log-rank检验比较组间差异;
- 4) 使用Cox回归模型分析主要临床事件的独立预测因素;随访期间发生的时间依赖性事件编码为时间依赖变量后再进行Cox回归分析。单变量分析中 $p < 0.1$ 的变量进入多变量分析,多变量分析中双侧 $p < 0.05$ 的变量为有统计学意义的预测因素;
- 5) 使用Logistic回归模型分析二分类变量观察终点的独立预测因素;
- 6) 上述统计学分析采用SPSS 22.0, GraphPad Prism 6.0和R 3.3.2软件。

4 结果

4.1 患者入组与随机化

患者入组时间为2012年6月至2014年1月,最后一次随访时间为2016年1月。

入组期间筛选 134 例患者，其中 127 例最终入组本研究。7 例未入组的患者中，3 例患者拒绝参加研究，2 例患者伴有门静脉血栓，2 例患者最终诊断为非肝硬化性门静脉高压。

本研究队列中 64 例患者随机分入 8mm 支架组，63 例患者分入 10mm 支架组。随访期间无失访者。

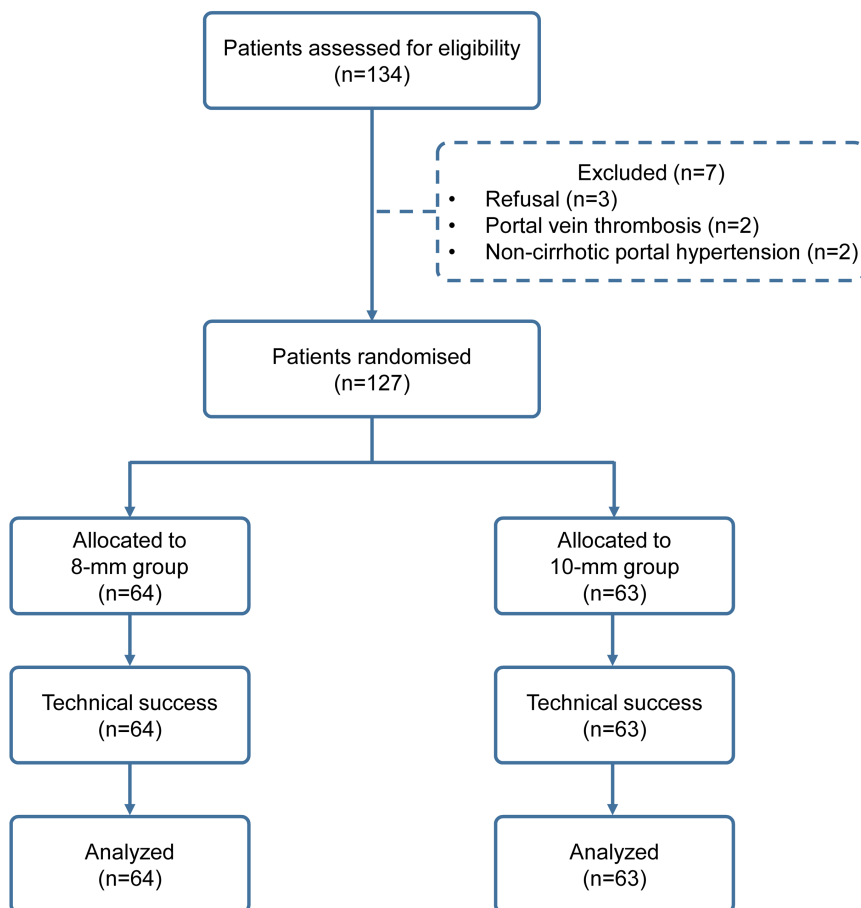


图 1-1. 研究流程图

研究共筛选 134 例患者，最终纳入 127 例患者，随机分组后 8mm 组 64 例，10mm 组 63 例，研究期间无患者失访

4.2 基线信息

8mm 组患者及 10mm 组患者基线信息见表 1-2。除年龄外，两组患者基线信息分布均衡。其中患者肝硬化最常见的病因为乙肝，约占总患者人数 70%。由于抗病毒治疗情况会影响肝硬化患者生存，本研究中对伴有病毒性肝炎的入组患者进行规

范抗病毒治疗。全队列中共有 92 例乙肝患者，其中 53 例患者入院时乙肝病毒 DNA 定量为阴性，入院后继续既往抗病毒治疗方案；其余 39 例患者接受核苷类似物治疗（以恩替卡韦为主），治疗后完全缓解与部分缓解者达到总人数 90% 以上，提示抗病毒治疗效果良好。患者整体肝功能较好，以 Child-Pugh A 级为主。术前约半数以上患者伴有腹水。两组患者中位随访时间均为 26.9 个月。

表 1-2 基线信息表

变量	8-mm 组 (n=64)	10-mm 组 (n=63)	<i>p</i> 值
性别			0.587
男性	41 (64.1)	37 (58.7)	
女性	23 (35.9)	26 (41.3)	
年龄 (岁)	49.4±11.0	52.0±9.7	<0.001
病因			0.233
乙型肝炎	50 (78.1)	42 (66.7)	
丙型肝炎	4 (6.3)	5 (7.8)	
自身免疫性肝病	3 (4.7)	1 (1.6)	
酗酒	0 (0.0)	2 (3.2)	
原发性胆汁淤积性肝硬化	1 (1.5)	0 (0.0)	
多种病因	2 (3.1)	2 (3.2)	
未知	4 (6.3)	11 (17.5)	
Child-Pugh 分级			0.938
A 级	36 (56)	35 (56)	
B 级	25 (40)	25 (39)	
C 级	3 (4)	3 (5)	
MELD 评分	11.4±3.0	10.6±2.5	0.119
TBIL (mg/dl)	1.3±0.6	1.5±0.9	0.258
ALB (g/dl)	36.1±6.0	35.7±4.7	0.678
ALT (U/L)	35.8±47.7	37.9±29.0	0.768
AST (U/L)	39.5±27.9	46.2±30.8	0.201
ALP (U/L)	109.1±73.1	118.8±80.8	0.480
GGT (U/L)	42.9±40.6	63.2±83.9	0.084
Cr (mg/dl)	1.0±0.3	0.90±0.1	0.096
BUN (mg/dl)	15.3±9.0	14.9±7.8	0.822
Na ⁺ (mEq/L)	140.0±3.2	139.7±4.1	0.658

K ⁺ (mEq/L)	3.9±0.4	3.8±0.5	0.402
血浆氨 (μg/dl)	74.4±34.1	76.9±35.6	0.692
TIPS 术前 PPG (mmHg)	26.2±4.3	24.9±4.3	0.112
腹水 (有/无)	32/32	35/28	0.595
末次出血至随机化时间 (天)	17 (8-35)	17 (11-35)	0.904
随访时间 (月)	26.9 (0.7-42.6)	26.9 (0.4-41.4)	0.265

MELD: 终末期肝病评分, ALB: 白蛋白, ALT: 丙氨酸氨基转移酶, AST: 天冬氨酸氨基转移酶, ALP: 碱性磷酸酶, GGT: γ -谷氨酰基转移酶, Cr: 肌酐, BUN: 尿素氮, PPG: 门静脉压力梯度

4.3 TIPS 治疗情况与 PPG

TIPS 手术在所有患者中均成功实施。为确保支架位置良好, 术中对 8mm 组 3 例患者及 10mm 组 1 例患者进行额外支架置入, 额外置入的支架与原支架直径相同。手术相关并发症主要为腹腔内出血, 8mm 组中 1 例患者和 10mm 组中 2 例患者发生此并发症 (1.5% vs. 3.2%, $p=0.619$)。本研究队列中未发生致死性手术相关并发症。

TIPS 术后两组患者 PPG 数值均明显降低。其中, 8mm 组术前 PPG 为 26.2±4.3mmHg, 术后降低至 8.2±3.0mmHg; 10mm 组术前 PPG 为 24.9mmHg, 术后降低至 7.4±3.0mmHg, 两组间术后 PPG 数值无显著差异 ($p=0.130$)。8mm 组 64 例患者中, 59 例 (92.2%) 术后 PPG 降低至 12mmHg 以下; 10mm 组 63 例患者中, 58 例 (92.1%) 术后 PPG 将至 12mmHg 以下, 两组间率的比较未见统计学差异 ($p=0.979$)。8mm 组其余 5 例 PPG 未将至 12mmHg 以下者 PPG 较基线降低 54%, 10mm 组其余 5 例患者 PPG 较基线 52%, 这 10 例患者 PPG 降低幅度均已达到 20% 以上。

本研究中前 59 例入组患者在术后 24 至 72 小时内进行第二次 PPG 测量, 测得的数值记为短期 PPG。8mm 组短期 PPG 数值为 11.3±3.5mmHg, 10mm 组短期 PPG 数值为 10.5±3.6mmHg, 纵向比较发现两组患者短期 PPG 均明显高于术后即刻测得的 PPG 数值 (8mm 组 $p=0.002$, 10mm 组 $p=0.001$); 横向比较两组间短期 PPG 数值无显著统计学差异 ($p=0.397$)。

8mm 组中共有 32 例患者术前伴有腹水, 手术后 22 例患者腹水缓解; 10mm 组中共 35 例患者术前伴有腹水, 手术后 26 例患者腹水缓解, 两组缓解率分别为 68.8%

和 74.3%，无统计学差异 ($p=0.787$)。

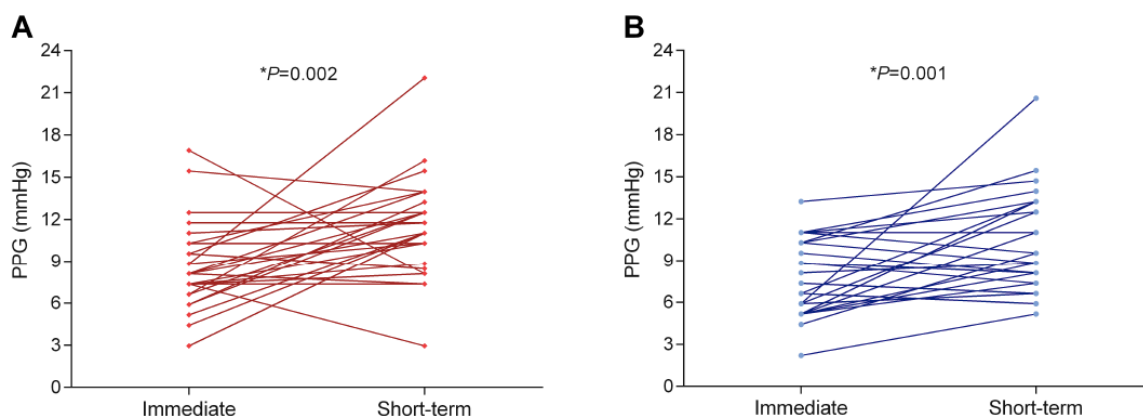


图 1-2. TIPS 术中即刻至术后短期压力变化情况

A 为 8mm 组术中即刻至术后短期压力梯度变化情况，B 为 10mm 组术中即刻至术后短期压力梯度变化情况，两组患者术后短期压力梯度与术中即刻压力梯度相比均有小幅度上升，且差异有统计学意义，Student's t 检验 p 值分别为 0.002 和 0.001。

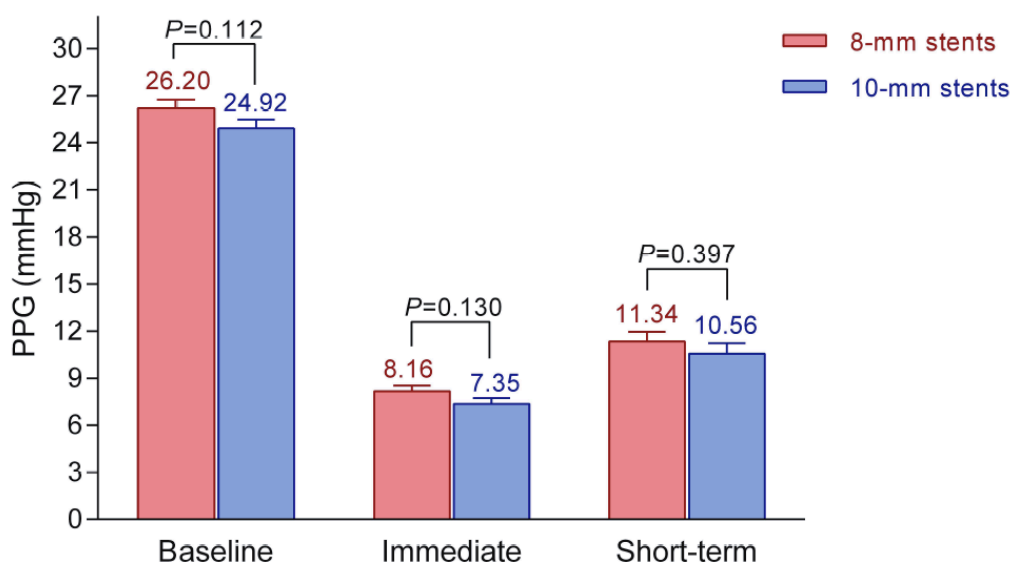


图 1-3. TIPS 基线、术中即刻及术后短期两组患者压力梯度比较

红色柱状图为 8mm 组压力梯度，蓝红色柱状图为 10mm 组压力梯度，两组患者在术前、术中即刻与术后短期三个时间点压力梯度均无显著统计学差异，Student's t 检验 p 值分别为 0.112，0.130，和 0.397。

4.4 主要观察终点：支架功能障碍

随访期间内，共有 23 例患者达到主要观察终点。8mm 组共 13 例患者发生支架功能障碍，10mm 组共 10 例患者发生支架功能障碍。其中 7 人接受支架修正术治疗。未接受修正治疗的 16 患者中，8 例患者拒绝手术，8 例患者在接受修正治疗前死亡。

8mm 组术后 1 年及 2 年支架功能障碍累积发生率分别为 8.1% 和 16.3%；10mm 组术后 1 年及 2 年支架功能障碍累积发生率分别为 8.4% 和 15.6%，两组间生存曲线经 log-rank 检验后未发现统计学差异 ($p=0.620$)，风险比为 1.23 (95%可信区间：0.54-2.79)。由于该观察指标为主要观察终点，且两组间未发现统计学差异，需计算检验效能 $1-\beta$ ，其值为 0.97，提示本研究检验效能能够达到预期要求。

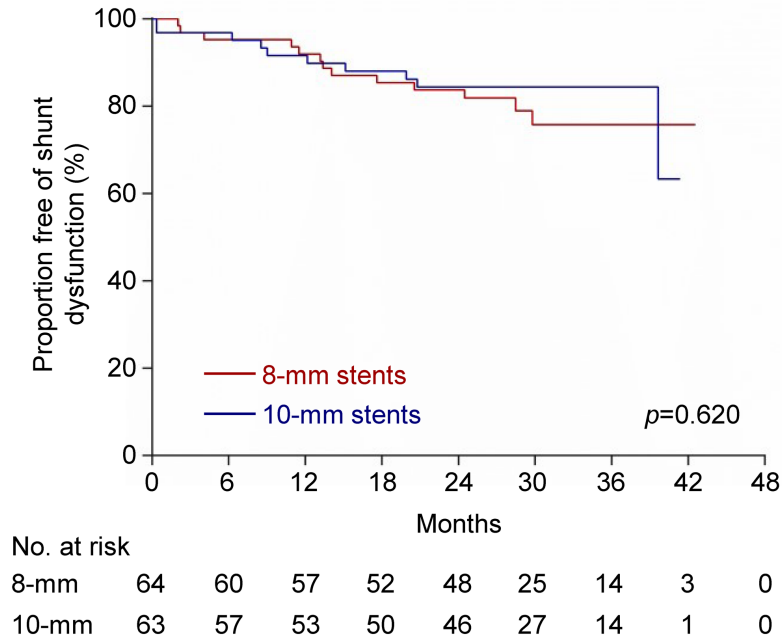


图 1-4. TIPS 术后支架功能障碍发生情况

红色生存曲线为 8mm 组支架功能障碍发生情况；蓝色生存曲线为 10mm 组支架功能障碍发生情况。两组患者生存曲线无显著统计学差异，log-rank 检验 $p=0.620$ 。

在 Cox 回归单因素分析中，性别，年龄，白蛋白和肌酐被筛选进入多因素分析，最终确定支架功能障碍的独立预测因素为性别和年龄。

表 1-3. 支架功能障碍独立预测因素的单因素和多因素分析

变量	单因素分析			多因素分析		
	HR	95% CI	<i>p</i> 值	HR	95% CI	<i>p</i> 值
性别 (男性/女性)	12.254	2.148-69.89	0.005	5.186	1.597-16.84	0.006
年龄 (每增加 1 岁)	1.102	1.023-1.188	0.011	1.064	1.011-1.120	0.017
分组 (8mm/10mm)	0.952	0.282-3.208	0.937			
病因 (病毒性肝炎/其他)	0.517	0.079-3.377	0.491			
WBC	0.868	0.597-1.263	0.459			
RBC	0.448	0.146-1.373	0.160			
PLT	0.997	0.985-1.008	0.574			
INR	0.076	0.003-2.262	0.137			
ALT	0.998	0.970-1.026	0.866			
AST	1.019	0.994-1.045	0.131			
ALB	0.902	0.800-1.016	0.090	0.954	0.882-1.032	0.242
TBIL	1.015	0.965-1.068	0.551			
ALP	0.995	0.984-1.005	0.323			
GGT	1.002	0.991-1.012	0.734			
Na ⁺	0.939	0.800-1.103	0.446			
K ⁺	3.067	0.792-11.88	0.105			
BUN	0.779	0.582-1.044	0.094	0.877	0.724-1.062	0.178
Cr	0.984	0.951-1.018	0.344			
血浆氨	0.993	0.975-1.011	0.448			
腹水	2.197	0.559-8.630	0.260			
基线 PPG	1.038	0.900-1.198	0.605			
术中即刻 PPG	1.203	0.943-1.533	0.136			
末次出血时间 (天)	1.018	0.982-1.057	0.328			

WBC: 白细胞计数, RBC: 红细胞计数, PLT: 血小板计数, INR: 国际标准化比率, ALT: 丙氨酸氨基转移酶, AST: 天冬氨酸氨基转移酶, ALB: 白蛋白, TBIL: 总胆红素, ALP: 碱性磷酸酶, GGT: γ -谷氨酰基转移酶, BUN: 尿素氮, CR: 肌酐, PPG: 压力梯度, HR: 风险比, CI: 可信区间。

4.5 次要观察终点

4.5.1 再出血

随访期间内，8mm 组及 10mm 组分别有 13 例和 10 例患者发生全因再出血。其中，8mm 组有 5 例患者经内镜检查确诊为曲张静脉破裂造成的再出血；10mm 组中有 6 例患者经内镜确诊为曲张静脉再出血。

8mm 组术后 1 年及 2 年全因再出血累积发生率分别为 6.5%和 16.3%，10mm 组术后 1 年及 2 年全因再出血累积发生率分别为 10.1%和 17.1%。使用 log-rank 检验分析两组患者生存曲线，无显著统计学差异 ($p=0.548$)，风险比为 1.21 (95%可信区间：0.53-2.74)。

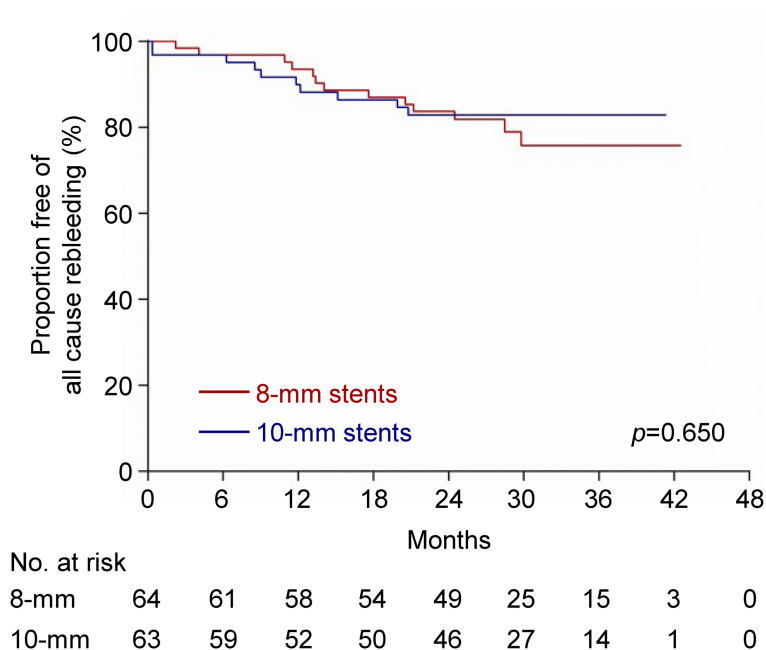


图 1-5. TIPS 术后再出血率

红色生存曲线为 8mm 组再出血发生情况，蓝色生存曲线为 10mm 组再出血发生情况。

两组患者生存曲线无显著统计学差异，log-rank 检验 $p=0.650$ 。

4.5.2 肝性脑病

4.5.2.1 显性肝性脑病

随访期间内共有 55 例患者发生显性肝性脑病，其中 23 例为 8mm 组患者，32 例为 10mm 组患者。8mm 组和 10mm 显性肝性脑病 2 年累积发病率分别为 34.4%和

48.0%，经 log-rank 检验，两组患者累积发生率无统计学差异，但其显著性接近临界值 ($p=0.075$)。

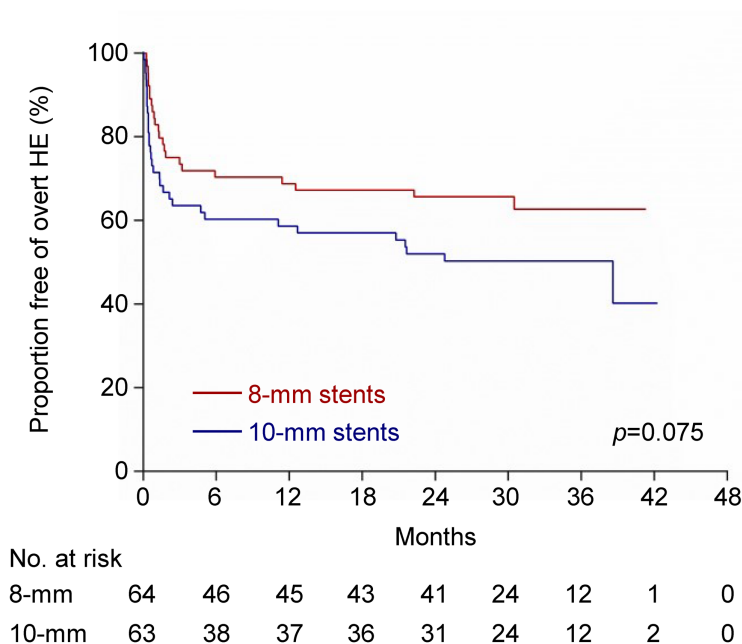


图 1-6. TIPS 术后显性肝性脑病发生率

红色生存曲线为 8mm 组显性肝性脑病发生情况，蓝色生存曲线为 10mm 组显性肝性脑病发生情况。两组患者生存曲线间差异为临界性，log-rank 检验 $p=0.075$ 。

4.5.2.2 无诱因显性肝性脑病

经筛查，发生无诱因显性肝性脑病的患者共有 49 例，其中 10mm 组患者占比达到半数以上（30 例，61%）。8mm 组和 10mm 无诱因显性肝性脑病 2 年累积发病率分别为 26.6% 和 43.2%，经 log-rank 检验，两组患者累积发生率存在显著统计学差异 ($p=0.030$)。风险比为 0.53（95% 可信区间：0.30-0.94），提示 8mm 支架能将术后发生无诱因显性肝性脑病的风险降低约 50%。

在 Cox 回归单因素分析中，TIPS 支架直径和丙氨酸氨基转移酶被筛选入多因素分析，而在多因素分析中，支架直径是 TIPS 术后发生无诱因显性肝性脑病的唯一独立预测因素。

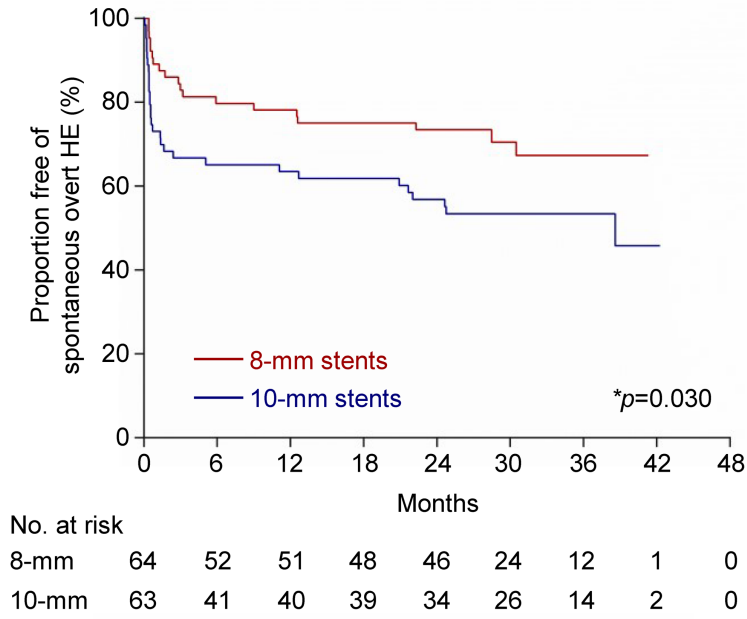


图 1-7. TIPS 术后无诱因显性肝性脑病发生率

红色生存曲线为 8mm 组无诱因显性肝性脑病发生情况，蓝色生存曲线为 10mm 组无诱因显性肝性脑病发生情况，两组患者生存曲线有显著性差异，log-rank 检验 $p=0.030$ ，风险比为 0.53，95%可信区间为 (0.30-0.94)。

表 1-4. 无诱因显性肝性脑病独立预测因素的单因素和多因素分析

变量	单因素分析			多因素分析		
	HR	95% CI	p 值	HR	95% CI	p 值
性别 (男性/女性)	1.117	0.473-2.640	0.801			
年龄 (每增加 1 岁)	1.031	0.990-1.073	0.139			
分组 (8mm/10mm)	0.565	0.287-1.112	0.099	0.527	0.295-0.938	0.030
病因 (病毒性肝炎/其他)	0.665	0.232-1.904	0.447			
WBC	1.060	0.897-1.253	0.493			
RBC	1.686	0.878-3.236	0.117			
PLT	1.001	0.993-1.008	0.840			
INR	1.787	0.276-11.59	0.543			
ALT	0.981	0.959-1.003	0.096	0.996	0.986-1.005	0.356
AST	1.013	0.996-1.030	0.133			

ALB	0.985	0.910-1.065	0.701
TBIL	1.013	0.987-1.039	0.336
ALP	1.002	0.997-1.007	0.440
GGT	1.002	0.996-1.009	0.528
Na ⁺	0.997	0.918-1.028	0.938
K ⁺	0.797	0.380-1.670	0.548
BUN	1.039	0.912-1.183	0.568
Cr	1.010	0.988-1.033	0.355
血浆氨	1.003	0.994-1.012	0.516
腹水	1.062	0.506-2.230	0.873
基线 PPG	1.012	0.932-1.099	0.777
术中即刻 PPG	0.944	0.824-1.082	0.407
末次出血时间 (天)	0.986	0.960-1.012	0.289
支架功能障碍*	1.001	0.999-1.003	0.462

WBC: 白细胞计数, RBC: 红细胞计数, PLT: 血小板计数, INR: 国际标准化比率, ALT: 丙氨酸氨基转移酶, AST: 天冬氨酸氨基转移酶, ALB: 白蛋白, TBIL: 总胆红素, ALP: 碱性磷酸酶, GGT: γ -谷氨酰基转移酶, BUN: 尿素氮, CR: 肌酐, PPG: 压力梯度, HR: 风险比, CI: 可信区间。

*支架功能障碍指用术后是否发生支架功能障碍与发生时间重新编码的时间依赖性变量。

4.5.2.3 严重肝性脑病

随访期间内 8mm 组患者 3 级、4 级肝性脑病发生率分别为 1.7%, 3.2%, 故其严重性肝性脑病发病率为 4.9%; 10mm 组患者 3 级、4 级肝性脑病发生率分别为 4.8%, 9.4%, 故其严重性肝性脑病发病率为 14.2%。采用 Mann-Whitney U 检验分析两组患者各级肝性脑病百分比, 其结果存在显著统计学差异 ($p=0.002$)。

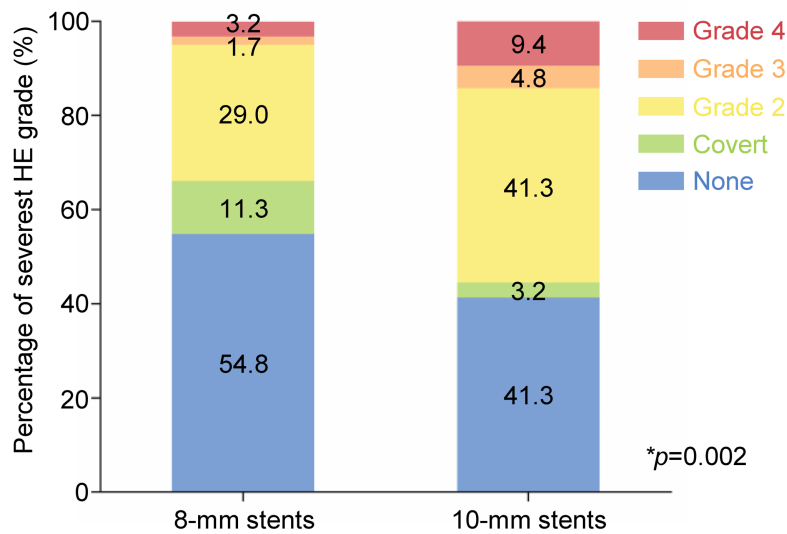


图 1-8. TIPS 术后各级肝性脑病百分比的比较

左侧柱状图为 8mm 组各级肝性脑病发生情况，其中未发生肝性脑病的患者占该组总人数的 54.8%，发生隐性肝性脑病（即轻微肝性脑病或 1 级肝性脑病）的患者占 11.3%，发生 2 级、3 级、4 级肝性脑病的患者分别占该组总人数的 29.0%，1.7%，和 3.2%；右侧柱状图为 10mm 组各级肝性脑病发生情况，未发生肝性脑病的患者、发生隐性肝性脑病的患者、发生 2 级、3 级、4 级肝性脑病的患者分别占该组总人数的 41.3%，3.2%，41.3%，4.8%，和 9.4%。10mm 组发生严重肝性脑病的患者占比显著高于 8mm 组，差异具有统计学意义，Mann-Whitney U 检验 $p=0.002$ 。

4.5.2.4 难治性肝性脑病

研究期间内共有 15 例患者发生难治性肝性脑病（即复发性或持续性肝性脑病）。在这 15 例患者中，9 例患者存在复发性肝性脑病，6 例患者存在持续性肝性脑病。在发生复发性肝性脑病的患者中 3 例为 8mm 组患者，6 例为 10mm 组患者；而发生持续性肝性脑病的 6 例患者均为 10mm 组。8mm 组和 10mm 难治性肝性脑病发生率分别为 5% 和 19%，两组发生率存在统计学差异（ $p=0.014$ ）。

4.5.3 肝性脊髓病

术后 2 年 8mm 患者肝性脊髓病累计发生率为 10%，10mm 组患者为 16%，log-rank 检验未发现显著统计学差异（ $p=0.313$ ，风险比 0.72，95% 可信区间：0.35-1.47）。

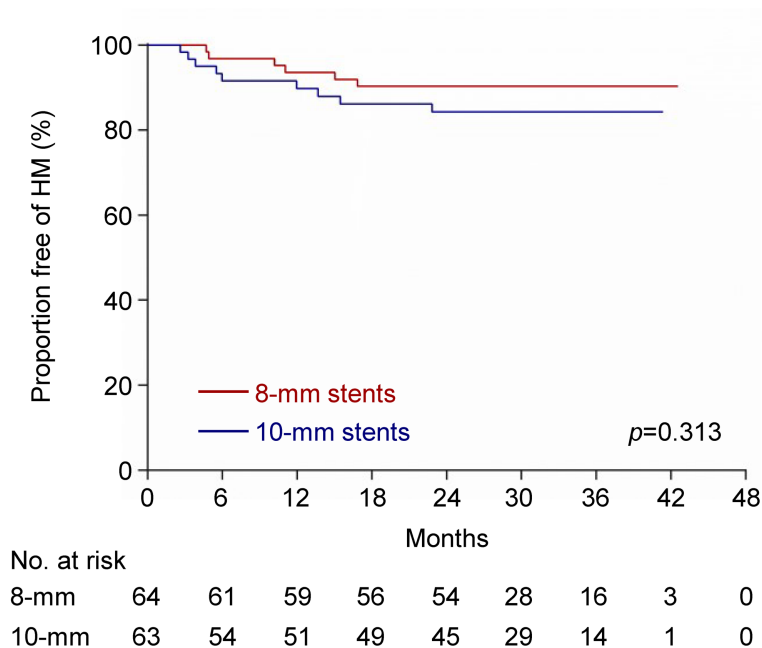


图 1-9. TIPS 术后肝性脊髓病发生率

红色生存曲线为 8mm 组显性肝性脑病发生情况，蓝色生存曲线为 10mm 组显性肝性脑病发生情况。两组患者生存曲线无显著统计学差异，log-rank 检验 $p=0.313$ 。

4.5.4 生存

随访期间共有 30 例患者死亡，占全队列人数 24%。死亡原因见表 1-5。研究队列中仅有 1 例随机至 10mm 组的患者在术后 25 个月接受了肝移植治疗。故 8mm 组与 10mm 组术后 1 年无肝移植生存率分别为 95.3%和 85.7%，术后 2 年无肝移植生存率分别为 89.1%和 79.4%。两组患者的生存曲线经 log-rank 检验未发现显著统计学差异 ($p=0.369$ ，风险比 0.95，95%可信区间：0.22-1.64)。

经 Cox 回归分析，在全队列中，生存的唯一独立预测因素是总胆红素水平，而在 92 例存在乙肝感染的患者中，生存的独立预测因素包括年龄和抗病毒治疗缓解情况。

表 1-5. 患者死亡原因

死亡原因	8-mm 组	10-mm 组	合计
肝功能衰竭	6 (20%)	8 (26%)	14 (46%)
上消化道出血	2 (7%)	2 (7%)	4 (14%)
肝癌破裂	1 (3%)	0 (0%)	1 (3%)
肾功能衰竭	0 (0%)	1 (3%)	1 (3%)
其他	1 (3%)	4 (15%)	5 (17%)
未知	3 (10%)	2 (6%)	5 (17%)
合计	13 (43%)	17 (57%)	30 (100%)

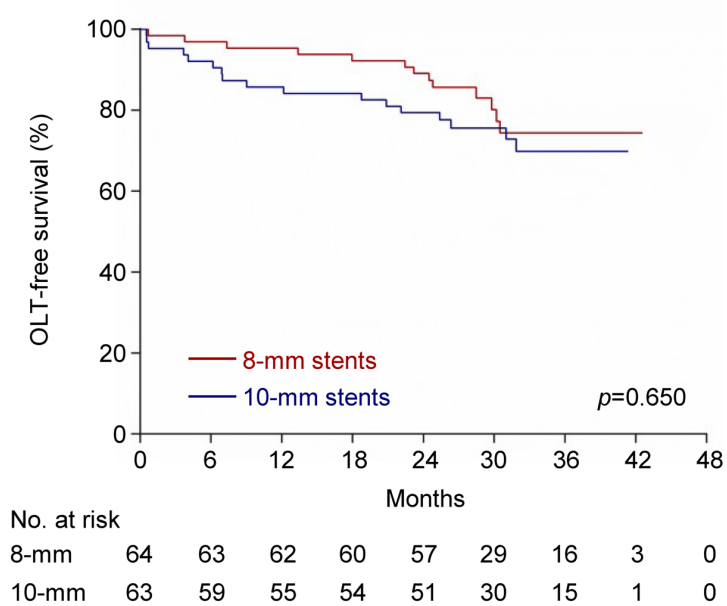


图 1-10. TIPS 术后无肝移植生存

红色生存曲线为 8mm 组无肝移植生存，蓝色生存曲线为 10mm 组无肝移植生存。两组患者生存曲线无显著统计学差异，log-rank 检验 $p=0.650$ 。

表 1-6. 全队列患者生存独立预测因素的单因素和多因素分析

变量	单因素分析			多因素分析		
	HR	95% CI	<i>p</i> 值	HR	95% CI	<i>p</i> 值
性别 (男性/女性)	1.858	0.657-5.254	0.243			
年龄 (每增加 1 岁)	0.635	0.249-1.619	0.342			
分组 (8mm/10mm)	0.394	0.074-2.097	0.275			
病因 (病毒性肝炎/其他)	1.010	0.835-1.221	0.920			
WBC	1.254	0.528-2.977	0.608			
RBC	1.008	1.000-1.015	0.046	1.003	0.998-1.008	0.233
PLT	0.340	0.039-2.946	0.327			
INR	0.997	0.983-1.012	0.704			
ALT	1.011	0.990-1.033	0.293			
AST	0.917	0.825-1.020	0.110			
ALB	1.034	0.997-1.072	0.072	1.664	1.128-2.455	0.010
TBIL	1.001	0.992-1.009	0.905			
ALP	0.992	0.975-1.009	0.353			
GGT	1.008	0.900-1.130	0.889			
Na ⁺	0.617	0.223-1.709	0.353			
K ⁺	1.057	0.912-1.225	0.459			
BUN	1.032	1.006-1.060	0.017	4.298	0.946-19.52	0.059
Cr	1.009	0.997-1.022	0.140			
血浆氨	1.023	0.392-2.673	0.962			
腹水	0.995	0.893-1.107	0.921			
基线 PPG	0.905	0.769-1.064	0.227			
术中即刻 PPG	1.023	0.991-1.056	0.159			
末次出血时间 (天)	1.858	0.657-5.254	0.243			

WBC: 白细胞计数, RBC: 红细胞计数, PLT: 血小板计数, INR: 国际标准化比率, ALT: 丙氨酸氨基转移酶, AST: 天冬氨酸氨基转移酶, ALB: 白蛋白, TBIL: 总胆红素, ALP: 碱性磷酸酶, GGT: γ -谷氨酰基转移酶, BUN: 尿素氮, CR: 肌酐, PPG: 压力梯度, HR: 风险比, CI: 可信区间。

表 1-7. 92 例乙肝患者生存独立预测因素的单因素和多因素分析

变量	单因素分析			多因素分析		
	HR	95% CI	<i>p</i> 值	HR	95% CI	<i>p</i> 值
性别（男性/女性）	2.058	0.347-12.20	0.427			
年龄（每增加 1 岁）	1.108	1.025-1.199	0.010	1.102	1.051-1.156	<0.001
分组（8mm/10mm）	0.726	0.187-2.815	0.644			
病因（病毒性肝炎/其他）	1.118	0.827-1.511	0.468			
WBC	1.446	0.435-4.810	0.548			
RBC	1.003	0.992-1.014	0.597			
PLT	0.196	0.006-6.791	0.368			
INR	0.992	0.965-1.019	0.547			
ALT	1.028	0.985-1.074	0.206			
AST	0.941	0.810-1.092	0.420			
ALB	1.030	0.972-1.090	0.320			
TBIL	0.992	0.970-1.014	0.466			
ALP	1.000	0.971-1.031	0.978			
GGT	1.005	0.831-1.215	0.958			
Na ⁺	0.381	0.090-1.615	0.191			
K ⁺	1.050	0.839-1.314	0.669			
BUN	1.003	0.966-1.041	0.867			
Cr	0.998	0.979-1.017	0.809			
血浆氨	1.148	0.244-5.398	0.862			
腹水	1.008	0.858-1.184	0.920			
基线 PPG	0.893	0.683-1.166	0.404			
术中即刻 PPG	1.019	0.978-1.061	0.370			
末次出血时间（天）	3.713	0.934-14.76	0.062	6.329	2.666-15.02	<0.001
抗病毒治疗缓解情况*	2.058	0.347-12.20	0.427			

WBC: 白细胞计数, RBC: 红细胞计数, PLT: 血小板计数, INR: 国际标准化比率, ALT: 丙氨酸氨基转移酶, AST: 天冬氨酸氨基转移酶, ALB: 白蛋白, TBIL: 总胆红素, ALP: 碱性磷酸酶, GGT: γ -谷氨酰基转移酶, BUN: 尿素氮, CR: 肌酐,

PPG: 压力梯度, HR: 风险比, CI: 可信区间。

*抗病毒治疗缓解情况指用随访期间是否发生完全缓解或部分缓解与其发生时间重新编码的时间依赖性变量

4.5.5 肝功能

与 10mm 组相比, 8mm 组 TIPS 手术后各个随访时间肝功能指标普遍更好, 尤其在术后 3 个月, 8mm 组患者白蛋白水平显著高于 10mm 组患者, 而总胆红素和谷草转氨酶水平明显更低。由于单个指标反映肝功能变化的能力有限, 本研究进一步分析了两组患者术后 ALBI 肝功能评分的变化情况。术后 3 个月和 6 个月时, 8mm 组患者 ALBI 评分明显好于 10mm 组患者。

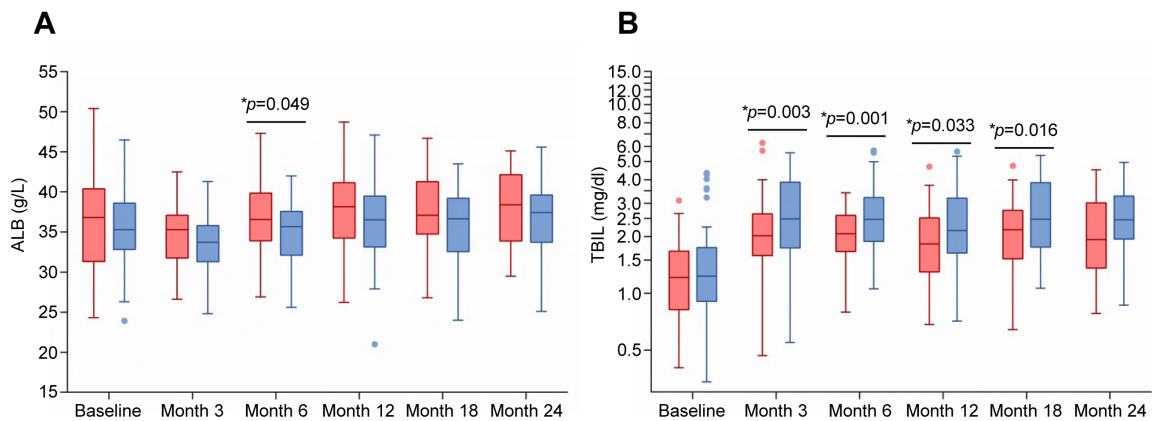


图 1-11. 两组患者术后各个随访时间点白蛋白和胆红素水平的比较

A 为 8mm 与 10mm 组患者术前、术后 3 个月、6 个月、12 个月、18 个月及 24 个月时白蛋白水平的比较, 8mm 组患者整体呈现出白蛋白水平更高的趋势, 其中术后 6 个月时两组患者白蛋白水平存在显著差异, Student's *t* 检验 $p=0.049$; B 为两组患者在上述各个时间点总胆红素水平的比较, 纵坐标轴为对数坐标轴, 8mm 组患者整体呈现出总胆红素水平更低的趋势, 其中术后 3 个月、6 个月、12 个月及 18 个月时两组患者白蛋白水平存在显著差异, Student's *t* 检验 p 值分别为 0.003, 0.001, 0.033 和 0.016。

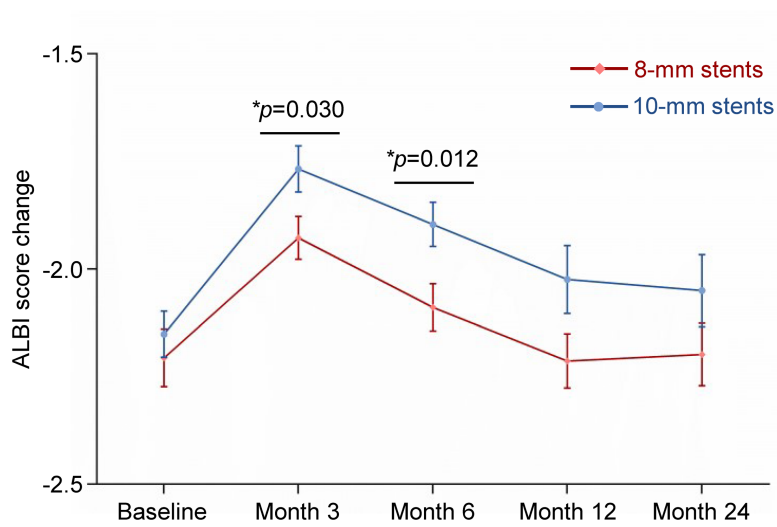


图 1-12. 两组患者术后各个随访时间点 ALBI 肝功能评分的比较

8mm 组患者整体呈现出 ALBI 评分值更低，即肝功能更好的趋势，其中术后 3 个月和 6 个月时两组患者 ALBI 评分值存在显著差异， p 值分别为 0.030 和 0.012。

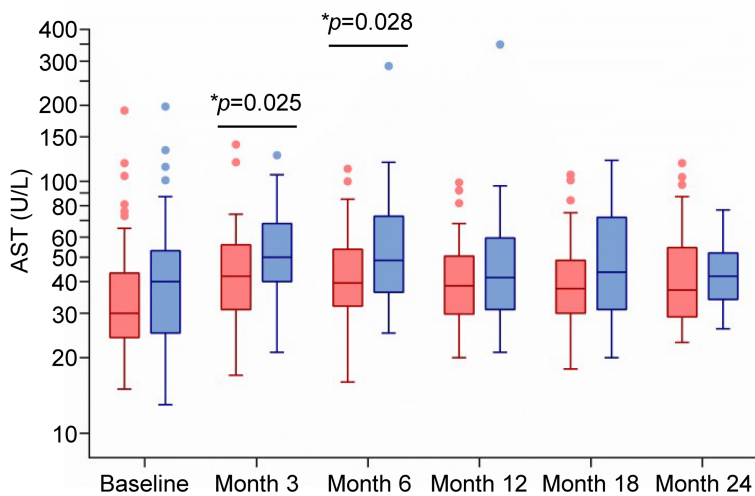


图 1-13. 两组患者术后各个随访时间点天冬氨酸氨基转移酶（AST）水平的比较

图中纵坐标轴为对数坐标轴，8mm 组患者整体呈现出 AST 水平更低的趋势，其中术后 3 个月和 6 个月时两组患者 AST 水平存在显著差异，Student's t 检验 p 值分别为 0.025 和 0.028。

5. 讨论

对于 TIPS 手术而言，理想的支架直径应该能达到足够的降压效果，维持适当的长期通常性，更重要的是能够尽量降低患者发生肝性脑病的风险^[94]。而迄今为止，8mm 支架和 10mm 支架中何者能够达到这一标准尚无定论^[98, 102, 113]。本研究综合比较了使用 8mm 支架和 10mm 支架的 TIPS 在预防再出血患者中的有效性和安全性，并发现：1) 使用 8mm 和 10mm 支架的 TIPS 术后压力梯度降低幅度、支架通畅性及再出血率无显著差异；2) TIPS 术中使用 8mm 支架能降低无诱因显性肝性脑病、严重肝性脑病和难治性肝性脑病的发生；3) TIPS 术中使用 8mm 支架能减轻术后肝功能损伤，故 8mm 支架更适合用于接受 TIPS 治疗预防食管胃底静脉曲张再出血的患者。

覆膜支架的问世使 TIPS 术后支架功能障碍发生率大大降低^[80, 82, 92]，但目前仍不明确支架直径与支架功能障碍发生率之间是否存在联系^[114]。迄今为止唯一一项比较不同直径覆膜支架的随机对照试验发现使用 8mm 支架术后支架功能障碍率更高^[96]。但这一研究的主要观察终点是肝性脑病，而非支架功能障碍，故该结论仍需进一步研究检验^[64]。因此，本研究选择功能障碍作为主要观察终点，并发现使用小直径支架不会影响支架通畅性。

另外，本研究中两组患者 1 年内支架功能障碍累积发生率均为 8%，与既往使用覆膜支架的研究所报道的 14% 接近。相比之下，Riggio 等人开展的比较不同直径支架的随机对照研究中 8mm 覆膜支架组术后 1 年支架功能障碍发生率高达 50%^[96]，这一数值已经接近裸支架的功能障碍发生率^[80]。导致这一差异可能的原因如下：1) 本研究以支架功能障碍为主要观察终点，样本量充足，随访时间长，在检验支架功能障碍发生率方面能够达到预期统计学效能；2) 由于既往研究提示覆膜支架发生狭窄或堵塞多与支架位置不佳有关^[92]，本研究在开展中尤其注意术中支架位置情况，并对支架位置不佳患者及时修正，在保证支架通畅性的同时避免了支架位置作为混杂因素对观察终点造成的影响^[81, 113, 115]，而与既往研究相比，本研究中 TIPS 术后支架功能障碍发生率也相对更低（表 1-7）^[80, 82, 92, 96, 98, 104, 107]；3) 由于既往研究对支架功能障碍定义不一致（表 1-8）^[73, 80, 92, 96, 98, 103, 104, 116-118]，导致不同研究中支架功能障碍发生率变异度较大（表 1-7），而迄今为止，支架功能障碍仍无标准定义。本研究在

总结上述研究和临床实践的基础上对支架功能障碍进行了严格定义，并通过阶梯式筛查策略进行通畅性评估，即以临床症状复发作为评估指征，以超声及内镜检查作为初步筛查，以血管造影作为确诊手段，尽可能确保研究结果的可靠性。

表 1-7. 近期随机对照试验中覆膜支架 TIPS 术后临床事件发生率

第一作者	年份	人数	支架直径 (mm)	1 年支架功能障碍发生率 (%)	1 年再出血率 (%)	1 年肝性脑病发生率 (%)	1 年生存 (%)
Bureau ^[80, 82]	2004	39	10	14	5 ^a	21	71
Riggio ^[96]	2010	22	8	50 ^a	58	57 ^b	79
Riggio ^[96]	2010	23	10	22 ^a	17	53 ^b	80
García-Pagán ^[104]	2010	32	10	-	3	28	86
Perarnau ^[92]	2014	66	10	32	0	36	85
Sauerbruch ^[98]	2015	92	8	-	7 ^b	18 ^{b, c}	76 [†]
Holster ^[107]	2016	37	10	-	0	35	86
××× ^{[119] d}	2017	64	8	8	6	31 ^b	95
××× ^{[119] d}	2017	63	10	8	10	41 ^b	86

^a 该研究仅报道整个随访期间该事件的发生率

^b 该研究仅报道该事件的 2 年发生率

^c 指显性肝性脑病的发生率

^d 即本研究

但是，由于支架功能障碍的发生于门脉高压并发症的复发之间不存在一一对应的关系^[114]，将支架功能障碍作为有效性的唯一衡量指标并不合适^[120]。因此，本研究将再出血作为次要观察终点之一，以进一步比较不同直径支架的有效性。

1-8. 近期研究中对 TIPS 支架功能障碍的定义

第一作者	年份	检查手段	定义
Pomier-Layrargues ^[73]	2001	腹部超声	支架内血流量降低20%以上和/或肝内门静脉分支或胃左静脉内血流反向
Monescillo ^[118]	2004	血管造影	PPG \geq 12 mmHg
Bureau ^[80]	2004	血管造影	血管造影下分流道管腔狭窄超过50%或 PPG \geq 12 mmHg 或二者皆有
Lo ^[117]	2007	腹部超声 血管造影	门静脉内血流速度 <10 cm/s 或血管造影下出现支架狭窄或堵塞的征象
García-Pagán ^[104]	2010	腹部超声	门静脉内血流速度 <28 cm/s 或血流速度降低50%以上或肝内门静脉分支内无血流/血流反向
Riggio ^[96]	2010	腹部超声 血管造影	PPG \geq 12 mmHg 且血管造影提示出现支架狭窄或阻塞
Perarnau ^[92]	2014	血管造影	PPG \geq 12 mmHg 和/或支架内镜减少超过50%
Holster ^[107]	2016	临床表现 腹部超声	TIPS 术后新发腹水或腹水进行性加重或出现再出血且腹部超声提示支架狭窄或堵塞

PPG: 门静脉压力梯度

在本研究中, 两组患者再出血率亦无显著统计学差异, 且其数值与既往研究接近(表 1-7)。而在 Riggio 等人的研究中, 8mm 术后 1 年内再出血率为 58%^[96]。研究者认为这一结果可能是由 8mm 组术后更高的 PPG 所致。但在本研究中, 两组患者术后即刻与术后短期内的 PPG 均无统计学差异, 而既往比较 10mm 和 12mm 直径支架的研究亦发现两组患者术后 PPG 无显著差异^[94], 提示支架直径上 2mm 的差异并不一定导致门脉压力梯度和门脉高压并发症控制水平上的差异。

综合支架功能障碍发生率和再出血率两方面的结果可以得出, 使用 8mm 直径的支架不会影响 TIPS 手术预防再出血的有效性。

在肝性脑病方面，8mm 支架虽然未能明显降低显性肝性脑病的发生，却能够将无诱因显性肝性脑病的发生率降低 47%（风险比 0.53，95%可信区间：0.30-0.94）。这两个观察终点上的差异可能是由于肝性脑病的特质所致：存在诱因的肝性脑病患者本身肝功能相对较好，高蛋白饮食等是直接引发肝性脑病的因素；而发生无诱因肝性脑病的患者本身肝功能已经较差，即使不存在诱因，也会自发发生肝性脑病^[121]。事实上，本研究中 8mm 组患者术后肝功能指标及 ALBI 评分都提示该组患者肝功能更好，与上述结果及假设相符。而在严重肝性脑病和难治性肝性脑病方面，8mm 组亦表现出降低其发生率的优势，这一结果与既往使用支架限流术能够有效治疗严重或难治性肝性脑病的发现相吻合^[4, 90, 91, 116, 122, 123]。但支架限流仅是患者发生严重或难治性肝性脑病后的补救性治疗措施，且肝性脑病一旦发生，无论程度轻重、症状是否能够缓解，其造成的神经系统损伤都是不可逆的^[5]；而在 TIPS 术中使用 8mm 支架则能够在一定程度上避免严重或难治性肝性脑病的发生，因而比支架限流更能使患者获益。

目前 TIPS 支架直径的选择多依赖术者经验，而放置 10mm 支架后完全扩张至 8mm 的策略也已经被广泛采纳。然而，近期研究发现，术中未完全扩张的支架在术后 6 周即完全扩张^[110]，而肝性脑病高发期在术后 3 个月以内，二者在时间窗上的差异导致不完全扩张的支架并不能有效降低肝性脑病的发生率，而在本研究中，尽管 10mm 组支架均扩张至 8mm，其术后无诱因显性肝性脑病、严重肝性脑病和难治性肝性脑病发生率均明显高于 8mm 组，进一步提示使用 8mm 支架在安全性方面优于使用不完全扩张的 10mm 支架。

本研究存在以下几点不足：1) 本研究为单中心研究，故样本代表性有限。但同时，由于所有入院管理及随访工作为同一团队完成，质量控制水平更稳定；2) 本研究中使用的覆膜支架为 Fluency 支架（Bard 公司），而非 TIPS 手术的标准支架 Viatorr 支架（Gore 公司）。但本研究实施时，Viatorr 支架尚未在国内投入使用，而本研究队列中所有患者使用的支架均为 Fluency 支架，因而支架类型不会对组间比较造成影响；3) 本研究未在术前进行肝性脑病检查，但基线时两组患者在肝功能和血浆氨水平上均无统计学差异，而这两项指标与肝性脑病的发生关系密切，故两组患者在基线时肝性脑病发生情况亦应相近；4) 本研究纳入的人群为中国患者，体表面积与西方国家患者相比更小^[124]，且肝硬化病因多为乙肝。另外，本研究中无诱因显性肝性

脑病不是用于估计样本量的主要观察终点，故对本研究结论进行外推时仍应谨慎，相关结果也需要未来进一步研究验证。

第二部分 8mm vs. 10mm 支架 TIPS 手术预防食管胃底静脉曲张再出血试验的事后敏感性分析

随机对照试验周期较长，自试验开始至结束期间本领域内临床研究观察终点的选择、统计分析的方法都可能发生较大变化。因此，在随机对照试验完成后，仍需要结合近期本领域对研究设计和统计分析的新要求进行相应事后分析。另外，随机对照试验的结果往往需要从多种角度出发进行多种统计分析即敏感性分析，以检验其结果的稳健性。

本研究在 8mm 与 10mm 支架 TIPS 手术预防食管胃底静脉曲张再出血试验的基础上，根据肝硬化领域对试验设计和统计分析的新要求，针对原研究的主要观察终点及次要观察终点进行事后敏感性分析，以进一步确证研究结果的可靠性和稳健性。

1 研究设计

本研究单中心为回顾性研究，通过对先前随机对照试验进行敏感性分析验证 8mm 与 10mm 支架 TIPS 手术在预防食管胃底静脉曲张再出血患者中的有效性和安全性。

2. 研究人群

研究人群即为“使用 8mm 与 10mm 支架 TIPS 手术预防食管胃底静脉曲张再出血的随机对照试验”中纳入的受试者。入选标准及排除标准同前。

3 方法

3.1 TIPS 手术

患者分组及分组后 TIPS 手术流程同前。

3.2 观察终点与定义

3.2.1 观察终点

- 1) 死亡与全因再出血组成的复合终点；
- 2) 支架功能障碍；
- 3) 全因再出血；
- 4) 显性肝性脑病；
- 5) 无诱因的显性肝性脑病；
- 6) 肝性脊髓病；
- 7) 无肝移植生存；
- 8) 肝功能评分。

3.2.2 定义

- 1) 死亡与全因再出血组成的复合终点：当患者术后发生全因再出血或死亡二者之一时，即为达到观察终点，其对应的生存时间为二者中先发生的事件所对应的生存时间；
- 2) 支架功能障碍、全因再出血、肝性脑病、肝性脊髓病及无肝移植生存等定义同前；
- 3) CLIF-Consortium acute decompensation (CLIF-C AD) 评分：用于评估入院治疗的慢性肝硬化患者肝功能水平，其计算公式为： $10 \times ([0.03 \times \text{年龄}] + [0.66 \times \ln(\text{肌酐})] + [1.71 \times \ln(\text{INR})] + [0.88 \times \ln(\text{白细胞})] - [0.05 \times \text{Na}^+] + 8)$ ^[125]，其中，肌酐单位为 mg/dl，Na⁺为血浆钠离子水平。

3.3 随访

随访周期、随访期检查项目及随访期临床事件的处理同前。

3.4 样本量估计

样本量同前，8mm 组患者 64 人，10mm 组患者 63 人。

3.5 统计分析

- 1) 对死亡和全因再出血组成的复合观察终点以 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线，并用 log-rank 检验比较组间差异；

- 2) 由于原研究中，两组患者在基线时年龄分布不均衡，故对支架功能障碍、全因再出血、肝性脑病、肝性脊髓病及无肝移植生存等观察终点进行协变量校正后的生存分析，以年龄最为校正变量，以 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线，并用 log-rank 检验比较组间差异；
- 3) 对支架功能障碍、全因再出血、肝性脑病及肝性脊髓病等观察终点进行竞争风险模型下的生存分析，以死亡或肝移植为竞争事件，以 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线，并采用 Gray 检验比较组间差异^[126]；
- 4) 上述统计学分析采用 SPSS 22.0，和 R 3.3.2 软件，并采用了基于 R 平台的 cmprsk 软件包^[127]。

4 结果

4.1 患者纳入情况

患者纳入情况同前，本研究纳入 2012 年 6 月至 2014 年 1 月期间入我院接受治疗且符合随机对照试验入排标准的出血患者。随访期间无失访者。

4.2 死亡和全因再出血组成的复合终点

随访期间内，共有 48 例患者达到复合观察终点。其中，8mm 组和 10mm 组各有 24 例患者达到此复合终点。

8mm 组术后 2 年内复合观察终点事件累积发生率为 23.4%；10mm 组术后 2 年内复合观察终点事件累积发生率为 28.6%，两组间生存曲线经 log-rank 检验后未发现统计学差异 ($p=0.615$)，风险比为 0.86 (95%可信区间：0.47-1.37)。

4.3 竞争风险模型下的生存分析

本研究中，与各观察终点存在竞争关系的主要事件为死亡或肝移植。因此，应将死亡或肝移植作为竞争事件，分析两组患者在竞争事件存在的情况下支架功能障碍、再出血、肝性脑病和肝性脊髓病等事件的发生率，并比较其统计学差异。

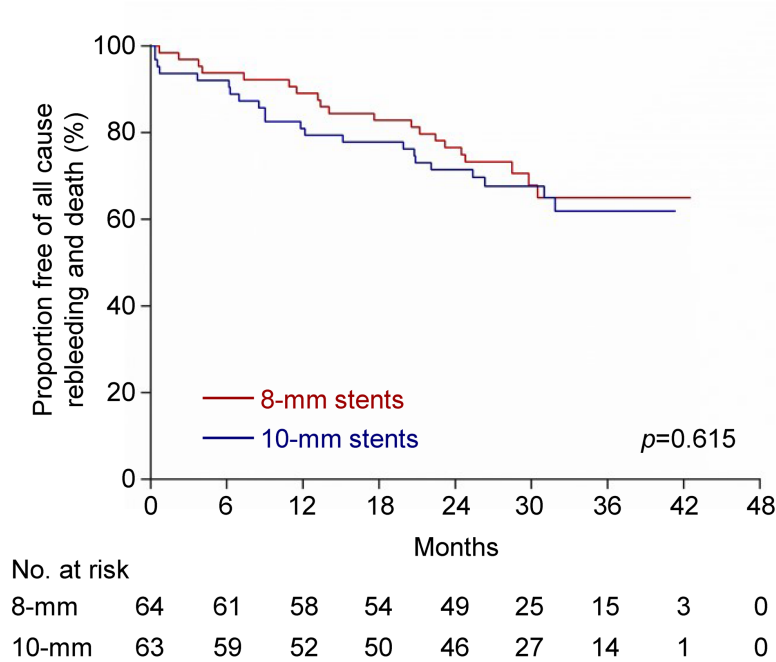


图 2-1. 再出血和死亡组成的复合观察终点

红色生存曲线为 8mm 组复合观察终点事件发生情况，蓝色生存曲线为 10mm 组复合观察终点事件发生情况。两组患者生存曲线无显著的统计学差异，log-rank 检验 $p=0.615$ 。

4.3.1 支架功能障碍

在竞争风险模型下，8mm 组术后 1 年及 2 年支架功能障碍累积发生率分别为 8.3%和 15.7%，10mm 组术后 1 年及 2 年全因再出血累积发生率分别为 8.4%和 14.6%。使用 Gray 检验分析两组患者生存曲线，无显著统计学差异 ($p=0.538$)。

4.3.2 全因再出血

在竞争风险模型下，8mm 组和 10mm 组术后及 2 年全因再出血累积发生率分别为 16.8%和 16.9%。使用 Gray 检验分析两组患者生存曲线，无显著统计学差异 ($p=0.562$)。

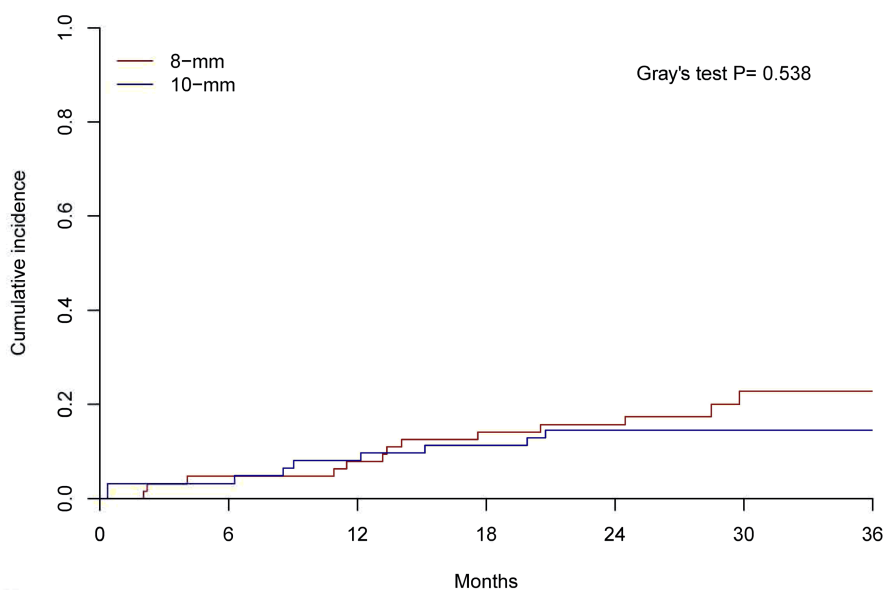


图 2-2. 竞争风险模型下支架功能障碍发生率

红色生存曲线为 8mm 组支架功能障碍发生情况，蓝色生存曲线为 10mm 组支架功能障碍发生情况。两组患者生存曲线无显著的统计学差异，Gray 检验 $p=0.538$ 。

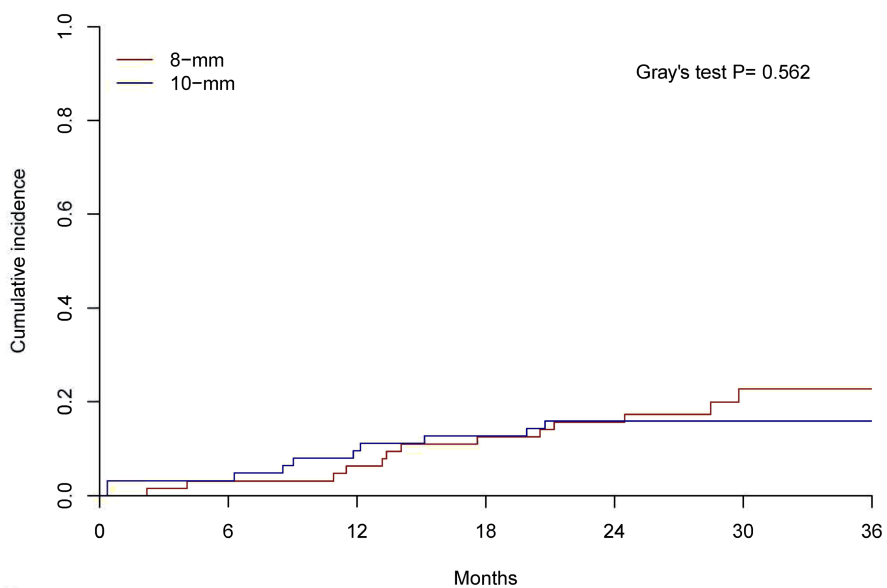


图 2-3. 竞争风险模型下再出血发生率

红色生存曲线为 8mm 组再出血发生情况，蓝色生存曲线为 10mm 组再出血发生情况。两组患者生存曲线无显著的统计学差异，Gray 检验 $p=0.562$ 。

4.3.3 肝性脑病

4.3.3.1 显性肝性脑病

在竞争风险模型下,8mm组和10mm显性肝性脑病2年累积发病率分别为32.7%和46.0%,经Gray检验,两组患者累积发生率无统计学差异,但其显著性接近临界值($p=0.079$)。

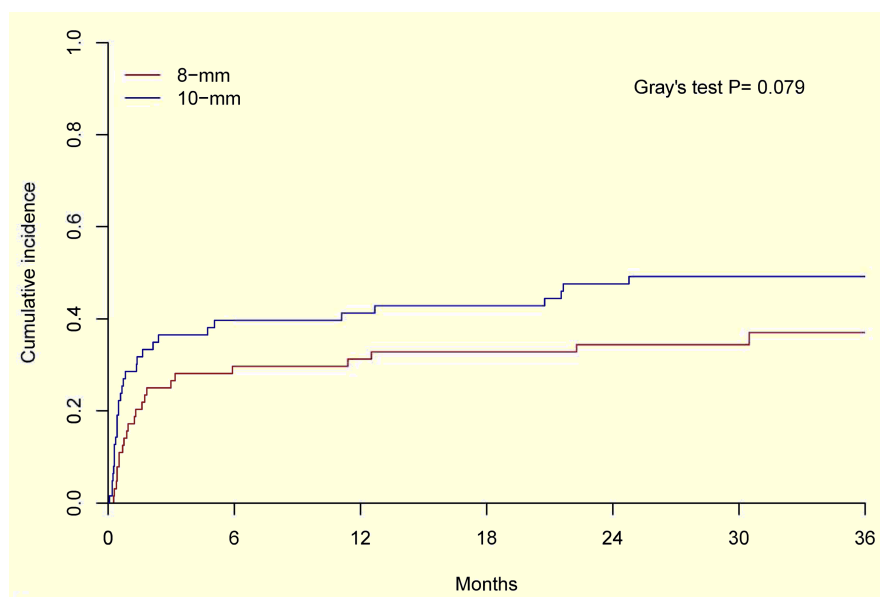


图 2-4. 竞争风险模型下显性肝性脑病发生率

红色生存曲线为8mm组显性肝性脑病发生情况,蓝色生存曲线为10mm组显性肝性脑病情况。两组患者生存曲线有临界性统计学差异,Gray检验 $p=0.079$ 。

4.3.3.2 无诱因显性肝性脑病

在竞争风险模型下,8mm组和10mm无诱因显性肝性脑病2年累积发病率分别为24.8%和42.9%,经Gray检验,两组患者累积发生率存在显著统计学差异($p=0.032$)。

4.3.4 肝性脊髓病

术后2年8mm患者肝性脊髓病累计发生率为9.3%,10mm组患者为13.9%,Gray检验未发现显著统计学差异($p=0.385$)。

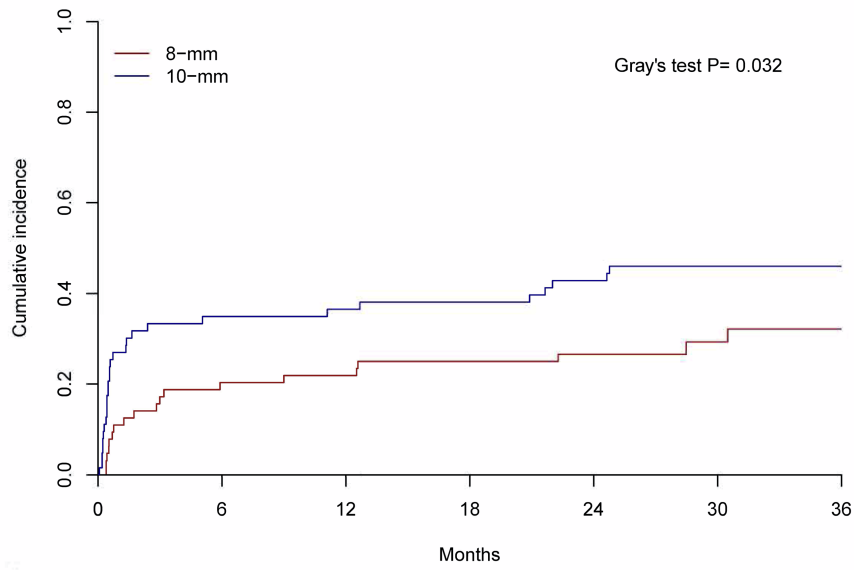


图 2-6. 竞争风险模型下无诱因显性肝性脑病发生率

红色生存曲线为 8mm 组无诱因显性肝性脑病发生情况，蓝色生存曲线为 10mm 组无诱因显性肝性脑病情况。两组患者生存曲线有显著统计学差异，Gray 检验 $p=0.032$ 。

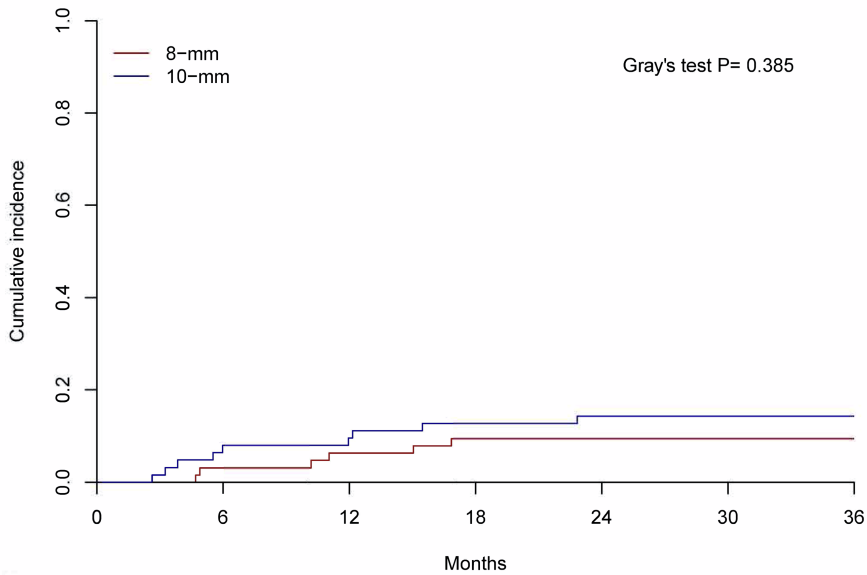


图 2-7. 竞争风险模型下肝性脊髓病发生率

红色曲线为 8mm 组肝性脊髓病发生情况，蓝色曲线为 10mm 组肝性脊髓病情况。两组患者生存曲线有显著统计学差异，Gray 检验 $p=0.385$ 。

4.4 校正协变量后的生存分析

4.4.1 支架功能障碍

以年龄作为协变量对两组患者的支架功能障碍生存曲线进行校正后，8mm 组及 10mm 组术后 2 年支架功能障碍累积发生率分别为 16.2%和 18.3%。使用 log-rank 检验分析两组患者生存曲线，无显著统计学差异 ($p=0.559$)。

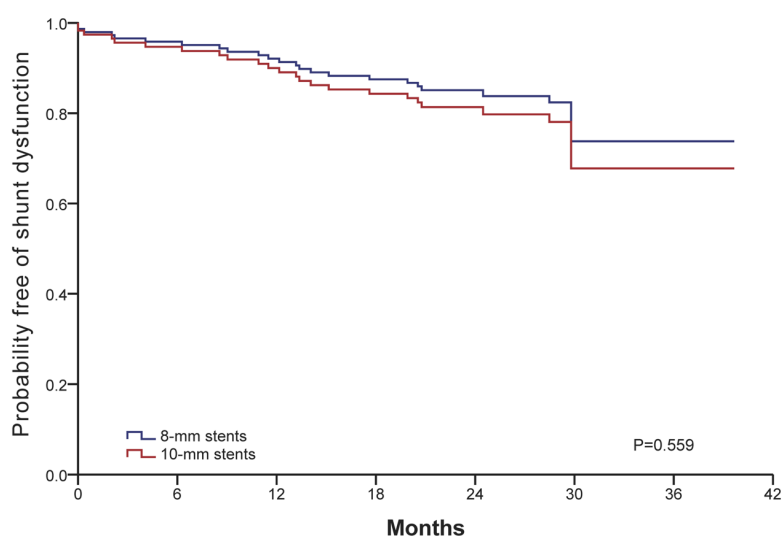


图 2-8. 校正协变量后的支架功能障碍发生率

红色曲线为校正后的 8mm 组支架功能障碍发生情况，蓝色曲线为校正后的 10mm 组支架功能障碍发生情况。两组患者生存曲线无统计学差异，log-rank 检验 $p=0.559$ 。

4.4.2 全因再出血

根据校正后的生存曲线，8mm 组和 10mm 组患者术后 2 年再出血累积发生率分别为 17.5%和 20.2%。使用 log-rank 检验分析两组患者生存曲线，无显著统计学差异 ($p=0.548$)。

4.4.3 肝性脑病

4.4.3.1 显性肝性脑病

经校正年龄后，8mm 组和 10mm 显性肝性脑病 2 年累积发病率分别为 33.6%和

48.0%，经 log-rank 检验，两组患者有临界性统计学差异 ($p=0.086$)。

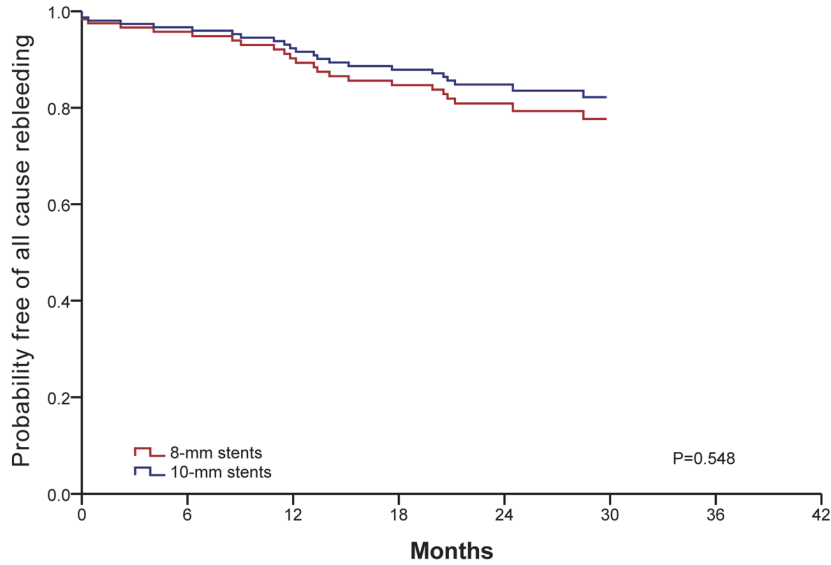


图 2-9. 校正协变量后的全因再出血发生率

红色曲线为校正后的 8mm 组全因再出血发生情况，蓝色曲线为校正后的 10mm 组全因再出血发生情况。两组患者生存曲线无统计学差异，log-rank 检验 $p=0.548$ 。

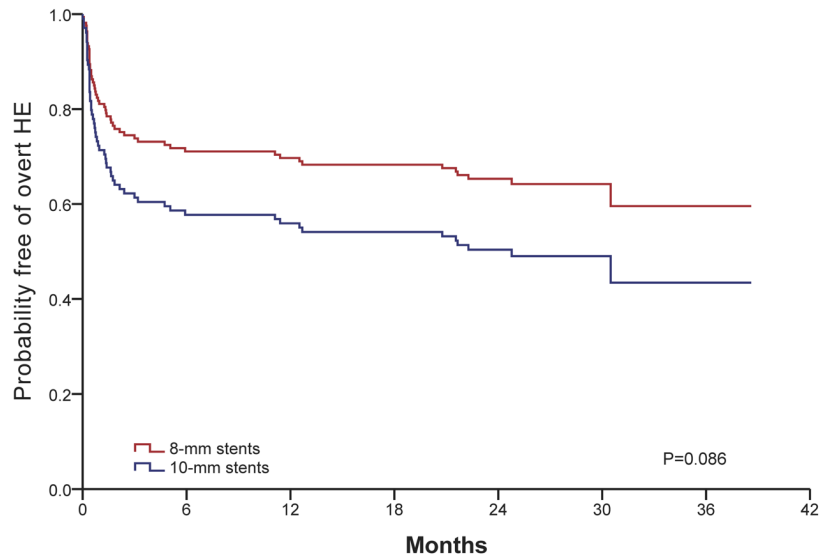


图 2-10. 校正协变量后的显性肝性脑病发生率

红色生存曲线为校正后的 8mm 组显性肝性脑病发生情况，蓝色生存曲线为校正后的 10mm 组显性肝性脑病发生情况。两组患者生存曲线有临界性统计学差异，log-rank 检验 $p=0.086$ 。

4.4.3.2 无诱因显性肝性脑病

8mm 组和 10mm 组校正后的无诱因显性肝性脑病 2 年累积发病率分别为 24.9% 和 42.9%，经 log-rank 检验，两组患者累积发生率存在显著统计学差异 ($p=0.039$)。风险比为 0.53 (95%可信区间: 0.32-0.92)，与未校正的结果基本相同。

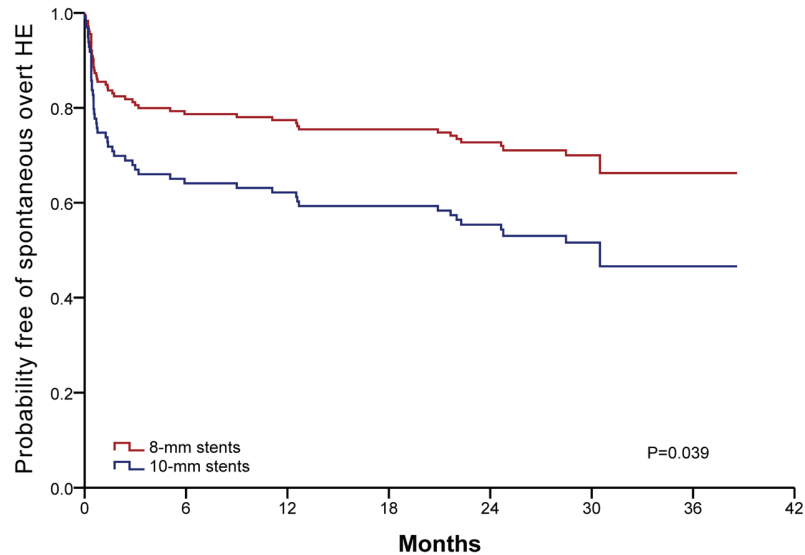


图 2-11. 校正协变量后的无诱因显性肝性脑病发生率

红色生存曲线为校正后的 8mm 组无诱因显性肝性脑病发生情况，蓝色生存曲线为校正后的 10mm 组无诱因显性肝性脑病发生情况。两组患者生存曲线有显著统计学差异，log-rank 检验 $p=0.039$ 。

4.4.4 肝性脊髓病

经校正，术后 1 年 8mm 患者肝性脊髓病累计发生率为 5.4%，10mm 组患者为 10.3%，log-rank 检验未发现显著统计学差异 ($p=0.373$)。

4.4.5 生存

在校正年龄后的生存曲线中，8mm 组与 10mm 组术后 1 年无肝移植生存率分别为 93.7% 和 84.1%，术后 2 年无肝移植生存率分别为 88.5% 和 83.2%。两组患者的生存曲线经 log-rank 检验未发现显著统计学差异 ($p=0.366$)。

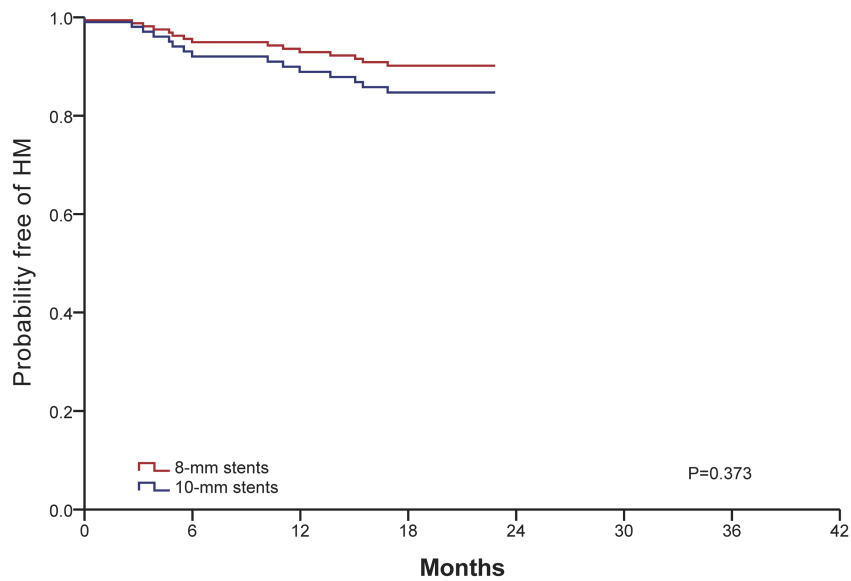


图 2-12. 校正协变量后的肝性脊髓病发生率

红色生存曲线为校正后的 8mm 组肝性脊髓病发生情况，蓝色生存曲线为校正后的 10mm 组肝性脊髓病发生情况。两组患者生存曲线无统计学差异，log-rank 检验 $p=0.373$ 。

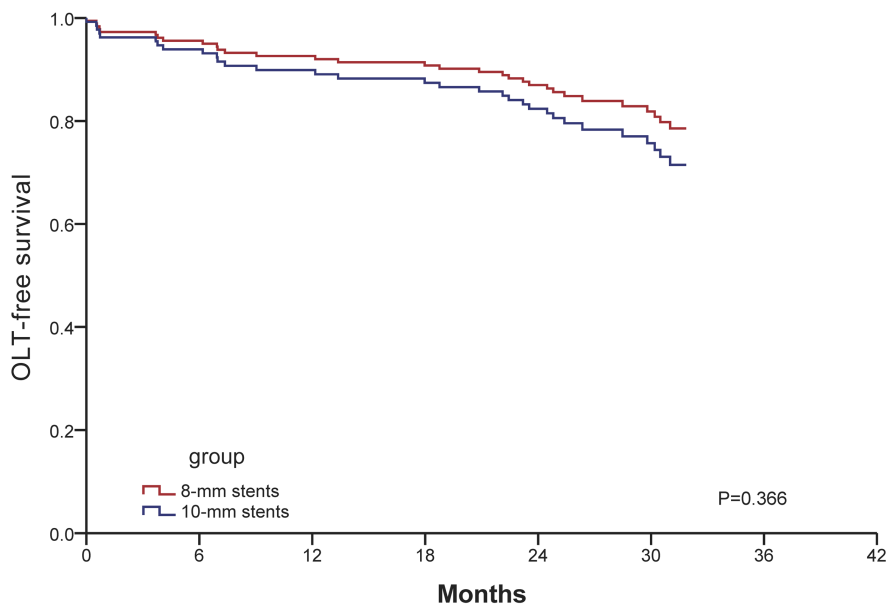


图 2-13. 校正协变量后的无肝移植生存

红色曲线为校正后的 8mm 组无肝移植生存，蓝色曲线为校正后的 10mm 组无肝移植生存。两组患者生存曲线无统计学差异，log-rank 检验 $p=0.366$ 。

4.5 肝功能评分

针对未发生慢加急性肝功能衰竭的肝硬化患者，目前国际上推荐计算 CLIF Consortium Acute Decompensation (CLIF-C AD)肝功能评分以评估其肝功能水平，故本研究中对两组患者在术后各个随访时间点的 CLIF-C AD 评分进行比较。

在术后多个时间点上，8mm 组患者 CLIF-C AD 评分均好于 10mm 组患者，但差异无统计学意义。

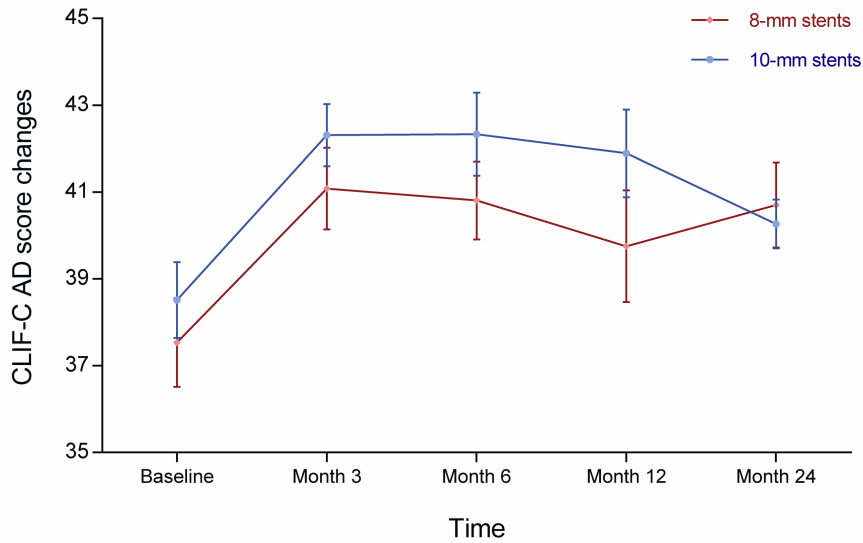


图 2-14. 两组患者术后 CLIF-C AD 评分变化比较

红色曲线为 8mm 组 CLIF-C AD 评分，蓝色曲线为 10mm 组 CLIF-C AD 评分。8mm 组整体呈现肝功能评分更低，即肝功能更好的趋势，但两组患者评分在各个时间点没有显著统计学差异。

5 讨论

肝硬化领域临床研究的观察终点除生存外还常常包括其他临床事件^[9]，且二者之间往往存在竞争关系：若患者先发生非死亡临床事件，则此后仍可能在随访期间内观察到死亡事件；若死亡先于其他事件发生，则无法在该患者中观察到非死亡事件，而在将非死亡事件作为观察终点的情况下，死亡作为删失事件处理。对于后一情况下的患者而言，若死亡没有先于其他临床事件发生，则有可能在随访期间内观察到这些事件，而这种假设下非死亡事件的发生率难以直接计算得出。故在未将竞争事件考虑在内的前提下，临床研究中计算的非死亡事件的发生率与该事件的实际概率

存在一定差距^[128]。

针对这一问题，目前有两种解决方法^[128]：1) 根据临床实际情况，将彼此间存在竞争关系的死亡事件与非死亡事件组合成复合观察终点，若患者达到二者其一即视为达到观察终点，且生存时间取先发生的事件对应的生存时间。在这种分析策略下，即使死亡先于非死亡事件发生，在分析中亦认为该患者已达到观察终点，故其准确性较单纯观察非死亡事件的发生率有所提高；2) 将死亡及其他可能与非死亡终点构成竞争关系的事件作为竞争事件，进行竞争风险模型下的生存分析。与第一种方法相比，这种分析方法没有将竞争事件的发生与观察终点的发生进行简单合并，其原理更为合理，但竞争风险模型的本质是对实际情况进行预测，而预测准确性在不同研究中可能不同^[129]。

结合以上情况，本研究在原随机对照试验的基础上从复合观察终点和竞争风险模型两个方面进行事后分析。在复合观察终点的确定上，选择目前肝病领域广泛接受的观察终点，即死亡和全因再出血组成的复合终点^[98]；在竞争风险模型分析中，由于死亡及肝移植均与其他观察终点存在竞争关系，故对非死亡事件进行以死亡和肝移植为竞争事件的分析。

在本研究中，由全因再出血和死亡组成的复合观察终点的发生率在两组之间没有显著的统计学差异，与原随机对照试验中两组患者全因再出血发生率无差异的结果一致。而在竞争风险模型下的生存分析中，8mm 组和 10mm 组患者支架功能障碍和再出血的发生率均无差异，亦与原随机对照试验结果一致。另外，8mm 组无诱因显性肝性脑病发生率较 10mm 组显著降低，进一步证实了原随机对照试验分析结果的可靠性。

因此，基于复合观察终点和竞争风险模型分析的结果，可以认为原随机对照试验的分析结果是稳健的。

另一方面，原随机对照试验中两组患者基线时年龄分布不均衡，而年龄又是主要观察终点支架功能障碍发生的独立预测因素之一，故应排除年龄分布不均衡对研究结果的影响。对此，本研究中将年龄作为协变量，对两组患者各项观察终点的生存曲线进行校正。校正分析后的结果与原随机对照试验一致，进一步证实了原试验结果的稳健性。

在肝功能方面，近期研究提出，CLIF-C AD 评分能够较好地反应不存在慢加急

性肝衰竭的住院肝硬化患者的肝功能情况，并可用于这些患者的预后评估^[125]。因此，此次事后分析亦就两组患者 CLIF-C AD 评分进行分析和比较。8mm 组患者 CLIF-C AD 评分略好于 10mm 组患者，但差异无统计学意义，可能与本研究患者整体肝功能较好，CLIF-C AD 评分的区分度受到影响有关。

综上所述，本研究中事后敏感性分析的结果表明，“使用 8mm 与 10mm 支架 TIPS 手术预防食管胃底静脉曲张再出血的随机对照试验”的研究结果稳健可靠。使用 8mm 支架能够在不影响手术有效性的同时降低无诱因显性肝性脑病的发生，从而改善接受 TIPS 治疗预防再出血患者的结局。

小 结

根据以上内容，本研究主要发现可总结为如下几点：

- 1) 与既往传统观点不同，本研究发现，在接受 TIPS 治疗预防曲张静脉再出血的患者中，使用 8mm 支架的 TIPS 术后支架功能发生障碍率与使用 10mm 支架相比不会有显著升高；而另一方面，使用 8mm 支架在术中即刻和术后短期内压力梯度降低幅度亦与使用 10mm 支架无差异，且术后全因再出血率发生也无显著差异。因此，可以认为使用 8mm 支架不会影响手术有效性；
- 2) 在手术安全性方面，使用 8mm 支架术后显性肝性脑病发生率虽然没有显著降低，但无诱因显性肝性脑病、严重肝性脑病和难治性肝性脑病的发生率则明显低于使用 10mm 支架者，提示使用 8mm 小直径支架能够减少肝性脑病的发生。另外，8mm 支架组患者术后肝功能更好，因而使用 8mm 支架能够改善手术安全性；
- 3) 综合以上两个方面考虑，可以发现：使用 8mm 支架的 TIPS 手术在不影响有效性的同时改善了安全性，因而能使接受 TIPS 预防再出血患者获益更多。另外，通过使用不同统计方法和模型对随机对照试验进行事后敏感性分析发现，各观察终点的结果与原随机对照试验结果基本一致，提示原随机对照试验的结果是稳健可靠的。

参考文献

- [1] Fernandez M. Molecular pathophysiology of portal hypertension[J]. *Hepatology*, 2015, 61(4): 1406-15.
- [2] Garcia-Tsao G, Groszmann R J, Fisher R L, et al. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding[J]. *Hepatology*, 1985, 5(3): 419-24.
- [3] Garcia-Tsao G, Sanyal A J, Grace N D, et al. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2007, 46(3): 922-38.
- [4] Riggio O, Angeloni S, Salvatori F M, et al. Incidence, natural history, and risk factors of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt with polytetrafluoroethylene-covered stent grafts[J]. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103(11): 2738-46.
- [5] Kappus M R, Bajaj J S. Covert hepatic encephalopathy: not as minimal as you might think[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2012, 10(11): 1208-19.
- [6] Fanelli F, Salvatori F M, Rabuffi P, et al. Management of refractory hepatic encephalopathy after insertion of TIPS: long-term results of shunt reduction with hourglass-shaped balloon-expandable stent-graft[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2009, 193(6): 1696-702.
- [7] De Franchis R, Baveno V I F. 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): 743-52.
- [8] Bosch J. Portal Hypertension III. Proceedings of the Third Baveno International Consensus Workshop on Definitions, Methodology and Therapeutic Strategies R. de Franchis, editor; Blackwell Science Limited, Oxford, 2001, ISBN: 0-632-05918-4. Elsevier, 2001.

- [9] Garcia-Tsao G, Friedman S, Iredale J, et al. Now there are many (stages) where before there was one: In search of a pathophysiological classification of cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2010, 51(4): 1445-9.
- [10] D'amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies[J]. *J Hepatol*, 2006, 44(1): 217-31.
- [11] Bruno S, Zuin M, Crosignani A, et al. Predicting mortality risk in patients with compensated HCV-induced cirrhosis: a long-term prospective study[J]. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104(5): 1147-58.
- [12] Groszmann R J, Garcia-Tsao G, Bosch J, et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(21): 2254-61.
- [13] Merli M, Nicolini G, Angeloni S, et al. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients[J]. *J Hepatol*, 2003, 38(3): 266-72.
- [14] Groszmann R J, Bosch J. Portal hypertension in the 21st century[M]. Springer Science & Business Media, 2004.
- [15] Groszmann R J, Bosch J, Grace N D, et al. Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol versus placebo in the prevention of a first variceal hemorrhage[J]. *Gastroenterology*, 1990, 99(5): 1401-7.
- [16] Vorobioff J, Groszmann R J, Picabea E, et al. Prognostic value of hepatic venous pressure gradient measurements in alcoholic cirrhosis: a 10-year prospective study[J]. *Gastroenterology*, 1996, 111(3): 701-9.
- [17] Gomez E V, Rodriguez Y S, Bertot L C, et al. The natural history of compensated HCV-related cirrhosis: a prospective long-term study[J]. *J Hepatol*, 2013, 58(3): 434-44.
- [18] Zipprich A, Garcia-Tsao G, Rogowski S, et al. Prognostic indicators of survival in patients with compensated and decompensated cirrhosis[J]. *Liver Int*, 2012, 32(9): 1407-14.
- [19] Gines P, Quintero E, Arroyo V, et al. Compensated cirrhosis: natural history and

- prognostic factors[J]. *Hepatology*, 1987, 7(1): 122-8.
- [20] D'amico G, Morabito A, Pagliaro L, et al. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis[J]. *Dig Dis Sci*, 1986, 31(5): 468-75.
- [21] Berzigotti A, Garcia-Tsao G, Bosch J, et al. Obesity is an independent risk factor for clinical decompensation in patients with cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2011, 54(2): 555-61.
- [22] D'amico G, Garcia-Pagan J C, Luca A, et al. Hepatic vein pressure gradient reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis: a systematic review[J]. *Gastroenterology*, 2006, 131(5): 1611-24.
- [23] D'amico G, De Franchis R. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators[J]. *Hepatology*, 2003, 38(3): 599-612.
- [24] De Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension[J]. *J Hepatol*, 2005, 43(1): 167-76.
- [25] De Franchis R, Baveno V F. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension[J]. *J Hepatol*, 2010, 53(4): 762-8.
- [26] D'amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach[J]. *Semin Liver Dis*, 1999, 19(4): 475-505.
- [27] Thalheimer U, Mela M, Patch D, et al. Prevention of variceal rebleeding[J]. *Lancet*, 2003, 361(9376): 2244-5; author reply 2245.
- [28] Ioannou G N, Splan M F, Weiss N S, et al. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2007, 5(8): 938-45, 945.e1-4.
- [29] Lok A S, Seeff L B, Morgan T R, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease[J]. *Gastroenterology*, 2009, 136(1): 138-48.
- [30] N'kontchou G, Paries J, Htar M T, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic or viral C cirrhosis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006, 4(8):

- 1062-8.
- [31] Giannini E G, Risso D, Testa R, et al. Prevalence and prognostic significance of the presence of esophageal varices in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006, 4(11): 1378-84.
- [32] Pugh R N, Murray-Lyon I M, Dawson J L, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices[J]. *Br J Surg*, 1973, 60(8): 646-9.
- [33] D'amico G, Pasta L, Morabito A, et al. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 39(10): 1180-93.
- [34] Bambha K, Kim W R, Pedersen R, et al. Predictors of early re-bleeding and mortality after acute variceal haemorrhage in patients with cirrhosis[J]. *Gut*, 2008, 57(6): 814-20.
- [35] Augustin S, Pons M, Santos B, et al. Portal Hypertension VI: Proceedings of the Sixth Baveno Consensus Workshop: Stratifying Risk and Individualizing Care[M]. 2016.
- [36] Sclerotherapy after first variceal hemorrhage in cirrhosis. A randomized multicenter trial[J]. *N Engl J Med*, 1984, 311(25): 1594-600.
- [37] D'amico G, Pietrosi G, Tarantino I, et al. Emergency sclerotherapy versus vasoactive drugs for variceal bleeding in cirrhosis: a Cochrane meta-analysis[J]. *Gastroenterology*, 2003, 124(5): 1277-91.
- [38] Westaby D, Macdougall B R, Williams R. Improved survival following injection sclerotherapy for esophageal varices: final analysis of a controlled trial[J]. *Hepatology*, 1985, 5(5): 827-30.
- [39] Laine L, Cook D. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for treatment of esophageal variceal bleeding. A meta-analysis[J]. *Ann Intern Med*, 1995, 123(4): 280-7.
- [40] Gimson A E, Ramage J K, Panos M Z, et al. Randomised trial of variceal banding ligation versus injection sclerotherapy for bleeding oesophageal varices[J]. *Lancet*, 1993, 342(8868): 391-4.

- [41] Lebrec D, Nouel O, Corbic M, et al. Propranolol--a medical treatment for portal hypertension?[J]. *Lancet*, 1980, 2(8187): 180-2.
- [42] Burroughs A K, Jenkins W J, Sherlock S, et al. Controlled trial of propranolol for the prevention of recurrent variceal hemorrhage in patients with cirrhosis[J]. *N Engl J Med*, 1983, 309(25): 1539-42.
- [43] D'amico G, Criscuoli V, Fili D, et al. Meta-analysis of trials for variceal bleeding[J]. *Hepatology*, 2002, 36(4 Pt 1): 1023-4; author reply 1024-5.
- [44] Lebrec D, Poynard T, Bernuau J, et al. A randomised controlled study of propranolol for prevention of recurrent gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis[J]. *Drugs*, 1989, 37 Suppl 2: 30-4; discussion 47.
- [45] Garcia-Pagan J C, Navasa M, Bosch J, et al. Enhancement of portal pressure reduction by the association of isosorbide-5-mononitrate to propranolol administration in patients with cirrhosis[J]. *Hepatology*, 1990, 11(2): 230-8.
- [46] Hayes P C, Westaby D, Williams R. Effect and mechanism of action of isosorbide-5-mononitrate[J]. *Gut*, 1988, 29(6): 752-5.
- [47] Merkel C, Finucci G, Zuin R, et al. Effects of isosorbide dinitrate on portal hypertension in alcoholic cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 1987, 4(2): 174-80.
- [48] Banares R, Moitinho E, Matilla A, et al. Randomized comparison of long-term carvedilol and propranolol administration in the treatment of portal hypertension in cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2002, 36(6): 1367-73.
- [49] Hobolth L, Moller S, Gronbaek H, et al. Carvedilol or propranolol in portal hypertension? A randomized comparison[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2012, 47(4): 467-74.
- [50] Lo G H, Chen W C, Wang H M, et al. Randomized, controlled trial of carvedilol versus nadolol plus isosorbide mononitrate for the prevention of variceal rebleeding[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27(11): 1681-7.
- [51] Thiele M, Krag A, Rohde U, et al. Meta-analysis: banding ligation and medical interventions for the prevention of rebleeding from oesophageal varices[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012, 35(10): 1155-65.

- [52] D'amico G, Pagliaro L, Bosch J. The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review[J]. *Hepatology*, 1995, 22(1): 332-54.
- [53] De Franchis R, Primignani M. Natural history of portal hypertension in patients with cirrhosis[J]. *Clin Liver Dis*, 2001, 5(3): 645-63.
- [54] Rosch J, Hanafee W N, Snow H. Transjugular portal venography and radiologic portacaval shunt: an experimental study[J]. *Radiology*, 1969, 92(5): 1112-4.
- [55] Bosch J, Abraldes J G, Berzigotti A, et al. The clinical use of HVPG measurements in chronic liver disease[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2009, 6(10): 573-82.
- [56] Rossle M, Richter G, Noldge G, et al. Performance of an intrahepatic portacaval-shunt (PCS) using a catheter technique-a case-report[C]. *Hepatology*, 1988: 1348-1348.
- [57] Bureau C, Otal P, Chabbert V, et al. Segmental liver ischemia after TIPS procedure using a new PTFE-covered stent[J]. *Hepatology*, 2002, 36(6): 1554.
- [58] Ducoin H, El-Khoury J, Rousseau H, et al. Histopathologic analysis of transjugular intrahepatic portosystemic shunts[J]. *Hepatology*, 1997, 25(5): 1064-9.
- [59] Rossle M, Siegerstetter V, Huber M, et al. The first decade of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): state of the art[J]. *Liver*, 1998, 18(2): 73-89.
- [60] Maleux G, Verslype C, Heye S, et al. Endovascular shunt reduction in the management of transjugular portosystemic shunt-induced hepatic encephalopathy: preliminary experience with reduction stents and stent-grafts[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2007, 188(3): 659-64.
- [61] Sanyal A J, Freedman A M, Purdum P P, 3rd. TIPS-associated hemolysis and encephalopathy[J]. *Ann Intern Med*, 1992, 117(5): 443-4.
- [62] Sanyal A J, Reddy K R. Vegetative infection of transjugular intrahepatic portosystemic shunts[J]. *Gastroenterology*, 1998, 115(1): 110-5.
- [63] Barton R E, Rösch J, Saxon R R, et al. TIPS: Short- and Long-Term Results: A Survey of 1750 Patients[J]. *Semin Intervent Radiol*, 1995, 12(04): 364-367.
- [64] 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.
- [65] Cabrera J, Maynar M, Granados R, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus sclerotherapy in the elective treatment of variceal hemorrhage[J]. *Gastroenterology*, 1996, 110(3): 832-9.
- [66] Cello J P, Ring E J, Olcott E W, et al. Endoscopic sclerotherapy compared with percutaneous transjugular intrahepatic portosystemic shunt after initial sclerotherapy in patients with acute variceal hemorrhage. A randomized, controlled trial[J]. *Ann Intern Med*, 1997, 126(11): 858-65.
- [67] Garcia-Villarreal L, Martinez-Lagares F, Sierra A, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic sclerotherapy for the prevention of variceal rebleeding after recent variceal hemorrhage[J]. *Hepatology*, 1999, 29(1): 27-32.
- [68] Merli M, Salerno F, Riggio O, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic sclerotherapy for the prevention of variceal bleeding in cirrhosis: a randomized multicenter trial. Gruppo Italiano Studio TIPS (G.I.S.T.)[J]. *Hepatology*, 1998, 27(1): 48-53.
- [69] Sanyal A J, Freedman A M, Luketic V A, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts compared with endoscopic sclerotherapy for the prevention of recurrent variceal hemorrhage. A randomized, controlled trial[J]. *Ann Intern Med*, 1997, 126(11): 849-57.
- [70] Narahara Y, Kanazawa H, Kawamata H, et al. A randomized clinical trial comparing transjugular intrahepatic portosystemic shunt with endoscopic sclerotherapy in the long-term management of patients with cirrhosis after recent variceal hemorrhage[J]. *Hepatol Res*, 2001, 21(3): 189-198.
- [71] Gulberg V, Schepke M, Geigenberger G, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting is not superior to endoscopic variceal band ligation for prevention of variceal rebleeding in cirrhotic patients: a randomized, controlled trial[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2002, 37(3): 338-43.
- [72] Jalan R, Forrest E H, Stanley A J, et al. A randomized trial comparing transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt with variceal band ligation in the prevention of

- rebleeding from esophageal varices[J]. *Hepatology*, 1997, 26(5): 1115-22.
- [73] Pomier-Layrargues G, Villeneuve J P, Deschenes M, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) versus endoscopic variceal ligation in the prevention of variceal rebleeding in patients with cirrhosis: a randomised trial[J]. *Gut*, 2001, 48(3): 390-6.
- [74] Sauer P, Hansmann J, Richter G M, et al. Endoscopic variceal ligation plus propranolol vs. transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt: a long-term randomized trial[J]. *Endoscopy*, 2002, 34(9): 690-7.
- [75] Intra-Hépatiques G D E D A. TIPS vs sclerotherapy + propranolol in the prevention of variceal rebleeding: preliminary results of a multicenter randomized trial[J]. *Hepatology*, 1995, 22(S4): A297.
- [76] Rossle M, Deibert P, Haag K, et al. Randomised trial of transjugular-intrahepatic-portosystemic shunt versus endoscopy plus propranolol for prevention of variceal rebleeding[J]. *Lancet*, 1997, 349(9058): 1043-9.
- [77] Sauer P, Theilmann L, Stremmel W, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt versus sclerotherapy plus propranolol for variceal rebleeding[J]. *Gastroenterology*, 1997, 113(5): 1623-31.
- [78] Escorsell A, Banares R, Garcia-Pagan J C, et al. TIPS versus drug therapy in preventing variceal rebleeding in advanced cirrhosis: a randomized controlled trial[J]. *Hepatology*, 2002, 35(2): 385-92.
- [79] Papatheodoridis G V, Goulis J, Leandro G, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt compared with endoscopic treatment for prevention of variceal rebleeding: A meta-analysis[J]. *Hepatology*, 1999, 30(3): 612-22.
- [80] Bureau C, Garcia-Pagan J C, Otal P, et al. Improved clinical outcome using polytetrafluoroethylene-coated stents for TIPS: results of a randomized study[J]. *Gastroenterology*, 2004, 126(2): 469-75.
- [81] Cura M, Cura A, Suri R, et al. Causes of TIPS dysfunction[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2008, 191(6): 1751-7.
- [82] Bureau C, Pagan J C, Layrargues G P, et al. Patency of stents covered with

- polytetrafluoroethylene in patients treated by transjugular intrahepatic portosystemic shunts: long-term results of a randomized multicentre study[J]. *Liver Int*, 2007, 27(6): 742-7.
- [83] Mullish B H, McDonald J a K, Thursz M R, et al. Fecal microbiota transplant from a rational stool donor improves hepatic encephalopathy: A randomized clinical trial[J]. *Hepatology*, 2017, 66(4): 1354-1355.
- [84] Sanyal A J, Freedman A M, Shiffman M L, et al. Portosystemic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: results of a prospective controlled study[J]. *Hepatology*, 1994, 20(1 Pt 1): 46-55.
- [85] Jalan R, Elton R A, Redhead D N, 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]. *J Hepatol*, 1995, 23(2): 123-8.
- [86] Riggio O, Merlli M, Pedretti G, et al. Hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. Incidence and risk factors[J]. *Dig Dis Sci*, 1996, 41(3): 578-84.
- [87] Zuckerman D A, Darcy M D, Bocchini T P, et al. Encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunting: analysis of incidence and potential risk factors[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 1997, 169(6): 1727-31.
- [88] Nolte W, Wiltfang J, Schindler C, et al. Portosystemic hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with cirrhosis: clinical, laboratory, psychometric, and electroencephalographic investigations[J]. *Hepatology*, 1998, 28(5): 1215-25.
- [89] Riggio O, Masini A, Efrati C, et al. Pharmacological prophylaxis of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a randomized controlled study[J]. *J Hepatol*, 2005, 42(5): 674-9.
- [90] Cookson D T, Zaman Z, Gordon-Smith J, et al. Management of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS)-associated refractory hepatic encephalopathy by shunt reduction using the parallel technique: outcomes of a

- retrospective case series[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2011, 34(1): 92-9.
- [91] Kerlan R K, Jr., Laberge J M, Baker E L, et al. Successful reversal of hepatic encephalopathy with intentional occlusion of transjugular intrahepatic portosystemic shunts[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 1995, 6(6): 917-21.
- [92] Perarnau J M, 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): 962-8.
- [93] Boyer T D, Haskal Z J, American Association for the Study of Liver Diseases. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of portal hypertension[J]. *Hepatology*, 2005, 41(2): 386-400.
- [94] Kuhn-Fulton J, Trerotola S O, Harris V J, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt procedure: efficacy of 10-mm versus 12-mm Wallstents[J]. *Radiology*, 1996, 199(3): 658-64.
- [95] Schultz Sr R E. Limiting diameter in transjugular intrahepatic portosystemic shunt.[J]. *Radiology*, 1994, 193(P)((P)): 130.
- [96] Riggio O, Ridola L, Angeloni S, et al. Clinical efficacy of transjugular intrahepatic portosystemic shunt created with covered stents with different diameters: results of a randomized controlled trial[J]. *J Hepatol*, 2010, 53(2): 267-72.
- [97] Riggio O, Ridola L, Lucidi C, et al. Emerging issues in the use of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) for management of portal hypertension: time to update the guidelines?[J]. *Dig Liver Dis*, 2010, 42(7): 462-7.
- [98] Sauerbruch T, Mengel M, Dollinger M, et al. Prevention of rebleeding from esophageal varices in patients with cirrhosis receiving small-diameter stents versus hemodynamically controlled medical therapy[J]. *Gastroenterology*, 2015, 149(3): 660-8.e1.
- [99] Tripathi D, Stanley A J, Hayes P C, et al. U.K. guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients[J]. *Gut*, 2015, 64(11): 1680-704.
- [100] Tripathi D, Therapondos G, Jackson E, et al. The role of the transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt (TIPSS) in the management of bleeding gastric varices:

- clinical and haemodynamic correlations[J]. *Gut*, 2002, 51(2): 270-4.
- [101] Boyer T D, Haskal Z J, American Association for the Study of Liver D. The Role of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS) in the Management of Portal Hypertension: update 2009[J]. *Hepatology*, 2010, 51(1): 306.
- [102] 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.
- [103] Angeloni S, Merli M, Salvatori F M, et al. Polytetrafluoroethylene-covered stent grafts for TIPS procedure: 1-year patency and clinical results[J]. *Am J Gastroenterol*, 2004, 99(2): 280-5.
- [104] Garcia-Pagan J C, 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): 2370-9.
- [105] Bai M, Qi X, Yang Z, et al. Predictors of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhotic patients: a systematic review[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 26(6): 943-51.
- [106] Yang Z, Han G, Wu Q, et al. Patency and clinical outcomes of transjugular intrahepatic portosystemic shunt with polytetrafluoroethylene-covered stents versus bare stents: a meta-analysis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2010, 25(11): 1718-25.
- [107] Holster I L, Tjwa E T, Moelker A, et al. Covered transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic therapy + beta-blocker for prevention of variceal rebleeding[J]. *Hepatology*, 2016, 63(2): 581-9.
- [108] Gaba R C, Parvinian A, Minocha J, et al. Should transjugular intrahepatic portosystemic shunt stent grafts be underdilated?[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2015, 26(3): 382-7.
- [109] Pieper C C, Sprinkart A M, Nadal J, et al. Postinterventional passive expansion of partially dilated transjugular intrahepatic portosystemic shunt stents[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2015, 26(3): 388-94.
- [110] Pieper C C, Jansen C, Meyer C, et al. Prospective Evaluation of Passive Expansion of Partially Dilated Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Stent Grafts-A Three-Dimensional Sonography Study[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2016.

- [111] Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver[J]. *Hepatology*, 2014, 60(2): 715-35.
- [112] Johnson P J, Berhane S, Kagebayashi C, et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach-the ALBI grade[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(6): 550-8.
- [113] Bai M, He C Y, Qi X S, et al. Shunting branch of portal vein and stent position predict survival after transjugular intrahepatic portosystemic shunt[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(3): 774-85.
- [114] Rossle M. TIPS: 25 years later[J]. *J Hepatol*, 2013, 59(5): 1081-93.
- [115] Bai M, Han G, Qi X, et al. Two hypotheses for decreasing hepatic encephalopathy risk after transjugular intrahepatic portosystemic shunt[J]. *Hepatology*, 2010, 51(6): 2236-7.
- [116] Pereira K, Carrion A F, Salsamendi J, et al. Endovascular Management of Refractory Hepatic Encephalopathy Complication of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS): Comprehensive Review and Clinical Practice Algorithm[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2016, 39(2): 170-82.
- [117] Lo G H, Liang H L, Chen W C, et al. A prospective, randomized controlled trial of transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus cyanoacrylate injection in the prevention of gastric variceal rebleeding[J]. *Endoscopy*, 2007, 39(8): 679-85.
- [118] Monescillo A, Martinez-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.
- [119] Wang Q, Lv Y, Bai M, et al. Eight millimetre covered TIPS does not compromise shunt function but reduces hepatic encephalopathy in preventing variceal rebleeding[J]. *J Hepatol*, 2017, 67(3): 508-516.
- [120] Cai J, Guo W, He C, et al. Shunt dysfunction: is it suitable as the primary end point in transjugular intrahepatic portosystemic shunt trials?[J]. *J Hepatol*, 2015, 62(1):

- 245-7.
- [121] Dharel N, Bajaj J S. Definition and nomenclature of hepatic encephalopathy[J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2015, 5(Suppl 1): S37-41.
- [122] Kochar N, Tripathi D, Ireland H, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPSS) modification in the management of post-TIPSS refractory hepatic encephalopathy[J]. *Gut*, 2006, 55(11): 1617-23.
- [123] Pereira K, Carrion A F, Martin P, et al. Current diagnosis and management of post-transjugular intrahepatic portosystemic shunt refractory hepatic encephalopathy[J]. *Liver Int*, 2015, 35(12): 2487-94.
- [124] Yu C Y, Lin C H, Yang Y H. Human body surface area database and estimation formula[J]. *Burns*, 2010, 36(5): 616-29.
- [125] Jalan R, Pavesi M, Saliba F, et al. The CLIF Consortium Acute Decompensation score (CLIF-C ADs) for prognosis of hospitalised cirrhotic patients without acute-on-chronic liver failure[J]. *Journal of hepatology*, 2015, 62(4): 831-840.
- [126] Fine J P, Gray R J. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk[J]. *Journal of the American statistical association*, 1999, 94(446): 496-509.
- [127] Scrucca L, Santucci A, Aversa F. Competing risk analysis using R: an easy guide for clinicians[J]. *Bone marrow transplantation*, 2007, 40(4): 381.
- [128] Grunkemeier G L, Jin R, Eijkemans M J, et al. Actual and actuarial probabilities of competing risks: apples and lemons[J]. *Ann Thorac Surg*, 2007, 83(5): 1586-92.
- [129] Andersen P K, Keiding N. Interpretability and importance of functionals in competing risks and multistate models[J]. *Stat Med*, 2012, 31(11-12): 1074-88.

附 录

附表 1. Child-Pugh 评分

临床生化指标	1 分	2 分	3 分
肝性脑病（级）	无	1-2	3-4
腹水	无	轻度	中-重度
总胆红素（mg/dl）	<34	34-51	>51
白蛋白（g/L）	>35	28-35	<28
凝血酶原时间延长(s)	<4	4-6	>6

Child-Pugh 分级：A 级：5-6 分；B 级：7-9 分；C 级：10-15 分

附表 2. 肝性脑病 West-Haven's 分级标准

肝性脑病分级	临床表现	显隐性划分
0 级	无可察觉的性格或行为改变 无扑翼样震颤	隐 性 肝 性 脑 病
1 级	轻度认知障碍 欣快或抑郁 注意力集中时间缩短 加法运算能力降低 可引出扑翼样震颤	
2 级	倦怠或淡漠 轻度定向异常（时间定向或空间定向） 轻微人格改变 行为错乱，语言不清 减法运算能力降低 易引出扑翼样震颤	显 性 肝 性 脑 病
3 级	嗜睡到半昏迷，但对语言刺激有应答 意识模糊 明显定位定向障碍 扑翼样震颤可能无法引出	
4 级	昏迷（对语言和强刺激无应答）	

研究成果

王秋和, 男, 1992年8月7日出生于黑龙江省大兴安岭地区, 硕士研究生, 中国共产党党员。2015年6月毕业于空军军医大学(原第四军医大学)临床医学系, 获得学士学位, 同年9月经统招进入空军军医大学第一附属医院消化内科攻读硕士学位, 师从韩国宏教授, 主要研究方向为肝硬化门脉高压及肝癌的临床研究。

硕士期间发表 SCI 论文情况

- 1) **Wang Q.** Lv Y, Chen H, Shao J, Han G. Use of 8-mm Covered TIPS: Is “Losses without Gains” the End of the Story? *Radiology* 2017;284:604-604.
- 2) **Wang Q.** Lv Y, Bai M, Wang Z, Liu H, He C, Niu J, et al. Eight millimetre covered TIPS does not compromise shunt function but reduces hepatic encephalopathy in preventing variceal rebleeding. *J Hepatol* 2017;67:508-516.
- 3) **Wang Q.** Han G. Image-guided treatment of Budd-Chiari syndrome: a giant leap from the past, a small step towards the future. *Abdominal Radiology* 2017 (Published online).

会议论文

- 1) **Wang Q.** He C, Yin Z, Bai M, Wang Z, Guo W, Cai H, et al. Small-diameter covered stents do not affect efficacy but reduce hepatic encephalopathy in transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the prevention of variceal rebleeding in cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2017; 66:S47-48
- 2) **Wang Q.** Fan J, Luo B, He C, Guo W, Yuan X, Tie J, et al. Step-wise strategy for Chinese Budd-Chiari syndrome patients: long-term outcome of a prospective observational cohort (Accepted).

在投论文

- 1) **Wang Q.** Xia D, Bai W, Wang E, Huang M, Sun J, Li H, et al. Development of a

tumor burden-based risk stratification score to predict survival in patients with intermediate stage hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization (Submitted).

致 谢

惶惶三载，转瞬即逝。

三年之中，未尝遍历荆棘，亦曾历经惶惑茫然。科研之路有如搥埴索途，个中坎坷难以一言蔽之。所幸一路走来并非踽踽独行，得遇韩国宏教授博我以文，约我以德，每于困阻之中指点迷津。韩教授常于百忙之中抽出时间授业解惑，其精益求精之师表，焚膏继晷之楷模，仰之弥高，钻之弥坚。得沐教授春风化雨之恩情，实为幸甚。学生虽非千里之材，亦感激韩教授伯乐之恩。

三年之中，所识之学不过沧海一粟，所识之人却使我受益良多。殷占新医生、何创业医生、帖君医生、李凯医生、白苇医生、袁旭龙医生和余天垒医生从临床角度给我提出了弥足珍贵的意见；牛静护师、王钰钰护师、雒博晗护师、袁洁护师、李小梅护师、韩娜护师、朱颖护师在试验的实施及资料的收集和整理过程中倾力相助；夏结来教授和李婵娟副教授在统计分析方面提供了诸多宝贵建议；陈辉师兄、刘雷师兄、吕勇师兄、王恩鑫师兄、夏冬东师兄、刘海博硕士和王哲轩硕士在科研过程中给予我悉心的指导；左罗师兄、蔡景治师兄、王文军师兄、张博静师姐、任书瑶师姐、孟祥辰师兄、李京师姐和汤世豪硕士在学习过程中给予我热诚的帮助；周玉梅教授、樊家勇副教授、姜冬蕾教员、马晓樾教员和贾周教员亦师亦友，在学习和生活中为我提供了莫大的鼓励和支持；周博硕士、郭保霖硕士、徐鹏硕士、周亚光硕士、王微博士、肖鑫博士、邵帅博士、陈旭博士和张景良硕士以诚挚的友谊陪伴我走过坎坷。良师益友谊切苔岑，感之于怀，铭刻于心。

三年之中，虽无漂泊之苦，仍不免思乡之意。春晖爱日，虽遥隔千里，亦可暖寸草之心。家父家母的殷情切切，是我克服困难的勇气之源；叮咛声声，是我不断进取的动力所在，舐犊情深，远非谢字所及。

行将毕业，常有感怀：三年之学，如天地蜉蝣，而此间得蒙恩师厚爱，挚友真情，家人扶持，实为至幸。故此刻回首，虽有遗憾，并无后悔。感谢所有给予我关爱、帮助、支持、鼓励的人，愿你们幸福、安康。