

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.04.018
文章编号: 1005-8982 (2019) 04-0083-05

TIPS 治疗前后肝硬化门静脉高压患者血清 CXCL9、TXA₂ 和 PGI₂ 水平及其与预后的相关性研究

马存凯, 郭应兴

(青海大学附属医院, 青海 西宁 810001)

摘要: 目的 研究经颈静脉肝内门体分流术(TIPS)治疗肝硬化门静脉高压前后血清 CXCL9、血栓素 A₂ (TXA₂)、前列腺素 I₂ (PGI₂) 水平变化及其与预后的相关性。**方法** 选取 2013 年 1 月—2014 年 12 月青海大学附属医院行 TIPS 治疗的 75 例乙型肝炎肝硬化门静脉高压患者作为研究对象。中位生存时间 910 d, 其中 ≥ 910 d 35 例, < 910 d 40 例。记录患者手术前后肝功能指标、门静脉压力、门静脉血流指数及血清 CXCL9、TXA₂、PGI₂ 水平; 并以中位生存时间分组, 比较生存时间 ≥ 910 d 与 < 910 d 患者血清 CXCL9、TXA₂、PGI₂ 水平, Spearman 相关性分析上述指标与预后的相关性。**结果** 术后 2 周患者谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST) 较术前下降, 白蛋白 (ALB) 上升 ($P < 0.05$); 术后 1 周患者门静脉压力、门静脉血流指数、血清 CXCL9、TXA₂、PGI₂ 水平比术前下降 ($P < 0.05$); 生存时间 ≥ 910 d 患者术前血清 CXCL9、TXA₂、PGI₂ 水平分别为 (290.95 ± 83.51) pg/ml、 (89.12 ± 16.35) ng/L、 (121.93 ± 29.56) ng/L, 均低于生存时间 < 910 d 患者的 (340.12 ± 96.59) pg/ml、 (121.26 ± 23.08) ng/L、 (159.83 ± 32.65) ng/L ($P < 0.05$); Spearman 相关性分析显示术前血清 CXCL9、TXA₂、PGI₂ 水平与患者预后呈负相关 ($P < 0.05$)。**结论** TIPS 治疗能改善肝硬化门静脉高压患者肝功能, 降低门静脉压力, 术后血清 CXCL9、TXA₂ 及 PGI₂ 水平下降; 术前血清 CXCL9、TXA₂ 及 PGI₂ 水平与患者预后密切相关。

关键词: 肝硬化, 门静脉高压; 门体分流术, 经颈静脉肝内; 趋化因子 CXCL9; 受体, 血栓素 A₂, 前列腺素; 预后

中图分类号: R575.21

文献标识码: A

Changes in serum levels of CXCL9, TXA₂ and PGI₂ before and after TIPS for liver cirrhosis with portal hypertension and their correlation with prognosis

Cun-kai Ma, Ying-xing Guo

(Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining, Qinghai 810001, China)

Abstract: Objective To study the changes in serum levels of CXCL9, thromboxane A₂ (TXA₂) and prostacyclin (PGI₂) before and after transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) for liver cirrhosis with portal hypertension, and their correlation with the prognosis. **Methods** Totally 75 patients with liver cirrhosis and portal hypertension who were treated by TIPS in the hospital from January 2013 to December 2014 were selected as the subjects. The median survival time was 910 days. Survival time of 35 cases was longer than or equal to 910 days and that of the other 40 cases was shorter than 910 days. The liver function indexes, portal pressure, portal blood flow index and the levels of serum CXCL9, TXA₂ and PGI₂ were recorded before and after operation. According to the median survival time, the patients were grouped. Serum levels of CXCL9, TXA₂ and PGI₂ were compared between the survival time ≥ 910 d group and the survival time < 910 d group. The correlation between the above indexes

and the prognosis was analyzed by Spearman correlation analysis. **Results** The alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) decreased and albumin (ALB) increased 2 weeks after operation ($P < 0.05$). The portal pressure, portal blood flow index and serum levels of CXCL9, TXA2 and PGI₂ decreased 1 week after operation ($P < 0.05$). Serum levels of CXCL9, TXA2 and PGI₂ in the survival time ≥ 910 d group [(290.95 \pm 83.51) pg/ml, (89.12 \pm 16.35) ng/L, (121.93 \pm 29.56) ng/L] were lower than those in the survival time < 910 d group [(340.12 \pm 96.59) pg/ml, (121.26 \pm 23.08) ng/L, (159.83 \pm 32.65) ng/L] ($P < 0.05$). Spearman correlation analysis showed that the preoperative serum levels of CXCL9, TXA2 and PGI₂ were negatively correlated with the prognosis of patients ($P < 0.05$). **Conclusions** TIPS can improve the liver function and decrease the portal pressure in patients with liver cirrhosis and portal hypertension. After operation, serum levels of CXCL9, TXA2 and PGI₂ decrease. Preoperative serum levels of CXCL9, TXA2 and PGI₂ are closely related to the prognosis.

Keywords: liver cirrhosis; hypertension, portal; portosystemic shunt, transjugular intrahepatic; chemokine CXCL9; receptors, thromboxane A2, prostaglandin H2; prognosis

门静脉高压为肝硬化后一种常见并发症, 长期高压易造成食管胃底静脉曲张等发生, 增加急性上消化道出血风险, 严重时甚至威胁患者性命^[1]。经颈静脉肝内门体分流术 (transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS) 即经由介入方式于门静脉和肝静脉间建立人工分流道, 不仅可促使肝内门静脉压力下降, 降低食管胃底静脉曲张等门静脉高压相关并发症发生率, 而且分流道呈现限制性分流特点, 可减少肝性脑病发生^[2-3]。在肝硬化门静脉高压食管胃底静脉曲张出血等治疗中应用较多^[4-6]。CXCL9 为趋化因子之一, 其与肝脏损伤密切相关。肝脏疾病发生时, 肝内 CXCL9 水平上升^[7-8]。血栓素 A2 (thromboxane A2, TXA2)、前列腺素 I₂ (prostaglandin I₂, PGI₂) 与肝病发生、进展密切相关, 其机制可能为其对肝脏物质代谢及血流动力学作用。目前关于 CXCL9、TXA2 及 PGI₂ 的研究多集中于其与慢性肝病或肝病门静脉高压发生、发展的关系, 而少有报道分析其与肝硬化门静脉高压患者预后的相关性。本研究主要分析肝硬化门静脉高压患者 TIPS 治疗前后血清 CXCL9、TXA2 及 PGI₂ 水平变化, 及其与预后的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2013 年 1 月—2014 年 12 月青海大学附属医院行 TIPS 治疗的乙型肝炎肝硬化门静脉高压患者 75 例。纳入标准: ①年龄 ≥ 18 岁; ②经临床、影像学、胃镜检查确诊, 有 TIPS 指征 (再次出血, 难治性腹水); ③术前告知患者 TIPS 相关情况; ④配合完成相关检查; ⑤相关病例资料完整。排除标准: ① TIPS 禁忌证; ②不耐受或不配合; ③感染状态; ④ Child-Pugh

评分 ≥ 13 分; ⑤其他慢性肝病引发肝硬化门静脉高压。男性 44 例, 女性 31 例, 年龄 32 ~ 80 岁, 平均 (56.37 \pm 3.12) 岁; Child 分级: A 级 21 例, B 级 49 例, C 级 5 例; 其中静脉曲张破裂出血 60 例, 难治性腹水 10 例, 静脉曲张破裂出血合并难治性腹水 5 例。TIPS 术后患者生存最短者 20 d, 长者至今, 中位生存时间 910 d, 其中 ≥ 910 d 35 例, < 910 d 40 例。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 主要步骤: ①血管入路: Seldinger 法对右颈静脉穿刺, 成功后导管扩张器适当扩张穿刺口, 经由导管置入导丝。②肝静脉插管: 导丝引导下经由颈内静脉、上腔静脉、右心房及下腔静脉将 RUPS-100 穿刺系统送至肝静脉 (通常为肝右静脉或肝中静脉), 肝静脉造影以确定位置, 之后交换球囊导管或以导管楔到肝实质。③门静脉穿刺: 根据患者情况确定穿刺具体位置、穿刺角度, 由肝静脉分支往门静脉分支穿刺, 一般以门静脉分叉 2 cm 内肝内门静脉分支为穿刺点, 成功穿刺后将超硬超长导丝置入, 之后导丝引入导管。门静脉造影, 且对门静脉压力测定。④支架置入: 门静脉造影后逐一引入球囊导管, 对肝内门腔分流道适当扩张, 于导丝引导下置入支架至肝内分流道, 支架近端、远端分别位于肝静脉分支、门静脉主干, 成功置入后再次门静脉造影, 对门静脉压力测定。所有患者术后给予饮食干预、预防性抗生素应用等干预, 同时保持患者大便通畅, 出血停止且稳定 7 d 后根据情况给予抗血小板、抗凝药物处理。

1.2.2 资料收集 收集整理所有患者 TIPS 治疗前、治疗相关实验室检查指标资料, 以肝功能 [总胆红素 (total bilirubin, TBIL)、谷丙转氨酶

(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、白蛋白(Albumin, ALB)], CXCL9、TXA2及PGI₂水平为主,其中血清CXCL9水平通过酶联免疫吸附法(ELISA)测定,血清TXA2、PGI₂水平经由放射免疫法测定。

1.3 观察指标

观察记录患者术前、术后1周、术后2周肝功能变化;测定记录两组患者术前、术后1周门静脉压力及门静脉血流指数变化;观察记录患者术前、术后2周血清CXCL9、TXA2及PGI₂水平;以患者中位生存时间分组,比较生存时间 ≥ 910 d与 <910 d患者术前血清CXCL9、TXA2及PGI₂水平。

1.4 统计学方法

数据分析采用SPSS 20.0统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,比较用 t 检验或随机分组设计的方差分析,两两比较行LSD- t 检验,相关性分析用Spearman法, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TIPS治疗前后患者肝功能指标比较

术前、术后1和2周ALT、AST及ALB水平比较差异有统计学意义($P<0.05$),而TBIL水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。术后1周患者ALT、AST水平较术前上升($P<0.05$),术后2周患者ALT、AST水平较术后1周下降($P<0.05$)。见表1。

2.2 TIPS治疗前后患者门静脉压力、门静脉血流指数比较

术前与术后1周患者门静脉压力及门静脉血流比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。术后1周患者门静脉压力及门静脉血流指数下降。见表2。

2.3 TIPS治疗前后患者血清CXCL9、TXA2及PGI₂水平比较

术前与术后1周患者血清CXCL9、TXA2、PGI₂水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$);术后1周患者血清CXCL9、TXA2及PGI₂水平下降。见表3。

表1 TIPS治疗前后患者肝功能比较 ($n=75, \bar{x}\pm s$)

时间	TBIL/ ($\mu\text{mol/L}$)	ALT/ (u/L)	AST/ (u/L)	ALB/ (g/L)
术前	18.40 \pm 4.68	76.35 \pm 12.29	64.61 \pm 21.13	27.40 \pm 3.65
术后1周	19.92 \pm 5.06	89.40 \pm 13.84	77.28 \pm 13.30	28.31 \pm 3.82
术后2周	20.31 \pm 7.00	35.47 \pm 10.32	43.91 \pm 13.67	30.12 \pm 4.28
F 值	2.964	40.503	23.297	5.136
P 值	0.058	0.000	0.000	0.002

表2 TIPS治疗前后患者门静脉压力、门静脉血流指数比较 ($n=75, \bar{x}\pm s$)

时间	门静脉压力/mmHg	门静脉血流指数%
术前	31.38 \pm 3.19	42.70 \pm 11.85
术后1周	22.75 \pm 4.20	18.68 \pm 9.25
t 值	20.227	19.717
P 值	0.000	0.000

表3 TIPS治疗前后患者血清CXCL9、TXA2及PGI₂水平比较 ($n=75, \bar{x}\pm s$)

时间	CXCL9/ (pg/ml)	TXA2/ (ng/L)	PGI ₂ / (ng/L)
术前	315.24 \pm 120.68	110.62 \pm 21.48	145.69 \pm 38.27
术后1周	164.02 \pm 67.34	85.04 \pm 18.36	104.13 \pm 34.25
t 值	13.930	11.121	9.926
P 值	0.000	0.000	0.000

2.4 不同预后患者术前血清CXCL9、TXA2及PGI₂水平比较

生存时间 ≥ 910 d患者术前血清CXCL9、TXA2及PGI₂水平与生存时间 <910 d比较,差异有统计学意义($P<0.05$);生存时间 ≥ 910 d患者术前血清CXCL9、TXA2及PGI₂水平低于生存时间 <910 d者。见表4。

表4 两组患者术前血清CXCL9、TXA2及PGI₂水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CXCL9/ (pg/ml)	TXA2/ (ng/L)	PGI ₂ / (ng/L)
生存时间 ≥ 910 d	35	290.95 \pm 83.51	89.12 \pm 16.35	121.93 \pm 29.56
生存时间 <910 d	40	340.12 \pm 96.59	121.26 \pm 23.08	159.83 \pm 32.65
t 值		2.341	6.865	5.240
P 值		0.022	0.000	0.000

2.5 相关性分析

Spearman 相关性分析发现, 术前血清 CXCL9、TXA2 及 PGI₂ 水平与患者预后(生存时间)呈负相关($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 术前血清 CXCL9、TXA2、PGI₂ 水平与患者预后的相关性

指标	r 值	P 值
CXCL9	-0.350	0.001
TXA2	-0.316	0.002
PGI ₂	-0.310	0.003

3 讨论

肝脏血液供应 1/3 源于肝动脉, 2/3 源于门静脉。TIPS 人工分流道的建立致使门静脉血流往肝脏灌注减少, 长期可能对肝功能造成影响^[9-10]。既往有学者认为, TIPS 会损害肝脏, 可能造成肝功能衰竭, 建议严重肝肾肾功能不全者为 TIPS 治疗禁忌证^[11]。童玉云等^[12]研究发现, TIPS 短期内会损伤肝功能, 但中远期其对肝功能的影响较小。本研究结果显示, 75 例肝硬化门脉高压患者术后 1 周 ALT、AST 比术前上升, 提示短时间内 TIPS 可能对肝功能有所损伤, 这与 TIPS 会急性损伤肝脏有关; 而术后 2 周上述指标降低, ALB 上升, 可见 TIPS 能有效改善患者肾功能, 这可能与 TIPS 减少肝硬化腹水等发生风险, 增加肾小球滤过率有关。门静脉血流指数主要反映肝脏门脉血流的相对大小, 与 Child-pugh 分级呈负相关^[13]。本研究发现, TIPS 术后 1 周门静脉压力、门静脉血流指数比术前下降。分析其原因: TIPS 术中门体分流让部分门静脉血流至肝静脉, 减少门静脉灌注, 进而门静脉压力下降, 门静脉血流指数也降低。

本研究除分析 TIPS 对肝硬化门静脉高压患者肝功能、门静脉压力、门静脉血流指数的影响外, 还从肝硬化发生机制方面入手, 分析 TIPS 对血清 CXCL9、TXA2 及 PGI₂ 水平的影响。其中 CXCL9 属于 CXC 亚族(趋化因子)成员之一, 体内产生与 IFN- γ 刺激之巨噬细胞、神经胶质细胞有关。CXCL9 释放是肝星状细胞等肝脏自然细胞被刺激损伤时作出的应答反应, 肝损伤时肝内 CXCL9 水平上升。本研究结果显示, TIPS 术后 1 周血清 CXCL9 水平比术前下降, 与丁远等^[14]研究结果相符。这可能与 TIPS 治疗有效改善肾灌注, 增强 CXCL9 肾清除率有关^[15]。丁远等^[14]通过多因素

Cox 回归分析表明, 术前门静脉血清 CXCL9 水平是影响乙型肝炎肝硬化门静脉高压患者预后的因素。本文通过 Spearman 相关性分析发现, 术前血清 CXCL9 水平与患者预后呈负相关, 即术前 CXCL9 水平越高, 患者生存时间可能越短。杨晋辉等^[16]研究表明, 血浆 TXA2、PGI₂ 参与肝硬化发生、发展过程。TXA2、PGI₂ 与血液流变学有关^[17]。肝硬化时内毒素经由门-体通路至体循环, 可能引发内毒素血症, 进而促使 PGI₂ 过量释放, 同时内毒素能直接促门静脉系统收缩, 增加血中 TXA2 水平; 肝硬化过程中肿瘤坏死因子等细胞因子对血浆 PGI₂ 介导以损伤肝组织; 肝硬化门静脉高压会导致门静脉、周边动静脉血 PGI₂ 水平上升。另慢性肝病患者多伴肾功能减低, 减少 TXA2 经由肾脏排泄量。本研究结果显示, TIPS 术后 1 周血清 TXA2、PGI₂ 水平比术前下降, 这可能与 TIPS 术后门静脉压力下降, 减轻门脉系统淤血, 减少内毒素产生, 术后腹水及肾功能改善有关。另外本研究还发现, 术前血清 TXA2、PGI₂ 水平与患者预后密切相关, 术前血清 TXA2、PGI₂ 水平越高, 患者预后可能越差。这可能与 TXA2、PGI₂ 水平反映肝硬化病情严重程度有关, 但关于其机制目前尚不明确。

综上所述, TIPS 治疗能有效改善肝硬化门静脉高压患者肝功能, 促使术后门静脉压力、门脉血流指数和血清 CXCL9、TXA2 及 PGI₂ 水平下降; 术前血清 CXCL9、TXA2 及 PGI₂ 水平与患者预后呈负相关。

参 考 文 献:

- [1] 金瑞放, 陈仁聘, 林秀清, 等. 经颈静脉肝内门体分流术对肝硬化门脉高压症患者代谢的影响[J]. 中华全科医学, 2016, 14(11): 1820-1822.
- [2] BERRY K, LERRIGO R, LIOW I W, et al. Association between transjugular intrahepatic portosystemic shunt and survival in patients with Cirrhosis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2016, 14(1): 118-123.
- [3] NIELSEN M J, LEHMANN J, LEEMING D J, et al. Circulating elastin fragments are not affected by hepatic, renal and hemodynamic changes, but reflect survival in cirrhosis with TIPS[J]. Dig Dis Sci, 2015, 60(11): 3456-3464.
- [4] 张晓武, 李肖. 经颈内静脉肝内门体分流术在肝硬化门脉高压食管胃底曲张静脉出血中的应用[J]. 内科急危重症杂志, 2017, 23(1): 7-9.
- [5] 杨有, 姜华, 闫东, 等. 经颈内静脉肝内门腔分流术治疗肝硬化门脉高压上消化道出血患者的临床疗效观察[J]. 安徽医药, 2016, 20(1): 141-142.
- [6] 原姗姗, 张欣, 闫媛, 等. 内镜及 TIPS 治疗特发性非肝硬化门脉高压并静脉曲张出血的长期效果及预后分析[J]. 胃肠病学和

- 肝病杂志,2017,26(10):1170-1173.
- [7] SAHIN H, BORKHAM-KAMPHORST E, KUPPE C, et al. Chemokine CXCL9 attenuates liver fibrosis-associated angiogenesis in mice[J]. *Hepatology*, 2012, 55(5): 1610-1619.
- [8] BERENGUER J, FERNANDEZ-RODRIGUEZ A, JIMENEZ-SOUSA M A, et al. High plasma CXCL10 levels are associated with HCV-genotype 1, and higher insulin resistance, fibrosis, and HIV viral load in HIV/HCV coinfecting patients[J]. *Cytokine*, 2012, 57(1): 25-29.
- [9] 方彦鹏,段庆红,陈霞,等. CDFI与实时组织弹性成像联合监测在肝硬化经颈静脉肝内门体分流术后疗效的临床价值[J]. *临床超声医学杂志*, 2015, 17(6): 386-388.
- [10] 李未华,和海玉,李英,等. TIPS对肝硬化患者血流动力学及凝血功能的影响[J]. *昆明医科大学学报*, 2014, 35(8): 83-85.
- [11] COLOM B L. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in the management of portal hypertension[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2007, 41(suppl 3): S344-S351.
- [12] 童玉云,王家平,朱清亮,等. 肝硬化门脉高压患者经颈静脉肝内门腔分流术后肝功能随访及疗效评估[J]. *介入放射学杂志*, 2013, 22(7): 540-544.
- [13] 向荣成,章宏,顾竹影,等. 肝硬化患者门脉血流指数对Child-Pugh分级的意义[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 1996, 16(4): 269-269.
- [14] 丁远,王黎洲,黄学卿,等. 乙型肝炎肝硬化门静脉高压患者TIPS前后门静脉,肝静脉血清CXCL9水平变化及其意义[J]. *山东医药*, 2017(8): 70-72.
- [15] WONG F. Recent advances in our understanding of hepatorenal syndrome[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2012, 9(7): 382-391.
- [16] 杨晋辉,郑盛,尤丽英,等. 肝硬化患者血浆PGI₂和TXA₂含量变化的临床意义[J]. *放射免疫学杂志*, 2012, 25(1): 5-7.
- [17] 何磊,黄芬,叶冬青,等. 结肠直肠癌患者门静脉血PGI₂和TXA₂水平变化及意义[J]. *山东医药*, 2017, 57(29): 20-22.

(唐勇 编辑)