

• 循证医学 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.25.020

经颈静脉肝内门体分流术与内镜治疗肝硬化曲张 静脉再出血的 Meta 分析

郭易娟, 曾 健, 梅浙川, 吕 琳[△]

(重庆医科大学附属第二医院消化内科 400010)

[摘要] **目的** 通过系统评价比较经颈静脉肝内门体分流术(TIPS)与内镜治疗(ET)预防肝硬化曲张静脉再出血的临床疗效。**方法** 计算机检索 PubMed、Embase、Web of science、Cochrane Library、Medline、CBM、万方、知网等数据库,根据纳入排除标准,将建库至 2015 年 7 月以前发表的关于预防肝硬化曲张静脉再出血的随机对照试验(RCT)纳入本次研究,采用 RevMan 5.2 软件对纳入试验进行荟萃分析。**结果** 共纳入 16 篇高质量 RCT,其中 TIPS 组 659 例,ET 组 644 例。Meta 分析结果表明:与 ET 相比,TIPS 能更好地控制肝硬化曲张静脉再出血率及因再出血所致病死率($RR=0.41, 95\% CI: 0.35 \sim 0.49, P<0.01$; $RR=0.38, 95\% CI: 0.24 \sim 0.59, P<0.01$)。TIPS 术后肝性脑病的发生率明显高于 ET($RR=1.62, 95\% CI: 1.35 \sim 1.95, P<0.01$)。TIPS 和 ET 就总体病死率、住院总天数比较,差异无统计学意义($RR=1.01, 95\% CI: 0.83 \sim 1.23, P=0.93$; $MD=0.84, 95\% CI: -1.33 \sim 3.02, P=0.45$)。**结论** TIPS 术后肝硬化曲张静脉再出血率低于 ET,但并未改善患者总体生存率,且术后肝性脑病发生率较高。TIPS 在某些情况下可作为预防肝硬化曲张静脉再出血治疗的优先选择。

[关键词] 肝硬化;食管胃底曲张静脉出血;经颈静脉肝内门体分流术;内镜治疗

[中图分类号] R575

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)25-3520-07

A Meta analysis of transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic therapy in the secondary prophylaxis of variceal rebleeding in patients with cirrhosis

Guo Yijuan, Zeng Jian, Mei Zhechuan, Lyu Lin[△]

(Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] **Objective** To compare the efficacy and safety of transjugular intrahepatic portosystemic shunt(TIPS) versus endoscopic therapy(ET) in reducing variceal rebleeding in patients with cirrhosis. **Methods** Eligible articles published before July 2015 were identified by searches of electronic database including PubMed, Embase, Web of science, the Cochrane Library, Medline, CBM, WangFang data, CNKI. We included all randomized trials that compared TIPS versus ET for prevention of variceal rebleeding in patients with cirrhosis. Statistical analysis was performed with RevMan 5.2. **Results** Sixteen high quality RCTs were recruited in our study, involving 659 cases in TIPS and 644 cases in ET. The Meta-analysis showed that compared with ET, the TIPS group had a lower incidence of variceal rebleeding and deaths due to rebleeding ($RR=0.41, 95\% CI: 0.35 \sim 0.49, P<0.01$; $RR=0.38, 95\% CI: 0.24 \sim 0.59, P<0.01$). But TIPS group had an increased rate of posttreatment encephalopathy ($RR=1.62, 95\% CI: 1.35 \sim 1.95, P<0.01$). There were no significant differences between the tow groups as to death due to all causes and hospitalization days ($RR=1.01, 95\% CI: 0.83 \sim 1.23, P=0.93$; $MD=0.84, 95\% CI: -1.33 \sim 3.02, P=0.45$). **Conclusion** In the aspect of prevention variceal rebleeding, TIPS is more effect than ET, and sometimes remains the first choice to prevent rebleeding except that TIPS is worse than ET for posttreatment encephalopathy.

[Key words] liver cirrhosis; esophageal and gastric varices; transjugular intrahepatic portosystemic shunt; endoscopic therapy

食管胃底曲张静脉破裂出血(esophagogastric varices bleeding, EGVB)是肝硬化失代偿期患者致命性并发症。食管曲张静脉出血发生后 1 d 内再出血率为 30%~50%, 1 年内可达 60%~80%, 若未经预防治疗, 1~2 年内约 60% 患者可能发生再出血。胃底曲张静脉可见于 5%~33% 门脉高压症患者, 其出血发生率较食管曲张静脉出血低, 但出血量较大, 病死率可达 45%^[1]。肝硬化静脉曲张出血常导致肝功能进行性恶化, 出现重症感染、肝肾综合征、肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)及其他严重并发症。目前, 在预防肝硬化曲张静脉再出血方面, 国内外指南均推荐药物或内镜治疗(ET)作为一线治疗方案。经颈静脉肝内门体分流术(TIPS)通过分流方式

明显降低术后肝静脉压力梯度(hepatic venous pressure gradient, HVPg), 进而降低门静脉压力, 减少曲张静脉再出血率, 但合并术后支架狭窄、堵塞、移位及 HE 等并发症, TIPS 常作为一线疗法失败后的补救治疗方案^[2]。近年来, TIPS 广泛应用于临床, 尤其是覆膜支架的应用明显提高了术后分流道的通畅率, 降低了出血和腹水发生率, 其有效性及安全性日渐成熟, 患者生存质量明显提高, 故需重新评估 TIPS 的临床疗效。本系统评价 TIPS 与 ET 在预防肝硬化曲张静脉再出血及相关方面的疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 文献检索 中文检索词: 肝硬化曲张静脉破裂出血、经颈

静脉肝内门体分流术、内镜治疗、内镜下套扎治疗、内镜下硬化剂注射治疗、内镜下组织胶注射治疗、普萘洛尔;英文检索词: esophagogastric varices bleeding, variceal bleeding, variceal hemorrhage, TIPS, transjugular intrahepatic portosystemic shunt, endoscopic therapy, endoscopic variceal ligation, endoscopic variceal sclerotherapy, propranolol. 检索数据库: Pubmed, Cochrane Library, Embase, Web of science, CBM, CNKI 中国期刊全文数据库、万方学术期刊全文数据库。采取计算机与人工查阅相结合的方式,将关于 TIPS 与 ET 预防肝硬化曲张静脉再出血的随机对照试验(RCT)进行检索,检索时间为建库到 2015 年 7 月,所有检索结果均导入 NoteExpress。

1.2 纳入标准 (1)研究对象:各种原因所致肝硬化,年龄大于 18 岁,既往有肝硬化曲张静脉破裂出血史,无门静脉血栓、癌栓合并者;(2)干预措施:治疗组予以 TIPS 治疗,对照组予内镜单独或与普萘洛尔联合治疗;(3)文献中两种治疗方案的相关数据可进行提取分析;(4)出版语言为英文或中文,改良 Jadad 评分大于或等于 4。

1.3 排除标准 (1)文献综述;(2)非临床 RCT,改良 Jadad 评分小于或等于 3;(3)无法获取全文或文献数据不全且联系作者未得到回复;(4)重复发表的文献;(5)失访率大于 20%。

1.4 资料提取和文献质量评价 所有检索文献均导入 Note-Express,排除重复文献后由 2 名研究员分别阅读文章题目、摘要排除不相关文献,对未排除的文献进行全文检索,经阅读全文后使用预先设定的全文筛选表格再次进行筛选,使用数据提取表对最终纳入的文献进行数据提取分析。研究员按照 Cochrane 协作网提供的偏移风险评价标准进行文献质量评估,或采用改良后的 Jadad 量表^[3](总分 7 分,1~3 分为低质量研究,4~7 分为高质量研究)来定量评估文献质量。由 2 名研究员

独自完成资料提取和文献质量评价,意见不统一时双方协商解决。

1.5 观察指标 (1)肝硬化曲张静脉再出血率;(2)术后肝性脑病发生率;(3)术后总体病死率;(4)因再出血所致病死率;(5)住院总天数。

1.6 统计学处理 应用 Cochrane 协作网提供的 RewMan5.2 软件进行数据分析。二分类变量采用相对危险度(RR)、计量资料采用均数差(MD)作为疗效分析统计量,以 95%可信区间(CI)表示, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。采用 I^2 统计量对研究间的异质性进行检验, $I^2<50\%$ 表示研究之间异质性低,选用固定效应模型进行数据分析,若 $I^2>50\%$ 表示研究间异质性较高,可选用随机效应模型或进行亚组分析,必要时可去除文献质量低的一组数据,转换效应模型后进行敏感性分析来检验结果的稳定性^[4]。

2 结 果

2.1 文献筛选 检索数据库共获取相关文献 122 篇,去除重复文献和无关文献后获得 45 篇,阅读标题和摘要后排除 26 篇,初步纳入 19 篇,经阅读全文和分析数据后进一步排除 3 篇,最终纳入 16 篇^[5-20]。纳入的 16 篇文献均为英文文献,并且都能获取全文。

2.2 纳入文献的基本特征 纳入的这 16 篇 RCT 均为高质量英文文献,改良 Jadad 评分均在 4 分以上。有 2 篇文章为多中心 RCT^[9,11],各研究组间基线(如性别、年龄等)基本一致,样本量在 40~130 例,研究对象均为既往有曲张静脉出血史。在这 16 篇 RCT 中,共纳入患者 1 303 例(TIPS 组 659 例,ET 组 644 例),其中仅有 1 篇 RCT 是预防胃底曲张静脉再出血^[17],其余均为预防单纯食管曲张静脉再出血。见表 1。

表 1 纳入文献的基本特征

纳入文献	国家/地区	年份	纳入样本量 (TIPS 组/ET 组)	Child-pugh 分级(A/B/C)	治疗措施(TIPS 组 vs. ET 组)	Jadad 评分
Cabrera 等 ^[5]	西班牙	1996 年	31/32	28/29/6	TIPS vs. 硬化治疗	5
Sauer 等 ^[6]	德国	1997 年	42/41	27/36/20	TIPS vs. 硬化治疗+普萘洛尔	4
Sanyal 等 ^[7]	美国	1997 年	41/39	13/28/39	TIPS vs. 硬化治疗	4
Rossle 等 ^[8]	德国	1997 年	61/65	39/64/23	TIPS vs. 硬化和(或)套扎治疗+普萘洛尔	5
Cello 等 ^[9]	美国	1997 年	24/25	/	TIPS vs. 硬化治疗	5
Jalan 等 ^[10]	英国	1997 年	31/27	7/23/28	TIPS vs. 套扎治疗	4
Merli 等 ^[11]	意大利	1998 年	38/43	26/45/10	TIPS vs. 硬化治疗	4
Garcia-Villarreal 等 ^[12]	西班牙	1999 年	22/24	8/24/14	TIPS vs. 硬化治疗	4
Pomier-Layrargues 等 ^[13]	加拿大	2001 年	41/39	/	TIPS vs. 套扎治疗	5
Narahara 等 ^[14]	日本	2001 年	38/40	/	TIPS vs. 硬化治疗	4
Sauer 等 ^[15]	德国	2002 年	43/42	25/35/25	TIPS vs. 套扎治疗+普萘洛尔	5
Gulberg 等 ^[16]	德国	2002 年	28/26	21/27/6	TIPS vs. 套扎治疗	4
Lo 等 ^[17]	中国台湾	2007 年	35/37	21/29/22	TIPS vs. 组织胶+部分套扎治疗	5
Popovic 等 ^[18]	斯洛文尼亚	2010 年	50/46	16/50/30	TIPS vs. 硬化治疗+普萘洛尔	4
Xue 等 ^[19]	中国	2012 年	64/62	40/59/27	TIPS vs. 套扎和(或)组织胶治疗	4
Peter 等 ^[20]	斯洛文尼亚	2013 年	70/56	23/72/31	TIPS vs. 套扎或硬化治疗+普萘洛尔	4

/:此项无数据。

2.3 偏移分析 (1)发表偏移:分析各项观察指标的漏斗图,结果发现图形轻微不对称,有一定差异,提示存在发表偏移的可能,见图 1。(2)语种偏移:本文 Meta 分析就中英文关键词进行文献检索,但用中文关键词进行检索时无符合纳入条件的文献,故最终纳入文献均为英文。(3)纳入的 16 篇 RCT 均未实施盲法,故导致实施偏移的可能性较大。见图 2。

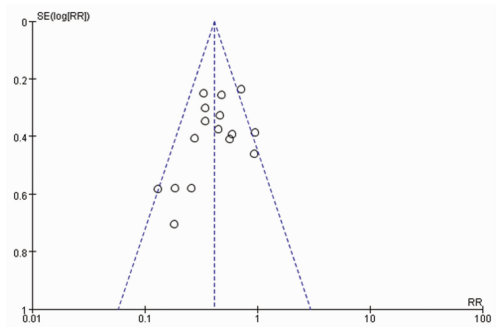


图 1 两组术后漏斗图

2.4 疗效评价指标的分析

2.4.1 肝硬化曲张静脉再出血率 16 篇 RCT 分别提供了 TIPS 与 ET 术后曲张静脉再出血的人数,其中 TIPS 组 129 例,ET 组 305 例。所纳入的文献,因 $I^2 < 50\%$ ($\chi^2 = 25.27$, $P = 0.05$, $I^2 = 41\%$),采用固定效应模型。Meta 分析结果表明:TIPS 术后肝硬化患者的再出血率明显低于 ET 组 ($RR = 0.41$, $95\%CI: 0.35 \sim 0.49$),差异有统计学意义 ($Z = 9.93$, $P < 0.01$)。见图 3。

2.4.2 术后 HE 发生率 16 篇 RCT 报道了 TIPS 与 ET 术后发生 HE 的人数,其中 TIPS 组 215 例,ET 组 129 例。16 篇 RCT 异质性检验结果示各研究间异质性低 $I^2 < 50\%$ ($\chi^2 = 24.14$, $P = 0.06$, $I^2 = 38\%$),采用固定效应模型合并效应量。结果显示:TIPS 术后 HE 的发生率较 ET 高 ($RR = 1.62$, $95\%CI: 1.35 \sim 1.95$),差异有统计学意义 ($Z = 5.14$, $P < 0.01$)。见图 4。

2.4.3 术后总体病死率 有 15 篇 RCT 报道了 TIPS 与 ET 术后总体死亡人数,TIPS 组 144 例,ET 组 141 例。因 $I^2 < 50\%$ ($\chi^2 = 14.82$, $P = 0.39$, $I^2 = 6\%$),采用固定效应模型。质量评价结果显示,与 ET 组相比,TIPS 术后并未改善总体病死率 ($RR = 1.01$, $95\%CI: 0.83 \sim 1.23$),差异无统计学意义 ($Z = 0.09$, $P > 0.05$)。见图 5。

2.4.4 因再出血所致病死率 有 15 篇 RCT 报道了 TIPS 与 ET 术后因再出血所致死亡人数,TIPS 组 21 例,ET 组 60 例。研究间异质性 $I^2 < 50\%$ ($\chi^2 = 15.61$, $P = 0.34$, $I^2 = 10\%$),采用固定效应模型。结果显示,TIPS 术后因再出血所致病死率低于 ET ($RR = 0.38$, $95\%CI: 0.24 \sim 0.59$),差异有统计学意义

($Z = 4.23$, $P < 0.01$)。见图 6。
2.4.5 住院总天数 纳入文献中有 9 篇 RCT 报道了 TIPS 与 ET 术后住院总天数。因异质性 $I^2 > 50\%$ ($\chi^2 = 22.92$, $P = 0.002$, $I^2 = 69\%$),采用随机效应模型。结果显示,在术后住院总天数方面,TIPS 组与 ET 组无明显差别 ($MD = 0.84$, $95\%CI: -1.33 \sim 3.02$),差异无统计学意义 ($Z = 0.76$, $P = 0.45$)。见图 7。

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Cabrera et al 1996	+	+	-	+	+	+	?
Cello et al 1997	+	+	-	+	+	+	?
Garcia-Villarreal et al	+	?	-	+	+	+	?
Gulberg,V et al 2002	+	?	-	+	+	-	?
Jalan et al 1997	+	-	-	+	+	+	?
Lo et al 2007	+	+	-	+	+	+	?
Merli et al 1998	+	+	-	+	+	-	?
Narahara 2001	+	+	-	+	+	-	?
Peter,P et al 2013	+	-	-	+	+	+	?
Pomier-Layrargues	+	+	-	+	+	+	?
Popovic,P et al 2010	+	+	-	+	+	-	?
Rossle et al 1997	+	+	-	+	+	+	?
Sanyal et al 1997	+	+	-	+	+	-	?
Sauer et al 1997	+	+	-	+	+	-	?
Sauer P et al 2002	+	+	-	+	+	-	?
XueHui et al 2012	+	+	-	+	+	-	?

图 2 纳入文献的偏移风险评估

表 2 不同 ET 措施的亚组分析[RR(95%CI)]				
治疗方式	n	静脉曲张再出血	术后	病死率
硬化治疗	399	0.47(0.34~0.65)	1.84(1.33~2.53)	1.25(0.85~1.83)
硬化治疗+普萘洛尔	179	0.20(0.11~0.39)	1.84(0.34~9.90)	0.74(0.48~1.14)
套扎治疗	192	0.41(0.18~0.94)	1.03(0.62~1.70)	1.04(0.75~1.54)
硬化和(或)套扎(或)组织胶	450	0.45(0.31~0.66)	1.77(1.27~2.46)	0.90(0.39~2.12)

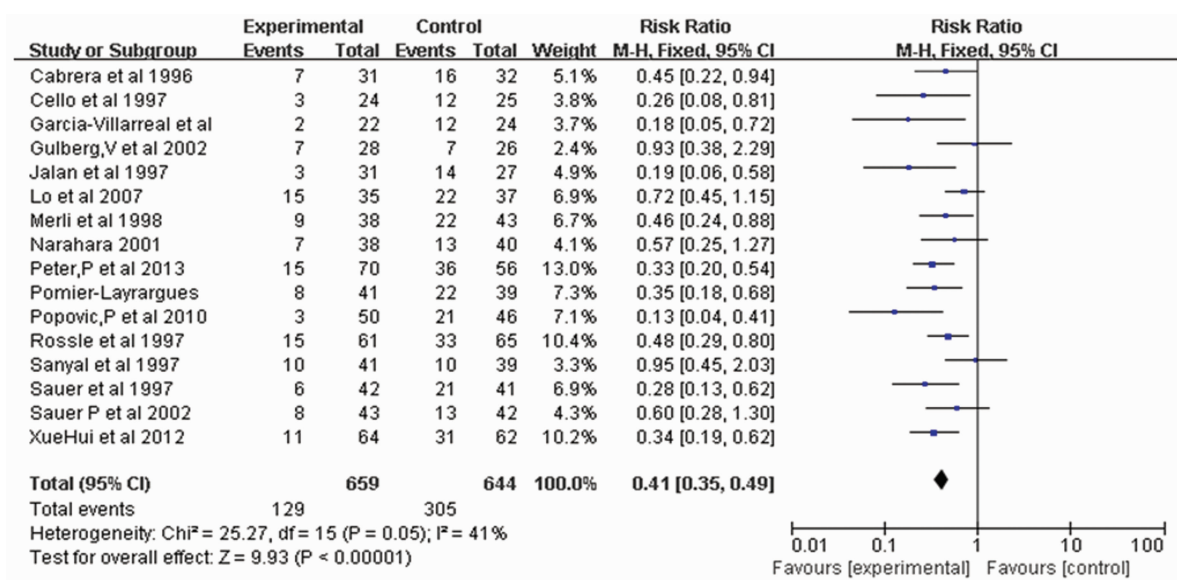


图 3 TIPS 与 ET 术后曲张静脉再出血率比较的森林图

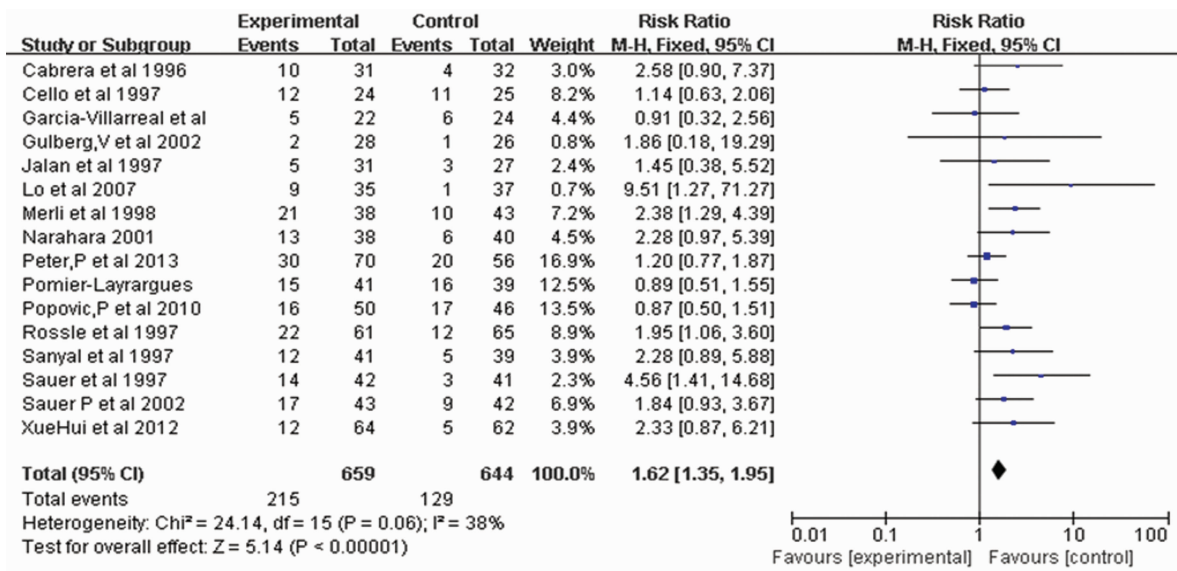


图 4 TIPS 与 ET 术后 HE 发生率比较的森林图

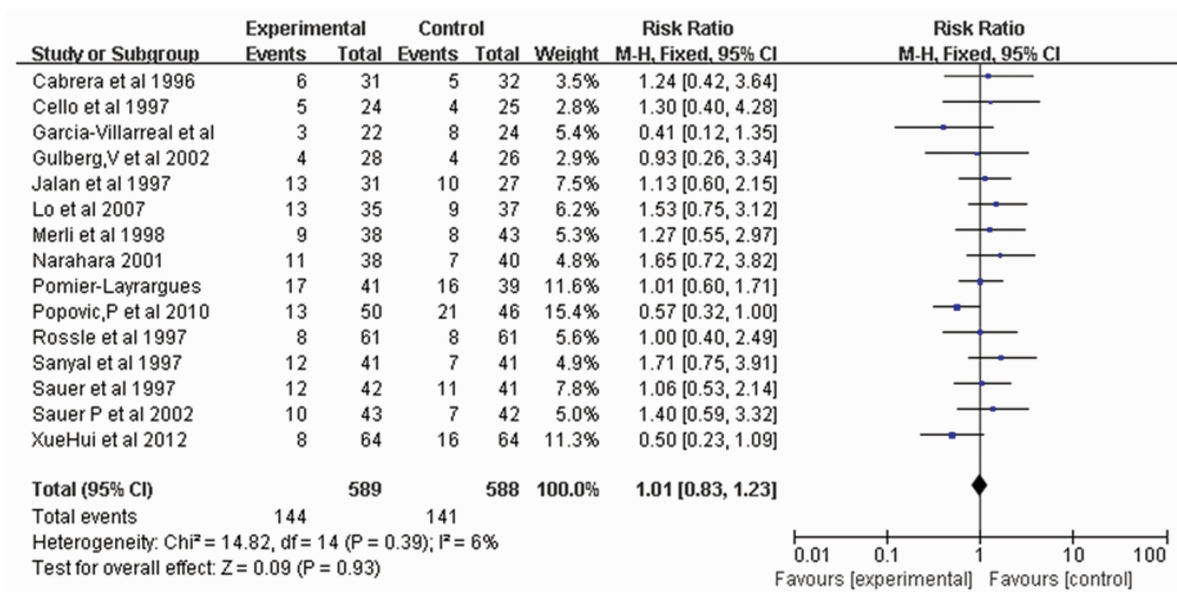


图 5 TIPS 与 ET 术后总体病死率比较的森林图

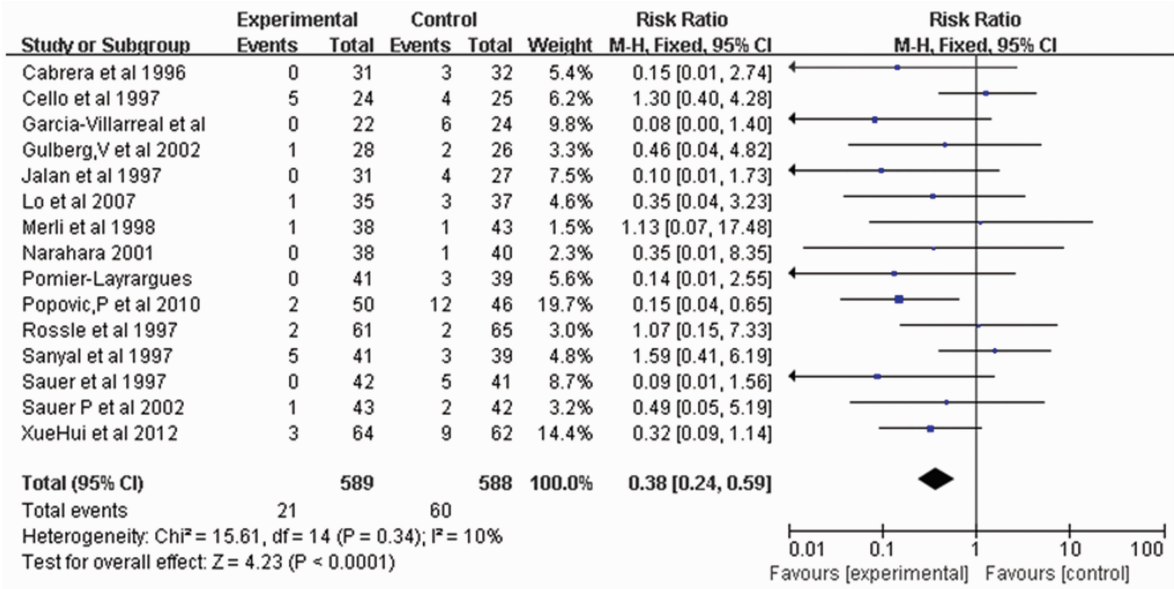


图 6 TIPS 与 ET 术后再出血所致病死率比较的森林图

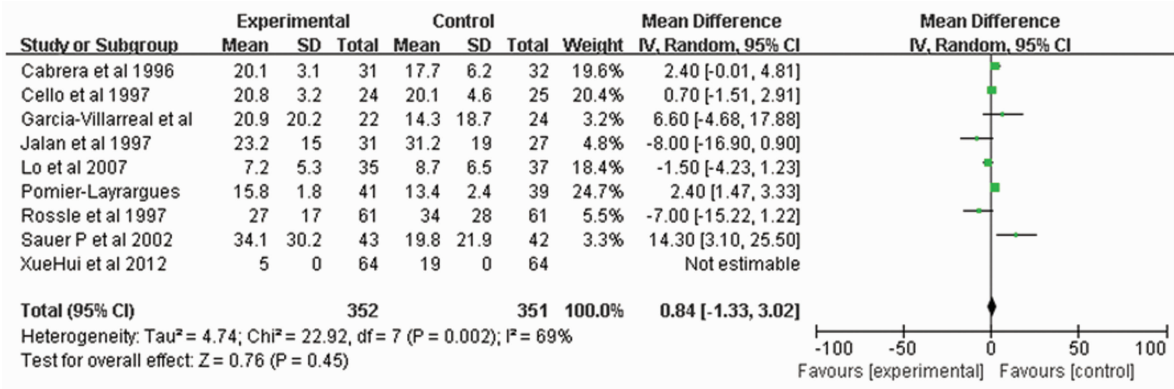


图 7 TIPS 与 ET 术后住院天数比较的森林图

3 讨 论

EGVB 是失代偿期肝硬化患者最常见的并发症之一。随病情进展,门静脉压力随门静脉血流量和门静脉阻力的增加而升高,作为重要的病理生理环节,门静脉高压症的形成是肝硬化失代偿期重要的临床表现之一,也是导致肝硬化曲张静脉破裂出血最直接的原因。目前通过测量 HVPg 来间接反映门静脉压力,其具有确切的临床指导意义。HVPg 的变化在对肝硬化曲张静脉的进展、曲张静脉破裂出血的风险、非曲张静脉相关并发症的发生及患者死亡等方面有重要的预测价值。既往有曲张静脉出血史的患者发生再次出血和死亡的风险均增加,1~2 年内平均出血复发率约为 60%,病死率可达 33%^[21]。肝硬化出血与门静脉高压密切相关,若通过采取相应治疗措施来持续降低门脉压力,则再出血率可明显降低。现今临床上用于预防曲张静脉再出血的措施主要有药物预防、ET、介入治疗、外科手术等。药物或 ET 仍是国内外指南推荐用于预防和治疗 EGVB 的主要方法^[21-22]。非选择性 β 受体阻滞剂可通过收缩内脏血管减少再出血率,从而提高生存率,但对于 Child-pugh C 级肝硬化患者,因入肝血流量明显减少将进一步加重肝功能损害。ET 主要包括食管曲张静脉套扎术、食管曲张静脉硬化剂治疗和胃底曲张静脉组织黏合剂注射治疗。ET 通过破坏高危出血风险的曲张静脉降低出血风险,但不能从根本

上解决门静脉高压问题。反复多次治疗后,曲张静脉分流受到阻碍及其他侧支循环开放使得门静脉压力进一步升高,导致曲张静脉再出血率增加。此外,静脉注射点和套扎圈脱落后的创面可形成溃疡,在溃疡的结痂期和愈合期可能会发生再出血,而组织胶注射治疗后常会出现排胶出血、败血症和异位栓塞等并发症^[23-24]。

TIPS 应用于临床已 20 余年,通过降低门静脉压力,可以预防和控制曲张静脉出血。其原理主要是在 X 线透视引导下,利用特殊的介入治疗器械,采用微创的方法在肝静脉和门静脉之间的肝实质内建立分流道,通过降低门静脉阻力,从而快速有效地降低门静脉压力,有效止血率可达 90% 以上,具有创伤小、并发症发生率低等优点,尤其适用于肝功能 Child-pugh 分级 B、C 级和 HVPg>20 mm Hg 的高危再出血患者,可明显提高患者存活率。大量临床研究显示,TIPS 与 ET 相比并不能改善患者的总体生存率,这可能是国内外指南均推荐 TIPS 作为一线治疗失败后的补救治疗方案的原因之一。既往 TIPS 支架多为裸支架,并且大多数患者都是在经过 2~3 年药物或内镜等传统治疗方案后才选择 TIPS 治疗,这或许可解释为何 TIPS 总体生存率与 ET 差别不大。

临床上治疗方案的选择需从患者的风险获益等方面进行综合考虑。ET 和 TIPS 各有优缺点,作为临床医生需根据实

际情况选择对患者最适合的治疗方案。通过本次系统评价,可得出在预防曲张静脉再出血、致死性曲张静脉出血方面,TIPS 疗效优于 ET(联合或不联合非选择性 β 受体阻滞剂)。ET 及药物治疗后 HE 的发生率则明显低于 TIPS,但对其进行亚组分析可见,硬化治疗联合普萘洛尔、单独套扎治疗术后 HE 的发生率与 TIPS 组比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。对于此亚组分析结果,一方面考虑纳入样本数过少,另一方面可能与未严格区分肝硬化患者曲张静脉类型有关,对于不同的曲张静脉类型选用的治疗方案不同,而治疗方案的选择将直接影响患者的临床结局。迄今为止,共有 3 篇系统评价比较分析了 TIPS 和 ET 预防静脉曲张再出血的有效性及安全性,本次系统评价与其最终得出结论相一致。与 ET(单独或联合药物治疗)相比,TIPS 术后曲张静脉再出血率明显降低(9.0%~40.6% vs. 20.5%~60.6%),但 TIPS 术后 HE 发生率则明显升高^[25-27]。在某些特殊情况下,如联合治疗无效、对普萘洛尔有禁忌证(支气管哮喘、心功能衰竭、窦性心动过缓、房室传导阻滞等)、多次 ET 后仍反复出血、合并难治性腹水、肝性胸腔积液者,更倾向于使用 TIPS 治疗^[28]。虽然 TIPS 术后 HE 的发生率较 ET 明显升高,但大多为良性经过,经一般内科治疗即可治愈^[29-30]。因此,需结合患者的具体情况选择最优治疗方案。

目前已在 TIPS 的基础上研发出多种拓展技术(TIPS 辅以曲张静脉血管内栓塞、经皮经肝经门静脉穿刺支架植入、经下腔静脉直接门脉分流等),可显著提高其有效性,增加特殊病例治疗的成功率^[31]。TIPS 在预防静脉曲张再出血方面具有较好的优势,但还需更多高质量多中心 RCT 来评价 Viatorr 支架在预防肝硬化曲张静脉再出血方面的疗效。由于其操作难度和费用等问题,在一些医疗机构尚难以推广普及,故需结合临床医生自身经验及医院设施基础选择对患者最适治疗方案。

参考文献

- [1] 中华医学会消化内镜学分会食管胃静脉曲张学组. 消化道静脉曲张及出血的内镜诊断和治疗规范试行方案(2009 年)[J]. 中国继续医学教育,2010,2(6):21-26.
- [2] Tripathi D,Stanley AJ,Hayes PC,et al. U. K. guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients[J]. Gut,2015,64(11):1680-1704.
- [3] Jadad AR,Moore RA,Carroll D,et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials:is blinding necessary? [J]. Control Clin Trials,1996,17(1):1-12.
- [4] 何寒青,陈坤. Meta 分析中的异质性检验方法[J]. 中国卫生统计,2006,23(6):486-487,490.
- [5] 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):832-839.
- [6] 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):1623-1631.
- [7] Sanyal AJ,Freedman AM,Luketic VA,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):849-857.
- [8] 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):1043-1049.
- [9] Cello JP, Ring EJ, Olcott EW, 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):858-865.
- [10] Jalan R,Forrest EH,Stanley AJ,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):1115-1122.
- [11] 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.
- [12] García-Villarreal L, Martínez-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.
- [13] Pomier-Layrargues G, Villeneuve JP, Deschênes 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):390-396.
- [14] 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.
- [15] Sauer P, Hansmann J, Richter GM, et al. Endoscopic variceal ligation plus propranolol vs. transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt;a long-term randomized trial[J]. Endoscopy,2002,34(9):690-697.
- [16] 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):338-343.

- [17] Lo GH, Liang HL, Chen WC, 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): 679-685.
- [18] Popovic P, Stabuc B, Skok P, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic sclerotherapy in the elective treatment of recurrent variceal bleeding [J]. *J Int Medi Res*, 2010, 38(3): 1121-1133.
- [19] Xue H, Zhang M, Pang JX, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt vs endoscopic therapy in preventing variceal rebleeding[J]. *World Gastroenterol*, 2012, 18(48): 7341-7347.
- [20] Peter P, Andrej Z, Katarina SP, et al. Hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with recurrent variceal hemorrhage[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2013, 2013: 398172.
- [21] 中华医学会消化病学分会, 中华医学会肝病学分会, 中华医学会内镜学分会. 肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治共识(2008, 杭州) [J]. *中华消化杂志*, 2008, 28(8): 551-558.
- [22] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会消化病学分会, 中华医学会内镜学分会. 肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治共识[J]. *临床肝胆病杂志*, 2016, 32(2): 203-219.
- [23] Wu Lm WJ. Analysis of risk factors for early rebleeding in cirrhotic patients with esophageal variceal bleeding[J]. *The J Pract Med*, 2009, 25(22): 3803-3805.
- [24] Yang X, Zou DJ, Liang HL. Prediction of re-bleeding and death risk in patients with esophageal varices by MELD model combined with endoscopy[J]. *Med J Natl Defen*
- ding Forces South West China, 2012, 22(1): 27-29.
- [25] Zheng MH, Chen YP, Bai JL, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic therapy in the secondary prophylaxis of variceal rebleeding in cirrhotic patients - Meta-analysis update [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2008, 42(5): 507-516.
- [26] Burroughs AK, Vangeli M. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic therapy: randomized trials for secondary prophylaxis of variceal bleeding; an updated meta-analysis[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2002, 37(3): 249-252.
- [27] Papatheodoridis GV, 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): 612-622.
- [28] Albillos A, Tejedor M. Secondary prophylaxis for esophageal variceal bleeding [J]. *Clin Liver Dis*, 2014, 18(2): 359.
- [29] Zheng G, Zhang LJ, Wang Z, et al. Changes in cerebral blood flow after transjugular intrahepatic portosystemic shunt can help predict the development of hepatic encephalopathy: An arterial spin labeling Mr study [J]. *Eur J Radiol*, 2012, 81(12): 3851-3856.
- [30] Riggio O, Merli M, Pedretti G, et al. Hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt [J]. *Dig Dis Sci*, 1996, 41(3): 578-584.
- [31] 中华医学会消化病学分会消化介入学组. 经颈静脉肝内门体静脉分流术治疗肝硬化门静脉高压共识意见[J]. *临床肝胆病杂志*, 2014, 30(3): 210-213.

(收稿日期: 2016-04-18 修回日期: 2016-06-12)

(上接第 3519 页)

- [28] Bernstein H, Bernstein C, Payne CM, et al. Bile acids as endogenous etiologic agents in gastrointestinal cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(27): 3329-3340.
- [29] Bernstein H, Bernstein C, Payne CM, et al. Bile acids as carcinogens in human gastrointestinal cancers[J]. *Mutat Res*, 2005, 589(1): 47-65.
- [30] Payne CM, Weber C, Crowley-Skillicorn C, et al. Deoxycholate induces mitochondrial oxidative stress and activates NF-kappaB through multiple mechanisms in HCT-116 colon epithelial cells[J]. *Carcinogenesis*, 2007, 28(1): 215-222.
- [31] Powolny A, Xu J, Loo G. Deoxycholate induces DNA damage and apoptosis in human colon epithelial cells expressing either mutant or wild-type p53 [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2001, 33(2): 193-203.
- [32] Ochsenkühn T, Bayerdörffer E, Meining A, et al. Colonic mucosal proliferation is related to serum deoxycholic acid levels[J]. *Cancer*, 1999, 85(8): 1664-1669.
- [33] Jazrawi RP, Pazzi P, Petroni ML, et al. Postprandial gallbladder motor function: refilling and turnover of bile in health and in cholelithiasis [J]. *Gastroenterology*, 1995, 109(2): 582-591.
- [34] Berr F, Pratschke E, Fischer S, et al. Disorders of bile acid metabolism in cholesterol gallstone disease [J]. *J Clin Invest*, 1992, 90(3): 859-868.

(收稿日期: 2016-03-22 修回日期: 2016-05-15)