

合并门静脉高压症患者行内镜治疗的围术期管理

夏毅 潘航海 季峰

浙江大学医学院附属第一医院消化内科, 杭州 310003

通信作者: 季峰, Email: jifeng1126@sina.com



季峰, 现任浙江大学医学院附属第一医院消化内科副主任, 兼任中华医学会肠外与肠内营养学分会委员、中华医学会消化病学分会微创介入协作组委员、中华医学会消化病学分会临床流行病学协作组委员、中国医师协会介入分会内镜专业委员会常委、中华医学会消化内镜分会内镜诊治协作组委员、世界内镜医师协会消化内镜协会常务理事、中国肿瘤内镜专业委员会委员、中国研究型医院学会肠外与肠内营养学专业委员会常委、浙江省肠外与肠内营养学分会前任主任委员、浙江省消化病学分会候任主任委员、浙江省食管胃底静脉曲张内镜诊治学组组长、浙江省肠内营养通路学组组长; 担任 *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, *Journal of Zhejiang University-Science B*, 《中华消化杂志》《中华消化内镜杂志》等多本杂志编委或通讯编委

【摘要】 门静脉高压症患者因其全身情况差且常合并有食管胃底静脉曲张等并发症, 内镜治疗的难度及风险增加。正确的围手术期管理是减少相关并发症和改善患者预后的关键。患者全身情况能否耐受内镜治疗、手术术式和时机的选择以及术者的操作手法是影响内镜疗效的重要因素。因此, 围手术期管理应做到全面评估、精准治疗、严格监测, 以更好地改善患者的生存和预后。

【关键词】 高血压, 门静脉; 内镜治疗; 围手术期管理

Perioperative management of endoscopic treatments in patients with portal hypertension

Xia Yi, Pan Hanghai, Ji Feng

Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China

Corresponding author: Ji Feng, Email: jifeng1126@sina.com

门静脉高压症是一组由多种原因导致门静脉压力持续增高引起的综合征, 肝硬化是最常见的原因。门静脉高压症患者存在内环境紊乱, 且常合并有食管胃底静脉曲张以及凝血功能障碍等, 进行外科手术操作往往有很大的创伤与风险, 伤口感染、

出血、麻醉并发症以及死亡等发生率增加, 从而导致治疗失败和预后不良^[1-2]。随着内镜黏膜下剥离术 (endoscopic submucosal dissection, ESD) 及经内镜逆行胰胆管造影术 (endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP) 等内镜技术的发

DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20210809-00490

收稿日期 2021-08-09 本文编辑 许文立 唐涌进

引用本文: 夏毅, 潘航海, 季峰. 合并门静脉高压症患者行内镜治疗的围术期管理[J]. 中华消化内镜杂志, 2022, 39(5): 337-343. DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20210809-00490.



展,内镜治疗也被逐渐应用于早期消化道肿瘤和胆胰等疾病合并门静脉高压症的患者。对于这类需限期或急诊治疗的消化道疾病,相较于外科手术,内镜治疗对肝功能储备能力要求低,创伤小。但由于门静脉高压症患者往往并发食管胃底静脉曲张且凝血功能较差,内镜治疗出血、穿孔等风险明显增加,此外,肝硬化合并门静脉高压症患者通常全身情况及麻醉耐受性差,长时程的内镜治疗也可能导致其他并发症的增加,因此患者的术前评估、内镜治疗术式和时机的选择及术后的监测对于减少内镜治疗风险、改善患者生存和预后具有重要意义。

一、术前评估及准备

门静脉高压症相关并发症如食管胃底静脉曲张出血、腹水、凝血功能障碍等是影响内镜疗效和预后的重要因素。根据国内报道,上消化道早期肿瘤合并门静脉高压症并发食管胃底静脉曲张的患者在接受内镜治疗时,并发出血、穿孔的风险相对于非食管胃底静脉曲张患者更高^[3]。因此需在术前对患者基本情况进行评估,并根据病情做好各项准备,以改善内镜疗效及预后。

1. 术前评估

(1) 门静脉高压的诊断及评估:肝静脉压力梯度 (hepatic venous pressure gradient, HVPG) 测量是门静脉高压诊断及风险预估的金标准^[4]。当 HVPG ≥ 10 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) 时可预测静脉曲张的形成, HVPG ≥ 12 mmHg 容易发生静脉曲张出血, HVPG ≥ 20 mmHg 时可能出现难以控制的出血,死亡率高^[5]。然而 HVPG 为侵入性检查,为减少对患者的伤害,也可通过多普勒超声、CT 及 MRI 检查测量门静脉的直径,间接判断门静脉压力,并初步评估是否合并食管胃底静脉曲张、门静脉血栓和腹水^[6]。白细胞、红细胞、血小板检查结合 CT 可评估脾功能亢进的情况^[7]。

(2) 肝功能评估:从基础肝病情况和肝脏储备能力两个方面评估患者肝脏情况。测定血清 HBV 相关抗原抗体和血清 HBV-DNA 拷贝评估病毒性肝炎患者术前 HBV 状态,检测天冬氨酸转氨酶/血小板指数 (APRI 指数) 评估肝硬化严重程度^[7]。临床广泛运用 Child-Pugh 评分系统反映肝脏基本情况,是肝脏储备功能量化评估的指标,包括 3 项临床指标 (腹水、精神和营养状态) 及 2 项肝功能指标测定 (血清胆红素和白蛋白)。研究表明,可将 Child-Pugh 评分、肝体积测定以及吲哚菁绿排泄实

验相结合,能更好地反映肝硬化门静脉高压症患者的肝脏功能,从而判断其对内镜治疗的耐受性^[8]。

(3) 全身情况评估:通过体质指数、WHO 评分及医院营养评分标准等可综合评定患者的手术耐受能力,指导术前营养干预^[9]。评估患者全身器官功能,是否存在呼吸、心血管、内分泌等系统病史,明确用药史尤其是抗凝药物使用史,结合病史、体检、实验室检查等明确患者是否存在重要脏器功能不全、全身情况差无法耐受内镜治疗等禁忌证及肝癌病史等影响内镜治疗术后生存率的因素^[10-11]。

门静脉高压症患者在合并食管胃底静脉曲张时,肝功能减退及脾功能亢进所致的凝血时间延长、血小板减少等凝血功能相关并发症,是制约患者能够耐受有创性检查及治疗的重要因素,也是影响顺利开展内镜治疗、减少出血并发症的关键因素。因此,针对此类患者,对其凝血功能是否能耐受手术的评估需更为谨慎。凝血酶原时间延长 > 17 s 可能导致内镜治疗的出血风险增加^[12-13]。在血小板计数为 $< 50 \times 10^9/L$ 的肝硬化患者中,内镜治疗术后延迟性出血的风险也显著增加。凝血酶原时间国际标准化比值 (INR) < 1.5 、血小板计数 $> 50 \times 10^9/L$ 及纤维蛋白原 > 1.0 g/L 是内镜治疗的安全阈值^[14-16]。

(4) 内镜检查及治疗适应证评估:术前的内镜检查尤为重要,通过内镜检查评估有无合并食管或胃底静脉曲张。若患者存在食管胃底静脉曲张,需对静脉曲张进行严重程度分级并评估有无近期出血及再出血的风险。对于早期消化道肿瘤,常规使用白光内镜、放大和染色内镜评估病理学类型、病灶大小、入侵深度以及是否存在溃疡^[17],若病变毗邻或在曲张静脉上,则需结合术者的操作经验,充分评估病灶完整切除的可能性及出血等风险,并预估手术时间和患者的耐受性。对于胆总管结石患者,除了术前影像学检查明确结石的位置、大小、性质、硬度等情况,还需内镜检查评估 ERCP 插管的难度、是否需行经内镜乳头括约肌切开术 (endoscopic sphincterotomy, EST) 及预计手术时间^[18]。对于合并胆道病变的门静脉高压症静脉曲张患者,尽量避免行诊断性 ERCP,可综合患者的身体状况行磁共振胰胆管成像术或内镜超声检查术 (endoscopic ultrasonography, EUS) 等胆胰系统无创诊断技术进行诊断评估^[19]。

2. 术前准备:结合术前评估,术者应在术前做好更完备的准备。乙型肝炎患者术前 HBV-DNA 拷贝较高,除非急症,否则应进行抗病毒治疗至正常

范围^[20]。Child-Pugh A 级和 B 级患者对于内镜治疗有较好的耐受性,对于 Child-Pugh 评分 C 级患者,除非是急诊内镜治疗,否则应在尽量改善肝功能之后,再择期行内镜治疗^[21-23]。需要接受复杂内镜治疗比如静脉曲张硬化剂组织胶注射、ESD、ERCP 及内镜超声引导下细针抽吸术(EUS-guided fine-needle aspiration, EUS-FNA)等的肝硬化患者,需要预防性使用抗生素^[24]。研究表明内镜前 8 h 预防性使用抗生素可降低菌血症和自发性腹膜炎的风险^[4]。凝血功能障碍患者,术前 INR>1.5~2.0、血小板 $<50\times 10^9/L$ 和纤维蛋白原 $<1.0\text{ g/L}$ 的患者尽可能纠正^[15]。输注新鲜冰冻血浆纠正 INR 至 <1.5 ,输注浓缩血小板纠正血小板至 $>50\times 10^9/L$ ^[2,25]。晚期肝病由于胃排空时间延迟,考虑延长禁食时间或应用一些促胃肠动力药物^[11,26]。由于门静脉高压症患者肝脏对麻醉药物的代谢减退,需与麻醉医师沟通选择适宜的麻醉方案,调整药物种类和剂量^[11]。

二、术式和时机的优化选择及精准治疗

门静脉高压症患者的内镜治疗主要为限期或者急诊内镜治疗,包括静脉曲张硬化剂组织胶注射、ESD、EUS-FNA、ERCP、胃肠道息肉切除、内镜下取异物等。内镜治疗术式和时机的选择以及谨慎操作、精准治疗是提高疗效,保证安全的重要环节。

1. 治疗术式的选择:在选择内镜治疗术式时,尽量选择简单方便的手术方法以缩短手术时间及降低并发症风险^[27],减少非必要的内镜复查及再治疗,以减轻对患者的伤害。消化道早期肿瘤合并门静脉高压的患者,ESD 尽可能一次性完整和治愈性切除病变,多次内镜治疗增加风险和并发症。胆总管结石、狭窄等其他符合 ERCP 治疗适应证的门静脉高压症患者,内镜不仅具有微创的优势,而且对于肝功能储备能力差的患者,可以采取非麻醉形式,减少麻醉风险和对肝功能造成的影响。

2. 治疗时机的选择:由于门静脉高压症常合并有食管胃底静脉曲张,对于此类患者的内镜治疗,要考虑处理静脉曲张和病变的治疗时机,这是减少出血、穿孔两种并发症的关键。若食管胃底静脉曲张严重或近期有出血及再出血风险,根据患者的具体情况及术者的经验,决定是否对静脉曲张进行内镜下治疗后,再行其他消化道病变的内镜下治疗。

对于消化道早期肿瘤合并门静脉高压症并发食管胃底静脉曲张的患者,充分权衡术中静脉曲张

破裂出血风险和黏膜病变择期处理导致肿瘤进展、转移风险等因素后,选择最佳治疗时机与方法^[3]。若早期食管癌或贲门胃底癌的病灶毗邻或位于曲张静脉上,ESD 切除风险较大,建议术前行经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)来缓解门静脉高压,减轻食管胃底静脉曲张程度,降低出血风险。若病灶远离静脉曲张,仍要先评估静脉曲张的垂直深度,必要时 EUS 评估病灶周围是否存在黏膜下静脉曲张。若静脉曲张位于黏膜下层或肌层,考虑到 ESD 术中需要处理到黏膜下层,也建议先行 TIPS 缓解静脉曲张,减少术中出血^[28]。值得注意的是,对于早期食管癌合并食管静脉曲张的治疗,在 ESD 之前通常不采用内镜下硬化或套扎治疗食管胃底静脉曲张,特别是病灶位于曲张静脉上时,因为有可能导致黏膜下纤维化甚至瘢痕形成,增加了病灶完整切除的难度,但是食管静脉曲张硬化剂注射术同时进行早期癌 ESD 是可行的^[29](图 1)。若食管胃底静脉曲张合并其他部位的早期胃癌,且食管静脉曲张破裂出血风险较大时,可内镜下硬化剂注射或套扎减轻食管静脉曲张后,再限期行早期胃癌 ESD 治疗,也可以同时进行内镜下静脉曲张治疗和 ESD,以减少内镜操作次数(图 2)。若早期消化道肿瘤分化程度低,病灶不及时处理可能出现肿瘤转移或其他风险,且食管胃底静脉曲张出血风险低时,则可优先处理黏膜病变^[3]。

胰腺肿瘤性病变需行 EUS-FNA 明确病理性质,若合并门静脉高压症或食管胃底静脉曲张时,也需结合操作者的技术经验,充分权衡风险和收益,决定 EUS-FNA 的时机^[30]。

胆总管结石合并急性胆管炎或者严重黄疸的患者,在合并门静脉高压症特别是并发食管胃底静脉曲张时,若评估静脉曲张破裂出血属于低分险,建议急诊 ERCP 取石解除胆道梗阻。若评估静脉曲张破裂出血属于中高风险,则仍需充分权衡风险和收益,在与患者及家属充分沟通的基础上选择治疗时机^[31-32]。若门静脉高压症合并食管胃底静脉曲张患者存在消化道尖锐异物,异物造成食管胃底静脉曲张破裂出血风险显著增加,建议急诊内镜下取异物^[33]。

胃肠道息肉合并门静脉高压症的内镜下治疗,需评估病变癌变的风险,增生性息肉或低危腺瘤等良性息肉,建议观察和内镜随访;高危腺瘤或合并早期癌变的息肉,按照早期消化道肿瘤处理原则进

行治疗^[34]。其他一些内镜下治疗,例如重度贲门失弛缓症患者合并轻度食管静脉曲张时,也可以考虑行经口内镜食管下括约肌切开术(peroral endoscopic myotomy, POEM)。

3. 谨慎操作,精准治疗:早期食管癌合并门静脉高压症并发食管静脉曲张的内镜治疗风险较大,对操作者技术要求较高,需具备非常娴熟的ESD切除技术及内镜下止血技术。当黏膜病变毗邻或者位于曲张静脉上,ESD的操作难度及风险大为增加,因此病变切除和内镜下止血要更为精准。此类患者凝血功能差,黏膜下剥离过程中出血风险明显增加,剥离过程中对可见血管进行预防性止血处理,可减少术中出血。较粗血管可用止血钳钳夹后电凝,但也要注意避免过度电灼烧或电凝,预防迟发性穿孔。术中出血和穿孔应尝试内镜下止血和封闭,若大出血内镜下止血失败或穿孔无法内镜下封闭,则需请外科医师评估是否需要外科治疗^[17,35]。对于行ERCP的患者,EST术后出血率明显高于未行EST的患者^[36],因此应尽量减少EST的

使用。对于术中出血较多较快的患者,可注射或喷洒肾上腺素进行止血,也可行内镜下双极电凝、钛夹止血等治疗^[37-38]。术中存在肝病相关并发症时,内镜操作需更加精细、谨慎,明显腹水或心功能不全的患者可采取仰卧位或侧卧位;肝肾综合征患者行ERCP时应注意减少造影剂的注入和滞留;合并有严重食管静脉曲张的患者应尽量减少留置胃管、鼻胆管^[39]。门静脉高压症患者合并胰腺肿瘤性病变行EUS-FNA时,应选择合适规格的穿刺针和穿刺次数,减少穿刺出血的风险。门静脉高压症合并胃肠道息肉,息肉切除后创面尽可能予以封闭,减少出血风险(图3)。门静脉高压症患者合并胃肠道息肉急性出血,建议切除息肉并予以钛夹等机械止血措施。门静脉高压症患者合并贲门失弛缓症同时并发食管静脉曲张时,黏膜切开和隧道建立尽量避开曲张静脉(图4)。合并食管胃底静脉曲张患者的内镜治疗,所有操作手法应轻柔,在镜身旋转、倒镜观察或治疗过程中,尽可能减少镜身的张力,减少镜身对曲张静脉的压迫和摩擦,尽量避免



图1 食管静脉曲张硬化剂注射联合早期食管癌内镜黏膜下剥离术 1A:白光内镜显示食管中段静脉曲张;1B:窄带光成像显示早期食管癌病灶位于曲张静脉上;1C:复方碘化钾染色显示病灶呈不染区;1D:环周标记病灶,标记点少量出血;1E、1F:环周预切开黏膜,过程中血管易出血 图2 胃底静脉曲张组织胶注射联合早期胃窦癌内镜黏膜下剥离术 2A:胃底可见曲张静脉团;2B:曲张静脉处注射聚桂醇-组织胶;2C:注射后静脉曲张血管质地变硬;2D:胃窦小弯侧近胃角可见Ⅱa型早期胃癌;2E:内镜黏膜下剥离术后创面;2F:术后组织标本

发生静脉破裂出血以及穿孔等不良情况。

三、术后监测及管理

1. 术后复苏及管理:采取深度镇静或麻醉的患者应按规定予以复苏,并密切监测患者血压、脉搏、呼吸等生命体征,术后第1天禁食,进行相应的实验室检查和影像检查,若无异常则逐渐恢复正常饮食^[35]。术后需注意患者的营养支持,同时注意预防肝性脑病、腹水等相关并发症^[9]。术后仍需密切监测肝肾功能、补液量以及尿量,评估肝功能,为患者的预后及后续治疗提供指导。

2. 并发症的预防和处理:术后并发症主要是术后出血和穿孔,及肝病相关并发症^[35]。视具体情况制定术后禁食时间,食管胃疾病术后应常规使用质子泵抑制剂和黏膜保护剂治疗预防出血。术后延迟性出血首选内镜下止血。术后穿孔若穿孔小、发现早、且未出现广泛性腹膜炎,可采用禁食、胃肠减压,给予抗生素、质子泵抑制剂、静脉营养等保守治疗。若大出血内镜下止血失败、穿孔出现广泛性腹

膜炎,则需请外科会诊评估是否需要外科治疗^[40]。如果出现肝病或门静脉高压症相关并发症,例如术后出现食管胃底静脉曲张破裂出血,建议内镜下尝试硬化剂、组织胶止血。若麻醉镇静药物等诱发肝功能不全或肝性脑病,则给予护肝及降氨等治疗措施。

四、总结与展望

门静脉高压症患者行内镜治疗可能会增加操作相关并发症。在内镜治疗的围手术期管理中,应进行术前全面评估,对患者门静脉高压程度、肝脏储备能力、凝血功能、全身情况、食管胃底静脉曲张严重程度、病变治疗适应证等方面进行综合评估,充分权衡风险和收益,选择合适的内镜处理时机和手术方式,得出最优治疗策略。操作医师需具备过硬内镜操作技术,单位需具备完备的内镜器械设备与外科力量,术中谨慎、精准操作,术后需密切监测患者的肝功能以及内镜治疗相关并发症,早期发现并防止不良事件的发生,改善患者转归。

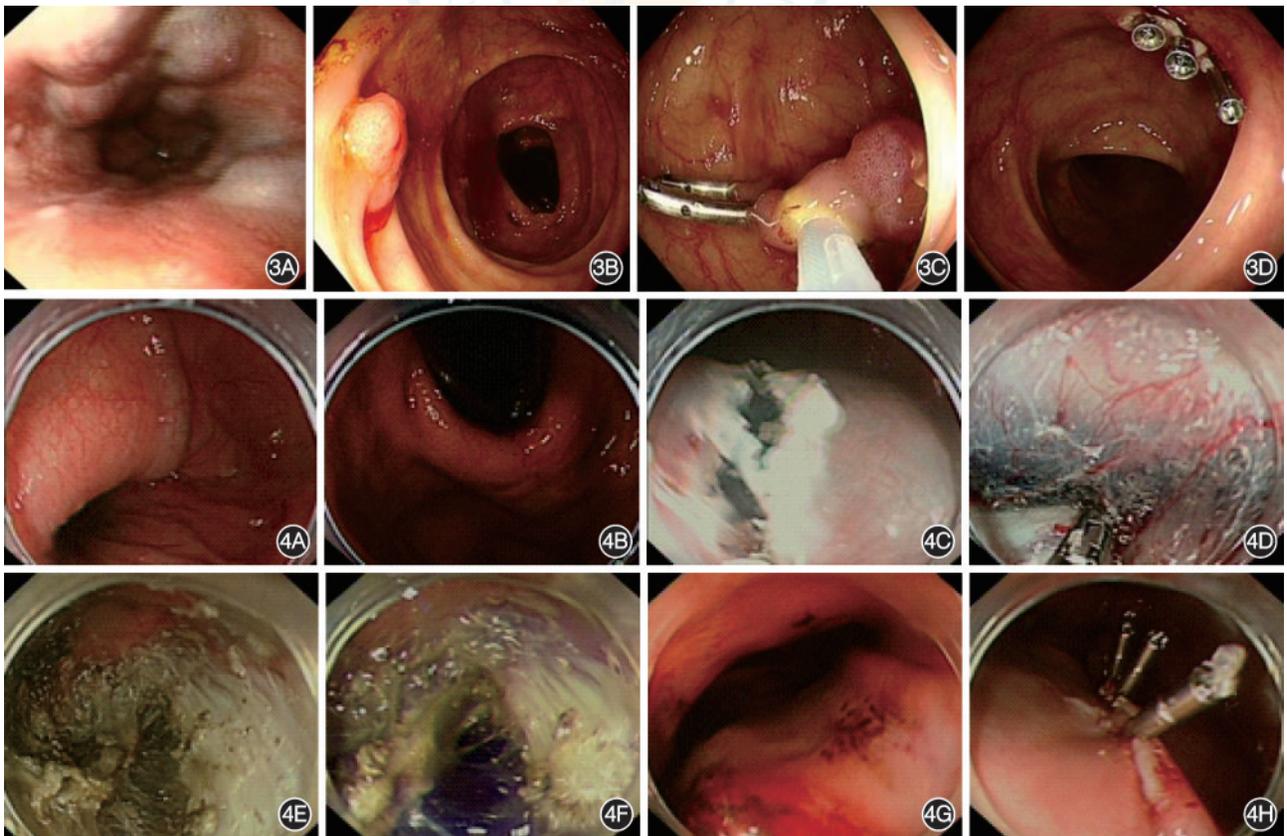


图3 肝硬化门静脉高压症合并食管静脉曲张的结肠多发高危腺瘤切除术 3A:食管中下段多发静脉曲张;3B:结肠可见多发腺瘤,直径均大于1.0 cm;3C:钛夹预夹闭粗蒂腺瘤的蒂部,再予圈套器电凝切除腺瘤;3D:圈套器切除腺瘤,再予钛夹夹闭创面 **图4** 重度贲门失弛缓症合并轻度静脉曲张的经口内镜食管下括约肌切开术治疗 4A:贲门失弛缓患者食管下段管腔呈乙状结肠型,见一条直线型轻度曲张静脉;4B:倒镜观察贲门,贲门紧缩;4C:食管-胃交界处上方10 cm,避开曲张静脉,建立纵行切口;4D:黏膜下剥离过程中止血钳预处理黏膜下血管;4E、4F:肌切开;4G:肌切开后观察贲门,贲门松弛;4H:钛夹封闭黏膜切口

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Marc G, Lopes CV. Endoscopic resection of superficial gastrointestinal tumors[J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(29): 4600-4606. DOI: 10.3748/wjg.14.4600.
- [2] 何杨兰, 王亚东, 祁兴顺. 《2019 年欧洲肝脏重症监护组专家共识: 肝硬化患者围手术期止血管理》摘译[J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(10): 2192-2193. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.10.012.
- [3] 张帅, 刘迎娣, 令狐恩强, 等. 食管胃静脉曲张合并上消化道浅表黏膜病变的内镜下治疗[J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2019, 28(1): 60-64. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2019.01.015.
- [4] de Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension: report of the Baveno VI consensus workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension[J]. *J Hepatol*, 2015, 63(3): 743-752. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.05.022.
- [5] Bochnakova T. Hepatic venous pressure gradient[J]. *Clin Liver Dis (Hoboken)*, 2021, 17(3): 144-148. DOI: 10.1002/cld.1031.
- [6] Qi X, Berzigotti A, Cardenas A, et al. Emerging non-invasive approaches for diagnosis and monitoring of portal hypertension [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2018, 3(10): 708-719. DOI: 10.1016/S2468-1253(18)30232-2.
- [7] 海峡两岸医药卫生交流协会肿瘤防治专家委员会. 肝癌肝切除围手术期管理中国专家共识(2021 年版)[J]. *中华肿瘤杂志*, 2021, 43(4): 414-430. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20210314-00228.
- [8] 陈炜, 卜俊峰. 肝功能评估方式及在门静脉高压症围术期的应用[J]. *外科理论与实践*, 2021, 26(3): 212-216. DOI: 10.16139/j.1007-9610.2021.03.007.
- [9] 中国医师协会介入医师分会介入围手术专委会. 门脉高压患者门体支架植入围手术期营养管理专家共识(2020)[J]. *介入放射学杂志*, 2021, 30(3): 217-224. DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2021.03.001.
- [10] Kato M, Nishida T, Hamasaki T, et al. Outcomes of ESD for patients with early gastric cancer and comorbid liver cirrhosis: a propensity score analysis[J]. *Surg Endosc*, 2015, 29(6): 1560-1566. DOI: 10.1007/s00464-014-3841-y.
- [11] Fung BM, Leon DJ, Beck LN, et al. Pre-procedural preparation and sedation for gastrointestinal endoscopy in patients with advanced liver disease[J]. *Dig Dis Sci*, 2021. DOI: 10.1007/s10620-021-07111-1. [Published online ahead of print].
- [12] Ferro D, Angelico F, Caldwell SH, et al. Bleeding and thrombosis in cirrhotic patients: what really matters? [J]. *Dig Liver Dis*, 2012, 44(4): 275-279. DOI: 10.1016/j.dld.2011.10.016.
- [13] 袁国钧, 蔡华容. 非静脉曲张性上消化道出血经内镜治疗后再出血的危险因素分析[J]. *海南医学院学报*, 2017, 23(4): 482-484. DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20161208.001.
- [14] Soh H, Chun J, Hong SW, et al. Child-Pugh B or C cirrhosis increases the risk for bleeding following colonoscopic polypectomy[J]. *Gut Liver*, 2020, 14(6): 755-764. DOI: 10.5009/gnl19131.
- [15] Schepis F, Turco L, Bianchini M, et al. Prevention and management of bleeding risk related to invasive procedures in cirrhosis[J]. *Semin Liver Dis*, 2018, 38(3): 215-229. DOI: 10.1055/s-0038-1660523.
- [16] Oh HJ, Park JM, Yoon SB, et al. Bleeding after endoscopic procedures in patients with chronic hematologic thrombocytopenia[J]. *Dig Dis Sci*, 2017, 62(3): 746-754. DOI: 10.1007/s10620-016-4427-4.
- [17] Ono H, Yao K, Fujishiro M, et al. Guidelines for endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for early gastric cancer (second edition) [J]. *Dig Endosc*, 2021, 33(1): 4-20. DOI: 10.1111/den.13883.
- [18] 何翔. ERCP 术治疗胆总管结石合并肝硬化患者的临床疗效研究[J]. *现代诊断与治疗*, 2020, 31(8): 1298-1300.
- [19] Buxbaum JL, Abbas Fehmi SM, Sultan S, et al. ASGE guideline on the role of endoscopy in the evaluation and management of choledocholithiasis[J]. *Gastrointest Endosc*, 2019, 89(6): 1075-1105.e15. DOI: 10.1016/j.gie.2018.10.001.
- [20] He L, Ye X, Ma J, et al. Antiviral therapy reduces rebleeding rate in patients with hepatitis B-related cirrhosis with acute variceal bleeding after endotherapy[J]. *BMC Gastroenterol*, 2019, 19(1): 101. DOI: 10.1186/s12876-019-1020-2.
- [21] 中华医学会外科学分会肝脏外科学组. 肝切除术围手术期管理专家共识[J]. *中国实用外科杂志*, 2017, 37(5): 525-530. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2017.05.17.
- [22] 解新玉. ERCP 应用于胆总管结石合并肝硬化患者的临床价值[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2015, 20(5): 532-534. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2015.05.027.
- [23] 林岩, 严俊, 张奇煜, 等. 失代偿期肝硬化合并胆总管结石患者行十二指肠镜治疗的安全和有效性分析[J]. *中华消化内镜杂志*, 2019, 36(6): 416-421. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2019.06.007.
- [24] Gorospe EC, Oxentenko AS. Preprocedural considerations in gastrointestinal endoscopy[J]. *Mayo Clin Proc*, 2013, 88(9): 1010-1016. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.06.002.
- [25] Estcourt LJ, Birchall J, Allard S, et al. Guidelines for the use of platelet transfusions[J]. *Br J Haematol*, 2017, 176(3): 365-394. DOI: 10.1111/bjh.14423.
- [26] Snell DB, Cohen-Mekelburg S, Weg R, et al. Gastric food retention at endoscopy is associated with severity of liver cirrhosis[J]. *World J Hepatol*, 2019, 11(11): 725-734. DOI: 10.4254/wjh.v11.i11.725.
- [27] 李秀兰, 刘青, 冉冉. 肝硬化失代偿期患者行宫腔镜手术的安全性[J]. *肝脏*, 2020, 25(4): 365-368. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2020.04.013.
- [28] Xu ZG, Zhao YB, Yu J, et al. Novel endoscopic treatment strategy for early esophageal cancer in cirrhotic patients with esophageal varices[J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(3): 2560-2567. DOI: 10.3892/ol.2019.10532.
- [29] Jovani M, Anderloni A, Carrara S, et al. Circumferential endoscopic submucosal dissection of a squamous cell carcinoma in a cirrhotic patient with esophageal varices[J]. *Gastrointest Endosc*, 2015, 82(5): 963-964; discussion 964. DOI: 10.1016/j.gie.2015.05.023.
- [30] 中国医师协会超声内镜专家委员会. 中国内镜超声引导下细针穿刺抽吸/活检术应用指南(2021, 上海)[J]. *中华消化内镜杂志*, 2021, 38(5): 337-360. DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20210302-00143.
- [31] 张波, 黄留业, 吴承荣, 等. 肝硬化伴中重度食管胃底静脉曲张合并胆总管结石内镜序贯治疗疗效观察[J]. *中华消化内镜杂志*, 2012, 29(7): 406-408. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2012.07.013.
- [32] Macías-Rodríguez RU, Ruiz-Marguín A, Rodríguez-García JL, et al. Risk factors associated with complications in cirrhotic

patients undergoing endoscopic retrograde cholangio-pancreatography[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2017, 29(2): 238-243. DOI: 10.1097/MEG. 0000000000000768.

[33] 肖勇, 陈明锴, 刘军, 等. 消化道异物致食管胃静脉曲张破裂出血二例[J]. 中华消化内镜杂志, 2017, 34(3):214-215. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1007-5232.2017.03.018.

[34] van Leerdam ME, Roos VH, van Hooft JE, et al. Endoscopic management of polyposis syndromes: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline[J]. Endoscopy, 2019, 51(9):877-895. DOI: 10.1055/a-0965-0605.

[35] 国家消化系统疾病临床医学研究中心, 中华医学会消化内镜学分会, 中国医师协会消化医师分会. 胃内镜黏膜下剥离术围术期指南[J]. 中国实用内科杂志, 2017, 37(12): 1055-1068. DOI: 19538/j.nk2017120106.

[36] Leal C, Prado V, Colan J, et al. Adverse events and acute chronic liver failure in patients with cirrhosis undergoing endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a multicenter matched-cohort study[J]. Am J Gastroenterol, 2019, 114(1):89-97. DOI: 10.1038/s41395-018-0218-1.

[37] 边佺, 顾俊平, 刘胜利. 经内镜逆行性胰胆管造影术后并发症的危险因素和预防[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2015, 21(1):99-103. DOI: 10.3969/j.issn.1007-6948.2015.01.036.

[38] 陈旭峰, 许亚凤, 周志华, 等. 肝硬化患者内镜逆行性胰胆管造影术后发生并发症的影响因素分析[J]. 肝脏, 2021, 26(3): 259-261. DOI: 10.3969/j. issn. 1008-1704. 2021.03.012.

[39] 李小曼, 陆伦根, 蔡晓波. 肝硬化患者行经内镜逆行胰胆管造影术的风险与控制[J]. 中华肝脏病杂志, 2021, 29(3): 209-212. DOI: 10.3760/ema.j.cn501113-20210122-00041.

[40] 冯琴. 肝硬化患者行 ERCP 手术常见特点分析[D]. 长沙: 湖南师范大学, 2018.

食管胃静脉曲张出血合并门静脉血栓的临床监测与处理

陈世耀^{1,2} 蒋颖溢¹ 黄晓铨¹

¹复旦大学附属中山医院消化科, 上海 200032; ²复旦大学附属中山医院内镜中心, 上海 200032

通信作者: 陈世耀, Email: Chen.shiyao@zs-hospital.sh.cn



陈世耀, 复旦大学附属中山医院消化科及内镜中心副主任, 主任医师, 博士生导师。现任复旦大学临床医学院常务副院长, 复旦大学中山医院内科教研室主任、临床技能培训中心主任, 复旦大学循证医学中心副主任, 兼任闵行分院消化科主任。先后担任中华医学会临床流行病学和循证医学分会主任委员, 上海医学会理事、食管胃静脉曲张治疗分会主任委员、内科学分会副主任委员。致力于慢性肝病的筛查和管理、门静脉高压食管胃静脉曲张的内镜处理与综合诊疗, 提出并推广多项食管胃静脉曲张内镜治疗新技术, 减少门静脉高压患者内镜治疗后的再出血率, 改善肝硬化患者的长期生存质量

【摘要】 门静脉血栓是肝硬化常见的并发症, 也出现在非肝硬化性门静脉高压疾病中, 门静脉血栓进一步加重门静脉高压, 增加食管胃静脉曲张出血风险。对于合并食管胃静脉曲张的门静脉血栓患者, 抗凝治疗与出血风险存在矛盾。明确门静脉血栓的病因与危险因素, 对门静脉血栓进行诊断分类, 对食管胃静脉曲张出血高危的血栓患者进行动态监测和个体化分层诊疗, 是改善食管胃静脉曲张出血合并门静脉血栓患者预后的关键。

【关键词】 食管和胃静脉曲张; 肝硬化; 门静脉血栓形成; 抗凝治疗; 临床监测

基金项目: 上海市科委医学引导类项目(19411970200)

DOI: 10.3760/ema.j.cn321463-20210805-00484

收稿日期 2021-08-05 本文编辑 许文立 唐涌进

引用本文: 陈世耀, 蒋颖溢, 黄晓铨. 食管胃静脉曲张出血合并门静脉血栓的临床监测与处理[J]. 中华消化内镜杂志, 2022, 39(5): 343-346. DOI: 10.3760/ema.j.cn321463-20210805-00484.



Clinical surveillance and management of portal vein thrombosis in patients with esophageal and gastric variceal bleeding

Chen Shiyao^{1,2}, Jiang Yingyi¹, Huang Xiaoquan¹

¹Department of Gastroenterology and Hepatology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China; ²Endoscopy Center, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

Corresponding author: Chen Shiyao, Email: Chen.shiyao@zs-hospital.sh.cn

门静脉血栓(portal vein thrombosis, PVT)是门静脉系统各级血管的部分或完全血栓形成,常常发生在肝硬化患者中,也可能出现在非肝硬化性的系统疾病中,包括门静脉海绵样变、骨髓增殖性疾病,可引起或进一步加重门静脉高压食管胃静脉曲张破裂出血^[1]。肝硬化患者的PVT发病隐匿,常在肝硬化随访检查时发现,一般无特异性临床症状。肝硬化患者PVT的年发生率4.6%~12.8%,与肝硬化进程相关。其中,31%~70%的血栓可以自行缓解或者消失,出现急性临床症状的PVT患者较为少见^[2]。肝硬化患者凝血系统失衡,PVT形成对肝硬化患者预后的影响仍存在争议,对于合并PVT的食管胃静脉曲张破裂出血患者,抗凝与止血存在矛盾,也是临床争议的焦点。

一、PVT的病因与危险因素

PVT的形成与多种因素相关,包括局部因素和系统因素。肝硬化患者PVT的形成大多与门静脉局部因素相关。肝硬化状态下,门静脉压力升高、门静脉流速减慢,凝血功能平衡破坏等可导致PVT形成风险明显升高^[3-4]。脾切除、肝脏手术、内镜下组织黏合剂注射治疗等手术操作均可能进一步加重局部血管的损伤^[3-4],合并恶性肿瘤的肝硬化患者更容易存在高凝状态,PVT的形成风险增高。肝硬化患者在食管胃静脉曲张破裂出血后凝血系统激活,可进一步促进PVT形成,而PVT形成可能进一步增加食管胃静脉曲张破裂出血风险。内镜治疗可能加重PVT的形成,这部分患者一般存在血液高凝状态,有门静脉部分或附壁血栓形成的基础。对合并大量腹水、组织胶用量较多等内镜治疗高风险患者,治疗后出现腹痛不缓解、便血、D-二聚体升高,应考虑急性PVT形成或者加重,及时诊断并尽早开始抗凝治疗与抗炎治疗是改善预后的关键。

非肝硬化性PVT形成的危险因素则以系统性因素为主,主要包括各种可引起血液高凝状态的疾病。引起PVT形成的获得性因素有骨髓增殖性肿瘤(包括原发性血小板增多症、真性红细胞增多症等)、JAK2 V617F突变、阵发性睡眠性血红蛋白尿

症、抗磷脂综合征等。遗传性因素包括凝血因子V Leiden突变、凝血酶原基因G20210A突变、遗传性抗凝血酶缺陷症、蛋白C/蛋白S缺乏等^[1,5]。此外,妊娠、口服避孕药等外界因素也可能诱发PVT形成^[6]。对于这部分患者,积极明确原发病并针对原发病进行治疗,辅以抗凝治疗及内镜下治疗预防再出血是改善预后的关键。

门静脉系统炎症致内皮损伤促进PVT形成,胰腺炎、胆囊炎、脐带感染等局部炎症也是常见的促进PVT形成的高危因素。近年来发现,肝硬化患者肠道菌群紊乱、肠源性内毒素水平升高以及肠道菌群代谢物可导致门静脉系统血管损伤,增强凝血酶生成,促进PVT形成^[7]。我们前期研究发现合并PVT的肝硬化患者血清IL-6及TNF- α 水平显著高于不合并PVT的肝硬化患者^[8],肝硬化合并PVT患者小肠细菌过生长阳性率显著高于肝硬化不合并PVT者(51.56%比26.23%, $P=0.006$)。但肠道菌群及其代谢物,在门静脉系统炎症致PVT形成中的作用机制有待进一步研究,抗炎治疗及干预肠道菌群代谢物可能成为PVT治疗的新靶点。

二、PVT的诊断与分类

临床上诊断PVT主要依靠影像学检查,包括门静脉系统超声、门静脉血管CT以及MRI等。门静脉系统超声可以判断患者有无PVT,并初步探查PVT累及的血管及阻塞程度。由于其简便无创和可重复,也是肝硬化患者合并PVT筛查、评估的首选方法,但容易受到胃肠道积气等影响,定量诊断存在一定难度。门静脉血管CT重建和MRI可以准确判断PVT累及的血管及具体阻塞程度,也有助于门静脉癌栓和PVT的鉴别。目前常用的PVT分级分类系统主要有两类,一类是根据血栓累及部位和范围分级,另一类根据血栓阻塞程度分级^[2,5]。Yerdel分级系统最早是为肝移植术前评估提出的,是较为经典的根据血栓累及部分和范围分级的系统,根据血栓累及门静脉、肠系膜上静脉的程度和范围分为4级^[9]。1级:血栓阻塞门静脉管腔<50%,伴或不伴肠系膜上静脉轻度血栓;2级:血栓阻塞门静脉管腔 \geq 50%,伴或不伴肠系膜上静脉轻度血

栓;3级:门静脉及近端肠系膜上静脉完全血栓;4级:门静脉、近端肠系膜上静脉、远端肠系膜上静脉完全血栓。近年来,国内学者提出将PVT分为附壁血栓、部分性血栓、阻塞性血栓(血栓完全阻塞,可伴有门静脉海绵样变)和条索化血栓(血栓完全机化,可伴有门静脉海绵样变)^[10-11],可更好的进行临床决策和抗凝治疗后血栓变化的监测。PVT累及范围与治疗效果相关,我们前期研究发现,血栓累及门静脉主干及左右支、肠系膜上静脉显著影响食管胃静脉曲张内镜治疗的疗效^[12]。但是,目前尚缺乏充分考虑了血栓的位置、范围、程度和功能,并能有效指导临床PVT治疗和疗效评估的分类系统。

对于肝硬化特别是合并恶性肿瘤的患者,需要区别门静脉癌栓和PVT,癌栓诊断需结合患者病史、肿瘤标志物、影像学检查结果等初步判断,癌栓患者一般存在门静脉扩张、血栓强化、新生血管、血栓附近肿瘤形成或血清甲胎蛋白水平超过 $10\ \mu\text{g/L}$ 等特征^[1]。

三、急性与非急性PVT形成的监测与处理

急性血栓形成与慢性血栓形成主要通过患者的临床表现、实验室检查及影像学检查结果鉴别。急性PVT多累及肠系膜静脉,患者可出现腹痛、恶心、呕吐、发热等肠缺血及肠坏死临床表现,门静脉超声可见低回声团块,腹部血管CT影像除了门静脉系统腔内充盈缺损,可同时伴有肠壁增厚、肠腔扩张积液、肠系膜间积液等表现。对于急性PVT形成,无论是否合并肝硬化,都应该立即完善多学科会诊,评估介入溶栓/取栓,外科手术切除坏死肠管的必要性和可能性,评估抗凝治疗和抗生素治疗的必要性和安全性。我们的经验,对于急性食管胃静脉曲张破裂出血合并广泛PVT形成的患者,在急诊内镜处理静脉曲张破裂出血后,及时进行抗凝治疗可以改变预后。纳入4项研究共158例患者的Meta分析提示,接受抗凝治疗的患者发生自发食管胃静脉曲张破裂出血的风险较不治疗患者显著下降($OR=0.232, 95\%CI:0.06\sim0.94, P=0.04$)^[13]。

非急性PVT形成常常在肝硬化患者随访检查时发现,不伴有急腹症等临床症状,影像学可见门静脉血管充盈缺损。合并门静脉海绵样变也提示长期慢性血栓形成。对于非肝硬化慢性PVT形成的诊疗,重点在于积极寻找潜在的原发疾病并针对原发病进行治疗,评估抗凝治疗的获益风险后进行个体化治疗。对于合并肝硬化食管胃静脉曲张破裂出血的PVT患者,应在内镜下食管静脉曲张套

扎联合胃静脉曲张组织黏合剂栓塞治疗预防再出血后尽早启动抗凝治疗。对血栓栓塞程度较小,如附壁血栓、部分血栓形成的患者,是否积极抗凝专家观点存在争议,指南建议密切观察随访。若血栓持续进展或出现相关临床症状,应及时进行抗凝治疗。若抗凝治疗后血栓持续进展,应及时评估介入下经颈静脉门体分流术或外科手术治疗指征^[14]。对存在慢性陈旧性或门静脉海绵样变性的血栓患者进行抗凝治疗的获益尚未明确。

四、PVT患者预后与个体化处理

PVT长期存在会促进门静脉侧支循环开放、门静脉海绵样变,增加介入治疗及肝移植的难度,增加肝硬化患者食管胃静脉曲张出血及远期死亡的风险^[14]。但是,现有的关于PVT对患者预后影响的研究看法不一,大部分研究提示PVT的存在对肝硬化病程无明显影响,PVT的进展与肝硬化病情加重无明显关联^[15-17]。也有研究认为肝硬化合并PVT患者院内死亡率高,失代偿期肝硬化患者更易出现PVT,但是血栓不影响肝硬化患者的预后^[18-19]。评价文献可以发现,这些研究纳入的患者肝硬化病情严重程度不一、PVT类型及进展情况不同,仅简单区分部分和完全性血栓,未考虑急性和慢性血栓形成等因素,未对PVT累及血管、范围及程度进行具体分析。我们的研究发现合并门静脉主干及左右支血栓和肠系膜上静脉血栓的肝硬化食管胃静脉曲张破裂出血患者内镜治疗后1年的再出血率显著增加($HR=4.95, 95\%CI: 2.05\sim11.95, P<0.01$),血栓组患者内镜治疗后60 d、180 d和1年的无出血率显著低于无PVT组($P=0.0001$),血栓是影响预后的重要因素,单纯脾静脉血栓不影响内镜治疗后再出血风险^[12]。

对于肝硬化食管胃静脉曲张合并PVT的患者,应进行个体化分层处理评估,同时考虑基础疾病、PVT形成急慢、血栓累及范围、肝功能状态、凝血功能、合并食管胃静脉曲张出血风险程度与内镜治疗等。重度食管胃静脉曲张的PVT患者尤其需要注意抗凝治疗前的处理,抗凝治疗前建议应用内镜治疗进行食管胃静脉曲张破裂出血的一级预防。Meta分析提示,长期应用非选择性 β 受体阻滞剂也会促进PVT进展($OR=4.62, 95\%CI: 2.50\sim8.53, P<0.001$)^[20]。抗凝治疗应及早开始,不要推迟到 β 受体阻滞剂长期应用后再开始^[14]。对已经发生食管胃静脉曲张破裂出血的PVT患者,通过评估适合进行内镜治疗的,应尽早进行食管胃静脉曲张内镜治

疗(二级预防),在内镜治疗评估食管胃静脉曲张破裂出血风险较低后尽早启动抗凝治疗。

PVT 治疗常用抗凝药物包括维生素 K 拮抗剂、低分子肝素以及新型口服抗凝药等。维生素 K 拮抗剂如华法林应用时需监测国际标准化比值(INR)以调整用药剂量,但肝硬化患者基线 INR 水平相对较高,如何设置肝硬化患者 INR 参考数值有待研究。低分子肝素用药剂量相对固定,对肝硬化患者来说安全性也比较高,但需要监测患者肾功能,皮下注射也带来一定不便。新型口服抗凝药如利伐沙班等较为方便,不需要频繁监测凝血功能,但因存在一定肝毒性,应用于失代偿期肝硬化患者的安全性和疗效有待进一步研究。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Intagliata NM, Caldwell SH, Tripodi A. Diagnosis, development, and treatment of portal vein thrombosis in patients with and without cirrhosis[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(6):1582-1599.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.01.265.
- [2] Sarin SK, Philips CA, Kamath PS, et al. Toward a comprehensive new classification of portal vein thrombosis in patients with cirrhosis[J]. *Gastroenterology*, 2016, 151(4):574-577.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.08.033.
- [3] Stine JG, Wang J, Shah PM, et al. Decreased portal vein velocity is predictive of the development of portal vein thrombosis: a matched case-control study[J]. *Liver Int*, 2018, 38(1):94-101. DOI: 10.1111/liv.13500.
- [4] Tripodi A, Primignani M, Mannucci PM, et al. Changing concepts of cirrhotic coagulopathy[J]. *Am J Gastroenterol*, 2017, 112(2):274-281. DOI: 10.1038/ajg.2016.498.
- [5] Hernández-Gea V, De Gottardi A, Leebeek F, et al. Current knowledge in pathophysiology and management of Budd-Chiari syndrome and non-cirrhotic non-tumoral splanchnic vein thrombosis[J]. *J Hepatol*, 2019, 71(1):175-199. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.02.015.
- [6] Gioia S, Nardelli S, Pasquale C, et al. Natural history of patients with non cirrhotic portal hypertension: comparison with patients with compensated cirrhosis[J]. *Dig Liver Dis*, 2018, 50(8):839-844. DOI: 10.1016/j.dld.2018.01.132.
- [7] Carnevale R, Raparelli V, Nocella C, et al. Gut-derived endotoxin stimulates factor VIII secretion from endothelial cells. Implications for hypercoagulability in cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2017, 67(5): 950-956. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.07.002.
- [8] Huang X, Fan X, Zhang R, et al. Systemic inflammation and portal vein thrombosis in cirrhotic patients with gastroesophageal varices[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2020, 32(3):401-405. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001526.
- [9] Yerdel MA, Gunson B, Mirza D, et al. Portal vein thrombosis in adults undergoing liver transplantation: risk factors, screening, management, and outcome[J]. *Transplantation*, 2000, 69(9):1873-1881. DOI: 10.1097/00007890-200005150-00023.
- [10] Ma J, Yan Z, Luo J, et al. Rational classification of portal vein thrombosis and its clinical significance[J]. *PLoS One*, 2014, 9(11):e112501. DOI: 10.1371/journal.pone.0112501.
- [11] Han G, Qi X, He C, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal vein thrombosis with symptomatic portal hypertension in liver cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2011, 54(1):78-88. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.06.029.
- [12] 黄晓铨, 倪礼爱, 姜思雨, 等. 门静脉血栓影响内镜治疗预防乙型肝炎肝硬化食管胃静脉曲张破裂再出血的疗效[J]. *中华肝脏病杂志*, 2020, 28(9):747-752. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20200616-00326.
- [13] Loffredo L, Pastori D, Farcomeni A, et al. Effects of anticoagulants in patients with cirrhosis and portal vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Gastroenterology*, 2017, 153(2):480-487.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.04.042.
- [14] Northrup PG, Garcia-Pagan JC, Garcia-Tsao G, et al. Vascular liver disorders, portal vein thrombosis, and procedural bleeding in patients with liver disease: 2020 practice guidance by the american association for the study of liver diseases[J]. *Hepatology*, 2021, 73(1):366-413. DOI: 10.1002/hep.31646.
- [15] Berry K, Taylor J, Liou IW, et al. Portal vein thrombosis is not associated with increased mortality among patients with cirrhosis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13(3):585-593. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.10.010.
- [16] Nery F, Chevret S, Condat B, et al. Causes and consequences of portal vein thrombosis in 1,243 patients with cirrhosis: results of a longitudinal study[J]. *Hepatology*, 2015, 61(2):660-667. DOI: 10.1002/hep.27546.
- [17] Noronha Ferreira C, Marinho RT, Cortez-Pinto H, et al. Incidence, predictive factors and clinical significance of development of portal vein thrombosis in cirrhosis: a prospective study[J]. *Liver Int*, 2019, 39(8):1459-1467. DOI: 10.1111/liv.14121.
- [18] Zhang Y, Xu BY, Wang XB, et al. Prevalence and clinical significance of portal vein thrombosis in patients with cirrhosis and acute decompensation[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18(11):2564-2572.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.02.037.
- [19] Cool J, Rosenblatt R, Kumar S, et al. Portal vein thrombosis prevalence and associated mortality in cirrhosis in a nationally representative inpatient cohort[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 34(6):1088-1092. DOI: 10.1111/jgh.14501.
- [20] Xu X, Guo X, De Stefano V, et al. Nonselective beta-blockers and development of portal vein thrombosis in liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Hepatol Int*, 2019, 13(4):468-481. DOI: 10.1007/s12072-019-09951-6.