

特发性门脉高压的诊断和临床处理

韩麦, 徐伟民, 马安林(中日友好医院 感染疾病科, 北京 100029)

摘要: 特发性门脉高压(idiopathic portal hypertension, IPH)是门脉高压的罕见情况,以门脉高压的相关表现为主,肝功能正常,不伴肝静脉或门静脉梗阻。感染和血栓形成倾向分别是东方和西方IPH患者的首要致病因素。肝静脉压力梯度(hepatic vein pressure gradient, HVPG)、脾脏/肝脏硬度比值及肝活组织检查对鉴别特发性门脉高压与肝硬化门脉高压价值较大。IPH总体预后良好,门脉血栓形成可能提示预后不良。临床处理以防治静脉曲张出血为主,其原则大致与防治肝硬化门脉高压的静脉曲张出血相同。部分IPH患者需考虑手术分流及抗凝治疗。

关键词: 门脉高压, 特发性

Idiopathic portal hypertension: diagnosis and clinical management

HAN Mai, XU Wei-min, MA An-lin (Department of Infectious diseases, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China)

Abstract: Idiopathic portal hypertension (IPH) is a rare disorder causing portal hypertension, clinically characterized by features of portal hypertension, normal liver functions, which is not associated with hepatic vein and portal vein obstruction. Infections and thrombotic predisposition constitute the likely pathogenesis in Eastern and Western patients, respectively. Hepatic vein pressure gradient (HVPG), spleen/liver stiffness ratio and liver biopsy can be used to differentiate IPH from liver cirrhosis. IPH is relatively benign in nature. Portal thrombosis is an independent predictor of poor outcome. Management centers on the prophylaxis of variceal bleeding, which is similar to that of cirrhosis. Anticoagulation therapy and surgical shunts must be considered in some portion of IPH patients.

Key words: Portal hypertension, idiopathic

特发性门脉高压(idiopathic portal hypertension, IPH)是门脉高压的一种少见情况,最早报告于1960至1970年间,表现为无肝脏组织学病变和门脉梗阻的门脉高压^[1-3]。在西方国家,IPH仅占门脉高压的3%~4%,在印度和日本相对常见,可达门脉高压的10%~30%^[1,4]。曾与IPH混用的疾病名称有:原发性门脉高压、非肝硬化性门脉高压、肝窦门脉高压、间歇性门脉高压、非肝硬化性门脉纤维化、肝脏形态正常的门脉高压、无肝病和血管梗阻的门脉高压等。本文介绍与IPH有关的知识要点及研究进展,希望加深临床工作者对该病的认识。

1 IPH的病因和发病机制

IPH的病因和发病机制尚未完全明确。目前认为,肝窦和肝门小静脉的损伤是IPH的始动机制,凝血的活化是可能的介导因素,IPH的发病可伴或不伴自身免疫过程。另外,有些IPH患者可能具有多项致病因素^[3,5,6]。

1.1 慢性感染 为东方患者IPH的常见致病因素。反复的肠道细菌感染可能在门脉小分支形成细菌栓子继发梗阻,最终导致门脉高压。动物实验中,向门静脉内注射大肠埃希菌可引起动物出现与IPH类似的临床和病理表现。在印度等地,随着卫生条件好转,IPH发病率有下降趋势^[3,6,11]。此

外,HIV感染者中IPH的发生率可达0.45%~1%^[3],据推测也与病毒的直接作用和反复的肠道机会感染有关^[3,7]。

1.2 毒物或药物 毒物或药物可广泛损伤肝门脉小静脉的血管内皮,造成窦周纤维化,影响血流动力学,最终导致门脉高压。文献中报告可引起IPH的药物主要是嘌呤类似物,包括治疗白血病、炎症性肠病的药物如6-巯基嘌呤、硫唑嘌呤、硫鸟嘌呤等^[1,8,9]。此外,长期使用砷剂、甲氨蝶呤及吸入氯乙烯均可造成IPH^[1]。印度环境中砷暴露的风险较高,可能是印度IPH相对高发的原因之一。

1.3 血栓形成倾向 为西方IPH患者的常见致病因素,可占50%^[3,5,6]。肝脏活组织检查提示IPH患者合并门脉血栓形成较多见,患者通常无急性期表现,支持血栓形成倾向与IPH发病有关^[3,11]。系统性红斑狼疮抗心磷脂综合征合并IPH也较常见,可能与狼疮抗凝物质引起的微栓塞有关^[12]。

1.4 免疫异常 对于免疫异常是IPH的原因还是结果,目前仍有争议。有研究认为,免疫复合物在肝窦周围的沉积引起血管纤维化可能是IPH的致病因素之一^[1]。IPH患者的免疫异常表现为:外周血T细胞数、抑制性/细胞毒T细胞数量减少,T4/T8细胞比值显著增加;血管细胞黏附因子(vascular cell adhesion molecule, VACM)-1和可溶性肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)受体I和II水平增加,但TNF水平不增加;内皮素(endothelin, ET)-1水平在脾脏B细胞、门脉周围肝细胞、门脉小静脉和肝窦内增加;血

管内皮生长因子活性增高,蛋白C、蛋白S缺乏^[3,13-16]。目前已知IPH与多种免疫系统异常关系密切,包括:桥本甲状腺炎、肾小球肾炎、系统性红斑狼疮、系统性硬化、原发性低丙种球蛋白血症和器官移植后的排斥反应等^[1,3,11,17]。体外实验显示,IPH患者血清可以诱导人真皮微血管内皮细胞弹力蛋白的表达,还可以诱导人真皮微血管内皮细胞的凋亡,30%的IPH患者血清中可检出IgG、IgA或IgM型的抗内皮细胞抗体(anti-endothelial cell antibodies, AECA)。AECA还可能介导了部分IPH患者外周门脉血管内皮细胞弹力蛋白的表达,参与了门脉高压的发生^[18]。

1.5 基因异常 IPH有一定家族聚集现象,在部分遗传性疾病(例如Adams-Oliver综合征、Turner综合征)中可见类似IPH的组织学表现,提示基因异常参与了IPH的发病。上述家族中人白细胞抗原(human leucocyte antigen, HLA)-DR3的阳性率显著高于普通人群^[11]。此外,部分IPH患者表现为显著的ADAMTS 13(一种含有血小板反应素I的解离素和金属蛋白酶)缺乏,并且与肝病的严重程度无相关性。该因子的缺乏可导致血小板聚集,vW因子多聚体出现,微血栓形成^[3]。还有研究发现,HIV感染经去羟肌苷治疗后出现IPH的患者,存在5'-核苷酶、黄嘌呤氧化酶的单核苷酸多态基因(single-nucleotide polymorphisms, SNP),基因的多态性影响嘌呤代谢通路相关的酶,使得口服嘌呤类似物后,药物在门脉系统代谢产物增加,肝毒性增加^[8]。

1.6 淋巴循环异常 IPH患者可出现胸导管扩张,胸导管内压升高,淋巴液流速显著增加,血性淋巴液,经皮肝血管造影可见肝内淋巴管扭曲和增宽等,提示IPH存在淋巴液负荷过重,IPH淋巴液形成增多。另一方面,IPH胸导管内压增高与门脉压增高不一致,机制和意义不明。有学者认为上述现象是由淋巴管分化前的胚胎发育异常引起的^[19]。

1.7 营养状态 早期的研究发现,锌缺乏与IPH有关,补充锌剂有助于IPH治疗,这可能是由于组织内锌浓度影响了白细胞的趋化功能以及含锌的金属蛋白酶ADAMTS 13活性降低,阻碍vW因子的清除^[20]。IPH患者血清维生素B₁₂水平显著低于正常人,有学者认为血清维生素B₁₂水平有一定的鉴别意义,维生素B₁₂ > 1000 pg/ml可除外IPH^[21]。

2 IPH的病理改变

IPH的病理改变呈异质性,甚至同一患者的同一标本上可有不同表现,包括:①不同程度的门脉周围细胞浸润,电子显微镜下可显示肝组织内门脉周围纤维化;②门脉血管分支增加;③血管紊乱,如肝内静脉-静脉短路,门脉血管瘤;④肝窦扩张;⑤静脉外流受阻征象;⑥无肝硬化表现,肝小叶结构正常,无动脉纤维化和肝细胞的光学显微镜下改变,门脉和肝静脉血流通畅^[2,3,5,6,8,22,23]。其中被认为有诊断意义的4种病理改变为:①肝内门脉硬化;②门脉周围纤维化;③窦周纤维化;④结节再生性增生^[3,5]。研究发现,IPH的肝脏病理改变和血流动力学无相关性,对此现象目前的解释为:IPH的原发病理和生理改变不是肝脏异常,而是与门

脉血流增加有关,后者可能与脾窦内皮细胞释放一氧化氮(NO)增加,引起脾脏高灌注、脾窦扩张及脾大有关^[11,16]。

窦周纤维化(perisinusoidal fibrosis)是IPH相对特异的病理改变,有研究认为,窦周纤维化是IPH的始动因素,它可以较为合理地解释IPH的肝静脉楔压升高,并与门脉压升高关系密切^[1,2,5]。窦周纤维化可能由药物、感染或免疫反应引起,早期光学显微镜下形态正常,只能通过电子显微镜发现,表现为弹力纤维沉积,后期能通过光学显微镜发现。窦周纤维化和肝内门脉硬化在地域上分布较一致,有学者认为二者是同一疾病的不同阶段^[1,18]。

结节再生性增生(nodular regenerative hyperplasia, NRH)是IPH另一种相对特异的病理改变,在肝活组织检查中的出现率为14%~70%。NRH表现为肝实质转变为肝细胞增生结节(直径1~3 mm),有时也可融合为较大结节而不伴有纤维化,结节之间无纤维分隔,与肝硬化明显不同。肥大的肝细胞位于上述再生结节中央,萎缩的肝细胞位于结节外周^[3,5,12]。目前认为,NRH是肝细胞的一种适应性增生反应,可能继发于药物损伤、小血管损伤或肝内门脉血流紊乱。NRH可引起门脉分支的轻度纤维化和门静脉闭塞性血管病,影响血流动力学,导致窦前性门脉高压,这种情况下肝静脉压力梯度(hepatic vein pressure gradient, HVPg)多低于12 mmHg^[3,4,8]。

尽管IPH患者的肝门脉血管造影常显示肝内门脉小静脉的血流中断^[1,4,8],但多数IPH患者的肝活组织检查无法发现肝内小静脉的梗阻。另一方面,肝移植术中的大块肝组织标本以及部分患者的尸检标本中可见到肝内门脉小静脉的血栓形成^[3,11]。对于肝内门脉小静脉血栓形成、远端门脉闭塞与IPH的因果关系目前仍有较大争议。

3 IPH的临床表现和预后

IPH的首发表现是门脉高压的症状和体征,特别是脾大(伴或不伴脾功能亢进)和食管静脉曲张,占40%~80%。多数患者在确诊IPH前至少有1次食管静脉曲张破裂出血,出现上述表现时一般肝功能正常^[2,3,6,8]。

IPH患者的肝功能可在较长时间内维持正常或仅有轻度异常,约20%~33%的患者最终进展至肝功能失代偿,并可出现肝性脑病、门脉高压性胃病及肝肺综合征等^[5,6,8]。IPH出现腹水的患者占10%~34%,常为较轻及一过性;黄疸、肝肺综合征和肝性脑病较少见,约占2%;门脉血栓形成相对高发,最高可达75%^[3,11]。

IPH所致食管静脉曲张破裂出血有潜在的致命危险,但病死率显著低于肝硬化静脉出血^[11]。尽管IPH总体呈良性病程,但队列研究显示,患者1年、5年和10年生存率分别为100%、78%和56%,显著低于一般人群^[24]。日本1999年至2005年对IPH进行流行病学调查,结果显示10%的患者在疾病诊断后6~7年出现病情恶化^[25]。其中,确诊时已有腹水形成、肝性脑病或肝功能失代偿的IPH患者预后不良,病程中出现门脉血栓形成可能是预后不良最重要的预测因子^[3,24,25]。

4 辅助检查

IPH的实验室检查异常可包括由出血和脾功能亢进引起的贫血、血小板减少或白细胞减少。约80%的IPH患者出现凝血功能异常,包括凝血酶原时间延长、纤维蛋白原含量降低和血小板聚集减少^[3]。

血流动力学方面,IPH患者脾内压(intra-splenic pressure, ISP)和曲张静脉内压(intra-variceal pressure, IVP)明显升高,肝静脉楔压(wedge hepatic venous pressure, WHVP)和肝内压(intrahepatic pressure, IHP)升高不明显,提示梗阻位于窦前水平,IPH患者的HVPG正常或仅有轻度升高(平均压力为7 mmHg)。

超声可作为筛查IPH的一线方法之一。IPH的超声表现包括:肝脏一般形态、回声正常,脾脏增大,可见铁质沉着小体(gamma-gandy bodies),脾-门脉轴扩张,血流通畅,门静脉管壁增厚(> 3 mm),伴有肝内二级或三级门脉分支突然变窄或截断,门脉血流增加。肝内门脉系统异常(非可见性的、闭塞性血栓),增强CT可见局灶结节性增生,灌注缺损。

IPH内镜表现以食管静脉曲张最为多见,占80%~90%。与肝硬化造成的静脉曲张相比,IPH患者食管大静脉曲张更常见,胃底静脉曲张多见,门脉高压性胃病少见,门脉高压的侧支形成中肛门直肠静脉曲张多见^[3,8,11]。

5 IPH的诊断

IPH属于排除性诊断,尚无金标准。诊断依据主要包括:①门脉高压表现(食管静脉曲张、脾大、腹水、肝静脉压力梯度增加);②多普勒超声提示门脉、肝静脉血流通畅;③肝活组织检查无肝硬化;④除外其他引起门脉高压的疾病^[5,26]。

不同学者曾提出多种IPH的诊断标准,如日本的IPH诊断标准^[3]为:无明确病因的脾大、贫血和门脉高压,除外肝硬化,血液系统疾病,肝胆管系统寄生虫病,肝静脉、门脉血管闭塞。附加标准(不一定全部满足):①肝功正常或接近正常;②内镜或影像学提示静脉曲张;③1种或1种以上血液成分降低;④影像学不符合肝硬化表现;⑤门静脉通畅,WHVP正常或轻度升高;⑥肝脏表面符合非硬化表现;⑦肝活组织检查不支持肝硬化;⑧肝外门脉通畅,常伴侧支循环形成;⑨门脉压力升高。

亚太肝脏研究协会(APASL)的IPH诊断标准^[27]为:①中至重度的脾大;②门脉高压表现,静脉曲张和(或)侧支形成;③多普勒超声提示脾-门脉轴及肝静脉血流通畅;④肝功正常或接近正常;⑤HVPG正常或接近正常;⑥肝活组织检查无肝硬化或肝实质受损证据。其他特征:①无慢性肝病表现;②静脉曲张出血后可有一过性腹水,无肝功能失代偿表现;③除外HBV、HCV感染;④无已知病因的肝脏疾病;⑤超声或其他影像学提示门脉扩张或增粗,外周门脉截断征,门脉周围高回声区。

Schouten等提出的诊断标准^[28]为:①门脉高压的临床表现[以下之一:脾大、脾功能亢进、食管静脉曲张、腹水

(除外恶性)、HVPG增加、门脉侧支形成];②肝活组织检查除外肝硬化;③除外引起硬化或非硬化性门脉高压的慢性肝病(HBV、HCV慢性感染,非酒精性脂肪性肝炎,酒精性脂肪性肝炎,自身免疫性肝炎,血色病, Wilson病,原发性胆汁性肝硬化);④除外其他引起非硬化性门脉高压的常见原因如遗传性肝纤维化、结节病、血吸虫病;⑤门脉、肝静脉血流通畅(通过多普勒超声或CT检查明确)。

由于IPH一般早期肝功能正常,因此肝功能检查对筛查IPH无效。IPH的某些病理改变(如窦周纤维化)在光学显微镜下无异常,需要在电子显微镜下观察^[4]。肝门静脉造影对诊断IPH价值较大,可发现门脉小静脉的“截断”现象。IPH的肝静脉压力梯度显著低于肝硬化^[23]。

采用无创方法鉴别IPH、肝硬化及慢性肝炎是诊断的难点。组织硬度的测定价值较大,研究发现,IPH组肝组织硬度低于肝硬化组,与慢性肝炎组大致相当,高于非肝硬化性门脉血栓形成;IPH组脾脏组织硬度高于肝硬化、慢性肝炎组。IPH组脾脏/肝脏硬度比值较高,肝硬化、慢性肝炎组较低^[23,29]。将脾脏/肝脏硬度比值以1.71为界,区分IPH和对照组(肝硬化+慢性肝炎),准确率可达83.9%^[29]。测量组织硬度的无创方法包括:瞬时弹力成像和声辐射力脉冲(acoustic radiation force impulse, ARFI)技术等。

6 IPH的治疗

IPH的发病机制及血流动力学改变与肝硬化有所不同,因此治疗上与肝硬化既有相同之处,又有不同之处。

6.1 静脉曲张出血的预防和治疗 药物治疗使用的主要是血管活性药物,如生长抑素、奥曲肽、特利加压素等,应尽早应用^[3,11,25]。内镜下硬化治疗和套扎术对于治疗急性出血的有效率为80%~95%,与血管活性药物联用对于减少再出血更加有效。套扎术与硬化治疗的效果大致相当,但前者并发症和再出血率较低,静脉曲张的复发率较高^[10,30]。仅有5%的IPH合并食管静脉曲张出血患者内镜和药物治疗均无效,需要急诊手术止血^[11]。

6.2 手术治疗 IPH的发病和脾脏血流增加及高灌注有一定关系,脾脏切除对于改善部分患者的门脉高压有效,特别是对因脾大出现腹部不适症状的患者,脾切除术是应考虑的干预方法之一^[11,16]。对于降低门脉压,多数文献支持分流术(特别是经颈静脉门体分流术或远端脾肾分流),认为IPH患者术后出现门体分流性脑病并发症十分罕见,远期预后优于断流术^[3,31]。

6.3 抗凝治疗 鉴于IPH的发病机制可能与凝血异常有关,并且门脉血栓形成的IPH患者预后不良,因此部分患者需要进行抗凝治疗。由于抗凝与防治出血存在一定矛盾,因此应谨慎选择适应证。目前认为,对伴有门脉血栓形成和易栓因素的IPH患者应考虑抗凝^[3,11]。

6.4 肝移植 多数IPH患者的肝功能损伤相对较轻,消化道出血等并发症可经药物或内镜治疗有效控制,因此不需要进行肝移植。肝移植只用于治疗常规处理无效的门脉高压、

肝肺综合征、肝性脑病、进行性肝功能衰竭患者。在考虑行肝移植术前应先进行分流术。小规模队列研究显示,接受肝移植的IPH患者远期预后较好,IPH无复发倾向^[32]。

综上,特发性门脉高压是门脉高压的罕见情况,以门脉高压的相关表现为主,同时肝功能正常,不伴肝静脉或门静脉梗阻。感染和血栓形成倾向分别是东方和西方IPH患者的首要致病因素。肝静脉压力梯度、脾脏/肝脏硬度比值及肝活组织检查对鉴别特发性门脉高压与肝硬化门脉高压价值较大。IPH总体预后良好,门脉血栓形成可能提示预后不良。临床处理以防治静脉曲张出血为主,其原则大致与防治肝硬化门脉高压的静脉曲张出血相同。部分IPH患者需考虑手术分流及抗凝治疗。

参考文献

- [1] Nataf C, Feldmann G, Lebrec D, et al. Idiopathic portal hypertension (perisinusoidal fibrosis) after renal transplantation[J]. Gut, 1979, 20: 531-537.
- [2] Datta DA, Mitra SK, Chhuttani PN, et al. Chronic oral arsenic intoxication as a possible aetiological factor in idiopathic portal hypertension (non-cirrhotic portal fibrosis) in India[J]. Gut, 1979, 20: 378-384.
- [3] Khanna R, Sarin SK. Non-cirrhotic portal hypertension-diagnosis and management[J]. J Hepatol, 2014, 60: 421-441.
- [4] Samanta AK, Saini VK, Chhuttani PN, et al. Thoracic duct and hepatic lymph in idiopathic portal hypertension[J]. Gut, 1974, 15: 903-906.
- [5] Hillaire S, Bonte E, Denninger MH, et al. Idiopathic non-cirrhotic intrahepatic portal hypertension in the West: a re-evaluation in 28 patients[J]. Gut, 2002, 51: 275-280.
- [6] Schouten JN, Garcia-Pagan JC. Idiopathic noncirrhotic portal hypertension[J]. Hepatology, 2011, 54: 1071-1081.
- [7] Lacombe K, Bottero J, Lemoine M, et al. HIV/hepatitis B virus co-infection: current challenges and new strategies[J]. J antimicrob chemother, 2010, 65: 10-17.
- [8] Vispo E, Cevik M, Rockstroh JK, et al. Genetic determinants of idiopathic noncirrhotic portal hypertension in HIV-infected patients[J]. Clin Infect Dis, 2013, 56: 1117-1122.
- [9] Shepherd P, Harrison DJ. Idiopathic portal hypertension associated with cytotoxic drugs[J]. J Clin Pathol, 1990, 43: 206-210.
- [10] 赫嵘, 张珂, 李宝亮, 等. 肝硬化门脉高压食管胃底静脉曲张破裂出血内镜治疗失败后再手术时机探讨[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2014, 6: 17-20.
- [11] Jeoffrey NL, Schouten, Juan C, et al. Idiopathic noncirrhotic portal hypertension[J]. Hepatology, 2011, 54: 1071-1081.
- [12] Uthman I, Khanmashta M. The abdominal manifestations of the antiphospholipid syndrome[J]. Rheumatology, 2007, 46: 1641-1647.
- [13] Hwang S, do Y Kim. Deficiencies in proteins C and S in a patient with idiopathic portal hypertension accompanied by portal vein thrombosis[J]. Korean J Hepatol, 2010, 16: 176-181.
- [14] Horai Y, Miyamura T, et al. Idiopathic portal hypertension in a patient with mixed connective tissue disease and protein C deficiency[J]. Intern Med, 2010, 49: 2013-2016.
- [15] Inoue R, Nakazawa A, Tsukada N, et al. POEMS syndrome with idiopathic portal hypertension: autopsy case and review of the literature[J]. Pathol Int, 2010, 60: 316-320.
- [16] Dabritz J, Worch J, Materna U, et al. Life-threatening hypersplenism due to idiopathic portal hypertension in early childhood: case report and review of the literature[J]. BMC Gastroenterol, 2010, 10: 122.
- [17] Iglesias P, Diez JJ. Thyroid dysfunction and kidney disease[J]. European J Endocrinol, 2009, 160: 503-515.
- [18] Sato Y, Ren XS, Harada K, et al. Induction of elastin expression in vascular endothelial cells relates to hepatoporal sclerosis in idiopathic portal hypertension: possible link to serum anti-endothelial cell antibodies[J]. Clin Exp Immunol, 2012, 167: 532-542.
- [19] Hara H, Mihara M, Iida T, et al. Idiopathic portal hypertension and lower limb lymphedema[J]. Lymphology, 2012, 45: 63-70.
- [20] Göksu N, Özsoylu S. Hepatic and serum levels of zinc, copper, and magnesium in childhood cirrhosis[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1986, 5: 459-462.
- [21] Goel A, Ramakrishna B, Muliyl J, et al. Use of serum vitamin B12 level as a marker to differentiate idiopathic noncirrhotic intrahepatic portal hypertension from cryptogenic cirrhosis[J]. Dig Dis Sci, 2013, 58: 179-187.
- [22] Lee H, Ainechi S, Singh M, et al. Histological spectrum of idiopathic noncirrhotic portal hypertension in liver biopsies from dialysis patients[J]. Int J Surg Pathol, 2015, 23: 439-446.
- [23] Seijo S, Reverter E. Role of hepatic vein catheterisation and transient elastography in the diagnosis of idiopathic portal hypertension[J]. Dig Liver Dis, 2012, 44: 855-860.
- [24] Schouten JN, Nevens F, Hanse B, et al. Idiopathic noncirrhotic portal hypertension is associated with poor survival: results of a long-term cohort study[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2012, 35: 1424-1433.
- [25] Murai Y, Ohfuji S. Prognostic factors in patients with idiopathic portal hypertension: Two Japanese nationwide epidemiological surveys in 1999 and 2005[J]. Hepatol Res, 2012, 42: 1211-1220.
- [26] Kajal B. Idiopathic portal hypertension in two cases of diverse backgrounds: Retrospective review of liver biopsies[J]. Am J Clin Pathol, 2014, 142: A262.
- [27] Sarin SK, Kumar A, Chawia WK, et al. Noncirrhotic portal fibrosis/idiopathic portal hypertension: APASL recommendations for diagnosis and treatment[J]. Hepatol Int, 2007, 1: 398-413.
- [28] Schouten JNL, Garcia-Pagan JC, Valla DC, et al. Idiopathic noncirrhotic portal hypertension[J]. Hepatology, 2011, 54: 1071-1081.
- [29] Furuichi Y, Moriyasu F, Taira J, et al. Noninvasive diagnostic method for idiopathic portal hypertension based on measurements of liver and spleen stiffness by ARFI elastography[J]. J Gastroenterol, 2013, 48: 1061-1068.
- [30] Sarin SK, Gupta N, Agrawal A, et al. Equal efficacy of endoscopic variceal ligation and propranolol in preventing variceal bleeding in patients with noncirrhotic portal hypertension[J]. Gastroenterology, 2010, 139: 1238-1245.
- [31] Yoshida H, Mamada Y, Taniai N, et al. Shunting and nonshunting procedures for the treatment of esophageal varices in patients with idiopathic portal hypertension[J]. Hepatogastroenterology, 2010, 57: 1139-1144.
- [32] Krasinskas AM, Eghtesad B, Kamath PS, et al. Liver transplantation for severe intrahepatic noncirrhotic portal hypertension[J]. Liver Transpl, 2005, 11: 627-634.

收稿日期: 2016-03-15