

# 常规凝血检查预测肝硬化出血的临床价值

李静, 祁兴顺, 李宏宇, 郭晓钟 (沈阳军区总医院 消化科, 沈阳 110840)

**摘要:** 早期评估肝硬化出血具有重要的临床意义。常规凝血检查是一项操作简单、价格便宜的实验室检查方法, 已被广泛用于临床评估肝硬化患者的凝血功能。但近年来许多相关研究发现肝硬化患者不仅存在出血倾向, 还可能存在血栓倾向。也有研究表明常规凝血检查不能准确评估肝硬化患者整体的凝血状态。目前, 应用常规凝血检查评估肝硬化出血的传统观点受到巨大挑战。本文从肝硬化患者促凝与抗凝功能异常、上消化道出血潜在机制以及常规凝血检查与出血间的关系等方面进行综述。

**关键词:** 肝硬化; 出血; 凝血; 抗凝; 血栓形成

## Clinical significance of conventional coagulation tests in prediction of bleeding in liver cirrhosis

LI Jing, QI Xing-shun, LI Hong-yu, GUO Xiao-zhong (Department of Gastroenterology, General Hospital of Shenyang Military Area, Shenyang 110840, China)

**Abstract:** Early prediction of bleeding in liver cirrhosis is very important. Conventional coagulation tests are cheap and convenient, which are widely used to evaluate the coagulation function in liver cirrhosis. However, except for bleeding tendency, recent evidence also suggested thrombotic tendency in liver cirrhosis. Additionally, some studies demonstrated that conventional coagulation tests might not accurately reflect the general status of coagulation and anticoagulation. The role of conventional coagulation tests in assessing the bleeding in liver cirrhosis has been greatly challenged. This paper aims to review the coagulation and anticoagulation abnormalities, the mechanisms of upper gastrointestinal bleeding and the association between conventional coagulation tests and bleeding in patients with liver cirrhosis.

**Key words:** Liver cirrhosis; Bleeding; Coagulation; Anticoagulation; Thrombosis

上消化道出血是肝硬化的常见并发症<sup>[1,2]</sup>。此外, 肝硬化患者也存在其他部位及其他形式的出血倾向, 如易擦伤、紫癜、瘀斑、鼻出血、牙龈出血和月经过多等<sup>[2]</sup>。严重肝病还可出现自发性血肿、微小创伤后局部血肿、侵袭性诊断及治疗过程中出血, 如肝组织活检并发肝包膜破裂出血等<sup>[1,3]</sup>。肝硬化是继发性出血的一个重要原因<sup>[4]</sup>。早期肝硬化患者中, 凝血酶原时间 (prothrombin time, PT) 及国际标准化比值 (international normalized ratio, INR) 常在正常范围或仅中度延长。晚期肝硬化患者的PT/INR显著延长, 且与肝功能衰竭的严重程度有关<sup>[1]</sup>, PT/INR也是Child-Pugh评分和MELD评分体系中的一项重要指标。然而, 最近的研究结果使“肝硬化患者仅表现为出血倾向”这一观点受到了巨大挑战<sup>[5,6]</sup>。另外, 有证据表明PT/INR并非评估

肝硬化患者出血倾向的最佳指标<sup>[4]</sup>。因此, 本文将回顾最近的研究证据并分析常规凝血检查与肝硬化出血间的关系。

## 1 肝硬化促凝与抗凝的异常

肝脏细胞可生成绝大部分凝血因子[凝血因子Ⅶ~ⅩⅢ、Ⅴ、Ⅱ、纤维蛋白原 (fibrinogen, Fib)、激肽释放酶原和高分子量激肽原 (high molecular weight kininogen, HMWK)]、抗凝血因子 (抗凝血酶、蛋白C、蛋白S和肝素辅助因子Ⅱ) 以及纤维蛋白溶解物质[纤溶酶原、组织型纤溶酶原激活物、凝血酶激活纤溶抑制物 (thrombin activatable fibrinolysis inhibitor, TAFI)、 $\alpha$ 2-抗纤溶酶]。生理状态下凝血因子、抗凝血因子和纤维蛋白溶解物质三者间互相协调、互相制约, 使机体凝血系统保持稳定平衡的状态。肝功能轻度受损时, 由于凝血因子和抗凝血因子生成减低的程度小, 凝血酶的生成尚不足以受到影响; 但随着病情的进一步发展, 肝细胞合成的大多数凝血因子 (Ⅷ因子除

外)显著减少,抗凝血因子如蛋白C、蛋白S和抗凝血酶也显著降低,凝血系统保持稳定平衡的能力受到损害,人体可以表现出低凝(多种形式的出血)或高凝(静脉血栓形成)状态<sup>[7]</sup>。

肝硬化患者止血异常所致出血倾向的主要原因包括肝脏合成凝血因子(I、II、V、VII、IX和X因子等)减少、血小板计数减低、血小板功能异常以及纤维蛋白溶解异常(组织型纤溶酶原激活物水平增加、TAFI缺乏)<sup>[8]</sup>。血小板计数减低和血小板功能异常可表现为出血时间(bleeding time, BT)延长<sup>[4]</sup>;凝血因子水平下降可表现为PT及活化部分凝血酶原时间(activated partial thromboplastin time, APTT)延长<sup>[4]</sup>;纤溶活性增强可表现为D-二聚体、纤维蛋白(原)的降解产物增加以及优球蛋白溶解时间缩短。除以上因素外,其他因素如内毒素血症、尿毒症、败血症和内皮损伤等刺激作用也可通过影响血液中相关活性物质及血小板功能增加肝硬化患者的出血风险。

此外,肝硬化患者也可存在以下促进血栓形成的止血异常状态,包括血管性血友病因子(von Willebrand factor, vWF)水平增加、高分子量激肽原水平增加、VIII因子水平增加、抗凝血蛋白(抗凝血酶、蛋白C及蛋白S)水平减低<sup>[9]</sup>、纤溶酶原活性增强、纤溶酶相关抑制物( $\alpha$ 2-抗纤溶酶及凝血酶激活纤溶抑制物)水平减低、纤溶酶原激活物抑制物-1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)水平增加<sup>[8]</sup>以及血小板的高活性状态<sup>[10]</sup>。除上述止血因子的异常,其他因素如保持不变,年龄增加和住院治疗也会导致血栓风险的增加。

## 2 肝硬化上消化道出血的潜在机制

肝硬化常存在多种形式的出血,患者常有易擦伤、皮肤瘀点瘀斑、鼻出血、月经过多、外伤或侵袭性操作后易出血以及临床上最常见和最严重的食管胃底静脉曲张破裂出血。有研究发现,高达50%的肝硬化患者发生上消化道出血,占肝硬化出血的80%~90%<sup>[11]</sup>。

肝硬化患者上消化道出血的机制复杂,包括门脉高压血流动力学改变导致的局部血管壁异常,内皮细胞生长因子功能紊乱<sup>[12]</sup>、肝脏合成凝血因子减少及功能障碍、血小板减少、血小板功能障碍和纤溶亢进等。

**2.1 门脉高压血流动力学** 门脉高压血流动力学改变被认为是肝硬化上消化道出血最主要的原因<sup>[5,8]</sup>。肝硬化患者因肝脏血流受阻易发生门静脉高压。随着病情进展导致食管胃底静脉血液回流受阻,继而出

现静脉曲张,当曲张的静脉内压力达到阈值或在相关诱因如饮酒、暴饮暴食以及服用非甾体抗炎药等的作用下,易出现曲张血管破裂出血。除此之外,门静脉高压也可引起胃肠道循环发生淤血,由于无法得到正常的血液供应,胃黏膜会因缺血缺氧受损,同时肝功能受损,肝脏对体内毒素的代谢排出能力下降,毒素滞留在胃肠道黏膜下,促使消化性溃疡、门脉高压性胃病的发生和恶化,从而进一步损坏胃黏膜或胃肠道微血管而出血。另外,肝硬化患者自发性出血以及外科手术出血风险均会增加,这与门脉高压也有着密切关系<sup>[1,2]</sup>。

**2.2 凝血障碍** 凝血障碍在肝硬化上消化道出血中的作用尚未明确。由于肝功能受损,肝硬化患者绝大部分凝血因子生成显著减少,抗凝血因子的合成也减少,随着病情进展,凝血系统维持平衡稳定的能力受损。虽然其似乎并非诱发出血的主要因素,但凝血障碍的严重程度与出血程度有着潜在关联。临床证据表明,静脉曲张破裂出血在严重肝衰竭患者中比肝功能尚可代偿的患者更严重、更难控制、更易再发,PT延长和血小板计数降低更显著<sup>[1]</sup>。

**2.3 血小板计数减少** 血小板计数减少在肝硬化患者中较常见。血小板可聚集形成初期止血栓,也可通过募集被激活的凝血因子增加凝血酶的合成<sup>[13,14]</sup>。肝硬化患者血小板数量减少可由多种因素造成,如骨髓抑制、促血小板生成素合成降低或破坏增多等可致使骨髓巨核细胞合成血小板数量减少。此外,门静脉高压可导致血小板在脾脏中滞留数量增加<sup>[13]</sup>,弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)消耗增加以及自身抗体可介导血小板破坏<sup>[14]</sup>。中-重度血小板数量减少与肝硬化胃底食管静脉曲张破裂出血存在显著相关性<sup>[1,15,16]</sup>。

**2.4 血小板功能异常** 血小板功能异常可通过出血时间延长、血小板聚集异常、黏附性减低和超微结构异常来反映,其主要归结于血小板自身的内在缺陷。血小板缺陷与跨膜信号转导机制受损、血栓素A<sub>2</sub>生成改变、血小板膜的胆固醇含量改变及获得性血小板储存池缺陷有关<sup>[13,17]</sup>,但血小板功能对肝硬化患者出血的预测价值尚未明确<sup>[1]</sup>。

**2.5 纤溶亢进** 晚期肝硬化患者常存在纤溶活性增强,上消化道出血更加频繁<sup>[18,19]</sup>。纤溶亢进可能是早期血管内凝血激活发生或继发因素<sup>[18,20]</sup>。虽然纤溶亢进可能增加黏膜出血,尤其是上消化道出血的风险<sup>[1,21,22]</sup>,但纤溶亢进在慢性肝病伴有出血倾向患者中的临床意义尚未明确<sup>[1]</sup>。有研究显示,肝硬化食管静脉曲张破裂出血与生理性纤溶常同步发生,

纤溶亢进是肝硬化门脉高压患者首次上消化道出血的主要预测指标<sup>[1,23]</sup>。此外,预防性应用抗纤溶药物(抑肽酶、氨甲环酸)可减少肝移植术中的输血需求<sup>[1,24]</sup>。然而,亦有研究发现静脉曲张破裂出血与纤溶亢进无关<sup>[1,25]</sup>。

**2.6 门静脉血栓** 门静脉血栓导致门脉压力增高,进而诱发食管胃静脉曲张破裂出血<sup>[18,26]</sup>。Qi等<sup>[27]</sup>系统性回顾了18篇相关文献,发现肝硬化伴门静脉血栓患者入院时常有出血病史,在随访期间出现新发出血或再出血的风险更高。此外,在非肝移植的肝硬化患者中,门静脉血栓形成可能与更高的长期病死率有关<sup>[28]</sup>;在肝移植肝硬化患者中,如已形成门静脉血栓则其1年生存率显著降低<sup>[29]</sup>。

### 3 常规凝血检查项目及其机制

目前,肝病患者凝血功能的常规检查项目主要包括PT/INR和APTT。PT是外源凝血系统较为灵敏和最为常用的筛选试验,其延长主要见于先天性凝血因子I、II、V、VII、X以及获得性凝血因子的缺乏,如严重肝病、纤溶亢进和DIC等<sup>[30]</sup>。凝血酶原时间比值(prothrombin ratio, PTR)指受检者血浆凝血酶原时间与正常人血浆凝血酶原时间的比值。 $INR = PTR^{ISI}$ 。ISI即国际灵敏度指标(international sensitivity index, ISI),其值越小,组织凝血活酶的灵敏度越高<sup>[31]</sup>。APTT是内源凝血系统较为灵敏和最为常用的筛选试验,其延长主要见于凝血因子XII、XI、IX、VIII、X、V、II、I、激肽释放酶原(prekallikrein, PK)和HMWK的缺乏<sup>[30]</sup>。由于晚期肝硬化患者凝血因子XII、XI、PK及HMWK合成缺陷,APTT也会相应延长<sup>[1]</sup>。

PT/INR及APTT筛选试验便宜又简单,适用于临床,但也存在如下缺点:①PT和APTT不能反映体内的凝血状态。体内的凝血状态还受到血小板和其他物质的影响,而PT与APTT只体现被检者血浆凝固的时间;②PT和APTT只能反映凝血状态,但无法反映抗凝与促凝的平衡关系<sup>[1,31]</sup>;③晚期肝硬化患者的活化蛋白C水平降低,而PT和APTT无法反映活化蛋白C水平<sup>[1,32]</sup>;④PT和APTT对鉴定低水平凝血因子的敏感性较差<sup>[1,2,32]</sup>。

除PT和APTT以外,单种凝血因子水平的检测可能在慢性肝病中也有一定的临床应用价值<sup>[1,24]</sup>。V因子和VII因子可能与急性肝功能衰竭有关。凝血酶原片段1+2、纤维蛋白肽A、可溶性纤维蛋白、D-二聚体、凝血-抗凝复合物及纤溶酶-抗纤溶酶复合物也被用于诊断肝硬化患者血管内凝血<sup>[1,33]</sup>,但其临床相关性仍不明确<sup>[1,18]</sup>。优球蛋白溶解时间和

D-二聚体可用于诊断肝硬化患者的纤溶亢进<sup>[1]</sup>。

### 4 支持“常规凝血检查与肝硬化出血的关系”

该观点认为虽然凝血障碍并非诱发肝硬化出血的主要因素,但凝血障碍的严重程度可能与出血程度有关。Bobery等<sup>[34]</sup>分析了219例经皮肝组织活检的患者,发现BT延长者肝组织活检后出血风险增加超过5倍。Nidegger等<sup>[35]</sup>研究表明,慢性肝病患者的PT延长与上消化道出血风险的增加有关。王敏等<sup>[36]</sup>分析272例肝硬化合并食管静脉曲张患者后发现,出血组较未出血组患者的凝血酶原活动度更低 $[(62.02 \pm 17.50) \% \text{ vs } (66.39 \pm 17.32) \%, P < 0.05]$ , INR更高 $[(1.45 \pm 0.35) \text{ vs } (1.34 \pm 0.32), P < 0.05]$ 。Logistic回归分析也显示INR是肝硬化食管静脉曲张破裂出血的预测因素( $P = 0.016$ )。许秀华等<sup>[37]</sup>对87例肝硬化食管静脉曲张并排除肝癌等的患者进行研究,显示急性出血组较无急性出血组PT延长 $[(17.49 \pm 2.54) \text{ 秒 vs } (16.19 \pm 2.55) \text{ 秒}, P = 0.020]$ 。Logistic回归分析也表明PT延长为肝硬化急性食管静脉曲张破裂出血的独立危险因素。Xu等<sup>[38]</sup>分析了342例肝硬化食管静脉曲张行套扎治疗的患者,发现早期再出血者较未出血者PT明显延长 $[(20.1 \pm 3.5) \text{ 秒 vs } (15.7 \pm 2.4) \text{ 秒}, P < 0.01]$ 。多因素分析表明PT > 18秒是肝硬化食管静脉曲张套扎术后早期再出血的独立危险因素( $OR = 11.35, 95\% CI: 1.93 \sim 66.70, P = 0.007$ )。Liu等<sup>[39]</sup>对100例肝硬化食管静脉曲张患者进行研究,发现Child-Pugh B级和C级患者较Child-Pugh A级患者的血小板计数更低 $[(79.7 \pm 47.6) \times 10^3/\text{ml vs } (108.0 \pm 71.2) \times 10^3/\text{ml}, P < 0.05]$ , PT更长 $[(2.88 \pm 2.33) \text{ 秒 vs } (1.27 \pm 1.37) \text{ 秒}, P < 0.01]$ 。Cocero等<sup>[40]</sup>回顾性分析了318例行拔牙术的慢性肝病患者,INR  $\geq 2.5$ 的10例患者中4例发生出血(40%);PLT  $\leq 40 \times 10^3/\mu\text{l}$ 组的34例患者中2例发生出血(6%),前者出血率显著高于后者(40% vs 6%,  $P = 0.02$ )。更重要的是,INR  $\geq 2.5$ 伴PLT  $\leq 40 \times 10^3/\mu\text{l}$ 组的3例患者均发生了严重出血(100%)。由此得出,INR  $\geq 2.5$ 且PLT  $\leq 40 \times 10^3/\mu\text{l}$ 的患者出血风险较高。

### 5 否定“常规凝血检查与肝硬化出血的关系”

此观点认为常规凝血检查仅能反映凝血酶形成的早期阶段。然而,凝血酶形成是一个动态过程。在这个过程中,天然形成的抗凝蛋白如抗凝血酶、血栓调节蛋白、活化蛋白C和组织因子途径抑制物可持续中和凝血酶<sup>[4]</sup>。

Ewe<sup>[41]</sup>及Dillon等<sup>[42]</sup>对行腹腔镜下肝组织活检的

肝硬化患者进行研究,发现肝脏出血时间与PT和血小板计数均无相关性。他们认为,肝组织活检后异常出血尚不能通过常规凝血检查来预测。Tripodi等<sup>[31]</sup>应用凝血酶生成试验评估肝硬化患者的凝血状态。在肝硬化伴PT异常的患者与健康个体间,凝血酶形成的数量相似。这也证实了常规凝血检查无法全面评估凝血酶形成的状态。Lisman等<sup>[43]</sup>研究表明,凝血酶激活的纤溶抑制剂(thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor, TAFI)的减少程度与肝硬化的严重程度呈正比。Child-Pugh A级、B级、C级患者的TAFI水平逐级减低。然而,当应用凝血酶生成试验探究纤溶状态时,肝硬化患者与健康对照组之间并无统计学差异。Giannini等<sup>[16]</sup>对121例晚期肝病患者进行侵袭性操作后的出血情况进行研究,发现严重凝血障碍( $\text{INR} > 1.5$ )与侵袭性操作后出血风险无显著相关性( $30\% \text{ vs } 45\%, P > 0.05$ )。Shah等<sup>[3]</sup>对380例肝硬化行侵袭性操作患者进行的一项前瞻性研究发现,凝血障碍( $\text{INR} > 1.5$ )组与无凝血障碍组患者在行低风险侵袭性操作后均未出现严重出血,行高风险侵袭性操作后两组出血发生率也无显著差异( $17\% \text{ vs } 0\%, P = 0.061$ )。

最近,研究人员已经评估了止血剂控制食管静脉曲张破裂出血的效果。Bocsh等<sup>[44]</sup>分析了重组活化VII因子(recombinant activated factor VII, rFVIIa)治疗肝硬化上消化道出血的疗效。在总体人群中,虽然rFVIIa可纠正PT延长,但并未显著降低急性静脉曲张破裂出血治疗的失败率。这也间接说明常规凝血检查也许与静脉曲张破裂出血无显著相关性。

常规凝血检查预测肝硬化出血的作用已经逐渐减弱,但其为一项操作简单、价格便宜的实验室检查指标,可以评估肝脏损害程度,反映肝硬化出血的潜在风险。当前尚未能普及更为准确、更为全面的凝血检查项目,因此,常规凝血检查仍将继续用于评估肝硬化的出血倾向。

#### 参考文献

- [1] Reverter JC. Abnormal hemostasis tests and bleeding in chronic liver disease: are they related? Yes[J]. J Thromb Haemost, 2006, 4(4): 717-720.
- [2] Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V, et al. Coagulation disorders in liver disease[J]. Semin Liver Dis, 2002, 22(1): 83-96.
- [3] Shah A, Amarapurkar D, Dharod M, et al. Coagulopathy in cirrhosis: A prospective study to correlate conventional tests of coagulation and bleeding following invasive procedures in cirrhotics[J]. Indian J Gastroenterol, 2015, 34(5): 359-364.
- [4] Mannucci PM. Abnormal hemostasis tests and bleeding in chronic liver disease: are they related? No[J]. J Thromb Haemost, 2006, 4(4): 721-723.
- [5] Tripodi A, Anstee QM, Sogaard KK, et al. Hypercoagulability in cirrhosis: causes and consequences[J]. J Thromb Haemost, 2011, 9(9): 1713-1723.
- [6] Violi F, Basili S, Raparelli V, et al. Patients with liver cirrhosis suffer from primary haemostatic defects? Fact or fiction?[J]. J Hepatol, 2011, 55(6): 1415-1427.
- [7] Lu Y, Teng F, Sun GX, et al. Research progress of coagulopathy mechanism in cirrhotic patients[J]. Chin J Blood Transfusion, 2015, 28(2): 216-220.
- [8] Valla DC, Rautou PE. The coagulation system in patients with end-stage liver disease[J]. Liver Int, 2015, 35(1): 139-144.
- [9] Tripodi A, Primignani M, Lemma L, et al. Evidence that low protein C contributes to the procoagulant imbalance in cirrhosis[J]. J Hepatol, 2013, 59(2): 265-270.
- [10] Sayed D, Amin NF, Galal GM. Monocyte-platelet aggregates and platelet micro-particles in patients with post-hepatic liver cirrhosis[J]. Thromb Res, 2010, 125: 228-233.
- [11] Kovalak M, Lake J, Mattek N, et al. Endoscopic screening for varices in cirrhotic patients: data from a national endoscopic database[J]. Gastrointest Endosc, 2007, 65(1): 82-88.
- [12] Martell M, Coll M, Ezkurdia N, et al. Physiopathology of splanchnic vasodilation in portal hypertension[J]. World J Hepatol, 2010, 2(6): 208-220.
- [13] Laffi G, Marra F, Tarquini R, et al. Coagulation defects in cirrhosis - old dogmas not yet ready for burial[J]. J Thromb Haemost, 2006, 4(9): 2068-2069.
- [14] Hugenholz GG, Porte RJ, Lisman T. The platelet and platelet function testing in liver disease[J]. Clin Liver Dis, 2009, 13(1): 11-20.
- [15] Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, et al. Global hemostasis tests in patients with cirrhosis before and after prophylactic platelet transfusion[J]. Liver Int, 2013, 33(3): 362-367.
- [16] Giannini EG, Greco A, Marengo S, et al. Incidence of bleeding following invasive procedures in patients with thrombocytopenia and advanced liver disease[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2010, 8(10): 899-902.
- [17] Laffi G, Marra F, Gresele P, et al. Evidence for a storage pool defect in platelets from cirrhotic patients with defective aggregation[J]. Gastroenterology, 1992, 103(2): 641-646.
- [18] Violi F. How to concile bleeding and thrombotic tendency in liver cirrhosis?[J]. J Thromb Haemost, 2006, 4(9): 2065-2066.
- [19] Violi F, Ferro D, Basili S, et al. Hyperfibrinolysis increases the risk of gastrointestinal hemorrhage in patients with advanced cirrhosis[J]. Hepatology, 1992, 15(4): 672-676.
- [20] Violi F, Ferro D, Basili S, et al. Association between low-grade disseminated intravascular coagulation and endotoxemia in patients with liver cirrhosis[J]. Gastroenterology, 1995, 109(2): 531-539.
- [21] Colucci M, Binetti BM, Branca MG, et al. Deficiency of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in cirrhosis is associated with increased plasma fibrinolysis[J]. Hepatology, 2003, 38(1): 230-237.
- [22] Gresele P, Binetti BM, Branca G, et al. TAFI deficiency in liver cirrhosis: relation with plasma fibrinolysis and survival[J]. Thromb Res, 2008, 121(6): 763-768.
- [23] Piscaglia F, Siringo S, Hermida RC, et al. Diurnal changes of fibrinolysis in patients with liver cirrhosis and esophageal varices[J]. Hepatology, 2000, 31(2): 349-357.
- [24] Porte RJ, Molenaar IQ, Begliomini B, et al. Aprotinin and transfusion requirements in orthotopic liver transplantation: a multicentre

- randomized double-blind study[J]. *Lancet*,2000,355(9212):1303-1309.
- [25] Boks AL, Brommer EJ, Schalm SW, et al. Hemostasis and fibrinolysis in severe liver failure and their relation to hemorrhage[J]. *Hepatology*,1986,6(1):79-86.
- [26] Fimognari FL, De Santis A, Piccheri C, et al. Evaluation of D-dimer and factor VIII in cirrhotic patients with asymptomatic portal venous thrombosis[J]. *J Lab Clin Med*,2005,146(4):238-243.
- [27] QI X, SU C, REN W, et al. Association between portal vein thrombosis and risk of bleeding in liver cirrhosis: A systematic review of the literature[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*,2015,39(6):683-691.
- [28] QI X, DAI J, YANG M, et al. Association between portal vein thrombosis and survival in non-liver-transplant patients with liver cirrhosis: a systematic review of the literature[J]. *Gastroenterol Res Pract*,2015,2015:480842.
- [29] QI X, DAI J, JIA J, et al. Association between portal vein thrombosis and survival of liver transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. *J Gastrointest Liver Dis*,2015,24(1):51-59.
- [30] 万学红, 卢雪峰, 刘成玉, 等. 诊断学[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社,2013:291-293.
- [31] Tripodi A, Salerno F, Chantarangkul V, et al. Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests[J]. *Hepatology*,2005,41(3):553-558.
- [32] Mann KG, Brummel K, Butenas S. What is all that thrombin for?[J]. *J Thromb Haemost*,2003,1(7):1504-1514.
- [33] Joist JH. AICF and DIC in liver cirrhosis: Expressions of a hypercoagulable state[J]. *Am J Gastroenterol*,1999,94(10):2801-2803.
- [34] Boberg KM, Brosstad F, Egeland T, et al. Is a prolonged bleeding time associated with an increased risk of hemorrhage after liver biopsy?[J]. *Thromb Haemost*,1999,81(3):378-381.
- [35] Nidegger D, Ragot S, Berthelemy P, et al. Cirrhosis and bleeding: the need for very early management[J]. *J Hepatol*,2003,39(4):509-514.
- [36] 王敏, 张倩倩, 许建明, 等. 肝硬化食管静脉曲张出血相关因素的分析[J]. *安徽医学*,2012,33(6):649-651.
- [37] 许秀华, 向晓星, 周年兰. 肝硬化急性食管静脉曲张破裂出血的危险因素分析[J]. *中国肝脏病学杂志*,2014,19(1):24-27.
- [38] XU L, JI F, XU QW, et al. Risk factors for predicting early variceal rebleeding after endoscopic variceal ligation[J]. *World J Gastroenterol*,2011,17(28):3347-3352.
- [39] LIU TT, WONG WJ, HOU MC, et al. Hemorheology in patients with liver cirrhosis: Special emphasis on its relation to severity of esophageal variceal bleeding[J]. *Hepatology*,2006,21(5):908-913.
- [40] Cocero N, Bezzi M, Martini S, et al. Oral surgical treatment of patients with chronic liver disease: assessments of bleeding and its relationship with thrombocytopenia and blood coagulation parameters[J]. *J Oral Maxillofac Surg*,2017,75(1):28-34.
- [41] Ewe K. Bleeding after liver biopsy does not correlate with indices of peripheral coagulation[J]. *Dig Dis Sci*,1981,26(5):388-393.
- [42] Dillon JF, Simpson KJ, Hayes PC. Liver biopsy bleeding time: an unpredictable event[J]. *J Gastroenterol Hepatol*,1994,9(3):269-271.
- [43] Lisman T, Leebeek FW, Mosnier LO, et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor deficiency in cirrhosis is not associated with increased plasma fibrinolysis[J]. *Gastroenterology*,2001,121(1):131-139.
- [44] Bosch J, Thabut D, Bendtsen F, et al. Recombinant factor VIIa for upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a randomized, double-blind trial[J]. *Gastroenterology*,2004,127(4):1123-1130.

收稿日期: 2016-11-02

李静, 祁兴顺, 李宏宇, 等. 常规凝血检查预测肝硬化出血的临床价值[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2017,9(2):10-14.