

肝硬化门静脉血栓形成危险因素及临床特征分析

丁靖诺, 赵卫峰 (苏州大学附属第一医院 感染病科, 江苏 苏州 215000)

摘要: 目的 探究肝硬化患者门静脉血栓 (portal vein thrombosis, PVT) 形成的危险因素及临床特征。方法 回顾性收集2017年1月至2021年6月就诊于苏州大学附属第一医院感染病科184例肝硬化患者资料, 其中PVT组84例, 对照组100例。通过独立样本 t 检验或Mann-Whitney U 检验比较两组患者基线资料、实验室检查及影像学资料, 通过二元Logistic回归及Pearson 卡方检验分析PVT形成的危险因素及临床特征。结果 两组患者年龄、脾脏体积、血红蛋白 (hemoglobin, Hb)、凝血酶原时间 (prothrombin time, PT)、抗凝血酶原III活性 (antithrombin-III activity, AT-IIIa)、D-二聚体 (D-dimer, D-D)、门静脉主干内径差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。通过单因素及多因素Logistic回归分析提示D-D ($OR = 1.195, P = 0.013$)、脾脏切除 ($OR = 14.301, P = 0.021$) 及门静脉主干内径 ($OR = 1.635, P = 0.002$) 是肝硬化合并PVT形成的独立危险因素。两组患者发生食管胃底静脉曲张破裂出血 ($P < 0.001$)、食管胃底静脉曲张 ($P < 0.001$) 及腹腔积液 ($P < 0.001$) 差异具有统计学意义。结论 D-D、脾脏切除及门静脉主干内径是肝硬化合并PVT形成的独立危险因素, 合并PVT的肝硬化患者更易出现消化道出血、食管胃底静脉曲张、腹腔积液等临床表现。

关键词: 肝硬化; 门静脉血栓; 危险因素; 临床特征

Analysis on risk factors and clinical features of portal vein thrombosis of patients with cirrhosis

Ding Jingnuo, Zhao Weifeng (Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215000)

Abstract: Objective To investigate the risk factors and clinical features of portal vein thrombosis (PVT) of patients with cirrhosis. **Methods** Data of 184 cirrhosis patients who were admitted to the Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Soochow University from January 2017 to June 2021 were retrospectively collected, including 84 patients in PVT group and 100 patients in control. Baseline data, laboratory examination and imaging data were compared between the two groups via independent sample t test and Mann-Whitney U test. Analysis of the risk factors and clinical features of PVT based on binary logistic regression analysis and Pearson χ^2 test. **Results** There were statistically significant differences in age, spleen volume, hemoglobin, prothrombin time, antithrombin-III activity, D-dimer(D-D) and main portal vein diameter between the two group ($P < 0.05$). Univariate and multivariate regression analysis suggested that D-D ($OR = 1.195, P = 0.013$), splenectomy ($OR = 14.301, P = 0.021$) and main portal vein diameter ($OR = 1.635, P = 0.002$) were independent risk factors for liver cirrhosis complicated with PVT. The complications of esophageal and gastric varices bleeding ($P < 0.001$), esophageal and gastric varices ($P < 0.001$) and ascites ($P < 0.001$) between the two groups were statistically significant. **Conclusions**

Patients of cirrhosis complicated with PVT were prone to occur clinical manifestations such as gastrointestinal bleeding, esophagogastric varices and ascites. D-D, splenectomy and main portal vein diameter were independent risk factors for the formation of PVT in cirrhotic patients.

Key words: Cirrhosis; Portal vein thrombosis; Risk factors; Clinical features

肝硬化居全球死亡原因第11位,占全世界死亡的3.5%^[1]。门静脉血栓(portal vein thrombosis, PVT)是指发生于门静脉系统的血栓,包括门静脉主干和(或)门静脉左右支血栓,伴或不伴脾静脉及肠系膜上静脉血栓形成。PVT为肝硬化常见并发症之一,其起病隐匿,早期诊断较为困难。不同研究中PVT发病率略有差异,其与纳入人群、病因、肝功能分级等相关。在代偿期肝硬化中PVT发病率为10%,而在Child-Pugh评分为B级或C级的肝硬化患者中,其发病率可达17%^[2]。一项前瞻性研究提示肝硬化相关PVT在第一年和第三年的累积发病率分别为3.7%和7.6%^[3],并随肝病进展而逐年增高,在等待肝移植人群可达26%^[4]。PVT形成受多种因素影响,如血凝状态、门静脉压力及血流速度等。肝硬化合并PVT患者更易合并多种并发症,如腹腔积液、消化道出血等^[4],其可加速肝硬化进展,病死率较非PVT者更高。目前国内外对于PVT形成机制存在不同观点,本文主要探讨苏州地区肝硬化人群PVT形成的危险因素及其临床特征。

1 资料与方法

1.1 研究对象 纳入2017年1月至2021年6月就诊于苏州大学附属第一医院感染病科的肝硬化患者共184例。PVT诊断主要依据超声、计算机断层扫描(computed tomography, CT)和磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)等影像学诊断,食管胃底静脉曲张依据胃镜、CT和MRI判读,在专业影像科医师指导下,选取下腔静脉前方,脾静脉与肠系膜上静脉汇合处上方2cm作为门静脉主干的测量位点,测量径线与门静脉走行方向垂直,所测得数值取小数点后两位,并予以测量3次以上取平均值作为最终数据。纳入及排除标准参考《肝硬化诊治指南(2019年)》、《肝硬化门静脉血栓管理专家共识(2020年)》制定。纳入标准:根据肝硬化相关诊治指南规定,有肝病史,影像学资料或肝脏病理活检提示肝硬化的人群,经超声、CT、MRI提示有无门静脉血栓形成的患者。排除标准:①慢性肝病未进展至肝硬化;②已合并肝衰竭、失血性休克、感染性休克等严重并发症;③肝硬化合并血液系统疾病(如白血病、多发性骨髓瘤、淋巴瘤、特发性血小板减少性紫癜、易栓症等);④肝硬化合并

布加综合征患者;⑤合并肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)及任何恶性肿瘤(无论有无癌栓形成);⑥无慢性肝病及肝硬化的原发性门静脉系统血栓患者,如肝窦阻塞综合征;⑦近3个月有抗凝药物、抗血小板药物、溶栓药物用药史。研究经苏州大学附属第一医院伦理委员会审查并获得伦理批件[审核编号:(2021)伦研批第249号]。

1.2 资料收集 回顾性收集患者病例资料。PVT组及对照组患者所有数据资料分别来源于首次诊断PVT及研究期间住院治疗前首次检查资料。包括患者性别、年龄、肝硬化病因、高血压、糖尿病、经颈静脉肝内门腔分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)史。实验室检查纳入指标包括:血清丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate transaminase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBil)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transpeptidase, GGT)、白蛋白(albumin, Alb)、肌酐(creatinine, Cr);血常规指标如红细胞(red blood cell, RBC)、白细胞(white blood cell, WBC)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、血小板(platelet, PLT)计数、平均血小板体积(mean platelet volume, MPV)、血小板分布宽度(platelet distribution width, PDW);血凝常规指标如凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、纤维蛋白原(fibrinogen, Fbg)、抗凝血酶原III活性(antithrombin-III activity, AT-IIIa)、D-二聚体(D-dimer, D-D);影像学资料如门静脉主干内径、脾脏大小、腹腔积液等。同时记录患者出现食管胃底静脉曲张破裂出血(esophageal and gastric variceal bleeding, EGVB)、食管胃底静脉曲张、腹腔积液、肝性脑病、肝衰竭、继发HCC等并发症。

1.3 统计学方法 所收集的数据应用SPSS 25.0进行处理。正态分布的计量资料如年龄、MPV、PDW、APTT、AT-IIIa、门静脉主干内径等指标,采用 $\bar{x} \pm s$

s 表示,组间比较采用独立样本 t 检验。非正态分布的计量资料如ALT、AST、TBil、RBC、PLT等实验室检查指标采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用Mann-Whitney U 检验。计数资料如性别、合并高血压或糖尿病、不同Child-Pugh等级、是否行TIPS术等采用数字和百分比表示,两组间比较采用Pearson χ^2 检验。应用二元Logistic回归分析筛选肝硬化合并PVT的危险因素。以 $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 研究共纳入患者184例,其中PVT组84例,对照组100例。184例患者中男性117例,女性67例,男女比例为1.746:1。其中肝硬化PVT组84例,男性55例,女性29例,男女比例为1.897:1;肝硬化对照组100例,其中男性62例,女性38例,男女比例为1.632:1。肝硬化PVT组年龄(32~86)岁,平均年龄为(60.82 ± 11.92)岁,对照组年龄(24~86)岁,平均年龄为(58.00 ± 14.75)岁,两组间年龄差异有统计学意义($P = 0.042$)。两组患者病因构成、糖尿病、高血压、TIPS术史及Child-Pugh分级差异无统计学意义,脾脏大小及是否行脾脏切除术差异有统计学意义

($P < 0.001$),见表1。

2.2 实验室检查及影像学资料 两组肝硬化患者ALT、AST、TBil、ALP、GGT、Alb、Cr、RBC、WBC、PLT、MPV、PDW、APTT、INR、Fbg差异无统计学意义($P > 0.05$)。而Hb、PT、AT-IIIa、D-D、门静脉主干内径差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 门静脉血栓位置 分析PVT组血栓所在位置,以门静脉主干血栓最为常见(74例),其次为门静脉左右分支血栓(37例),肠系膜上静脉血栓(27例)及脾静脉血栓(12例)。其中,单纯门静脉主干血栓23例(23/84, 27.38%),单纯门静脉分支血栓8例(8/84, 9.52%),单纯肠系膜上静脉血栓2例(2/84, 2.38%),门静脉主干及门静脉分支血栓21例(21/84, 25.00%),门静脉主干及肠系膜上静脉血栓/脾静脉17例(17/84, 20.24%),门静脉主干、分支合并肠系膜上静脉/脾静脉血栓6例(6/84, 7.14%)门静脉主干、肠系膜上静脉及脾静脉血栓5例(5/84, 5.95%),门静脉主干、分支、肠系膜上静脉及脾静脉血栓2例(2/84, 2.38%)。

2.4 PVT形成影响因素的Logistic回归分析 将所有研究指标均带入二元Logistic回归分析,以是否合并

表1 PVT组和对照组肝硬化患者基线资料

指标	PVT组 ($n = 84$)	对照组 ($n = 100$)	χ^2/t 值	P 值
男性[例(%)]	55 (65.48)	62 (62.00)	0.238	0.625
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	60.82 ± 11.92	58.00 ± 14.75	1.408	0.042
基础疾病[例(%)]				
糖尿病	11 (13.10)	15 (15.00)	0.137	0.712
高血压	12 (14.29)	21 (21.00)	1.398	0.237
病因[例(%)]			4.296	0.637
病毒性肝炎	33 (39.29)	42 (42.00)		
酒精性肝病	11 (13.10)	8 (8.00)		
血吸虫肝病	18 (21.43)	16 (16.00)		
自身免疫性肝病	7 (8.33)	9 (9.00)		
两种因素重叠 ^a	4 (4.76)	6 (6.00)		
不明原因肝硬化	11 (13.10)	19 (19.00)		
Child-Pugh等级 [例(%)]			5.521	0.063
A	13 (15.48)	28 (28.00)		
B	50 (59.52)	44 (44.00)		
C	21 (25.00)	28 (28.00)		
脾脏大小 [例(%)]			15.423	< 0.001
正常	5 (5.95)	18 (18.00)		
脾肿大	55 (65.48)	73 (73.00)		
脾脏切除	24 (28.57)	9 (9.00)		
TIPS术[例(%)]	3 (3.57)	8 (8.00)	1.593	0.207

注:^a两种因素重叠:指同时合并任意两种上述肝硬化病因。

PVT为因变量,所有观察指标为自变量分析PVT形成的影响因素。结果显示,是否行脾脏切除、Hb、AT-IIIa、D-D、门静脉主干内径在单因素Logistic回归分析中有统计学意义($P < 0.05$) (表3)。进一步将前述单因素Logistic回归分析中的危险因素带入多因素Logistic回归分析,结果显示D-D、脾脏切除及门静脉主干内径是肝硬化合并PVT形成的独立危险因素,见表3。

2.5 PVT组和对照组肝硬化患者临床特征 PVT组患者合并EGVB、食管胃底静脉曲张、腹腔积液发生率显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),其中,PVT组45例患者在诊断PVT时即合并EGVB(13例患者既往有消化道出血病史,此次

因再次出血就诊时影像学资料提示PVT,32例患者既往无消化道出血病史),6例患者在诊断PVT后出现消化道出血。51例患者在诊断PVT时合并食管胃底静脉曲张,11例患者在诊断PVT后内镜及影像学资料提示食管胃底静脉曲张。42例患者在诊断PVT时合并腹腔积液,11例患者在诊断PVT后出现腹腔积液,9例患者在诊断PVT前即有腹腔积液,确诊PVT后出现腹胀加重,腹腔积液增多表现。在诊断PVT后,有10例患者分别发生肝性脑病(4例),肝衰竭(4例),HCC(2例)。此外,3例患者在诊断PVT后出现自发性腹膜炎。两组患者发生肝性脑病、肝衰竭、继发HCC比例差异无统计学意义($P > 0.05$),见表4。

表2 PVT组和对照组肝硬化患者检验结果及影像学资料

指标	PVT组 ($n = 84$)	对照组 ($n = 100$)	Z/t值	P值
ALT (U/L)	22.70 (15.73, 30.98)	23.95 (16.40, 39.68)	-0.831	0.406
AST (U/L)	35.05 (22.13, 46.50)	36.85 (24.15, 56.48)	-0.995	0.320
TBil ($\mu\text{mol/L}$)	25.05 (18.13, 45.65)	30.00 (17.60, 62.28)	-0.811	0.417
ALP (U/L)	84.05 (58.78, 120.30)	91.15 (64.05, 139.13)	-1.345	0.179
GGT (U/L)	48.25 (23.43, 85.98)	38.65 (23.33, 78.03)	-0.577	0.564
Cr ($\mu\text{mol/L}$)	63.10 (50.25, 77.00)	62.80 (53.95, 76.93)	-0.484	0.629
Alb (g/L)	30.90 (28.20, 34.43)	29.35 (26.65, 35.58)	-0.878	0.380
RBC ($10^{12}/\text{L}$)	3.11 (2.65, 3.54)	3.25 (2.56, 3.75)	-1.737	0.082
WBC ($10^9/\text{L}$)	5.56 (2.94, 8.41)	5.15 (3.54, 9.55)	-0.898	0.369
Hb (g/L)	81.00 (69.25, 104.00)	90.00 (57.50, 115.00)	-2.375	0.006
PLT ($10^9/\text{L}$)	78.00 (45.75, 118.75)	90.00 (56.25, 133.25)	-0.303	0.762
MPV (fl)	11.60 \pm 1.90	11.76 \pm 1.58	-1.501	0.135
PDW (%)	15.61 \pm 2.40	15.74 \pm 2.73	-0.320	0.749
门静脉主干内径 (mm)	16.36 \pm 2.73	13.68 \pm 2.36	6.948	< 0.001
PT (s)	16.05 (13.93, 18.35)	15.00 (13.20, 16.60)	-2.579	0.010
APTT (s)	38.08 \pm 9.13	35.96 \pm 8.46	1.634	0.104
INR	1.33 (1.22, 1.49)	1.30 (1.16, 1.48)	-1.526	0.127
Fbg (g/L)	1.63 (1.30, 2.27)	1.90 (1.44, 2.44)	-0.984	0.325
AT-IIIa (%)	52.40 \pm 17.81	60.43 \pm 21.33	-2.549	0.012
D-D ($\mu\text{g/ml}$)	3.38 (1.79, 10.60)	2.34 (0.91, 4.40)	-2.158	0.031

注:正态分布计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布计量资料采用 M (P_{25} , P_{75}) 表示。

表3 PVT形成的单因素及多因素 Logistic 回归分析

变量	B	SE	Wald χ^2	OR值 (95%CI)	P值
单因素分析					
门静脉主干内径	0.455	0.083	30.060	1.576 (1.339-1.854)	< 0.001
脾脏切除	1.250	0.430	8.455	3.491 (1.503-8.108)	0.004
AT-IIIa	-0.021	0.008	6.612	0.980 (0.964-0.995)	0.010
Hb	0.015	0.005	8.017	0.985 (0.975-0.995)	0.005
D-D	0.104	0.045	5.199	1.109 (1.015-1.213)	0.023
多因素分析					
门静脉主干内径	0.491	0.156	9.939	1.635 (1.204-2.219)	0.002
脾脏切除	2.660	1.152	5.331	14.301 (1.495-136.815)	0.021
D-D	0.178	0.072	6.159	1.195 (1.038-1.375)	0.013

表4 PVT组和对照组肝硬化患者临床特征[例(%)]

临床表现	PVT组(<i>n</i> = 84)	对照组(<i>n</i> = 100)	χ^2 值	<i>P</i> 值
EGVB ^a	51 (60.71)	18 (18.00)	35.538	< 0.001
食管胃底静脉曲张 ^a	62 (73.81)	33 (33.00)	30.444	< 0.001
腹腔积液 ^a	62 (73.81)	47 (47.00)	13.589	< 0.001
肝性脑病 ^a	4 (4.76)	11 (11.00)	2.373	0.123
肝衰竭 ^b	4 (4.76)	4 (4.00)	1.000	0.540
继发HCC ^b	2 (2.38)	1 (1.00)	0.593	0.435

注: ^aPearson 卡方检验; ^bFisher 确切概率法。

3 讨论

本研究共纳入184例肝硬化患者,通过对基线资料、实验室检查及影像学资料分析提示D-二聚体、脾脏切除及门静脉主干内径是肝硬化PVT形成的独立危险因素。

两组肝硬化患者基线资料中年龄差异具有统计学意义($P = 0.042$),而肝硬化病因构成及Child-Pugh评分差异无统计学意义。目前,我国肝硬化患者最常见病因仍然是病毒性肝炎,其次为酒精性肝病、非酒精性脂肪性肝病等。病毒、酒精、自身免疫性抗体等因素在加重肝脏损伤的同时引起血管内皮损伤,促进门静脉血栓形成。此外,因地区特殊性,本地区还存在血吸虫肝病及其相关多因素重叠所致的肝硬化。苏州地区为血吸虫病好发地域,因而血吸虫病也是本地区肝硬化的常见病因,两组患者中分别有18例(21.43%)和16例(16.00%)。血吸虫病对机体免疫功能产生严重损害,血吸虫虫卵聚集于门静脉及其分支,诱发静脉内膜炎后导致血管内皮受损,可促进血栓形成。

本研究提示,门静脉系统血栓最常见部位为门静脉主干及其分支,分别为74例(74/84, 88.10%)及37例(37/84, 44.05%),与多项研究结果类似^[5,6]。门静脉无静脉瓣,随脾静脉及肠系膜上静脉血液回流,血栓易蔓延至门静脉主干。若门静脉主干形成附壁血栓,其易沿着左右分支进一步蔓延。腹部手术是肝硬化PVT形成的主要局部血管损伤因素之一^[7]。本研究中,入组患者行脾脏切除术主要原因包括肝硬化所致严重脾功能亢进以及外伤性脾破裂。文献报道,脾切除术后PVT发生率为18.3%~30.1%,显著高于未经脾切除术的患者^[8]。若合并门静脉高压症、脾脏肿大、脾静脉直径增宽,则脾切除术后更易发生PVT^[9],其形成原因可能与脾切除术后门静脉系统血流速度变缓有关。因肝硬化患者大多会出现脾脏功能亢进,在行脾脏切除术后短期内血小板急剧升高,血小板聚集能力增

加,血管内皮功能紊乱,血液呈高凝状态,形成血栓的风险也相应增加^[10,11]。门静脉高压引起门静脉直径变宽是PVT形成因素之一。门静脉主干内径被认为是有效的预测PVT形成的独立危险因素^[12]。本研究中,PVT组门静脉主干内径显著高于对照组(16.36 ± 2.73 vs. 13.68 ± 2.36 , $P < 0.001$),与Nadinskaia^[13]等研究类似。门静脉内径与门静脉压力呈正相关,门静脉压力越高,平均门静脉内径越宽,门静脉血流流速越慢,血液在门静脉中易形成涡流;极高的门静脉压力可对血管内皮细胞造成严重损害,使血管内皮细胞和组织因子暴露于血液系统从而触发凝血级联反应。同时,由于血流速度减缓,凝血因子清除能力降低,共同作用于PVT形成^[14]。因此,在对肝硬化患者长期随访时,应重点关注门静脉主干内径宽度。对于门脉内径增宽的患者需采取降低门脉压力等相关预防措施。

在经典的Virchow三要素中,血栓形成的重要因素之一便是机体高凝状态。肝硬化患者的出凝血系统由于各种原因受损,促凝与抗凝间的平衡被打破,且因门静脉流速降低,血栓形成阈值降低,促凝和抗凝倾向可能偏向血栓形成。AT-III为肝脏合成的抗凝调节物,其参与灭活FIX、FX和FXI等相关凝血因子,对凝血途径发挥一定抑制作用。肝硬化患者体内存在低水平AT-III,肝功能损伤、血管内凝血导致AT-III消耗增加以及经毛细血管通量增加是导致低水平AT-III的可能原因^[15]。本研究提示PVT组较对照组患者AT-IIIa水平低,差异具有统计学意义($P = 0.012$),但其并非PVT形成的独立危险因素,这与Turon等^[16]结果类似。然而,Kawanaka等^[17]进行的前瞻研究提示低水平的AT-IIIa为PVT形成的独立危险因素,通过外源性补充AT-III可抑制肝硬化合并PVT患者体内高凝状态,阻止PVT进展^[18]。D-二聚体是继发性纤溶亢进的指标,其在PVT患者中可预测疾病进展和预后^[19]。本研究PVT组和对照组患者D-二聚体差异具有统计学

意义[3.38 (1.79, 10.60) vs. 2.34 (0.91, 4.40), $P = 0.031$], 提示D-二聚体可能对肝硬化患者发生PVT具有诊断价值。Dai等^[20]通过动态监测肝硬化患者血清D-二聚体发现其对于门静脉高压术后PVT形成具有良好的预测价值, 与本研究结果类似。但对于非常见部位的血栓诊断, D-二聚体预测价值尚存在争议^[21], 此外, 许多病理生理过程可能导致D-二聚体水平升高。比如局部感染、肿瘤, 妊娠, 手术以及其他应激反应均属于高凝状态, 常伴D-二聚体水平升高。因此, D-二聚体在诊断肝硬化合并PVT时需结合临床及影像学表现等综合判断。

本组资料显示PVT组患者血小板计数较对照组低, 但差异无统计学意义[78.00 (45.75, 118.75) vs. 90.00 (56.25, 133.25), $P = 0.762$], 与既往研究类似^[22]。MPV、PDW作为血小板活化指标在肝硬化PVT患者水平增高, 文献报道MPV及PDW是PVT形成的危险因素^[23]。体积较大的血小板可产生更多的血栓前物质和炎性因子, 从而增加血栓形成和炎症倾向^[24]。本研究中, MPV与PDW组间差异较小, 且在PVT组较对照组水平降低。其原因可能与血栓形成初期, 体积较大的血小板先聚集到破损血管壁周围而被消耗, 导致循环中MPV偏低^[25]。此外, 因信号转导通路不同, 大体积血小板和小体积血小板因生理特性差异, 可能形成两种功能不同的血小板亚群, 分别参与血栓形成, 但其具体作用机制尚不明确^[26]。Tripodi等^[27]认为肝硬化患者血小板活性在体内和体外均增强。多项研究提示, 尽管肝硬化患者合并血小板减少, 但体内血小板相关活化标志物(可溶性P选择素、可溶性CD40配体等)均提示肝硬化患者体内存在高度活化的血小板^[28, 29]。PVT组患者血小板计数较低而发生血栓, 提示PVT组患者可能存在血小板功能亢进如血小板活化增加, 血小板聚集、黏附、释放功能增强, 但目前尚缺乏进一步资料加以证实。

PVT可加速肝硬化进展。Senzolos等^[4]研究发现, 肝硬化合并PVT患者出现消化道出血的风险及病死率较非PVT者更高, 与多项研究结果类似^[5, 30]。本研究中PVT组患者消化道出血、食管胃底静脉曲张、腹腔积液的发生率明显高于对照组。由于PVT可部分阻塞门静脉主干, 导致升高的门静脉压力, 更容易出现门脉高压相关不良事件, 严重影响患者的生存质量及预后。因此对肝硬化患者进行长期随访时, 应注重影像学资料, 尤其是针对脾脏切除、门静脉增宽及血小板功能亢进的患者, 在脾脏切除术后应立即干预, 及早启动预防性抗凝治疗, 以避

免不良事件的发生。

综上所述, 合并PVT的肝硬化患者消化道出血、食管胃底静脉曲张、腹腔积液等发生率更高, D-二聚体、脾脏切除及门静脉主干内径宽度是肝硬化合并PVT形成的独立危险因素。因此, 对于肝硬化患者, 应规律就诊、定期随访, 从病因上进行预防, 以降低PVT发生率及相关病死率, 提高肝硬化患者的生存质量。

参考文献

- [1] SIMON T G, ROELSTRAETE B, KHALILI H, et al. Mortality in biopsy-confirmed nonalcoholic fatty liver disease: results from a nationwide cohort[J]. *Gut*, 2021, 70(7): 1375-1382.
- [2] VIOLI F, CORAZZA G R, CALDWELL S H, et al. Incidence and recurrence of portal vein thrombosis in cirrhotic patients[J]. *Thromb Haemost*, 2019, 119(3): 496-499.
- [3] NORONHA FERREIRA C, MARINHO R T, 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.
- [4] SENZOLO M, GARCIA-TSAO G, GARCIA-PAGAN J C. Current knowledge and management of portal vein thrombosis in cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2021, 75(2): 442-453.
- [5] XU D Q, YANG J H. Correlational study on portal vein thrombosis of liver cirrhosis [J]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*, 2020, 28(7): 573-579.
- [6] LIN G S, XU Q, ZHAO S Y, et al. Clinical features of liver cirrhosis complicated by portal vein thrombosis and related risk factors[J]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*, 2016, 24(7): 513-517.
- [7] HEPATOBILIARY DISEASE STUDY GROUP CSOGC M A. Consensus for management of portal vein thrombosis in liver cirrhosis (2020, Shanghai)[J]. *J Dig Dis*, 2021, 22(4): 176-186.
- [8] WU L F, BAI D S, SHI L, et al. Predictors of portal vein thrombosis after laparoscopic splenectomy and azygoportal disconnection in hepatitis B cirrhosis: a prospective study[J]. *Surg Endosc*, 2022, 36(6): 4090-4098.
- [9] RUIZ-TOVAR J, PRIEGO P. Portal Vein Thrombosis After Splenic and Pancreatic Surgery[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 906: 241-251.
- [10] WU S, WU Z, ZHANG X, et al. The incidence and risk factors of portal vein system thrombosis after splenectomy and pericardial devascularization[J]. *Turk J Gastroenterol*, 2015, 26(5): 423-428.
- [11] JIANG G Q, BAI D S, CHEN P, et al. Risk factors for portal vein system thrombosis after laparoscopic splenectomy in cirrhotic patients with hypersplenism[J]. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 2016, 26(6): 419-423.
- [12] DONG G, HUANG X Q, ZHU Y L, et al. Increased portal vein diameter is predictive of portal vein thrombosis development in patients with liver cirrhosis[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(4): 289.
- [13] NADINSKAIA M Y, KODZOEVA K B, ULYANOVAI K A, et al. Risk factors associated with portal vein thrombosis in liver cirrhosis: A case-control study[J]. *Ter Arkh*, 2019, 91(2): 73-81.
- [14] ABDEL-RAZIK A, MOUSA N, EILHELALY R, et al. De-novo portal vein thrombosis in liver cirrhosis: risk factors and correlation with the Model for End-stage Liver Disease scoring system[J]. *Eur J*

- Gastroenterol Hepatol,2015,27(5):585-592.
- [15] KNOT E, TEN CATE J W, DRIJFHOUT H R, et al. Antithrombin III metabolism in patients with liver disease[J]. J Clin Pathol,1984,37(5):523-530.
- [16] TURON F, DRIEVER E G, BAIGES A, et al. Predicting portal thrombosis in cirrhosis: A prospective study of clinical, ultrasonographic and hemostatic factors[J]. J Hepatol,2021,75(6):1367-1376.
- [17] KAWANAKA H, AKAHOSHI T, KINJO N, et al. Impact of antithrombin III concentrates on portal vein thrombosis after splenectomy in patients with liver cirrhosis and hypersplenism[J]. Ann Surg,2010,251(1):76-83.
- [18] HIDAHA H, KOKUBU S, SATO T, et al. Antithrombin III for portal vein thrombosis in patients with liver disease: A randomized, double-blind, controlled trial[J]. Hepatol Res,2018,48(3):E107-E116.
- [19] MALAGUARNERA M, LATTERI S, BERTINO G, et al. D-dimer plasmatic levels as a marker for diagnosis and prognosis of hepatocellular carcinoma patients with portal vein thrombosis[J]. Clin Exp Gastroenterol,2018,11:373-380.
- [20] DAI J, QI X, LI H, et al. Role of D-dimer in the Development of Portal Vein Thrombosis in Liver Cirrhosis: A Meta-analysis[J]. Saudi J Gastroenterol,2015,21(3):165-174.
- [21] ORDIERES-ORTEGA L, DEMELO-RODRIGUEZ P, GALEANO-VALLE F, et al. Predictive value of D-dimer testing for the diagnosis of venous thrombosis in unusual locations: A systematic review[J]. Thromb Res,2020,189:5-12.
- [22] KIRKEBY M H, LARSEN J B, GRONBAEK H, et al. Thrombophilia testing in patients with portal vein thrombosis[J]. Scand J Clin Lab Invest,2020,80(8):694-698.
- [23] LIN W Y, LU X, FAN F J, et al. Predictive effect of mean platelet volume in patients with portal vein thrombosis: a meta-analysis of case-control studies[J]. Curr Med Sci,2018,38(4):575-581.
- [24] WU Y, LI H, ZHANG T, et al. Splanchnic vein thrombosis in liver cirrhosis after splenectomy or splenic artery embolization: a systematic review and meta-analysis[J]. Adv Ther,2021,38(4):1904-1930.
- [25] FREYNHOFER M K, ILIEV L, BRUNO V, et al. Platelet turnover predicts outcome after coronary intervention[J]. Thromb Haemost,2017,117(5):923-933.
- [26] HANDTKE S, THIELE T. Large and small platelets-(When) do they differ?[J]. J Thromb Haemost,2020,18(6):1256-1267.
- [27] TRIPODI A, PRIMIGNANI M, CHANTARANGKUL V, et al. An imbalance of pro-vs anti-coagulation factors in plasma from patients with cirrhosis[J]. Gastroenterology,2009,137(6):2105-2111.
- [28] EGAN K, DILLON A, DUNNE E, et al. Increased soluble GPVI levels in cirrhosis: evidence for early in vivo platelet activation[J]. J Thromb Thrombolysis,2017,43(1):54-59.
- [29] BHAT A, DAS S, YADAV G, et al. Hyperoxidized albumin modulates platelets and promotes inflammation through CD36 receptor in severe alcoholic hepatitis[J]. Hepatol Commun,2020,4(1):50-65.
- [30] ZHANG Y, XU B Y, WANG X B, 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.

收稿日期: 2022-01-03

丁靖诺, 赵卫峰. 肝硬化门静脉血栓形成危险因素及临床特征分析[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2022,14(4):48-54.