

《肝硬化门静脉血栓管理专家共识》解读

张 国, 王文娟

基金项目: 广西科技计划项目(编号:桂科 AD17129027); 广西卫健委重点(培育)实验室建设项目(编号:ZZH2020006)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院消化内科

作者简介: 张 国(1969-), 男, 医学博士, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 肝纤维化与门静脉高压诊治。E-mail: zhangguogx@hotmail.com



张 国, 医学博士, 博士研究生导师, 享受国务院特殊津贴专家, 国家临床重点专科(消化内科)带头人, 广西优秀专家, 广西第十六批“新世纪十百千人才工程”第二层次人才, 广西医学高层次骨干人才“139”计划学科带头人(消化内科), 荣获“科摩罗绿新月骑士勋章”, 全区卫生系统创先争优健康卫士, 广西卫生应急工作贡献突出个人, 全区卫生计生系统记个人二等功。承担国家自然科学基金课题、国家科技重大专项子课题等 10 余项。发表论文 50 余篇, SCI 收录论文 30 余篇。获广西自然科学奖三等奖 1 项(排名第 1); 广西医药卫生适宜技术推广奖一等奖 3 项(排名第 1)。担任中国医师协会消化医师分会全国委员、广西预防医学会消化病分会主任委员、

中国人体健康科技促进会门静脉高压专业委员会副主任委员、广西医学会消化分会副主任委员等多项学术任职,《中国临床新医学》《世界华人消化杂志》编委等, *J Hepatol*(中文版)区域编委, *BMC cancer* 等杂志审稿人。

[摘要] 该文对《肝硬化门静脉血栓管理专家共识》中门静脉血栓的流行病学, 对肝硬化预后的影响、危险因素、影像学检查、诊断、病情评估和治疗策略等方面的推荐要点予以解读, 以期能让医师更好地理解其内容并合理应用于临床。

[关键词] 肝硬化; 门静脉; 血栓; 抗凝治疗; 专家共识

[中图分类号] R 657.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2021)08-0740-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2021.08.02

Interpretation of Expert Consensus for the Management of Portal Vein Thrombosis in Liver Cirrhosis ZHANG Guo, WANG Wen-juan. Department of Gastroenterology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] This paper interprets the important recommended points of *Expert Consensus for the Management of Portal Vein Thrombosis in Liver Cirrhosis* on the epidemiology of portal vein thrombosis, its influence on prognosis of liver cirrhosis, risk factors, imaging examination, diagnosis, disease assessment and treatment strategies, so that doctors can better understand and reasonably apply them to clinical practice.

[Key words] Liver cirrhosis; Portal vein; Thrombosis; Anticoagulation; Expert consensus

门静脉血栓(portal vein thrombosis, PVT)是指门静脉主干和(或)门静脉左、右分支发生血栓, 伴或不伴肠系膜静脉和脾静脉血栓形成, 是肝硬化的常见并发症之一。迄今为止, 考虑到国内外尚无专门针对肝硬化 PVT 管理的指南或共识, 中华医学会消化病学分会肝胆疾病学组牵头于 2020 年组织该领域的相关国内专家, 参考并分析国内外大样本量且有代表

性的原创性研究和 Meta 分析结果, 制定了《肝硬化门静脉血栓管理专家共识》(下面简称《共识》)^[1]。为使其能被医师更好地理解并服务于临床, 本文就专家共识的主要推荐要点作一解读。

1 关于 PVT 的流行病学及预后

肝硬化患者 PVT 发病隐匿, 常在体检或筛查肝癌过程中偶然被发现, 目前研究表明其患病率为 5% ~

20%^[2-3],年发病率达 3%~17%^[4-7],是肝硬化患者的常见并发症。PVT 与肝功能损害严重程度相关,随着肝脏储备功能下降、肝功能恶化,其患病率及累计发病率明显升高,影响肝硬化患者预后,并且《共识》认为其可能主要影响肝功能较差的肝硬化患者的预后。因此,肝硬化患者应注意筛查 PVT,特别是肝功能差、Child-Pugh 评分 C 级的患者。

2 关于 PVT 的危险因素

肝硬化是由不同的肝损伤机制导致坏死性炎症和纤维化的结果,组织学上表现为弥漫性结节再生及周围致密纤维化间隔,随后实质消失和肝组织结构塌陷,最终导致门脉高压、终末期肝病。肝硬化 PVT 的形成机制,包括血流缓慢、局部血管损伤和血液高凝状态^[8],也是《共识》提出肝硬化 PVT 的三大危险因素。首先,门静脉血流速度降低增加肝硬化 PVT 发生风险,而导致入肝的门静脉血流速度降低的根本原因在于肝硬化组织学改变,如肝内纤维组织增生、血管扭曲闭塞、肝窦破坏均为肝硬化常见的组织学表现。值得注意的是,常用的降门脉压力药物非选择性 β 受体阻滞剂可降低门静脉血流速率,显著增加 PVT 发生风险。其次,脾切除术作为控制门静脉高压常见术式,亦是我国肝硬化 PVT 最常见的局部血管损伤因素,《共识》推荐对胃食管静脉曲张(gastroesophageal varices, GEV)伴脾功能亢进患者,如需行脾切除术,应特别慎重,充分评估病情及风险,术后需预防 PVT 发生。第三,获得性易栓症可能是部分肝硬化患者发生 PVT 的潜在危险因素,这也是在临床中极容易被忽视的,临床医师需高度警惕肝硬化患者合并获得性易栓症。常见的获得性因素包括骨髓增殖性肿瘤(真性红细胞增多症、原发性血小板增多症、骨髓纤维化)、抗磷脂综合征、妊娠、产后、口服避孕药、阵发性睡眠性血红蛋白尿症、高同型半胱氨酸血症等。特别是对于脾大但血小板计数正常或升高的肝硬化患者,需警惕合并骨髓增殖性肿瘤的可能,建议积极排查。第四,肝硬化患者常存在肠源性高内毒素可导致血液高凝状态。《共识》认为门静脉、腹腔和肠道炎症可能是肝硬化 PVT 的重要危险因素;而自发性腹膜炎作为失代偿期肝硬化患者常见并发症,是肝硬化 PVT 发生的独立危险因素^[9]。临床医师需高度警惕肝硬化患者 PVT 危险因素,特别是隐匿性的危险因素,防治 PVT 的危险因素、早期诊断与治疗对于降低 PVT 的发生率及改善肝硬化患者的预后具有重大意义。

3 关于 PVT 的影像学检查选择

影像学检查作为诊断和评估 PVT 的分期、严重程度、海绵样变性侧支血管的重要手段,同时与评估肝硬化患者的预后和治疗方法选择密切相关,目前临床上主要的影像学检查手段包括多普勒超声、增强 CT、MRI 和血管造影。多普勒超声操作简单、便捷、经济,《共识》推荐可作为肝硬化患者 PVT 临床筛查和评估的首选方法,但易受到操作者诊断水平以及腹水和气体的影响。相比而言,CT 和 MRI 检查具有准确性和敏感性高的优点,尤其是门静脉血管重建在确诊 PVT、明确血栓的范围及肠系膜静脉血栓和脾静脉血栓方面明显优于多普勒超声,被推荐作为 PVT 确诊的重要手段。此外,CT 检查还具有评判肠缺血和肠坏死的独特优势。而门静脉直接或间接血管造影检查为有创性,推荐主要用于血管介入治疗前的评估。而在对附壁或部分性 PVT 的诊断方面,血管造影检查未必优于增强 CT 检查。因此,临床医师应根据患者病情合理和综合应用辅助检查确诊。

4 关于肝硬化 PVT 的诊断和病情评估

4.1 PVT 的诊断与鉴别诊断 《共识》推荐根据慢性肝病病史和典型的影像学表现,可诊断肝硬化 PVT。其诊断分两部分,一方面是肝硬化的诊断,基于实验室检查、肝脏影像学及临床症状门静脉高压的症状(如脾大、腹水、食管静脉曲张等表现)或肝脏病理活检;另一方面是 PVT 诊断,主要依据典型的影像学表现,而首选影像学检查方法为多普勒超声,增强 CT 和 MRI 检查在确诊肝硬化 PVT 更具准确性,同时可确定血栓范围。肝硬化 PVT 与非肝硬化 PVT、门静脉癌栓具有相似临床表现,因此需加以鉴别,《共识》推荐结合生物化学指标、血清甲胎蛋白水平、影像学特征和病理结果等加以鉴别。

4.2 PVT 病情评估

4.2.1 PVT 的分期 确定 PVT 分期对制定后续抗血栓治疗策略至关重要。既往有学者定义急性 PVT 为急性腹痛的起病时间在 6 个月,但肝硬化 PVT 发病隐匿,早期的临床表现无明显特异性,多是在评估肝硬化严重程度或肝癌筛查的常规影像学检查时偶然被发现,血栓形成明确时间难以确定。因此,通过血栓形成的时间确定 PVT 的分期难以在临床上推广应用。《共识》推荐根据是否存在 PVT 相关的临床症状进行分期,敏锐地捕捉 PVT 的临床症状以确定 PVT 分期。急性症状性 PVT 合并急性腹痛、恶心、呕吐等 PVT 相关症状;而非急性症状性 PVT 无

相关症状。因此,《共识》推荐肝硬化 PVT 的分期主要包括急性症状性和非急性症状性,对于肝硬化患者发生腹痛持续 24 h 以上,无论是否合并发热或肠梗阻,均应高度警惕急性症状性 PVT 发生,并进行影像学检查确诊。

4.2.2 PVT 的严重程度 虽然 Yerdel 分级是当前最常用的 PVT 分级系统,Baveno VI 共识提出 PVT 评估系统^[10],但并非专注于评估肝硬化 PVT 患者,因而其应用尚局限。随着研究的进一步深入,根据血栓占据门静脉管腔的比例及血栓机化,《共识》推荐 PVT 严重程度分为附壁、部分性、阻塞性和条索化。这种分类方法有助于治疗选择和预后评判。

4.2.3 PVT 的转归 规范关于肝硬化 PVT 转归研究观察终点的标准化,根据肝硬化 PVT 发生及其程度的变化,《共识》推荐肝硬化 PVT 的六大转归主要包括新发、部分再通、完全再通、进展、稳定和复发。肝硬化 PVT 过程中可能经过上述的一种或多种血栓状态后,最终形成临床转归。早期识别 PVT 危险因素,早期预防,及时诊断、评估与治疗对于改善 PVT 转归很重要。因此,临床需动态监测肝硬化 PVT 影像学变化以评判其发生和发展,以便及时调整治疗方案,改善其预后。

5 关于 PVT 的治疗流程

肝硬化 PVT 是否需要治疗、启动治疗时机及治疗方式需全面评估,取决于 PVT 的分期、严重程度、范围、临床表现、门静脉高压并发症、出血风险以及随

访期间血栓动态变化转归等^[11]。针对肝硬化 PVT,最为关键的是根据临床症状确定 PVT 分期,即急性症状性 PVT 或非急性症状性 PVT,其处理流程见图 1。(1)对于急性症状性 PVT,抗凝治疗越早,门静脉再通率则越高。《共识》推荐评估出血风险后应尽早启用抗凝药物治疗,若经抗凝治疗无效且出现肠缺血、肠坏死表现,推荐积极请外科医师会诊评估手术指征与必要性。值得注意的是,急性期 PVT 患者,如果合并感染考虑血栓性静脉炎,《共识》推荐抗凝剂及抗感染治疗联合进行。(2)对于非急性症状性 PVT,患者可能长期存在 PVT,进一步促使门静脉压力升高而出现一系列门静脉高压症状,故应首先确定是否存在门静脉高压症状。其次,需评估 PVT 阻塞程度及合并肠系膜静脉血栓情况,若 PVT 阻塞程度 $\geq 50\%$ 或伴肠系膜静脉血栓的无门静脉高压症状的患者,《共识》推荐启用抗凝药物治疗。合并门静脉高压的 PVT 患者,并且经内镜和药物治疗后 GEV 仍反复出血的肝硬化 PVT 患者,《共识》推荐行经颈内静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)。不管是急性期或非急性期 PVT 患者,若需进行抗凝治疗,必须全面评估其出血风险。特别是针对 GEV 破裂出血或高出血风险 GEV 的肝硬化 PVT 患者,《共识》强调应在控制 GEV 后再酌情启用抗凝药物治疗,GEV 的一级、二级预防参照《肝硬化门静脉高压症食管、胃底静脉曲张破裂出血诊治专家共识(2019 版)》^[12]进行管理。

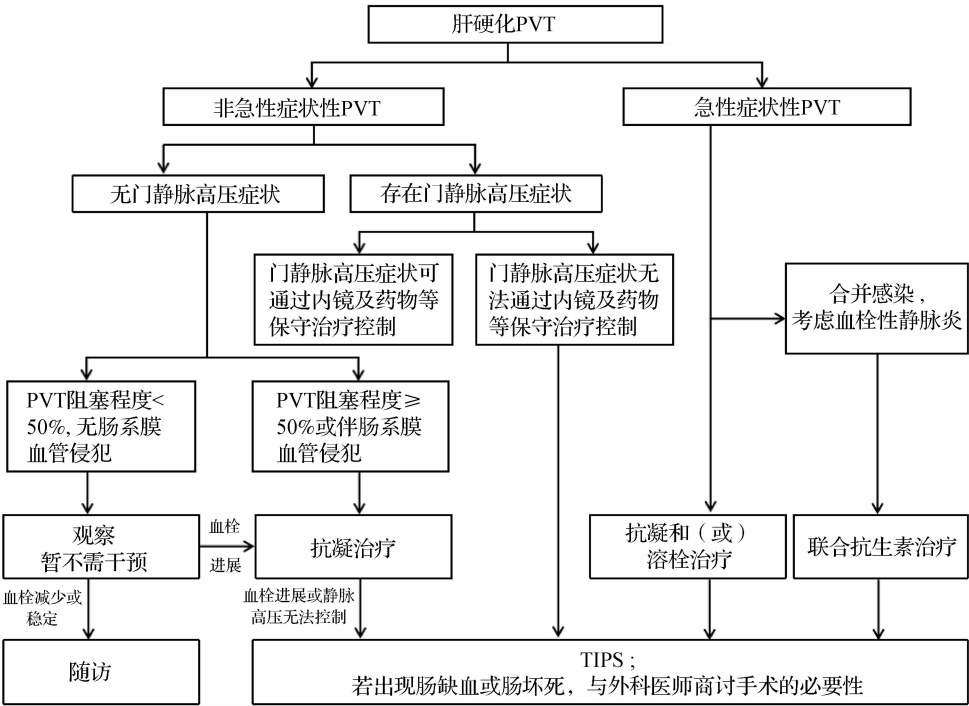


图 1 肝硬化门静脉血栓治疗流程图

6 关于 PVT 的治疗方法

肝硬化 PVT 的治疗方法主要包括抗凝治疗、溶栓治疗和 TIPS。虽然有研究表明 PVT 再通率在很大程度上取决于从诊断到启动治疗的时间间隔,早期开始治疗时间与再通率密切相关^[13-14],但启动治疗的最佳时机尚不明确。

6.1 关于 PVT 抗凝治疗 肝硬化患者,特别是肝硬化晚期阶段,往往存在门静脉高压,GEV 或出血、凝血功能障碍、脾功能亢进所致的血小板低下、皮下及鼻出血等出血风险,导致这一类特殊人群其本身就存在高出血风险。对于肝硬化 PVT 患者,涉及血栓与抗凝出血的双重矛盾,抗凝治疗选择、是否需要抗凝治疗及抗凝药物选择均需谨慎评估风险和获益,应强调个体化抗凝治疗。

6.1.1 关于 PVT 抗凝的适应证及禁忌证 急性症状性 PVT、等待肝移植、合并肠系膜静脉血栓是目前《共识》推荐抗凝治疗主要适应证,而近期出血史、严重的 GEV、严重的血小板减少症则是主要禁忌证。肝硬化 PVT 患者常常合并高出血风险 GEV、脾功能亢进及凝血功能障碍,因此其抗凝治疗的风险主要来源于高危 GEV 和严重血小板低下。《共识》推荐抗凝治疗前,应进行内镜和血液学检查,充分评估出血风险,抗凝治疗需在预防上消化道出血措施实施后启动,《共识》特别强调针对 GEV 高出血风险患者,推荐进行一级、二级预防后再启动抗凝治疗。而关于界定严重血小板减少的阈值仍存在争议,国外学者认为血小板计数 $<50 \times 10^9/L$ 会增加出血风险^[15];国内的学者对此并不十分认可,严重血小板减少的定义目前国内外仍无一致的意见,仍需要更多研究进一步探讨。进展期肝硬化患者,特别 Child-Pugh 评分 C 级患者,需谨慎考虑抗凝治疗^[15]。

6.1.2 关于抗凝药物类型的选择 抗凝药物主要包括维生素 K 拮抗剂、肝素类和新型直接口服抗凝药物三大类。代偿期肝硬化伴 PVT 患者选择低分子肝素和直接口服抗凝药物相对安全、有效,因而被《共识》推荐。新型直接口服抗凝药物的安全性和有效性可能优于传统抗凝药物,主要包括直接 Xa 因子抑制剂(如利伐沙班、阿哌沙班)和直接 IIa 因子抑制剂(如达比加群)^[16-17],并且使用方便,具有无需监测国际标准化比值(international normalized ratio, INR)和部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)的优势。其中利伐沙班主要通过肝脏代谢,可应用于轻、中度肾功能不全及 Child-Pugh 评分 A 级患者,但需谨慎用于 Child-Pugh 评分 B 或 C 级

患者。但是《共识》仍然强调直接口服抗凝药物对于 Child-Pugh 评分 C 级肝硬化患者的安全性和疗效需进一步评估。应用低分子肝素抗凝过程中亦无需动态监测血小板计数,但需谨慎用于肾功能不全患者,而长期皮下注射可能降低患者依从性,因而若患者依从性差,可选用低分子肝素-口服抗凝药物序贯治疗方案。而维生素 K 拮抗剂代表药物是华法林,其会受食物、药物等因素的干扰,不仅需密切监测 INR,更为关键的是其在肝硬化患者中监控使用剂量及达标程度尚不确定,《共识》不推荐应用口服华法林抗凝治疗。在抗凝治疗疗程方面,Baveno VI 共识和欧洲肝病学会临床实践指南均推荐抗凝治疗疗程为 6 个月以上,抗凝治疗持续门静脉完全再通后的数月或直至接受肝移植手术。《共识》推荐对于肠系膜静脉血栓或既往有肠缺血或肠坏死、等待肝移植、存在遗传性血栓形成倾向的患者,可考虑长期抗凝治疗。抗凝治疗过程中需密切监测患者出血风险,高度警惕出血事件,一旦发生,需明确抗凝药物的类型、剂量和末次使用时间,评估出血严重程度,《共识》推荐根据出血严重程度延缓使用或停用抗凝药物;及早行内镜检查和治疗,明确出血部位和原因,按相应指南进行处理;发生致命性大出血时,及时使用拮抗剂,并进行红细胞、新鲜冰冻血浆、血小板输注等替代治疗。

6.2 关于溶栓治疗 肝硬化患者作为高出血风险人群,循证医学证据表明溶栓治疗肝硬化 PVT 的疗效和安全性缺乏相关证据支持,目前尚无肝硬化 PVT 溶栓的推荐方案,溶栓治疗并非作为肝硬化 PVT 患者一线治疗方案。对于确需溶栓治疗的患者必须首先排除禁忌证,充分评估患者的意愿和整体情况,最后再考虑适应证。急性症状性 PVT 患者,伴有血浆 D-二聚体水平升高,且门静脉高压症状轻,无门静脉海绵样变性,被认定为溶栓治疗的最佳适应证。条索化 PVT 或广泛门静脉海绵样变性不推荐溶栓治疗。溶栓治疗后是否序贯口服抗凝药物及其疗程,仍然需要根据门静脉再通情况和患者整体情况判断。

6.3 关于 TIPS TIPS 主要的适应证包括抗凝治疗效果欠佳或存在抗凝治疗禁忌证、合并 GEV 出血但常规内科止血疗效欠佳、急性症状性 PVT 合并 GEV 出血。对于高危 GEV 但未出血的 PVT 患者,及早行 TIPS 是否能改善患者的预后仍需进一步研究。

7 结语

总之,《共识》只是帮助临床医师在肝硬化 PVT 的诊疗和预防工作中做出合理决策的行业规范,并

不是“金科玉律”，在临床应用中千万不能生搬硬套，而要充分评估患者病情，根据患者的临床情况，以《共识》为参考，制订全面合理的个体化诊疗方案，改善肝硬化 PVT 患者预后。

参考文献

[1] 中华医学会消化病学分会肝胆疾病学组. 肝硬化门静脉血栓管理专家共识(2020 年, 上海)[J]. 中华消化杂志, 2020, 40(11): 721 – 730.

[2] Tsochatzis EA, Senzolo M, Germani G, et al. Systematic review: portal vein thrombosis in cirrhosis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2010, 31(3): 366 – 374.

[3] Chen H, Trilok G, Wang F, et al. A single hospital study on portal vein thrombosis in cirrhotic patients—clinical characteristics & risk factors[J]. Indian J Med Res, 2014, 139(2): 260 – 266.

[4] 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.

[5] 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.

[6] Zocco MA, Di Stasio E, De Cristofaro R, et al. Thrombotic risk factors in patients with liver cirrhosis: correlation with MELD scoring system and portal vein thrombosis development[J]. J Hepatol, 2009, 51(4): 682 – 689.

[7] Abdel-Razik A, Mousa N, Elhelaly 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.

[8] McLendon K, Goyal A, Bansal P, et al. Deep venous thrombosis(DVT) risk factors[M]. Treasure Island(FL): StatPearls Publishing, 2020.

[9] 周庆南, 张国, 农兵, 等. 肝硬化患者并发门静脉血栓的危险因素分析[J]. 中国临床新医学, 2021, 14(4): 360 – 363.

[10] de Franchis R, Baveno VI Faculty. 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.

[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.

[12] 中华医学会外科学分会脾及门静脉高压外科学组. 肝硬化门静脉高压症食管、胃底静脉曲张破裂出血诊治专家共识(2019 版)[J]. 中华外科杂志, 2019, 57(12): 885 – 892.

[13] Delgado MG, Seijo S, Yepes I, et al. Efficacy and safety of anticoagulation on patients with cirrhosis and portal vein thrombosis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2012, 10(7): 776 – 783.

[14] Rodriguez-Castro KI, Vitale A, Fadin M, et al. A prediction model for successful anticoagulation in cirrhotic portal vein thrombosis[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2019, 31(1): 34 – 42.

[15] Intagliata NM, Argo CK, Stine JG, et al. Concepts and controversies in haemostasis and thrombosis associated with liver disease: Proceedings of the 7th International Coagulation in Liver Disease Conference[J]. Thromb Haemost, 2018, 118(8): 1491 – 1506.

[16] Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism[J]. N Engl J Med, 2013, 368(8): 699 – 708.

[17] EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism[J]. N Engl J Med, 2010, 363(26): 2499 – 2510.

[收稿日期 2021 – 07 – 28][本文编辑 吕文娟 余军]

本文引用格式

张国, 王文娟. 《肝硬化门静脉血栓管理专家共识》解读[J]. 中国临床新医学, 2021, 14(8): 740 – 744.