



第四军医大学

The Fourth Military Medical University

分类号 R575.2

U D C 616-004

密 级 公开

硕士学位论文

**经颈内静脉肝内门体分流术治疗门静脉血栓
伴发门脉高压并发症的临床研究**

吕勇

培 养 类 别 全日制

学 号 2712013203

学 位 类 型 专业学位

一级学科(专业类) 临床医学

二级学科(专业) 内科学(消化系病)

研 究 方 向 门静脉血栓的治疗

指 导 教 师 樊代明 教授(主任医师)

培 养 单 位 西京医院消化内科

二〇一六年五月

独创性声明

秉承学校严谨的学风与优良的科学道德，本人声明所呈交的论文是我个人在导师指导下进行的研究工作及取得的研究成果。尽我所知，除了文中特别加以标注和致谢的地方外，论文中不包含其他人已经发表或撰写过的研究成果，不包含本人或他人已申请学位或其他用途使用过的成果。与我一同工作的同志对本研究所做的任何贡献均已在论文中作了明确的说明并表示了致谢。

申请学位论文与资料若有不实之处，本人承担一切相关责任。

论文作者签名：_____日期：_____

保护知识产权声明

本人完全了解第四军医大学有关保护知识产权的规定，即：研究生在校攻读学位期间论文工作的知识产权单位为第四军医大学。本人保证毕业离校后，发表论文等使用本论文工作成果时第一署名单位仍然为第四军医大学。学校可以公布论文的全部或部分内容（含电子版，保密内容除外），可以采用影印，缩印或其他复制手段保存论文；学校有权允许论文被查阅和借阅，并在校园网上提供论文内容的浏览和下载服务。同意学校将论文加入《中国优秀博硕士学位论文全文数据库》和编入《中国知识资源总库》等，并可浏览和下载，同时享受《中国优秀博硕士学位论文全文数据库出版章程》规定的相关权益。

论文作者签名：_____导师签名：_____日期：_____

目 录

缩略语表	1
中文摘要	3
英文摘要	6
前 言	10
文献回顾	12
1 肝外门静脉阻塞文献回顾	12
1.1 病因	13
1.2 病理和发病机制	14
1.3 临床表现	14
1.4 诊断	15
1.5 治疗	19
2 肝硬化门静脉血栓文献回顾	22
2.1 流行病学	22
2.2 病因及发病机制	23
2.3 自然病史及预后	25
2.4 临床表现	27
2.5 诊断	27
2.6 预防	30
2.7 治疗	30
正 文	35
试验一 TIPS 治疗儿童肝外门静脉阻塞伴发反复静脉曲张出血	35
1 材料和方法	35
1.1 研究对象	35
1.2 数据收集	35

1.3 诊断与定义·····	36
1.4 TIPS 治疗策略·····	37
1.5 随访·····	38
1.6 统计分析·····	39
2 结果·····	39
2.1 患者特征·····	39
2.2 手术情况·····	41
2.3 分流道功能障碍·····	43
2.4 临床结局·····	44
3 讨论·····	46
试验二 门静脉血栓对肝硬化患者 TIPS 术后结局的影响·····	50
1 材料和方法·····	50
1.1 研究对象·····	50
1.2 数据收集·····	51
1.3 诊断与定义·····	51
1.4 TIPS 治疗策略·····	52
1.5 随访·····	53
1.6 统计分析·····	53
2 结果·····	54
2.1 病例特征·····	54
2.2 TIPS 手术情况·····	56
2.3 分流道功能障碍·····	56
2.4 症状再发·····	57
2.5 肝性脑病·····	60
2.6 肝移植和死亡·····	60
3 讨论·····	64
小 结·····	68
参考文献·····	69

附 录.....	86
个人简历和研究成果.....	88
致 谢.....	90

缩略语表

缩略词	英文全称	中文全称
AHR	Adjusted hazard ratio	校正风险比
ALT	Alanino aminotransferase	谷丙转氨酶
AST	Aspartate aminotransferase	谷草转氨酶
AVB	Acute variceal bleeding	急性静脉曲张出血
CI	Confidence interval	可信区间
EHPVO	Extrahepatic portal venous obstruction	肝外门静脉阻塞
ERCP	Endoscopic retrograde cholangiopancreatography	经内镜逆行性胰胆管造影
EVL	Endoscopic varices ligation	内镜下曲张静脉套扎术
GOV	Gastroesophageal varices	食管胃底静脉曲张
HE	Hepatic encephalopathy	肝性脑病
HR	Hazard ratio	风险比
HVPG	Hepatic vein pressure gradient	肝静脉压力梯度
INR	International normalized ratio	国际标准化比值
IGV	Isolated gastric varices	孤立的胃底静脉曲张
MELD	Model for end-stage liver disease	终末期肝病模型
MPV	Main portal vein	门静脉主干
MRCP	Magnetic resonance cholangiopancreatography	磁共振胰胆管造影
MTHFR	5,10-methylenetetrahydrofolate reductase	亚基四氢叶酸还原酶

PNH	Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	阵发性睡眠性血红蛋白尿症
PT	Prothromin time	凝血酶原时间
PVT	Portal vein thrombosis	门静脉血栓
PSG	Portosystemic pressure gradient	门体压力梯度
RA	Refractory ascites	顽固性腹水
RCT	Randomized controlled trail	随机对照试验
TIPS	Transjugular intrahepatic portosystemic shunt	经颈静脉肝内门体分流术
SMV	Superior mesenteric vein	肠系膜上静脉
VB	Variceal bleeding	静脉曲张出血

经颈内静脉肝内门体分流术治疗门静脉血栓 伴发门脉高压并发症的临床研究

硕士研究生：吕 勇

导 师：樊代明 教授

辅 导 教 师：韩国宏 教授

第四军医大学消化医院消化病医院，西安 710032

中文摘要

【研究背景】

非肿瘤性门静脉血栓(Portal vein thrombosis, PVT)可分为非肝硬化门静脉血栓和肝硬化门静脉血栓。其中非肝硬化门静脉血栓又称为肝外门静脉阻塞(Extrahepatic portal venous obstruction, EHPVO),是发展中国家儿童非硬化性门静脉高压的重要原因(50%),可引起致命性的消化道大出血、儿童生长发育迟缓、脾大、脾功能亢进等症状。PVT也是肝硬化常见的并发症,其患病率为5-25%。PVT可显著增加肝硬化患者的静脉曲张出血内镜治疗失败率、再出血率及六周的死亡率。另外,完全血栓或血栓蔓延至肠系膜将明显增加肝移植手术难度及移植术后的并发症及死亡率。

经颈内静脉肝内门体分流术(Transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)是治疗肝硬化门静脉高压并发症的主要手段。然而,在PVT患者中,TIPS的技术难度及并发症风险将显著增加。目前尚无TIPS治疗儿童肝外门静脉阻塞的报道,其安全性及有效性尚未可知。既往病例系列研究初步探讨了TIPS在肝硬化PVT患者的可行性及安全性,肝硬化PVT患者与无PVT的患者相比,其TIPS术后的长期疗效及生存有无差别,尚未可知。

【目的】

1. 探索TIPS在治疗EHPVO儿童反复食管胃底静脉曲张破裂出血中的可行性、

安全性及有效性。

2. 比较肝硬化 PVT 患者与肝硬化无 PVT 的 TIPS 术后结局有无差别。

【方法】

1. 回顾性分析 2005.11-2013.12 期间入住我科的 28 例因反复食管胃底静脉曲张破裂出血接受 TIPS 治疗的 EHPVO 儿童术后结局, 包括手术成功率、并发症发生率、分流道功能障碍、术后脑病、生存。

2. 对 2001.3-2014.12 期间入住我科并接受 TIPS 治疗的 1171 例伴有门脉高压并发症的肝硬化患者进行回顾性分析, 利用 Cox 回归模型比较肝硬化无血栓患者(n=959)与有血栓患者(n=212)的 TIPS 术后结局, 包括分流道功能障碍、门脉高压并发症复发率、术后脑病、生存。

【结果】

1. 纳入的患者中包括17名男性和11名女性, 中位年龄为12.3岁(范围7.1岁到17.9岁)。中位随访时间为36月。TIPS手术成功率为60.7% (17/28)。在TIPS手术成功的17例患者中, 6人发生分流道功能障碍, 发生率为35.3%。TIPS手术成功组1年、3年累积不发生术后再出血的比率明显高于TIPS手术失败组($p=0.0075$)。TIPS手术成功组平均身高测量值的标准差分值(Z分值)也明显高于失败组($p=0.017$)。1例患者并发肝包膜穿孔, 但经保守治疗后痊愈。TIPS成功组, 0例患者发生术后肝性脑病, 1例患者死于未知原因。

2. 在纳入的 1171 例肝硬化患者中, TIPS 的手术指征为急性出血、预防再出血、顽固性腹水, 中位随访时间为。217 (19%)人发生分流道功能障碍, 349 (30%)人门脉高压症状复发, 558 (48%)人发生术后肝性脑病, 507 (43%)人死亡, 28 (2%)人接受肝移植。校正基线参数后, 肝硬化血栓患者和无血栓患者在发生分流道功能障碍的风险(adjusted hazard ratio [AHR], 1.190; 95% confidence interval [CI], 0.766-1.598)、门脉高压症状复发的风险(AHR, 1.208, 95% CI, 0.880-1.657)、术后肝性脑病的风险(AHR, 0.871; 95% CI, 0.680-1.116)方面无显著性差异。但是肝硬化血栓患者较无血栓患者具有较低的无肝移植死亡风险(AHR, 0.742; 95% CI, 0.565-0.975)。

【结论】

1. 利用TIPS治疗EHPVO儿童反复食管胃底静脉曲张出血是安全有效的, TIPS应该作为保守治疗无效或传统手术失败后的一个选择。

2. 肝硬化门脉血栓患者与无血栓患者TIPS术后发生分流道功能障碍、门脉高压症状复发、术后肝性脑病相同，但是肝硬化血栓患者较无血栓患者具有较低的无肝移植死亡风险。

关键词：门静脉血栓；经颈内静脉肝内门体分流术；肝硬化；门静脉高压；食管胃底静脉曲张出血；生长受限

Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal vein thrombosis with portal hypertensive complication

Candidate for master: Yong Lv

Supervisor: Daiming Fan

Tutor: Guohong Han

Xijing Hospital of Digestive Diseases, Fourth Military Medical University,
Xi'an 710032, China

Abstract

【Background】

Portal vein thrombosis (PVT) includes non-cirrhotic PVT and cirrhotic PVT. The chronic non-cirrhotic PVT is also named extra-hepatic portal venous obstruction (EHPVO). EHPVO, leading to portal hypertension, is the most common cause of upper gastrointestinal bleeding in children in developing countries. Growth retardation, splenomegaly and hypersplenism are the other common presenting features, which greatly affect patient quality of life. PVT is a critical but fairly common event in patients with cirrhosis, with a prevalence ranging from 2% to 23%. PVT may deteriorate the prognosis of cirrhotic patients because it worsen liver function through decreasing liver perfusion and increase risk of complications via further increasing portal hypertension. Moreover, complete or extensive PVT complicates the liver transplant operation and increase post-transplantation morbidity and mortality.

Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) is the mainstay treatment option

for the complications of portal hypertension in liver cirrhosis. However, in the setting of PVT, the technical difficulty and risk of TIPS is remarkably increased. Experience of TIPS in children with EHPVO is extremely limited, with only a few cases reported. The feasibility, safety, and efficacy of the TIPS for the treatment of EHPVO in children with symptomatic portal hypertension is still unknown. Several small case series have explored the feasibility and safety of TIPS in patients with PVT. However, it is still unknown whether there are differences in post-TIPS outcomes comparing patients with PVT to those without PVT.

【Aims】

1. To evaluate the feasibility and efficacy of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) for extra-hepatic portal venous obstruction (EHPVO) with recurrent variceal bleeding (RVB) in children.

2. To determine whether there are differences in post-TIPS outcomes comparing patients with PVT to those without PVT.

【Methods】

1. From November 2005 to December 2013, 28 consecutive paediatric patients with EHPVO treated with TIPS for RVB refractory to medical/endoscopic therapy and/or surgical treatment in a tertiary-care centre were followed until last clinical evaluation or death.

2. From March 2001 to December 2014, 1171 consecutive patients with cirrhosis treated with TIPS for acute variceal bleeding (n=175), recurrent variceal bleeding (n=867) or refractory ascites (n=129) in a tertiary-care centre were followed until last clinical evaluation or death. Cox proportional hazards model was used to compare post-TIPS outcomes between patients with PVT (n =212; 18%) and without PVT (n =959; 82%) after adjusting for baseline characteristics.

【Results】

1. Seventeen boys and eleven girls aged 7.1 to 17.9 years (median 12.3 years) weighing 19.0-62.0 kg (median 33.5 kg) were treated. The median follow-up time was 36.0 months (range 4.0-106.0 months). TIPS was successfully placed in 17 of 28 (60.7%) of patients via a transjugular approach alone (n=4), a combined transjugular/transhepatic approach (n=9), or a combined transjugular/transsplenic approach (n=4). Shunt dysfunction occurred in 6 of 17 (35.3%) patients. The cumulative 1- and 3-year free-from-variceal-rebleeding rates in TIPS success group were higher than those in TIPS failure group (75.0% and 67.5% versus 45.5% and 18.2%, respectively, $p=0.0075$). Compared with the TIPS failure group, the improvements in the height-for-age z-scores were greater in the TIPS success group ($p=0.017$). Procedure-related complication occurred in one patient (3.6%), and no episode of post-TIPS hepatic encephalopathy occurred in any patient. Except one patient in the TIPS success group died at 115 post-operative days, all patients were alive.

2. During a median follow-up period of 28.2 (range, 0-177.2) months, 217 (19%) patients developed shunt dysfunction, 349 (30%) experienced clinical relapse, 558 (48%) developed hepatic encephalopathy (HE), 507 (43%) died and 28 (2%) underwent transplantation. Compared with patients without PVT, patients with PVT had a similar risk of shunt dysfunction (adjusted hazard ratio [AHR], 1.190; 95% confidence interval [CI], 0.766-1.598), symptom recurrence (AHR, 1.208, 95% CI, 0.880-1.657), or HE (AHR, 0.871; 95% CI, 0.680-1.116), and a lower risk of the combined outcome of death or transplantation (AHR, 0.742; 95% CI, 0.565-0.975). After stratifying according to degree of PVT, a reduced mortality was only associated with partial PVT but not complete PVT.

【Conclusions】

1. TIPS is feasible and effective in children with EHPVO and RVB. TIPS could represent a less invasive alternative to traditional surgical portosystemic shunting or a valuable treatment option if surgery and endoscopic treatment failed.

2. Among cirrhotic patients undergoing TIPS, patients with PVT has similar rate of shunt dysfunction, symptom recurrence, HE and lower mortality than comparable patients

without PVT. Prospective randomized studies should investigate whether TIPS is the best therapeutic option in cirrhotic patients with PVT.

Key words: Portal vein thrombosis, Transjugular intrahepatic portosystemic shunt, Cirrhosis, Portal hypertension, Variceal bleeding, Refractory ascites , Growth retardation.

前 言

非肿瘤性门静脉血栓(Portal vein thrombosis, PVT)可分为非肝硬化门静脉血栓和肝硬化门静脉血栓。其中非肝硬化PVT又称为肝外门静脉阻塞(Extrahepatic portal venous obstruction, EHPVO)。在成人,血液高凝状态是引起EHPVO的主要病因,而在儿童,脐静脉置管、脐静脉炎、脱水等为常见原因。肝外门静脉阻塞可引起肝前性门脉高压,是发展中国家儿童上消化道出血的最常见的原因。因为肝外门脉阻塞儿童患者的肝功能一般未受损,因此他们对急性曲张静脉破裂出血耐受性较好。但是反复的曲张静脉破裂大出血仍然是肝外门脉阻塞儿童患者死亡的主要原因。同时,长期患肝外门脉阻塞可以引发儿童发育阻滞,有研究结果显示这一情况在肝外门脉阻塞患儿中达到50%。门脉高压导致的肠系膜水肿、肠粘膜吸收障碍可能是儿童发育迟滞的主要原因,生长激素抵抗及继发于肝血流减少的胰岛素样生长因子减少可能是另外的重要原因。肝外门脉阻塞患儿还可表现为脾大、脾功能亢进,这些症状都会严重影响患儿的生活质量。

对于儿童肝外门脉阻塞目前尚无最佳的治疗方式,其治疗方式主要包括内镜治疗及各种门体分流手术。内镜治疗主要是内镜下注射硬化剂及套扎。这种治疗方式虽然能够安全、有效地控制和预防曲张静脉出血,但是却没有根除引起门脉高压的原因,因而不能改善儿童的生长发育,而且还会导致食管狭窄、溃疡等一系列并发症。文献报道门体分流手术(包括肠系膜上静脉-左肝静脉搭桥手术)既能有效控制出血,又能提高儿童生长发育的速度。但是门体分流手术创伤性较大,手术风险较高,手术并发症较多。因此,目前指南推荐只有当药物和内镜难以控制的大出血,才考虑手术治疗。

经颈静脉肝内门体分流术(TIPS)是在X线透视导引之下,经颈静脉入路,在肝内肝静脉及门静脉主要分支之间建立人工分流通道,并以金属内支架维持其永久性通畅,达到降低门脉高压后控制和预防食道胃底静脉曲张破裂出血,其相当于侧-侧门体分流术。TIPS在控制和预防食道胃底静脉曲张破裂出血的方面与门体分流术效果相当。由于其创伤性较小,在成人TIPS已经基本取代了门体分流手术。TIPS

与门体分流术降低门脉高压的机制相同，理论上也能改善儿童的生长发育迟缓。目前已有三项病例系列研究报道了 TIPS 成人肝外门静脉阻塞的研究效果。研究表明，TIPS 对于成人肝外门脉阻塞是可行、安全、有效的。但由于 TIPS 在 EHPVO 儿童中的手术难度较大，目前尚无 TIPS 治疗儿童肝外门静脉阻塞的报道。

肝硬化也是 PVT 形成的常见原因之一。PVT 在肝硬化患者中的患病率为 5-25%。目前认为门静脉血流速度降低是肝硬化门脉血栓形成的主要原因，血液高凝状态也可能发挥重要作用。研究表明 PVT 可增加肝硬化患者出血率、内镜下急性出血控制失败率、在出血率及出血后的六周死亡率。另外完全 PVT 或 PVT 蔓延至肠系膜也会明显增加肝移植的手术难度、并增加术后并发症发生率及死亡率。

曲张静脉破裂出血和顽固性腹水是肝硬化门脉高压的两大常见并发症。目前美国肝脏病学学会及欧洲肝脏病学学会的指南中对于伴有 PVT 的曲张静脉破裂出血 (VB) 和顽固性腹水 (RA) 的治疗策略尚没有明确的推荐和一致意见。我们中心及其他中心的队列研究表明，TIPS 不仅能通过建立门腔分流道降低门静脉压力有效控制和预防门脉高压的并发症，还能通过机械切栓或球囊扩张开通阻塞的门静脉。同时，由于 TIPS 术后血流增加，能有效预防术后血栓的再形成。最近一项随机对照研究表明，与内镜联合药物相比，TIPS 更能有效预防肝硬化患者静脉曲张再出血，同时两种治疗方式术后肝性脑病的发生没有明显差异。然而，PVT 是否会影响 TIPS 术后的转归，目前尚未可知。一方面，由于导致血栓形成的危险因素存在（如血液高凝状态），PVT 患者 TIPS 术后分流道功能障碍发生率可能会增加。另一方面，PVT 患者 TIPS 术前门脉灌注已经减少或消失，肝脏通过增加肝动脉灌注来代偿，因此 TIPS 术后肝脏灌注较术前无明显变化，肝功能损害较小，因而术后肝性脑病不会明显增加。然而，目前尚没有文献进行这一方面的研究。

本研究包括两个试验，试验一通过回顾性分析本中心近 8 年来 TIPS 治疗儿童肝外门静脉阻塞的情况，探索 TIPS 治疗儿童肝外门静脉阻塞的引起的门脉高压的可行性、安全性及有效性。实验二的目的是回顾性比较分析我中心患有肝硬化 PVT 与无 PVT 患者接受 TIPS 治疗后的结局，探讨肝硬化 PVT 对 TIPS 术后结局的影响。

文献回顾

非肿瘤性门静脉血栓（Portal vein thrombosis, PVT）是指发生于门静脉主干的血栓，血栓可累及其上游的肠系膜静脉或脾静脉，向下可累及肝内门静脉的分支（图1）。按照疾病原因的不同，可分为非肿瘤性非肝硬化性门静脉血栓及与肝硬化相关的门静脉血栓，其中前者又称为肝外门静脉阻塞。

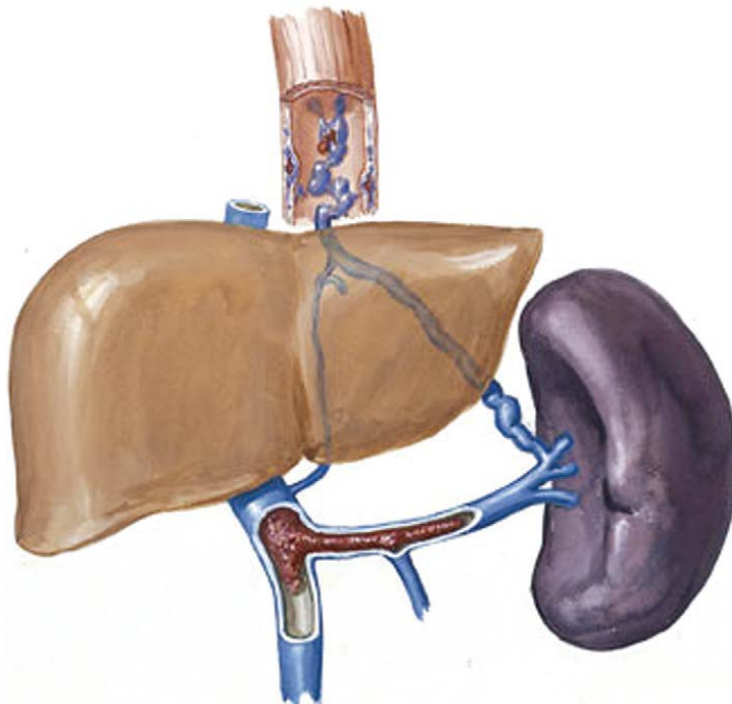


图 1. 门静脉血栓

1 肝外门静脉阻塞文献回顾

肝外门脉阻塞(Extrahepatic Portal Vein Obstruction, EHPVO)是指进入肝脏前门静脉主干的阻塞，可伴或不伴有其分支的阻塞，而孤立的肝内门静脉、肠系膜、脾静脉的阻塞不属于肝外门脉阻塞的范围内^[1, 2]。EHPVO 是发展中国家门脉高压的常见原因(54%)^[3-6]，也是儿童上消化道出血最常见的原因(68%–84%)^[7, 8]。而该疾病在西方国家则较少见，仅占门脉高压原因中的 11%左右^[5, 6, 10]。

1.1 病因

约 70% 的 EHPVO 确切病因尚不清楚。目前提出的病因包括感染、外科手术、血管介入手术、腹部创伤、脱水、先天发育异常等^[3, 5, 9]。目前认为 EHPVO 是多种病因导致的一种疾病, 因年龄、阻塞部位而异 (表 1)。这些病因大体上可以分为五大类: 遗传性或获得性血液高凝状态、感染或炎症、门静脉损伤、发育异常、特发性^[10-13]。

表 1. 成人和儿童 EHPVO 病因 (改编自 Khanna et al. Journal of Hepatology 2014)

病因	患病率	
	儿童	成人
原发性或继发性高凝状态		
原发性骨髓增生症(有或无 JACK2 ^{V617F} 基因突变)	0%	3-42%
FVL 突变	0-30%	3-14%
凝血因子II G20210A 突变	0-15%	0-21%
MTHFR C677T 突变	3-34%	0-21%
高同型半胱氨酸血症	NE	11-19%
蛋白 C 缺乏症	0-45%	3-41%
蛋白 S 缺乏症	0-55%	2-38%
凝血酶 III 缺乏症	0-50%	0-41%
抗心磷脂抗体综合征	3-47%	1-13%
阵发性睡眠性血红蛋白尿症	NE	0-2%
局部感染因素		
胰腺炎	0-5%	4-19%
腹部败血症	6-22%	5-36%
肝脓肿	0-3%	0-4%
门静脉损伤		
外伤、脾切除术、胰腺损伤、肠切除术等	0-3%	5-17%
脐静脉置管	0-41%	0-2%
脐静脉感染	0-45%	<1%
妊娠	-	0-2%
口服避孕药	-	3-19%
肝移植术后	8%	1.5%
特发性	45-72%	23-68%

在遗传性因素中, 儿童以凝血因子 II G20210A 突变和亚甲基四氢叶酸还原酶 (MTHFR)C677T 突变常见^[11, 14], 而成人以原发性骨髓增生症(有或无 JACK2^{V617F} 基因突变) 常见^[5, 15-17]。总的来说, 约 28%-62% 的 EHPVO 患者可发现一个或多个遗传性或获得性易栓危险因素^[6, 20]。

1.2 病理和发病机制

大体标本上，EHPVO 的门静脉一般已无法辨认正常结构，而被许多网状的门静脉-门静脉的侧支血管所取代，称为门静脉海绵样变性（图 2）^[18, 19]。门静脉海绵样变性一般发生于急性阻塞后的 7-20 天。门静脉海绵样变血管的形成有利于缓解肠道淤血状态、代偿性增加肝内灌注、缓解门脉高压状态。然而这种代偿并不充分，门静脉压力逐渐增高，使食管胃底静脉交通支、直肠周围静脉交通支开放，形成食管胃底静脉和直肠周围静脉曲张，最终破裂引起出血^[3, 4, 20]。在组织学上，肝脏的小叶结构保留完整。可见的网状纤维呈同心圆样包绕在门静脉周围，有时也可蔓延至肝实质内^[5, 9]。一般来说，组织活检对于诊断 EHPVO 不是必需的，然而组织活检有助于排除其他肝脏实质损害的疾病^[21, 22]。

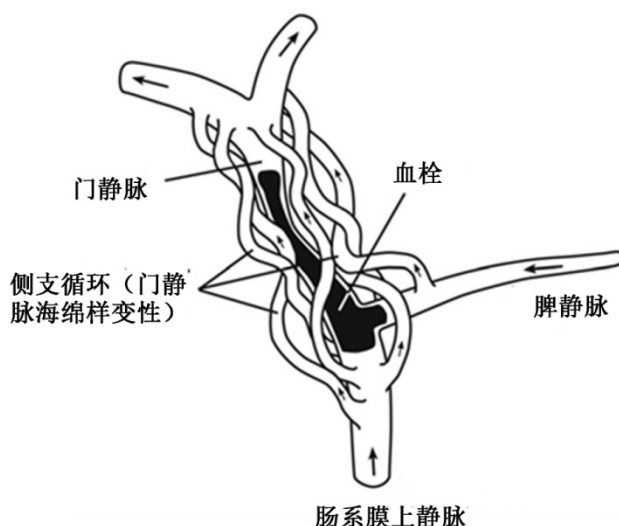


图 2. 门静脉海绵样变性示意图

(改编自 Parikh et al. The American Journal of Medicine, 2010)

1.3 临床表现

EHPVO 在儿童一般以门脉高压引起的食管胃底静脉曲张破裂出血为首发症状，而在成人，其临床表现依据病情急缓有所不同。

2.3.1 儿童 EHPVO 临床表现 儿童的曲张静脉出血一般表现为无任何征兆的突然发生，每次出血量大，病程呈反复性，平均每年出血次数为 1.3 次^[23]。因为其肝功能储备较好，患儿对出血耐受性较好，较少因出血而导致死亡^[24]。有学者认为随着患儿进入青春期，出血发生频率会有所降低^[23]。另外，脾大、脾功能亢进也是 EHPVO

常见的临床表现。少部分 EHPVO 儿童可发生腹水，一般在出血或手术治疗之后出现，表现为轻度、一过性腹水，很少需要给予利尿、穿刺放腹水等治疗^[25]。Webb 和 Sherlock 等^[26]在一项队列研究中报道了 97 例患儿中有 13 例无出血而以腹水为首发症状。Sarin 等^[27]报道的 EHPVO 患儿腹水的患病率约为 21%。一旦出现腹水，提示患儿的肝功已有不同程度的损害^[28]。如果 EHPVO 发生在患儿青春期之前，长期的 EHPVO 可以导致发育迟缓^[29]，这一情况在 EHPVO 患儿中可达到 37%-54%^[30]。其具体原因尚不清楚，目前认为可能与下列因素有关：（1）长期门脉高压导致肠道粘膜淤血水肿，吸收功能障碍，儿童营养缺乏。（2）肝脏血流减少导致胰岛素样生长因子较少^[31]。（3）胰岛素抵抗^[3, 32]。

1.3.2 成人 EHPVO 临床表现 当急性或亚急性 EHPVO 为部分阻塞时，症状往往并不明显或仅轻度的腹部不适，但是如果阻塞程度较重或已累及肠系膜上静脉，那么很可能出现腹痛、腹胀、腹泻、发热等阳性症状，少部分病人可能还伴有腹水^[10, 34]。肠缺血和肠坏死较为少见，因为经常在排除其他常见的腹痛原因后才能确诊，所以常常被延误诊断而得不到及时治疗^[33]。慢性 EHPVO 患者则表现为门静脉高压引起症状，如胃食道静脉曲张、脾大、脾功能亢进^[34]。约 20%-40%病人可发生上消化道出血^[35]。若患者在儿童时期已行食管曲张静脉套扎，则消化道出血的部位可能是胃底、十二指肠、直肠周围的曲张静脉^[36]。与肝硬化患者相比，EHPVO 患者胃底静脉曲张的患者病率较高。有研究提示胃底静脉曲张见于 30%-40%的 EHPVO 患者^[36]。除非有较大的自发性脾肾分流道或脾胃分流道，显性肝性脑病一般较少见，而轻微肝性脑病则可发生于 32%-35%的 EHPVO 患者^[37]。由于门静脉海绵样变性的侧支血管压迫胆道，80%-100%的 EHPVO 患者可继发门脉性胆管病^[38]。大部分患者（62%-95%）没有症状，老年患者、病程较长者、伴有胆管炎或胆结石者可出现为黄疸、腹痛等症状^[39, 40]。

EHPVO 的预后一般较好，研究显示其长期（>10 年）生存将近 100%，其生存主要与引起门静脉阻塞的基础疾病相关^[10, 41]。

1.4 诊断

对于持续腹痛超过 24 小时的患者，不论是否伴有发热或肠梗阻，都应考虑急性 EHPVO 的可能。如患者表现为持续性剧烈腹痛、直肠出血、中-大量腹水或多器官

功能衰竭，应考虑肠道坏死。而对于反复上消化道出血（呕血或黑便）、脾脏轻度或中度肿大，而没有慢性肝脏疾病(如病毒性肝炎、自身免疫性肝炎等)、且肝功能基本正常的患者要想到慢性 EHPVO 的可能。但是需要排除一些导致非肝硬化门脉高压或者肝硬化失代偿期的病因。因此，脾静脉-门静脉血管的影像学检查对 EHPVO 的诊断至关重要。目前的影响学诊断方法有彩色多普勒超声、CT、MRI，表现为门静脉阻塞，管腔内有固体物质或正常门静脉被海绵样血管取代。

急性或亚急性 EHPVO 在腹部 B 超上可见血管内血栓。慢性 EHPVO 显示正常门静脉结构消失，代之为不规则的弯曲状血管影，或呈蜂窝状，其内见血液流动，血流方向无规律，血管壁增厚回声增强（图 3）^[42]。彩色多普勒超声为 EHPVO 的首选检查方法，其敏感性可达 94%~100%，特异性达 96%^[43]。但是，超声受操作者的主观因素影响较大。对于排除其他原因引起的门静脉阻塞和评估阻塞的程度及范围则需要进一步行增强 CT 或 MRI。

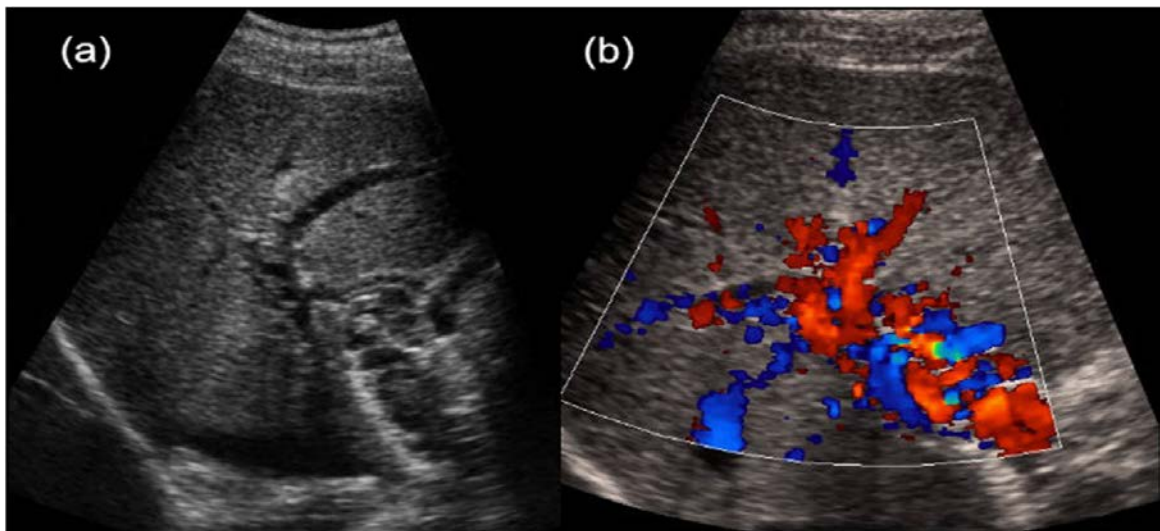


图 3. 彩色多普勒超声示门静脉海绵样变性

增强 CT 和 MRI 的敏感性特异性均高于 B 超。同时多层螺旋 CT 扫描后采用最大密度投影 (MRI) 技术、容积重建(VR)技术或表面遮盖显示(SSD)技术进行三维重建，能够清楚的显示侧枝血管情况及海绵样变血管与胆道系统之间的关系（图 4，图 5）。

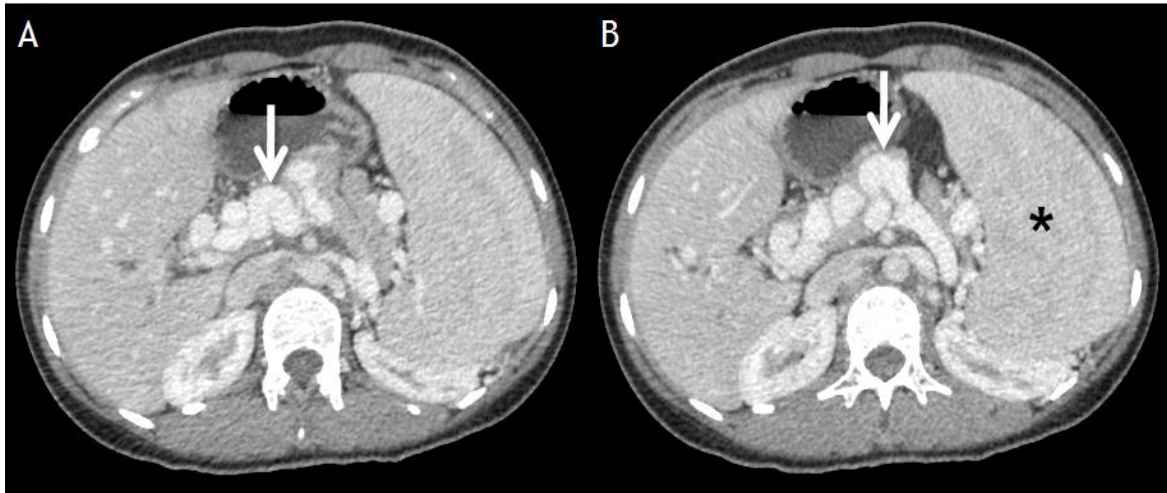


图 4. 增强 CT 示门静脉海绵样变性 (箭头示侧支血管)



图 5. 三维 CT 重建显示 (A) 门静脉血栓 (B) 海绵样变性血管

实验室检查方面，EHPVO 患者的肝功一般在正常范围之内，但是一些患者由于海绵样血管压迫胆道，其碱性磷酸酶、 γ -谷酰胺转酞酶可能升高。因为反复的消化道出血，白蛋白也可能降低。

一般来说，肝组织活检对于诊断 EHPVO 不是必须的，但是当影像学检查发现肝脏形态异常或实验室检查发现肝功能持续损伤时，则应当行肝穿刺活组织检查，以排除肝硬化或其他原因所继发的门静脉阻塞。

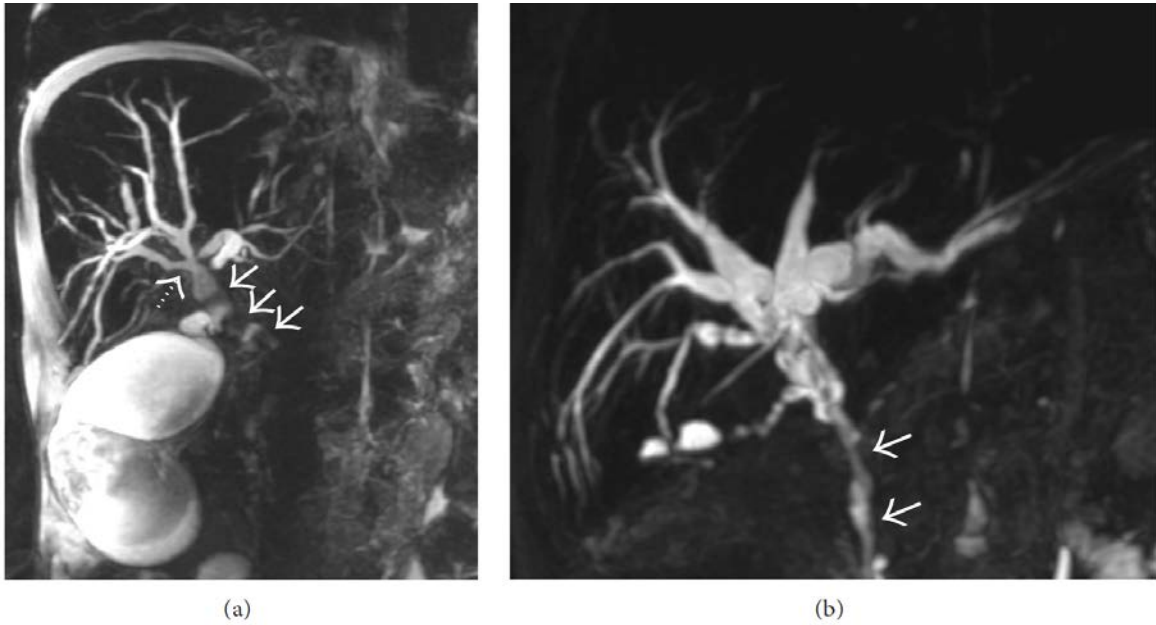


图 6. MRI 示门脉性胆管病（箭头示狭窄的胆管）

（引自 Rajesh et al. Gastroenterology Research and Practice 2015）

ERCP 曾经是诊断门脉性胆管病的金标准，但因其为有创检查，近年来已逐渐被 MRCP 所取代^[43]。门脉性胆管病在 ERCP 和 MRCP 上主要表现为胆道壁凹凸不平，局灶性的狭窄、结节状扩张、移位、成角以及结石和炎症等征像(图 6)^[43]。根据 ERCP 或 MRCP 所见，可将门脉性胆管病分为 4 型^[6]（图 7），I 型：病变仅累及肝外胆管；II 型：病变仅累及肝内胆管；III 型：肝外和一侧(左或右)肝内胆管同时受累；IV 型：同时累及肝外胆管和两侧肝内胆管。

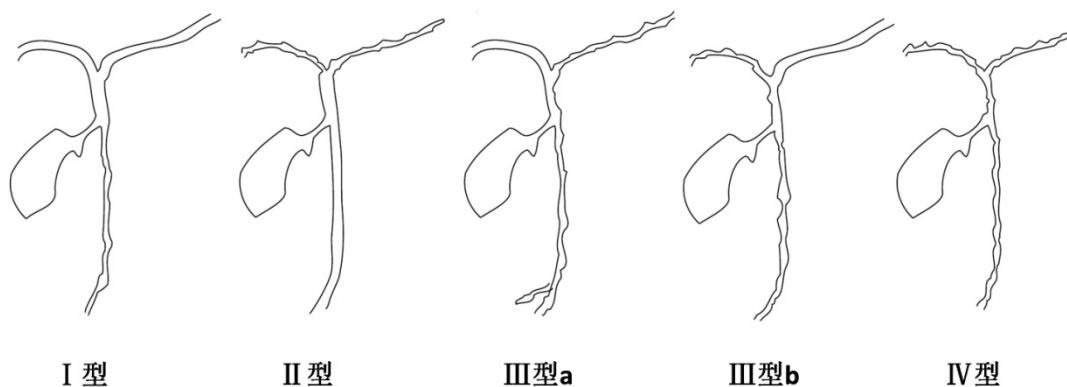


图 7. 门脉性胆管病分型示意图

（改编自 Sarin et al. Journal of Hepatology 2014）

1.5 治疗

EHPVO 的治疗因患者年龄、病程(急性、慢性)、是否伴有门脉高压的并发症而异。

1.5.1 急性 EHPVO 治疗

急性 EHPVO 治疗的目的主要是 (1) 开通门静脉, (2) 防止血栓的进一步进展和蔓延至肠系膜上静脉导致肠坏死, (3) 预防血栓再形成, (4) 预防门脉高压并发症^[10]。急性 EHPVO 自发再通的可能性较小, 因此对于急性 EHPVO 应当积极给予抗凝治疗^[44]。最近发表的一项欧洲多中心前瞻性研究纳入 95 例急性 EHPVO 的患者进行抗凝治疗, 所有患者的血栓范围都没有继续进展^[45]。虽然 60% 的患者在抗凝治疗前有肠系膜上静脉血栓, 但是在随访过程中, 仅 2 例患者发生局限性肠坏死。门脉主干、脾静脉、肠系膜上静脉血栓的开通率分别为 39%, 80% 和 73%。其中, 诊断血栓至抗凝治疗时间 > 6 月的患者无一例门静脉再通。这一研究结果与之前的几项单中心回顾性研究的结论一致^[46, 48, 49]。抗凝治疗过程中 9% 的患者出现了出血并发症, 2% 的患者死亡, 但是死亡原因与 EHPVO 或出血并发症无关。这项研究还发现脾静脉阻塞、腹水、抗凝治疗开始较晚是门静脉不能再通的独立预测因素。这些结论仍需要前瞻性研究进一步证实。根据欧洲肝脏病协会 (EASL) 最近发表的肝脏血管病指南推荐, 诊断急性 EHPVO 后, 如无禁忌症, 应立即开始抗凝治疗。抗凝药物首选低分子肝素, 抗凝时间应不少于 6 个月。而对于伴有持续性血栓危险因素、再发血栓或者肠梗死的患者, 推荐长期进行抗凝治疗^[1]。

急性 EHPVO 还可以利用经皮经肝穿刺门静脉、经股动脉的肠系膜上动脉、经颈内静脉的门静脉直接插管技术, 直接插管至血栓部位, 注入溶栓药物, 进行局部溶栓^[46]。局部溶栓治疗目前文献报道较少, 大部分是个案报道, 迄今为止不超过 100 例患者^[1]。文献报道局部溶栓治疗后门静脉开通率虽然与抗凝治疗相似, 但是手术相关出血却高达 50%^[46, 47]。并且操作过程中可能造成门静脉血管壁的破坏, 导致血栓再次形成。

对于伴有高热、寒战的患者, 无论是否存在腹腔感染灶, 应警惕化脓性门静脉炎可能性, 应当常规进行血培养检查。对于有感染证据的患者, 应当尽早开始使用抗生素^[10]。当血栓蔓延至肠系膜上静脉时, 其病死率可达 20-30%^[48]。因此, 当保守治

疗无效时，应当积极考虑行肠切除术。

1.5.2 慢性 EHPVO 的治疗

慢性 EHPVO 治疗的治疗主要是针对门脉高压的并发症，如预防和控制急性曲张静脉出血，改善脾大、脾功能亢进等症状。同时，如伴有生长受限、门脉性胆管病、轻微肝性脑病，也应当积极治疗^[1, 53]。

(1) 预防和治疗急性曲张静脉出血

目前关于 EHPVO 患者曲张静脉出血的预防和治疗的数据较少，根据最新 Baveno VI 门脉高压共识，主要采用肝硬门脉高压曲张静脉出血的预防和治疗策略^[2]。对于急性出血的患者，应当尽早使用生长抑素、特利加压素等血管活性药物^[1, 3]。Sarin 等^[49]的一项随机对照研究显示，普萘洛尔和内镜治疗对预防曲张静脉再出血具有相同的有效性。内镜下注射硬化剂（EST）和圈套套扎（EVL）对于根除曲张的有效性相当，但是内镜下套扎根除曲张静脉的速度较快（即需要进行内镜治疗的次数较少）、并发症较少。随机对照试验也显示 EVL 的安全性及有效性明显优于 EST^[50]。因此，EVL 应该作为首选的治疗方式。但是，对于 2 岁以下的儿童，EST 仍然是唯一的治疗方式^[34]。因为内镜套扎环对于 2 岁以下儿童相对较大，实施难度较大。也有学者提先给予套扎、对于不能套扎的小的曲张静脉再给予硬化治疗的序贯治疗策略，但是目前尚缺乏强有力的临床证据^[51]。值得注意的是，食管曲张静脉根除后，1 型食管胃底静脉曲张（GOV1）发病率减少，而 1 型孤立的胃底静脉曲张（IGV1）、门脉高压性胃病、异位曲张静脉的发病率增加了^[52, 53]。对于 2 型食管胃底静脉曲张（GOV2）和 IGV1，目前推荐胃镜注射组织粘合剂进行治疗。由于内镜治疗并没有降低门静脉压力，因此目前文献中尚未有内镜治疗后儿童生长发育改善的报道^[54, 55]。

许多研究也报道了不同的分流手术在 EHPVO 患者的长期效果，其通常率为 85%-98%，长期生存率>95%。肠系膜上静脉-门脉左支搭桥术（Rex bypass）在治疗儿童 EHPVO 中的疗效已得到充分肯定^[56-58]。该手术利用患儿的颈内静脉在其通畅的肠系膜上静脉与门脉左支之间搭桥，建立分流道，使门脉血流绕过阻塞部位进入肝脏，恢复肝脏灌注^[59, 60]。除了有效降低门脉压力外，还改善患儿生长发育迟缓的状态^[61]。因此，对有条件的地区和医院，该手术应当作为首选的治疗方式^[62]。目前存在的争议是，对于没有曲张静脉出血病史的患儿是否应当行该手术^[60]。由于该手术

对术者的技术、经验等要求较高，目前的报道大部分来自于西方国家，发展中国家仅有个案报道^[63]。

在肝硬化患者，经颈内静脉肝内门体分流术（TIPS）几乎取代了传统的分流手术^[64]。但是由于门静脉海绵样变性的形成，EHPVO 一直被视为 TIPS 的禁忌症^[64]。目前有 3 项研究报道了 TIPS 在成人 EHPVO 的效果（表 2）^[65-67]。TIPS 手术成功率 35%-83%，支架通畅率 71%-82%。仅有一项研究单中心回顾性研究报道了 EHPVO 患儿接受 TIPS 治疗的效果^[68]。28 例反复发生曲张出血的患儿接受 TIPS 手术，17 例（60.7%）手术成功。术后 6（35.3%）例发生分流道功能失常，没有一例肝性脑病发生。与 TIPS 手术失败者相比，成功者的再出血发生率显著降低，生长受限状况改善。其结果需要未来的前瞻性研究进一步证实。

（2）脾大和脾功能亢进的治疗 大多数脾大的患者不需要特殊处理，仅对严重影响生活质量、容易破裂的脾大才需要考虑手术治疗。现在并不提倡单纯切脾而不行分流手术^[62]。

表 2. TIPS 治疗成人 EHPVO 的研究

参考文献	TIPS 手术指征	门静脉阻塞程度	手术成功率	穿刺门静脉途径	分流道功能障碍
Luo. et al. (Gastroenterol Res Pract. 2014)	急性曲张静脉出血 (n=4)	完全阻塞 (n=11)	11/15 (73%)	经颈内静脉 (n=11)	通畅(n=9) 狭窄(n=2)
	反复曲张静脉出血 (n=11)	部分阻塞 (n=4)			
Qi. et al. (Dig Dis Sci, 2012)	曲张静脉出血 (n=20)	纤维条索化 (n=19)	7/20 (35%)	经颈内静脉 (n=1)	通畅(n=5) 狭窄(n=2)
	顽固性腹水 (n=1)	完全阻塞 (n=1)		经肝途径 (n=4) 经脾途径 (n=2)	
Fanelli et al. (Digest Liver Dis, 2011)	反复曲张静脉出血 (n=7) 肠坏死(n=2) 高危静脉曲张 (n=4)	N/A	11/13 (83%)	经颈内静脉途 径(n=11)	通畅(n=8) 狭窄(n=3)

(3) 门脉性胆管病的治疗 大部分无症状的患者无须治疗，对有症状的患者原则上应解除胆道梗阻^[69]。一些学者认为应当先行分流手术降低门脉高压，对于分流手术后胆道梗阻无缓解者再行胆道手术。而另外一些学者认为应该首选内镜治疗，对于内镜治疗无效者，再进行门体分流手术^[70]。对于胆总管结石或胆管结石合并胆管炎而无胆道狭窄者，内镜下乳头括约肌切开取石是首选方法^[70, 71]。行乳头肌切开取石时应注意保护壶腹周围的粗大侧支血管，以免造成损伤，引发大出血。对伴有胆管狭窄者则需要行胆管狭窄扩张术和/或放置胆管支架。由于内镜治疗不能解除原发的胆管梗阻，故术后结石的复发率很高^[76]。门体分流术可有效降低肝门部大量海绵样变性血管的压力，缓解其对胆道系统的压迫而造成的胆管梗阻^[77]。对于门体分流术后胆道系统的改变和症状仍然存在的患者，则须接受肝空肠吻合术方能解除胆道梗阻。但由于腹腔内存在大量侧支静脉，实施手术难度较大，并且术后复发率及病死率均较高^[34]。

2 肝硬化门静脉血栓文献回顾

2.1 流行病学

门静脉血栓（PVT）是肝硬化患者的常见并发症，其患病率约为 5%~25%，并随着肝硬化严重程度的增加而升高。在代偿期肝硬化患者中，其患病率<1%，在肝移植候选人群中约为 8%~25%^[72-74]。不同的诊断方（尸检、外科手术、超声、CT、血管造影）法对不同研究之间报道的患病率也有很大影响^[22, 81]。近年来，通过超声检查确诊的 PVT 患病率达到 10%~25%，而随着 CT、血管造影等检查方法的推广应用，PVT 的诊断率更是提高了^[75-77]。

表 3. PVT 在肝硬化患者中的发病率

参考文献	诊断方法	肝硬化患者数	PVT 发病率
Amitrano (Endoscopy, 2002)	超声	61	16%
Francoz (Gut, 2005)	超声、CT、血管造影、MRI	230	3%
Zocco (J Hepatol, 2009)	超声、CT	73	16%
John (Ann Hepatol, 2013)	超声、CT、MRI	247	9%
Nery (Hepatology, 2015)	超声	1243	11%

2.2 病因及发病机制

2.2.1 血流动力学异常

目前认为肝硬化患者肝内阻力增加导致门静脉血流速度降低、血流瘀滞是肝硬化门脉血栓形成的主要危险因素。Zocco 等^[78]的一项前瞻性研究发现门静脉血流速度降低($<15\text{cm/s}$)是肝硬化患者发生 PVT 的重要预测因素,也有学者也发现最大侧支血管的直径、血流容量($>398\text{ ml/min}$)和速度($>10.2\text{ cm/s}$)可以预测 PVT 的发生^[79]。

2.2.2 血液成分异常

既往普遍认为肝硬化是一种具有出血倾向的疾病,患者肝功能减退,凝血相关蛋白合成较少,脾功能亢进导致血小板减少,容易出血^[80, 81]。随着研究的深入,人们发现肝硬化患者不仅促凝因子合成减少,抗凝因子合成也同时减少,促凝-抗凝体系仍在低的水平上保持着脆弱的平衡^[82, 83]。一旦有某种刺激因素打破这一平衡,就会导致出血或者血栓形成^[84]。

遗传性易栓性状态(如:遗传性蛋白 C、蛋白 S 和抗凝血酶 III 缺乏,因子 V Leiden 突变,凝血因子 II G20210A 突变,亚甲基四氢叶酸还原酶 MTHFR C677T 突变)或获得性易栓性状态(如:骨髓增生性疾病、抗磷脂综合征、阵发性睡眠性血红蛋白尿症等)是非肝硬化门脉血栓性发生的常见的危险因素,但是其在肝硬化患者 PVT 形成中的作用目前仍存在争议^[85]。虽然目前已经有几项研究探讨了遗传性或获得性易栓性状态在 PVT 发生中的作用,但是大部分研究都是回顾性的或横断面的研究,证据强度较低,并且大部分研究中都只测定了部分的遗传性因素^[86, 87]。然而,几项研究提示因子 V Leiden 突变,凝血因子 II G20210A 突变,亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR C677T)突变提示可能会增加肝硬化患者 PVT 形成的风险(风险比为 2.5 倍)(表 4,5,6)^[88, 89]。最近一项研究表明,纤溶酶原激活物抑制剂 1 型 4G-4G 突变同时伴有 MTHFR C677T 基因突变,但是不伴有 G20210A 突变和因子 V Leiden 突变是肝硬化 PVT 形成的独立预测因素^[90]。蛋白 C、蛋白 S 和抗凝血酶 III 缺乏在肝硬化患者中比较常见,但一般认为是由于肝脏合成功能降低所致,这些因子降低的程度与肝脏功能受损严重程度密切相关,而与 PVT 形成的风险无明显关系^[91, 92]。获得性症如抗心磷脂抗体综合症等似乎并不是肝硬化 PVT 的形成主要危险因素^[93]。JAK2^{V617F} 与非肝硬化 PVT 形成密切相关,是导致非肝硬化 PVT 形成的最常见的获得性的易栓因素,但是在肝硬化患者中的患病率却很低^[94]。目前有 3 项研究报道了其在肝硬化

患者中的患病率为 1.4%- 10%^[95]。

表 4. 凝血因子 II G20210A 突变与肝硬化 PVT 的关系

参考文献	分组	样本量	基因突变患病率, n (%)	P 值
Amitrano et al. (Hepatology, 2000)	PVT+	23	8 (34.8%)	0.002
	PVT-	40	1 (2.5%)	
Amitrano et al. (Endoscopy, 2002)	PVT+	10	5 (50%)	<0.001
	PVT-	51	1 (2%)	
Amitrano et al. (J Hepatol, 2004)	PVT+	79	15 (21.4%)	0.003
	PVT-	79	4 (5.1%)	
Mangia et al. (EJGH, 2005)	PVT+	43	2 (4.7%)	>0.05
	PVT-	176	6 (3.4%)	
Erkan et al. (EJGH, 2005)	PVT+	17	5 (29%)	<0.01
	PVT-	57	2 (3.5%)	
D'Amico et al. (Gene, 2015)	PVT+	243	13 (5.3%)	>0.05
	PVT-	622	20 (3.2%)	
Saugel et al. (J Thromb Thrombolysis, 2015)	PVT+	21	0 (0%)	>0.99
	PVT-	43	1 (2%)	

表 5. 因子 V Leiden 突变与肝硬化 PVT 的关系

参考文献	分组	样本量	基因突变患病率, n (%)	P 值
Amitrano et al. (Hepatology, 2000)	PVT+	23	3 (13%)	0.78
	PVT-	40	3 (7.5%)	
Amitrano et al. (Endoscopy, 2002)	PVT+	10	0 (0%)	NA
	PVT-	51	1 (2%)	
Amitrano et al. (J Hepatol, 2004)	PVT+	79	8 (11.4%)	0.16
	PVT-	79	4 (5.1%)	
Mangia et al. (EJGH, 2005)	PVT+	43	1 (2.3%)	>0.05
	PVT-	176	6 (3.4%)	
Erkan et al. (EJGH, 2005)	PVT+	17	5 (29%)	<0.05
	PVT-	57	2 (3.5%)	
D'Amico et al. (Gene, 2015)	PVT+	243	23 (11.5%)	>0.05
	PVT-	622	38 (6.1%)	
Saugel et al. (J Thromb Thrombolysis, 2015)	PVT+	21	1 (5%)	0.65
	PVT-	43	5 (12%)	

表 6. MTHFR C677T 基因突变与肝硬化 PVT 的关系

参考文献	分组	样本量	基因突变患病率, n (%)	P 值
Amitrano et al. (Hepatology, 2000)	PVT+	23	10 (43.5%)	<0.001
	PVT-	40	2 (5%)	
Amitrano et al. (Endoscopy, 2002)	PVT+	10	2 (20%)	NA
	PVT-	51	2 (3.9%)	
Amitrano et al. (J Hepatol, 2004)	PVT+	79	15 (21.4%)	0.24
	PVT-	79	11 (14.1%)	
Mangia et al. (EJGH, 2005)	PVT+	43	9 (20.9%)	>0.05
	PVT-	176	39 (22.1%)	
Erkan et al. (EJGH, 2005)	PVT+	17	0 (0%)	>0.05
	PVT-	57	2 (3.5%)	
Pasta et al. (Liver Int, 2006)	PVT+	78	19 (54%)	0.04
	PVT-	78	9 (25%)	
Gabr et al. (Hepatol Res, 2010)	PVT+	21	7 (33.3%)	0.04
	PVT-	55	6 (10.9%)	
D'Amico et al. (Gene, 2015)	PVT+	243	65 (26.7%)	<0.001
	PVT-	622	74 (11.9%)	

2.2.3 血管内皮细胞损伤

局部因素如手术、炎症、外伤等造成门静脉系统血管内膜损伤，血管下胶原纤维暴露，激活凝血系统，也是促进血栓形成的因素^[96-98]。

2.3 自然病史及预后

肝硬化 PVT 可以自发缓解而达到完全再通，也可稳定或继续进展（包括血栓程度加重和范围扩大）。30%-50%的部分性血栓可达到自发再通（表 7）。一项意大利的单中心研究^[99]，纳入 42 例肝硬化部分 PVT 患者，应用多排螺旋 CT 定期随访观察，发现 19 人（45%）的血栓能够自发缓解，但是研究者并未发现自发性再通的独立预测因素。另外，一项美国的前瞻性研究发现 1/3 的肝硬化 PVT 患者在等待肝移植过程中，未接受任何抗凝治疗，血栓自然消失^[107]。一项日本的单中心回顾性研究中，Maruyama 等^[100]也证实了 47.6%的部分血栓可达到自发再通。Maruyama 等还发现

相比没有自发再通的患者，PVT 自发再通的患者最大侧支血管的直径、最大血流量较小。这些研究结果提示，因为能够自发缓解，部分患者可能不需要进行抗凝或其他治疗。但是，如何准确确定哪些患者能够自发再通仍不清楚。根据 Maruyama 的研究结果，通过测定最大侧支血管的直径和血流量似乎是一个可行的方法，但仍需要前瞻性的研究进一步证实。

表 7. 肝硬化 PVT 的自然病史

参考文献	肝硬化患者数量	血栓情况	随访时间	血栓变化情况 (n)
Nery et al. (Hepatolog, 2015)	118	完全: 17 部分: 101	80 月	缓解: 70, 稳定: 43 进展: 14
Luca et al. (Radiolog, 2012)	42	完全: 0 部分: 42	27 月	缓解: 19, 稳定: 9 进展: 14
Senzolo et al. (Liver Int, 2012)	21	完全: 7 部分: 14	24.5 ± 8.2	缓解: 0, 稳定: 6 进展: 15
John et al. (Ann Hepatol , 2013)	70	完全: 31 部分: 39	NA	缓解: 22, 稳定: NA 进展: 3
Girleanu et al. (Saudi J Gastroenterol 2014)	22	完全: 0 部分: 22	20.2 ± 8.6 月	缓解: 5, 稳定: 11 进展: 6
Maruyama et al (AJG, 2013)	42	完全: 31 部分: 11	达到 10 年	缓解: 20, 稳定: 19 进展: 3
Francoz et al. (J Hepatol, 2012)	10	完全: 0 部分: 10	NA	缓解: 0, 稳定: 4 进展: 6

肝硬化 PVT 对患者肝功能及生存的影响仍存在争议 (表 8) [101-103]。既往一些学者认为，PVT 的形成后阻塞门脉血流，肝脏灌注减少，肝功能进一步恶化 [104]。同时，PVT 的形成进一步加重了门脉高压，使门脉高压并发症如食管胃底静脉曲张破裂出血、腹水发生的风险增加，因而会对患者生存造成负面影响 [105, 106]。同时肝功能的进一步恶化又会导致门静脉血流减慢，促进血栓形成 [85]。如此，形成一个恶性循环。然而，目前的一些学者认为，PVT 的形成与肝功能恶化之间并没有直接的因果关系，他们是同一因素导致的两种不同表现 [107]。一些引起血栓形成的因素一方面导致 PVT 形成，另一方面导致肝内微循环形成微小血栓，造成肝细胞缺血坏死，使肝功能恶

化。一项法国多中心前瞻性研究对 1243 例肝硬化患者进行了长达 6 年的随访，发现肝硬化 PVT 的形成并不是肝硬化失代偿的发生或肝功能的独立危险因素^[107]。Berry 等^[108]的最近一项研究发现，在等待肝移植的肝硬化患者中，PVT 患者的死亡率低于无 PVT 患者。然而，这些研究中都没有对 PVT 的程度进一步分层分析。Englesbe 等^[109]对 PVT 进行分层分析发现，在等待肝移植的患者中，完全性 PVT 患者的死亡率是无 PVT 患者的 2.61 倍。一些研究显示 PVT 可显著增加肝硬化患者的静脉曲张出血内镜治疗失败率、再出血率及六周的死亡率^[110]。另外，研究也提示完全性 PVT 会增加肝移植手术的难度、降低移植术后的生存率^[95, 111, 112]。

表 8. PVT 对肝硬化患者生存的影响

参考文献	样本量	PVT 患者生存	无 PVT 患者生存	比较
Berry et al. (CGH 2014)	PVT: 2207 No PVT: 64,299	NA	NA	HR: 0.88 (0.81–0.96)
Maruyama et al. (Am J Gastroenterol 2013)	PVT: 42 No PVT: 108	1 年: 97.1%, 5 年: 70.4%, 10 年: 46.9%	1 年: 94.6 %, 5 年: 77.5 % , 10 年: 46.2 %	P= 0.9122
John et al. (Ann hepatol 2013)	PVT: 70 No PVT: 220	74.5 %	80.6.6%	P=0.38
Attili et al. (Digest Liver Dis 2012)	PVT: 25 No PVT: 104	49 月: 40%	49 月: 90.4%	P<0.00001
Englesbe et al. (Liver Trasplant 2010)	PVT: 148 No PVT: 3147	NA	NA	HR: 2.61 (1.97-3.51)

2.4 临床表现

大部分肝硬化 PVT 并没有明显临床症状，大多在体检或因为肝硬化的其他临床表现而就诊行 B 超、CT 检查时发现^[86, 113]。急性 PVT 患者部分可有发热、腹痛、腹胀、腹泻等非特异临床表现。如果血栓累及肠系膜，引起肠系膜弓的缺血，可导致小肠缺血坏死，病情进一步进展，可并发腹膜炎^[86]。患者可有剧烈腹痛，腹膜刺激征阳性，腹腔穿刺可抽出血性液体。慢性 PVT 如果有侧支循环形成，即门静脉海绵样变性，侧支血管可压迫胆道，导致门脉性胆管病，患者可有黄疸表现^[112]。

2.5 诊断

对于肝硬化 PVT 诊断，应当综合评估其部位和范围（门脉主干、分支，肠系膜

上静脉, 脾静脉), 程度(部分血栓、完全血栓、纤维条索化)^[114], 分期(急性血栓、慢性血栓)^[115, 116]。目前的诊断方法包括超声、CT、核磁共振、门静脉造影、肠系膜上动脉造影等。其中前三项检查为非侵袭性检查方法, 门静脉造影和肠系膜上动脉造影为侵袭性检查方法。

2.5.1 彩色多普勒超声 彩色多普勒超声因具有无创、简单方便、价格低廉、敏感性较高等优点, 目前被认为诊断 PVT 的首选诊断方法^[1]。其主要缺点是受检查者的经验等主观因素影响较大, 对于位于肠系膜静脉、脾静脉的血栓显示较差, 易受肠道积气的干扰。PVT 在彩色多普勒超声上显示的征象包括: 阻塞血管腔产生的回声; 近端血管扩张; 门静脉血流部分或完全消失; 侧支血管形成(门静脉海绵样变性)^[42, 117](图 8)。

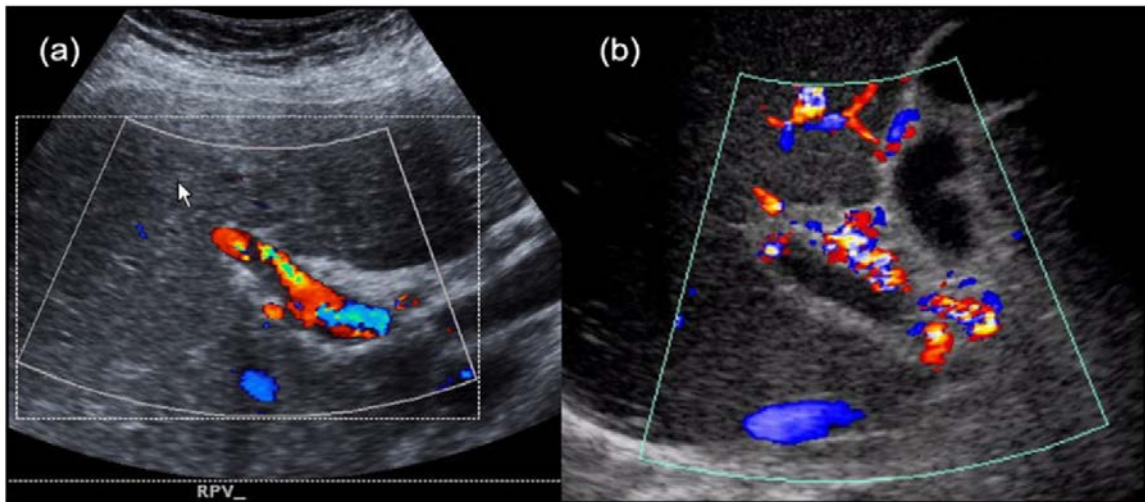


图 8. 彩色多普勒超声示(a)门静脉部分血栓 (b) 门静脉完全血栓

2.5.2 CT 检查 CT 可清晰显示肠系膜静脉的血栓, 敏感性和特异性均高于超声。血管 CT 三维重建还可以为伴有门静脉海绵样变形的患者选择 TIPS 穿刺途径(图 9)^[118]。其主要缺点是不能显示血流速度, 对肝内门静脉成像较为困难。部分血栓在增强 CT 上表现为注入造影剂后的充盈缺损征象, 完全血栓表现为注入造影剂后呈现双轨征^[119]。

2.5.3 MRI MRI 诊断 PVT 的敏感性和特异性和 CT 相似^[120]。与 CT 相比, 优点在不需要注射造影剂, 缺点在于价格较为昂贵, 一般在其他诊断方法无法诊断、患者对造影剂过敏等情况下选用。血栓在自旋回波 MRI 上显示为门静脉管腔内异常信

号, T1W1 表现为等信号强度 (急性血栓表现为高信号强度), T2W1 表现为更高信号强度。MRA 可显示门静脉血流及血管通畅情况、曲张静脉的分布及范围。增强 MRA 还可显示肝内外门静脉血管情况^[121]。

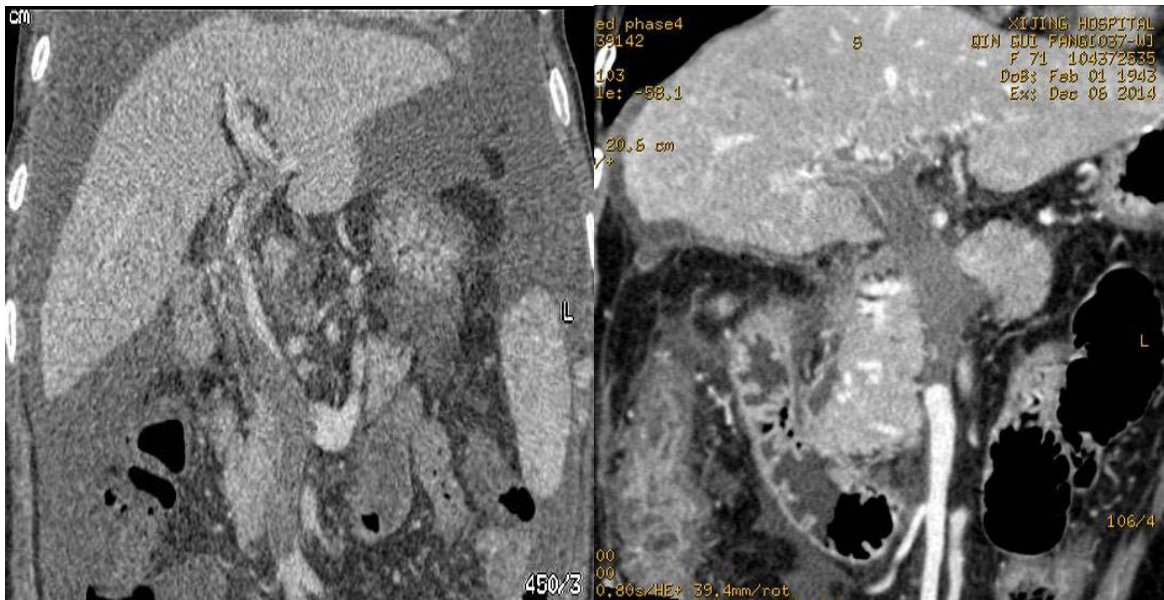


图 9. 三维 CT 重建示完全性 PVT

2.5.4 门静脉造影 可分为经皮穿刺门静脉的直接造影和经肠系膜上动脉或脾动脉的间接造影。门静脉造影可清晰的显示血栓的程度、范围、侧支循环建立情况。血栓主要表现为注入造影剂后血管腔的充盈缺损 (图 10)。因为其为有创检查, 主要用于介入治疗前的血管评估及门静脉压力测定^[72]。

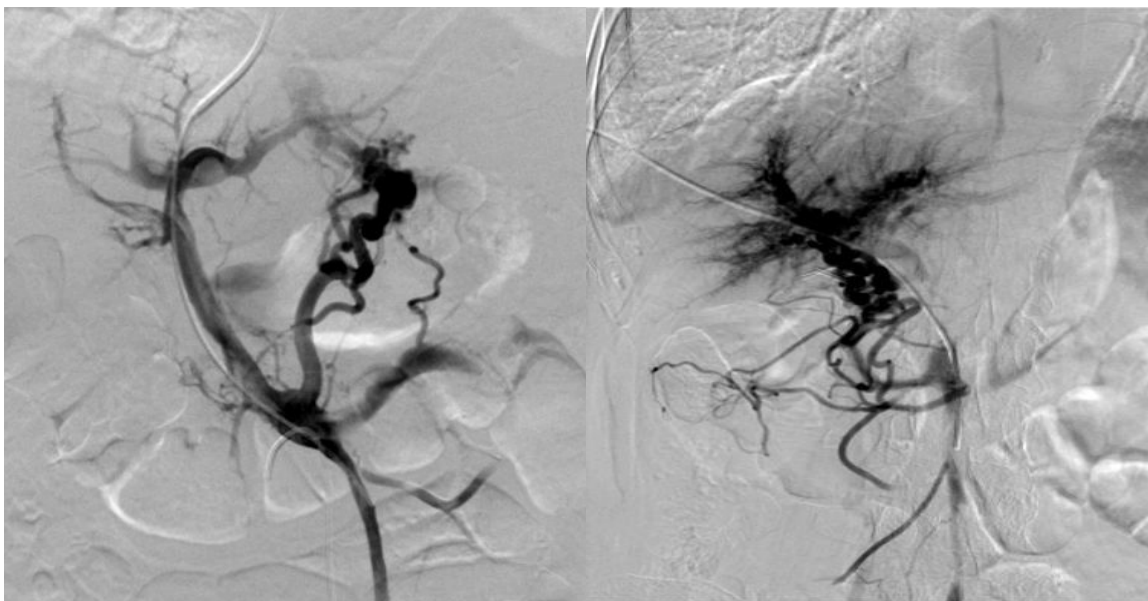


图 10. 直接门静脉造影示门脉血栓

2.6 预防

病例对照研究表明, 虽然肝硬化患者虽然 INR 升高、血小板降低, 但是发生静脉栓塞事件(深静脉血栓和肺动脉栓塞)的风险也明显增加^[126]。实验室研究也发现, 肝硬化患者的血浆处于高凝状态^[89, 127]。这些研究表明有必要对肝硬化患者进行预防性抗凝治疗, 预防栓塞事件的发生。2012 年发表的一项意大利单中心随机对照试验首先探索了对肝硬化患者预防性抗凝的安全性和有效性^[122]。试验共纳入 70 例 Child-Pugh 7-10 分、既往无 PVT 的肝硬化患者, 随机分为两组, 一组给予依诺肝素抗凝治疗 (n=34), 另一组未给予治疗作为对照组 (n=36)。研究结果显示依诺肝素抗凝治疗显著降低肝硬化 PVT 的发生率且没有增加出血风险。更为重要的是, 研究发现抗凝治疗显著降低了肝硬化失代偿事件的发生率及患者的死亡率。当然, 这项研究也存在许多不足之处, 抗凝预防 PVT 的安全性、有效性、风险/获益比还需要进一步的研究证实^[123-125]。

2.7 治疗

鉴于 PVT 对肝硬化疾病进程的影响仍不清楚、50%左右的部分性 PVT 有自发缓解的倾向, 肝硬化患者有一定的出血风险, 是否应当对所有的肝硬化 PVT 进行治疗, 目前仍然存在争议^[115]。目前认为, 若存在以下情况, 应考虑对肝硬化 PVT 进行治疗: ①等待肝移植的患者; ②血栓累及 SMV 的患者; ③急性或亚急性血栓; ④血栓持续进展; ⑤有高凝血基础疾病的患者; ⑥症状明显的患者^[1, 3, 10]

肝硬化 PVT 的治疗需要综合考虑血栓的病程(急性血栓、慢性血栓)、程度(部分血栓、完全血栓及纤维条索化)、是否伴有门脉高压并发症(曲张静脉出血、腹水)是否是需要进行肝移植等因素。对于急性或亚急性且不伴有门脉高压症状的血栓, 治疗的主要目的是开通闭塞的门静脉、预防血栓的进展及再形成。而对伴有门脉高压症状的 PVT, 还需要降低门脉压力, 积极治疗和预防门脉高压症状^[120]。近年来, 虽然不少研究评价了多种方式对于肝硬化 PVT 的治疗效果, 但是被广泛认可的治疗方式主要包括抗凝治疗和 TIPS 治疗。

2.7.1 抗凝治疗 目前已有 5 项探讨抗凝治疗肝硬化 PVT 的研究发表, 证明对肝硬化 PVT 进行抗凝治疗是安全有效的(表 9,10)^[126-130]。为了降低出血的风险, 对急性静脉曲张出血或出血风险较高(中度或重度静脉曲张)的患者, 通常在抗凝治

疗应用之前，应当行曲张静脉内镜套扎^[131]。值得注意的是，尽管抗凝后门静脉开通率较高（42%~100%），但在接受抗凝治疗的患者中几乎没有门静脉海绵样变性患者，而完全性 PVT 仅有一小部分患者，绝大多数为部分性 PVT^[132, 133]。对于抗凝无效的患者，目前《欧洲肝脏血管病指南》推荐可转行 TIPS 治疗^[1]。然而当抗凝无效再转行 TIPS 时，血栓可能已进展为门静脉海绵样变性、纤维条索化^[116]，此时 TIPS 的手术成功率将显著降低^[134]，并且如果这些病人发生内镜无法控制的大出血，TIPS 也不发挥“救命性”治疗的作用，患者死于食管静脉曲张破裂大出血的风险将明显增加（图 11）。

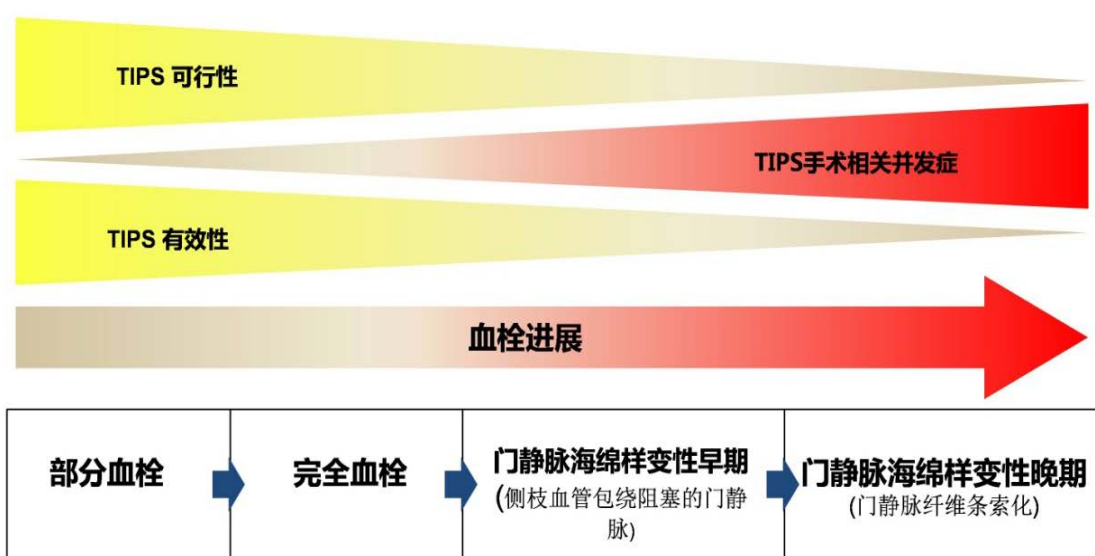


图 11. 血栓演变与 TIPS 手术可行性、安全性、有效性之间的关系

诊断 PVT 后尽早接受抗凝治疗是门静脉开通最重要的预测因素^[142]。即越早开始抗凝治疗，PVT 再通几率越大。Delgado 等^[128]的研究显示，在诊断血栓的第 1 周内即进行抗凝治疗的完全再通率达 65% 以上，第 2 周开始抗凝治疗的则下降至 30%。Senzolo 等^[129]进行的一项前瞻性研究表明，发现血栓至抗凝时间 <6 个月是血栓能否再通的独立预测因素。肝硬化 PVT 抗凝治疗的疗程一般为 3~6 个月，以不超过 6 个月为宜，而对于存在难以逆转的血液易栓危险因素的患者，应建议其终生抗凝治疗^[1, 3]。

目前临床上使用的抗凝药物主要是低分子肝素和维生素 K 拮抗剂两类药物^[135]。低分子肝素主要是通过与凝血酶 III 结合而抑制凝血 Xa 和 II a 因子的活性，达到抗凝效

果。维生素K拮抗剂主要通过干扰肝脏合成维生素K依赖性凝血因子而发挥抗凝作用。多项研究均表明，使用低分子肝素抗凝较维生素K拮抗剂（华法林）安全。但低分子肝素需要长期皮下注射，这就有可能降低患者的依从性，而华法林是口服抗凝药，适合长期服用。华法林的其剂量调节依赖国际INR比值，一般维持INR在2-3之间^[136]。但多数肝硬化患者凝血功能均存在不同程度的异常，因此有学者认为以国际INR比值作为调整华法林剂量的参考指标并不可靠，盲目的改变剂量会增加出血的风险^[103]。此外，抗凝的用药剂量、如何判定抗凝失败、抗凝失败的患者应当选择何种治疗仍然是需要进一步解决的问题^[137]。

表 9 抗凝治疗肝硬化 PVT 文献回顾

参考文献	研究设计	肝硬化 PVT 患者数	完全性 PVT 人数	门静脉海绵样变人数	开通率
Werner et al. (Dig Dis Sci,2013)	回顾性	28	不详	不详	完全开通:9%(11/28); 部分开通: 3%(12/28)
Senzolo et al. (Liver Int,2012)	前瞻性	33	7	2	完全开通: 6%(12/33); 部分开通: 27%(9/33)
Delgado et al. (CGH,2012)	回顾性	55	14	0	完全开通: 6%(25/55); 部分开通: 15%(8/55)
Amitrano et al. (JCG,2010)	回顾性	28	5	0	完全开通: 5%(21/28); 部分开通: 7%(2/28)
Francoz et al. (Gut,2005)	回顾性	19	1	0	完全开通: 42%(8/19)

表 10. 抗凝治疗肝硬化 PVT 的安全性

参考文献	抗凝药物	并发症
Werner et al. (Dig Dis Sci 2013)	华法令，起始剂量 1mg/日，调整 INR 至 2-3	曲张静脉出血 (n=1)
Senzolo et al. (Liver Int 2012)	那屈肝素，95 U/kg 体重，2 次/日	鼻出血(n=1)，血尿(n=1)，颅内出血 (n=1)
Delgado (CGH,2012)	开始为低分子肝素和华法林，随后低分子肝素替换为华法林	可疑抗凝相关出血(n=5)
Amitrano (JCG, 2010)	依诺肝素，200 U/kg 1 次/日，皮下注射，维持 6 月	无
Francoz (Gut,2005)	那屈肝素 5,700 IU 皮下注射随后调整为维生素 K 拮抗剂口服	无

2.7.2 TIPS 治疗 近来的文献报道了 TIPS 治疗伴或不伴肝硬化、伴或不伴海绵状变性的急性或慢性门静脉血栓的疗效(表 11)^[138-144]。TIPS 手术成功率为 75-100%(图 12)。在 TIPS 术成功的患者中, 门静脉的开通率可达 70-100%。TIPS 手术成功率与 PVT 的程度和范围直接相关^[147]。手术失败常常是因为肝内门静脉完全闭塞、门静脉海绵样变或血栓延续至肠系膜上静脉远端^[140, 145]。

表 11. TIPS 治疗肝硬化门静脉血栓的病例系列报道

参考文献	研究设计	血栓阶段	病例数	曲张静脉出血人数	门静脉再通率
Qi et al (Liver inter, 2015)	前瞻性	慢性	51	51	100%
Luca et al (Gut,2011)	回顾性	混合性	70	58	87%
Han et al. (J Hepatol, 2011)	回顾性	慢性	57	56	75%
Perarnau et al. (EJGH, 2010)	回顾性	混合性	34	27	79%
Van Ha et al. (CVIR, 2006)	回顾性	混合性	15	10	86.67%
Bauer et al. (Liver Transpl, 2006)	回顾性	混合性	9	无	100%
Blum et al. (Radiology, 1995)	回顾性	混合性	7	7	100%
Radosevich et al. (Radiology, 1993)	回顾性	混合性	10	10	70%

理论上, 与抗凝治疗相比, TIPS 治疗门静脉血栓主要的优势在于 (1)通过建立门体分流道, 应用球囊扩张、血栓抽吸、机械切栓及注入溶栓剂等方法开通门静脉血栓^[146], (2) 由于 TIPS 术后门静脉血流速度显著提高, 去除了肝硬化门静脉血栓形成的主要危险因素, 因而可以有效预防血栓的复发^[138]; (3) 通过建立门体分流道, 达到降低门静脉高压的作用^[147]; (4) 由于 TIPS 手术前门静脉阻塞, 肝脏通过增加肝动脉的灌注来代偿减少门脉灌注, 因而 TIPS 术后肝脏血流动力学变化较小, TIPS 术后的肝性脑病将不会明显增加^[148]。因而, 对于对肝硬化失代偿期伴有门脉高压症

状（食管胃底静脉曲张破裂出血或顽固性腹水）的门脉血栓，TIPS 可能应该推荐为一线治疗。然而，既往的这些研究主要是针对肝硬化门脉高压的并发症，而很少针对 PVT 本身。

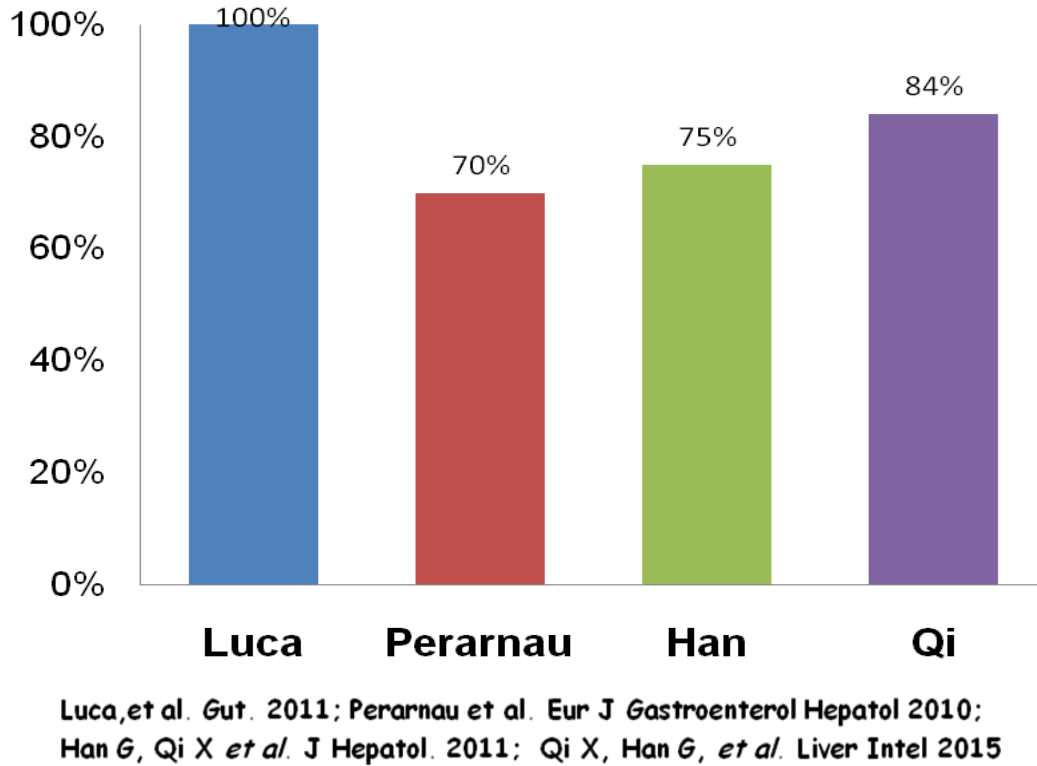


图 12. TIPS 治疗肝硬化 PVT 的手术成功率

对肝硬化失代偿期伴有门脉高压症状的 PVT，应当按照指南推荐的抗凝/TIPS 阶梯式治疗，还是应该早期使用 TIPS，目前尚缺少充分的临床证据，还需要进一步的前瞻性随机对照试验来回答这一问题。

正文

试验一 TIPS 治疗儿童肝外门静脉阻塞伴发 反复曲张静脉出血

1 材料和方法

1.1 研究对象

对 2005 年 6 月至 2013 年 12 月第四军医大学西京消化病医院介入科(消化七科)所有诊断为肝外门静脉阻塞(EHPVO)并接受 TIPS 治疗的儿童的情况进行回顾性分析。术前,医生会对患者详细介绍 TIPS 手术相关信息。患者或其家属签署手术知情同意书后方可行 TIPS。

纳入标准为:

- 1) 年龄 \leq 18 岁;
- 2) 诊断为 EHPVO;
- 3) 反复的食管胃底静脉曲张出血;
- 4) 接受 TIPS 治疗。

排除标准为:

- 1) 无曲张静脉破裂出血;
- 2) 首次曲张静脉破裂出血;
- 3) 接受 TIPS 以外的其他治疗预防曲张静脉破裂再出血;
- 4) 拒绝行 TIPS 治疗。

1.2 数据收集

基线资料(包括年龄、性别、身高、体重、EHPVO 的危险因素、临床症状、肝肾功检查)等主要从电子病历中提取。肝外门静脉阻塞的范围及程度基于既往影像学

资料进行评价。儿童的人口学资料（身高、体重）在每次门诊随访时都由专门护士测量并记录，并根据世界卫生组织（WHO）生长参考值利用软件（WHO Anthro software）将原始数据转换为个体测量值的标准差分值（Standard deviation score），即 Z 分值^[29]（儿童生长曲线见附图 1）。

$$Z \text{ 分值} = \frac{\text{个体体格测量值} - \text{参考人群体格测量值的中位数}}{\text{参考人群的测量值的标准差}}$$

1.3 诊断与定义

肝外门静脉阻塞的诊断基于以下几点：(1)上消化道出血和/或脾大病史，(2)正常的肝功能，(3)内镜下提示食管胃底静脉曲张，(4)影像学提示门静脉阻塞或通过门静脉海绵样变性再通，(5)无可导致肝硬化的慢性肝脏疾病。如果怀疑有肝硬化，需通过肝脏活检排除^[5, 62, 149]。

EHPVO 的程度分为部分性阻塞（阻塞程度占门径脉管腔的比例<90%）、完全阻塞（阻塞程度占门径脉管腔的比例≥90%）、纤维条索化^[65]。

反复再出血：定义为即使给予了充分内镜和/或药物、手术预防再出血仍然发生 2 次或 2 次以上再出血^[2]。

再出血：本研究中主要观察有临床意义的再出血，按照 Baveno V 共识，定义为具有以下任何一条的黑便或呕血复发：a.需要住院；b.需要输血；c. 血红蛋白下降 3g；d. 6 周内死亡^[22]。

TIPS 手术成功标准：以肝静脉（或肝段下腔静脉）和门静脉分支间分流道的建立和支架置入后，门脉压力降至 12 mmHg（16cmH₂O）以下，或降至术前门脉压力 25% 以下为成功标准^[150, 151]。

TIPS 分流道功能障碍的诊断标准：下列征象任何一项提示可能有分流道功能障碍：（1）超声提示分流道血流速度>200 cm/s，或<50 cm/s，或无血流，或分流道直径<50%；（3）门脉高压症复发，即术后出现或再次出现食管胃底静脉曲张出血、腹水。所有 PSG≥12mmHg（16 cmH₂O）。所有可疑分流道功能障碍需通过门静脉造影确定门静脉压力大于 12 mmHg 后才能确诊^[152]。

肝性脑病诊断标准：参照 2014 年美国肝病学会和欧洲肝病学会对慢性肝病时肝性脑病实践指南，并采用 West-Haven 分级法对肝性脑病分级（见附表 2）^[153]。

1.4 TIPS 治疗策略

TIPS 手术将采用直接经颈或联合经皮经肝途径或经皮经脾途径首先开通门静脉，之后于肝内置入支架。开通门静脉的三种途径具体方式如下：

直接经颈途径：术前所有患者先行肠系膜上动脉的间接门静脉造影，若门静脉肝内的分支显示，可作为穿刺门静脉的靶点，则直接行 TIPS。采用经颈内静脉入路行经典 TIPS，穿刺门静脉分支成功后，用超滑导丝探通阻塞的门静脉，并行直接造影，确定阻塞范围，并用球囊扩张穿刺道和狭窄、闭塞的门静脉，放置支架，确保开通的门静脉流出道通畅。

经肝途径：门静脉肝内分支不显影，确认不能经颈直接行 TIPS。则行超声引导下的经皮肝穿肝内门静脉，开通门静脉主干，再行 TIPS。超声引导下，经皮穿刺肝内门静脉，用超滑导丝配合导管，使超滑导丝和导管通过狭窄阻塞的门静脉主干进入尚通畅的肠系膜上静脉或脾静脉，行门静脉直接造影。然后用 8-10mm×40mm 的球囊扩张狭窄阻塞段，对伴有脾静脉阻塞者，同时扩张脾静脉。随后，以门静脉直接造影图像或留置导丝为靶标穿刺开通后肝内门静脉完成 TIPS。必要时，在狭窄的门静脉主干续一枚支架，当阻塞已累及肠系膜上静脉，支架下端可不超过阻塞段，但要充分扩张管腔。

经脾途径：在经肝途径困难或失败时选择。操作步骤与经肝大致相同，穿刺脾静脉靠近脾门的分支，用超滑导丝配合导管，将导管送达门静脉主干起始部，使导丝和导管通过狭窄阻塞的门静脉，达肝内门静脉的一级分支，行直接门静脉造影，确定血栓范围，留置超滑导丝于肝内门静脉作为行 TIPS 穿刺门静脉的标记，成功穿刺后完成 TIPS（图 1-1）。

通常，TIPS 支架放置在肝右静脉与门静脉左支之间。如果门静脉左支阻塞，则考虑将 TIPS 支架置入门静脉右支或分叉处。如果 MPV 闭塞段开通较困难且存在粗大的侧支血管，也考虑将 TIPS 支架置入在侧支血管上。术中行门静脉造影后见有明显曲张的胃左和(或)胃后、胃短静脉的患者，在 TIPS 术中使用弹簧圈栓塞粗大的胃食管曲张静脉。如果术后直接门静脉造影提示血管内仍有血栓残留，我们应用球囊扩张

的方法开通阻塞血管或再续放一枚支架。全部治疗均以6 cm×8 mm球囊扩张穿刺道，采用直径8-10 mm、长度6~10 cm的裸支架或覆膜支架。

为预防血栓形成，术后给予患者肝素（8,000-12,000 单位/日）微量泵静脉注射5-7 天；随后给予口服华法林（2.5-5 mg/日）6-12 个月。调整华法林剂量使INR达到其参考值上限的2倍。若患者存在高凝状态的危险因素，则建议所有患者长期服用华法令。如果发现分流道功能障碍，则采用球囊扩张或续放支架的方法对TIPS进行修正。为预防感染，术后常规给予患者静脉滴注抗生素3-7天。

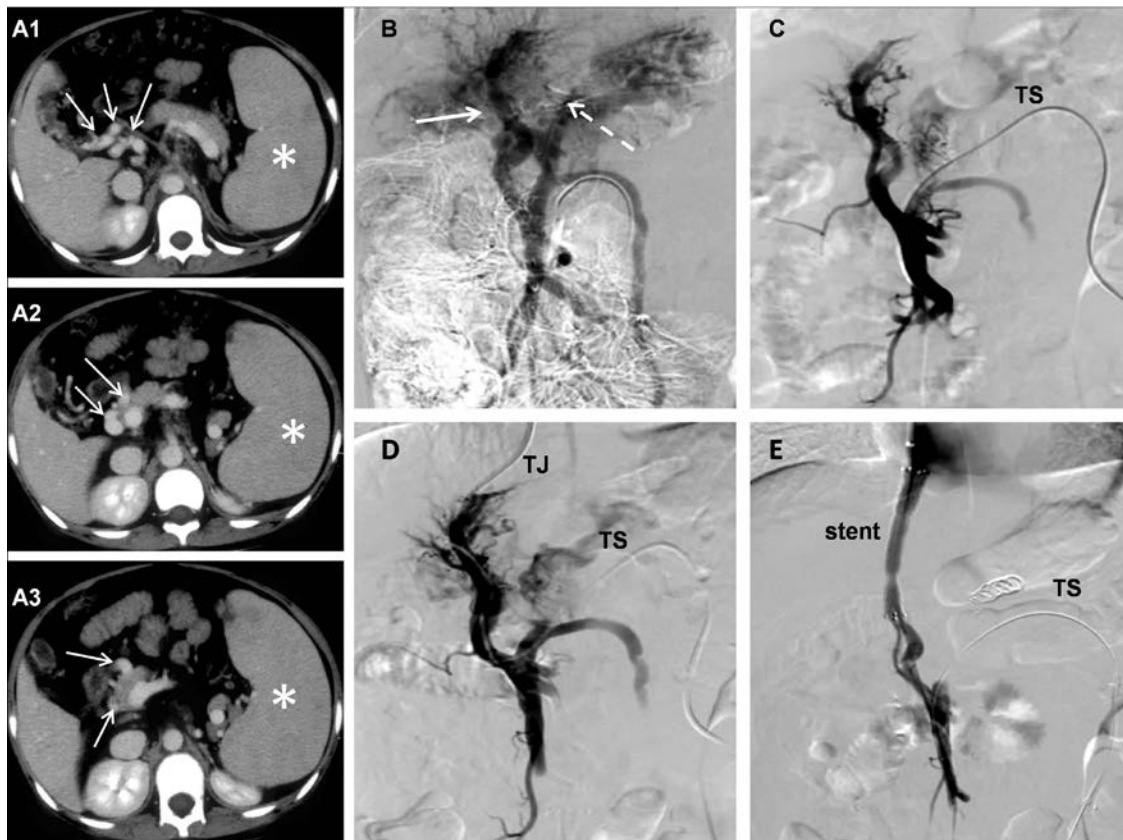


图1-1 经脾途径辅助下行TIPS

（箭头示门静脉海绵样变性血管，虚线箭头示阻塞的门静脉）

1.5 随访

TIPS 成功组，所有患者在 TIPS 术后的 1、3、6、12 个月来院进行血常规、肝功、肾功、血凝及多普勒超声检查，此后的每隔一年检查一次。在此期间，如果患者发生消化道出血或腹水，随时返院检查、治疗。对于 TIPS 失败组，随访护士将通过门诊或电话访视的方式每隔半年进行随访。

1.6 统计分析

连续变量以均数±标准差表示。其中，正态分布变量用 Student-t 检验比较组间差异，非正态分布变量用 Mann-Whitney 秩和检验比较组间差异。分类变量以频数和百分率表示，用卡方检验比较组间差异。等级资料用 Mann-Whitney U 检验比较组间差异。TIPS 手术前后生长参数的比较采用配对 t 检验。双侧 P 值<0.05 时认为统计学上有显著性差异。应用 SPSS 18.0 软件进行统计学分析。

2 结果

2.1 患者特征

从 2005 年 11 月到 2013 年 12 月，共有 41 例 EHPVO 的患儿到西京消化病医院就诊。根据纳入、排除标准，共有 13 例从本研究中排除，其中 3 例没有出血病史，4 例表现为首次出血，2 例符合纳入标准但是接受其他介入治疗预防曲张静脉再出血，4 例拒绝 TIPS 术治疗。因此共有 28 例患儿最终纳入本研究分析。本研究的纳入流程见图 1-2。

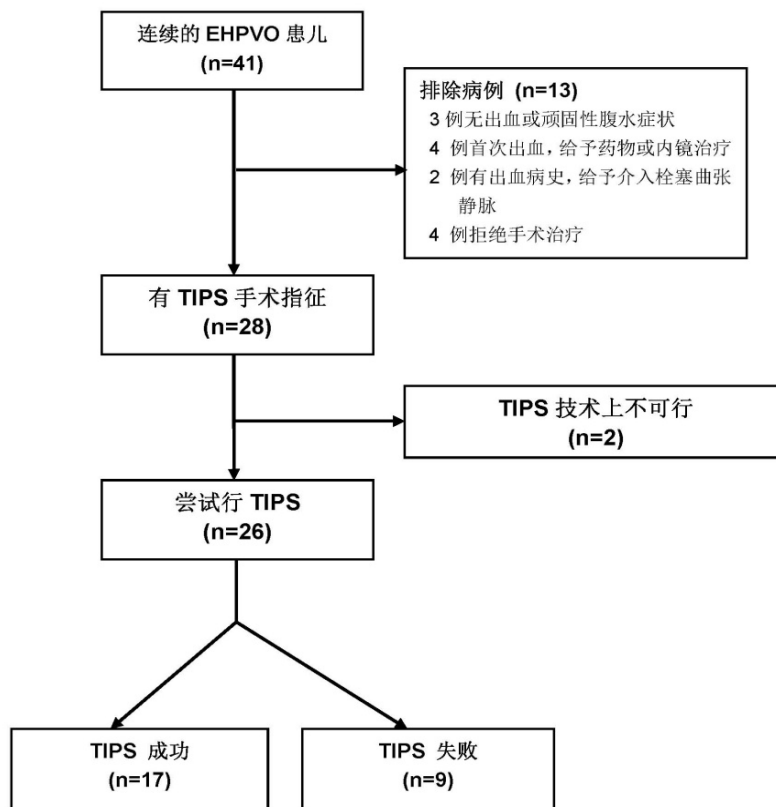


图 1-2. 患者筛选流程图

表 1-1. TIPS 术前患者特征

参数	所有患者 (n=28)	TIPS 成功组 (n=17)	TIPS 失败组 (n=11)	P 值
性别 (男/女) (n)	17/11	10/7	7/4	0.799
年龄 (岁)	12.3(7.1-17.9)	12.3(7.1-17.8)	14.7(8.3-17.8)	0.687
体重 (kg)	33.5(9.0-62.0)	33.0(19.0-55.0)	48.0(9.0-62.0)	0.196
从诊断 EHPVO 到 TIPS 手术时间 (年)	5.0(0.1-16.0)	5.0(0.1-15.0)	7.0(0.1-16.0)	0.578
腹水(无/轻度/中度/重度) (n)	18/7/1/2	13/2/1/1	5/5/0/1	0.189
食管静脉曲张 (F0/F1/F2/F3) (n)	0/0/13/15	0/0/8/9	0/0/5/6	0.934
胃底静脉曲张 (n)	2/11/2/0	1/6/2/0	1/5/0/0	0.738
(GOV1/GOV2/IGV1/IGV2)				
脾切除史 (有/无) (n)	13/15	7/10	6/5	0.488
脾大 (有/无) (n) [#]	15/0	10/0	5/0	1
白细胞计数 ($\times 10^9/L$)	5.2 \pm 0.7	5.4 \pm 0.9	5.0 \pm 0.9	0.789
血红蛋白 (g/L)	82.4 \pm 3.9	83.2 \pm 4.1	81.0 \pm 8.0	0.802
血小板计数 ($\times 10^9/L$)	223.0 \pm 36.7	189.8 \pm 42.4	274.3 \pm 66.1	0.268
谷丙转氨酶 (U/L)	27.9 \pm 5.3	33.9 \pm 8.4	18.8 \pm 2.6	0.172
谷草转氨酶 (U/L)	20.2 \pm 7.7	25.8 \pm 12.5	11.7 \pm 1.6	0.378
白蛋白 (g/L)	38.7 \pm 0.9	39.5 \pm 0.8	37.4 \pm 1.8	0.328
总胆红素(μ mol/L)	13.0 \pm 1.7	12.2 \pm 2.1	14.3 \pm 3.0	0.564
凝血酶原时间 (s)	14.3 \pm 0.3	14.3 \pm 0.4	14.3 \pm 0.7	0.977
INR	1.15 \pm 0.13	1.15 \pm 0.03	1.16 \pm 0.05	0.859
血肌酐 (μ mol/L)	56.5 \pm 2.3	57.5 \pm 2.8	55.0 \pm 4.3	0.619
钠离子 (mmol/L)	140.4 \pm 0.6	139.5 \pm 0.8	141.8 \pm 0.8	0.620
Child-Pugh 评分	5.8 \pm 0.2	5.7 \pm 0.2	6.0 \pm 0.3	0.387
Child-Pugh 分级 (A/B/C) (n)	22/6/0	13/4/0	9/2/0	0.736
门脉主干(部分阻塞/完全阻塞/纤维条化)(n)	6/12/10	6/9/2	0/3/8	0.003
门脉右支(通畅/部分阻塞/完全阻塞) (n)	13/13/2	8/9/0	5/4/2	0.175
门脉左支(通畅/部分阻塞/完全阻塞) (n)	11/15/2	6/11/0	5/4/2	0.118
肠系膜上静脉(通畅/部分阻塞/完全阻塞) (n)	24/3/1	14/2/1	10/1/0	0.688
脾静脉(通畅/部分阻塞/完全阻塞) (n)	15/1/13	10/1/7	5/0/6	0.485
门静脉海绵样变性 (n)	28	17	11	1

患儿的中位随访时间为 36.0 月 (极距: 4.0-106.0 月)。患者术前的基本情况见表 1-1。28 例患儿中有 11 例女性, 17 例男性。中位年龄 12.3 岁 (极距: 7.1-17.9 岁), 中位体重 33.5 kg (极距: 19.0-62.0 kg)。1 例患者 HBV 抗原阳性、7 例 CT 提示

肝脏外形异常，但是都通过肝脏活检排除出了肝硬化。所有患儿都有贫血表现，一半的患儿（14人）血红蛋白<120 g/L，另一半的患儿血红蛋白<80 g/L。13例儿童有脾切除史。在没有脾脏切除史的患儿中，所有人都表现为脾大、脾功能亢进。大部分患儿发生 EHPVO 的具体病因不清楚。2例(7.1%)发现有新生儿期脐静脉感染史。14例患儿进行了血栓全身性危险因素的筛查，包括 JAK2 V617F 基因突变、遗传性蛋白 C 水平、蛋白 S 水平和抗凝血酶原缺陷、因子 V Leiden 突变、促凝血酶原基因突变、CD55 和 CD59 的检测。仅有 1例(3.6%)发现有 JAK2 V617F 突变阳性。10例患儿发现有轻微的蛋白 C 水平、蛋白 S 水平降低，但考虑为肝功能异常的继发性改变。

2.2 手术情况

有 2 例患儿，因术前肝脏超声检查及直接门静脉造影提示门静脉弥漫性阻塞，考虑 TIPS 手术无法实施，故未行 TIPS 术治疗。

TIPS 技术成功率为 60.7%（17/28）。其中，4 例患者采用经颈内静脉途径，9 例采用经肝联合经颈内静脉途径，4 例经脾联合经颈内静脉途径完成 TIPS 术。9 例患者同时对粗大的曲张静脉进行了栓塞。因为导丝无法通过 MPV 阻塞段，3 例患者 TIPS 支架置入侧支血管上。8 例患者置入 1 枚覆膜支架、4 例患者置入 1 枚覆膜支架，5 例患者两枚支架（覆膜支架联合裸支架）。手术的中位时间为 153 分钟（51-238 分）。平均门-体压力梯度（PSG）由 26.4 ± 4.5 mmHg 降低至 10.9 ± 4.3 mmHg（ $P<0.001$ ）。手术的具体情况见表 1-2。

表1-2. TIPS手术详情

患者序号	性别/年龄(岁)/ 体重(kg)	门静脉穿刺途径	支架位置	支架数量	支架品牌
1	男/9.9/24.0	经颈内静脉途径	肝右静脉-门脉主干	1	Luminexx
2	女/17.8/44.0	经肝联合经颈内静脉途径	下腔静脉-粗大侧支	2	Smart, Protégé GPS
3	女/10.3/22.0	经脾联合经颈内静脉途径	下腔静脉-粗大侧支	1	Fluency
4	男/7.3/19.0	经肝联合经颈内静脉途径	肝左静脉-门脉主干	1	Fluency
5	女/7.1/21.0	经肝联合经颈内静脉途径	下腔静脉-肠系膜上静脉	2	Fluency, Luminexx
6	女/17.9/55.0	经肝联合经颈内静脉途径	下腔静脉-门脉主干	1	Fluency

7	男/12.3/27.5	经肝联合经颈内静脉途径	肝右静脉-门脉主干	1	Protégé GPS
8	男/10.0/30.0	经肝联合经颈内静脉途径	下腔静脉-粗大侧支	2	Fluency, Protégé GPS
9	女/12.3/28.0	经脾联合经颈内静脉途径	下腔静脉-门脉主干	1	Fluency
10	男/15.3/48.0	经颈内静脉途径	下腔静脉-门脉主干	2	Fluency, Luminexx
11	男/10.7/33.0	经肝联合经颈内静脉途径	肝右静脉-门脉主干	1	Smart
12	女/10.8/21.0	经颈内静脉途径	肝右静脉-门脉主干	1	Luminexx
13	男/10.8/34.0	经脾联合经颈内静脉途径	下腔静脉-门脉主干	1	Luminexx
14	女/15.4/42.0	经颈内静脉途径	下腔静脉-门脉主干	1	Luminexx
15	男/17.8/47.5	经肝联合经颈内静脉途径	下腔静脉-门脉主干	2	Smart (×2)
16	男/14.7/35.0	经脾联合经颈内静脉途径	下腔静脉-门脉主干	1	Luminexx
17	男/10.8/30.0	经肝联合经颈内静脉途径	肝右静脉-门脉主干	1	Smart

续上表

患儿 序号	支架类型 (覆膜/裸支架)	支架规格(直 径× 长度) (mm)	TIPS 术前/TIPS 术后 PSG (mmHg)	是否栓塞曲 张静脉	手术时间 (分)	分流道功 能障碍
1	裸支架	8×80	30.8/7.5	否	70	否
2	裸支架, 裸支架	8×80, 8×80	34.5/10.5	是	92	否
3	覆膜支架	8×80	30.1/9.0	否	178	否
4	覆膜支架	8× 80	27.1/6.0	否	116	否
5	覆膜支架, 裸支架	10×80, 8×80	29.3/9.0	否	153	是
6	覆膜支架	8× 80	19.6/11.3	是	158	否
7	裸支架	8× 80	31.6/6.8	否	85	是
8	覆膜支架, 裸支架	8× 0, 10×60	22.6/3.8	否	93	否
9	覆膜支架	8×80	30.1/15.8	是	137	否
10	覆膜支架, 裸支架	8×80, 8×80	24.1/18.8	是	176	否
11	裸支架	8×80	21.8/9.8	是	143	否
12	裸支架	8×80	19.5/10.5	是	180	是
13	裸支架	8×80	24.8/11.3	否	165	是
14	裸支架	10×60	27.8/18.1	是	184	否
15	裸支架 (×2)	8×100 (×2)	29.3/13.5	是	209	是
16	裸支架	8×80	22.5/16.5	是	238	否
17	裸支架	8×80	23.3/7.5	否	51	是

9 例患者 TIPS 失败，其中 7 例患者因门静脉已经完全纤维条索化，导丝无法通过阻塞段，另外 2 例患者，门静脉海绵样变后形成许多细小侧支，没用可用的粗大

侧支（图 1-3）。

1 例患者并发肝包膜穿孔继发腹腔出血，但经保守治疗后好转。无其他严重并发症发生。

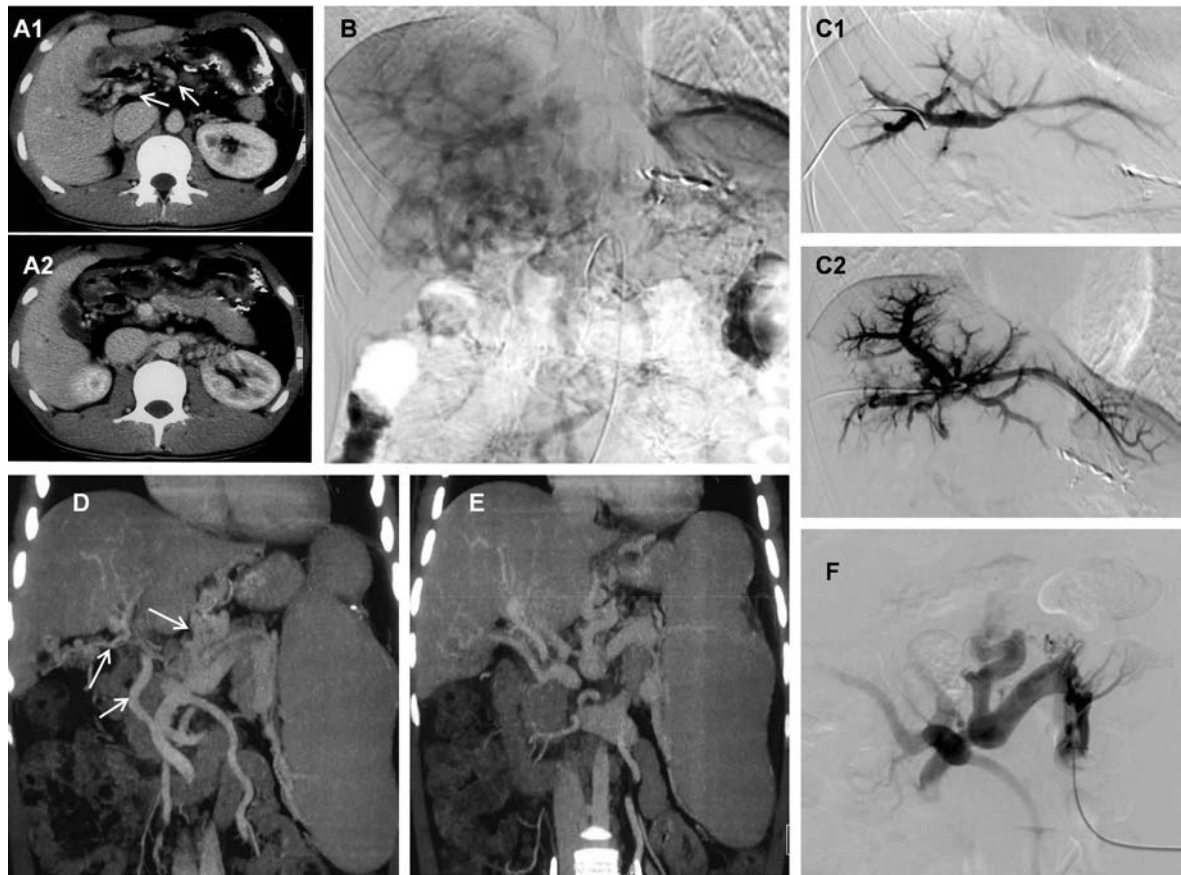


图 1-3 TIPS 手术失败

（A-C 示 MPV 纤维条索化，经肝途径导丝无法通过阻塞段，D-F 示肝门大量周围细小侧支血管，无可用的粗大侧支）

2.3 分流道功能障碍

随访期间，6 例患儿发生分流道功能障碍。1 年和 3 年首次分流道功能障碍发生率分别为 24.3% 和 31.9%（图 1-4）。两例患者在一周内发生了分流道功能障碍。其中 1 例患者 TIPS 术后 4 天门脉造影提示分流道功能障碍是由于支架位置欠佳导致的早期血栓形成引起。所有患者都进行了 TIPS 修正术，2 例接受单纯球囊扩张，4 例同时接受新的支架置入。接受覆膜支架 TIPS 术的患者的分流道功能障碍发生率低

于接受裸支架 TIPS 术的患者(1/7 vs. 5/10), 但是两组间无明显统计学差异($p=0.314$)。

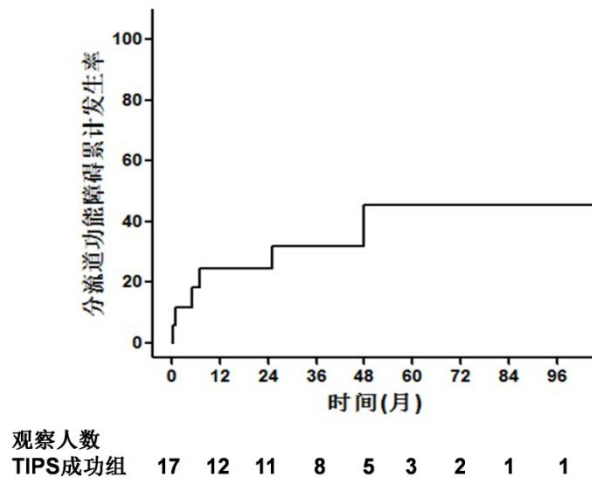


图 1-4. 分流道功能障碍累积发生率

2.4 临床结局

2.4.1 TIPS 成功组

TIPS 成功的患者中, 中位随访时间为 43.0 月 (极距 9.0-104.0 月)。TIPS 术后所有患者门脉高压症状都完全消失。随访过程中, 1 例患者术后 115 天不明原因死亡 (与 EHPVO 或者 TIPS 术后并发症不相关)。所有患者均未发生肝性脑病。

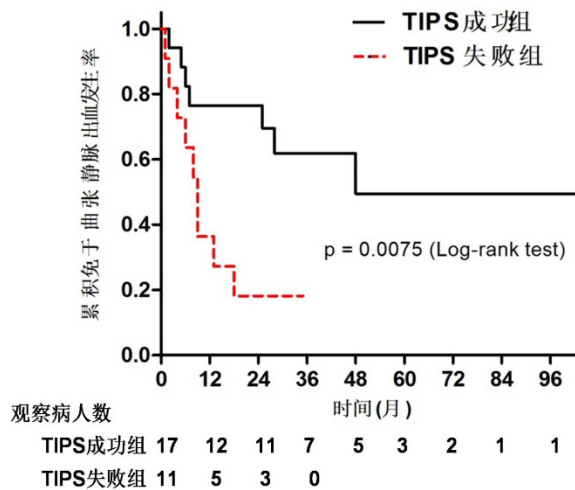


图 1-5. TIPS 术后曲张静脉再出血发生率

7 例患儿随访过程中发生了再出血时间, 其中 6 例与分流道功能障碍相关, 1 例

考虑可能与术后抗凝相关（门脉造影未见分流道狭窄或血栓形成）。1 年和 3 年首次再出血发生率分别为 25 % 和 32.5%，明显低于 TIPS 失败组（1 年和 3 年首次再出血发生率分别为 54.5 % 和 81.8%， $p=0.0075$ ）（图 1-5）。

TIPS 成功组患者术后的身高的 Z 分值较术前明显提高（图 1-6），而失败组变化不明显（图 1-7）。同时 TIPS 成功组手术前后 Z 分值变化的绝对值（ ΔZ 分值）也明显大于 TIPS 失败组（ 1.04 ± 0.84 vs. 0.33 ± 1.89 ），差异有统计学意义（ $p=0.017$ ）（图 1-8）。

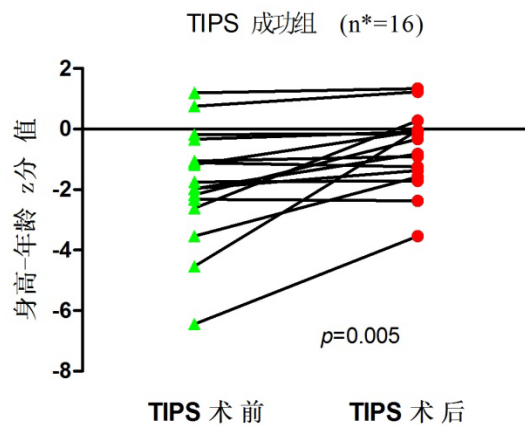


图 1-6. TIPS 手术成功组身高-年龄 Z 分值变化情况

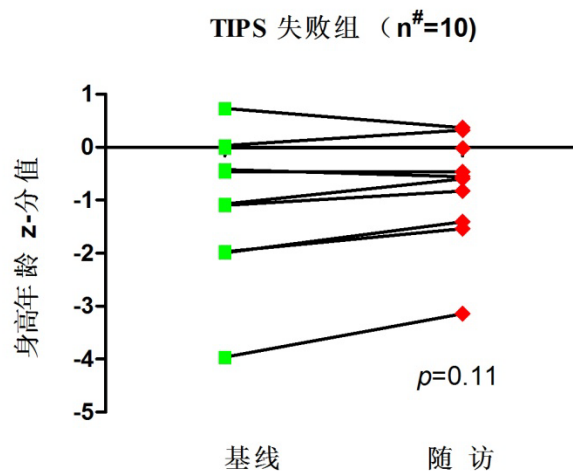


图 1-7. TIPS 手术失败组身高 Z 分值变化情况

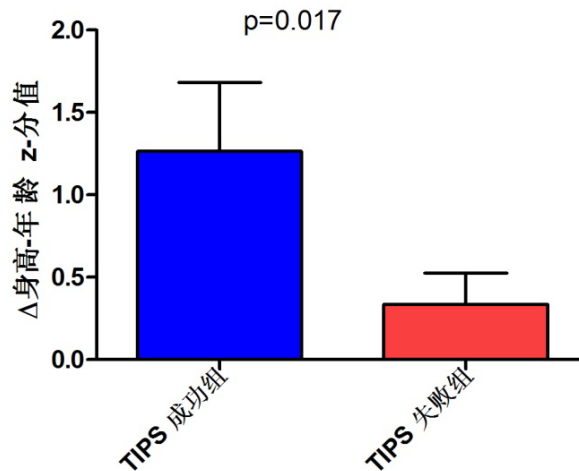


图 1-8. TIPS 成功组与失败组 Δ 身高 Z 分值的比较

平均血红蛋白水平由术前的 83.2 ± 4.1 g/L 增加至术后的 117.6 ± 4.9 g/L ($p < 0.001$)。在没有切脾的患者中，TIPS 术后脾大、脾功能亢进的症状改善并不明显。脾脏术前中位长度 (B 超测量) 17.5 (12.8-23.0) cm，术后脾脏中位长度为 19.0 (极距, 10.2-24.0) cm ($P=0.221$)。

2.4.1 TIPS 失败组

TIPS 失败组，中位随访时间为 43.0 月 (极距 9.0-104.0 月)。随访期间无人发生肝性脑病或死亡。一人在术后月接受了 Rex 分流手术，术后未发生再出血。其余 10 例患者中，9 例发生了再出血。其中，8 例患者行药物或内镜治疗后出血得到控制；1 例患者行脾切除联合断流术以预防再出血。

3 讨论

3.1 研究对象的特点

目前仅有少量的文献报道了儿童行 TIPS 治疗的情况。既往儿童 TIPS 治疗的研究有以下几个特点：(1)大部分研究对象为肝硬化患儿，并且导致肝硬化的病因、TIPS 的手术指征均存在较大异质性^[154-161]；(2)患儿的肝功能较差，TIPS 为肝移植前的桥梁治疗^[154-161]；(3)样本量较小，随访时间较短^[154-161]。与既往研究比较，本研究的特点为：(1)只纳入 EHPVO 的患儿，研究对象的同质性较好；(2)EHPVO 患

儿肝功能储备较好，一般不作为肝移植的候选对象；（3）本研究是迄今为止第一个研究 TIPS 治疗儿童 EHPVO 的研究，也是目前关于儿童 TIPS 治疗领域样本量最大的研究；（4）由于肝外门静脉阻塞，TIPS 手术难度也较普通肝硬化患者明显增加^[68]。既往研究表明生活水平较差、感染因素是儿童 EHPVO 的重要病因，而本研究中仅有 2 例患儿发现有新生儿期脐静脉感染病史，这可能与患儿病程较长、病情反复迁延，患儿父母医学知识相对缺乏，从而导致较难准确获取既往病史有关。

3.2 TIPS 的有效性及其适应症

对于儿童 EHPVO 的治疗，目前指南并没有明确的推荐或一致的意见^[34, 62]。已有研究表明 Rex 分流手术通过在通畅的门脉左支和肠系膜间建立分流道，恢复肝脏灌注，能够有效预防患儿的食管静脉曲张破裂再出血，同时改善患儿生长发育迟缓的状况^[57, 61]。但是由于该手术复杂、难度较大，目前尚未广泛推广运用。同时，对于解剖结构较差（如肠系膜静脉或门脉左支阻塞）的患儿也不能行 Rex 分流术^[162]。

对于内镜和药物治疗后仍然发生反复出血的治疗，目前大多数中心仍然是采用传统的门体分流术^[34]。然而，在成人患者中，该术式已基本被创伤性较小的 TIPS 术所取代^[163, 164]。分流道功能障碍是 TIPS 术后的常见并发症，但是随着覆膜支架的应用，TIPS 术后支架的通畅性已明显提高^[165]。我们研究表明对于肝外门静脉阻塞导致的反复静脉曲张出血的患儿行 TIPS，能够取得和传统分流手术相同效果。因此，对于内镜和药物难以控制的反复曲张静脉破裂出血，可以将考虑 TIPS 作为一个可供选择的治疗方式。同时我们的研究结果也表明，TIPS 术后患儿脾大、脾功能亢进改善并不明显，因此单纯的脾大、脾功能亢进不应该作为 TIPS 的手术指征。我们也必须强调，对于解剖结构较好、适于行 Rex 分流手术的患儿，在行 TIPS 治疗时，需要充分考虑支架的置入的位置，以免给将来行 Rex 分流术造成困难^[59, 149]。

3.3 TIPS 成功的关键因素

门静脉海绵样变明显增加了 TIPS 手术的难度^[149]，根据我们中心的经验，我们认为以下 3 个方面是决定 EHPVO 儿童 TIPS 手术成功与否的关键：（1）要有可以穿刺的靶点。由于 EHPVO，间接门脉造影肝内门脉分支通常不显影或显影较差，直接进行穿刺几乎难以成功。我们中心采用超声引导下经皮经肝或经脾穿刺肝内门脉分支，放置导丝和导管作为穿刺靶点，有的放矢，明显降低了手术难度^[152, 166]。（2）导丝要能顺利通过门静脉的阻塞段。对于门脉阻塞病史相对较短的患者，导丝一般

能顺利通过阻塞的门静脉段。但是对于病史较长，特别是门静脉已经纤维条索化的患者，导丝通过阻塞段时阻力较大，手术失败率将显著增加^[167]。如果有较大的侧支血管存在，我们也可以选择在将 TIPS 支架置入在侧支血管上。Di Giorgio 等^[160]报道的两例 EHPVO 患者，均 TIPS 支架置入在侧支血管上。(3)要有充足的血流维持 TIPS 支架通畅。对于门静脉阻塞蔓延至肠系膜静脉或脾静脉的患者，我们需要区分阻塞的程度及范围来决定是否放置支架及支架放置的位置。对于肠系膜静脉和脾静脉都只有部分阻塞，或者其中一支血管完全阻塞另一只通畅，或者脾脏切除，肠系膜静脉通畅的情况，血流尚能够维持支架通畅，可以考虑行 TIPS。而对于肠系膜静脉和脾静脉都已完全阻塞，或者脾脏切除肠系膜血管阻塞的患者，则不应该再行 TIPS。这样的患者即使支架可以成功置入，由于没有足够的血流，TIPS 仍然是无效的^[65]。

3.4 分流道功能障碍

我们的研究结果提示分流道功能障碍的发生率较高，一方面这可能与儿童存在易栓症的危险因素有关，另一方面可能与研究中大多使用裸支架有关。这与既往文献的结果相一致。Di Giorgio 等^[160]的一项研究中，11 例儿童接受覆膜支架 TIPS，在平均 14 个月的随访过程中，分流道功能障碍的发生率为 27%。然而，在 Huppert 等^[156]报道了使用裸支架行 TIPS，在平均 7.5 个月的随访过程中，分流道功能障碍的发生率高达 89%。我们的研究结果提示，以后对 EHPVO 的患儿行 TIPS，应尽量使用覆膜支架以提高分流道的通畅性。同时对于存在难以逆转的易栓危险因素的患儿，建议应该长期抗凝。我们中心既往的一项研究发现，支架置入的位置与分流道的通畅性相关^[168]。对于儿童，随着生长发育及肝脏的逐渐增大，手术时置入的长度适中的支架就会变得相对“过短”，同时，支架的位置也可能发生移位。这些因素可能都会影响患儿 TIPS 分流道的通畅性。

3.5 TIPS 术后肝性脑病

TIPS 术后肝性脑病一直是肝病医生和介入医生所担心的问题^[150]。然而在我们这组患者中，没有患者发生明显肝性脑病，这可能与 EHPVO 患儿肝功能几乎没有受损有关。Di Giorgio 等^[160]观察了 11 例非肝硬化行 TIPS 的患儿，也没有一例发生术后肝性脑病。在对 EHPVO 患儿行传统门体分流手术的研究中，也很少有报道术后肝性脑病的发生^[162, 169]。但是一些研究中发现传统门体分流术后，亚临床的肝性脑病发生率较高^[170, 171]。本研究中主要观察的是显性肝性脑病，因而 EHPVO 患儿 TIPS 术后

亚临床肝性脑病的发病情况仍需要进一步研究。

3.6 研究的局限性

本研究的不足之处包括：（1）本研究为回顾性研究，因而证据强度较低；（2）只以身高作为儿童生长发育评估的参数，理论上应该把体重、体块指数（BMI）等参数也纳入研究。

3.7 结论

综上所述，我们的研究表明，在 EHPVO 的儿童中应用 TIPS 治疗对于药物和内镜无法控制的反复食管胃底静脉曲张破裂出血是可行、安全、有效的。在 TIPS 技术娴熟、有治疗经验的中心，TIPS 可考虑作为药物和内镜失败后的可供选择的治療方式，而不应该把 EHPVO 作为 TIPS 的手术禁忌症。

试验二 门静脉血栓对肝硬化患者 TIPS 术后结局的影响

1 材料和方法

1.1 研究对象

2001 年 3 月至 2014 年 12 月之间，所有连续入住我科并接受 TIPS 治疗的肝硬化患者被考虑纳入本研究。术前，医生会详细告知患者及家属 TIPS 手术相关信息及可能的并发症。只有患者或其家属同意并签署手术知情同意书后才能行 TIPS。

纳入标准为：

- 1) 年龄>18 岁；
- 2) 诊断为肝硬化；
- 3) 存在门脉高压并发症（曲张静脉破裂出血或腹水）；
- 4) 接受 TIPS 治疗。

排除标准为：

- 1) 非肝硬化门脉高压；
- 2) 没有接受 TIPS 治疗；
- 3) 在其他中心接受 TIPS 手术史；
- 4) 参加 TIPS 与内镜治预防门脉高压再出血随机对照试验而被分配到内镜治疗组；
- 5) TIPS 手术失败；
- 6) 合并有肝癌或其他恶性肿瘤；
- 7) 基线或随访资料不全；
- 8) TIPS 术前接受肝移植；
- 9) 接受 TIPS 以外的其他治疗预防曲张静脉破裂再出血；
- 10) 拒绝行 TIPS 治疗。

1.2 数据收集

对于 2009 年 9 月前行 TIPS 的患者基线及随访资料主要从临床电子病历里提取，如电子病历数据不全面，则对患者及技术进行电话随访。这部分患者从 2009 年 9 月进行前瞻性随访（随访方式见后文）。对于 2009 年 9 月后行 TIPS 术的患者，所有基线及随访数据都按预先设计的表格进行记录。基线资料包括下列项目：人口学资料（年龄、性别）、临床表现（呕血、黑便、腹痛、腹胀、腹水、胸水等）、实验室检查、影像学检查结果、肝功能 Child-Pugh 评分、终末期肝病评分（MELD 评分）。随访过程中主要关注的临床事件为：肝移植或死亡、TIPS 术前症状再发、TIPS 分流道狭窄、肝性脑病。

1.3 诊断与定义

肝硬化的诊断根据肝病的病史、临床表现、实验室检查以及影像学评估进行综合诊断。当不能确诊或怀疑有肝癌时，则需进一步行肝活检以明确诊断。

根据 CT 评估，PVT 的程度分为部分性阻塞（定义为门径脉管腔阻塞程度 $<90\%$ ）、完全阻塞（定义为门径脉管腔阻塞程度 $\geq 90\%$ ）、纤维条索化^[172, 173]。

反复再出血定义为即使给予了充分内镜和/或药物、手术预防再出血仍然发生 2 次或 2 次以上再出血^[22]。

本研究中主要观察有临床意义的再出血，按照 Baveno V 共识，定义为患者出现呕血或黑便导致以下任何一项：a.需要住院；b.需要输血；c. 血红蛋白下降 3g；d. 6 周内死亡^[2]。

根据 B 超声诊断结果，腹水被分为三级：I 级为轻度腹水，仅能通过超声检查到，II 级为患者表现为中等对称性腹胀，III 级为患者表现为显著腹胀。根据欧洲肝病协会指南，顽固性腹水（Refractory ascites, RA）定义为出现下列任何一项：1）使用限制钠盐摄入后使用最大剂量利尿剂（螺内酯 400mg/d 加上呋塞米 160mg/d）而腹水仍无减退。2）利尿剂使用虽未达最大剂量，腹水无减退且反复诱发肝性脑病、低钠血症、高钾血症或高氮质血症者。3）穿刺抽放腹水后腹水短期内迅速再发^[174, 175]。

TIPS 手术成功标准：以肝静脉（或肝段下腔静脉）和门静脉分支间建立分流道的和置入支架后，PSG 降至 12 mmHg 以下，或降低至术前门脉压力 25% 以下为成功标准^[150, 151, 176]。

TIPS 分流道功能障碍的诊断标准：下列征象任何一项提示可能有分流道功能障碍：（1）超声提示分流道血流速度 $>200\text{ cm/s}$ ，或 $<50\text{ cm/s}$ ，或无血流，或分流道直径 $<50\%$ ；（3）门脉高压症复发，即术后出现或再次出现食管胃底静脉出血、腹水。所有可疑分流道功能障碍需通过门静脉造影确定门静脉压力大于 12 mmHg 后才能确诊^[65, 152, 167]。

肝性脑病诊断标准：参照 2014 年美国肝病学会和欧洲肝病学会对慢性肝病基础上发生肝性脑病的实践指南，并采用 West-Haven 分级法对肝性脑病分级（见附表 2）^[153]。

本研究中主要观察无肝移植生存率，即肝移植或死亡任何一个事件先发生，及算作达到了观察终点。

1.4 TIPS 治疗策略

如试验一方法部分所述，**TIPS** 手术将采用直接经颈或联合经皮经肝途径或经皮经脾途径首先开通门静脉，之后于肝内建立分流道并置入 **TIPS** 支架。

经颈内静脉途径 术前采用间接门静脉造影和增强 CT 评估门静脉系统血管情况。如果间接门静脉造影显影较好，肝内门静脉分支通畅，将尝试行直接经颈内静脉途径行 **TIPS**。

经肝/经颈内静脉途径 如果肝内门静脉支阻塞，间接门脉造影肝内分支显影较差，则首先尝试在超声引导下穿刺肝内门静脉分支。穿刺成功后，用超滑导丝和导管通过探及并穿过血栓，导入尚通畅的肠系膜上静脉或脾静脉。留置导丝和导管作为经颈内静脉穿刺的靶点，再经颈内静脉穿刺肝实质、置入支架，建立分流道。

经脾/经颈内静脉途径 如果经肝途径穿刺肝内门静脉支失败或无法穿刺（肝内门静脉分支完全闭塞、条索化），则尝试在超声引导下经脾脏穿刺脾静脉。穿刺成功后，应用导丝和导管探及并穿过阻塞段，并将导管插至肝内门静脉支。留置导丝和导管作为经颈内静脉穿刺的靶点，再经颈内静脉行常规 **TIPS**。

如果门脉主干无法开通但有粗大的侧支血管存在，我们也尝试在肝静脉与粗大的侧支血管之间建立分流道。经肝及经脾的穿刺道在 **TIPS** 术后用钢圈进行栓塞。术后再行直接门静脉造影以确认门静脉系血管是否开通。如仍门脉造影显示血管内仍

残留有血栓，我们将应用球囊扩张的方法开通血管或在支架下端再续放一枚支架。

由于2010年7月以前覆膜支架还没有被我国国家食品药品监督管理局批准使用，所以我们中心使用的是巴德或 Cordis 裸支架；2010年7月之后，我们中心使用的是巴德 Fluency 覆膜支架。由于 Viator 支架迄今为止还没有在中国大陆获得批准，所以目前仍使用 Fluency 支架。所用支架的直径为 8mm 和 10mm，长度为 60-100mm。

为预防血栓形成，术后常规给予患者肝素（12,000–24,000 U/日）微量泵静脉注射 5-7 天。然后，口服华法林 6-12 个月（2.5–5 mg/日），调整剂量使 INR 达到并维持在参考值上限的 2 倍。

1.5 随访

所有患者在 TIPS 术后的 1、3、6、12 个月来院进行血常规、肝功、肾功、血凝及多普勒超声检查，此后的每隔一年检查一次。如果患者发生消化道出血或腹水，随时返院检查、治疗。随访时间定义为 TIPS 手术至死亡或肝移植、本研究截至时间（2015 年 9 月）、失访患者最后一次随访时间。

1.6 统计分析

连续变量用均数±标准差或中位数（极距）表示，其中，正态分布变量用 Student-t 检验比较组间差异，非正态分布变量用 Mann-Whitney 秩和检验比较组间差异。分类性变量用频数（百分数）表示，用卡方检验或 Fisher 精确概率检验比较组间差异。累积危险率用 Kaplan-Meier 曲线进行评估，log-rank 用于检验比较组间差异。我们采用校正与非校正的 Cox 回归模型分析基线 PVT 情况与 TIPS 术后结局之间的关系（纳入校正 Cox 回归模型的因素包括 TIPS 术前的年龄、性别、肝功能 Child-Pugh 评分、肝硬化病因、TIPS 手术指征、胸水、脾切除史、INR、血小板计数、血尿素氮、TIPS 支架类型、TIPS 支架直径）。我们也做了下列临床相关的亚组分析：病毒性肝炎导致的肝硬化 vs. 非病毒性肝炎导致的肝硬化，肝功 Child-Pugh A vs. B/C 级，裸支架 vs. 覆膜支架或覆膜支架联合裸支架，8-mm vs 10-mm 支架。多因素 Cox 回归模型也用于计算 TIPS 结局的其他独立预测因素。应用 SPSS 18.0 软件进行统计学分析，双侧 $P < 0.05$ 认为统计学上有显著性差异。

2 结果

2.1 病例特征

在研究期间内（2001年3月-2014年12月），共有1176例诊断为门脉高压的患者在西京消化病医院介入科接受治疗。其中610人从本研究中排除，具体原因如下：非肝硬化门脉高压（n=167），没有接受TIPS治疗（n=67），其他中心接受TIPS手术史（n=19），参加TIPS与内镜治预防门脉高压再出血随机对照试验而被分配到内镜治疗组（n=42），TIPS手术失败（n=35），合并有肝癌（n=210），合并有其他恶性肿瘤（n=6），基线或随访资料不全（n=55），TIPS术前接受肝移植（n=1）。最终，1171例患有肝硬化门脉高压并接受TIPS治疗的患者纳入本研究。研究对象筛选的流程图见图2-1。

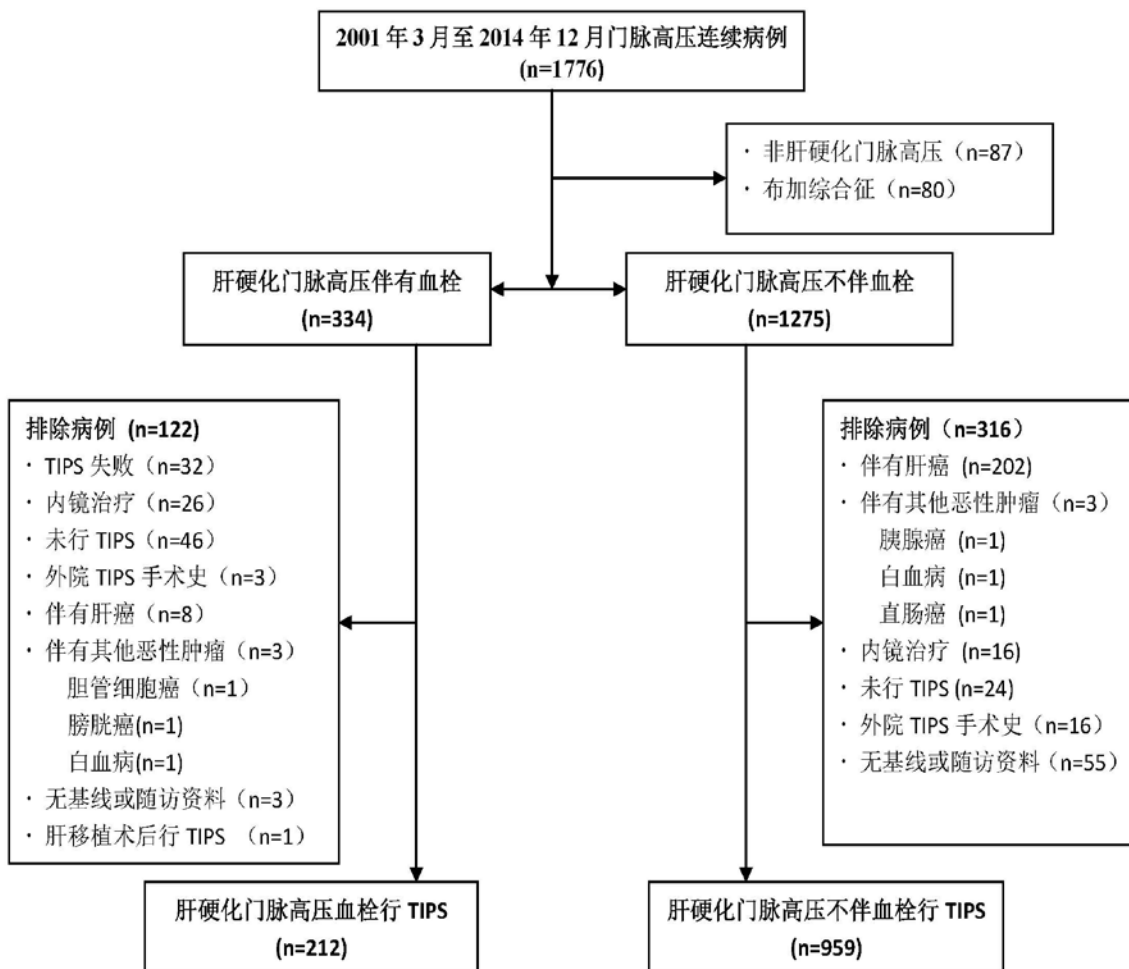


图 2-1. 研究对象纳入流程

表 2-1.患者 TIPS 术前特征

参数	所有患者 (n=1171)	PVT 组 (n=212)	无 PVT 组 (n=959)	P 值
男性, n (%)	762 (65%)	126 (59%)	636 (66%)	0.578
年龄 (years)	50.4 ± 12.7	51.9 ± 12.5	50.1 ± 12.8	0.653
肝硬化病因, n (%)				0.005
病毒性	915 (78%)	149 (70%)	766 (80%)	
非病毒性	256 (22%)	63 (30%)	193 (20%)	
TIPS 手术指征, n (%)				0.013
急性曲张静脉出血	175 (15%)	22 (10%)	153 (16%)	
反复曲张静脉出血	867 (74%)	174 (82%)	693 (72%)	
顽固性腹水	129 (11%)	16 (8%)	113 (12%)	
食管静脉曲张 (中度或重度), n (%)	937 (80%)	174 (82%)	763 (80%)	0.169
腹水, n (%)	817 (70%)	668 (70%)	149 (70%)	0.857
胸水, n (%)	236 (20%)	54 (26%)	182 (19%)	0.033
肝性脑病史, n (%)	44 (4%)	12 (6%)	32 (3%)	0.107
脾切除史, n (%)	184 (16%)	110 (52%)	74 (8%)	<0.001
血小板计数 ($\times 10^9/L$)	87.0 ± 80.4	145.1 ± 128.2	74.3 ± 57.9	<0.001
INR	1.40 ± 0.34	1.41 ± 0.38	1.40 ± 0.33	0.641
总胆红素 ($\mu\text{mol/L}$)	25.6 ± 17.7	24.9 ± 18.1	25.8 ± 17.7	0.509
白蛋白 (g/L)	33.0 ± 5.7	32.4 ± 5.0	33.2 ± 5.8	0.684
血肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	84.8 ± 32.1	78.9 ± 26.7	86.2 ± 33.1	0.003
MELD 评分	10.4 ± 4.0	9.8 ± 4.1	10.5 ± 4.0	0.103
Child-Pugh 评分	7.4 ± 1.8	7.5 ± 1.8	7.3 ± 1.8	0.106
Child-Pugh 分级, n (%)				0.070
A	432 (37%)	64 (30%)	368 (38%)	
B	586 (50%)	115 (54%)	471 (49%)	
C	153 (13%)	33 (16%)	120 (13%)	
门脉主干 PVT, n (%)				<0.001
部分性	150 (13%)	150 (71%)	0	
完全性	62 (5%)	62 (29%)	0	
门脉左支 PVT, n (%)				<0.001
部分性	115 (10%)	100 (47%)	15 (2%)	
完全性	53 (5%)	51 (24%)	2 (0.2%)	
门脉右支 PVT, n (%)				<0.001
部分性	121 (10%)	95 (45%)	26 (3%)	
完全性	78 (7%)	62 (29%)	16 (2%)	
肠系膜上静脉 PVT, n (%)				<0.001
部分性	83 (7%)	83 (39%)	0	
完全性	28 (2%)	28 (2%)	0	
脾静脉 PVT, n (%)				<0.001
部分性	18 (2%)	15 (7%)	3 (0.3%)	
完全性	3 (0.3%)	3 (1.4%)	0	
脾切除	184 (16%)	110 (52%)	74 (8%)	
门静脉海绵样变性, n (%)	47 (4%)	47 (22%)	0	<0.001

其中男性 762 人，女性 409 人，平均年龄 50.4 ± 12.7 岁。212 (18%) 例被诊断患有 PVT (定义为 PVT 组)，其中 47 例 (15 例部分血栓，32 例完全血栓) 伴有门静脉海绵样变。959 例无血栓定义为无 PVT 组。与无 PVT 组患者相比较，PVT 组的血小板计数较高、肌酐水平较低，有统计学差异。同时 PVT 组伴有胸水、有脾切除病史的患者较多，以曲张静脉破裂出血作为 TIPS 手术指征、因非病毒性肝炎导致的肝硬化的比例亦较高。两组间的其他指标无明显统计学差异。患者 TIPS 术前特征见表 2-1。整个队列的中位随访时间为 28.2 月(极距, 0-177.2 月)，的中位随访时间为 33.3 (极距, 0-143.5) 月，无 PVT 组的中位随访时间为 28.1 (极距, 0-177.2) 月。TIPS 术后有 6 例患者失访，中位失访时间为 39.4 (极距, 11.4-53.2) 月。

2.2 TIPS 手术情况

在无 PVT 组，所有 TIPS 手术都仅应用经颈内静脉途径进行。而在 PVT 组，134 (63%) 例仅应用经颈内静脉途径，72 (34%) 例联合经肝途径，6 (3%) 例联合经脾途径。在无 PVT 组，488 (51%) 例使用覆膜支架，428 (45%) 例使用了裸支架，42 (4%) 例使用了覆膜支架联合裸支架，在中，94 (45%) 例采用覆膜支架，79 (37%) 例采用裸支架，38 (18%) 例使用了覆膜支架联合裸支架，两组间有统计学差异 ($p < 0.001$)。共有 926 例患者使用了 8 mm 支架，其中 PVT 组 161 例，无 PVT 组 765 例。共有 255 例患者使用了 10 mm 支架，其中 51 例为 PVT 患者，194 为无 PVT 患者。在 PVT 组，门脉压力梯度由术前 25.9 ± 5.5 mmHg 降至术后 10.7 ± 5.1 mmHg，无 PVT 组术前、术后门脉压力梯度分别为 24.2 ± 4.8 mmHg 和 10.1 ± 4.3 mmHg。

2.3 分流道功能障碍

随访期间，共有 217 (33%) 例患者发生了 266 分流道功能障碍，其中 215 例患者进行 TIPS 修正术，包括 104 次球囊扩张术和 160 次支架置入术。有 2 例患者因门脉造影提示已有粗大侧支血管形成，门静脉血流通过侧支血管入肝，因此未行 TIPS 修正术。有 107 病人发生了大出血后到当地医院就诊，因当地医院无行门静脉造影条件或治疗过程中死亡，因而他们未能做门脉造影术。所以，这 107 人是否发生分流道功能障碍无法确定。整个队列的 1 年、3 年、5 年分流道通畅率分别为 92%，80%，71%。PVT 组与无 PVT 组之间分流道通畅率无显著性差异 ($p=0.290$) (图 2-2A)。我们按照 PVT 程度分层分析后发现，部分 PVT 患者的分流道功能障碍发生率高于无

PVT 的患者($p=0.04$), 但是完全与无之间无明显差异 ($p=0.167$) (图 2-2B)。但是如果校正混杂因素后, 无论是否按照 PVT 程度分层, 与 PVT 组与无 PVT 组之间发生分流道功能障碍的比率都无明显差异 (表 2-2)。

多因素分析显示, 脾切除史、完全性 PVT、支架类型、支架直径为分流道功能障碍的独立预测因素 (表 2-3)。

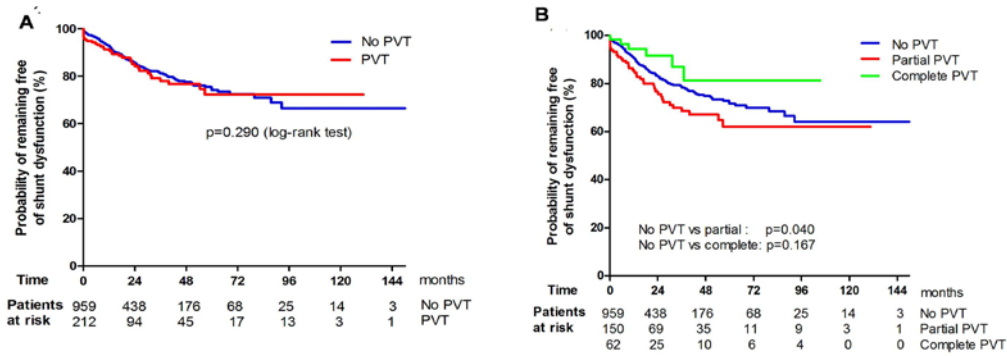


图 2-2. 累积免于分流道功能障碍发生率

2.4 症状再发

在 1042 例以急性或反复曲张静脉出血的患者中, 304 (29%)例患者发生了再出血。在 129 例顽固性腹水的患者中, 35 (27%)发生了腹水再发。综合考虑所有患者, 累计 1 年、3 年、5 年无症状再发的比率分别为 85%, 67%, 57%。PVT 组与无 PVT 组之间无显著差异, 按照 PVT 程度进一步分层分析和校正混杂因素后分析, 同样没有显著差异 (图 2-3, 表 2-2)。

多因素分析显示, SMV 血栓、支架类型、支架直径是症状再发的独立预测因素。

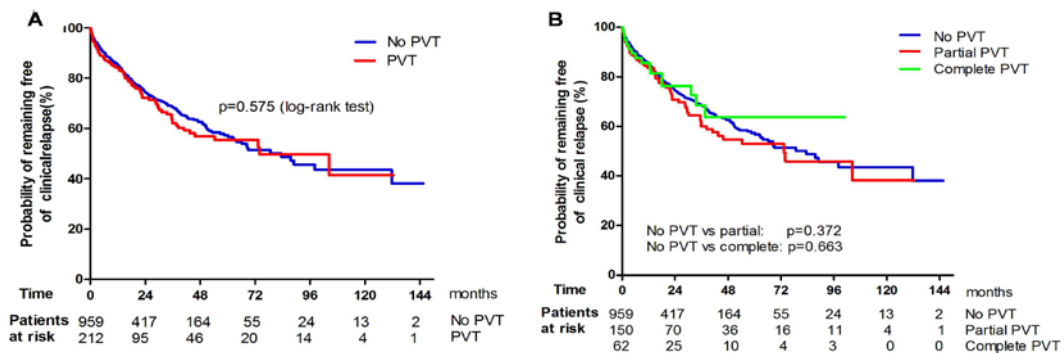


图 2-3. 累积免于症状再发的比率

表 2-2. PVT与TIPS术后结局之间的关系

TIPS 术后结局	发生事件人数, n (%)	事件, n	HR ^a (95%CI)	AHR ^b (95%CI)
分流道功能失常				
无 PVT 组 (n=959)	172 (18%)	205	1 (参考)	1 (参考)
PVT 组 (n=212)	45 (21%)	61	1.214 (0.950-1.550)	1.190 (0.766-1.598)
部分性 PVT (n=150)	39 (26%)	51	1.353 (1.035-1.768)	1.316 (0.902-1.793)
完全性 PVT (n=62)	6 (10%)	10	0.857 (0.518-1.416)	0.835 (0.487-1.431)
症状再发				
无 PVT (n=959)	279 (29%)	445	1 (参考)	1 (参考)
PVT 组 (n=212)	70 (33%)	118	1.078 (0.829-1.401)	1.208 (0.880-1.657)
部分性 PVT 组 (n=150)	55 (37%)	87	1.144 (0.856-1.528)	1.263 (0.901-1.770)
完全性 PVT 组 (n=62)	15 (24%)	31	0.892 (0.531-1.500)	1.034 (0.592-1.805)
肝性脑病				
无 PVT (n=959)	447 (47%)	841	1 (参考)	1 (参考)
PVT 组 (n=212)	111 (52.4%)	219	1.154 (0.937-1.420)	0.871 (0.680-1.116)
部分性 PVT (n=150)	77 (51%)	151	1.068 (0.838-1.360)	0.850 (0.648-1.115)
完全性 PVT (n=62)	34 (55%)	68	1.400 (0.988-1.985)	0.938 (0.629-1.398)
死亡或肝移植				
无 PVT (n=959)	440 (46%)	440	1 (参考)	1 (参考)
PVT 组 (n=212)	90 (42%)	90	0.810 (0.645-1.017)	0.742 (0.565-0.975)
部分性 PVT (n=150)	62 (41%)	62	0.732 (0.560-0.956)	0.665 (0.488-0.906)
完全性 PVT (n=62)	28 (45%)	28	1.056 (0.720-1.548)	0.983 (0.650-1.486)

a HR和AHR来自于Cox回归模型;

b 校正的可能混杂因素包括TIPS术前的年龄、性别、肝功能Child-Pugh评分、肝硬化病因、TIPS手术指征、胸水、脾切除史、INR、血小板计数、血尿素氮、TIPS支架类型、TIPS支架直径

表 2-3. 多因素分析 TIPS 术后结局的影响因素

多因素分析	HR (95%CI)	P 值
分流道功能障碍		
脾切除史	1.545 (1.115-2.141)	0.009
支架类型(覆膜支架)	0.617 (0.459-0.831)	<0.001
支架直径 (10mm)	0.548 (0.373-0.805)	0.002
SMV 血栓		0.033
部分性	0.691 (0.366-1.305)	
完全性	2.132 (1.063-4.725)	
症状再发		
支架类型(覆膜支架)	0.620 (0.493-0.781)	<0.001
支架直径 (10mm)	0.593 (0.429-0.819)	<0.001
SMV 血栓		0.028
部分性	0.692 (0.445-1.076)	0.102
完全性	1.888 (1.058-3.369)	0.031
肝性脑病		
年龄 (岁)	1.023 (1.016-1.030)	<0.001
TIPS 手术指征		0.034
曲张静脉出血	1 (参考)	
顽固性腹水	1.324 (1.022-1.714)	
Child-Pugh 评分	1.132 (1.079-1.187)	<0.001
支架类型(覆膜支架)	1.816 (1.518-2.172)	<0.001
死亡或肝移植		
年龄 (岁)	1.023 (1.016-1.030)	<0.001
TIPS 指征		0.034
曲张静脉出血	1 (参考)	
顽固性腹水	1.324 (1.022-1.714)	
Child-Pugh 评分	1.132 (1.079-1.187)	<0.001
胸水	1.302 (1.060-1.600)	0.012
MPV 血栓		0.004
部分性	0.646 (0.493-0.847)	
完全性	0.935 (0.629-1.360)	

2.5 肝性脑病

术后随访过程中，共有 558 (48%)例患者术后发生了 1060 次肝性脑病。其中，131(11%)例发生严重肝性脑病（III 或 IV 级肝性脑病），427 (36%)人发生了轻微肝性脑病。大部分患者给予药物治疗后肝性脑病症状缓解或去除诱因后自发缓解，只有 24 例因药物治疗无效需行支架限流术，5 例因顽固性肝性脑病需行要分流道封堵术。真个队列累积 1 年、3 年、5 年免于肝性脑病的发生率分别为 61%, 51%, 45%。无论是否校正混杂因素、是否按照 PVT 程度分层，统计分析结果显示 PVT 组患者与肝性脑病发生率无明显差异（图 2-4，表 2-2）。

多因素分析均显示 PVT 不是肝性脑病发生的独立预测因素，而肝性脑病的发生与年龄、TIPS 手术指征、肝功能 Child-Pugh 评分、支架类型相关（表 2-3）。

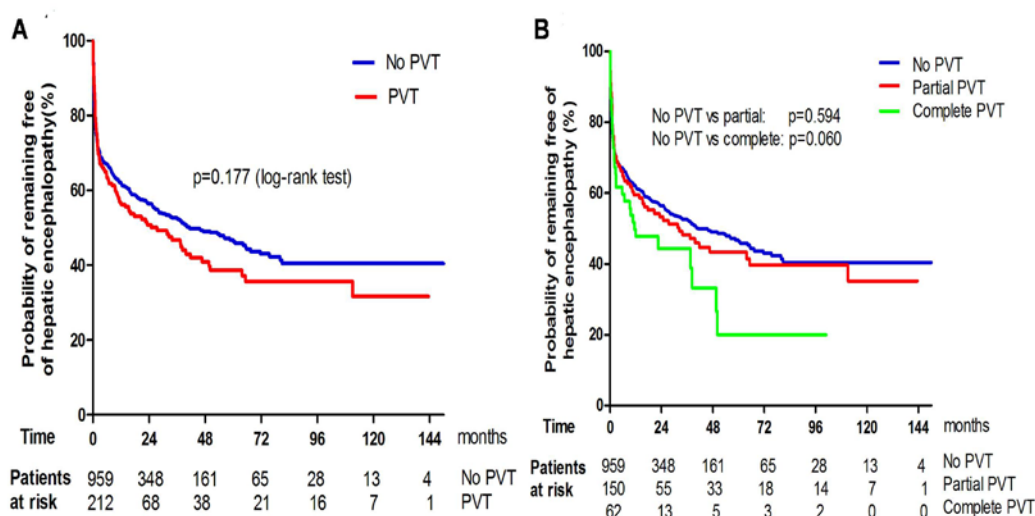


图 2-4. 累积免于肝性脑病发生率

2.6 肝移植和死亡

28 (2%)例患者接受了肝移植，其中 3 例为 PVT 患者，25 例为无 PVT 患者，507 (43%)例患者在随访过程中死亡，其中 PVT 组 88 例，无 PVT 419 例。死亡的原因包括：消化道出血(n=136)、肝功能衰竭(n=133)、反复的肝性脑病(n=114)、多器官功能

衰竭(n=24)、肝癌(n=17)、肝肾综合征(n=8)、与肝脏无关的其他疾病(n=60)、不明原因(n=15)。

整个队列 1 年、3 年、5 年无肝移植的生存率分别为 82%, 64%, 47%。未校正混杂因素前, 生存分析显示 PVT 组无肝移植生存率高于与无 PVT 组 (图 2-5), 但没有统计学差异(p=0.078), 校正混杂因素后显示 PVT 是 TIPS 术后生存的独立预测因素 (AHR: 0.742; 95% CI, 0.565-0.975)。按照 PVT 程度分层分析后显示, 部分 PVT 为 TIPS 术后生存的保护性因素(AHR, 0.665; 95% CI, 0.488-0.906), 而完全 PVT 对 TIPS 术后生存没有影响(AHR, 0.983; 95% CI, 0.650-1.486)。

亚组分析显示, 部分 PVT 作为保护性因素在病毒性肝炎患者 (与无病毒性肝炎患者相比较)、顽固性腹水患者 (与曲张静脉出血患者相比较)、肝功能 Child-Pugh class A 级 (与肝功能 Child-Pugh class B 或 C 级相比较) 的作用更显著 (表 2-4)。

多因素分析显示, 除 PVT 与 TIPS 术后生存相关外, 年龄、TIPS 手术指征、肝功能 Child-Pugh 评分、胸水也是 TIPS 术后生存的独立预测因素 (表 2-3)。

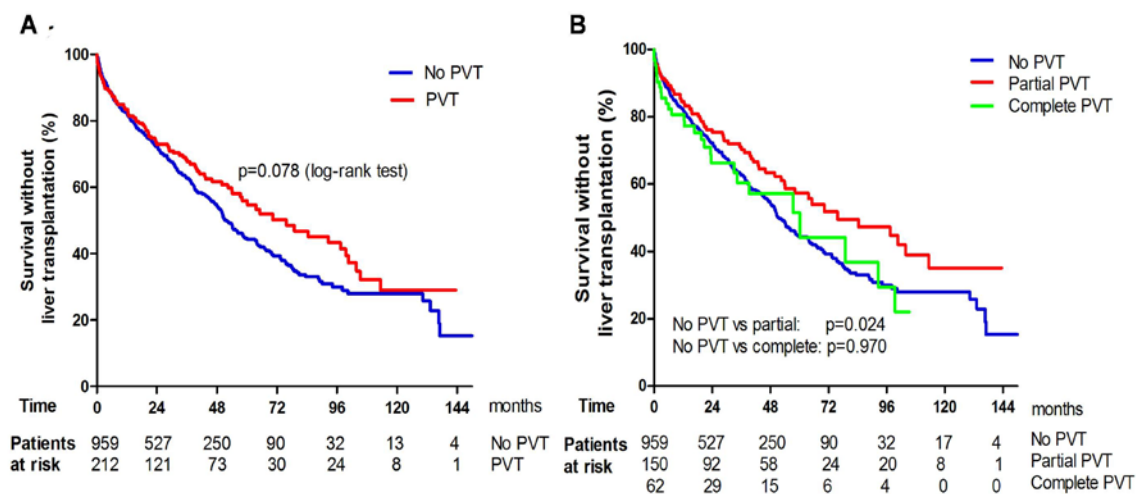


图 2-5. 累积无肝移植生存率

表 2-4. PVT 与 TIPS 术后生存关系的亚组分析

	死亡或肝移植, n (%)	HR ^a (95%CI)	AHR ^b (95%CI)
病毒性肝炎肝硬化亚组			
无 PVT (n=766)	334 (44%)	1 (参考)	1 (参考)
PVT 组(n=149)	54 (36%)	0.734 (0.550-0.979)	0.685 (0.465-0.931)
部分性 PVT 组(n=105)	37 (35%)	0.655 (0.465-0.921)	0.572 (0.385-0.851)
完全性 PVT 组(n=44)	17 (39%)	0.993 (0.610-1.616)	0.938 (0.554-1.558)
非病毒性肝炎肝硬化亚组			
无 PVT 组 (n=193)	106 (55%)	1 (参考)	1 (参考)
PVT 组(n=63)	36 (57%)	0.991 (0.622-1.136)	0.839 (0.465-0.983)
部分性 PVT 组 (n=45)	25 (56%)	0.852 (0.549-1.122)	0.812 (0.413-0.965)
完全性 PVT 组(n=18)	11 (61%)	1.085 (0.581-1.625)	1.105 (0.617-1.574)
曲张静脉出血亚组			
无 PVT 组 (n=846)	357 (42%)	1 (参考)	1 (参考)
PVT 组(n=196)	82 (42%)	0.859 (0.675-1.093)	0.753 (0.565-0.987)
部分性 PVT 组 (n=140)	58 (41%)	0.792 (0.599-1.047)	0.685 (0.496-0.946)
完全性 PVT 组(n=56)	24 (43%)	1.076 (0.711-1.627)	0.974 (0.623-1.525)
顽固性腹水亚组			
无 PVT 组 (n=113)	83 (73%)	1 (参考)	1 (参考)
PVT 组(n=16)	8 (50%)	0.736 (0.356-1.223)	0.566 (0.160-0.863)
部分性 PVT 组 (n=10)	4 (40%)	0.535 (0.196-1.461)	0.373 (0.129-0.846)
完全性 PVT 组(n=6)	4 (67%)	1.181 (0.431-3.234)	0.440 (0.228-1.385)
基线肝功 Child-Pugh A 级亚组			
无 PVT 组 (n=368)	119 (32%)	1 (参考)	1 (参考)
PVT 组(n=64)	14 (22%)	0.469 (0.268-0.821)	0.437 (0.227-0.842)
部分性 PVT 组 (n=52)	9 (17%)	0.358 (0.181-0.710)	0.356 (0.166-0.760)
完全性 PVT 组(n=12)	5 (42%)	1.041 (0.425-2.553)	0.802 (0.293-2.196)

基线肝功 Child-Pugh B 或 C 级亚组

无 PVT 组 (n=591)	321(54%)	1 (参考)	1 (参考)
PVT 组(n=148)	76 (51%)	0.872 (0.78-1.020)	0.782 (0.556-0.947)
部分性 PVT 组 (n=98)	53 (54%)	0.857 (0.640-1.047)	0.751 (0.508-0.890)
完全性 PVT 组(n=50)	23 (46%)	0.907 (0.594-1.586)	0.960 (0.511-1.508)

裸支架亚组

无 PVT 组 (n=428)	271 (63%)	1 (参考)	1 (参考)
PVT 组(n=79)	43 (59%)	0.648 (0.468-0.896)	0.569 (0.381-0.850)
部分性 PVT 组 (n=61)	31 (51%)	0.574 (0.395-0.834)	0.503 (0.320-0.789)
完全性 PVT 组(n=18)	12(67%)	0.969 (0.543-1.730)	0.803 (0.433-1.490)

覆膜支架或联合支架亚组

无 PVT 组 (n=531)	173 (33%)	1 (参考)	1 (参考)
PVT 组(n=133)	47 (32%)	0.958 (0.765-1.046)	0.864 (0.636-0.964)
部分性 PVT 组 (n=89)	31 (35%)	0.886 (0.684-1.012)	0.823 (0.557-0.945)
完全性 PVT 组(n=44)	16 (36%)	1.182 (0.707-1.973)	1.103 (0.629-1.933)

8mm 支架亚组

无 PVT 组 (n=765)	330 (43%)	1 (参考)	1 (参考)
PVT 组(n=161)	61 (39%)	0.868 (0.660-1.121)	0.837 (0.625-0.985)
部分性 PVT 组 (n=112)	41 (37%)	0.809 (0.585-1.109)	0.776 (0.553-0.978)
完全性 PVT 组(n=49)	20 (41%)	1.021 (0.649-1.065)	1.010 (0.629-1.021)

10mm 支架亚组

无 PVT 组 (n=194)	110 (57%)	1 (参考)	1 (参考)
PVT 组(n=51)	29 (57%)	0.677 (0.447-1.025)	0.687 (0.457-0.983)
部分性 PVT 组 (n=38)	21(55%)	0.585 (0.364-0.838)	0.636 (0.377-0.940)
完全性 PVT 组(n=13)	8 (62%)	1.139 (0.555-2.340)	0.955 (0.429-1.927)

a HR和校正后的HR来自于 Cox 回归模型;

b 校正的混杂因素包括TIPS术前的年龄、性别、肝功能Child-Pugh评分、肝硬化病因、TIPS手术指征、胸水、切脾、INR、血小板计数、血尿素氮、TIPS支架类型、TIPS支架直径

3 讨论

本研究的主要目的是探讨肝硬化 PVT 与 TIPS 术后结局之间的关系，及 PVT 的存在是否会影响 TIPS 术后的结局。本研究的优点包括：较大的样本量、较长的随访时间、对多个参数进行随访观察。据我们所知，本研究也是截止至目前关于肝硬化 PVT 患者接受 TIPS 治疗样本量最大的研究。

3.1 流行病学与研究对象的特点

在本研究中，肝硬化 PVT 的患病率为 18%，这一数值处于目前文献报道肝硬化 PVT 患病率（5-25%）的上限^[78-80]。我们认为这可能与以下因素有关：(1)我们纳入的研究人群都是肝硬化失代偿期的病人，肝功能较差。而研究已经表明肝功能严重程度是 PVT 发病的重要危险因素^[93, 179, 180]。(2)我们的研究中主要采用 CT 诊断 PVT，而既往的研究中 PVT 的诊断方法大多是 B 超。而 CT 对 PVT 的诊断敏感性及准确率明显高于 B 超^[78-80]。(3)本研究中大部分 PVT 患者有脾切除病史，研究已经表明，脾切除术后 PVT 的发病率显著增加，而脾切除术在西方国家已经很少采用^[181, 182]。

3.2 PVT 对分流道功能障碍的影响

我们发现肠系膜上静脉血栓是 TIPS 术后分流道功能障碍的独立预测因素，而门静脉主干的血栓对 TIPS 术后是否发生分流道功能障碍没有关系。这一点与我们之前的研究结果相一致^[173]。我们考虑这一研究结果可以从以下几个方面进行解释：(1) TIPS 手术过程中，在放置支架之前，我们尽最大可能应用球囊扩张或机械切栓等方法开通门径脉。对于位于门静脉主干的血栓用上述方法大多能完全清除，即使残留有附壁血栓，我们在放置支架过程中，支架下端通过血栓，支架壁对血栓形成压迫，门静脉亦相当于完全开通状态^[139, 145]。(2)如果门脉近端的血栓距离支架较远，支架未能对其造成压迫，但是 TIPS 降低了门脉压力提高了血流速度，借助“血流冲刷”效应的租用，血栓也会逐渐消失^[166]。(3)由于基因突变或其他继发因素导致的血液高凝状态可能也是肝硬化 PVT 形成的原因之一^[87]，所以理论上讲肝硬化 PVT 患者 TIPS 术后发生分流道障碍的风险要高于无 PVT 的患者。而我们的结果却显示两组之间分流道功能障碍的发生率无明显差异。既往的研究结果表明血流速度缓慢是肝硬化门径脉血栓形成最主要的危险因素^[78]，所以这可能是因为 TIPS 术后分流道建立降

低了门静脉压力，显著提高了门静脉血流速度，去除了 PVT 形成的最主要因素，而其他因素的作用太小，几乎可以忽略不计^[177]。(4) 对于蔓延至肠系膜上静脉的血栓，特别是脾切除术后肠系膜上静脉近端形成的血栓，一般较难处理。这是因为一方面通过球囊扩张或机械切栓的方法难以去除血栓，另一方面，支架难以延伸至肠系膜上静脉对血栓形成压迫。因而，对有合并肠系膜上静脉的血栓，一般 TIPS 术后支架内的血流回流较差，容易形成支架阻塞^[178]。所以，我们的研究结果提醒临床医生，对于门脉血栓蔓延至肠系膜上静脉的患者，行 TIPS 术前应当慎重考虑。

3.3 PVT 对症状再发的影响

对于肝硬化无PVT患者，多项研究已经证明TIPS能够有效降低门脉压力、控制和预防食管胃底曲张静脉破裂出血、预防腹水再发^[150, 179, 180]。我们中心前期的研究也表明与TIPS失败组相比较，成功实施TIPS能够显著降低肝硬化PVT患者的再出血率^[139, 173]。而PVT是否影响TIPS临床有效性则少有文献报道^[181]。我们这项研究结果表明，对于肝硬化PVT患者，TIPS在预防临床症状再发方面有效性与无PVT患者相似，即术前存在PVT不会增加TIPS术后再出血、腹水再发的风险。而研究表明对于肝硬化曲张静脉出血接受内镜治疗的患者，PVT是术后再出血和六周死亡的独立预测因素^[110, 182]。并且随机对照试验已经表明，TIPS比内镜更能有效预防肝硬化患者静脉曲张破裂再出血^[183]。这说明对于肝硬化PVT伴有门脉高压的患者应当考虑把TIPS作为首选的治疗方式。当然，这一结论仍需要证据强度更强的前瞻性随机对照试验来证实^[184]。

3.4 PVT对肝性脑病的影响

我们的研究结果还表明PVT也不会影响TIPS术后肝性脑病的发病率，这一研究结果与Perarnau 等^[140]人的研究结果相一致。然而，既往两项研究发现对于门静脉血流灌注减少或者完全消失的患者接受TIPS手术，其术后肝性脑病的发病率低于门脉血流灌注正常的患者TIPS术后肝性脑病的发病率^[185, 186]。因为对于门脉灌注正常的患者TIPS术后门脉血流直接进入体循环，肝脏灌注减少，肝性脑病发病率增加，而对于门静脉血流灌注减少或者完全消失的患者TIPS前肝脏灌注已经减少，肝脏通过肝动脉进行代偿^[187]，TIPS术后与术前肝脏灌注无明显变化，因为肝性脑病发病率没有增加。所以，理论上讲，肝硬化PVT患者TIPS术后肝性脑病的发病率应当低于无PVT

患者。然而我们的研究并没有发现这一差异，这可能与以下因素有关：（1）我们的研究人群中PVT大部分为部分性血栓，而且由于门脉高压、门静脉扩张，门脉血流的减少并不明显；（2）完全PVT患者大多伴有门静脉海绵样血管变性，由于侧支循环的代偿，门脉血流灌注也没有明显较少。

与我们先前系统回顾相一致的是，我们发现年龄和肝功能Child-Pugh评分是TIPS术后肝性脑病发生的独立预测因素^[188]。同时我们的研究还发现使用覆膜支架的患者TIPS术后肝性脑病发病率高于使用裸支架的患者，这一结论似乎与国外已发表的随机对照试验的结论相矛盾^[189]。这可能与我们使用的是Fluency覆膜支架，而国外使用的是Viatorr支架有关。Viatorr覆膜支架是TIPS的专用支架，其在门静脉端有2 cm裸区，这种设计即可避免覆膜段与门静脉间发生“贴壁”或“成角”，又能防止覆膜段直接进入门静脉阻断门静脉分支血流，而Fluency覆膜为全覆膜支架，门脉血流全部由门静脉直接进入下腔静脉，增加了肝性脑病发生的风险。而与裸支架比较，Fluency覆膜支架更容易出现“盖帽”、“贴壁”和“成角”等影响支架通畅的问题，这些因素可能在一定的程度上抵消了覆膜支架的优势^[190]。另一方面，由于裸支架狭窄发生率较高，分流道内血流的逐渐减少也可能降低了肝性脑病的发病率。研究表明，使用裸支架行TIPS的患者，术后2-3肝性脑病的发病率达到高峰，6个月后就逐渐降低，而使用覆膜支架行TIPS的患者，术后肝性脑病的发病率6个月后并没有下降的趋势^[191, 192]。

3.5 PVT对生存的影响

我们的研究结果提示肝硬化PVT患者TIPS术后的生存优于无PVT患者。前面我们提到，无PVT的患者TIPS术后肝脏血流灌注较少，因此肝功能会恶化。在实际临床工作中我们也经常观察到大部分患者TIPS术后胆红素水平升高^[193]。而PVT患者手术前后肝脏灌注变化并不明显，因而TIPS术后肝功能没有明显恶化。因此，我们考虑两组患者手术前后肝功能变化的不同可能是导致其生存差异的主要原因。

PVT的形成可能进一步加重门脉高压、增加门脉高压并发症发生的风险，所以PVT形成会降低肝硬化患者的生存率^[110-112]。而我们的研究结果表明PVT是TIPS术后生存的保护性因素，这表明肝硬化PVT患者较无PVT的患者更能从TIPS中获益，所以在肝硬化PVT伴有门脉高压症状的患者中，应该考虑把TIPS优先选择的治疗方式。

3.6 研究的局限性

本研究存在几点不足: (1) 部分数据是回顾性收集的, 因而信息偏倚无法避免, 影响了研究结果的可靠性。(2) 研究中有107人发生了消化道的大出血, 因其就诊的当地医院无条件行门脉造影或因患者出血而死亡而没有做门静脉造影检查, 因此无法确定是否存在分流道功能障碍。而在肝硬化接受TIPS治疗的患者中, 再出血大部分是由于分流道功能障碍导致门脉压力升高引起的, 所以本研究中TIPS分流道功能障碍的发生率可能低于实际发生率。(3) 对于PVT患者, TIPS术后血栓是否完全消失可能会影响临床症状的转归。而我们没有对术后血栓的动态变化做进一步的分析, 这也是本研究的不足之处之一。

3.7 结论

综上所述, 从我们的研究中可以得出如下结论: (1) TIPS术前门静脉血栓并不影响术后分流道功能障碍的发生率、临床症状再发率、肝性脑病发生率。(2) PVT蔓延至肠系膜上静脉是TIPS术后分流道功能障碍、症状再发的独立预测因素, 对于这部分患者行TIPS的手术指征应当谨慎把握。(3) 部分血栓是TIPS术后生存的保护性因素, 这可能与PVT患者TIPS手术前后血流动力学变化较小有关。

小 结

1. 在 EHPVO 的儿童中应用 TIPS 治疗对于药物和内镜无法控制的反复食管胃底静脉曲张破裂出血是可行、安全、有效的。在 TIPS 技术娴熟、有治疗经验的中心，TIPS 可考虑作为药物和内镜失败后的可供选择的治疗方式，而不应该把 EHPVO 作为 TIPS 的手术禁忌症。

2. TIPS 术前门静脉血栓并不影响术后分流道功能障碍的发生率、临床症状再发率、肝性脑病发生率。PVT 蔓延至肠系膜上静脉是 TIPS 术后分流道功能障碍、症状再发的独立预测因素，对于这部分患者行 TIPS 的手术指征应当谨慎把握。部分血栓是 TIPS 术后生存的保护性因素，这可能与 PVT 患者 TIPS 手术前后血流动力学变化较小有关。

参考文献

- [1] EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. *J Hepatol* 2016;64:179-202.
- [2] de Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015;63:743-752.
- [3] Sarin S K, Agarwal S R. Extrahepatic portal vein obstruction. *Semin Liver Dis* 2002;22:43-58.
- [4] Garcia-Pagan J C, Hernandez-Guerra M, Bosch J. Extrahepatic portal vein thrombosis. *Semin Liver Dis* 2008;28:282-292.
- [5] Khanna R, Sarin S K. Non-cirrhotic portal hypertension - diagnosis and management. *J Hepatol* 2014;60:421-441.
- [6] Grimaldi C, de Ville D G J, Nobili V. Portal hypertension in children. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012;36:260-261.
- [7] Yachha S K, Khanduri A, Sharma B C, Kumar M. Gastrointestinal bleeding in children. *J Gastroenterol Hepatol* 1996;11:903-907.
- [8] Poddar U, Thapa B R, Rao K L, Singh K. Etiological spectrum of esophageal varices due to portal hypertension in Indian children: Is it different from the West? *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:1354-1357.
- [9] Sarin S K, Khanna R. Non-cirrhotic portal hypertension. *Clin Liver Dis* 2014;18:451-476.
- [10] Weiss B, Shteyer E, Vivante A, Berkowitz D, Reif S, Weizman Z, et al. Etiology and long-term outcome of extrahepatic portal vein obstruction in children. *World J Gastroenterol* 2010;16:4968-4972.
- [11] Caropreso M, Campanile R, Maddaluno S, Veropalumbo C, Piscopo C, Castaldo G, et al. Genetic prothrombotic risk factors in children with extrahepatic portal vein obstruction. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;51:374.
- [12] Goel P, Srivastava K, Das N, Bhatnagar V. The role of nitric oxide in portal hypertension caused by extrahepatic portal vein obstruction. *J Indian Assoc Pediatr Surg* 2010;15:117-121.
- [13] Ando H, Kaneko K, Ito F, Seo T, Watanabe Y, Ito T. Anatomy and etiology of extrahepatic portal

vein obstruction in children leading to bleeding esophageal varices. *J Am Coll Surg* 1996;183:543-547.

[14] Ferri P M, Rodrigues F A, Fagundes E D, Xavier S G, Dias R D, Fernandes A P, et al. Evaluation of the presence of hereditary and acquired thrombophilias in Brazilian children and adolescents with diagnoses of portal vein thrombosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55:599-604.

[15] Qi X, Ren W, De Stefano V, Fan D. Associations of coagulation factor v leiden and prothrombin G20210A mutations with Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1801-1812.

[16] Sharma S, Kumar S I, Poddar U, Yachha S K, Aggarwal R. Factor V Leiden and prothrombin gene G20210A mutations are uncommon in portal vein thrombosis in India. *Indian J Gastroenterol* 2006;25:236-239.

[17] Qi X, Wu F, He C, Fan D, Han G. Thrombotic risk factors in Chinese nonmalignant and noncirrhotic patients with portal vein thrombosis: An observational study with a systematic review of the literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015;27:77-83.

[18] Arora A, Sarin S K. Multimodality imaging of primary extrahepatic portal vein obstruction (EHPVO): What every radiologist should know. *Br J Radiol* 2015;88:20150008.

[19] Parikh S, Shah R, Kapoor P. Portal vein thrombosis. *Am J Med* 2010;123:111-119.

[20] Valla D C. Vascular diseases of the liver. *Semin Liver Dis* 2008;28:233.

[21] de Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015;63:743-752.

[22] de Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: Report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2010;53:762-768.

[23] Shah S R, Mathur S K. Presentation and natural history of variceal bleeding in patients with portal hypertension due to extrahepatic portal venous obstruction. *Indian J Gastroenterol* 2003;22:217-220.

[24] Thomas V, Jose T, Kumar S. Natural history of bleeding after esophageal variceal eradication in patients with extrahepatic portal venous obstruction; A 20-year follow-up. *Indian J Gastroenterol* 2009;28:206-211.

[25] Peter L, Dadhich S K, Yachha S K. Clinical and laboratory differentiation of cirrhosis and

- extrahepatic portal venous obstruction in children. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:185-189.
- [26] Webb L J, Sherlock S. The aetiology, presentation and natural history of extra-hepatic portal venous obstruction. *Q J Med* 1979;48:627-639.
- [27] Rangari M, Gupta R, Jain M, Malhotra V, Sarin S K. Hepatic dysfunction in patients with extrahepatic portal venous obstruction. *Liver Int* 2003;23:434-439.
- [28] Abd E N, Taylor R M, Marinello D, Mufti G J, Patel R, Mieli-Vergani G, et al. Aetiology and management of extrahepatic portal vein obstruction in children: King's College Hospital experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47:630-634.
- [29] Sarin S K, Bansal A, Sasan S, Nigam A. Portal-vein obstruction in children leads to growth retardation. *Hepatology* 1992;15:229-233.
- [30] Bellomo-Brandao M A, Morcillo A M, Hessel G, Cardoso S R, Servidoni M F, Da-Costa-Pinto E A. Growth assessment in children with extra-hepatic portal vein obstruction and portal hypertension. *Arq Gastroenterol* 2003;40:247-250.
- [31] Nihal L, Bapat M R, Rathi P, Shah N S, Karvat A, Abraham P, et al. Relation of insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor binding protein-3 levels to growth retardation in extrahepatic portal vein obstruction. *Hepatol Int* 2009;3:305-309.
- [32] Mehrotra R N, Bhatia V, Dabadghao P, Yachha S K. Extrahepatic portal vein obstruction in children: Anthropometry, growth hormone, and insulin-like growth factor I. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;25:520-523.
- [33] Acosta S, Ogren M, Sternby N H, Bergqvist D, Bjorck M. Mesenteric venous thrombosis with transmural intestinal infarction: A population-based study. *J Vasc Surg* 2005;41:59-63.
- [34] Poddar U, Borkar V. Management of extra hepatic portal venous obstruction (EHPVO): Current strategies. *Trop Gastroenterol* 2011;32:94-102.
- [35] Noronha F C, Seijo S, Plessier A, Silva-Junior G, Turon F, Rautou P E, et al. Natural history and management of esophagogastric varices in chronic non-cirrhotic non-tumoral portal vein thrombosis. *Hepatology* 2016;
- [36] Poddar U, Thapa B R, Singh K. Frequency of gastropathy and gastric varices in children with extrahepatic portal venous obstruction treated with sclerotherapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:1253-1256.

- [37] Sharma P, Sharma B C, Puri V, Sarin S K. Minimal hepatic encephalopathy in patients with extrahepatic portal vein obstruction. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1406-1412.
- [38] Dhiman R K, Puri P, Chawla Y, Minz M, Bapuraj J R, Gupta S, et al. Biliary changes in extrahepatic portal venous obstruction: Compression by collaterals or ischemic? *Gastrointest Endosc* 1999;50:646-652.
- [39] Khuroo M S, Yattoo G N, Zargar S A, Javid G, Dar M Y, Khan B A, et al. Biliary abnormalities associated with extrahepatic portal venous obstruction. *Hepatology* 1993;17:807-813.
- [40] Khare R, Sikora S S, Srikanth G, Choudhuri G, Saraswat V A, Kumar A, et al. Extrahepatic portal venous obstruction and obstructive jaundice: Approach to management. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:56-61.
- [41] Maksoud-Filho J G, Goncalves M E, Cardoso S R, Gibelli N E, Tannuri U. Long-term follow-up of children with extrahepatic portal vein obstruction: Impact of an endoscopic sclerotherapy program on bleeding episodes, hepatic function, hypersplenism, and mortality. *J Pediatr Surg* 2009;44:1877-1883.
- [42] Zwiebel W J. Sonographic diagnosis of hepatic vascular disorders. *Semin Ultrasound CT MR* 1995;16:34-48.
- [43] Condat B, Vilgrain V, Asselah T, O'Toole D, Rufat P, Zappa M, et al. Portal cavernoma-associated cholangiopathy: A clinical and MR cholangiography coupled with MR portography imaging study. *Hepatology* 2003;37:1302-1308.
- [44] Condat B, Pessione F, Helene D M, Hillaire S, Valla D. Recent portal or mesenteric venous thrombosis: Increased recognition and frequent recanalization on anticoagulant therapy. *Hepatology* 2000;32:466-470.
- [45] Plessier A, Darwish-Murad S, Hernandez-Guerra M, Consigny Y, Fabris F, Trebicka J, et al. Acute portal vein thrombosis unrelated to cirrhosis: A prospective multicenter follow-up study. *Hepatology* 2010;51:210-218.
- [46] Liu F Y, Wang M Q, Duan F, Wang Z J, Song P. Interventional therapy for symptomatic-benign portal vein occlusion. *Hepatogastroenterology* 2010;57:1367-1374.
- [47] Cao G, Ko G Y, Sung K B, Yoon H K, Gwon D I, Kim J H. Treatment of postoperative main portal vein and superior mesenteric vein thrombosis with balloon angioplasty and/or stent placement.

Acta Radiol 2013;54:526-532.

[48] Singal A K, Kamath P S, Tefferi A. Mesenteric venous thrombosis. *Mayo Clin Proc* 2013;88:285-294.

[49] Sarin S K, Gupta N, Jha S K, Agrawal A, Mishra S R, Sharma B C, et al. Equal efficacy of endoscopic variceal ligation and propranolol in preventing variceal bleeding in patients with noncirrhotic portal hypertension. *Gastroenterology* 2010;139:1238-1245.

[50] Zargar S A, Javid G, Khan B A, Shah O J, Yattoo G N, Shah A H, et al. Endoscopic ligation vs. Sclerotherapy in adults with extrahepatic portal venous obstruction: A prospective randomized study. *Gastrointest Endosc* 2005;61:58-66.

[51] Giouleme O, Theocharidou E. Management of portal hypertension in children with portal vein thrombosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;57:419-425.

[52] Poddar U, Thapa B R, Singh K. Frequency of gastropathy and gastric varices in children with extrahepatic portal venous obstruction treated with sclerotherapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:1253-1256.

[53] Yachha S K, Ghoshal U C, Gupta R, Sharma B C, Ayyagari A. Portal hypertensive gastropathy in children with extrahepatic portal venous obstruction: Role of variceal obliteration by endoscopic sclerotherapy and *Helicobacter pylori* infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996;23:20-23.

[54] Stringer M D, Howard E R. Longterm outcome after injection sclerotherapy for oesophageal varices in children with extrahepatic portal hypertension. *Gut* 1994;35:257-259.

[55] Zargar S A, Yattoo G N, Javid G, Khan B A, Shah A H, Shah N A, et al. Fifteen-year follow up of endoscopic injection sclerotherapy in children with extrahepatic portal venous obstruction. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:139-145.

[56] Shneider B L, de Ville D G J, Leung D H, Srivastava A, Ling S C, Duche M, et al. Primary prophylaxis of variceal bleeding in children and the role of MesoRex Bypass: Summary of the Baveno VI Pediatric Satellite Symposium. *Hepatology* 2016;63:1368-1380.

[57] Lautz T B, Keys L A, Melvin J C, Ito J, Superina R A. Advantages of the meso-Rex bypass compared with portosystemic shunts in the management of extrahepatic portal vein obstruction in children. *J Am Coll Surg* 2013;216:83-89.

[58] Guerin F, Bidault V, Gonzales E, Franchi-Abella S, De Lambert G, Branchereau S. Meso-Rex

- bypass for extrahepatic portal vein obstruction in children. *Br J Surg* 2013;100:1606-1613.
- [59] Superina R, Shneider B, Emre S, Sarin S, de Ville D G J. Surgical guidelines for the management of extra-hepatic portal vein obstruction. *Pediatr Transplant* 2006;10:908-913.
- [60] Mack C L, Zelko F A, Lokar J, Superina R, Alonso E M, Blei A T, et al. Surgically restoring portal blood flow to the liver in children with primary extrahepatic portal vein thrombosis improves fluid neurocognitive ability. *Pediatrics* 2006;117:e405-e412.
- [61] Lautz T B, Sundaram S S, Whittington P F, Keys L, Superina R A. Growth impairment in children with extrahepatic portal vein obstruction is improved by mesenterico-left portal vein bypass. *J Pediatr Surg* 2009;44:2067-2070.
- [62] Shneider B L, Bosch J, de Franchis R, Emre S H, Groszmann R J, Ling S C, et al. Portal hypertension in children: Expert pediatric opinion on the report of the Baveno v Consensus Workshop on Methodology of Diagnosis and Therapy in Portal Hypertension. *Pediatr Transplant* 2012;16:426-437.
- [63] Li J L, Chen W X, Xu C X, Wang R Y, Chen Y L. Treatment of portal hypertension from portal vein cavernoma with the meso-Rex bypass. *Chin Med J (Engl)* 2013;126:971-973.
- [64] Boyer T D, Haskal Z J. The Role of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS) in the Management of Portal Hypertension: Update 2009. *Hepatology* 2010;51:306.
- [65] Qi X, Han G, Yin Z, He C, Wang J, Guo W, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal cavernoma with symptomatic portal hypertension in non-cirrhotic patients. *Dig Dis Sci* 2012;57:1072-1082.
- [66] Luo X, Nie L, Zhou B, Yao D, Ma H, Jiang M, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the treatment of portal hypertension in noncirrhotic patients with portal cavernoma. *Gastroenterol Res Pract* 2014;659726.
- [67] Fanelli F, Angeloni S, Salvatori F M, Marzano C, Boatta E, Merli M, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt with expanded-polytetrafluoroethylene-covered stents in non-cirrhotic patients with portal cavernoma. *Dig Liver Dis* 2011;43:78-84.
- [68] Lv Y, He C, Guo W, Yin Z, Wang J, Zhang B, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for extrahepatic portal venous obstruction in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;62:233-241.
- [69] Khan M R, Tariq J, Raza R, Effendi M S. Portal hypertensive biliopathy: Review of

pathophysiology and management. *Trop Gastroenterol* 2012;33:173-178.

[70] Valla D C. Portal cavernoma cholangiopathy. *J Clin Exp Hepatol* 2014;4:S1.

[71] Dhiman R K, Saraswat V A, Valla D C, Chawla Y, Behera A, Varma V, et al. Portal cavernoma cholangiopathy: Consensus statement of a working party of the Indian national association for study of the liver. *J Clin Exp Hepatol* 2014;4:S2-S14.

[72] Okuda K, Ohnishi K, Kimura K, Matsutani S, Sumida M, Goto N, et al. Incidence of portal vein thrombosis in liver cirrhosis. An angiographic study in 708 patients. *Gastroenterology* 1985;89:279-286.

[73] Nonami T, Yokoyama I, Iwatsuki S, Starzl T E. The incidence of portal vein thrombosis at liver transplantation. *Hepatology* 1992;16:1195-1198.

[74] Ageno W, Riva N, Schulman S, Beyer-Westendorf J, Bang S M, Senzolo M, et al. Long-term clinical outcomes of splanchnic vein thrombosis: Results of an international registry. *JAMA Intern Med* 2015;175:1474-1480.

[75] Lee H K, Park S J, Yi B H, Yeon E K, Kim J H, Hong H S. Portal vein thrombosis: CT features. *Abdom Imaging* 2008;33:72-79.

[76] Raja K, Jacob M, Asthana S. Portal vein thrombosis in cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol* 2014;4:320-331.

[77] Kumar A, Sharma P, Arora A. Review article: Portal vein obstruction--epidemiology, pathogenesis, natural history, prognosis and treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:276-292.

[78] Zocco M A, Di Stasio E, De Cristofaro R, Novi M, Ainora M E, Ponziani F, et al. Thrombotic risk factors in patients with liver cirrhosis: Correlation with MELD scoring system and portal vein thrombosis development. *J Hepatol* 2009;51:682-689.

[79] Maruyama H, Okugawa H, Takahashi M, Yokosuka O. De novo portal vein thrombosis in virus-related cirrhosis: Predictive factors and long-term outcomes. *Am J Gastroenterol* 2013;108:568-574.

[80] Kar R, Kar S S, Sarin S K. Hepatic coagulopathy-intricacies and challenges; A cross-sectional descriptive study of 110 patients from a superspecialty institute in North India with review of literature. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2013;24:175-180.

[81] Senzolo M, Sartori M T, Lisman T. Should we give thromboprophylaxis to patients with liver

cirrhosis and coagulopathy? HPB (Oxford) 2009;11:459-464.

[82] Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, Dell'Era A, Clerici M, de Franchis R, et al. An imbalance of pro- vs anti-coagulation factors in plasma from patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2009;137:2105-2111.

[83] Chen H, Qi X, He C, Yin Z, Fan D, Han G. Coagulation imbalance may not contribute to the development of portal vein thrombosis in patients with cirrhosis. *Thromb Res* 2013;131:173-177.

[84] Amitrano L, Guardascione M A, Ames P R. Coagulation abnormalities in cirrhotic patients with portal vein thrombosis. *Clin Lab* 2007;53:583-589.

[85] Denninger M H, Chait Y, Casadevall N, Hillaire S, Guillin M C, Bezeaud A, et al. Cause of portal or hepatic venous thrombosis in adults: The role of multiple concurrent factors. *Hepatology* 2000;31:587-591.

[86] Amitrano L, Guardascione M A, Brancaccio V, Margaglione M, Manguso F, Iannaccone L, et al. Risk factors and clinical presentation of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol* 2004;40:736-741.

[87] Amitrano L, Brancaccio V, Guardascione M A, Margaglione M, Iannaccone L, D'Andrea G, et al. Inherited coagulation disorders in cirrhotic patients with portal vein thrombosis. *Hepatology* 2000;31:345-348.

[88] Qi X, Yang Z, De Stefano V, Fan D. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene mutation and hyperhomocysteinemia in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Hepatol Res* 2014;44:E480-E498.

[89] Qi X, Ren W, De Stefano V, Fan D. Associations of coagulation factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations with Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1801-1812.

[90] D'Amico M, Pasta F, Pasta L. Thrombophilic genetic factors PAI-1 4G-4G and MTHFR 677TT as risk factors of alcohol, cryptogenic liver cirrhosis and portal vein thrombosis, in a Caucasian population. *Gene* 2015;568:85-88.

[91] Qi X, De Stefano V, Wang J, Bai M, Yang Z, Han G, et al. Prevalence of inherited antithrombin, protein C, and protein S deficiencies in portal vein system thrombosis and Budd-Chiari syndrome: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Gastroenterol Hepatol*

2013;28:432-442.

[92] Qi X, Chen H, Han G. Effect of antithrombin, protein C and protein S on portal vein thrombosis in liver cirrhosis: A meta-analysis. *Am J Med Sci* 2013;346:38-44.

[93] Qi X, De Stefano V, Su C, Bai M, Guo X, Fan D. Associations of antiphospholipid antibodies with splanchnic vein thrombosis: A systematic review with meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e496.

[94] Qi X, He C, Han G, Yin Z, Wu F, Zhang Q, et al. Prevalence of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Chinese patients with Budd-Chiari syndrome or portal vein thrombosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:148-152.

[95] Chen H, Turon F, Hernandez-Gea V, Fuster J, Garcia-Criado A, Barrufet M, et al. Nontumoral portal vein thrombosis in patients awaiting liver transplantation. *Liver Transpl* 2016;22:352-365.

[96] Francoz C, Valla D, Durand F. Portal vein thrombosis, cirrhosis, and liver transplantation. 2012;57:203-212.

[97] Manzano-Robleda M C, Barranco-Fragoso B, Uribe M, Mendez-Sanchez N. Portal vein thrombosis: What is new? *Ann Hepatol* 2015;14:20-27.

[98] Webster G J, Burroughs A K, Riordan S M. Review article: Portal vein thrombosis -- new insights into aetiology and management. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1-9.

[99] Luca A, Caruso S, Milazzo M, Marrone G, Mamone G, Crino F, et al. Natural course of extrahepatic nonmalignant partial portal vein thrombosis in patients with cirrhosis. *Radiology* 2012;265:124-132.

[100] Maruyama H, Okugawa H, Takahashi M, Yokosuka O. De novo portal vein thrombosis in virus-related cirrhosis: Predictive factors and long-term outcomes. *Am J Gastroenterol* 2013;108:568-574.

[101] Francoz C, Valla D, Durand F. Portal vein thrombosis, cirrhosis, and liver transplantation. 2012;57:203-212.

[102] Senzolo M. Liver: PVT in cirrhosis, not always an innocent bystander. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;12:11-13.

[103] Qi X, Dai J, Jia J, Ren W, Yang M, Li H, et al. Association between portal vein thrombosis and survival of liver transplant recipients: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J*

Gastrointestin Liver Dis 2015;24:51-59, 4-59.

[104] Wanless I R, Wong F, Blendis L M, Greig P, Heathcote E J, Levy G. Hepatic and portal vein thrombosis in cirrhosis: Possible role in development of parenchymal extinction and portal hypertension. *Hepatology* 1995;21:1238-1247.

[105] Garcia-Pagan J C, Valla D C. Portal vein thrombosis: A predictable milestone in cirrhosis? *J Hepatol* 2009;51:632-634.

[106] Qi X, Bai M, Yang Z, Yuan S, Zhang C, Han G, et al. Occlusive portal vein thrombosis as a new marker of decompensated cirrhosis. *Med Hypotheses* 2011;76:522-526.

[107] Nery F, Chevret S, Condat B, de Raucourt E, Boudaoud L, Rautou P E, et al. Causes and consequences of portal vein thrombosis in 1,243 patients with cirrhosis: Results of a longitudinal study. *Hepatology* 2015;61:660-667.

[108] Berry K, Lerrigo R, Liou I W, Ioannou G N. Association between transjugular intrahepatic portosystemic shunt and survival in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;

[109] Englesbe M J, Kubus J, Muhammad W, Sonnenday C J, Welling T, Punch J D, et al. Portal vein thrombosis and survival in patients with cirrhosis. *Liver Transpl* 2010;16:83-90.

[110] D'Amico G, De Franchis R. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology* 2003;38:599-612.

[111] Rodriguez-Castro K I, Porte R J, Nadal E, Germani G, Burra P, Senzolo M. Management of nonneoplastic portal vein thrombosis in the setting of liver transplantation: A systematic review. *Transplantation* 2012;94:1145-1153.

[112] Francoz C, Valla D, Durand F. Portal vein thrombosis, cirrhosis, and liver transplantation. *2012;57:203-212.*

[113] De Stefano V, Martinelli I. Splanchnic vein thrombosis: Clinical presentation, risk factors and treatment. *Intern Emerg Med* 2010;5:487-494.

[114] Qi X, Han G, Wang J, Wu K, Fan D. Degree of portal vein thrombosis. *2010;51:1089-1090.*

[115] Qi X, Han G, Fan D. Management of portal vein thrombosis in liver cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:435-446.

[116] Qi X, Han G, Bai M, Fan D. Stage of portal vein thrombosis. *J Hepatol* 2011;54:1080-1082, 1082-1083.

- [117] Parvey H R, Raval B, Sandler C M. Portal vein thrombosis: Imaging findings. *AJR Am J Roentgenol* 1994;162:77-81.
- [118] Tublin M E, Dodd G R, Baron RL. Benign and malignant portal vein thrombosis: Differentiation by CT characteristics. *AJR Am J Roentgenol* 1997;168:719-723.
- [119] Qi X, Han G, He C, Yin Z, Guo W, Niu J, et al. CT features of non-malignant portal vein thrombosis: A pictorial review. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012;36:561-568.
- [120] Rajesh S, Mukund A, Arora A. Imaging diagnosis of splanchnic venous thrombosis. *Gastroenterol Res Pract* 2015;2015:101029.
- [121] Berzigotti A, Garcia-Criado A, Darnell A, Garcia-Pagan J C. Imaging in clinical decision-making for portal vein thrombosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:308-316.
- [122] Villa E, Camma C, Marietta M, Luongo M, Critelli R, Colopi S, et al. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2012;143:1253-1260.
- [123] Villa E, De Maria N. Anticoagulation in cirrhosis. *Liver Int* 2012;32:878-879.
- [124] Congly S E, Lee S S. Portal vein thrombosis: Should anticoagulation be used? *Curr Gastroenterol Rep* 2013;15:306.
- [125] Campbell S, Lachlan N J. Anticoagulation for cirrhotic portal vein thrombosis: Bold, brave, and possibly beneficial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:784-785.
- [126] Amitrano L, Guardascione M A, Menchise A, Martino R, Scaglione M, Giovine S, et al. Safety and efficacy of anticoagulation therapy with low molecular weight heparin for portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:448-451.
- [127] Francoz C. Splanchnic vein thrombosis in candidates for liver transplantation: Usefulness of screening and anticoagulation. 2005;54:691-697.
- [128] Delgado M G, Seijo S, Yepes I, Achecar L, Catalina M V, Garcia-Criado A, et al. Efficacy and safety of anticoagulation on patients with cirrhosis and portal vein thrombosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:776-783.
- [129] Senzolo M, M S T, Rossetto V, Burra P, Cillo U, Boccagni P, et al. Prospective evaluation of anticoagulation and transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of portal vein thrombosis in cirrhosis. *Liver Int* 2012;32:919-927.

- [130] Werner K T, Sando S, Carey E J, Vargas H E, Byrne T J, Douglas D D, et al. Portal vein thrombosis in patients with end stage liver disease awaiting liver transplantation: Outcome of anticoagulation. *Dig Dis Sci* 2013;58:1776-1780.
- [131] Cerini F, Gonzalez J M, Torres F, Puente A, Casas M, Vinaixa C, et al. Impact of anticoagulation on upper-gastrointestinal bleeding in cirrhosis. A retrospective multicenter study. *Hepatology* 2015;62:575-583.
- [132] Qi X, Han G, Wu K, Fan D. Anticoagulation for portal vein thrombosis in cirrhosis. *Am J Med* 2010;123:e19-e20, e21.
- [133] Qi X, De Stefano V, Li H, Dai J, Guo X, Fan D. Anticoagulation for the treatment of portal vein thrombosis in liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Intern Med* 2015;26:23-29.
- [134] Qi X, Han G, He C, Yin Z, Zhang H, Wang J, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt may be superior to conservative therapy for variceal rebleeding in cirrhotic patients with non-tumoral portal vein thrombosis: A hypothesis. *Med Sci Monit* 2012;18:Y37-Y41.
- [135] Valla D C. Thrombosis and anticoagulation in liver disease. *Hepatology* 2008;47:1384-1393.
- [136] Rodriguez-Castro K I, Simioni P, Burra P, Senzolo M. Anticoagulation for the treatment of thrombotic complications in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2012;32:1465-1476.
- [137] Seijo S, Garcia-Pagan J C. Anticoagulation in cirrhosis: Ready ... Set ... Wait!. *Hepatology* 2013;58:1175-1176.
- [138] Luca A, Miraglia R, Caruso S, Milazzo M, Sapere C, Maruzzelli L, et al. Short- and long-term effects of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt on portal vein thrombosis in patients with cirrhosis. *Gut* 2011;60:846-852.
- [139] Han G, Qi X, He C, Yin Z, Wang J, Xia J, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal vein thrombosis with symptomatic portal hypertension in liver cirrhosis. *J Hepatol* 2011;54:78-88.
- [140] Perarnau J M, Baju A, D'Alteroche L, Viguiet J, Ayoub J. Feasibility and long-term evolution of TIPS in cirrhotic patients with portal thrombosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:1093-1098.
- [141] Van Ha T G, Hodge J, Funaki B, Lorenz J, Rosenblum J, Straus C, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement in patients with cirrhosis and concomitant portal vein

thrombosis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2006;29:785-790.

[142] Bauer J, Johnson S, Durham J, Ludkowski M, Trotter J, Bak T, et al. The role of TIPS for portal vein patency in liver transplant patients with portal vein thrombosis. *Liver Transpl* 2006;12:1544-1551.

[143] Senzolo M, Tibbals J, Cholongitas E, Triantos C K, Burroughs A K, Patch D. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal vein thrombosis with and without cavernous transformation. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:767-775.

[144] 韩国宏, 孟祥杰, 殷占新, 王建宏, 何创业, 梁洁, et al. 经颈内静脉肝内门腔分流术及联合经皮肝/脾穿刺途径治疗门静脉血栓和(或)海绵样变性. *中华医学杂志* 2009;89:1549-1552.

[145] Han G, Qi X, Guo W, Niu J, Bai M, Fan D. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal vein thrombosis in cirrhosis. *Gut* 2012;61:326-327.

[146] Qi X, Han G, Fan D. The preferable treatment for cirrhotic portal vein thrombosis: Anticoagulation or transjugular intrahepatic portosystemic shunt? *Hepatology* 2010;51:713-714.

[147] Qi X, Han G, He C, Yin Z, Zhang H, Wang J, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt may be superior to conservative therapy for variceal rebleeding in cirrhotic patients with non-tumoral portal vein thrombosis: A hypothesis. *Med Sci Monit* 2012;18:Y37-Y41.

[148] Qi X, Han G, Fan D. The preferable treatment for cirrhotic portal vein thrombosis: Anticoagulation or transjugular intrahepatic portosystemic shunt? *Hepatology* 2010;51:713-714.

[149] Sarin S K, Sollano J D, Chawla Y K, Amarapurkar D, Hamid S, Hashizume M, et al. Consensus on extra-hepatic portal vein obstruction. *Liver Int* 2006;26:512-519.

[150] Rossle M. TIPS: 25 years later. *J Hepatol* 2013;59:1081-1093.

[151] Boyer T D, Haskal Z J. The Role of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS) in the Management of Portal Hypertension: Update 2009. *Hepatology* 2010;51:306.

[152] Han G, Qi X, He C, Yin Z, Wang J, Xia J, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal vein thrombosis with symptomatic portal hypertension in liver cirrhosis. *J Hepatol* 2011;54:78-88.

[153] Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen K D, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology* 2014;60:715-735.

[154] Hackworth C A, Leef J A, Rosenblum J D, Whittington P F, Millis J M, Alonso E M.

Transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation in children: Initial clinical experience. *Radiology* 1998;206:109-114.

[155] Heyman M B, LaBerge J M, Somberg K A, Rosenthal P, Mudge C, Ring E J, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts (TIPS) in children. *J Pediatr* 1997;131:914-919.

[156] Huppert P E, Goffette P, Astfalk W, Sokal E M, Brambs H J, Schott U, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts in children with biliary atresia. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2002;25:484-493.

[157] Pozler O, Krajina A, Vanicek H, Hulek P, Zizka J, Michl A, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in five children with cystic fibrosis: Long-term results. *Hepatogastroenterology* 2003;50:1111-1114.

[158] Lorenz J M. Placement of transjugular intrahepatic portosystemic shunts in children. *Tech Vasc Interv Radiol* 2008;11:235-240.

[159] Vo N, Shivariam G, Andrews R T, Vaidya S, Healey P J, Horslen S P. Midterm follow-up of transjugular intrahepatic portosystemic shunts using polytetrafluoroethylene endografts in children. *J Vasc Interv Radiol* 2012;23:919-924.

[160] Di Giorgio A, Agazzi R, Alberti D, Colledan M, D'Antiga L. Feasibility and efficacy of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:594-600.

[161] Zurera L J, Espejo J J, Lombardo S, Gilbert J J, Canis M, Ruiz C. Safety and efficacy of expanded polytetrafluoroethylene-covered transjugular intrahepatic portosystemic shunts in children with acute or recurring upper gastrointestinal bleeding. *Pediatr Radiol* 2015;45:422-429.

[162] de Ville D G J, D'Ambrosio G, Grimaldi C. Surgical management of portal hypertension in children. *Semin Pediatr Surg* 2012;21:219-232.

[163] Tripathi D, Stanley A J, Hayes P C, Patch D, Millson C, Mehrzad H, et al. U.K. Guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. *Gut* 2015;64:1680-1704.

[164] Rossle M. TIPS: 25 years later. *J Hepatol* 2013;59:1081-1093.

[165] Yang Z, Han G, Wu Q, Ye X, Jin Z, Yin Z, et al. Patency and clinical outcomes of transjugular intrahepatic portosystemic shunt with polytetrafluoroethylene-covered stents versus bare stents: A meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:1718-1725.

- [166] Han G, Qi X, He C, Fan D. TIPS for portal vein thrombosis (PVT): Still a long way to go. *J Hepatol* 2011;55:947-948.
- [167] Qi X, He C, Guo W, Yin Z, Wang J, Wang Z, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal vein thrombosis with variceal bleeding in liver cirrhosis: Outcomes and predictors in a prospective cohort study. *Liver Int* 2015 Aug 3. doi: 10.1111/liv.12929. [Epub ahead of print]
- [168] Bai M, He C Y, Qi X S, Yin Z X, Wang J H, Guo W G, et al. Shunting branch of portal vein and stent position predict survival after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *World J Gastroenterol* 2014;20:774-785.
- [169] Mohapatra M K, Mohapatra A K, Acharya S K, Sahni P, Nundy S. Encephalopathy in patients with extrahepatic obstruction after lienorenal shunts. *Br J Surg* 1992;79:1103-1105.
- [170] D'Antiga L, Dacchille P, Boniver C, Poledri S, Schiff S, Zancan L, et al. Clues for minimal hepatic encephalopathy in children with Non-Cirrhotic portal hypertension. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;
- [171] Srivastava A, Yadav S K, Lal R, Yachha S K, Thomas M A, Saraswat V A, et al. Effect of surgical portosystemic shunt on prevalence of minimal hepatic encephalopathy in children with extrahepatic portal venous obstruction: Assessment by magnetic resonance imaging and psychometry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;51:766-772.
- [172] Han G, Qi X, He C, Yin Z, Wang J, Xia J, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal vein thrombosis with symptomatic portal hypertension in liver cirrhosis. *J Hepatol* 2011;54:78-88.
- [173] Qi X, He C, Guo W, Yin Z, Wang J, Wang Z, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal vein thrombosis with variceal bleeding in liver cirrhosis: Outcomes and predictors in a prospective cohort study. *Liver Int* Aug 3. doi: 10.1111/liv.12929. [Epub ahead of print]. 2015;
- [174] EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010;53:397-417.
- [175] Moore K P, Wong F, Gines P, Bernardi M, Ochs A, Salerno F, et al. The management of ascites in cirrhosis: Report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003;38:258-266.
- [176] Boyer T D, Haskal Z J. American Association for the Study of Liver Diseases Practice

Guidelines: The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation in the management of portal hypertension. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16:615-629.

[177] Luca A, Miraglia R, Caruso S, Milazzo M, Sapere C, Maruzzelli L, et al. Short- and long-term effects of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt on portal vein thrombosis in patients with cirrhosis. *Gut* 2011;60:846-852.

[178] Qi X, Han G. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the treatment of portal vein thrombosis: A critical review of literature. *Hepatol Int* 2012;6:576-590.

[179] Rossle M, Gerbes A L. TIPS for the treatment of refractory ascites, hepatorenal syndrome and hepatic hydrothorax: A critical update. *Gut* 2010;59:988-1000.

[180] Bai M, Qi X S, Yang Z P, Yang M, Fan D M, Han G H. TIPS improves liver transplantation-free survival in cirrhotic patients with refractory ascites: An updated meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014;20:2704-2714.

[181] Qi X, Han G, Fan D. Management of portal vein thrombosis in liver cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:435-446.

[182] Chen P H, Chen W C, Hou M C, Liu T T, Chang C J, Liao W C, et al. Delayed endoscopy increases re-bleeding and mortality in patients with hematemesis and active esophageal variceal bleeding: A cohort study. *J Hepatol* 2012;57:1207-1213.

[183] Holster I L, Tjwa E T, Moelker A, Wils A, Hansen B E, Vermeijden J R, et al. Covered TIPS vs endoscopic therapy + Beta-blocker for prevention of variceal rebleeding. *Hepatology* 2015;

[184] Qi X, He C, Yin Z, Wang Z, Zhang H, Yao L, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the prevention of variceal rebleeding in cirrhotic patients with portal vein thrombosis: Study protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open* 2013;3:e3370.

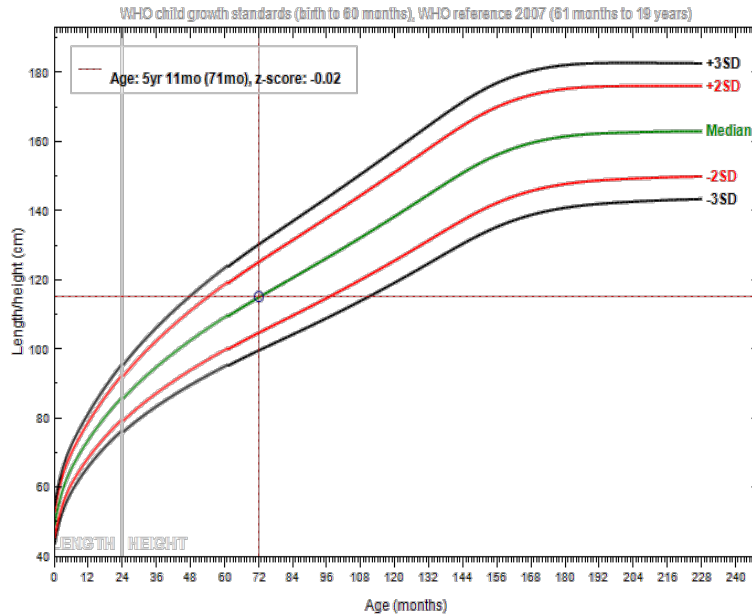
[185] Deng D, Liao M S, Qin J P, Li X A. Relationship between pre-TIPS hepatic hemodynamics and postoperative incidence of hepatic encephalopathy. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2006;5:232-236.

[186] Hassoun Z, Deschenes M, Lafortune M, Dufresne M P, Perreault P, Lepanto L, et al. Relationship between pre-TIPS liver perfusion by the portal vein and the incidence of post-TIPS chronic hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1205-1209.

[187] Gulberg V, Haag K, Rossle M, Gerbes A L. Hepatic arterial buffer response in patients with advanced cirrhosis. *Hepatology* 2002;35:630-634.

- [188] Bai M, Qi X, Yang Z, Yin Z, Nie Y, Yuan S, et al. Predictors of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhotic patients: A systematic review. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:943-951.
- [189] Bureau C, Pagan J C, Layrargues G P, Metivier S, Bellot P, Perreault P, et al. Patency of stents covered with polytetrafluoroethylene in patients treated by transjugular intrahepatic portosystemic shunts: Long-term results of a randomized multicentre study. *Liver Int* 2007;27:742-747.
- [190] Qi X, Guo W, He C, Zhang W, Wu F, Yin Z, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for Budd-Chiari syndrome: Techniques, indications and results on 51 Chinese patients from a single centre. *Liver Int* 2014;34:1164-1175.
- [191] Riggio O, Angeloni S, Salvatori F M, De Santis A, Cerini F, Farcomeni A, et al. Incidence, natural history, and risk factors of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt with polytetrafluoroethylene-covered stent grafts. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2738-2746.
- [192] Nolte W, Wiltfang J, Schindler C, Munke H, Unterberg K, Zumhasch U, et al. Portosystemic hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with cirrhosis: Clinical, laboratory, psychometric, and electroencephalographic investigations. *Hepatology* 1998;28:1215-1225.
- [193] Baron A, Gulberg V, Sauter G, Waggershauer T, Reiser M, Gerbes A L. Effects of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) on quantitative liver function tests. *Hepatogastroenterology* 1998;45:2315-2321.

附 录



附图 1. 儿童生长发育曲线

$$Z \text{ 分值} = \frac{\text{个体体格测量值} - \text{参考人群体格测量值的中位数}}{\text{参考人群的测量值的标准差}}$$

MELD 评分

$R = 3.8 \ln[\text{胆红素}(\text{mg/dl})] + 11.2 \ln(\text{INR}) + 9.6 \ln[\text{肌酐}(\text{mg/dl})] + 6.4(\text{病因: 胆汁性或酒精性 } 0, \text{ 其他 } 1)$ 。

附表 1. Child-Pugh 评分

临床生化指标	1 分	2 分	3 分
肝性脑病 (级)	无	1-2	3-4
腹水	无	轻度	中、重度
总胆红素 (umol/L)	<34	34-51	>51
白蛋白 (g/L)	>35	28-35	<28
凝血酶原时间延长 (秒)	<4	4-6	>6

Child-Pugh 分级: A 级: 5-6 分; B 级: 7-9 分; C 级: 10-15 分。

附表 2. 肝性脑病 West-Haven 分级标准

肝性脑病分级	临床要点
0 级	没有能觉察的人格或行为变 无扑翼样震颤
1 级	轻度认知障碍 欣快或抑郁 注意时间缩短 加法计算能力降低 可引出扑翼样震颤
2 级	倦怠或淡漠 轻度定向异常（时间和空间定向） 轻微人格改变 行为错乱，语言不清 减法计算能力异常 容易引出扑翼样震颤
3 级	嗜睡到半昏迷，但是对语言刺激有应答 意识模糊 明显的定向障碍 扑翼样震颤可能无法引出
4 级	昏迷（对语言和强刺激无应答）

个人简历和研究成果

吕勇，男，1986年6月出生于云南宣威，医师，硕士研究生。2010年6月毕业于第三军医大学，于2010年-2013年在77675部队担任军医。自2013年9月起，在第四军医大学攻读硕士学位，师从樊代明院士。主要从事门脉高压及肝脏血管病的临床研究。

硕士期间发表SCI论文情况：

1. **Lv Y**, He C, Guo W, Yin Z, Wang J, Zhang B, Meng X, Cai J, Luo B, Wu F, Niu J, Fan D, Han G. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt for Extrahepatic Portal Venous Obstruction in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 62:233-241.
2. **Lv Y**, Fan D. Hepatopulmonary Syndrome. *Dig Dis Sci* 2015;60:1914-23.
3. **Lv Y**, Qi X, Xia J, Fan D, Han G. Integrity of Data in a Randomized Controlled Trial. *Radiology* 2015; 276:930-932
4. **Lv Y**, Han G, Fan D. Portopulmonary hypertension. *Scand J Gastroenterol*. 2016 Mar 22:1-12. [Epub ahead of print]

会议论文

1. **Lv Y**, Zhang B, Guo W, He C, Meng X, Wang Z, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for symptomatic portal hypertension with or without portal vein thrombosis in 1,171 patients with cirrhosis: A 14-year retrospective study from a single center. *J Hepatol* 2016;64:S659.
2. Zhang B, **Lv Y**, Meng X, Guo W, Luo B, He C, Wang Z, et al. Favorable outcomes following tips in idiopathic noncirrhotic portal hypertension with variceal bleeding: A case-control study from a single center. *J Hepatol* 2016;64:S659.

在投论文：

1. **Lv Y**, Liu L, Wang Z, Zhang B, Meng X et al. Portal Vein Thrombosis Is Not Associated with Increased Post-TIPS Mortality among Patients with Cirrhosis (Submitted)
2. **Lv Y**, Wang Z, Guo W, Fan D, Han G. TIPS for variceal bleeding with complete portal

vein thrombosis in advanced cirrhosis: what is the right timing? (Submitted)

硕士期间获奖情况:

1. 2013 年获第四军医大学三等奖学金
2. 2014 年被评为第四军医大学优秀研究生
3. 2016 年获第四军医大学二等奖学金

致 谢

三年时光匆匆而逝，在我求学和成长的道路上，有很多人给过我指导和帮助。

首先我要感谢我的导师樊代明院士。导师开拓进取、高瞻远瞩、勇于创新的大师风范是我永远学习的榜样。他严谨的治学态度、忘我的工作作风、恢弘气度、博大胸襟令我敬仰。从他的身上，我学到的不仅仅是科研技能和科学思维，更重要的是学到了如何做人和做事。衷心感谢恩师给予的谆谆教诲和严格要求，他渊博的知识、独创的科研思路令我终生难忘、受益匪浅。

同时我要感谢我的指导老师韩国宏教授，本研究是在韩教授的悉心指导和严格要求下完成的。试验的每一个步骤、论文每一行字都凝聚着他的心血。教授临床工作繁重，每天都工作到很晚，但是他仍然要抽出时间阅读文献，为我们的课题把脉，带领我们阅读每一张 CT 片子，为我们修改论文。教授对临床研究的痴迷、忘我的精神是我永远学习的楷模。还要感谢教授在生活上对我无微不至的关心和支持。

衷心感谢消化七科的殷占新医师、帖君医师、李凯医师、郭文刚技师、白苇医师、张磊医师、牛静护师、王钰钰护师、雒博涵护师、李小梅护师、张雯护师等全体医护人员在资料收集和试验实施过程给予的指导和帮助。衷心感谢吴开春教授、丁杰教授、聂勇战教授对我工作和学习上的指导和关心。

特别感谢祁兴顺师兄、柏明师兄、陈辉师兄、刘雷师兄、赵艳师姐在团队中模范作用，以及他们对学习给我上的指导和建议。感谢同门的孟祥辰硕士、张博静硕士、王文军硕士、蔡景治硕士这三年来在学习、工作生活上给予的热心帮助和真诚建议，同窗情谊，终身难忘。感谢任书瑶博士、巨伟硕士、夏冬冬硕士、王恩鑫硕士、王秋和硕士、刘海博硕士等在这三年给予的生活和学习上的关怀和帮助。

衷心感谢我的家人给予的理解和支持，他们的无私奉献和鼓励是我能够完成学业的重要保证。

在此即将毕业之际，谨向所有关心、帮助和支持过我的所有老师、同学、家人和朋友们致以最诚挚的谢意！