

综述

抗凝治疗在肝硬化门静脉血栓形成中的应用进展

董若男 赵凯 官佳轮 冯丽娜 夏苏红 张瑜 张明玉 黄宇杰 廖家智

华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科,湖北武汉 430030

关键词 门静脉血栓形成;肝硬化;抗凝治疗;新型口服抗凝剂

中图分类号 R575.2 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20240121

门静脉血栓形成(portal vein thrombosis, PVT)定义为门静脉主干腔内血栓形成,可延伸到肝内或肝外静脉分支,包括肠系膜上静脉和脾静脉,是晚期肝硬化常见的并发症之一^[1]。流行病学相关调查显示,肝硬化患者发生PVT的相对风险是普通人群的7倍,在肝硬化患者中,PVT患病率高达26%,年发病率高达17%^[2]。PVT临床表现可从无症状到一系列与门脉高压和肝功能失代偿相关的表现,包括静脉曲张出血、腹水等,同时PVT显著降低了肝移植后的存活率,严重时危及生命^[3,4]。

肝硬化PVT发生与多种病理生理因素相关,包括门静脉血流量减少、高凝状态或血管内皮损伤^[3]。既往认为肝硬化患者由于血小板减少、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)和活化部分凝血活酶时间(prolongation of the activated partial thromboplastin time, APTT)延长以及血浆纤维蛋白原减少而处于一种“自动抗凝”状态,因肝细胞是合成除组织因子、Ca²⁺、XIIIa链以外的凝血因子的主要场所,也是生理性抗凝蛋白(抗凝血酶、肝素辅因子II、蛋白C、蛋白S等)和纤维蛋白溶解系统蛋白(纤溶酶原、 α 2-纤溶酶抑制物等)合成的主要场所。目前认为肝硬化患者的凝血-止血平衡处于一种紊乱状态,两者同时发生变化,且可能偏向于高凝状态,从而促进PVT形成及发展^[5]。比如肝硬化患者中高水平的血小板粘附蛋白血管性血友病因子(Von Willebrand factor, VWF)有助于诱导原发性止血,可以代偿肝硬化患者的血小板数量和功能的缺陷^[6]。另外,肝硬化患者中内毒素的存在也可能促进内皮表面组织因子的表达,进而加速血栓形成^[7]。因此,调节肝硬化患者凝血-止血失衡状态,是降低PVT发生率,延长肝硬化患者生存时间、减少并发症的关键。

目前用于治疗PVT的抗凝药物主要分为两大类,即传统抗凝药物和新型口服抗凝药(new direct-acting oral anticoagulants, DOACs)。传统抗凝药主要包括低分子肝素(low molecular weight heparin, LMWH)和维生素K拮抗剂(vitamin K antagonists, VKA),比如低分子量肝素钠、华法林等。DOACs也分为2类,即凝血因子FXa直接抑制剂(利伐沙

班、阿哌沙班、艾多沙班等)和直接凝血酶抑制剂(达比加群)^[8,9]。最新指南建议启动抗凝优选LMWH,维持阶段可选用LMWH、VKA或DOACs^[10]。DOACs作为一类新兴抗凝药物,避免皮下注射,减少定期血液监测的需求,极大提高抗凝治疗的便利性,因此正逐渐取代传统抗凝药物。本文就抗凝治疗在肝硬化PVT的应用进展进行综述,重点概述DOACs治疗的疗效、安全性等,为临床抗凝治疗提供依据。

一、肝硬化PVT抗凝治疗指征

目前指南均推荐肝硬化PVT抗凝治疗应遵循个体化原则。2021年BavenoVII门静脉高压症更新共识指出^[10],当肝硬化合并下述情况时,均建议抗凝治疗:①近期(<6个月)完全或部分闭塞(>50%)的门静脉主干血栓,无论是否扩展到肠系膜上静脉;②有症状的PVT;③准备肝移植的PVT,无论血管闭塞程度和扩展程度如何。因此,对于急性有症状的PVT患者,为促进门静脉再通或延缓血栓进展,临床医生应考虑及时给予抗凝治疗,而对于慢性PVT患者,抗凝治疗需要平衡好出血风险与促进再通之间的关系。

二、传统抗凝药物及其作用机制

目前,LMWH仍是急性PVT患者首选的抗凝药物,具有剂量固定和无需监测的优点,但每日皮下给药的方式可能会大大降低患者依从性,且晚期肝硬化患者肾功能相对较差,可能无法耐受LMWH治疗^[11,12]。LMWH作为凝血因子Xa的间接抑制剂,在凝血级联的最后一个共同途径中,通过结合并抑制抗凝血酶来阻断凝血酶活性,抑制纤维蛋白原转化为纤维蛋白,从而发挥抗凝功效^[13]。

VKAs适用于长期接受抗凝治疗的肝硬化患者,其通过抑制肝脏中维生素K环氧化物还原酶活性,使无活性的氧化型维生素K无法还原为有活性的还原型维生素K,干扰维生素K依赖性凝血因子II、VII、IX、X的活化,从而抑制上述凝血因子对钙和磷脂膜的结合以抑制止血功能的发挥^[14,15]。国际标准化比值(international normalized ratio, INR)反映3个维生素K依赖性凝血因子(II、VII、X)的水平,而华法林的实际抗凝效果依赖于凝血因子II(半衰期约72~96h)水平的下降,在应用华法林的初期,凝血因子VII

和蛋白 C(半衰期约 6~8 h)水平快速下降,此时 INR 虽然已经延长,但并未达到有效的抗凝水平。此外,肝硬化患者由于凝血因子合成减少,其 INR 基线通常升高,因此对于肝病患者,监测 INR 并将其维持在治疗范围内,仍是一项不小的挑战^[11,12]。

1. 维生素 K 拮抗剂或低分子肝素治疗 PVT 疗效:为探究传统抗凝药物的疗效,2 项 Meta 分析分别纳入了 353 例、430 例接受抗凝治疗(LMWH 和 VKA)的肝硬化 PVT 患者,结果显示 LMWH 和 VKA 均可提高门脉再通率(portal vein recanalization rate, PVR),并降低血栓进展率。其中,未抗凝组 PVR 仅为 42%,而传统抗凝组 PVR 高达 71% (95% CI:1.88~9.20)。传统抗凝药物可以使 PVT 进展率降低到 9%,而未行抗凝治疗的 PVT 患者进展率高达 33% (95% CI:0.02~0.20)^[16,17]。此外,研究还发现 LMWH 与 PVT 完全再通显著相关^[16]。

肝硬化 PVT 患者接受传统抗凝药物治疗的效果可能受到多种因素的干预。一项纳入了 33 项研究(共 1 696 例接受传统抗凝剂的肝硬化 PVT 患者)的荟萃分析中有 8 项研究报告了抗凝治疗后 PV 再通的预测因素,结果显示早期抗凝可显著增加 PVR ($RR = 1.58$; 95% $CI = 1.21 \sim 2.07$, $P < 0.001$),而失代偿期肝硬化($RR = 0.77$; 95% $CI = 0.62 \sim 0.95$, $P = 0.02$)及较高的终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分($MD = -1.48$; 95% $CI = -2.20 \sim 0.76$, $P < 0.001$)可能与较低的 PVR 密切相关^[18]。一项包括 65 名 LMWH 治疗的 PVT 患者的前瞻性研究发现,抗凝治疗效果与血栓形成时长,以及血栓发生至开始治疗时间间隔(<6 个月)有关^[19]。但迄今为止尚无明确的疗效预测因子。

2. 维生素 K 拮抗剂或低分子肝素治疗 PVT 安全性:出血是抗凝治疗中最常见的并发症之一,约 5% 接受抗凝治疗的肝硬化 PVT 患者会出现不同部位出血^[20]。一项纳入了 6 项研究(包括 257 例肝硬化 PVT 患者)的荟萃分析报告比较了抗凝组和非抗凝组间的总出血率,2 组间无明显差异(均为 11%)^[16]。美国肝病研究协会于 2020 年发布的实践指南指出,肝硬化患者接受抗凝治疗后非门脉高压性出血的发生率与一般人群相似,且抗凝药物对肝硬化患者门脉高压性出血的发生率无明显影响^[21]。此外,肝素诱导性血小板减少症(heparin-induced thrombocytopenia, HIT)也是肝素治疗的严重并发症之一,在肝素暴露者发生率为 0.1%~5%,肝素在体内与血小板 4 因子结合形成血小板 4 因子-肝素(platelet factor 4-heparin, PF4-H)复合物,通过免疫介导产生 PF4-H 抗体(IgG 型),再与血小板表面的 $Fc\gamma IIa$ 受体结合形成免疫复合物,促使血小板活化,释放促凝物质,使机体处于高凝状态,易发血栓^[22]。

目前主要是在 4T_s 评分(由血小板减少的数量特征、时间特征、血栓形成类型以及是否存在其他导致血小板减少的原因 4 个要素构成,4 项评分相加,根据得分多少确定 HIT 的临床可能性)和血小板数量动态监测基础上,联合 HIT 抗体检测或血小板功能试验进行排除诊断和确诊^[23]。

三、新型(直接)口服抗凝药物

在过去的 10 年中,DOACs 由于起效快、半衰期短(5~18 h)、与药物食物相互作用少、避免频繁实验室监测等优点,在治疗非肝硬化 PVT 和代偿性肝硬化 PVT 中的应用逐渐增加。目前,美国食品药品监督管理局(U. S. Food and Drug Administration, FDA)批准以下 DOACs 应用于临床中:达比加群(Dabigatran)、利伐沙班(Rivaroxaban)、阿哌沙班(Apixaban)、艾多沙班(Edoxaban)和贝特沙班(Betrixaban)^[24]。DOACs 被批准用于以下适应证:预防心房颤动的血栓栓塞事件、髋关节或膝关节置换患者的静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)预防、急性疾病住院患者的 VTE 预防以及复发性 VTE 或肺栓塞预防^[25]。

1. 直接口服抗凝药物作用机制:与低分子肝素仅能结合游离凝血酶不同,达比加群作为一种直接凝血酶抑制剂,通过竞争性结合游离或结合凝血酶而发挥强大的止血作用^[26,27]。与凝血因子 Xa 间接抑制剂不同,利伐沙班、阿哌沙班和艾多沙班可以独立于辅因子(如凝血酶),通过显著抑制游离凝血酶和 FXa 及凝血酶原活性,减少凝血酶生成和血栓形成,从而发挥强效的抗凝作用^[28]。

2. 直接口服抗凝药物的疗效:目前,DOACs 对肝硬化 PVT 的清除效果尚无明确评估标准,仅通过各种反应状态进行评估,如再通率(完全/部分再通)、PVT 进展率或复发率。Nagaoki 等^[29]在一项单中心研究中回顾性比较分析了艾多沙班和华法林治疗肝硬化 PVT 的疗效,共 50 例肝硬化 PVT 患者被纳入该研究,在接受 2 周的达那肝素钠初始治疗后转为 6 个月艾多沙班($n = 20$, 30 mg 或 60 mg, 1 次/d)或华法林($n = 30$, INR 1.5~2.0)治疗,结果显示,艾多沙班治疗可使 PVT 体积从 2 周时的 1.42 cm³ 降至 6 个月时的 0.42 cm³,相比之下,华法林治疗导致 PVT 体积从 2 周时的 1.73 cm³ 增加到 6 个月时的 2.85 cm³。此外,多因素回归分析证实,艾多沙班治疗是 6 个月时 PVT 消退的唯一独立决定因素($P = 0.0014$)。Hanafy 等^[30]在一项随机对照实验中,对比了利伐沙班与华法林在代偿期肝硬化引起的急性 PVT 中的疗效和安全性,将患者按 1:1 随机分为利伐沙班组($n = 40$)和华法林组($n = 40$),观察到利伐沙班组患者的 PVR 明显高于华法林治疗组(85% vs 45%)。Gottardi 等^[31]调查了来自欧洲 17 个中心 36 例肝硬化患者使用 DOACs(83% 利伐沙班、11% 达比加群和 6% 阿哌沙班)的疗效,随访 15 个月后,PVT 复发率显著降低,仅为 4.5%。最近,Yong 等^[32]发现,在多元风险回归模型中,经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)和抗凝治疗与更高的 PVR 相关,长期使用依诺肝素或利伐沙班(而不是华法林)抗凝与降低血栓再发风险和提高生存率相关。

3. 直接口服抗凝药物的安全性:研究显示,肝肾功能对 DOACs 的药代动力学影响较大,因此 FDA 不建议在 Child-Pugh C 级肝硬化患者中使用 DOACs,Child-Pugh B 级者应谨慎使用,而 Child Pugh A 级患者无明显限制^[33]。既往研究报告称,DOACs 在肝硬化患者中的安全性与传统抗凝剂相

当,其出血风险与传统抗凝剂相似^[34,35]。近期一项纳入101名失代偿期肝硬化患者的回顾性队列研究显示,DOACs组和传统抗凝剂组出血率分别为36%和22%,组间无显著差异($P=0.149$)^[36]。Nagaoki等^[29]报道,肝硬化PVT患者分别接受艾多沙班和華法林治疗6个月后,胃肠道大出血发生率无显著性差异(15% vs 7%, $P=0.34$)。Lv等^[32]在对396名肝硬化PVT患者进行长达31.7个月随访后,发现非抗凝组胃肠道出血率为14.7%,華法林组为14.2%,依诺肝素/利伐沙班组为14.2% ($P=0.06$),证明与華法林相比,使用依诺肝素或利伐沙班(联合或不联合TIPS)长期抗凝治疗均不会增加肝硬化PVT患者胃肠道大出血的风险。Hum等^[37]报道了关于肝硬化患者抗凝治疗安全性的回顾性分析,27例肝硬化患者使用DOACs,18例使用VKA或LMWH,

发现2组患者的总出血事件相似(DOACs组8例,传统抗凝组10例, $P=0.12$),但DOACs组大出血事件发生率显著低于传统抗凝组(1例 vs 5例, $P=0.03$),也进一步证实了DOACs具有与传统抗凝药物相当甚至更好的安全性。

Mort等^[38]分析了不同Child-Pugh分级,不同适应证和接受不同剂量DOACs的肝硬化患者的出血率,发现失代偿期肝硬化患者长期服用DOACs时有明显的出血风险,其中大出血主要发生在接受DOACs治疗的合并肝细胞癌的患者中。但不同Child-Pugh分级($P=0.81$)、DOACs适应证($P=0.60$)或DOACs剂量($P=0.10$)的DOACs相关出血风险无显著差异。DOACs在肝硬化PVT患者中的有效性和安全性研究汇总,详见表1。

四、抗凝治疗时间、监测及预防

表1 DOACs在肝硬化PVT患者中的有效性和安全性研究汇总

研究	研究设计	样本量	药物类型和剂量	治疗时间	有效性	安全性
De Gottardi et al. (2017) ^[31]	回顾性研究	肝硬化($n=36$) 肝硬化PVT($n=22$)	利伐沙班15mg($n=30$) 阿哌沙班5mg($n=4$) 达比加群165mg($n=2$)	-	复发率($n=1,4.5%$)	轻度出血4例,大出血1例
Nagaoki et al. (2018) ^[29]	回顾性研究	艾多沙班($n=20$) vs 華法林($n=30$)	艾多沙班60mg($n=4$) 艾多沙班30mg($n=16$)	-	艾多沙班组再通率:90%,与華法林组相比,艾多沙班组PVT消退更高,进展更少	胃肠道大出血:艾多沙班3例,華法林2例($P=0.335$)
Hanafy et al. (2019) ^[30]	前瞻性研究	利伐沙班($n=40$) vs 華法林($n=40$)	利伐沙班10 mg/q12h	6个月	利伐沙班再通率:85%,華法林组再通率:45%	華法林组:上消化道出血率43.3%,死亡率20% 利伐沙班组:无出血及死亡
Ai et al. (2020) ^[34]	前瞻性研究	利伐沙班($n=26$),达比加群($n=14$) vs 非抗凝组($n=40$)	利伐沙班20 mg/qd 达比加群150mg/bid	6个月	3个月时再通率:DOAC vs 无抗凝:12.8% vs 0% 6个月时再通率:DOAC vs 无抗凝:28.2% vs 2.6%	DOAC:黑粪1例、血尿1例、咳血1例 无抗凝治疗:黑粪1例($P>0.05$)
Intagliata et al. (2016) ^[35]	回顾性研究	DOAC($n=20$) vs 華法林($n=19$)	利伐沙班20 mg/qd或阿哌沙班5 mg/bid($n=15$),利伐沙班10 mg/qd或阿哌沙班2.5 mg/d bid($n=5$)	-	未研究	華法林组:3例出血(2例大出血) DOAC组:4例出血(1例大出血)
Oldham et al. (2022) ^[36]	回顾性研究	DOAC($n=69$) vs 華法林($n=31$),低分子肝素($n=1$)	利伐沙班20mg/qd($n=7$)或15mg/qd($n=3$)阿哌沙班5mg/bid($n=42$)或2.5mg/bid($n=15$)达比加群($n=2$)	-	血栓栓塞事件:DOAC组4%,传统抗凝组:0% ($P=0.55$)	出血:DOAC组36%,传统抗凝组22% ($P=0.149$)
Hum et al. (2017) ^[37]	回顾性研究	DOAC组($n=27$;PVT, $n=4$) vs 華法林/低分子肝素($n=18$;PVT, $n=3$)	阿哌沙班5mg/bid 利伐沙班15 mg/qd 低分子肝素1或1.5mg/(kg·bid)	-	复发率:DOAC组1例,传统组1例(4% vs 6%)	出血:传统组10例,DOAC组8例($P=0.12$);大出血:传统组5例,DOAC组1例($P=0.03$)

目前认为早期抗凝(血栓形成 < 6个月)是预测再通的最重要因素^[19]。但由于肝硬化PVT通常是在常规影像学检查中偶然发现的,且部分患者可能出现自发再通,因此很难确定PVT的形成时间及影像学随访的时间间隔。

近年来各类指南[Baveno VII、美国胃肠病学学会(American College of Gastroenterology, ACG)、意大利肝脏研究协会(Italian Association for the Study of the Liver, AISF)]都推荐抗凝治疗至少维持6个月或至门静脉再通,等待肝移植的患者再通后可继续应用,防止血栓形成或进展,降低移植后的发病率和死亡率^[10,39,40]。事实上,通过抗凝治疗实现门静脉再通后仍存在血栓再形成的风险,复发率高达38%,且一般发生在停止抗凝后的早期^[20],因此抗凝治疗成功后继续监测门静脉通畅性是非常有必要的。在临床实践中,可以考虑适当延长抗凝时间来预防血栓复发。肝硬化患者由于凝血因子减少,PT及INR均延长,因此常作为调整华法林剂量依据的INR目标值(2.0~3.0)能否作为此类患者准确的凝血监测指标,仍需要临床进一步探索。

在预防抗凝药物导致的出血方面,所有指南均强调在抗凝治疗之前进行常规食管胃底静脉曲张筛查,以便使用β受体阻滞剂或内镜下治疗来预防出血^[2]。只要患者得到充分的管理,抗凝治疗在肝硬化患者中是相对安全的。如果在抗凝治疗期间发生出血事件,建议根据出血的严重程度延迟或停止使用抗凝剂,并尽快进行治疗性内镜检查,对于大出血或致死性出血可使用相应的拮抗剂,例如达比加群拮抗剂依达赛珠单抗(idarucizumab)、利伐沙班和阿哌沙班拮抗剂安得塞奈(Andexxa),但由于其价格昂贵,临床实践中应用较少,目前尚缺乏其使用情况的相关研究^[2]。

五、小结与展望

肝硬化患者凝血-止血平衡处于紊乱状态,PVT作为肝硬化常见的并发症,总是与不良预后相关。目前的证据表明,尽早开始个体化的维持抗凝治疗可使肝硬化PVT患者从中获益,而如何平衡抗凝治疗引起的出血风险和血栓引起的不良结局,仍需要临床医生不断摸索。作为一种新型的抗凝药物,DOACs在肝硬化患者中的有效性和安全性主要是由小规模、回顾性研究报道的,未来有必要进行大规模前瞻性队列研究,以确定疗效和安全性最佳的抗凝药物类型、剂量和治疗时间。

参考文献

- Intagliata NM, Caldwell SH, Tripodi A. Diagnosis development and treatment of portal vein thrombosis in patients with and without cirrhosis [J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(6): 1582-1599.
- Hepatobiliary Disease Study Group C S O G, Chinese Medical Association. Consensus for management of portal vein thrombosis in liver cirrhosis (2020, Shanghai) [J]. *J Dig Dis*, 2021, 22(4): 176-86.
- Senzolo M, Garcia-Tsao G, Garcia-Pagun J C. Current knowledge and management of portal vein thrombosis in cirrhosis [J]. *J Hepatol*, 2021, 75(2): 442-453.
- Stotts MJ, Wentworth BJ, Northup PG. Management of portal vein thrombosis in cirrhosis [J]. *Semin Liver Dis*, 2021, 41(1): 79-86.

- Tripodi A, Anstee QM, Sogaard KK, et al. Hypercoagulability in cirrhosis: causes and consequences [J]. *J Thromb Haemost*, 2011, 9(9): 1713-1723.
- Lisman T, Bongers TN, Adelmeijer J, et al. Elevated levels of von willibrand Factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity [J]. *Hepatology*, 2006, 44(1): 53-61.
- Moore KL, Andreoli SP, Esmon NL, et al. Endotoxin enhances tissue factor and suppresses thrombomodulin expression of human vascular endothelium in vitro [J]. *J Clin Invest*, 1987, 79(1): 124-130.
- Garcia D, Libby E, Crowther MA. The new oral anticoagulants [J]. *Blood*, 2010, 115(1): 15-20.
- Galante A, De Gottardi A. Portal vein thrombosis: an overview of current treatment options [J]. *Acta Gastroenterol Belg*, 2021, 84(2): 327-32.
- de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, et al. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension [J]. *J Hepatol*, 2022, 76(4): 959-974.
- Rugivarodom M, Charatcharoenwithaya P. Nontumoral portal vein thrombosis: a challenging consequence of liver cirrhosis [J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2020, 8(4): 432-444.
- Molvar C, Amin P. Portal vein thrombosis in cirrhosis: interventional treatment options [J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2021, 23(12): 24.
- Hogwood J, Mulloy B, Lever R, et al. Pharmacology of heparin and related drugs: An update [J]. *Pharmacol Rev*, 2023, 75(2): 328-379.
- Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) [J]. *Chest*, 2008, 133(6 Suppl): 160s-98s.
- Ansell J, Hirsh J, Poller L, et al. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy [J]. *Chest*, 2004, 126(3 Suppl): 204s-33s.
- Loffredo L, Pastori D, Farcomeni A, et al. Effects of anticoagulants in patients with cirrhosis and portal vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Gastroenterology*, 2017, 153(2): 480-487.
- Qi X, De Stefano V, Li H, et al. Anticoagulation for the treatment of portal vein thrombosis in liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis of observational studies [J]. *Eur J Intern Med*, 2015, 26(1): 23-29.
- Wang L, Guo X, Xu X, et al. Anticoagulation favors thrombus recanalization and survival in patients with liver cirrhosis and portal vein thrombosis: results of a meta-analysis [J]. *Adv Ther*, 2021, 38(1): 495-520.
- Rodriguez-Castro KI, Vitale A, Fadin M, et al. A prediction model for successful anticoagulation in cirrhotic portal vein thrombosis [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 31(1): 34-42.
- Delgado MG, Seijo S, Yepes I, et al. Efficacy and safety of anticoagulation on patients with cirrhosis and portal vein thrombosis [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2012, 10(7): 776-783.
- Northup PG, Garcia-Pagan JC, Garcia-Tsao G, et al. Vascular liver disorders portal vein thrombosis and procedural bleeding in patients with liver disease: 2020 practice guidance by the American association for the study of liver diseases [J]. *Hepatology*, 2021, 73(1): 366-413.
- 范庆坤, 张真路. 肝素诱导性血小板减少症诊疗策略[J]. *内科急危重症杂志*, 2014, 20(6): 410-414.
- 许俊堂. 肝素诱导的血小板减少症中国专家共识解读[J]. *中国*

- 循环杂志,2018,33(S2):117-120.
- 24 Husted S, de Caterina R, Andreotti F, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs): No longer new or novel [J]. *Thromb Haemost*, 2014, 111(5): 781-782.
 - 25 Schwarb H, Tsakiris DA. New Direct oral anticoagulants (DOAC) and their use today [J]. *Dent J (Basel)*, 2016, 4(1): 5.
 - 26 Huel NH, Nar H, Pripke H, et al. Structure-based design of novel potent nonpeptide thrombin inhibitors [J]. *J Med Chem*, 2002, 45(9): 1757-1766.
 - 27 Wiene W, Stassen JM, Pripke H, et al. In-vitro profile and ex-vivo anticoagulant activity of the direct thrombin inhibitor dabigatran and its orally active prodrug, dabigatran etexilate [J]. *Thromb Haemost*, 2007, 98(1): 155-162.
 - 28 Burnett AE, Mahan CE, Vazquez SR, et al. Guidance for the practical management of the direct oral anticoagulants (DOACs) in VTE treatment [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2016, 41(1): 206-232.
 - 29 Nagaoki Y, Aikata H, Daijyo K, et al. Efficacy and safety of edoxaban for treatment of portal vein thrombosis following danaparoid sodium in patients with liver cirrhosis [J]. *Hepatol Res*, 2018, 48(1): 51-58.
 - 30 Hanafy A S, Abd-Elsalam S, Dawoud MM. Randomized controlled trial of rivaroxaban versus warfarin in the management of acute non-neoplastic portal vein thrombosis [J]. *Vascul Pharmacol*, 2019, 113(1): 86-91.
 - 31 De Gottardi A, Trebicka J, Klinger C, et al. Antithrombotic treatment with direct-acting oral anticoagulants in patients with splanchnic vein thrombosis and cirrhosis [J]. *Liver Int*, 2017, 37(5): 694-699.
 - 32 Lv Y, Bai W, Li K, et al. Anticoagulation and transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of portal vein thrombosis in cirrhosis: a prospective observational study [J]. *Am J Gastroenterol*, 2021, 116(7): 1447-1464.
 - 33 Turco L, de Raucourt E, Valla DC, et al. Anticoagulation in the cirrhotic patient [J]. *JHEP Rep*, 2019, 1(3): 227-239.
 - 34 Ai MH, Dong WG, Tan XP, et al. Efficacy and safety study of direct-acting oral anticoagulants for the treatment of chronic portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2020, 32(10): 1395-1400.
 - 35 Intagliata NM, Henry ZH, Maitland H, et al. Direct oral anticoagulants in cirrhosis patients pose similar risks of bleeding when compared to traditional anticoagulation [J]. *Dig Dis Sci*, 2016, 61(6): 1721-1727.
 - 36 Oldham M, Palkimas S, Hedrick A. Safety and efficacy of direct oral anticoagulants in patients with moderate to severe cirrhosis [J]. *Ann Pharmacother*, 2022, 56(7): 782-790.
 - 37 Hum J, Shatzel JJ, Jou JH, et al. The efficacy and safety of direct oral anticoagulants vs traditional anticoagulants in cirrhosis [J]. *Eur J Haematol*, 2017, 98(4): 393-397.
 - 38 Mort JF, Davis JPE, Mahoro G, et al. Rates of bleeding and discontinuation of direct oral anticoagulants in patients with decompensated cirrhosis [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2021, 19(7): 1436-1442.
 - 39 Simonetto DA, Singal AK, Garcia-Tsao G, et al. ACG clinical guideline: disorders of the hepatic and mesenteric circulation [J]. *Am J Gastroenterol*, 2020, 115(1): 18-40.
 - 40 Senzolo M, Riggio O, Primignani M. Vascular disorders of the liver: recommendations from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) ad hoc committee [J]. *Dig Liver Dis*, 2011, 43(7): 503-514.

(2023-07-31 收稿 2024-01-13 修回)

(上接第 82 页)

- 2 Miura M, Yamasaki M, Uemura Y, et al. Effect of statin treatment and low-density lipoprotein-cholesterol on short-term mortality in acute myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention-multicenter registry from Tokyo CCU network database [J]. *Circul J*, 2016, 80(2): 461.
- 3 Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease [J]. *Clin Invest*, 2020, 130(5): 2620-2629.
- 4 Gulati R, Behfar A, Narula J, et al. Acute myocardial infarction in young individuals [J]. *Mayo Clin Proc*, 2020, 95(1): 136-156.
- 5 Jiang Y, Hu S, Cao M, et al. Evaluation of acute myocardial infarction patients with mid-range ejection fraction after emergency percutaneous coronary intervention [J]. *Postgrad Med J*, 2019, 95(1125): 355-360.
- 6 Wang CH, Zhang SY, Fang Q, et al. Renal dysfunction and hsCRP predict long-term outcomes of percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction [J]. *Am J Med Sci*, 2015, 25(8): 75-79.
- 7 Geng W, Zhang Q, Liu J, et al. A randomized study of prourokinase during primary percutaneous coronary intervention in acute ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *J Intervent Cardiol*, 2017, 31(2): 588-591.
- 8 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南 [J]. *中华心血管病杂志* 2015, 43(5): 380-393.
- 9 Chen C, Makkiya M, Aronow W, et al. Heightened risk of cardiac events following percutaneous coronary intervention for cocaine-associated myocardial infarction [J]. *Archiv Med Sci*, 2020, 16(1): 66-70.
- 10 Zhao Q, Xu H, Lv J, et al. Optimal timing of delayed percutaneous coronary intervention in stable patients with ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *Eur Heart J*, 2020, 9(3): 199-202.
- 11 Chen R, Liu C, Zhou P, et al. Prognostic value of age-adjusted d-dimer cutoff thresholds in patients with myocardial infarction treated by percutaneous coronary intervention [J]. *Eu Heart J*, 2020, 6(11): 76-78.
- 12 Voudris K, Vidovich M. TCT-111 outcomes of percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction in female patients [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(18): 48-49.
- 13 Hsiao CH, Tseng KC, Tseng CW, et al. Late-onset immune thrombocytopenic purpura after withdrawal of interferon treatment for chronic hepatitis C infection: A case report [J]. *Medicine*, 2015, 94(34): 1296.
- 14 Wang JL, Chen CC, Wang CY, et al. Aortic dissection Primary percutaneous coronary intervention ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *Acta Cardiol Sinic*, 2016, 7(2): 1877-1879.
- 15 Voudris K, Vidovich M. TCT-141 percutaneous coronary intervention (PCI) for acute myocardial infarction in patients with systemic lupus erythematosus: analysis from Nationwide Inpatient Sample (NIS) [J]. *J Am College Cardiol*, 2016, 68(18): 57-58.

(2021-06-01 收稿 2023-11-28 修回)