

## EASL 临床实践指南：肝脏血管疾病

欧洲肝病研究学会<sup>†</sup>

## 引言

肝脏血管疾病，其患病率虽然不足万分之五，但却成为肝病领域重的一个重大的世界性难题。这类疾病的一个共同特点是，它们可能导致非肝硬化门脉高压的高发病率和随之而来的高死亡率。此外，一项相关性研究阐释了一个事实，即患者通常很年轻，如果不经充分的治疗，他们正常的预期寿命可能显著缩短。

肝脏血管性疾病的进展受病例数少和评估自然史、病理生理学或治疗的研究数量有限的制约。然而，近年来，随着越来越多的科研工作者对其兴趣的增加，反映在有关此主题的出版物数量的上升。此外，通过赞助 2012 年 6 月在塔林举办的肝脏血管疾病主题会议，提出关于此的一项 EASL 临床实践指南，EASL 鼓励研究界对这项研究增加兴趣。这些指南将不包括所有可能的肝脏血管性疾病，而主要是基于对主题会议期间的主题：Budd-Chiari 综合征、非肝硬化门静脉血栓、特发性门脉高压、肝窦阻塞综合征、遗传性出血性毛细血管扩张中的肝血管畸形和肝硬化门静脉血栓形成。

指南依据从 PubMed 检索到的已发表的研究撰写。证据和推荐已按推荐、评估、发展和评价分级 (GRADE) 系统进行了分级。证据的强度已经划分成三个等级：高 (A)，中 (B) 或低质量的 (C)，而推荐分为两个等级：强 (1) 或弱 (2) (表 1)。证据的质量越高，越可能有必要强烈推荐。如果没有明确的证据存在，推荐是基于写作委员会成员一致同意的意见。

无基础肝病的患者内脏静脉血栓形成的致病因素

在过去几十年，内脏静脉血栓 (SVT)，包括 Budd-Chiari 综合征 (BCS) 和门静脉血栓形成 (PVT) 的一些致病因素已经确定，致病因素可以分为局部和全身因素。有关 BCS 的发展的局部危险因素包括挤压静脉束的实体瘤或囊肿 [1]。PVT 最常被视作肝硬化或肝胆恶性肿瘤的并发症。其他局部危险因素是腹腔内手术和腹部感染或炎症。系统性危险因素可以在大多数 SVT 患者中被识别。在针对 BCS (n=163) 和 PVT (n=105) 患者的一个欧洲大型多中心的 En-Vie 研究中，促凝因素分别高达 84% 和 42% [2,3] (表 2)。这些数据与以前的使用类似的诊断工具的回顾性研究是一致的 [4,5]。在世界其他地区，特别是在亚洲，观察到了其他致病因素，包括 Behcet 病，下腔静脉 (IVC) 网 (也称为膜性梗阻) 和包虫囊肿 [6,7]。大多数研究已经在 SVT 成人患者中进行了。在 SVT 儿童患者中促凝因素似乎发挥着重要的病因学作用，但是 SVT 也可以由特定年龄的因素引起，如新生儿败血症和脐带导管插入术 [8]。BCS 及 PVT 的病因往往是多因素的。在 En-Vie 研究两种或多种遗传性或获得性促凝因素的组合发生在 46% 的 BCS 和 10% 的 PVT 患者 [2,3]。在 36% 的有局部危险因素的 PVT 患者中发现了一种促凝因素 [3]。在 BCS 患者中，18% 的患者，甚至有三种危险因素。在诊断有遗传性血栓形成倾向的 SVT 患者中有超过 60% 的人发现了额外的危险因素。

2015 年 7 月 20 日接收；2015 年 7 月 20 日录用

参与者：主席：Juan Carlos Garcia-Pagan；

专家组成员：Elisabetta Buscarini, Harry L.A. Janssen,

Frank W.G. Leebeek, Aurelie Plessier, Laura Rubbia-Brandt;

Marco Senzolo, Jeffrey N.L. Schouten, Armando Tripodi. EASL

理事会代表：Dominique C. Valla.

†通信地址：EASL Office, 7 Rue Daubin, CH 1203 Geneva, Switzerland.

电子邮箱地址：easloffice@easloffice.eu

**Disclaimer:**

The Chinese version of this guide is a translation of the original English version and is provided for information purposes only. In case of any discrepancy, the English original will prevail. EASL makes no warranty of any kind with respect to any translated guide.



遗传和获得性血栓形成倾向

术语“血栓形成倾向”定义为遗传性和获得性两种情况，其与静脉血栓形成的风险增加相关，并且具有一种高凝状态的特征[9]。两种凝血系统的天然抑制因子的遗传缺陷、凝血因子的水平增加和促凝血因子的基因突变都与 SVT

的风险增加相关联。在 SVT 患者中难以评估抗凝血酶、蛋白 C 和蛋白 S 的遗传缺陷的发生率，这些患者通常遭遇肝合成减少的后果。给予维生素 K 拮抗剂（VKA）的治疗也阻碍蛋白 C 和蛋白 S 缺乏的诊断。

表 1:证据和推荐分级（改编自 GRADE 系统）

证据质量分级	注释	标志
高	深入研究不可能改变我们评估效果的信心	A
中	深入研究可能对我们评估效果的信心有重大影响，并可能改变现有评估结果	B
低或非常低	深入研究对评估效果的信心很可能有重大影响，并有可能改变现有评估结果，评估效果的任何改变都不能确定	C
推荐分级	注释	标志
强	影响推荐强度因素包括证据质量、推测的患者的结局和费用	1
弱	参数和变量值的变异性或不确定性较大。弱推荐极有可能是有必要的。推荐的确定性较小：成本较高或资源消耗大。	2

表 2 Budd-Chiari 综合征和门静脉血栓形成的病因 [48,52,73]

危险因素	BCS	PVT
	频率 (%)	频率 (%)
血栓		
遗传性	21	35
获得性	44	19
骨髓增殖性肿瘤	49	21
JAK2 pos	29	16
激素因素	38	44
口服避孕药	33	44
妊娠	6	0
PNH	19	0
其他全身因素	23	n.d.
局部因素	0	21

BCS, Budd-Chiari 综合征; PVT, 门静脉血栓形成; PNH, 阵发性睡眠性血红蛋白尿; n.d., 无日期

抗凝血酶缺陷在 BCS 和 PVT 的患者中的患病率均为 0~5%，蛋白 C 缺陷在 BCS 中为 4~20%，在 PVT 中为 0~7%，而蛋白 S 缺陷在 BCS 中为 0~7%，在 PVT 中为 0-30% [2-4,10-12]。因为这些比率显著高于一般人群，这

些凝血抑制因子的缺陷被认为是 BCS 和 PVT 发病的病因，并应被包括在诊断检查中。

在 BCS 患者中因子 V Leiden 突变 (FVL) 的发生率范围在 7%和 32% 之间。大多数的这些 BCS 患者是杂合子携带者，尽管偶尔有纯合型患者的描述[13]。众所周知，相比杂合子纯合型携带者有显著较高的深静脉血栓的风险，然而，并没有被证明对于 SVT 也同样如此。PVT 患者中 FVL 突变的发生率较低，范围在 3%和 9% 之间[14]。FVL 携带者患 BCS 的风险增加 4 至 11 倍，患 PVT 的风险增加 2 倍[15]。凝血酶原 G20210A 基因变异在 PVT 中比 BCS 更常见 [14]。一项荟萃分析报道，凝血酶原 G20210A 基因变异的携带者患 PVT 的风险增加 4 至 5 倍[15]，而患 BCS 的风险大约增加 2 倍 [10]。FVL 及凝血酶原 G20210A 基因变异在 BCS 和 PVT 中的患病率差异的机制仍然没有得到解决。据估计在 BCS 和 PVT 患者中存在抗磷脂抗体 (APA) 的概率大约是 5~15% [2-4]。然而，在大多数研究仅进行了一次 APA 的检测，而按照目前的指南为了确认 APA 的存在应在 12 周后重复此项检测[16]。

除了上述 SVT 的危险因素，最近的研究调查了凝血因子的水平增加或纤溶的紊乱与患 SVT 的风险增加是否相关联。在 PVT 患者中发现凝血因子 VIII 水平升高 [17,18]。不考虑基础性高凝或血栓形成倾向紊乱，在 PVT 中也观察到

内源性凝血酶显著增加[18]。低纤溶，定义为血凝块溶解时间延长，也与患 BCS 的风险升高相关联。这主要是通过升高的纤溶酶原激活物抑制因子-1 水平确定。迄今这些发现对于 SVT 预后和治疗的重要性尚未被研究[19]。

#### 骨髓增殖性肿瘤

骨髓增殖性肿瘤 (MPNs) 是引发腹部静脉栓塞性的基础性原因。MPNs 是以成熟和功能性的粒细胞、红细胞和/或血小板的过度产生为特点的慢性克隆造血干细胞疾病。MPNs 的一个主要并发症是由血小板聚集和凝血酶生成增加引起动脉和静脉血栓并发[19,20]。据先前估计，在 30~40% 的 BCS 或 PVT 患者观察到 MPNs，而这只是少部分的其他类型静脉血栓栓塞的原因[2,3,11,21,22]。MPN 诊断基于几个标准，包括特征性外周血细胞变化（血红蛋白水平和血小板升高）和骨髓的检查结果。然而在 SVT 患者中为这些 MPN 的诊断的常用标准的适用性存在争议。由于门静脉高压导致脾功能亢进和血液稀释，特征性血小板增多和红细胞增多可能被掩盖[23]。之前，在这些患者中 MPNs 的诊断依赖于骨髓 (bone marrow, BM) 的活检结果和在外源性促红细胞生成素缺乏下的红细胞集落（称为自发内源性红细胞集落或 EEC）的生长。这也可以被用于确定患者 MPN 恶化的危险性[23]。如今 JAK2V617F 突变，一种导致 MPN 的常见的功能获得性突变，在 MPN 的诊断策略中非常重要。这种突变是存在于几乎所有的真性红细胞增多症患者和约 50% 原发性血小板增多症和原发性骨髓纤维化患者中。该 JAK2V617F 突变已经在大量未经选择的 BCS 和 PVT 患者中被检测到。在最近的一项荟萃分析中报告了 MPNs 和他们的亚型，以及 JAK2V617F 的患病率和它在这些不常见的疾病中的诊断作用[24]。在 BCS 中，MPNs 和 JAK2V617F 的平均患病率分别为 40.9% 和 41.1%。在 PVT 中，MPNs 和 JAK2V617F 的平均患病率分别为 31.5% 和 27.7%。MPN 和 JAK2V617F 在 BCS 中比在 PVT 中频率更高。真性红细胞增多症在 BCS 中比在 PVT 中更普遍。在无典型 MPN 血液特征的 SVT 患者中进行 JAK2V617F 筛查，分别在 17.1% 和 15.4% 的被筛查 BCS 和 PVT 患者中确定了 MPN[24]。可以得出结论，在所有 SVT 患者中，骨髓组织学检查和 JAK2V617F 筛查应作为标准诊断检查的一部分来执行[25]。在一些情况下，MPN 很难被诊断，进行额外的测试，如世界卫生组织所建议，例如外周血涂片，促红细胞生成素的水平或体外源性红细胞集落形成可被添加到该诊断程序[26]。最近两个研究小组同时报道了在

基因编码钙网织蛋白 (CALR) 中的体细胞突变的存在，这是一种存在于内质网并参与了 STAT 信号传导途径调控的蛋白[27,28]。在大多数非 JAK2 突变的 MPN 患者中，采用全外显子组测序检测这些突变。CALR 突变在真性红细胞增多症患者中不存在，而高达 80% 地发生在 JAK2 阴性的原发性血小板和原发性骨髓纤维化患者中。在最近的两项研究[29,30]，在 SVT 患者评估 CALR 突变，阳性率分别为 0.7 和 1.9%。只有当考虑到 MPN 患者时该比率升高（分别为 2.3 和 5.4%）。事实上，CALR 阳性率在 JAK2 阴性的 MPN 患者中分别为 9.1%（11 例患者中有 1 例）和 30%（13 例患者中有 4 例）。在 MPNs 中 SVT 的确切发病机制仍有待解决，但除了特征红细胞增多和血小板增多，血小板和白细胞功能异常似乎有致病作用[31]。

#### 其他致病因素

阵发性夜间血红蛋白尿 (PNH) 是造血干细胞的一种罕见的获得性血液紊乱，与 BCS 最为密切相关[32]。有报道指出在测试的 BCS 患者中 [11,33] PNH 有 9~19% 的患病率，而在 PVT 患者中有 0~2% 的患病率[3]。其对于 SVT 发展的确切机制还未知[33]。PNH 细胞群占粒细胞 60% 以上的患者似乎血栓形成的风险更大[34]。PNH 测试应该在所有 BCS 定期进行，在 PVT 患者中考虑进行[35]。

自身免疫介导的疾病，炎症肠疾病、血管炎、结节病和结缔组织病也可能与 SVT 相关，尽管在 En-Vie 研究几乎没有观察到这些疾病，白塞氏病尤其在地中海地区观察到[36]。SVT 的其他少见的病因还包括巨细胞病毒感染和乳糜泻[37,38]。

激素因素，包括使用口服避孕药及妊娠被认为是 SVT 的危险因素。口服避孕药已被显示与 BCS 至少 2 倍风险相关[10,39]。对于 PVT 风险可能会稍微增加，但这种风险尚未被公认[10]。应当指出，在许多患者中对其他伴随的致病因素也进行了鉴定。

#### 病因因素及其对于治疗的重要性

诊断进展中的 SVT 的基础性病因因素是重要的，因为它可能具有治疗和预后意义。例如，在 PVT 患者中前血栓形成紊乱的存在可能会影响抗凝治疗的持续时间。对于 BCS 患者，考虑该病症的严重性终身的抗凝治疗是必要的。对于急性 PVT 个体，抗凝治疗要进行 6 个月。然而，有时会给予长期治疗，这取决于基础性病

症。在一般情况下，抗凝血治疗的持续时间很大程度上取决于复发性血栓形成的风险。虽然只有很少的回顾性研究集中在 PVT 患者复发的风险，但这些研究揭示，基础性的血栓前状态是复发性血栓形成的独立预测因子[40-42]。另一方面，对经常出现静脉曲张出血的患者应考虑出血的风险。因此，最近的指南建议仅对这些有主要基础性血栓形成危险因素的患者采取长期抗凝治疗，如纯合子 FVL 突变和凝血酶原基因变异[43]。然而，其他指南指出，如果检测的结果不是以证据为基础的，对于血栓形成倾向的缺陷则有不确定的复发预测值和抗凝治疗的持续时间的决定[44]。确立抗凝治疗的持续时间，特别是对于那些没有或有轻度血栓形成倾向病症的患者，还需要后续研究。假使一个血栓形成缺陷被确定，目前的指南不支持检测其他家庭成员[45]。

在患有基础性 MPN 的情况下，应该对 SVT 患者给予无限期 VKA 抗凝治疗。现在几乎所有的 MPN 患者同时使用阿司匹林治疗。然而，目前尚不清楚是否阿司匹林应该被添加到使用 VKA 的 MPN SVT 患者的治疗中。尽管在一项回顾性研究中，在 DVT 和 MPN 患者中观察到服用阿司匹林的一个潜在的益处，但这应在前瞻性研究中得到证实[44,46]。MPN 患者应使用抗增殖疗法进行治疗，如  $\alpha$  干扰素或羟基脲，以使外周血细胞计数正常化。在真性红细胞增多症患者中应该以血细胞比容 <45% 为目标[47]。在 SVT 患者中基础性 PNH 的诊断可能对治疗具有重要意义。可能指示对这些个体使用依库珠单抗长期治疗[35]。

### 建议:

1. 调查 BCS 和 PVT 患者的基础性局部和全身血栓前因素。寻找一项危险因素不应该阻碍其他危险因素的识别 (A1)
2. 病情检查包括诊断遗传性和获得性易栓症，骨髓增殖性肿瘤、阵发性夜间性血红蛋白尿和自身免疫性疾病 (A1)
3. 调查同时患有 BCS 和 PVT 患者的局部危险因素，包括腹腔内炎症和腹部恶性肿瘤 (A1)
4. 易栓症筛查应包括蛋白 S、蛋白 C 和抗凝血酶水平、FVL 突变、凝血酶原 G20210A 基因变异和抗磷脂抗体 (APA)。在 APA 阳性的情况下，应在 12 周后复查 (A1)
5. 通过在 SVT 患者及在外周血细胞计数正常的个体中，检测 JAK2V617F 突变检测骨髓增殖性肿瘤 (A1)。
6. 适当治疗基础性疾病 (B1)。

7. 在患有基础性 MPN 的情况下，SVT 患者应进行长期抗凝治疗 (B1)

### Budd-Chiari 综合征

BCS 被定义为肝静脉流出道阻塞，肝静脉流出道是可以从肝微静脉直达下腔静脉的入口进入右心房[1]。与心脏病、心包疾病或肝窦阻塞综合征 (SOS) 相关的肝脏流出道阻塞被排除于这个定义。BCS 可以分为：i) 原发性，在无占位性病变挤压，或恶性肿瘤或寄生虫侵袭的情况下，由血栓形成引起；ii) 继发性。考虑到治疗和预后的差异，我们将只讨论原发性 BCS。在西方国家单纯的肝静脉血栓形成是最常见的[48]，而在亚洲以单纯 IVC 或联合的 IVC/肝静脉阻塞为主。病理生理后果包括阻塞，之后导致窦间隙堵塞、局部缺血，最后肝细胞坏死。它们可导致小叶中心纤维化，结节再生性增生和/或肝硬化。

### 临床表现

临床表现是不同的，范围从无症状到暴发性肝衰竭[1,49]。一个无症状的表现往往与大的肝静脉侧支循环的存在有关。在一项大队列 BCS 患者的多中心前瞻性研究中，在诊断时，患者中 83% 存在腹水，67% 有肝肿大，61% 有腹痛，58% 有食管静脉曲张，5% 有胃肠道出血[2]。约 15% 的病例，BCS 和 PVT 同时发生[2,50]。在 BCS-PVT 患者中治疗方式和预后倾向更差[50]。

在 60~80% 的 BCS 患者中，影像学检查显示有肝结节。它们通常是良性的，并且是血流灌注失调的结果。虽然，这些结节是特征性地微小（在大多数情况下直径小于 4 厘米）、多发（经常超过 10 个病变）、过度血管化，并在整个肝散布。计算机断层扫描 (CT) 或磁共振 (MR) 成像中未检测到特征性的图案。在 BCS 患者中肝细胞癌 (HCC) 的累积发生率显示为 4%（经过 5 年的中位随访）[51]，因此鉴别诊断是必需的。已经建议在小于或等于三个结节、结节直径大于或等于 3 厘米、在静脉期异质性或洗脱、在两个连续的成像技术中变化，或在甲胎蛋白水平增加的患者中进行活检[51]。然而，在 BCS 患者中肝脏结节的放射性和组织学特征不能依赖于肝硬化患者的 HCC 的既定标准，唯一的正式建议是紧密和谨慎的多学科研究的监视。

### 诊断

诊断是由肝静脉流出道阻塞的明确放射性确认建立。多普勒超声具有大于 75% 的诊断敏

感度，并且是第一线检查[1]。如果缺少一个经验丰富的超声医师，磁共振成像和 CT 评价可用于诊断确认[1,48]。如果诊断仍不明确或在治疗之前提供解剖学的特征，建议静脉造影。如果成像未能证明大静脉阻塞，可以采用肝活检以评估小肝静脉血栓形成。

### 治疗

基于患者的回顾性队列和前瞻性序列[2,52,53]推荐的 BCS 逐步治疗程序总结于图 1。

BCS 患者常常需要治疗腹水和静脉曲张。这些治疗应遵循在肝硬化患者中腹水和门脉高压同样的治疗建议。



图 1. Budd-Chiari 综合征建议的逐步治疗程序

BCS 患者应尽快接受无限期的抗凝治疗，以尝试降低血栓扩大和新的血栓性事件的风险[1,2,52,54]。根据对深静脉血栓的建议，患者应该使用低分子量肝素（LMWH）进行治疗至少 5 至 7 天，并且同时使用 VKA 口服抗凝剂治疗，目的是使国际标准化比率（INR）达到 2 到 3 之间。当连续两次测量 INR 在目标范围内，LMWH 可以停止。

据报道，在 1995 年到 2005 年之间确诊的一个队列的 BCS 患者，当抗凝时，其出血并发症率高（高达 50% 的患者）[55]。在 2005 年和 2007 年间确诊一个最近的前瞻性队列的患者中，较少观察到出血并发症（17% 的患者），可能是由于在侵入性操作期间对抗凝有更好的管理，或对门脉高压相关的出血进行适当的预防[53]。

基础性血栓前的原因（例如 MPNs）的治疗应同时启动。事实上，一项回顾性队列分析已提示了早期治疗潜在的骨髓增生性疾病的益处[56]。

溶栓纠正肝静脉流出道阻塞的经验是有限的。有文献报道过局部和早期血栓溶解剂的灌注结

合血管成形术或支架植入术治疗最近的和不完全性血栓形成患者的良好结局[57]。然而，其并发症可能是致命的[58]。

60% 下腔静脉阻塞和 25-30% 肝静脉阻塞的患者存在部分或节段性狭窄[59]。这些狭窄的血管成形术或支架置入术可以重新建立门静脉和肝窦血液生理性引流。血管成形术后再狭窄较为常见，但与支架联合时可以降低其发生率。支架的错位可能破坏经颈静脉肝内门体分流术（TIPS）或原位肝移植（OLT）的后续性能。整体成形术/支架术是少于 10% 的西方 BCS 患者的最终治疗[53]。在世界其它地区，这个特殊形式的 BCS 的发病率更高，该方法的疗效可能更显著[60]。

对药物治疗无响应或不是血管成形术/支架术候选的 BCS 患者必须用衍生技术来治疗。目前还没有明确的解释，如为什么有些患者对药物治疗无反应，因此中心与中心之间的接受 TIPS 的 BCS 患者特征不同。有些标准已经被提出：当缺乏完成的或正在进行的应答的标准被认为是临床治疗失败（治疗失败）[52]。当所有的以下六个条件得到满足并且稳定被认为是完全应答：（1）在无利尿剂，或低剂量的利尿剂治疗下（螺内酯 75 毫克/日或速尿 40 毫克/日）和适度的氯化钠摄入下，不存在临床上可检测的腹水，有正常血清钠和肌酐水平；（2）凝血因子 V 增高到正常值的 40% 以上的水平；（3）在血清结合胆红素降低到 15  $\mu\text{mol/L}$  以下；4）在一级或二级预防时用非选择性  $\beta$  受体阻滞剂或内镜治疗法无初次或复发性门静脉高压相关的出血；（5）无自发性细菌性感染的发生；及（6）减去腹水和水肿后 BMI >20 kg/m<sup>2</sup>。

在 2 周的评估基础上满足以下所有三个标准被认为是正在进行的应答：（1）在腹水存在的情况下，使用低剂量利尿剂和适量钠摄入达到负水钠平衡，同时血清钠和肌酐水平正常，或血清钠升高，如果最初检测值低，以及血清肌酐水平降低，如果最初检测值高；（2）因子 V 水平升高如果最初该检测值低；（3）血清结合胆红素水平降低如果最初该检测值高。这些应答标准，必须在今后的研究中得到验证。

衍生技术，无论是手术分流或 TIPS，都是为了将门静脉系统转变为一个流出道[61]。最常执行的外科分流术是用聚四氟乙烯（PTFE）支架进行腔静脉分流术或自体颈静脉介入。存在尾叶肥大时，它比门腔分流术侧侧分流更容易进行。如果有相关 IVC 血栓形成或增大的肝脏

对 IVC 的严重压迫，外科分流是无效的。在这种情况下，一些团体进行了中-心房分流或腔-心房分流加上门腔静脉分流术。在 BCS 的患者队列中还没有证明外科分流术是一个独立生存优势[62,63]。这可能与重症 BCS 患者群体固有高的死亡率，以及分流的功能障碍/血栓形成的高比率有关[64-66]。另一方面，TIPS 比手术具有较低的发病率和死亡率，在大多数 IVC 阻塞和在某些有严重 IVC 狭窄患者中是可行的。最近欧洲的一项多中心回顾性研究，包括 124 例使用 TIPS 治疗的 BCS 患者，表现出了极好的 1 年和 5 年无 OLT 生存期（分别为 88% 和 78%）[67]。这些结果已经由最近的一项前瞻性研究证实[53]。PTFE 覆膜支架降低了手术后 TIPS 阻塞或功能障碍的复发[53,67]。在 BCS 患者中放置 TIPS 需要特殊的训练。事实上，在 45% 以上的病例中，由于肝静脉完全血栓可能需要一种经腔静脉的方法（从肝内 IVC 直接穿刺）[67]。

在 BCS 患者中 OLT 与生存相关[68]，其与最初用 TIPS[67]治疗的患者中获得的生存相似。有研究已指出，先前 TIPS 的放置可以使后续的 OLT 更困难，如果需要 OLT 的话。然而，在最近的研究这并没有得到证实[67,69]。OLT 后可能出现 BCS 复发。这种并发症的发生率在 OLT 后早期抗凝治疗和它的终身维护开始之后已明显下降。由 OLT 纠正的血栓性疾病患者中可以有例外需要抗凝血的情况（例如大多数遗传性血栓）。在移植后的过程中也必须考虑 MPN 的自然史。

先前没有使用 TIPS 的严重 BCS 患者，可能直接受益于正在接受的 OLT 治疗。然而，到现在为止没有可靠的方法确定这些患者[53,67]。

### Budd-Chiari 综合征和妊娠

倘若 BCS 患者病情控制很好，妊娠患者具有良好的妊娠结局。胎儿的结局是不太有利的，但据报道到孕周达 20 周的妊娠与可接受的胎儿的预后相关，即使当 76% 为早产时[70]。

VKA 与高风险的流产和先天畸形相关[71]。因此，妊娠试验必须尽早完成，如果结果阳性，孕妇应该转而应用 LMWH 并定期监测抗 Xa 活性[72]。

### 预后

已经有各种尝试来确定可以在 BCS 患者中预测预后的参数或参数组合[53,62,67,73]。尽管所有的这些预后指标对无移植存活和侵入性无治

疗生存的评估是有效的，在每天的临床实践中用于个别患者其预测精确度是不理想的[74]。HCC 的发展或血液病的进展可以改变 BCS 的预后。

### 建议

1. 在任何急性或慢性肝脏疾病的有症状或无症状的患者中均应考虑 BCS 的诊断（A1）
2. 多普勒超声是 BCS 的一线检查 MRI 和 CT 已被用于诊断确认（A1）。
3. 由放射科专家重新评估影像学检查阴性、但高度怀疑 BCS 的患者（A1）
4. 请 BCS 患者转至专科医院（A1）
5. 向肝硬化患者推荐门脉高压并发症的首选治疗（C2）
6. 在没有重大禁忌症时，使用抗凝法治疗所有 BCS 患者（A1）。门脉高压并发症，当给予充分的治疗时，不列为抗凝的禁忌症（B1）
7. 当进行侵入性操作时，包括腹腔穿刺，考虑短暂中断抗凝治疗（B1）
8. 在肝短静脉狭窄或 IVC 狭窄的患者中考虑血管成形术/支架术作为一线减压治疗（A1）。
9. 密切监测这些患者以早期发现肝功能恶化。对首选治疗不应答的，或者血管成形术/支架植入术无反应的患者进行门脉衍生技术治疗（A1）。使用 PTFE 覆膜支架进行 TIPS，是首选的衍生治疗（A1）。当 TIPS 不可行或失败时讨论外科分流（B1）。
10. 对衍生技术已经失败的患者建议肝移植作为抢救治疗（A1）。在肝移植后大多数 BCS 患者中需要继续抗凝（B1）。
11. 对 BCS 患者进行肝癌筛查。区别良性和恶性肝癌结节是非常困难的，可能需要转诊到专科中心（A1）。

### 急性门静脉血栓形成（非肝硬化，非恶性） 定义和范围

急性 PVT 被定义为门静脉和/或左或右的分支内的最近形成的血栓。血栓可以扩展到肠系膜及脾静脉；闭塞可能是全部或部分的。我们将讨论限制为发生在无恶性肿瘤和肝硬化的急性 PVT[54,75]。急性 PVT 也可能发生在部分门静脉系统的长期阻塞的患者中[76]。

### 临床表现

根据前瞻性[3]和回顾性研究[40,77,78]，急性腹痛出现在 90% 的急性 PVT 患者中。85% 的诊断急性 PVT 患者中存在全身炎症反应综合征，与其对比仅 20% 的患者存在局部或全身感染。相当数量的患者仅出现轻度非特异性症状，以至于诊断被忽视，以及 PVT 仅在海绵状转化阶段被认可。肝功能检查一般显示没有或仅轻度和短暂异常。腹水出现在 50% 的患者；大多数患者仅在成像可见[3]。由于提高了对灵敏的非侵入性成像的认识和可用性，目前在急性 PVT 阶段 50-70% 的病例中作出了门静脉梗阻的诊断[76,78]。

### 过程和结局

肠梗塞是急性门静脉肠系膜静脉血栓形成的最有关的直接并发症，有高达 60% 的相关死亡率。可能有必要进行广泛性肠切除，但有短肠综合征的危险[79-82]。在接受抗凝治疗的患者中肠梗塞的发病率目前下降到 2~20%[3]。在未接受抗凝治疗的患者中，有症状的 PVT 自发再通似乎是例外的[83]。

识别静脉肠系膜梗死是困难的，因为其临床、生物和放射性表现是非特异性的。持续性剧烈腹痛（尽管有充分抗凝血）、器官功能衰竭（休克、肾功能衰竭、代谢性酸中毒、升高的动脉血乳酸水平）、大量腹水和直肠出血似乎都暗示梗死[79-82]。在最近的一项研究中，糖尿病是与肠切除独立相关的唯一因素[84]。

### 诊断

多普勒超声通常为腹痛检查中执行的第一项成像程序。它可以检测到在门静脉内不存在流动。在门静脉管腔内可能无强回声血栓的存在[43,85]。多普勒超声和 MR 比 CT 成像的灵敏度更低。多普勒超声是依赖于操作者的专业知识和意识[43,85]。急性门静脉梗阻的诊断和扩大应由增强 CT 和/或 MR 成像证实。为避免误区在正确的时间（门脉期）获取图像是强制性的。

在动脉晚期采集图像不是最佳的 PVT 诊断。此外，如果有低门静脉流量，可以在 CT 看到与门静脉对比的延迟到达，看起来像充盈缺损，导致血栓形成的假阳性诊断[86]。门脉期 CT 扫描显示无可见管腔，与门静脉血栓一致；CT 扫描提供了关于肠系膜静脉和弓的血栓范围、局部因素的存在，或肠的堵塞和缺血其他信息。远端血栓形成（肠系膜上静脉第二阶根部闭塞）、肠道或肠系膜异常（同质或异质低密度或高密度壁增厚、扩张、异常或缺如壁增强）、肠系膜绞合、大量腹水、肠壁积气，和门静脉积气在需要肠切除的患者中更频繁地观察到[84]。

指出 PVT 的持续时间的研究很少。最近的血栓形成可以被定义为在腹痛和或全身炎症反应综合征的发作中发生的血栓。在 CT 非增强扫描的门静脉管腔中，一个自发高密度血栓可能表明，血栓形成的日期可以追溯到症状出现后的 30 天以内[43]。门静脉海绵状血管瘤的缺失也是一种帮助，虽然海绵状血管瘤可能无法在单侧门静脉分支阻塞中发展。最早在腹痛症状出现后 15 到 30 天，可以识别海绵状血管瘤[43]。此外，急性血栓形成可与一个长期的海绵状血管瘤叠加存在。

基础促凝性疾病和局部因素常见于成人。这些疾病构成结果的主要决定因素，并可能需要特定的治疗（见第 1 节）。在儿童中，病因调查是阴性的或常见的弱促凝条件[87]。治疗急性 PVT 的治疗目标是：i) 防止血栓形成扩大到肠系膜静脉和由此的造成肠系膜静脉梗塞；和 ii) 实现门静脉再通(图 2) [43,85]。

### 抗凝

在最近的一项前瞻性研究中，在所有早期开始抗凝治疗的患者其血栓扩大均被预防[3]。只观察了局限性肠梗塞的 2/95 例，尽管 60% 的患者有肠系膜上静脉的初始参与。此外，在 39%、80% 和 73% 抗凝患者分别获得了门静脉，脾和肠系膜上静脉再通。在抗凝治疗超过第六个月任何患者没有出现门静脉再通。这些发现独立验证了回顾性的单中心研究[3,40,77,78]。9% 的患者发生抗凝治疗中的出血。死亡率为 2%，与出血或 PVT 并不相关[3]。在基线因素中，脾静脉阻塞和腹水[3]，及初始抗凝的延迟[77]延迟之间与无门静脉再通相关。这些研究结果需要在其他队列中进一步确认。

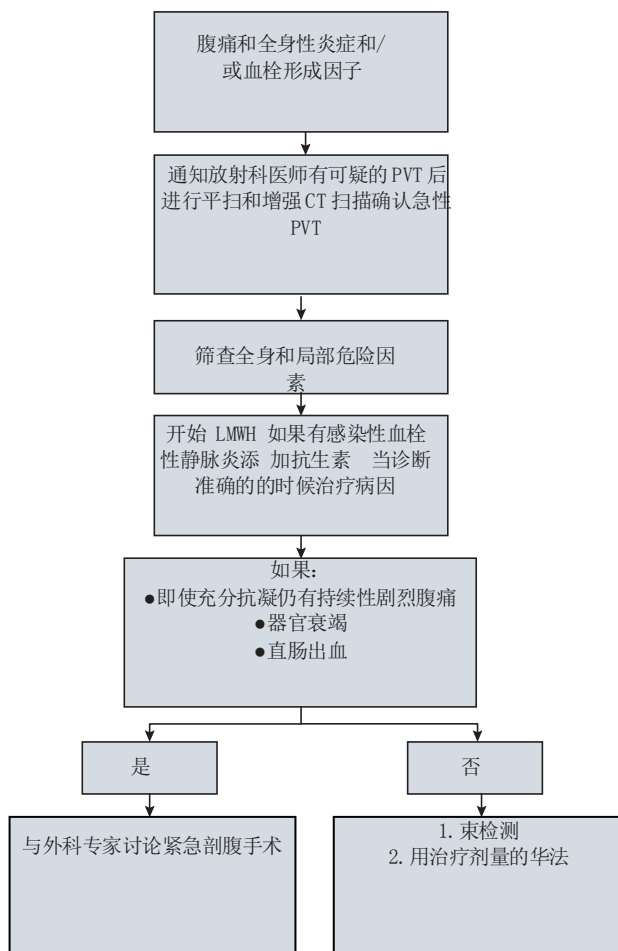


图 2.急性门静脉血栓形成的治疗的推荐程序

在大多数先前的研究中，抗凝治疗主要是基于在较高的所谓治疗剂量的普通肝素或 LMWH 或衍生物。在最近欧洲的前瞻性研究中，普通肝素和 LMWH 已分别在 25% 及 65% 的患者中使用 [3]。在大多数研究中的 LMWH 已经代替 VKA，目标 INR 在 2 和 3 之间。已经发现高达 20% 的普通肝素治疗的 PVT 患者发生肝素诱导性血小板减少症 (HIT)，相比无 PVT 患者的 HIT 有更高的比率 [88]。LMWH 治疗的患者的发病率可能更低。

溶栓

局部溶栓的经验，无论是静脉或动脉，已报道了不超过 100 例患者，主要为个案报道。肝胆途径或经颈静脉途径已被应用。报告的再通率与单独用抗凝治疗实现的类似。然而，50% 治疗的患者发生主要的程序相关出血，在某些人中有致命的结果 [58,89,90]。颈静脉途径的溶栓治疗似乎与并发症的减少相关，但该数据仍然十分有限，仅见于不到 30 例治疗的患者 [91,92]。手术取栓，仅在 30% 的患者中实现再通。当明显发病表现 >30 天的时候，有高复发率 [93]。最近，已经表明，未经溶栓和取栓的气囊血管成形术和/或支架放置和血栓可能是手术后的主要门静脉和肠系膜上静脉血栓形成的一种安全有效的治疗方法。 [94]。由于慢性 PVT 的长期结局总体上是好的 (五年存活率在 70% 以上)，

而且大多数与条件相关，必须考虑这种侵入性操作风险利益平衡 [95]。

抗生素

当确诊了感染性门静脉炎，使用适用于分离细菌或厌氧性消化道菌群的抗生素长期治疗是必要的 [96]。

预后

门静脉再通有望一直到第 6 个月时出现，而直到 12 个月的随访肠系膜及脾静脉再通稳步增多 [3]。未实现再通的超过一半的患者 (55%) 在随访期间将发生食管胃底静脉曲张，有 12% 的静脉曲张破裂出血和 16% 的腹水的为期两年的实际概率 [77]。在影像学检查发现，严重门脉性胆道疾病在 1 年内发生在 30% 的急性 PVT 患者之中 [97]。

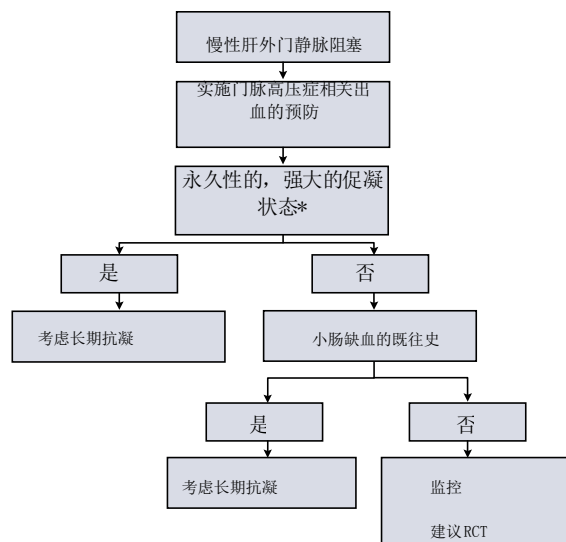


图 3.慢性肝外门静脉阻塞患者持续抗凝决策的推荐程序。

\*评价基于无原因深静脉血栓形成的个人和家族病史，以及孤立的或联合的血栓前条件的发现。

建议

1. 在有腹痛的任何患者中考虑急性门静脉阻塞的诊断 (A1)。
2. 使用多普勒超声作为急性 PVT 的一线检查。使用 CT 进行诊断确认和扩展评估 (A1)。
3. 确定或排除基础性肝硬化或闭塞性门静脉病变 (C1)。
4. 在持续性剧烈腹痛、直肠出血，中度或大量腹水，或者多器官功能障碍患者中考虑肠梗死。密切监测这些患者恶化的迹象 (B1)
5. 在没有主要抗凝禁忌的患者中立即开始 LMWH 抗凝 (A1)
6. 在突然不明原因的血小板计数下降  $\geq 50\%$ ，或为一次值小于  $150 \times 10^9/L$ ，特别是在那些已经使用了普通肝素的患者中进行 HIT 筛查 (A1)。
7. 根据静脉血栓栓塞的治疗推荐，应用 LMWH 进行初始治疗，此外，应在超重患者、妊娠、和肾功能不良的患者之中的进行抗-Xa 活性监测，目标水平在 0.5 和 0.8 IU/ml 间 (A1)。口服 VKA 用于长期抗凝血栓剂治疗，目标 INR 在 2 和 3 之间 (B1)。
8. 抗凝治疗应给予至少 6 个月 (A1)。



9. 在 6-12 个月随访中进行 CT 扫描, 以评估门静脉系统的再通 (B1)。
10. 在未再通患者中进行食管胃静脉曲张的筛查 (A1)。
11. 在持续淤积或胆道畸形、提示门静脉疾病的患者中进行磁共振成像检查 (B2)。

肝外门静脉阻塞 (非肝硬化, 非恶性)

肝外门静脉阻塞 (EHPVO) 的发生有以下三种机制: 恶性肿瘤侵袭 (常见, 但是被错误地称为恶性血栓形成)、恶性肿瘤包绕下的门静脉狭窄以及血栓形成。本节不对恶性肿瘤侵袭和门静脉狭窄进一步讨论。急性血栓形成后, 如果未能再通, 则门静脉腔消失并临近门静脉部位侧枝发育。此过程被称为门静脉海绵样变, 而门静脉海绵样变则导致形成门静脉海绵状血管瘤。门静脉海绵状血管瘤在急性血栓形成数月后可完全形成。

曾经使用慢性门静脉血栓形成 (PVT) 作为后一种情况的描述术语, 尽管这些术语实际上并非海绵状血管瘤或海绵样变。门静脉海绵状血管瘤能否因血栓形成之外的其他机制形成存在争议。对于儿童, 病因学研究未获得任何阳性结果或只发现常见的血栓前状态 [98]。当发现婴幼儿海绵状血管瘤而无局部或全身血栓形成因素时, 不能排除先天性畸形的假说, 尽管这一假说仍然缺乏证据 [98]。

#### 临床表现

现有的非肝硬化非恶性肿瘤 EHPVO 患者数据来自血栓形成后短期前瞻性研究 [3] 或患者接受各种治疗的回顾性队列研究 [40,42,76,99]。随着无创成像技术灵敏度的提高, EHPVO 的诊断病例逐渐增多, 且可在急性 PVT 早期阶段诊断 [40,42,76,99]。在门静脉高压的特征性表现中, 消化道出血已经成为一种罕见表现类型, 相比之下, 常常可以在腹部成像检查中发现脾肿大、血小板计数减少、胃食管静脉曲张或门静脉高压性胃病以及门体静脉侧枝循环 [40,42,76,99]。门静脉高压的严重通常与为轻度肝功能障碍或无肝功能障碍形成对比, 并且转氨酶、碱性磷酸酶和  $\gamma$  谷氨酰转氨酶水平正常。一些患者可能出现餐后腹痛或与缺血性狭窄相关的不完全肠梗阻临床表现。不太常见的情况下, 初始表现为与门静脉胆管病相关的胆道综合征 (胆管疼痛、胰腺炎、胆囊炎), 此综合征的特征为侧枝静脉形成海绵状血管瘤, 导致肝内和肝外胆管受压和变形。门静脉胆管病患者中罕见进展性胆汁淤积症或复发性细菌性胆管炎 [42,76,99]。

#### 结局

与门静脉高压相关的最常见并发症为消化道出血 [40,42,76,99], 其次为复发性血栓形成 (大多数位于内脏部位) [40,42,76,99], 较罕见的是胆管并发症 [100]。内脏部位的无症状复发性血栓形成被低估, 它实际的临床意义需要进一步评估。腹水、细菌感和明显的脑病不常见, 除非在发生胃肠道出血之后 [101]。与先前判断相比, 亚临床肝性脑病似乎更常见 [102]。对于儿童, 另外一种特异性的结果为发育障碍 [103]。可能出现再生性大结节, 但是尚无发展成 HCC 报告 [104]。既往消化道出血史和食管静脉曲张的尺寸已经被确定为消化道出血的独立预测因素 [40,42]; 潜在血栓前状态的存在为复发性血栓形成的一种预测因素 [40,42]; 扩张的胆管节段为发生胆管并发症的预测因素 [97]; 而

年龄、腹水、肠系膜上静脉的延长部分和潜在疾病的严重程度为死亡的预测因素 [40,42,76,99]。

#### 诊断

EHPVO 的诊断应考虑患者的门静脉高压或脾功能亢进的特点; 患者受与 PVT 风险相关的病症的影响 (全身: 骨髓增殖性疾病、抗磷脂综合征、遗传性易栓因子, 或局部: 胰腺炎、憩室炎、炎性肠病); 患者有腹痛; 和患者有胆道疾病。极少数情况, 在似于失代偿性肝硬化的情况下 (脑病, 和/或腹水, 和/或细菌感染) 必须考虑该诊断。

EHPVO 的诊断基于多普勒超声, 以及使用血管造影剂的轴向 CT 或磁共振成像检查结果。放射科医师的经验和意识很关键。基本特征为: (a) 门静脉管腔不可见; 以及 (b) 肝门存在大量波形血管通道 [105,106]。其他特异性较低的特征可能为门静脉阻塞的诊断提供间接线索: 肝解剖结构变异, 第 1 和 4 肝段增大而肝表面光滑; 动脉期镶嵌型肝实质增强, 伴后期同等增强; 动脉期肝周部分增强程度增大; 肝动脉扩张; 以及胆管轻度不规则扩张 [107]。应注意鉴别侧枝静脉引起的胆囊壁增厚与胆囊炎。应注意鉴别侧枝静脉引起的胰腺非均匀性增厚与胰腺癌和慢性胰腺炎。对于单纯门静脉阻塞的病例, 肝活检显示肝脏大致正常。然而, 门静脉海绵样变可能与肝硬化或闭塞性门静脉病叠加发生, 确诊需要进行肝活检 [3,99]。对于肝功能检查结果持续异常或非上述典型性肝外静脉阻塞的异形肝患者, 适合进行肝活检诊断 EHPVO。诸如弹性成像的无创检测为识别基础肝病的最有用方法 [108]。

成人中常见基础促凝状态和局部因素。这些疾病为结局的重要决定因素, 可能需要特定治疗 (图 3)。

#### 治疗

##### 预防血栓延伸或复发

尚未对基础疾病的特定治疗的效果进行评估。抗凝治疗的有利利益/风险比证据等级较低, 因为尚未进行这方面的前瞻性研究。在三项非肝硬化 PVT 患者回顾性队列研究中, 发现长期抗凝与复发性血栓形成的风险降低有关。一项多元分析发现, 在一项研究中抗凝治疗为独立因素 (风险比 0.39,  $P=0.02$ ) [42], 而在另一项研究中则为临界因素 (风险比 0.2,  $P=0.1$ ) [41]。还通过对一个大型队列的患者 (初始表现为腹痛或肠缺血) 的单变量分析观察了复发性血栓形成的预防结果 [40]。对接受抗凝治疗的 EHPVO 患者进行评估, 在进行常规出血预防的情况下, 并未发现复发性出血的风险增加 [40,42]。在另一项未评估出血预防策略的研究中, 抗凝治疗与出血风险增加显著相关 [41]。研究发现, 在出血时采用和不采用抗凝血疗法的患者中, 抗凝治疗时的出血严重程度均相似 [42]。多变量分析表明, 抗凝血疗法对存活率存在有利影响, 在一项研究中显示死亡率降低并有统计学意义 [99], 在另一项研究中的死亡率降低则没有统计学意义 [41]。对 1983-1998 [83]、1973-2005 [84] 和 1985-2009 [41] 年间采集的这些数据进行外推需要谨慎。

EHPVO 并发症的预防在多数可获得的调查中, 已根据针对肝硬化患者的推荐, 对患者的门静脉高压进行了治疗。肝门静脉高压前动物 [109] 和非肝硬化、门静脉高压患者 [110] 的血液动力学数据表明, 非选择性的  $\beta$ -肾上腺素阻断作用对内脏血液动力学具有有益作用。非选

择性的 β-肾上腺素阻断作用对扩大的血栓形成患者的理论有害作用（促发腹痛或肠道局部缺血）尚未得到证实。

多变量分析表明，β-肾上腺素阻断作用降低了大静脉曲张患者的出血风险[42]，并提高了慢性肝门静脉系统阻塞患者的存活率[99]。硬化疗法降低了既往未治疗患者的出血发生率。根据在儿童中进行的短期随机对照试验，内镜曲张静脉带状结扎优于硬化疗法[111]。在儿童中，联合应用结扎和硬化疗法可为单独使用带状结扎或单独使用硬化疗法提供边际优势。在成人中，通过两年期的随访表明，采用心得安或带状结扎方法治疗非硬化性的门静脉高压（包括绝大多数的 EHPVO 患者），二者之间的出血复发率并无差异[112]。在后一项研究中，没有任何患者接受抗凝血疗法。两年时的再出血率约为 20%。

在选出的患者中，通过使用肠系膜上静脉或脾静脉，进行门体静脉分流术，已观察到了低的死亡率和再出血率[113]。但是，可以施行这些分流术的患者比例仍不清楚。没有肝硬化或恶性肿瘤的患者进行 TIPS 的数据仍极其有限。尽管在肝内门静脉可见时隐蔽进行 TIPS 插入似乎是可行的，但仅有短期随访的结果（平均为 18 个月）[114]。脑病发生率似乎与肝硬化患者相似。

在有明显肠系膜上静脉和左侧门静脉的儿童中，可在这两根静脉之间进行搭桥（所谓的肠系膜—Rex 分流术）。可行性和长期开放性似乎很高，而且能有效防止胃肠道出血。已观察到患者的精神状态和凝血因子水平有所改善[115,116]。尚没有成年患者使用肠系膜—Rex 分流术进行治疗的报道。

只有出现了肝门胆管病变临床表现的患者才应当考虑进行特殊治疗[100]。胆结石应当通过内窥镜进行治疗。胆管内操作的风险是因胆管内曲张静脉破裂导致的胆道出血，而且可能是大出血。与黄疸或胆结石有关的胆管狭窄也可通过使用内镜重复放置支架来进行治疗。当存在明显肠系膜上静脉和脾静脉时，可考虑进行手术分流。因为有成功进行 TIPS 放置的医疗报告，因此也可考虑进行这样一个手术，尽管尚未报告数月以后的随访结果[114,117]。

### 总体结局

在没有肝硬化或恶性肿瘤的情况下，对于进行肝外 PVT 的患者，总体结局相对较好。在横跨 20 年的大队列中，已报告的五年生存率超过 70%[40-42,76,99]。未与一般人群进行比较。

### 建议

1. 对于表现有门静脉高压、脾功能亢进或腹痛、胆道疾病的任何患者，考虑将其诊断为肝外门静脉阻塞 (EHPVO)(A1)
2. 对于骨髓及外骨髓增殖性疾病和抗磷脂综合征的患者，考虑对肝外门静脉阻塞进行筛查(B2)
3. 将多普勒超声用作诊断 EHPVO 的一线检查方法。将 CT 用于确诊和扩展评价(A1)
4. 凡肝脏检查结果异常、存在慢性肝病病因，或肝脏形态异常或肝脏弹力测定结果异常的情况，则需要排除基础性肝硬化或闭塞性门静脉病变(C1)
5. 对于顽固性胆汁淤积或胆道异常（提示发生了门静脉性胆管病变）患者，执行 MR 成像胆管造影术(B2)
6. 根据肝硬化的详尽指南，处理门静脉高压(B1)
7. 一旦实施了针对胃肠道出血的预防性措施，则：

- a. 根据相应的指南，治疗基础性血栓前疾病(B1)
- b. 对于重度血栓前疾病患者，或有提示肠道局部缺血的既往病史或在随访时发现复发性血栓形成的患者，考虑永久性的抗凝血疗法(B2)
- c. 潜在的 MPN 患者需要长期抗凝治疗 (B1)

### 特发性非肝硬化性门静脉高压

#### 引言

非肝硬化性肝内门静脉高压与许多疾病有关，如渗透性疾病、血管恶性肿瘤、血吸虫病、先天性肝脏纤维化和结节病[118]。如排除了所有这些疾病并在随后时未确诊有明确的肝病(表 3)，则可对先天性非肝硬化性门静脉高压(INCPH)作出诊断。该病的命名法模糊不清，有人称其为肝内门静脉硬化症、非肝硬化性门静脉纤维化、特发性门静脉高压、不完全分隔性肝硬化和结节再生性增生[119]。在统一命名法方面取得一致是一项至关重要的要求。因为现行指导方针主要关注血管性肝病，我们限定了有关 INCPH 的推荐，认为其很大程度上是由于实质血管阻塞所致，而其他形式的非肝硬化性肝内门静脉高压则与一大群明显的肝病有关，推测具有较少的血管性病因[118]。血栓形成倾向、免疫疾病、特殊用药（例如，咪唑硫嘌呤和地达诺新）和传染病（例如，HIV 感染）已被确认为导致门静脉阻塞的重大潜在性病因 [120,121]。在西方国家的 INCPH 患者中，已有报告称，血栓形成倾向性疾病的患病率为 40% [120]。

表 3.特发性非肝硬化性门静脉高压的诊断标准

1) 门静脉高压的临床症状（以下症状中的任何一项\*\*）

脾肿大/脾功能亢进
食管静脉曲张
腹水(非恶性)
肝静脉压力梯度最低限度增高
门静脉侧支
2) 脏组织活检排除有肝硬化
3) 排除了肝硬化或非肝硬化性门静脉高压所致的慢性肝病***
慢性病毒性乙型肝炎或丙型肝炎
非酒精性脂肪肝炎/酒精性脂肪肝炎
自身免疫性肝炎
遗传性血色素沉着病
威尔森氏病
原发性胆汁性肝硬化
4) 排除了非肝硬化性门静脉高压所致的疾病
先天性肝脏纤维化
结节病
血吸虫病

5) 明显的门静脉和肝静脉（多普勒超声或计算机断层扫描）

\*必须满足所有标准才能诊断为 INCPH。 \*\*脾肿大必须伴有其他门静脉高压症状，才能满足该诊断标准。 \*\*\*慢性肝病必须被排除，因为在肝脏组织活检时可能会低估严重纤维化的分期。

#### 临床表现

临床表现取决于转诊模式和作出诊断的医学专家（例如，肝病专家对比血液病专家）。在印度进行的大样本研究中，绝大多数患者表现有与门静脉高压有关的胃肠道出血症状。这是食管静脉曲张导致的最常见症状，尽管少数患者可出现胃部静脉曲张和门静脉高压性胃病。通常，在 INCPH 患者中，观察到了脾脏肿大，其

发生率比在其他原因的门静脉高压（例如，肝硬化和PVT）中高[120,122]。在初步诊断中，患者主要表现为肝功能正常[120-122]。仅少数患者显示有肝功能受损，主要发生在并发其他疾病的情况下。存在腹水可能与生存率低有关[121]。肝性脑病罕有报道，但可因为门体静脉大量分流而发现这种情况[123]。

#### 诊断

INCPH 的诊断仍面临挑战，因为没有一项被视为诊断金标准的检测方法。在进行放射诊断时，常会将 INCPH 患者错误归类为肝硬化患者，因为这些患者进行腹部超声检查时会发现肝表面有结节和门静脉壁增厚，并合并有门静脉高压症状[120,121]。正确无创性诊断 INCPH 的线索可能是通过瞬时弹性成像检测的肝硬度值低 (<12 kPa) [108,124]。最近的研究表明，代谢组学分析方法可作为诊断 INCPH 的潜在工具[125]。

为了排除重度纤维化，肝脏组织学检查仍是诊断 INCPH 的一种重要方法。肉眼检查通常会发现大的门静脉分支中存在排列程度很好的血栓、肝表面结节和肝脏畸形 [126]。在过去，在形态学上已将 INCPH 分为四种不同的类型：特发性门静脉高压（等价于肝内门静脉硬化症或非硬化性门静脉纤维化），结节再生性增生，部分结节性转化和不完全分隔性肝硬化[119]。但是，由于所有这些疾病形式均有共同的组织学特点（闭塞性血管病变），因此，已建议将 INCPH 视为一种独特的单一疾病形式，具有多种病理学特点，而不是不同的临床病理学形式[118]。在 INCPH 患者中观察到的最主要病理学特点是门脉硬化、结节性再生、肝窦扩张、门脉反向分流血管和肝静脉窦周围纤维化 [120,121,127]。在肝内血液动力学发展过程中，门脉硬化通常被视为是原发性病灶[128]。门小静脉闭塞可能会导致肝内循环受到干扰，并进而导致肝实质重塑（结节性再生）。为了证实是否存在这些病灶，需要有大量包含有足够数量的门静脉血管的肝脏标本（经颈静脉标本通常太小）。不过，有足够的标本量可显示采自 INCPH 患者的肝脏活检组织中的正常肝脏组织学。

#### 自然史

在 INCPH 中，因静脉曲张性出血导致的死亡率明显低于在肝硬化患者中观察到的死亡率，可能是由于保留了肝功能[118]。已有报道称，与肝硬化患者比较，INCPH 患者的 PVT 发生率较高[120,121,129]。早期开始进行抗凝血治疗可使 54% 的患者发生血管再造[129]。随着时间推移，少数患者出现了肝功能衰竭，甚至可能需要进行肝移植 [121,123]。如果存在导致肝脏损害的诱发因素或其他原因，可能预示着转归差[120]。这些患者的肝功能损害和静脉曲张可通过门静脉血流减少并进而肝周实质组织萎缩来加以解释。尽管与肝脏有关的死亡率低，INCPH 患者的生存率低于通常看法，这与 INCPH 相关性疾病有关的高死亡率的结果[121]。

#### 治疗静脉曲张性上消化道出血的预防和治疗

缺少有关处理或预防静脉曲张破裂出血和 INCPH 的数据[118]。人们发现在 95% 的 INCPH 患者中用内镜控制静脉曲张急性出血有效[130]。目前尚无与对这些患者

使用皮圈套扎术相关的数据发布。但是，考虑到对肝硬化患者或 EHPVO 患者使用套扎术具有优势，将这种治疗方式应用于有静脉曲张的 INCPH 患者也是可取的。出血不能控制时，可以考虑通过插入 TIPS 来进行门体分流。尽管有印度的文献提到采用紧急外科分流，但目前与 TIPS 相比优势不足，后者创伤更小。由于绝大多数患者肝功能尚存，所以门体分流的并发症，例如肝性脑病，比较罕见[121]。人们已发现，对于 INCPH 患者，内镜治疗能降低曲张静脉再出血的风险[131]。非选择性  $\beta$  阻滞剂对于 INCPH 的疗效的数据不足，但是要达到预防肝硬化出血的效果，我们推荐 INCPH 患者使用  $\beta$  受体阻滞剂。

抗凝治疗 一些研究者建议通过抗凝治疗来防止疾病恶化并保持门脉通畅[120,132]。但是，考虑到胃肠道出血是主要并发症，以及发病机制中血栓形成的作用尚不明确，抗凝治疗仍有争议，并未广泛推广。只有对有明确潜在前血栓形成条件的 INCPH 患者或者存在 PVT 的患者，才考虑抗凝疗法。

#### 肝移植

一些报告描述了在 INCPH 的情况下进行肝脏移植术 [120,121,123]。肝移植的适应症有难以控制的门脉高压症相关的并发症以及进行性肝衰竭。

#### 建议

1. 对所有门静脉高压患者都要考虑 INCPH 的诊断，尤其是不存在其他导致肝脏疾病的因素时 (B1)
2. INCPH 的诊断成立要求排除肝硬化以及其他导致非肝硬化性门脉高压的因素 (B1)
3. 进行肝脏活检以诊断 INCPH (A1)
4. 根据详细的肝硬化指南来控制门静脉高压 (B1)
5. 至少每 6 个月普查一次有 PVT 复发 (B1)
6. INCPH 患者发展为肝硬化或者出现不可控制的门脉高压并发症时，应考虑肝移植 (B1)

#### 遗传性出血性毛细血管扩张症中的肝血管畸形

##### 定义

遗传性出血性毛细血管扩张症 (HHT)，或者称为 Rendu-Osler-Weber 病，是一种常染色体显性遗传疾病，其特征是广泛的皮肤、粘膜和内脏毛细血管扩张。据报道，在普通人群中的患病率为 1~2/10,000[133]。因毛细血管扩张或者更大血管畸形 (VMs) 的数目、种类和部位不同，所以 HHT 的临床表现迥然相异。一组专家设定了 HHT 诊断的临床标准，即 Curaçao 标准 (表 4)：符合三项标准，HHT 诊断成立；符合两项标准，可能诊断；符合一项或不符合任何标准，则诊断不成立 [134]。已知两个疾病相关基因，大多数患者有其中之一发生突变：endolin (ENG, 位于 9 号染色体, HHT1) 和 activin A II 型受体样 1 (ACVRL1, 位于 12 号染色体, HHT2)。这两者都与 TGF $\beta$  通路有关。SMAD4 基因的突变会导致一种罕见的包含青少年息肉病和 HHT 的综合征；最近在 5 号和 7 号染色体上又新发现了另外的基因[133]。基因检测在临床上已经实施。

表 4 HHT 的诊断标准——多普勒超声对肝脏 VMs 分级

HHT-Curacao 临床标准	描述
鼻出血	自发性和复发性
毛细血管扩张	多发，在位于特征性部位：唇部、口腔、手指、鼻
内脏病变	胃肠道毛细血管扩张，肺、肝、脑或脊髓的动静脉畸形
家族史	根据以下标准，患有遗传性出血性毛细血管扩张症 (HHT) 的一级亲属罹患 HHT
HHT 中肝脏肿瘤血管生成拟态	多普勒超声分级
0+	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝动脉 (HA) 直径 &gt;5mm 且 &lt;6mm, 且 (或)</li> <li>血流峰值速度 (PFV) &gt;80cm/秒, 且 (或)</li> <li>电阻率指数 (RI) &lt;0.55, 且 (或)</li> <li>外周肝血流灌注</li> </ul>
1	<ul style="list-style-type: none"> <li>只有肝外 HA 扩张, &gt;6mm, 且</li> <li>PFV &gt;80cm/秒, 且 (或)</li> <li>RI &lt;0.55</li> </ul>
2	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝内外 HA 扩张, PFV &gt;80cm/秒</li> <li>可能与中度肝静脉和 (或) 门静脉血流异常有关</li> </ul>
3	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝动脉及其分支有复杂改变, 有显著血流异常</li> <li>肝静脉和 (或) 门静脉血流异常</li> </ul>
4	动静脉分流失代偿并: <ul style="list-style-type: none"> <li>肝静脉和 (或) 门静脉扩张</li> <li>动脉和静脉都有显著血流异常</li> </ul>

## HHT 中的肝脏 VMs

在受 HHT 影响的患者中，有 44-74% 的人存在肝脏 VMs [135,136]，这意味着在普通 (非 HHT) 人群中肝脏 VM 的患病率在 1/7000 到 1/12,500 之间。肝脏 VMs 的患病率的差异基本取决于 HHT 的基因型，HHT2 基因型者比 HHT1 基因型者有更高的患病率 [137,138]。大部分 HHT 临床症状的外显率取决于患

者年龄，肝脏 VMs 患者平均年龄在 52 岁 [139]。以前有数据表明，HHT 女性患者，不论有无出现发病的症状，更倾向发生肝脏 VMs，男性/女性发病率从 1:2 到 1:4.5 不等，因此肝脏中 HHT 的表达可能取决于患者的性别 [135,137]。

## 发病机制

HHT 的肝脏 VMs 的独特之处是它弥漫地分布于肝脏，从小的毛细血管扩张到大的动静脉畸形逐步发展，在 44 个月的中位随访期内 21% 的患者肝脏 VMs 体积和复杂性增加 [135]。

三种互不相同并常常伴随存在的肝内分流 (肝动脉到门静脉，肝动脉到肝静脉和/或门静脉到肝静脉)，会导致不同但可能共同存在的临床特征：高输出量性心力衰竭 (HOOG)、门脉高压 (PH)、脑病、胆道缺血和肠系膜缺血。后两者是因为动静脉分流所致窃血。不论弥漫性或者局限性再灌注异常，都会影响肝细胞再生活性，导致局灶性结节性增生 (focal nodular hyperplasia, FNH)，HHT 患者中这种局灶性结节性增生的发生率与普通人群中的肝结节再生性增生的发生率相比，要高 100 多倍 [140-143]。

## 临床表现

在横断面研究中，只有 8% 的肝脏 VMs 患者无症状 [136,139]。最近对一项 44 个月的中位随访的队列分析表明，患者肝脏 VMs 相关的发病率和死亡率分别为 25% 和 5%，并发症的发生率及其死亡率分别为 3.6/ (100 人\*年) 和 1.1/ (100 人\*年)。肝 VMs 患者的结局与其严重程度相关 [135]。

HOPC 代表了与 HHT 相关的主要并发症 [142,143]，但是复杂的 PH 的发生率与 HOPC 相近 (分别为 1.4/ (100 人\*年) 和 1.2/ (100 人\*年))；HOGF 和复杂的 PH 分别占了肝脏 VMs 相关性死亡的大概一半。在因为肝脏 VMs 而导致慢性心脏超负荷的患者中，房颤的发生率为 1.6/ (100 人\*年)，这说明肝脏 VMs 的患者发生心律失常不仅仅是巧合，应该予以谨慎对待 [135]。

由于动静脉瘘导致的门脉高压可以通过自身严重的复发的静脉曲张出血表现出来；但是，对肝脏 VMs 患者的一个案例系列和一项队列研究表明，胃肠道出血常常是毛细血管扩张引起的，而不是静脉曲张破裂出血[135,140]。

在三分之一的肝脏 VMs 患者中可发现并无黄疸的胆汁淤积[135]；其病变程度与血管畸形的严重性相关。

HHT 患者发生 VMs 时，更罕见的表现是脑病、肠系膜绞痛或者缺血性胆管病，并伴有潜在的肝坏死[135,140,142-145]。

### 诊断

现在推荐对那些怀疑有或确定有 HHT 的无症状个体采用多普勒超声筛查肝脏 VMs，因为正确的诊断可以帮助对 HHT 进行分类，并改善随后的患者管理[142,143]。要诊断肝脏 HHT，需要实验评估手段和灵敏的成像方式如腹部多普勒超声或腹部 CT[136,139]。考虑到多普勒超声在检测肝脏 VMs 方面具有安全、耐受、廉价和准确的特点[139,146]以及其可重复性好[147]，所以它被认为是评定肝脏 VMs 的重要方式。另外，多普勒超声是唯一能对与临床结果相关的肝脏 VMs 进行严重程度分级（从 0.5 到 4）的成像技术（表 4），而且也能进行个体化的患者管理和随访[135]。

超声心动图通过评估心脏功能和形态尤其是心指数和肺动脉收缩压，以非侵入性的方式来预测肝脏 VMs 的血流动力学影响[148]。

根据肝脏有局灶性病变和肝脏 VMs 的严重程度及其血流动力学影响，可能需要做进一步的检查（以下检查之一或组合：胃肠道内窥镜、CT、MR、血管造影、心导管术以及通过肝静脉压力梯度来测量门脉压）。

存在 HHT 时，可以通过分析流行病学数据（即 FNH 在 HHT 的高患病率）、临床和实验室数据（包括血清中肿瘤标志物、乙肝和丙肝的标志物）这些无创性的方式以及采用成像技术（至少两项检查——多普勒超声、MR 或 CT——提供提示性的结果）来

对肝脏包块进行描述[142,143]。因此考虑 HHT 中肝脏 VMs 的高患病率，不必要进行肝脏活检，在经证实或可疑患 HHT 的患者中应被看做是危险的。

弥漫性肝脏 VMs 是 HHT 所特有的，它们的存在要求人们去寻求 HHT 诊断的标准。其他更罕见的症状可能与肝脏 VMs 相关，比如 Klippel-Trénaunay-Weber 综合征。或者，从更小程度上来说，富血供转移瘤可导致肝动脉的扩张。将病史、临床表现及影像学表现和缺乏其他 HHT 的诊断标准联系在一起，有助于形成正确的诊断。

### 治疗

目前不推荐对无症状的肝脏 VMs 患者进行治疗。有症状的患者则需要强化治疗：有 HOCF 者（限盐、利尿剂、 $\beta$  阻滞剂、地高辛、血管紧张素受体阻滞剂、抗心律失常药、复律和射频导管消融术），出现门脉高压和脑病这样的并发症者（即如肝硬化中所推荐），或者有胆管炎者（抗生素）[142,143]。对这些患者而言，支持疗法也很重要，如对活动性出血患者进行输血或补铁来治疗贫血以及处理其出血的来源（如鼻衄或胃肠道出血）。

值得注意的是，对肝脏 VMx 的并发症进行治疗后，63% 的患者获得完全缓解，另外 21% 的患者获得部分缓解[135]。这么高的有效率证明了对有症状的肝脏 VMs 患者进行强化治疗的重要性以及对主要的补救措施要采取谨慎态度。

对于一开始采取强化治疗后失败的患者，可以考虑侵入性的治疗方式，包括对肝脏 VMs 患者进行肝动脉栓塞术或者进行原位肝移植（OLT）。少数文献建议在 6-12 个月内评估对侵入性治疗的反应[135]。

对肝脏 VMs 患者实行外周血管分期栓塞术似乎是最为有效而且可重复通过肝动脉来进行治疗的方法[149]。经治疗后，HOCF 是这些患者的主要并发症，但治疗后的高致死率、10% 的患者会出现致死性的并发症以及该治疗的缓和作用表明我们应该谨慎采用此法。只有在不适合肝移植的症状极为严重的肝脏 VMs 患者才可以这样治疗[142,143]。

原位肝移植（OLT）是 HHT 中发生肝脏 VMs 者

行根治性治疗的代表，并且适用于 缺血性胆道坏死、难治性 HOCF 和并发的 PH [142,143]。HHT 患者行 OLT 后，术后死亡率为 7%~10%，长期生存率为 82%~92%[144,145]。

对评定进行 OLT 治疗的 HHT 患者，通常应该通过右心导管术来排除重度肺动脉高压：肺血管阻力 <240 达因 秒/cm<sup>-5</sup> 的 HHT 患者才可以进行 OLT 术 [142]。

在 24 位具有严重肝脏 VMs 疾病和心脏高输出量的患者中，血管生成抑制剂贝伐单抗已被证实可以降低其心脏指数，其完全缓解率和部分缓解率分别为 12% 和 70% [150]。但是应该认真权衡与贝伐单抗应用相关的关键问题，即未知药效、不可忽视的毒性、停药后的血运重建，以及与血管生成相关的问题，如伤口和吻合口的愈合，这些问题对于 需要紧急 OLT 治疗的患者来说很关键。

严重的 4 级肝脏 VMs 患者出现预后不良的风险极高，他们可作为预防性治疗的对象。在心脏高负荷的案例中，血管紧张素转化酶抑制剂或卡维地洛可用于预防心肌重塑，对于门脉高压者，β 阻滞剂可用于预防因静脉曲张或胃肠道毛细血管扩张所致的胃肠道出血 [135]。

## 建议

1. 对于表现出弥漫性肝脏 VMs 的患者，无论复杂与否，要考虑 HHT (A2)
2. 以下患者需要进一步完善对肝脏 VMs 的检查：  
提示有复杂性肝脏 VMs 病的症状/体征的 HHT 患者（高输出量性心力衰竭、腹水、胃肠道出血、胆管炎、脑病和肠系膜绞痛）(A1)  
所有有 HHT 风险的患者，因为肝脏 VMs 的诊断和分期有助于对患者进行恰当的管理和随访 (A2)
3. 对于肝脏 VMs 的诊断和分期而言，多普勒超声是理想的首选成像方法。当缺乏多普勒超声的相关知识时，CT 多期扫描可作为研究有症状的肝脏 VMs 疾病的替代性方式 (A1)
4. 在随访前后，对有肝脏 VMs 疾病特别是严重 (3-4 级) 的患者进行超声心动图评估，以监控肝脏 VM 病的血流动力学影响 (B 5. 肝组织活检：  
a) 诊断为与 HHT 相关的肝脏 VMs 疾病时不必要进行活检 (A1)  
b) 如果因为其他原因需要进行的话，对于已确诊或怀疑是 HHT 的患者，要考虑经皮经关节囊路径会增加出血的风险 (A1)
6. 对有肝脏肿块的 HHT 患者首先要考虑局灶性

结节性增生，并用非侵入性的对比增强成像来证实诊断 (B1)

7. 在采取任何有关肝脏 VMs 疾病措施尤其是 OLT 之前，考虑一下 HHT 方面专业医疗团队的建议 (A1)

8. 只有对于强化药物治疗失败后的 HHT 患者才考虑采取肝脏介入的侵入性治疗方式。在考虑侵入性治疗前要从心内科医生处获得关于

HOCF 的评估和治疗 (B1)

9. 对肝脏 VMs 疾病患者进行经肝动脉栓塞术被认为是一种姑息性、暂时性且高风险性的方式，对于因出现 HOCF 或肠系膜绞痛症状而不能作为肝移植的合适人选的患者，该治疗有待进一步探讨。胆管疾病被认为是经肝动脉栓塞术的禁忌症 (B2)

10. 在肝脏 VMs 疾病中，如果出现难治性 HOCF 或者 PH，以及紧急的缺血性胆道坏死，则 OLT 是唯一的治疗方式 (B1)

## 肝窦阻塞综合征 - 肝脏静脉闭塞病

肝窦阻塞综合征 (SOS，以前称为静脉闭塞病或者 VOD) 的形态学特点是丧失窦壁完整性。最初，肝窦内皮细胞受到损伤并从窦壁上脱落 (内皮剥脱)，紧接着是细胞栓塞脱落并向肝小叶中心区发展，之后是流出道阻塞导致肝窦充血性梗死。根据梗死的程度不同，会发生不同程度的小叶中心肝细胞坏死。SOS 可能与一种或其他更多种病变相关，比如窦周小叶中心性纤维化和血管内纤维化、紫癜，以及结节性再生性增生 (NRH)。

进行造血干细胞移植 (haematopoietic stem cell transplantation, HSCT) 时，SOS 是骨髓疗法的得到确认的肝部并发症。与 SOS 相关的还有很多药物和毒物，包括对实体瘤进行辅助或新辅助疗法中所用到的化疗药，或者器官移植或炎症性肠病时用到的免疫抑制剂。全身或肝脏照射以及输注含 ABO 血型不相容血浆的血小板代表了所报道的其他相关情况 (表 5)。在所有这些情况下 [54, 151]，SOS 都可以导致显著的发病率和死亡率。关于 SOS 的发病机制尚无明确结论。从形态学和生化的角度来说，通过将野百合碱 (吡咯联啶生物碱) 灌胃来建立大鼠模型是一个有助于更好理解 SOS 发病机制的里程碑实验 [152]。

表5.肝窦阻塞综合征的主要病因

放线菌素D
硫唑嘌呤
白消安
卡莫司汀
阿糖胞苷
环磷酰胺
氮烯咪胺
吉妥单抗
美法仑
巯基嘌呤
丝裂霉素
奥沙利铂
吡咯烷生物碱类
氨基甲酸乙酯
特比萘芬
传统草药
6-巯基嘌呤
6-硫代鸟嘌呤
骨髓移植
全身照射
肝照射（高剂量）
输注含ABO 血型不合血浆的血小板

### 发病率

许多研究是根据临床标准来进行的，不同情况下这些标准的特异性与敏感性可能差异很大。根据患者的危险因素、SOS 的发病率、药物治疗方案、化疗周期数以及临床或组织学诊断标准方面的差异，SOS 的发病率就会有很大不同。

在 HSCT 患者中，SOS 发病率从 50% [153] 降到目前的大约 14% [154] 水平，在实体移植的患者中也是如此。发病率降低可归因于预防性治疗的发展、避免使用环磷酰胺的治疗方案、对 HSCT 患者使用更低剂量的全身照射，以及实体器官移植中少用硫唑嘌呤。但是，其他药物或者治疗方式可能是 SOS 的原因（表 5）。这些病例的发生率较低。

### 临床表现及预后

典型的症状和体征是：因体液潴留伴或不伴腹水所致的体重增加、柔软性肝肿大和黄疸 [155]。但临床上可以是没有症状，可以是门脉高压和严重的可致死的多器官功能障碍。

在 HSCT 的情况下，因为使用了环磷酰胺的 SOS 临床起病通常发生在最初 20 天内，在这个时期之后发病的是使用了其他治疗。根据临床病程严重程度不同，SOS 可细分为三类：轻度 SOS（自限性疾病，不需治疗）；中度 SOS（可缓解的疾病，但是需要治疗，尤其是有体液潴留时）；重度 SOS（治疗后 100 天仍无法缓解的疾病，可能导致死亡）。预后不良的主要指标（多数适用于环磷酰胺相关性 SOS）包括：较高的血清胆红素和体重增加水平。其他指标是转氨酶升高、高肝静脉压力梯度、肾功能和多脏器功能衰竭。肾脏、心肺或肝脏衰竭最可能导致死亡。轻度 SOS 患者第 100 天死亡率为 9%，对于重度 SOS 患者而言可达到 100%。

在使用奥沙利铂化疗方案（用于在肝切除术前期治疗结直肠癌肝转移（CRLM））的情况下，SOS 与影像学检查发现肝转移瘤数目变少 [155]、术中出血增加 [156] 以及术后肝功能异常或肝细胞再生延迟 [157, 158] 有关。

SOS 及相关病变（小叶中心纤维化和结节性再生性增生）消退的时间尚不清楚。在针对结直肠癌肝转移进行二期肝脏切除术（经过 4~7 周不适用化疗药物的时间间隔后对该患者进行肝脏手术）的情况下，组织学上可见 SOS 和结节性再生性增生持续存在 [159]。在一些经过几个月时间间隔后因复发反复进行肝脏手术的案例中，情况也是如此。门静脉高压可通过脾脏大小来评定，在完成奥沙利铂治疗后的 1 至 3 年中，门脉高压的症状才有改善 [160]。值得注意的是，人们已注意到，在部分案例中，组织损害以及门脉高压症状会持续存在或进一步发展。

尽管一开始的过程是缓慢的，SOS 的后续并发症仍可能发生。毒油综合征患者中，在食用该油 2.5 年后，就会出现门脉高压，类似的用了硫唑嘌呤和 6-硫代鸟嘌呤后，活检可见肝窦损害持续存在，并且随

着时间延长症状会越来越明显。

### 诊断

目前，缺乏具体的临床体征和血清学诊断工具使得 SOS 的识别面临挑战。诊断标准是基于临床上的高度怀疑，在排除其他可疑疾病外（表 6），形成不同的诊断准确性水平（其中超过 20% 的人得不到临床确定性的诊断）和潜在错误风险。临床诊断以西雅图和巴尔的摩指南为诊断标准，但是它们的敏感性和特异性没有定义明确，而且应用在不同病因的 SOS 没有很好的评估。根据方案，在治疗后 SOS 临床发病会延迟，且一些特点会缺乏。

血清胆红素的增加是 SOS 的一个敏感但非特异性的标记。其他一些指标被包括血清前胶原、纤溶酶原激活抑制因子-1、血小板计数低于  $167000/\mu\text{l}$ 、高 APRI 或 FIB-4 评分，但是尚未进行独立验证[161]。

早期 SOS 的诊断没有确定的超声特点，多普勒超声可能显示门脉高压的迹象以及肝脾肿大[162-164]。门静脉逆流及肝静脉单向流用来诊断 SOS，但是缺乏敏感性[165]。CT 扫描因为造影剂的毒性而不被推荐。MRI 用于组织学严重的 SOS 病人的诊断，可以显示病人肝静脉和片状增强信号[166-168]。

经颈静脉肝活检结合测量的肝静脉楔入压力梯度在确立 SOS 诊断上有很大帮助[169, 170, 170]。不管其病因，SOS 有相似的病理学特征[171]。根据梗阻的程度，可能发生不同程度的小叶中心的肝细胞坏死。SOS 可能伴有肝小叶肝窦周围血管内纤维化、紫癜和 NRH[172]。除了紫癜，这些病变形态不同于肝窦变化，尽管它们似乎与其严重性[169, 172]或代表晚期病变相关。小叶中心的静脉闭塞发生在 50% 的轻中度患者和高于 75% 的 HSCT 后重度 SOS 患者[169]，以及大约 50% 的奥沙利铂相关的 SOS 患者[156, 171, 172]。因此，SOS 代替了 VOD。经皮肝活检通常被禁止使用，因为可能发生血小板减少、凝血障碍或腹水。

尽管 SOS 损伤呈斑片状分布，但是肝活检检查已被报道出可影响大约 90% 患者的治疗方案[173, 174]。肝活检结合血液动力学的评价可增加整体的灵敏度。对于 HSCT 中的 SOS 诊断，肝静脉压力梯度  $> 10\text{mmHg}$  的灵敏度为 52%，特异度为 91%，阳性预测值 85% 以上。尽管有先进的成像技术，组织学活检仍然是目前最优的诊断肝纤维化、NRH 的方法。从病理学家的观点来看，NRH 诊断可能被质疑和挑战，网状纤维染色是必要的。

### 预防和治疗

识别危险因子有利于预防 SOS[161, 175]。危险因子包括已经存在的肝脏疾病、曾有过 SOS 和治疗方案，以及实体癌症治疗背景（尤其是大肠癌肝转移）、异常的术前  $\gamma$ -谷酰基转移酶、年龄、女性性别、吡喹酮 15 分钟保留率、化疗周期数以及化疗结束与肝脏切除术之间的间隔时间。GST 基因的多态性（编码化疗药物代谢酶）也是 SOS 危险相关[176]。

降低骨髓抑制方案的强度可以达到降低 SOS 危险性，但是会降低抗肿瘤的效果以及引起其他并发症。

去纤维蛋白多核苷酸（从猪大肠粘膜 DNA 中提取的单股的寡脱氧核苷酸单链混合物，有抗血栓、溶解纤维蛋白和生成血管多重作用）在儿科 HSCT 随机研究中已经显示出对 SOS 的预防作用[177]。肝素效果的荟萃分析没有显示出积极的影响[178]。

SOS 的治疗适应症取决于其临床严重程度。目前没有可靠的数据给予确定的推荐方案[179]。SOS 的治疗主要依赖于液体滞留、败血症和器官衰竭的支持性护理治疗。TIPS、外科分流和肝脏移植已经用于个体中作为救援疗法；需要更多的数据和前瞻研究来证明此种方法在 SOS 治疗中的价值。肝脏移植受潜在恶性肿瘤的限制，可能成为禁忌症，只能用于有利的肿瘤预后或非肿瘤病因学的病人。



## 建议:

1. 肝脏疾病发生在造血干细胞移植、肿瘤化疗、实体肿瘤移植免疫抑制或炎症性肠炎的换着上考虑SOS的诊断(B1)。
2. 在病人体重增加、有或无腹水、柔软的肝肿大和黄疸考虑SOS。排除这些症状的常见原因比如败血症、其他类型的药物毒性以及移植物抗宿主反应(C1)。
3. 病人未达到SOS诊断标准,或当其他诊断被排除,用经颈静脉肝脏活检和血液动力学评估(C1)。
4. 常规控制SOS危险因素(B1)。
5. 用去纤维蛋白多核苷酸阻止造血干细胞移植患者产生SOS(B2),其他预防性措施需要进一步调查。
6. 使用支持性的手段来治疗已确诊的SOS并发症(B1)肝硬化血栓前状态,门静脉栓塞

## 引言:

以前人们认为肝硬化时不可能发生静脉血栓栓塞(Venous thromboembolism, VTE),最近有文献证明是可以的[180, 181],不仅发生在门脉系统中,还可发生在下肢和肺。最近研究表明,肝硬化患者促凝血系统的失衡可能是由于凝血因子VIII(促凝血因子)的升高以及患者体内蛋白质C(抑制凝血因子)的减少[182]。这些特性在肝硬化患者常见,可用来解释静脉血栓栓塞的风险增加。这种观点使得在肝硬化伴随血栓形成的患者用肝素及VKA等抗凝剂治疗成为可能,以前曾一度被认为治疗不当。

## 肝硬化中PVT的发病率及患病率

PVT是肝硬化患者的最常见的血栓形成事件,发病率是2.1%~23.3%,是在没有肝细胞癌的移植候选人中报道的[183]。在两个队列研究中,一年的发病率分别是7.4%和11%[184,185]。在一般人群中,肝硬化的存在对于在无肿瘤形成PVT的相对风险为7.3%[186]。

表6: 肝窦阻塞综合征的主要鉴别诊断

- 急性肝移植抗宿主病(graft versus host disease, GVH)
- 肝脏感染(病毒、真菌)
- 败血症相关胆汁淤积
- 其他的药物导致的肝脏疾病

## ●心脏疾病

- 其他原因导致的腹水

## ●肠外营养

- 红细胞溶解

## ●肾功能衰竭

## 临床表现:

肝硬化患者中的PVT是无症状的,可以通过超声随访检测出。在其他情况下,PVT可和肝功能失调一同被检查出。PVT与高风险的静脉曲张出血、内窥镜控制出血和再出血失败独立相关,导致平均6周的寿命减少(36%在PVT患者中VS. 16%在非PVT患者中)[187-189]。这些血栓延伸到肠系膜上静脉的患者中肠梗塞的风险和相关的死亡率更高[190]。Englesbe等人显示肝硬化病人伴闭塞的PVT,肝脏移植的死亡率增加,与移植相独立(HR 1.99)[191]。此外,在所有的已发表的研究中,PVT的存在显著提高了患者移植后30天及1年死亡率[183]。然而,只有完整的PVT会增加死亡率,也有一项来源注册信息的研究证实此观点[191]。

## 危险因素:

病理性血栓形成是由生理凝血与抗凝血动态平衡的改变造成的,这是Virchow定律的重要组成部分之一。在肝硬化患者PVT的发病机制可能是多因素的。在某项研究中,减少门脉系统流速会增加患PVT的风险[185]。易形成血栓相关基因缺陷的可能作用已在研究中,G20210A凝血酶原基因变异是最常见的与PVT形成相关的异常改变[192, 193]。此外,PVT发生与更高级别的肝脏疾病(Child-Pugh C)如门静脉高压并发症以及之前的食管静脉曲张内镜下硬化治疗相关[183]。

## 诊断:

PVT诊断通常是在无症状时例行超声或者某次肝功能代偿不全事件中发现。多普勒超声是诊断的一线方法,在完全PVT中有大约90%的灵敏度,但在部分PVT中其灵敏度降低到50%左右[183]。CT和MRI可以更好地看出PVT在其他内脏血管中的延伸。肿瘤

浸润的门静脉的存在已被证明是与潜在的肝细胞癌、血清甲胎蛋白水平高、门静脉直径增大、CT扫描或对比超声对比注射血栓动脉期增强[194]或多普勒超声中血管类似物形成等指征相关[195]。

## 治疗:

最近的一项随机对照试验表明,每天使用伊诺肝素 4000 IU,1年能完全防止PVT

发生,且不增加出血并发症[196]。当部分血管栓塞时,门脉系统血管可能会自发性完全再通[197,198]。有报道指出,

在两年随访患者中血栓进展率在 48%到 70%[197, 199]。药物抗凝治疗 PVT 的数据来自五个队列研究(184, 199 - 202),其中包括 163 例抗凝患者,多数是部分PVT,使用不同的方案(LMWH 或 VKA)。再通率在 55%到 75%之间,平均间隔时间约为 6 个月。PVT 的诊断与开始施行抗凝治疗间隔不到 6 个月,似乎是对抗凝治疗最有反应效果的一段时间[199]。当抗凝治疗停止几个月后,门脉血管血栓形成的发生率高达 38%[201]。此项研究调查表明,在门脉系统堵塞后的长时间抗凝治疗能预防再次栓塞。总的来说,出血并发症发生在 9/163(5%)的患者,门脉高压者有三例。一项多中心研究显示出血小板低于  $50 \times 10^9 / L$  和出血危险之间的相关性[201]。

尽管  $\beta$  受体阻滞剂及环扎可以用来阻止抗凝作用所致的静脉曲张出血。TIPs 显示出在 PVT 存在时的可行性,甚至在一些案例中伴随着海绵状变性[117, 199, 203, 204]。但是,在正常情况下 TIPs 的适应症并不是 PVT 本身,而是门静脉高压的并发症。因此 TIPS 用来治疗 PVT 的适用性未知。肝内门静脉分支的血栓性闭塞迫使使用经皮的方法,从而使得相关并发症的风险增加[205, 206]。在等待随机对照试验的结果时,每个机构/肝脏单元应该根据其经验、转诊模式等定义自己的肝硬化的 PVT 治疗方案。在设计一个治疗方案时,肝移植候选条件、阻塞的程度和范围、基本条件、过去的历史和门脉高压并发症等需要纳入考虑范围内。

## 建议:

1. 评估所有的肝硬化门静脉开放患者以及潜在的肝移植候选人(B2)
2. 用 CT 及 MRI 评估 PVT 的扩展范围 (A1)
3. 潜在肝细胞癌患者,通过对比增强超声/CT/MRI 及血栓活检排除肿瘤性 PVT(A1)
4. 考虑筛查 PVT 和肝硬化患者中潜在的遗传性血栓 (B2)
5. 充分预防胃肠道出血后必须进行抗凝治疗 (A1)
6. 考虑抗凝治疗时间在 6 个月内执行(B1)
7. 肠系膜上静脉血栓形成的患者,曾有肠道缺血或肝脏移植候选人,考虑终生抗凝(C2)
8. 一旦 PVT 患者阻塞,考虑长时间抗凝直到候选肝移植(B2)
9. 在肝脏移植候选人有发展的 PVT 时,不应抗凝,应使用 TIPS 方案(B2)

## 肝病者抗癌管理:

### 肝素

### 背景

美国胸科医师学会循证临床实践指南[207]对急性静脉血栓栓塞[包括深静脉血栓形成、肺栓塞和 SVT(肠系膜、门静脉和肝静脉血栓形成)]的无肝脏疾病患者,推荐初始肠外抗凝。LMWH 及磺达肝癸钠比静脉或皮下注射的普通肝素(UFH)更被建议使用。上面所有的抗凝剂都需要与人体内的抗凝酶结合而发挥抗凝血作用。普通肝素与抗凝血酶联合抵消 FXa 和凝血酶,而 LMWH 和磺达肝癸钠主要抵消 FXa[208]。普通肝素通常采用静脉注射,需要实验室监测活化部分凝血活酶时间(APTT)。普通肝素治疗后间隔时间应该是正常 APTT 时间的 1.5-2.5 倍。然而,这种治疗间隔时间是不确定的,因为它没有被对照试验证实,也依赖于试剂/仪器测试(没有标准化的)。1.5 - 2.5 APTT 治疗间隔对应于大约 0.3 - 0.7 U /毫升抗-Xa。然而,像 APTT 以及抗-Xa 试验是很难达到的,所以这也意味着抗-Xa 治疗间隔的定义是有问题的。由于上述局限性以及使用的并发症(HIT 的风险、骨质疏松症等),普通肝素渐渐的被 LMWH 取代,尽管它可能被鱼精蛋白迅速拮抗。

LMWH 给出皮下注射每天一次或每天两次固定剂量用来预防血栓形成以及根据体重调整来达到治疗作用。实验室监测通常并不需要,但在肥胖、肾功能不全或怀孕者需要[208]。磺达肝癸钠每天固定剂量

给予皮下注射一次,不需要实验室监测。

#### 肝脏疾病患者

肝硬化患者使用肝素的主要注意点是抗凝血酶减少,这也是晚期疾病患者的一个典型特征。关键问题是固定或体重调整给 LMWH 剂量是在非肝脏疾病患者及肝硬化患者是否同样有效/安全。这个问题的直接后果是 LMWH 在肝硬化是否需要实验室监测调整剂量。经验还不足,仅限于少数非随机研究(综述[209]),并局限于使用等离子体在体外用 LMWH 治疗肝硬化者[210 - 212]。总结来说,非随机研究表明,LMWH 在使用固定预防性剂量(4000 IU / SC)和没有实验室监测时有效和安全性与患者患有 PVT 相同[209]。体外研究了产生矛盾的结果,可以概括如下:抗 Xa 试验并不能用来检测 LMWH 抗凝效应[210, 211]。凝血酶生成试验似乎更适合,但不可以用在每个止血实验室而且需要评估[212]。最后,肝硬化患者通过 LMWH 血浆抗凝似乎更敏感,尽管他们抗凝血酶水平较低[212]。迄今为止唯一的随机试验表明,进行以固定预防性剂量 LMWH 使用时,没有实验室监测在肝硬化患者中预防 PVT 是有效和安全的[196]。

#### 维生素 K 拮抗剂

##### 背景

VKA 是在无肝脏疾病患者用于预防中风、房颤引起系统性栓塞、带有人工心脏瓣膜以及治疗/预防静脉血栓栓塞急性期的选择。VKA 是香豆素样药物,干扰维生素 K 依赖凝血因子的羧化作用,从而限制了它们的活动。由于相对狭窄的治疗窗,VKA 需要严格的实验室监控调整剂量和确保病人的治疗间隔[213]。选择的测试是凝血酶原时间(PT)和结果用 INR 表示。简要说,PT 的 INR 比率与国际敏感指数(ISI)根据下面方程变换: $INR = \frac{PT_{patient}}{PT_{normal}} \cdot ISI$ 。ISI 以促凝血酶原激酶/凝血计为特征,代表着 PT 的斜率,决定标准以及促凝血酶原激酶/凝血计正常人和病人稳定等离子体 VKA[214]的作用。通过定义 INR 标准,精确地用于 VKA 病人和没有其他复合凝血缺陷病人[214],没有任何其他尽可能使用权证验证和修改。

VKA 调整剂量的目的是保持病人在治疗间隔对应于 2.0 - 3.0 INR(目标 2.5)。

#### 肝脏疾病患者

肝硬化的使用 VKA 主要注意点是 PT 基线往往是长期的。这意味着治疗间隔的控制需要可能 VKA 剂量小,因此肝硬化患者中需要更小剂量。没有任何研究解决这个问题,肝硬化患者目前 VKA 治疗剂量为 2.0 - 3.0 INR。第二个 VKA 关注点是肝硬化患者使用 VKA 并用 INR 表达 PT 结果。独立组试验证明(综述[215])定期 INR(这里称为 INR-vka)对肝硬化病人无效,因此实验室不同促凝血酶原激酶的 INR 的变异性。因此在任何给定的实验室所获得 INR-vka 可能是也可能不是通过特定的剂量所获得的抗凝值。另一标准的选择是校正 INR,肝硬化者 INR(称为 INR-liver)值被确定[215],但是没有追究它在评估使用 VKA 肝硬化患者的生存期和监测肝硬化患者中的价值。

#### 直接口服抗凝血剂 (DOAC)

这些药物(不像 VKA)目标是具体特定激活凝血酶(达比加群)或 FXa(利伐沙班或阿帕沙班)等因素,不通过抗凝血酶和羧化起作用。DOAC 已经许可了用于心房纤颤和治疗/预防静脉血栓栓塞(综述[216])。肝硬化患者已经排除在三期试验之外,因此(尽管他们可能有理论上优于肝素或 VKAs)[182],但目前没有有用的信息证明。DOAC 的主要优势是,他们不需要调整剂量来通过实验室测试,因此问题的有效性 INR 在此设置可以被消除。最近,据报道,利伐沙班可引起严重肝损伤症状[217]。需要加强注意,直到这个问题在临床试验中解决。

#### 建议:

普通肝素的使用应保证 APTT 在实验室监控下而来调整剂量和治疗间隔,使得 APTT 值延长至正常值的 1.5-2.5 倍 (C2), 以上治疗间隔可因测试所用试剂的不同而不同。有个问题是肝硬化患者的 APTT 基线常常比普通人延长,因此肝素剂量通常比标准剂量少。综合上述原因,所以普通肝素并不被推荐使用

于肝硬化患者。

低分子量肝素需通过固定剂量或体重调整剂量来预防和治疗疾病，但是不需要实验室监测。从目前有限的经验来看，肝硬化患者长时间抗-Xa 法并不意味着真正的抗凝。肥胖、肾功能不全及怀孕的患者用药期间应该严格监控，定期临床随访，有任何副反应迹象时应及时报告反馈 (C2)。

维生素 K 拮抗剂应规律的实验室监测 INR，使得治疗间隔在 2.0-3.0,局限是在肝硬化病人身上使用此剂量应该注意：INR 可能不代表真正的抗凝，核心机构的结果可能不同(C2)。

警告：在使用抗凝方案之前，应该仔细估测个体的危险/受益比率。不经正规治疗的食管静脉曲张及严重的血小板减少症是出血的危险因素(C2)。抗凝治疗的类型和持续时间在指导方针的特定部分讨论。

## 参考文献

- [1] Janssen HL, Garcia-Pagan JC, Elias E, Mentha G, Hadengue A, Valla DC. Budd-Chiari syndrome: a review by an expert panel. *J Hepatol* 2003; 38:364–371.
- [2] Darwish MS, Plessier A, Hernandez-Guerra M, Fabris F, Eapen CE, Bahr MJ, et al. Etiology, management, and outcome of the Budd-Chiari syndrome. *Ann Intern Med* 2009; 151:167–175
- [3] Plessier A, Darwish MS, 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.
- [4] Denninger MH, Chait Y, Casadevall N, Hillaire S, Guillin MC, Bezeaud A, et al. Cause of portal or hepatic venous thrombosis in adults: the role of multiple concurrent factors. *Hepatology* 2000;31:587–591.
- [5] Valla D, Casadevall N, Huisse MG, Tulliez M,

未来展望

迫切需要评估肝硬化患者使用 LMWH, VKA 和 DOAC 疗效/安全性的随机试验。需要开发和验证肝硬化患者用 LMWH 或 VKA 治疗的可行性实验室监测。

利益冲突

所有参与 CPG 的作者声明他们不透露任何与这份手稿相关的资金信息和利益冲突信息。

感谢

我们要感谢审稿人 Yogesh Chawla and Paolo Angeli 抽出时间对这些指导方针进行审阅，并提出批判性的观点。

Grange JD, Muller O, et al. Etiology of portal vein thrombosis in adults. A prospective evaluation of primary myeloproliferative disorders. *Gastroenterology* 1988;94:1063–1069.

- [6] Mohanty D, Shetty S, Ghosh K, Pawar A, Abraham P. Hereditary thrombophilia as a cause of Budd-Chiari syndrome: a study from Western India. *Hepatology* 2001;34:666–670.
- [7] Uskudar O, Akdogan M, Sasmaz N, Yilmaz S, Tola M, Sahin B. Etiology and portal vein thrombosis in Budd-Chiari syndrome. *World J Gastroenterol* 2008;14:2858–2862.
- [8] El-Karakasy H, El-Raziky M. Splanchnic vein thrombosis in the mediterranean area in children. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2011;3:e2011027.
- [9] Middeldorp S, van Hylckama Vlieg A. Does thrombophilia testing help in the clinical management of patients? *Br J Haematol* 2008;143:321–335.
- [10] Janssen HL, Meinardi JR, Vleggaar FP, van Uum SH, Haagsma EB, Der Meer FJ, et al. Factor

- V Leiden mutation, prothrombin gene mutation, and deficiencies in coagulation inhibitors associated with Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: results of a case-control study. *Blood* 2000;96:2364–2368.
- [11] Smalberg JH, Darwish MS, Braakman E, Valk PJ, Janssen HL, Leebeek FW. Myeloproliferative disease in the pathogenesis and survival of Budd-Chiari syndrome. *Haematologica* 2006;91:1712–1713.
- [12] Primignani M, Martinelli I, Bucciarelli P, Battaglioli T, Reati R, Fabris F, et al. Risk factors for thrombophilia in extrahepatic portal vein obstruction. *Hepatology* 2005;41:603–608.
- [13] Leebeek FW, Lameris JS, van Buuren HR, Gomez E, Madretsma S, Sonneveld P. Budd-Chiari syndrome, portal vein and mesenteric vein thrombosis in a patient homozygous for factor V Leiden mutation treated by TIPS and thrombolysis. *Br J Haematol* 1998;102:929–931.
- [14] Smalberg JH, Kruij MJ, Janssen HL, Rijken DC, Leebeek FW, de Maat MP. Hypercoagulability and hypofibrinolysis and risk of deep vein thrombosis and splanchnic vein thrombosis: similarities and differences. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:485–493.
- [15] Dentali F, Galli M, Gianni M, Ageno W. Inherited thrombophilic abnormalities and risk of portal vein thrombosis: a meta-analysis. *Thromb Haemost* 2008;99:675–682.
- [16] Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295–306.
- [17] Martinelli I, Primignani M, Aghemo A, Reati R, Bucciarelli P, Fabris F, et al. High levels of factor VIII and risk of extra-hepatic portal vein obstruction. *J Hepatol* 2009;50:916–922.
- [18] Raffa S, Reverter JC, Seijo S, Tassies D, Abraldes JG, Bosch J, et al. Hypercoagulability in patients with chronic noncirrhotic portal vein thrombosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:72–78.
- [19] Marchetti M, Castoldi E, Spronk HM, van Oerle R, Balducci D, Barbui T, et al. Thrombin generation and activated protein C resistance in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Blood* 2008;112:4061–4068.
- [20] Tripodi A, Primignani M, Lemma L, Chantarangkul V, Mannucci PM. Evidence that low protein C contributes to the procoagulant imbalance in cirrhosis. *J Hepatol* 2013;59(2):265–270.
- [21] Kiladjian JJ, Cervantes F, Leebeek FW, Marzac C, Cassinat B, Chevret S, et al. The impact of JAK2 and MPL mutations on diagnosis and prognosis of splanchnic vein thrombosis: a report on 241 cases. *Blood* 2008;111:4922–4929.
- [22] Colaizzo D, Amitrano L, Tiscia GL, Grandone E, Guardascione MA, Margaglione M. A new JAK2 gene mutation in patients with polycythemia vera and splanchnic vein thrombosis. *Blood* 2007;110:2768–2769.
- [23] Chait Y, Condat B, Cazals-Hatem D, Rufat P, Atmani S, Chaoui D, et al. Relevance of the criteria commonly used to diagnose myeloproliferative disorder in patients with splanchnic vein thrombosis. *Br J Haematol* 2005;129:553–560.
- [24] Smalberg JH, Arends LR, Valla DC, Kiladjian JJ, Janssen HL, Leebeek FW. Myeloproliferative neoplasms in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: a meta-analysis. *Blood* 2012;120:4921–4928.

- [25] Janssen HL, Leebeek FW. JAK2 mutation: The best diagnostic tool for myeloproliferative disease in splanchnic vein thrombosis? *Hepatology* 2006;44:1391–1393.
- [26] Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* 2011;117:5019–5032.
- [27] Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, Nivarthi H, Rumi E, Milosevic JD, et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med* 2013;369:2379–2390.
- [28] Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ, Nice FL, Gundem G, Wedge DC, et al. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. *N Engl J Med* 2013;369:2391–2405.
- [29] Turon F, Cervantes F, Colomer D, Baiges A, Hernandez-Gea V, Garcia-Pagan JC. Role of calreticulin mutations in the aetiological diagnosis of splanchnic vein thrombosis. *J Hepatol* 2015;62:72–74.
- [30] Plompen EP, Valk PJ, Chu I, Darwish MS, Plessier A, Turon F, et al. Somatic calreticulin mutations in patients with Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis. *Haematologica* 2015;100(6):e226–e228.
- [31] Landolfi R, Di GL, Falanga A. Thrombosis in myeloproliferative disorders: pathogenetic facts and speculation. *Leukemia* 2008;22:2020–2028.
- [32] Ziakas PD, Poulou LS, Rokas GI, Bartzoudis D, Voulgarelis M. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sites, risks, outcome. An overview. *J Thromb Haemost* 2007;5:642–645.
- [33] Hoekstra J, Leebeek FW, Plessier A, Raffa S, Murad SD, Heller J, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Budd-Chiari syndrome: findings from a cohort study. *J Hepatol* 2009;54(5):908–914.
- [34] Brodsky RA. Narrative review: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: the physiology of complement-related hemolytic anemia. *Ann Intern Med* 2008;148:587–595.
- [35] van Bijnen ST, van Rijn RS, Koljenovic S, te Boekhorst P, de Witte T, Muus P. Possible high risk of thrombotic events in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria after discontinuation of eculizumab. *Br J Haematol* 2012;157:762–763.
- [36] Bayraktar Y, Balkanci F, Bayraktar M, Calguneri M. Budd-Chiari syndrome: a common complication of Behcet's disease. *Am J Gastroenterol* 1997;92:858–862.
- [37] Justo D, Finn T, Atzmony L, Guy N, Steinvil A. Thrombosis associated with acute cytomegalovirus infection: a meta-analysis. *Eur J Intern Med* 2011;22:195–199.
- [38] Kochhar R, Masoodi I, Dutta U, Singhal M, Miglani A, Singh P, et al. Celiac disease and Budd Chiari syndrome: report of a case with review of literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:1092–1094.
- [39] Valla D, Le MG, Poynard T, Zucman N, Rueff B, Benhamou JP. Risk of hepatic vein thrombosis in relation to recent use of oral contraceptives. A case-control study. *Gastroenterology* 1986;90:807–811.
- [40] Amitrano L, Guardascione MA, Scaglione M, Pezzullo L, Sangiuliano N, Armellino MF, et al. Prognostic factors in noncirrhotic patients with splanchnic vein thromboses. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2464–2470.
- [41] Spaander MC, Hoekstra J, Hansen BE, van Buuren HR, Leebeek FW, Janssen HL. Anticoagulant therapy in patients with non-

- cirrhotic portal vein thrombosis: effect on new thrombotic events and gastrointestinal bleeding. *J Thromb Haemost* 2013;11:452–459.
- [42] Condat B, Pessione F, Hillaire S, Denninger MH, Guillin MC, Poliquin M, et al. Current outcome of portal vein thrombosis in adults: risk and benefit of anticoagulant therapy. *Gastroenterology* 2001;120:490–497.
- [43] Plessier A, Rautou PE, Valla DC. Management of hepatic vascular diseases. *J Hepatol* 2012;56:S25–S38.
- [44] Tait C, Baglin T, Watson H, Laffan M, Makris M, Perry D, et al. Guidelines on the investigation and management of venous thrombosis at unusual sites. *Br J Haematol* 2012;159:28–38.
- [45] Baglin T, Gray E, Greaves M, Hunt BJ, Keeling D, Machin S, et al. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2010;149:209–220.
- [46] Hoekstra J, Bresser EL, Smalberg JH, Spaander MC, Leebeek FW, Janssen HL. Long-term follow-up of patients with portal vein thrombosis and myelo-proliferative neoplasms. *J Thromb Haemost* 2011;9:2208–2214.
- [47] Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, Cacciola R, Cavazzina R, Cillonì D, et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med* 2013;368:22–33.
- [48] Plessier A, Valla DC. Budd-Chiari syndrome. *Semin Liver Dis* 2008;28:259–269.
- [49] Hernandez-Guerra M, Turnes J, Rubinstein P, Olliff S, Elias E, Bosch J, et al. PTFE-covered stents improve TIPS patency in Budd-Chiari syndrome. *Hepatology* 2004;40:1197–1202.
- [50] Darwish MS, Valla DC, de Groen PC, Zeitoun G, Haagsma EB, Kuipers EJ, et al. Pathogenesis and treatment of Budd-Chiari syndrome combined with portal vein thrombosis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:83–90.
- [51] Moucari R, Rautou PE, Cazals-Hatem D, Geara A, Bureau C, Consigny Y, et al. Hepatocellular carcinoma in Budd-Chiari syndrome: characteristics and risk factors. *Gut* 2008;57:828–835.
- [52] Plessier A, Sibert A, Consigny Y, Hakime A, Zappa M, Denninger MH, et al. Aiming at minimal invasiveness as a therapeutic strategy for Budd-Chiari syndrome. *Hepatology* 2006;44:1308–1316.
- [53] Seijo S, Plessier A, Hoekstra J, Dell’Era A, Mandair D, Rifai K, et al. Good long-term outcome of Budd-Chiari syndrome with a step-wise management. *Hepatology* 2013;57:1962–1968.
- [54] DeLeve LD, Valla DC, Garcia-Tsao G. Vascular disorders of the liver. *Hepatology* 2009;49:1729–1764.
- [55] Rautou PE, Douarin L, Denninger MH, Escolano S, Lebecq D, Moreau R, et al. Bleeding in patients with Budd-Chiari syndrome. *J Hepatol* 2011;54:56–63.
- [56] Chagneau-Derode C, Roy L, Guilhot J, Gloria O, Ollivier-Hourmand I, Bureau C, et al. Impact of cytoreductive therapy on the outcome of patients with myeloproliferative neoplasms and hepatosplanchnic vein thrombosis. *Ann Hematol* 2013;92:857A.
- [57] Sharma S, Texeira A, Texeira P, Elias E, Wilde J, Olliff SP. Pharmacological thrombolysis in Budd-Chiari syndrome: a single centre experience and review of the literature. *J Hepatol* 2004;40:172–180.
- [58] Smalberg JH, Spaander MV, Jie KS, Pattynama PM, van Buuren HR, van den BB, et al. Risks and benefits of transcatheter thrombolytic therapy in patients with splanchnic venous thrombosis. *Thromb Haemost* 2008;100:1084–1088.

- [59] Valla D, Hadengue A, El Younsi M, Azar N, Zeitoun G, Boudet MJ, et al. Hepatic venous outflow block caused by short-length hepatic vein stenoses. *Hepatology* 1997;25:814–819.
- [60] Han G, Qi X, Zhang W, He C, Yin Z, Wang J, et al. Percutaneous recanalization for Budd-Chiari syndrome: an 11-year retrospective study on patency and survival in 177 Chinese patients from a single center. *Radiology* 2013;266:657–667.
- [61] Tilanus HW. Budd-Chiari syndrome. *Br J Surg* 1995;82:1023–1030.
- [62] Zeitoun G, Escolano S, Hadengue A, Azar N, El Younsi M, Mallet A, et al. Outcome of Budd-Chiari syndrome: a multivariate analysis of factors related to survival including surgical portosystemic shunting. *Hepatology* 1999;30:84–89.
- [63] Langlet P, Valla D. Is surgical portosystemic shunt the treatment of choice in Budd-Chiari syndrome? *Acta Gastroenterol Belg* 2002;65:155–160.
- [64] Panis Y, Belghiti J, Valla D, Benhamou JP, Fekete F. Portosystemic shunt in Budd-Chiari syndrome: long-term survival and factors affecting shunt patency in 25 patients in Western countries. *Surgery* 1994;115:276–281.
- [65] Bachet JB, Condat B, Hagege H, Plessier A, Consigny Y, Belghiti J, et al. Long-term portosystemic shunt patency as a determinant of outcome in Budd-Chiari syndrome. *J Hepatol* 2007;46:60–68.
- [66] Hemming AW, Langer B, Greig P, Taylor BR, Adams R, Heathcote EJ. Treatment of Budd-Chiari syndrome with portosystemic shunt or liver transplantation. *Am J Surg* 1996;171:176–180.
- [67] Garcia-Pagan JC, Heydtmann M, Raffa S, Plessier A, Murad S, Fabris F, et al. TIPS for Budd-Chiari syndrome: long-term results and prognostic factors in 124 patients. *Gastroenterology* 2008;135:808–815.
- [68] Mentha G, Giostra E, Majno PE, Bechstein WO, Neuhaus P, O’Grady J, et al. Liver transplantation for Budd-Chiari syndrome: a European study on 248 patients from 51 centres. *J Hepatol* 2006;44:520–528.
- [69] Segev DL, Nguyen GC, Locke JE, Simpkins CE, Montgomery RA, Maley WR, et al. Twenty years of liver transplantation for Budd-Chiari syndrome: a national registry analysis. *Liver Transpl* 2007;13:1285–1294.
- [70] Rautou PE, Angermayr B, Garcia-Pagan JC, Moucari R, Peck-Radosavljevic M, Raffa S, et al. Pregnancy in women with known and treated Budd-Chiari syndrome: maternal and fetal outcomes. *J Hepatol* 2009;51:47–54.
- [71] Perarnau JM, Bacq Y. Hepatic vascular involvement related to pregnancy, oral contraceptives, and estrogen replacement therapy. *Semin Liver Dis* 2008;28:315–327.
- [72] Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:844S–886S.
- [73] Murad SD, Valla DC, de Groen PC, Zeitoun G, Hopmans JA, Haagsma EB, et al. Determinants of survival and the effect of portosystemic shunting in patients with Budd-Chiari syndrome. *Hepatology* 2004;39:500–508.
- [74] Rautou PE, Moucari R, Escolano S, Cazals-Hatem D, Denie C, Chagneau-Derrode C, et al. Prognostic indices for Budd-Chiari syndrome: valid for clinical studies but insufficient for individual management. *Am J Gastroenterol*



- 2009;104:1140–1146.
- [75] 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.
- [76] Rajani R, Björnsson E, Bergquist A, Danielsson A, Gustavsson A, Grip O, et al. The epidemiology and clinical features of portal vein thrombosis: a multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:1154–1162.
- [77] Turnes J, Garcia-Pagan JC, Gonzalez M, Aracil C, Calleja JL, Ripoll C, et al. Portal hypertension-related complications after acute portal vein thrombosis: impact of early anticoagulation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1412–1417.
- [78] Condat B, Pessione F, Helene DM, Hillaire S, Valla D. Recent portal or mesenteric venous thrombosis: increased recognition and frequent recanalization on anticoagulant therapy. *Hepatology* 2000;32:466–470.
- [79] Acosta S, Alhadad A, Svensson P, Ekberg O. Epidemiology, risk and prognostic factors in mesenteric venous thrombosis. *Br J Surg* 2008;95:1245–1251.
- [80] Clavien PA, Durig M, Harder F. Venous mesenteric infarction: a particular entity. *Br J Surg* 1988;75:252–255.
- [81] Clavien PA, Harder F. Mesenteric venous thrombosis. An 18-year retrospective study. *Helv Chir Acta* 1988;55:29–34.
- [82] Kumar S, Sarr MG, Kamath PS. Mesenteric venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001;345:1683–1688.
- [83] Hall TC, Garcea G, Metcalfe M, Bilku D, Dennison AR. Management of acute non-cirrhotic and non-malignant portal vein thrombosis: a systematic review. *World J Surg* 2011;35:2510–2520.
- [84] Elkrief L, Corcos O, Bruno O, Larroque B, Rautou PE, Zekrini K, et al. Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for intestinal resection in patients with superior mesenteric vein thrombosis. *Liver Int* 2014;34(9):1314–1321.
- [85] 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. *Dig Liver Dis* 2011;43:503–514.
- [86] Berzigotti A, Garcia-Criado A, Darnell A, Garcia-Pagan JC. Imaging in clinical decision-making for portal vein thrombosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11(5):308–316.
- [87] Ferri PM, Rodrigues FA, Fagundes ED, Xavier SG, Dias RD, Fernandes AP, et al. Evaluation of the presence of hereditary and acquired thrombophilia in Brazilian children and adolescents with diagnoses of portal vein thrombosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55:599–604.
- [88] Randi ML, Tezza F, Scapin M, Duner E, Scarparo P, Scandellari R, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients with Philadelphia-negative myeloproliferative disorders and unusual splanchnic or cerebral vein thrombosis. *Acta Haematol* 2010;123:140–145.
- [89] Ferro C, Rossi UG, Bovio G, Dahamane M, Centanaro M. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt, mechanical aspiration thrombectomy, and direct thrombolysis in the treatment of acute portal and superior mesenteric vein thrombosis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007;30:1070–1074.
- [90] Hollingshead M, Burke CT, Mauro MA, Weeks SM, Dixon RG, Jaques PF. Transcatheter thrombolytic therapy for acute mesenteric and

- portal vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16:651–661.
- [91] Liu FY, Wang MQ, Duan F, Wang ZJ, Song P. Interventional therapy for symptomatic-benign portal vein occlusion. *Hepatogastroenterology* 2010;57:1367–1374.
- [92] Wang MQ, Liu FY, Duan F, Wang ZJ, Song P, Fan QS. Acute symptomatic mesenteric venous thrombosis: treatment by catheter-directed thrombolysis with transjugular intrahepatic route. *Abdom Imaging* 2011;36:390–398.
- [93] Malkowski P, Pawlak J, Michalowicz B, Szczerban J, Wroblewski T, Leowska E, et al. Thrombolytic treatment of portal thrombosis. *Hepatogastroenterology* 2003;50:2098–2100.
- [94] Cao G, Ko GY, Sung KB, Yoon HK, Gwon D, Kim JH. Treatment of postoperative main portal vein and superior mesenteric vein thrombosis with balloon angioplasty and/or stent placement. *Acta Radiol* 2013;54(5):526–532.
- [95] Condat B, Valla D. Non malignant portal vein thrombosis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006;3:505–515.
- [96] Chirinos JA, Garcia J, Alcaide ML, Toledo G, Baracco GJ, Lichtstein DM. Septic thrombophlebitis: diagnosis and management. *Am J Cardiovasc Drugs* 2006;6:9–14.
- [97] Llop E, de Juan C, Seijo S, Garcia-Criado A, Abraldes JG, Bosch J, et al. Portal cholangiopathy: radiological classification and natural history. *Gut* 2011;60(6):853–860.
- [98] Abd El-Hamid N, Taylor RM, Marinello D, Mufti GJ, 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.
- [99] Orr DW, Harrison PM, Devlin J, Karani JB, Kane PA, Heaton ND, et al. Chronic mesenteric venous thrombosis: evaluation and determinants of survival during long-term follow-up. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:80–86.
- [100] Dhiman RK, Behera A, Chawla YK, Dilawari JB, Suri S. Portal hypertensive biliopathy. *Gut* 2007;56:1001–1008.
- [101] Rangari M, Gupta R, Jain M, Malhotra V, Sarin SK. Hepatic dysfunction in patients with extrahepatic portal venous obstruction. *Liver Int* 2003;23:434–439.
- [102] Minguez B, Garcia-Pagan JC, Bosch J, Turnes J, Alonso J, Rovira A, et al. Noncirrhotic portal vein thrombosis exhibits neuropsychological and MR changes consistent with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2006;43:707–714.
- [103] Lautz TB, Sundaram SS, Whittington PF, Keys L, Superina RA. Growth impairment in children with extrahepatic portal vein obstruction is improved by mesenteric-left portal vein bypass. *J Pediatr Surg* 2009;44:2067–2070.
- [104] Marin D, Galluzzo A, Plessier A, Brancatelli G, Valla D, Vilgrain V. Focal nodular hyperplasia-like lesions in patients with cavernous transformation of the portal vein: prevalence, MR findings and natural history. *Eur Radiol* 2011;21:2074–2082.
- [105] Bradbury MS, Kavanagh PV, Chen MY, Weber TM, Bechtold RE. Noninvasive assessment of portal mesenteric venous thrombosis: current concepts and imaging strategies. *J Comput Assist Tomogr* 2002;26:392–404.
- [106] Ueno N, Sasaki A, Tomiyama T, Tano S, Kimura K. Color Doppler ultrasonography in the diagnosis of cavernous transformation of the portal vein. *J Clin Ultrasound* 1997;25:227–233.
- [107] Vilgrain V, Condat B, Bureau C, Hakime A, Plessier A, Cazals-Hatem D, et al. Atrophy-

- hypertrophy complex in patients with cavernous transformation of the portal vein: CT evaluation. *Radiology* 2006;241:149–155.
- [108] Seijo S, Reverter E, Miquel R, Berzigotti A, Abraldes JG, Bosch J, et al. Role of hepatic vein catheterisation and transient elastography in the diagnosis of idiopathic portal hypertension. *Dig Liver Dis* 2012;44:855–860.
- [109] Koshy A, Girod C, Lee SS, Hadengue A, Cerini R, Lebrech D. Discrepancy between portal pressure and systemic hemodynamic changes after incremental doses of propranolol in awake portal hypertensive rats. *Hepatology* 1989;9:269–273.
- [110] Braillon A, Moreau R, Hadengue A, Roulot D, Sayegh R, Lebrech D. Hyperkinetic circulatory syndrome in patients with presinusoidal portal hypertension. Effect of propranolol. *J Hepatol* 1989;9:312–318.
- [111] Zargar SA, Javid G, Khan BA, Yattoo GN, Shah AH, Gulzar GM, et al. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for bleeding esophageal varices in children with extrahepatic portal venous obstruction. *Hepatology* 2002;36:666–672.
- [112] Sarin SK, Gupta N, Jha SK, Agrawal A, Mishra SR, Sharma BC, 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.
- [113] Orloff MJ, Orloff MS, Girard B, Orloff SL. Bleeding esophagogastric varices from extrahepatic portal hypertension: 40 years' experience with portal-systemic shunt. *J Am Coll Surg* 2002;194:717–728.
- [114] Fanelli F, Angeloni S, Salvatori FM, Marzano C, Boatta E, Merli M, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt with expanded-polytetra-fluoroethylene-covered stents in non-cirrhotic patients with portal cavernoma. *Dig Liver Dis* 2011;43:78–84.
- [115] Mack CL, Zelko FA, Lokar J, Superina R, Alonso EM, Blei AT, 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.
- [116] Superina RA, Alonso EM. Medical and surgical management of portal hypertension in children. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2006;9:432–443.
- [117] Senzolo M, Tibbals J, Cholongitas E, Triantos CK, Burroughs AK, Patch D. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal vein thrombosis with and without cavernous transformation. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:767–775.
- [118] Schouten JN, Garcia-Pagan JC, Valla DC, Janssen HL. Idiopathic noncirrhotic portal hypertension. *Hepatology* 2011;54:1071–1081.
- [119] Nakanuma Y, Hosono M, Sasaki M, Terada T, Katayanagi K, Nonomura A, et al. Histopathology of the liver in non-cirrhotic portal hypertension of unknown aetiology. *Histopathology* 1996;28:195–204.
- [120] Hillaire S, Bonte E, Denninger MH, Casadevall N, Cadranel JF, Lebrech D, et al. Idiopathic non-cirrhotic intrahepatic portal hypertension in the West: are-evaluation in 28 patients. *Gut* 2002;51:275–280.
- [121] Schouten JN, Nevens F, Hansen B, Laleman W, van den BM, Komuta M, et al. Idiopathic noncirrhotic portal hypertension is associated with poor survival: results of a long-term cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:1424–1433.
- [122] Dhiman RK, Chawla Y, Vasishta RK, Kakkar

- N, Dilawari JB, Trehan MS, et al. Non-cirrhotic portal fibrosis (idiopathic portal hypertension): experience with 151 patients and a review of the literature. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:6–16.
- [123] Krasinskas AM, Egtesad B, Kamath PS, Demetris AJ, Abraham SC. Liver transplantation for severe intrahepatic non-cirrhotic portal hypertension. *Liver Transpl* 2005;11:627–634.
- [124] Chang PE, Miquel R, Blanco JL, Laguno M, Bruguera M, Abraldes JG, et al. Idiopathic portal hypertension in patients with HIV infection treated with highly active antiretroviral therapy. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1707–1714.
- [125] Seijo S, Lozano JJ, Alonso C, Reverter E, Miquel R, Abraldes JG, et al. Metabolomics discloses potential biomarkers for the noninvasive diagnosis of idiopathic portal hypertension. *Am J Gastroenterol* 2013;108:926–932.
- [126] Ibarrola C, Colina F. Clinicopathological features of nine cases of non-cirrhotic portal hypertension: current definitions and criteria are inadequate. *Histopathology* 2003;42:251–264.
- [127] Verheij J, Schouten JN, Komuta M, Nevens F, Hansen BE, Janssen HL, et al. Histological features in western patients with idiopathic non-cirrhotic portal hypertension. *Histopathology* 2013;62:1083–1091.
- [128] Wanless IR. Micronodular transformation (nodular regenerative hyperplasia) of the liver: a report of 64 cases among 2,500 autopsies and a new classification of benign hepatocellular nodules. *Hepatology* 1990;11:787–797.
- [129] Siramolpiwat S, Seijo S, Miquel R, Berzigotti A, Garcia-Criado A, Darnell A, et al. Idiopathic portal hypertension: Natural history and long-term outcome. *Hepatology* 2014;59(6):2276–2285.
- [130] Chawla YK, Dilawari JB, Dhiman RK, Goenka MK, Bhasin DK, Kochhar R, et al. Sclerotherapy in non-cirrhotic portal fibrosis. *Dig Dis Sci* 1997;42:1449–1453.
- [131] Bhargava DK, Dasarathy S, Sundaram KR, Ahuja RK. Efficacy of endoscopic sclerotherapy on long-term management of oesophageal varices: a comparative study of results in patients with cirrhosis of the liver, non-cirrhotic portal fibrosis (NCPF) and extrahepatic portal venous obstruction (EHO). *J Gastroenterol Hepatol* 1991;6:471–475.
- [132] Schiano TD, Kotler DP, Ferran E, Fiel MI. Hepatoportal sclerosis as a cause of non-cirrhotic portal hypertension in patients with HIV. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2536–2540.
- [133] Govani FS, Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet* 2009;17:860–871.
- [134] Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, Faughnan ME, Hyland RH, Westermann CJ, et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet* 2000;91:66–67.
- [135] Buscarini E, Leandro G, Conte D, Danesino C, Daina E, Manfredi G, et al. Natural history and outcome of hepatic vascular malformations in a large cohort of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Dig Dis Sci* 2011;56:2166–2178.
- [136] Memeo M, Stabile Ianora AA, Scardapane A, Suppressa P, Cirulli A, Sabba C, et al. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: study of hepatic vascular alterations with multi-detector row helical CT and reconstruction programs. *Radiol Med* 2005;109:125–138.
- [137] Lesca G, Olivieri C, Burnichon N, Pagella F, Carette MF, Gilbert-Dussardier B, et al. Genotype-phenotype correlations in hereditary

- hemorrhagictelangiectasia: data from the French-Italian HHT network. *Genet Med* 2007;9:14–22.
- [138] Letteboer TG, Mager HJ, Snijder RJ, Lindhout D, Ploos van Amstel HK, Zanen P, et al. Genotype-phenotype relationship for localization and age distribution of telangiectases in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Med Genet A* 2008;146A:2733–2739.
- [139] Buscarini E, Danesino C, Olivieri C, Lupinacci G, De GF, Reduzzi L, et al. Doppler ultrasonographic grading of hepatic vascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia – results of extensive screening. *Ultraschall Med* 2004;25:348–355.
- [140] Garcia-Tsao G, Korzenik JR, Young L, Henderson KJ, Jain D, Byrd B, et al. Liver disease in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 2000;343:931–936.
- [141] Buscarini E, Danesino C, Plauchu H, de Fazio C, Olivieri C, Brambilla G, et al. High prevalence of hepatic focal nodular hyperplasia in subjects with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Ultrasound Med Biol* 2004;30:1089–1097.
- [142] Buscarini E, Plauchu H, Garcia TG, White Jr RI, Sabba C, Miller F, et al. Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia: consensus recommendations. *Liver Int* 2006;26:1040–1046.
- [143] Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, Geisthoff UW, McDonald J, Proctor DD, et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet* 2011;48:73–87.
- [144] Lerut J, Orlando G, Adam R, Sabba C, Pfitzmann R, Klempnauer J, et al. Liver transplantation for hereditary hemorrhagic telangiectasia: report of the European liver transplant registry. *Ann Surg* 2006;244:854–862.
- [145] Dupuis-Girod S, Chesnais AL, Ginon I, Dumortier J, Saurin JC, Finet G, et al. Long-term outcome of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and severe hepatic involvement after orthotopic liver transplantation: a single-center study. *Liver Transpl* 2010;16:340–347.
- [146] Buonamico P, Suppressa P, Lenato GM, Pasculli G, D'Ovidio F, Memeo M, et al. Liver involvement in a large cohort of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia: echo-color-Doppler vs. multislice computed tomography study. *J Hepatol* 2008;48:811–820.
- [147] Buscarini E, Gebel M, Ocran K, Manfredi G, Del Vecchio BG, Stefanov R, et al. Interobserver agreement in diagnosing liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia by Doppler ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 2008;34:718–725.
- [148] Gincul R, Lesca G, Gelas-Dore B, Rollin N, Barthelet M, Dupuis-Girod S, et al. Evaluation of previously nonscreened hereditary hemorrhagic telangiectasia patients shows frequent liver involvement and early cardiac consequences. *Hepatology* 2008;48:1570–1576.
- [149] Chavan A, Luthe L, Gebel M, Barg-Hock H, Seifert H, Raab R, et al. Complications and clinical outcome of hepatic artery embolisation in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Eur Radiol* 2013;23:951–957.
- [150] Dupuis-Girod S, Ginon I, Saurin JC, Marion D, Guillot E, Decullier E, et al. Bevacizumab in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and severe hepatic vascular malformations and high cardiac output. *JAMA* 2012;307:948–955.
- [151] Rubbia-Brandt L. Sinusoidal obstruction syndrome. *Clin Liver Dis* 2010;14:651–668.
- [152] DeLeve LD, McCuskey RS, Wang X, Hu L, McCuskey MK, Epstein RB, et al. Characterization of a reproducible rat model of

- hepatic veno-occlusive disease. *Hepatology* 1999;29:1779–1791.
- [153] McDonald GB, Slattery JT, Bouvier ME, Ren S, Batchelder AL, Kalhorn TF, et al. Cyclophosphamide metabolism, liver toxicity, and mortality following hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2003;101:2043–2048.
- [154] Coppell JA, Richardson PG, Soiffer R, Martin PL, Kernan NA, Chen A, et al. Hepatic veno-occlusive disease following stem cell transplantation: incidence, clinical course, and outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:157–168.
- [155] Angliviel B, Benoist S, Penna C, El HM, Chagnon S, Julie C, et al. Impact of chemotherapy on the accuracy of computed tomography scan for the evaluation of colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2009;16:1247–1253.
- [156] Aloia T, Sebah M, Plasse M, Karam V, Levi F, Giacchetti S, et al. Liver histology and surgical outcomes after preoperative chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol* 2006;24:4983–4990.
- [157] Nakano H, Oussoultzoglou E, Rosso E, Casnedi S, Chenard-Neu MP, Dufour P, et al. Sinusoidal injury increases morbidity after major hepatectomy in patients with colorectal liver metastases receiving preoperative chemotherapy. *Ann Surg* 2008;247:118–124.
- [158] Chun YS, Laurent A, Maru D, Vauthey JN. Management of chemotherapy-associated hepatotoxicity in colorectal liver metastases. *Lancet Oncol* 2009;10:278–286.
- [159] Mentha G, Majno P, Terraz S, Rubbia-Brandt L, Gervaz P, Andres A, et al. Treatment strategies for the management of advanced colorectal liver metastases detected synchronously with the primary tumour. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:S76–S83.
- [160] Overman MJ, Maru DM, Charnsangavej C, Loyer EM, Wang H, Pathak P, et al. Oxaliplatin-mediated increase in spleen size as a biomarker for the development of hepatic sinusoidal injury. *J Clin Oncol* 2010;28:2549–2555.
- [161] Soubrane O, Brouquet A, Zalinski S, Terris B, Brezault C, Mallet V, et al. Predicting high grade lesions of sinusoidal obstruction syndrome related to oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases: correlation with post-hepatectomy outcome. *Ann Surg* 2010;251:454–460.
- [162] Slade JH, Alattar ML, Fogelman DR, Overman MJ, Agarwal A, Maru DM, et al. Portal hypertension associated with oxaliplatin administration: clinical manifestations of hepatic sinusoidal injury. *Clin Colorectal Cancer* 2009;8:225–230.
- [163] Miura K, Nakano H, Sakurai J, Kobayashi S, Koizumi S, Arai T, et al. Splenomegaly in FOLFOX-naive stage IV or recurrent colorectal cancer patients due to chemotherapy-associated hepatotoxicity can be predicted by the aspartate aminotransferase to platelet ratio before chemotherapy. *Int J Clin Oncol* 2011;16:257–263.
- [164] Angitapalli R, Litwin AM, Kumar PR, Nasser E, Lombardo J, Mashtare T, et al. Adjuvant FOLFOX chemotherapy and splenomegaly in patients with stages II-III colorectal cancer. *Oncology* 2009;76:363–368.
- [165] Mahgerefteh SY, Sosna J, Bogot N, Shapira MY, Pappo O, Bloom AI. Radiologic imaging and intervention for gastrointestinal and hepatic complications of hematopoietic stem cell transplantation. *Radiology* 2011;258:660–671.
- [166] Ward J, Guthrie JA, Sheridan MB, Boyes S,

- Smith JT, Wilson D, et al. Sinusoidal obstructive syndrome diagnosed with superparamagnetic ironoxide-enhanced magnetic resonance imaging in patients with chemotherapy-treated colorectal liver metastases. *J Clin Oncol* 2008;26:4304–4310.
- [167] O'Rourke TR, Welsh FK, Tekkis PP, Lyle N, Mustajab A, John TG, et al. Accuracy of liver-specific magnetic resonance imaging as a predictor of chemotherapy-associated hepatic cellular injury prior to liver resection. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:1085–1091.
- [168] Shin NY, Kim MJ, Lim JS, Park MS, Chung YE, Choi JY, et al. Accuracy of gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging for the diagnosis of sinusoidal obstruction syndrome in patients with chemotherapy-treated colorectal liver metastases. *Eur Radiol* 2012;22:864–871.
- [169] Shulman HM, Fisher LB, Schoch HG, Henne KW, McDonald GB. Venous-occlusive disease of the liver after marrow transplantation: histological correlates of clinical signs and symptoms. *Hepatology* 1994;19:1171–1181.
- [170] Carreras E, Granena A, Navasa M, Bruguera M, Marco V, Sierra J, et al. On the reliability of clinical criteria for the diagnosis of hepatic veno-occlusive disease. *Ann Hematol* 1993;66:77–80.
- [171] Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, Roth AD, Brezault C, Le CM, et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2004;15:460–466.
- [172] Rubbia-Brandt L, Lauwers GY, Wang H, Majno PE, Tanabe K, Zhu AX, et al. Sinusoidal obstruction syndrome and nodular regenerative hyperplasia are frequent oxaliplatin-associated liver lesions and partially prevented by bevacizumab in patients with hepatic colorectal metastasis. *Histopathology* 2010;56:430–439.
- [173] Shulman HM, Gooley T, Dudley MD, Kofler T, Feldman R, Dwyer D, et al. Utility of transvenous liver biopsies and wedged hepatic venous pressure measurements in sixty marrow transplant recipients. *Transplantation* 1995;59:1015–1022.
- [174] Esposito AA, Nicolini A, Merzaglia D, Sangiovanni A, Biondetti P. Role of transjugular liver biopsy in the diagnostic and therapeutic management of patients with severe liver disease. *Radiol Med* 2008;113:1008–1017.
- [175] Brouquet A, Benoist S, Julie C, Penna C, Beauchet A, Rougier P, et al. Risk factors for chemotherapy-associated liver injuries: A multivariate analysis of a group of 146 patients with colorectal metastases. *Surgery* 2009;145:362–371.
- [176] Goekkurt E, Stoehlmacher J, Stueber C, Wolschke C, Eiermann T, Iacobelli S, et al. Pharmacogenetic analysis of liver toxicity after busulfan/cyclophosphamide-based allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Anticancer Res* 2007;27:4377–4380.
- [177] Corbacioglu S, Cesaro S, Faraci M, Valteau-Couanet D, Gruhn B, Rovelli A, et al. Defibrotide for prophylaxis of hepatic veno-occlusive disease in paediatric haemopoietic stem-cell transplantation: an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379:1301–1309.
- [178] Imran H, Tleyjeh IM, Zirakzadeh A, Rodriguez V, Khan SP. Use of prophylactic anticoagulation and the risk of hepatic veno-occlusive disease in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant* 2006;37:677–686.
- [179] Richardson PG, Soiffer RJ, Antin JH, Uno H,

- Jin Z, Kurtzberg J, et al. Defibrotide for the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease and multiorgan failure after stem cell transplantation: a multicenter, randomized, dose-finding trial. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:1005–1017.
- [180] Northup PG, McMahon MM, Ruhl AP, Altschuler SE, Volk-Bednarz A, Caldwell SH, et al. Coagulopathy does not fully protect hospitalized cirrhosis patients from peripheral venous thromboembolism. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1524–1528.
- [181] Sogaard KK, Horvath-Puho E, Gronbaek H, Jepsen P, Vilstrup H, Sorensen HT. Risk of venous thromboembolism in patients with liver disease: a nationwide population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2009;104:96–101.
- [182] Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med* 2011;365:147–156.
- [183] Rodriguez-Castro KI, Porte RJ, 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.
- [184] Francoz C, Belghiti J, Vilgrain V, Sommacale D, Paradis V, Condat B, et al. Splanchnic vein thrombosis in candidates for liver transplantation: usefulness of screening and anticoagulation. *Gut* 2005;54:691–697.
- [185] Zocco MA, Di SE, De CR, Novi M, Ainora ME, 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.
- [186] Ogren M, Bergqvist D, Bjorck M, Acosta S, Eriksson H, Sternby NH. Portal vein thrombosis: prevalence, patient characteristics and lifetime risk: a population study based on 23,796 consecutive autopsies. *World J Gastroenterol* 2006;12:2115–2119.
- [187] Amitrano L, Guardascione MA, Scaglione M, Menchise A, Martino R, Manguso F, et al. Splanchnic vein thrombosis and variceal rebleeding in patients with cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24:1381–1385.
- [188] Augustin S, Altamirano J, Gonzalez A, Dot J, Abu-Suboh M, Armengol JR, et al. Effectiveness of combined pharmacologic and ligation therapy in high-risk patients with acute esophageal variceal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1787–1795.
- [189] D'Amico G, de Franchis R. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology* 2003;38:599–612.
- [190] Amitrano L, Guardascione MA, 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.
- [191] Englesbe MJ, Kubus J, Muhammad W, Sonnenday CJ, Welling T, Punch JD, et al. Portal vein thrombosis and survival in patients with cirrhosis. *Liver Transpl* 2010;16:83–90.
- [192] Amitrano L, Brancaccio V, Guardascione MA, Margaglione M, Sacco M, Martino R, et al. Portal vein thrombosis after variceal endoscopic sclerotherapy in cirrhotic patients: role of genetic thrombophilia. *Endoscopy* 2002;34:535–538.
- [193] Erkan O, Bozdayi AM, Disibeyaz S, Oguz D, Ozcan M, Bahar K, et al. Thrombophilic gene mutations in cirrhotic patients with portal vein thrombosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:339–343.



- [194] Tublin ME, Dodd III GD, Baron RL. Benign and malignant portal vein thrombosis: differentiation by CT characteristics. *AJR Am J Roentgenol* 1997;168:719–723.
- [195] Rossi S, Rosa L, Ravetta V, Cascina A, Quaretti P, Azzaretti A, et al. Contrast-enhanced versus conventional and color Doppler sonography for the detection of thrombosis of the portal and hepatic venous systems. *AJR Am J Roentgenol* 2006;186:763–773.
- [196] 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.
- [197] 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.
- [198] Nery F, Chevret S, Condat B, De RE, Boudaoud L, Rautou PE, 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.
- [199] Senzolo M, Sartori M, 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.
- [200] Amitrano L, Guardascione MA, 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.
- [201] Delgado MG, Seijo S, Yepes I, Achecar L, Catalina MV, 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.
- [202] Werner KT, Sando S, Carey EJ, Vargas HE, Byrne TJ, Douglas DD, et al. Portal vein thrombosis in patients with end stage liver disease awaiting liver transplantation: outcome of anticoagulation. *Dig Dis Sci* 2013;58(6):1776–1780.
- [203] 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(6):846–852.
- [204] Perarnau JM, Bajou A, d'Alteroche L, Viguier J, Ayoub J. Feasibility and long-term evolution of TIPS in cirrhotic patients with portal thrombosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:1093–1098.
- [205] 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.
- [206] Senzolo M, Patch D, Burra P, Burroughs AK. Tips for portal vein thrombosis (PVT) in cirrhosis: not only unblocking a pipe. *J Hepatol* 2011;55(4):945–946.
- [207] Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed.: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e419S–e494S.
- [208] Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed.:

- American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e24S–e43S.
- [209] Rodriguez-Castro KI, Simioni P, Burra P, Senzolo M. Anticoagulation for the treatment of thrombotic complications in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2012;32:1465–1476.
- [210] Bechmann LP, Wichert M, Kroger K, Hilgard P. Dosing and monitoring of low-molecular-weight heparin in cirrhotic patients. *Liver Int* 2011;31:1064.
- [211] Lisman T, Porte RJ. Towards a rational use of low-molecular-weight heparin in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2011;31:1063.
- [212] Senzolo M, Rodriguez-Castro KI, Rossetto V, Radu C, Gavasso S, Carraro P, et al. Increased anticoagulant response to low-molecular-weight heparin in plasma from patients with advanced cirrhosis. *J Thromb Haemost* 2012;10:1823–1829.
- [213] Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e44S–e88S.
- [214] van den Besselaar AM, Barrowcliffe TW, Houbouyan-Reveillard LL, Jespersen J, Johnston M, Poller L, et al. Guidelines on preparation, certification, and use of certified plasmas for ISI calibration and INR determination. *J Thromb Haemost* 2004;2:1946–1953.
- [215] Tripodi A, Chantarakul V, Mannucci PM. The international normalized ratio to prioritize patients for liver transplantation: problems and possible solutions. *J Thromb Haemost* 2008;6:243–248.
- [216] Tripodi A, Palareti G. New anticoagulant drugs for treatment of venous thromboembolism and stroke prevention in atrial fibrillation. *J Intern Med* 2012;271:554–565.
- [217] Liakoni E, Ratz Bravo AE, Terracciano L, Heim M, Krahenbuhl S. Symptomatic hepatocellular liver injury with hyperbilirubinemia in two patients treated with rivaroxaban. *JAMA Intern Med* 2014;174:1683–1686.