

肝硬化合并门静脉血栓的抗凝治疗进展

杨智炜 吴斌

【摘要】 门静脉血栓(PVT)是肝硬化的并发症之一,通常这些患者合并凝血功能异常,部分患者甚至合并食管胃静脉曲张破裂出血(EVB),PVT发生后如何治疗往往让临床医师难以抉择。PVT的危险因素可分为腹部因素和全身性因素两类,肝硬化的患者易发生PVT。目前较常使用的抗凝药物包括华法林、低分子肝素和新型口服抗凝药等,抗凝时应根据患者情况行个体化治疗。PVT合并EVB的患者须行内镜下曲张静脉根除治疗,以降低抗凝过程出血风险。该文就肝硬化合并PVT的发病机制、抗凝决策、治疗药物和合并EVB时的抗凝治疗作一综述。

【关键词】 肝硬化;门静脉血栓;抗凝治疗;新型口服抗凝药

Research progress on anticoagulation treatment for liver cirrhosis complicated with portal vein thrombosis Yang Zhiwei, Wu Bin. Department of Gastroenterology, Meizhou Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Meizhou 514031, China

Corresponding author, Wu Bin, E-mail: binwu001@hotmail.com

【Abstract】 Portal vein thrombosis (PVT) is one of the complications of liver cirrhosis. These patients are constantly complicated with coagulation disorders, and partial patients even suffer from esophagogastric variceal bleeding (EVB). It is a challenge for the physicians to choose the appropriate treatment for PVT. The risk factors of PVT can be divided into abdominal and systemic risk factors. Patients with liver cirrhosis are likely to develop PVT. Currently, commonly used anticoagulant agents include warfarin, low-molecular weight heparin (LMWH) and new oral anticoagulants (NOAC) are often used. Individual interventions should be implemented for anticoagulation therapy. PVT patients complicated with EVB should undergo endoscopic eradication of varices by ligation to reduce the risk of hemorrhage during anticoagulation therapy. This article summarized the pathogenesis, anticoagulation decision and therapeutic agents of liver cirrhosis complicated with PVT, as well as anticoagulation therapy when patients are complicated with EVB.

【Key words】 Liver cirrhosis; Portal vein thrombosis; Anticoagulation treatment; New oral anticoagulant

门静脉供应了肝脏约70%的血流,对维持肝脏的正常生理功能具有重要的意义,门静脉血栓(PVT)是指门静脉主干和(或)其分支内血栓形成。PVT的危险因素可分为腹部因素和全身性因素两类,腹部因素包括:①肝硬化;②肝胆系肿瘤;③腹腔内感染或炎症,如胰腺炎、胆囊炎、憩室炎、阑尾炎、炎症性肠病等;④门静脉系统损伤,如脾切除术、腹部外科手术、脐静脉插管等。全身性因素包括:①基因因素,如凝血因子V Leiden突变、凝血因子II G20210A突变、抗凝血酶缺陷、蛋白C缺陷、蛋白S缺陷、JAK2 V617F突变、MTHFR C677T突变等;②获得性因素,如阵发性睡眠性血

红蛋白尿症、骨髓增殖性疾病、抗磷脂抗体综合征、口服避孕药、妊娠或围生期、高同型半胱氨酸血症、白塞病、恶性肿瘤等^[3-4]。

流行病学资料表明肝硬化患者有较高的血栓形成风险,尤其在失代偿期以后,其发生率为5%~20%,合并肝癌患者的PVT风险更高^[5]。美国一项研究表明代偿期肝硬化和失代偿期肝硬化患者的静脉栓塞风险比普通人群分别高21%和39%,在45岁以下的人群中较为显著^[6]。其中肝硬化患者PVT发生率很高($OR = 17.1$, 95% CI 11.1~26.4),发生近端深静脉血栓和肺栓塞的风险也增加。

肝硬化患者常常伴有凝血功能异常,不少患者

伴随食管胃静脉曲张,甚至合并食管胃静脉曲张破裂出血(EVB),发生PVT后如何处理对临床医师来说是一项挑战。目前可选择的治疗方式有:药物抗凝治疗、经颈静脉肝内门体分流术(TIPS)、局部或全身性溶栓、外科手术取栓等,其中前两种治疗方式较常使用。TIPS用于肝硬化合并PVT治疗的技术要求高,手术难度大、风险高,此外术后可能发生的支架内血栓形成、肝性脑病等并发症也限制了其在临床的推广。目前多主张药物抗凝治疗作为肝硬化合并PVT的治疗首选,对抗凝效果不佳的患者可考虑行TIPS。本文就肝硬化合并PVT的发病机制、抗凝决策、治疗药物和合并EVB时的抗凝治疗作一综述。

一、肝硬化患者PVT的发病机制

肝硬化发生后门静脉压力升高,门静脉系统血流缓慢,为血栓形成提供条件。同时肝脏合成功能下降,除vWF因子和凝血因子Ⅷ外,大部分凝血因子合成减少;同时抗凝因子如蛋白C、蛋白S和抗凝血酶等的合成也减少^[7]。患者体内凝血系统处于一种复杂的再平衡,常规的凝血功能检查不能反映真实的凝血功能,凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)延长、低纤维蛋白只能反映凝血因子的缺乏^[8]。此外,部分人群中存在凝血因子V Leiden突变、凝血因子Ⅱ G20210A突变等,可导致凝血因子活性增加,增加血栓形成风险^[9]。肝内星状细胞激活、门静脉高压、脾切除术后和自发性腹膜炎所致内毒素血症等均可导致门静脉系统血管内皮损伤促进血栓形成。对照Virchow三要素,肝硬化患者具有血栓形成的危险因素,PVT发生风险高^[10]。

急性PVT的临床表现有腹痛、腹胀、恶心、呕吐等,如果累及范围广泛出现肠系膜上静脉栓塞时,腹痛症状往往较剧烈,可伴有血压下降,严重者可死亡。慢性PVT的症状不典型,部分患者可无明显临床症状。少数PVT患者可发生门静脉海绵样变,常伴有门静脉高压的表现,如EVB、脾脏肿大和腹水等^[11]。

肝硬化患者发生PVT的风险较高,43%的PVT患者没有临床症状,因此有筛查PVT的必要^[12]。PVT可影响肝移植手术,肝移植候选人群建议每3个月筛查一次。彩色多普勒超声和腹部增强CT是常用的检查手段,具有较高的敏感性和特异性。彩色多普勒超声对门脉主干和肝内分支的血栓具有较高准确性,还可以提供门静脉血流情况和

方向。超声检查简便易行,费用低,无需使用造影剂、无放射性,适合筛查和重复随访检查。腹部增强CT可以显示肠系膜上静脉及其分支情况,还能提供门静脉侧支分流道形成情况,可提供比超声检查更为全面的门静脉血流信息^[13]。

二、肝硬化合并PVT的抗凝决策

肝硬化合并PVT是否抗凝让临床医师难以抉择,这部分人群基础PT延长,血小板下降,有些甚至是因为EVB入院。同时,失代偿期肝硬化患者基础国际标准化比率(INR)超过2.0的为数不少,如果使用华法林抗凝,通过监测INR来指导用量不可行。此外,临床观察发现部分患者未行抗凝治疗,也可自发再通。

近年来肝硬化合并PVT已成为研究热点,越来越多的临床研究支持肝硬化合并急性PVT和PVT进展的患者行抗凝治疗。首先,肝硬化患者发生PVT的风险比一般人群高。随着疾病进展,发生风险逐年增高。PRO-LIVER研究表明1/5肝硬化患者会发生PVT,肝功能越差、年纪越大的患者风险越大,既往发生PVT的患者再发风险更高(OR值为7.42)^[14]。其次,肝硬化合并PVT的患者抗凝治疗与未抗凝的患者相比,血栓再通率高,血栓进展风险降低。有学者对肝硬化合并PVT抗凝治疗相关文献行Meta分析,发现抗凝治疗出血发生率为3.3%,血栓再通率为66.6%,其中完全再通率为41.5%;抗凝组和未抗凝组血栓完全再通OR值是4.16,血栓进展OR值是0.061^[15]。同时,抗凝治疗安全,不增加出血风险。Loffredo等^[16]回顾了6项提及抗凝治疗出血的临床研究,抗凝组和未抗凝组之间大出血事件和轻微出血事件的发生率无显著差异。其中4项研究提及EVB,抗凝组EVB的例数更少($P=0.04$)。抗凝治疗后EVB减少可能与抗凝后门静脉血栓消退,门脉压力下降有关。门静脉压力下降后食管静脉曲张缓解,自发破裂出血的机会减少。

祁兴顺等^[17]提出对于肝硬化合并PVT的患者如果无门静脉高压症状,Yerdel分级1级给予临床观察、随访,血栓进展时给予抗凝治疗;Yerdel分级2级及以上建议抗凝治疗。对于有门静脉高压症状的患者,内镜下治疗、放腹水等处理后予抗凝治疗。2015年更新的Baveno VI指南增加了关于肝硬化门静脉血栓与抗凝治疗的内容,对于等待肝移植的患者如果出现门静脉主干或进展性血栓推荐抗凝治疗^[18]。对非肝移植的肝硬化患者,如血栓进展

至肠系膜静脉或存在易栓高危因素,可考虑抗凝。

三、抗凝治疗的药物

抗凝药物通常选择华法林和低分子肝素(LMWH),最近几年新型口服抗凝药物(NOAC)也在临床尝试使用,现分述如下^[19]。

1. 华法林

主要作用于维生素 K 依赖的凝血因子,通过拮抗维生素 K 来达到抑制凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ和Ⅹ的合成,使其无法发挥正常的凝血功能,在临床上广泛用于血栓相关疾病的预防与治疗^[20]。Chung 等^[21]在肝硬化门静脉血栓形成患者中使用华法林抗凝,经过 4 个月治疗,华法林组 14 例患者中 11 例出现部分或完全再通,而未抗凝组 14 例患者只有 5 例获得再通。Chen 等^[22]在 30 例肝硬化合并门静脉血栓的患者中使用华法林抗凝,门静脉血栓改善、血栓无进展和血栓进展的概率分别为 68.2%、13.6% 和 18.2%,而未抗凝组门静脉血栓改善、血栓无进展和血栓进展的概率分别为 25.0%、37.5% 和 37.5%,抗凝组血栓再通的效果明显好于未抗凝组。抗凝组和未抗凝组 1 年后肝功能失代偿的概率相当,提示华法林抗凝对延缓肝功能进展可能没有帮助。有意思的是,他们的研究中还包含 18 例合并门静脉海绵样变的患者,经过抗凝后有 2 例患者门静脉海绵样变消失,可能与抗凝治疗后门静脉主干血流恢复,血流重新由门静脉主干入肝有关。

华法林用于肝硬化患者抗凝通常由 2.5 mg/d 开始,目标 INR 为 2~3,根据 INR 监测结果调整剂量。有部分失代偿肝硬化患者抗凝治疗开始前 INR 已升高,通过监测 INR 来指导华法林用量的办法难以实行,凝血酶生成试验或血栓弹力图可能有助于监测华法林的疗效和指导剂量调整^[22]。华法林口服给药,使用方便,一旦过量可使用维生素 K、新鲜血浆等逆转。服药期间需要密切监测凝血功能,以维持目标 INR。然而若肝病病情进展时,无法判断是肝功能异常还是华法林导致的 INR 升高。同时华法林通过肝脏代谢,肝功能异常时药物半衰期延长。除了个人体质外,多种药物、食物可干扰华法林代谢,导致其抗凝作用存在个体差异。

2. LMWH

LMWH 是普通肝素的裂解片段,主要作用于凝血因子 Xa。低分子肝素抗凝血因子 Xa 的活性强于普通肝素,而对凝血因子Ⅱa 的活性影响较小,使用期间可以无需监测凝血功能。Amitrano 等^[23]

在 28 例肝硬化合并 PVT 的患者中使用依诺肝素 200 U/(kg·d)抗凝,对于合并食管静脉曲张出血的患者行套扎治疗后抗凝。抗凝治疗 6 个月后完全再通的患者占 33.3%,部分再通的占 50%,治疗无反应的为 16.7%。在部分再通的患者中继续抗凝,85.7% 的患者获得完全再通。总体的完全再通率为 75%,平均再通时间为 6.5 个月。在治疗的过程中没有发现明显的副作用,LMWH 用于肝硬化 PVT 的患者安全、有效。Cui 等^[24]在 65 例合并 PVT 的乙肝肝硬化患者中使用依诺肝素抗凝,经过 6 个月的治疗 78.5% 的患者获得完全或部分再通,Child-Pugh 评分和治疗无反应的患者相比有下降($P < 0.05$)。依诺肝素 100 U/kg 每 12 h 皮下注射组出血的比例低于依诺肝素 150 U/kg 每 24 h 皮下注射组(6.4% vs. 23.5%),2 组患者治疗过程中均未发生 EVB,主要的出血事件为注射部位出血、鼻衄和血尿。初始治疗时有 4 名患者的血小板计数低于 $50 \times 10^9/L$,在 6 个月的治疗过程中这些患者未发生出血事件。血小板计数低的患者使用低分子肝素抗凝可能也是安全的,但需要大样本的研究来证实。

在普通患者中监测 Anti-Xa 水平可用于指导 LMWH 的剂量,然而在肝硬化患者却不适用。肝硬化患者使用标准剂量 LMWH 后,其 Anti-Xa 水平往往低于推荐值,低估了其抗凝效果。肝功能越差,抗凝治疗后 Anti-Xa 水平越低。这种现象可能与肝硬化患者体内 AT-Ⅲ下降有关。肝功能越差,AT-Ⅲ水平越低,治疗后测得的 Anti-Xa 水平也越低^[25]。LMWH 具有良好的安全性,一旦出血及时停用,其抗凝效应短时间内可逆转。但它使用不方便,需要皮下注射给药,患者依从性偏差。LMWH 药物半衰期比普通肝素长,在肾功能不全的患者中需注意调整剂量。

3. NOAC

作用于凝血途径的两个重要靶点凝血因子 Xa 或凝血因子Ⅱa,通过抑制其活性来发挥抗凝作用。在美国已上市的 NOAC 包括凝血因子Ⅱa 抑制剂达比加群(dabigatran)和凝血因子 Xa 抑制剂阿哌沙班(apixaban)、利伐沙班(rivaroxaban)和依度沙班(edoxaban)^[26]。除依度沙班外,其他 3 种 NOAC 在中国均已上市。达比加群、利伐沙班和依度沙班主要通过肾脏代谢,超过 50% 的药物通过肾脏清除,肾功能不全的患者需调整剂量^[27]。出于安全性考虑,目前 NOAC 治疗肝硬化合并 PVT 的临床

研究绝大部分在肝功能 Child-Pugh A 级和 B 级患者中进行,其安全性和传统抗凝药物华法林、LMWH 相仿,不增加出血风险^[28]。VALDIG 组织的一项由 17 个研究中心参与的临床研究,共纳入 94 例患者,其结果证实 NOAC 治疗 PVT 在肝硬化和无肝硬化的患者中同样安全有效。该研究使用的 NOAC 包括利伐沙班、达比加群和阿哌沙班,其中使用利伐沙班的患者占 80% 以上,发生的出血事件包括下消化道出血、门脉高压性胃病出血、鼻衄和套扎治疗后出血等。需要注意的是参与该研究的肝硬化患者根据肝功能的情况调整了药物剂量,肝硬化组的药物平均剂量低于无肝硬化组^[19]。

NOAC 有特异性的拮抗药物,2015 年美国上市的 Idarucizumab 可在数分钟内逆转达比加群的抗凝作用。Andexanet alfa 目前处于临床研究阶段,它可迅速逆转凝血因子 Xa 抑制剂阿哌沙班、利伐沙班和依度沙班的抗凝作用,此外还具有逆转肝素和 LMWH 抗凝作用的能力^[30]。另一个处于临床研究阶段的药物 Aripazine 更为强大,可逆转目前上市的所有 NOAC、肝素和 LMWH 的抗凝作用。NOAC 使用方便,口服给药,每日 1 次或 2 次,无需监测凝血功能。万一过量导致大出血,可使用特异性拮抗药物快速逆转其抗凝作用,具备华法林和 LMWH 的优点。虽然目前使用经验有限,价格较贵,但随着今后大规模临床试验的开展,药品费用的下降,NOAC 具有很好的应用前景。

四、合并 EVB 时的抗凝时机

肝硬化患者合并 PVT 并出现 EVB 时,何时开始抗凝治疗目前没有明确结论。Chen 等^[2]在一级或二级预防开始后即使用华法林抗凝,在他们的研究中 30 例患者中有 4 例因消化道出血需要住院治疗。Amitrano 等^[23]和 Cui 等^[24]对合并 EVB 的患者行套扎治疗根除、服用非选择性 β 受体阻滞剂 (NSBB),其后使用依诺肝素抗凝,未报道治疗过程中发生消化道出血。以上研究表明曲张静脉根除后再行抗凝治疗,消化道出血的风险降低。然而对于 Yerdel 分级 2 级及以上或在等待抗凝的过程血栓进展的患者,在曲张静脉未完全根除前予抗凝治疗将有助于恢复门静脉血流,降低门静脉压力,缓解食管胃静脉曲张,对患者可能有更大的获益。此外,有学者提出 NSBB 减慢门静脉血流可能会促进 PVT 进展,单一使用内镜下根除曲张静脉预防出血可能更为合适。

内镜下套扎治疗具有一定的出血风险,术后套

扎部位溃疡出血的发生率为 3.6%~15%,出血后病死率达 28%~52%^[31]。合并 PVT 的肝硬化患者套扎后抗凝的研究有限,Francos 等(2005 年)曾在合并 PVT 等待肝移植的肝硬化患者中第一次套扎治疗后即开始抗凝,使用 LMWH 序贯华法林的治疗策略,19 例患者中有 1 例在治疗过程中出现套扎后溃疡出血,予保守治疗后症状缓解。对于血栓进展风险高的患者早期使用 LMWH 抗凝,在曲张静脉根除后使用口服华法林或 NOAC 抗凝可能是相对安全的治疗方案。

肝硬化患者行内镜治疗属高风险操作,已使用抗凝药物的患者内镜治疗前相关药物管理可参考 2016 年制定的英国胃肠病学会和欧洲胃肠内镜学会指南,术前 LMWH 停用 24 h 以上、华法林停用 5 d 以上、NOAC 停用 48 h 以上,术后复用的时间需根据病情来决定。

五、总结

肝硬化患者体内的凝血系统是抗凝因子、促凝因子和纤溶系统的复杂再平衡,和普通人群相比 PVT 发生风险高。肝硬化合并 PVT 的部分患者需要抗凝,抗凝治疗安全、有效,其疗程至少需要 6 个月。抗凝停止后 PVT 复发率为 35%,部分患者可能需终身抗凝^[1]。华法林、LMWH 和 NOAC 都有各自的优缺点,需根据患者的具体情况来选择。鉴于肝硬化患者存在凝血功能异常,甚至合并食管胃静脉曲张,抗凝治疗前需要与患者及家属充分沟通,告知抗凝治疗的必要性、风险和获益,获得知情和理解。抗凝前必须行胃镜检查评估食管胃静脉曲张情况,合并中、重度静脉曲张的患者内镜下根除曲张静脉后行抗凝治疗可减少抗凝过程中出血事件。

参考文献

- [1] Leonardi F, Maria N, Villa E. Anticoagulation in cirrhosis: a new paradigm? Clin Mol Hepatol, 2017, 23 (1): 13-21.
- [2] Chen H, Liu L, Qi X, He C, Wu F, Fan D, Han G. Efficacy and safety of anticoagulation in more advanced portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2016, 28 (1): 82-89.
- [3] Loudin M, Ahn J. Portal vein thrombosis in cirrhosis. J Clin Gastroenterol, 2017, 51 (7): 579-585.
- [4] Hoekstra J, Janssen HL. Vascular liver disorders (II): portal vein thrombosis. Neth J Med, 2009, 67 (2): 46-53.
- [5] Qi X. Portal vein thrombosis: recent advance. Adv Exp Med Biol, 2017, 906: 229-239.
- [6] Ogren M, Bergqvist D, Björck M, Acosta S, Sternby NH. High incidence of concomitant venous thromboembolism in patients

- with portal vein thrombosis: a population study based on 23 796 consecutive autopsies. *J Thromb Haemost*, 2007, 5 (1): 198-200.
- [7] Valla DC, Rautou PE. The coagulation system in patients with end-stage liver disease. *Liver Int*, 2015, 35 (Suppl 1): 139-144.
- [8] Baccouche H, Labidi A, Fekih M, Mahjoub S, Kaabi H, Hmida S, Filali A, Romdhane NB. Haemostatic balance in cirrhosis. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2017, 28 (2): 139-144.
- [9] Qi X, Li H, Liu X, Yao H, Han G, Hu F, Shao L, Guo X. Novel insights into the development of portal vein thrombosis in cirrhosis patients. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015, 9 (11): 1421-1432.
- [10] Chawla YK, Bodh V. Portal vein thrombosis. *J Clin Exp Hepatol*, 2015, 5 (1): 22-40.
- [11] Sharma AM, Zhu D, Henry Z. Portal vein thrombosis: when to treat and how? *Vasc Med*, 2016, 21 (1): 61-69.
- [12] Liew A, Douketis J. Portal vein thrombosis in patients with cirrhosis: underdiagnosis and undertreatment? *Intern Emerg Med*, 2016, 11 (8): 1037-1040.
- [13] Gueddi S, Righini M, Mezger N, Morard I, Kaiser L, Giostra E, Bounameaux H, Angelillo-Scherrer A. Portal vein thrombosis following a primary cytomegalovirus infection in an immunocompetent adult. *Thromb Haemost*, 2006, 95 (1): 199-201.
- [14] Violi F, Corazza GR, Caldwell SH, Perticone F, Gatta A, Angelico M, Farcomeni A, Masotti M, Napoleone L, Vestri A, Raparelli V, Basili S; PRO-LIVER Collaborators. Portal vein thrombosis relevance on liver cirrhosis: Italian Venous Thrombotic Events Registry. *Intern Emerg Med*, 2016, 11 (8): 1059-1066.
- [15] Qi X, De Stefano V, Li H, Dai J, Guo X, Fan D. Anticoagulation for the treatment of portal vein thrombosis in liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Intern Med*, 2015, 26 (1): 23-29.
- [16] Loffredo L, Pastori D, Farcomeni A, Violi F. Effects of anticoagulants in patients with cirrhosis and portal vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*, 2017, 153 (2): 480-487.
- [17] Qi X, Han G, Fan D. Management of portal vein thrombosis in liver cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2014, 11 (7): 435-446.
- [18] de Franchis R; Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol*, 2015, 63 (3): 743-752.
- [19] De Gottardi A, Trebicka J, Klinger C, Plessier A, Seijo S, Terziroli B, Magenta L, Semela D, Buscarini E, Langlet P, Görtzen J, Puente A, Müllhaupt B, Navascués C, Nery F, Deltenre P, Turon F, Engelmann C, Arya R, Caca K, Peck-Radosavljevic M, Leebeek FWG, Valla D, Garcia-Pagan JC; VALDIG Investigators. Antithrombotic treatment with direct-acting oral anticoagulants in patients with splanchnic vein thrombosis and cirrhosis. *Liver Int*, 2017, 37 (5): 694-699.
- [20] 钟耀彬, 陈安潮, 周佩晓, 杨伟民. 低剂量华法林预防心房颤动患者脑栓塞的临床研究. *新医学*, 2013, 44 (3): 173-175.
- [21] Chung JW, Kim GH, Lee JH, Ok KS, Jang ES, Jeong SH, Kim JW. Safety, efficacy, and response predictors of anticoagulation for the treatment of nonmalignant portal-vein thrombosis in patients with cirrhosis: a propensity score matching analysis. *Clin Mol Hepatol*, 2014, 20 (4): 384-391.
- [22] Hugenholtz GC, Northup PG, Porte RJ, Lisman T. Is there a rationale for treatment of chronic liver disease with antithrombotic therapy? *Blood Rev*, 2015, 29 (2): 127-136.
- [23] Amitrano L, Guardascione MA, Menchise A, Martino R, Scaglione M, Giovine S, Romano L, Balzano A. 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 (6): 448-451.
- [24] Cui SB, Shu RH, Yan SP, Wu H, Chen Y, Wang L, Zhu Q. Efficacy and safety of anticoagulation therapy with different doses of enoxaparin for portal vein thrombosis in cirrhotic patients with hepatitis B. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 27 (8): 914-919.
- [25] Bechmann LP, Sichau M, Wichert M, Gerken G, Kröger K, Hilgard P. Low-molecular-weight heparin in patients with advanced cirrhosis. *Liver Int*, 2011, 31 (1): 75-82.
- [26] Arnao V, Riolo M, Tuttolomondo A, Pinto A, Fierro B, Aridon P. New frontiers in anticoagulation: non vitamin-K oral anticoagulants in stroke prevention. *Expert Rev Neurother*, 2017, 17 (6): 539-552.
- [27] Intagliata NM, Maitland H, Caldwell SH. Direct oral anticoagulants in cirrhosis. *Curr Treat Options Gastroenterol*, 2016, 14 (2): 247-256.
- [28] Intagliata NM, Henry ZH, Maitland H, Shah NL, Argo CK, Northup PG, Caldwell SH. Direct oral anticoagulants in cirrhosis patients pose similar risks of bleeding when compared to traditional anticoagulation. *Dig Dis Sci*, 2016, 61 (6): 1721-1727.
- [29] Pollack CJ Jr, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, Dubiel R, Huisman MV, Hylek EM, Kamphuisen PW, Kreuzer J, Levy JH, Sellke FW, Stangier J, Steiner T, Wang B, Kam CW, Weitz JL. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med*, 2015, 373 (6): 511-520.
- [30] Nafee T, Aslam A, Chi G, Pahlavani S, Nimri D, Kuchkuntla AR, Talib U, Michalak N, Daaboul Y, Korjian S, Gallo A, Gibson CM. Andexanet alfa for the reversal of anticoagulant activity in patients treated with direct and indirect factor Xa inhibitors. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2017, 15 (4): 237-245.
- [31] Cho E, Jun CH, Cho SB, Park CH, Kim HS, Choi SK, Rew JS. Endoscopic variceal ligation-induced ulcer bleeding: what are the risk factors and treatment strategies? *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96 (24): e7157.

(收稿日期: 2017-09-06)

(本文编辑: 杨江瑜)