

# 肝硬化合并门静脉血栓形成患者的抗凝治疗研究进展<sup>Δ</sup>

龚伟\*,李芸<sup>#</sup>(苏州大学附属第一医院药学部,江苏苏州 215000)

中图分类号 R972;R973+2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)04-0533-07  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.04.21



**摘要** 门静脉血栓(PVT)作为肝硬化常见且严重的并发症,其抗凝治疗因患者凝血功能异常与出血风险并存而颇具挑战。本文综合近年来肝硬化合并PVT抗凝治疗的研究成果及国内外指南与共识,围绕肝硬化合并PVT的高发原因、临床表现与诊断、抗凝治疗决策(包括指征确定、时机选择、疗程选择)、药物合理使用4个方面展开综述。结果表明,肝硬化患者中PVT高发是多因素共同作用的结果。目前普遍认为,门静脉血流瘀滞、机体高凝状态以及血管内皮损伤是PVT形成的三大危险因素。肝硬化合并PVT的临床表现丰富,其诊断需结合临床背景、影像学检查以及实验室检查进行综合判断,其中影像学检查是核心诊断依据。抗凝治疗能够显著提高PVT的血栓再通率,降低血栓进展风险,且不会增加门静脉高压相关的出血风险。在治疗时机上,确诊后6个月内,尤其是2周内启动抗凝治疗可显著提高血栓再通率。对于肝硬化合并PVT的抗凝治疗,临床上常用的药物主要包括肝素类药物、维生素K拮抗剂(VKA)及直接口服抗凝剂(DOACs)。其中,低分子肝素作为一线药物的证据十分充分;DOACs在代偿期肝硬化合并PVT患者中显示出良好的疗效与安全性,不过其在失代偿期肝硬化合并PVT患者中的应用仍需格外谨慎。建议疗程通常不少于6个月。对于存在肠系膜静脉受累、等待肝移植或遗传性血栓形成倾向的肝硬化合并PVT患者,应考虑进行长期抗凝治疗。

**关键词** 肝硬化;门静脉血栓;抗凝治疗;凝血功能异常;出血风险

## Research progress on anticoagulant therapy in patients with liver cirrhosis complicated with portal vein thrombosis

GONG Wei, LI Yun (Dept. of Pharmacy, First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Suzhou 215000, China)

**ABSTRACT** Portal vein thrombosis (PVT) is a common and severe complication of liver cirrhosis. Anticoagulant therapy for PVT in these patients is particularly challenging due to the coexistence of abnormal coagulation function and bleeding risk. This article reviews recent research findings, domestic and international guidelines, and expert consensus regarding anticoagulant therapy for liver cirrhosis complicated by PVT. The review focuses on four key aspects: the underlying causes of the high incidence of PVT, its clinical manifestations and diagnosis, anticoagulant treatment decision-making (including determining indications, timing, and course selection), and rational drug use. The evidence indicates that the high incidence of PVT in patients with liver cirrhosis results from the interplay of multiple factors. Currently, portal venous stasis, a systemic hypercoagulable state, and vascular endothelial damage are widely recognized as the three primary risk factors for PVT formation. The clinical manifestations of liver cirrhosis complicated by PVT are diverse, diagnosis requires comprehensive evaluation based on clinical context, imaging examination, and laboratory tests, with imaging examination as the cornerstone. Anticoagulant therapy can significantly improve the thrombus recanalization rate in PVT, reduce the risk of thrombus progression, and does not increase the risk of portal hypertension-related bleeding. Regarding treatment timing, initiating anticoagulation within six months of diagnosis, particularly within two weeks, can significantly enhance the recanalization rate. Commonly used anticoagulants in clinical practice for liver cirrhosis with PVT include heparins, vitamin K antagonists (VKAs), and direct oral anticoagulants (DOACs). Among these, substantial evidence supports low-molecular-weight heparin as a first-line agent. DOACs have demonstrated favorable efficacy and safety in patients with compensated liver cirrhosis and PVT; however, their use in patients with decompensated liver cirrhosis and PVT warrants extra caution. A treatment duration of at least six months is generally recommended. Long-term anticoagulation should be considered for patients with liver cirrhosis and PVT who have mesenteric vein involvement, are awaiting liver transplantation, or have an inherited thrombophilia.

**KEYWORDS** liver cirrhosis; portal vein thrombosis; anticoagulant therapy; abnormal coagulation function; bleeding risk

肝脏约70%的血流由门静脉供应,该血流对于维持

肝脏正常生理功能至关重要。门静脉血栓(portal vein thrombosis, PVT)是指门静脉主干和(或)其分支形成血栓,且血栓可向肝内或肝外静脉系统(如肠系膜上静脉和脾静脉)蔓延<sup>[1]</sup>。PVT可见于多种临床情况,包括肝硬化、恶性肿瘤以及炎性疾病。在肝硬化患者中,由于门静脉高压、肝功能减退以及凝血功能紊乱等因素,PVT的发生率显著升高。流行病学数据显示,肝硬化患者发

<sup>Δ</sup>基金项目 江苏省医学重点学科建设项目(No.ZDXK202247);  
江苏省药学会奥赛康医院药学基金项目(No.Q202231)

\* 第一作者 主管药师。研究方向:医院药学。E-mail:  
gongwei@pharm-go.com

<sup>#</sup> 通信作者 副主任药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:  
0512-67780997。E-mail:lyxfyy@aliyun.com

生PVT的风险约为普通人群的7倍,患病率为10%~26%;而在合并肝细胞癌的肝硬化患者中,这一风险进一步增加<sup>[2-3]</sup>。PVT形成后会加重门静脉高压,进而可能引发食管胃底静脉曲张破裂出血(esophagogastric variceal bleeding, EVB)以及肠缺血等严重后果<sup>[4]</sup>。

抗凝作为一种有效的治疗手段,能够促进肝硬化合并PVT患者的血栓再通,阻止血栓进展,进而改善患者预后。然而,对于肝硬化患者,特别是已经出现门静脉高压及相关静脉曲张的患者,抗凝治疗可能伴随较高的出血风险。近期研究表明,经严格评估与筛选的患者接受抗凝治疗,仍可从中获益<sup>[5]</sup>。目前,在肝硬化合并PVT的抗凝管理方面,诸如治疗指征、启动时机、治疗疗程以及药物选择等方面仍存在争议。因此,本文围绕肝硬化合并PVT的高发原因、临床表现与诊断、抗凝治疗决策、药物合理使用4个方面展开综述,梳理最新的文献证据,旨在为临床实践提供参考依据。

## 1 肝硬化合并PVT的高发原因

肝硬化患者中,PVT高发是多种因素共同作用的结果,其具体发病机制尚未完全明确。目前,学界普遍认为,门静脉血流瘀滞、机体高凝状态以及血管内皮损伤是PVT形成的三大危险因素。这三者均与肝硬化门静脉高压密切相关,且相互协同,产生级联致病效应<sup>[6-7]</sup>。

门静脉血流瘀滞是PVT发生的关键因素。随着肝硬化患者病情的不断进展,其肝内纤维组织呈弥漫性增生,并形成假小叶,破坏了肝窦的正常结构,导致门静脉阻力增大,进而引发门静脉高压。门静脉高压可进一步导致血流动力学异常,主要表现如下:其一,门静脉血流速度减慢、流向改变,促使血小板和凝血因子在血管壁黏附、聚集;其二,脾脏因淤血而肿大,同时门体侧支循环建立,加剧了门静脉血流的瘀滞状况,为血栓形成创造了血流动力学条件<sup>[8]</sup>。

机体高凝状态是PVT形成的核心驱动因素。肝脏作为凝血因子合成与代谢的主要器官,在发生肝硬化时其功能受损,进而致使凝血-抗凝系统失衡。一方面,除血管性血友病因子及凝血因子VIII水平升高外,多数凝血因子合成减少;另一方面,蛋白C、蛋白S、抗凝血酶III等抗凝物质的合成减少尤为显著,其减少程度超过凝血因子合成的减少程度,从而使机体呈高凝状态<sup>[9-10]</sup>。此外,部分患者存在遗传性血栓形成倾向,如凝血因子V基因Leiden突变或凝血酶原基因G20210A突变,可进一步增强凝血活性、降低血栓形成阈值,在肝硬化背景下更易诱发PVT<sup>[9]</sup>。

门静脉血管内皮损伤是血栓形成的触发因素。肝硬化相关的多种病理过程均可通过直接或间接途径损伤内皮细胞,具体机制如下:(1)门静脉高压导致血管壁张力持续增加,长期的机械牵拉破坏了内皮的完整性;(2)活化的肝星状细胞释放炎症介质和氧化应激产物,不仅损害内皮细胞,还促进黏附分子的表达,增强血小板与内皮之间的相互作用;(3)脾切除术肠道内毒素易位,或门体侧支循环形成的异常血流冲击,均可进一

步加重内皮损伤<sup>[11]</sup>。内皮损伤后,其抗凝和抗黏附功能丧失,内皮下胶原暴露,进而激活血小板并启动凝血功能,最终促使血栓形成。

上述三大因素并非独立存在,而是相互关联、彼此促进。门静脉高压不仅会引发血流瘀滞,还会损害肝脏功能,进而诱发高凝状态,同时造成血管内皮结构与功能损伤。由于肝硬化患者在血流动力学、凝血功能以及血管内皮等多方面存在病理变化,其发生PVT的风险明显高于普通人群。

## 2 肝硬化合并PVT的临床表现与诊断

### 2.1 临床表现

肝硬化合并PVT的临床表现具有高度异质性,其差异主要取决于血栓形成的速度、范围、阻塞程度以及肝功能储备状况。急性PVT可表现为突发的中上腹或右上腹持续性疼痛、腹胀、恶心和呕吐,常伴有腹水不明原因增多或难治性腹水;若血栓范围扩大并累及肠系膜上静脉,腹痛程度会明显加剧,部分患者可出现血压下降,病情严重时甚至会危及生命<sup>[12]</sup>。慢性PVT的症状相对隐匿,许多患者并无明显的临床症状,常在影像学检查时被偶然发现;另有部分患者以门静脉高压症状逐步加重为主要表现,包括难治性腹水、脾功能亢进加重、肝性脑病反复发作等;当血栓范围广泛时,可导致肝脏灌注不足,进而引发肝功能恶化,甚至进展为肝衰竭<sup>[12]</sup>。

### 2.2 诊断

肝硬化合并PVT的诊断需综合考量临床背景、影像学检查以及实验室检查,其中影像学检查是核心诊断依据<sup>[9]</sup>。对于有肝硬化病史的患者,若出现门静脉高压相关症状(如腹水难以控制、EVB、肝性脑病等)加剧,或者出现不明原因的腹痛、腹胀,应警惕PVT的发生。实验室检查缺乏特异性,仅作为辅助参考:急性期患者常伴有D-二聚体水平升高,但慢性期患者此指标可能无明显异常,诊断时需结合肝功能、凝血功能等指标,以排除其他血栓性疾病。PVT的确诊依赖影像学检查:腹部彩色多普勒超声因具有便捷、无创的特点,是PVT的首选筛查手段;CT或磁共振成像则是确诊PVT及评估病情的重要手段,其不仅能够明确血栓的位置、范围、形态及分期,还可精准判断门静脉受累程度、侧支循环建立情况以及是否合并肝外血栓;数字减影血管造影多用于复杂病例的进一步确诊或介入治疗前的精准评估<sup>[3]</sup>。

## 3 肝硬化合并PVT的抗凝治疗决策

在肝硬化合并PVT的临床管理工作中,制定抗凝治疗决策极具挑战性。此类患者因肝功能失代偿,凝血功能显著紊乱,通常表现为凝血酶原时间延长、血小板计数降低,其凝血-纤溶系统平衡处于不稳定状态。更为复杂的是,部分患者合并食管胃底静脉曲张,存在静脉曲张破裂出血的潜在风险。因此,对于肝硬化合并PVT的患者,抗凝治疗指征的确定、治疗时机的选择、疗程的选择,均需要临床医生基于个体化评估,在出血风险与血栓治疗获益之间进行科学且审慎的权衡。

### 3.1 抗凝治疗指征的确定

鉴于PVT具有较高的自发再通率,且并非所有患者均能从抗凝治疗中获益,因此开展风险-获益评估并明确抗凝治疗的指征尤为重要<sup>[13]</sup>。肝硬化合并PVT的患者从抗凝治疗中获益主要体现在两个方面:其一,可改善门静脉血流、降低门静脉高压,进而延缓疾病进展或降低并发症风险;其二,对于计划进行肝移植的患者,PVT再通可维持原有的解剖结构,从而降低手术难度。而抗凝治疗的潜在风险,则需要综合考量患者出血史、跌倒风险、身体虚弱程度以及血小板计数水平等因素。

当前,国内外相关指南或共识均倡导依据个体化原则,对肝硬化合并PVT的患者开展抗凝治疗<sup>[3,14-16]</sup>。国内《肝硬化门静脉血栓管理专家共识(2020年,上海)》明确规定,针对肝硬化合并PVT的患者,若存在急性症状性PVT、拟接受肝移植或合并肠系膜静脉血栓等情况,建议实施抗凝治疗;而近期有出血史、伴有重度食管胃底静脉曲张或严重血小板减少症的患者,则需暂缓抗凝治疗<sup>[3]</sup>。2020年《美国肝病研究协会实践指南》提出,新发(<6个月)的肝内小分支血栓或主干部分闭塞(<50%)可暂时不予干预,每3个月进行影像学复查即可;但主门静脉完全闭塞或狭窄>50%,或合并肠系膜静脉血栓时,应进行抗凝治疗<sup>[14]</sup>。《Baveno VII:门静脉高压领域共识更新》所推荐的肝硬化合并PVT的抗凝指征包括:(1)新近发生的主门静脉完全闭塞,或狭窄>50%的PVT;(2)有临床症状的PVT(无论病变范围大小);(3)肝移植潜在候选者合并PVT(无论闭塞程度及延伸范围如何);(4)主门静脉闭塞<50%但随访1~3个月内出现进展,或肠系膜上静脉受累<sup>[15]</sup>。《美国胃肠病学会肝硬化患者门静脉血栓形成管理临床实践更新:专家述评》推荐的管理策略如下:(1)存在肠道缺血征象的PVT患者需即刻进行抗凝治疗,以最大程度减少缺血损伤;(2)无肠道缺血症状、近期(<6个月)出现肝内门静脉分支血栓,或主门静脉、脾静脉/肠系膜静脉阻塞程度<50%的肝硬化患者,应考虑进行观察,每3个月重复进行影像学检查直至血栓消退;(3)无肠道缺血症状、近期(<6个月)出现主门静脉或肠系膜静脉阻塞≥50%的肝硬化患者,应考虑实施抗凝治疗<sup>[16]</sup>。该专家述评进一步强调,抗凝治疗使PVT再通获益较为显著的患者群体包括:多血管系统受累者、血栓进展者、拟行肝移植者,以及存在遗传性血栓形成倾向者<sup>[16]</sup>。

### 3.2 抗凝治疗时机的选择

抗凝治疗时机的选择对于肝硬化合并PVT患者的预后至关重要。临床研究显示,在PVT确诊后6个月内实施抗凝治疗,能够显著提高血栓再通率[相对危险度=3.3,95%置信区间(CI)为1.2~9.4, $P=0.004$ ];在确诊后2周内便启动抗凝治疗的患者,其血栓再通率明显高于2周后才接受治疗的患者。延迟进行抗凝治疗,不仅会降低治疗效果,还可能延长治疗周期<sup>[16]</sup>。上述时间依赖性效应在国内《肝硬化诊治指南》中也有明确的阐述:对于病程在6个月以内的急性PVT患者,若在发病

第1周就单独使用低分子肝素或联合华法林开展抗凝治疗,其血栓再通率高达69%;而推迟至第2周才开始治疗,其血栓再通率会降至25%<sup>[17]</sup>。由此可见,抗凝治疗启动的时间越早,治疗效果往往越好。一项大型荟萃分析结果表明,对肝硬化合并PVT患者进行抗凝治疗,并未显著增加门静脉高压相关的出血风险<sup>[17]</sup>。这一结论为临床早期启动抗凝治疗提供了重要的安全性依据。

鉴于PVT的发生与EVB、门静脉高压的发展存在明确的病理关联,针对此类患者,应常规开展静脉曲张筛查。内镜评估与针对性预防措施是降低出血风险的关键,然而在临床实践中,需审慎考量其与抗凝治疗启动时机的关系。随着循证医学证据的不断积累,国际指南或共识对抗凝治疗启动时机的推荐建议逐渐统一且更具指导价值:2016年《欧洲肝病学会临床实践指南:肝脏血管疾病》建议,在实施静脉曲张预防措施之后再启动抗凝治疗<sup>[18]</sup>;《2020年美国肝病研究协会实践指南》提出,目前尚无足够高质量的证据支持延迟抗凝策略,因此推荐尽早启动抗凝治疗<sup>[14]</sup>;2022年《Baveno VII:门静脉高压领域共识更新》明确指出,对于接受维生素K拮抗剂(vitamin K antagonist, VKA)抗凝治疗的患者,应同步实施食管胃底静脉曲张套扎术<sup>[15]</sup>;2025年《美国胃肠病学会肝硬化患者门静脉血栓形成管理临床实践更新:专家述评》进一步表明,对于未使用非选择性 $\beta$ 受体阻滞剂预防出血的肝硬化合并PVT患者,应进行内镜下静脉曲张筛查,同时强调延迟抗凝会降低门静脉再通的概率,应当予以避免<sup>[16]</sup>。

### 3.3 抗凝治疗疗程的选择

依据文献报道,约38%的肝硬化合并PVT患者在血栓再通后或治疗终止后的2~5个月内会出现复发性PVT<sup>[19]</sup>。鉴于抗凝治疗无法改变肝硬化患者PVT形成的病理生理机制,因此停止抗凝后血栓复发或进展具有可预测性。充足的抗凝疗程是PVT治疗成功的关键。《Baveno VII:门静脉高压领域共识更新》及《欧洲肝病学会肝硬化患者出血与血栓形成预防及管理临床实践指南》推荐,抗凝治疗疗程通常应在6个月以上<sup>[15,20]</sup>。《Baveno VI共识研讨会报告:门静脉高压的风险分层与个体化治疗》建议,等待肝移植的患者即便血栓已溶解,仍需持续进行抗凝治疗;此外,具有以下情况者可考虑长期抗凝:(1)肠系膜静脉血栓形成,(2)既往出现肠缺血或肠坏死的患者,(3)等待肝移植的患者,(4)具有遗传性血栓形成倾向的患者<sup>[21]</sup>。在上述情形下,长期抗凝能够有效预防血栓再次形成,降低相关并发症的发生风险,对于改善患者预后具有重要价值。《美国胃肠病学会肝硬化患者门静脉血栓形成管理临床实践更新:专家述评》表明,接受抗凝治疗的肝硬化合并PVT患者应每3个月进行1次影像学检查,以评估治疗效果;若6个月仍未见效,可停止抗凝治疗;若抗凝治疗有效,则应持续进行抗凝直至实施移植手术或PVT完全再通(对于非移植患者)<sup>[16]</sup>。我国《肝硬化门静脉血栓管理专家共识(2020年,上海)》提及,部分肝硬化合并PVT患者经6个

月抗凝治疗可能无法实现门静脉再通,此类患者的抗凝时间应延长至12个月<sup>[3]</sup>。

## 4 抗凝治疗药物的合理使用

### 4.1 抗凝治疗药物的选择

#### 4.1.1 VKA

VKA是一类以华法林为典型代表的传统抗凝药物。其作用机制为抑制维生素K依赖性凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、X的合成,进而发挥抗凝功效。在使用过程中,需密切监测国际标准化比值(international normalized ratio, INR)。传统观念认为,INR的达标区间为2.0~3.0。然而,终末期肝病患者自身INR相对较高,导致华法林剂量的精准把控存在不确定性。此外,华法林的药效特点为起效和消退均相对缓慢,容易受多种食物和药物的影响。因此,在华法林治疗期间,需频繁检测INR并根据检测结果调整剂量。这一局限性不仅增加了其在肝硬化合并PVT患者中的应用难度,还会影响患者的用药依从性<sup>[22]</sup>。一项多中心随机对照试验显示,华法林抗凝治疗组患者的PVT再通率较未接受抗凝治疗组患者显著升高,意向性治疗分析结果为71.9% vs. 34.4% ( $P=0.004$ ),符合方案集分析结果为76.7% vs. 32.4% ( $P<0.001$ );多变量Cox回归分析表明,抗凝治疗是血栓再通的独立预测因素;两组患者的出血并发症发生率及死亡率无显著差异,但未接受抗凝治疗组患者的腹水恶化发生率较华法林抗凝治疗组患者显著升高(26.5% vs. 3.3%,  $P=0.015$ )<sup>[23]</sup>。另一项随机对照试验证实,对于肝硬化合并PVT患者,与未进行抗凝治疗方案相比,那屈肝素钙序贯华法林的抗凝方案具有安全性和有效性<sup>[24]</sup>。

#### 4.1.2 肝素类药物

临床常用的肝素类抗凝药物包含普通肝素、低分子肝素以及选择性Xa因子抑制剂磺达肝癸钠。普通肝素需通过静脉输注的方式给药,使用期间应密切监测活化部分凝血活酶时间,且容易引发肝素诱导的血小板减少症(heparin-induced thrombocytopenia, HIT)。与普通肝素相比,低分子肝素引发HIT及出血并发症的概率更低,常规使用时无需监测血小板计数,且皮下给药的方式更为便利。需要注意的是,该药物的抗凝机制依赖抗凝血酶Ⅲ,同时具有一定的免疫原性特征;在肾功能不全患者中,其临床应用需谨慎评估。此外,皮下给药可能会引发局部皮肤不良反应<sup>[25]</sup>。低分子肝素治疗肝硬化合并PVT患者的安全性和有效性已得到文献证实<sup>[26]</sup>。国内外指南共识普遍认为,低分子肝素在肝硬化合并PVT治疗中相对安全、有效,可作为代偿期肝硬化合并PVT患者的一线抗凝药物,给药剂量为低分子肝素100 AX aIU/(kg·12 h)(AX aIU:抗Xa国际单位),那屈肝素5 700 AX aIU/d或85 AX aIU/(kg·12 h),依诺肝素钠200 AX aIU/(kg·12 h)<sup>[3,14-15]</sup>。磺达肝癸钠是人工合成的选择性Xa因子抑制剂,与低分子肝素相比,其引发HIT的风险更低,但在肾功能不全患者中仍需谨慎使用<sup>[25]</sup>。

一项纳入124例肝硬化合并PVT患者的回顾性队列研究证实,磺达肝癸钠的抗凝疗效优于低分子肝素;随访36个月时,磺达肝癸钠组患者的血栓完全再通率显著高于低分子肝素组(77% vs. 51%,  $P=0.001$ );多因素回归分析结果显示,磺达肝癸钠治疗是PVT血栓再通的独立预测因素(风险比=2.38,  $P=0.002$ );在安全性方面,尽管磺达肝癸钠组患者的出血事件发生率略高于对照组(27% vs. 13%),但组间差异无统计学意义( $P=0.06$ )<sup>[27]</sup>。综上,磺达肝癸钠可作为肝硬化合并PVT患者抗凝治疗的选择之一,尤其适用于低分子肝素不耐受或有HIT病史的患者。

#### 4.1.3 直接口服抗凝剂

直接口服抗凝剂(direct oral anticoagulants, DOACs)主要包括以利伐沙班、阿哌沙班、艾多沙班为代表的Xa因子直接抑制剂,以及以达比加群为代表的凝血酶直接抑制剂<sup>[28]</sup>。此类药物具有给药途径便捷、起效迅速、给药剂量固定、消除半衰期相对较短、无需进行常规凝血功能监测等诸多优势<sup>[29]</sup>。多项研究显示,与传统治疗方案相比,基于DOACs的治疗方案能够让患者获得更高的血栓再通率(48%~63%)和更低的血栓进展率(12%~18%),且不会增加大出血风险<sup>[30-32]</sup>。此外,一项荟萃分析结果显示,相较于华法林,DOACs能显著降低肝硬化合并PVT患者的全因死亡率、大出血发生率、颅内出血发生率及胃肠道出血发生率<sup>[30]</sup>。一项美国大型回顾性队列研究指出,在慢性肝病患者中,与华法林相比,DOACs可显著降低血栓复发与大出血相关住院的风险<sup>[33]</sup>。值得注意的是,上述研究存在显著异质性,具体体现为PVT的分期与严重程度存在差异,且所用抗凝药物的种类及剂量也各不相同。此外,针对肝硬化合并PVT患者的疗效判定标准尚未统一,且大部分研究针对的是代偿期人群,因此DOACs在失代偿期肝硬化合并PVT患者中的应用仍需更多循证医学证据予以支撑。Mort等<sup>[32]</sup>报道了失代偿期肝硬化患者接受DOACs治疗后的出血发生率及停药率,发现Child-Pugh B、C级患者发生大出血或具有临床意义的非大出血事件的风险显著升高,发生率达25.8%。这提示,在为Child-Pugh B、C级肝硬化合并PVT患者制定最佳给药剂量时,仍面临诸多困难。根据《心房颤动患者卒中预防及肝硬化患者静脉血栓栓塞与门静脉血栓治疗的抗凝策略:国际血栓与止血学会科学标准化委员会指南》,DOACs用于Child-Pugh A级肝硬化患者是安全的,但用于Child-Pugh B级肝硬化患者或肌酐清除率(creatinine clearance rate, Ccr) < 30 mL/min的患者时需谨慎;对于Child-Pugh C级肝硬化患者,则不建议使用任何类型的DOACs<sup>[34]</sup>。

不同DOACs之间的“头对头”研究数据极为匮乏,现有研究尚未表明其在血栓再通率、总体出血事件发生率以及死亡率方面存在显著差异。Zhou等<sup>[35]</sup>将肝硬化合并急性PVT患者分为利伐沙班组(52例)与达比加群

组(42例),结果显示,两组患者在完全或部分血栓再通率、持续闭塞率方面并无显著差异;多因素分析结果进一步表明,D-二聚体水平与完全再通存在关联(风险比=1.165,95%CI为1.036~1.311, $P=0.011$ )。另一项前瞻性队列研究显示,与未进行抗凝治疗的对照组相比,利伐沙班组或达比加群组患者的PVT再通率显著提高,且两组患者的出血事件发生率无显著差异<sup>[36]</sup>。

现有研究证据显示,不同类型的DOACs应用于肝硬化合并PVT的治疗时,在安全性和有效性方面并不亚于传统抗凝药物。其中,报道频次较高的药品有利伐沙班和艾多沙班。Nagaoki等<sup>[37]</sup>选取了50例肝硬化合并PVT患者,所有患者初始均接受达那肝素钠治疗2周,后续转换为艾多沙班( $n=20$ )或华法林( $n=30$ )口服治疗。结果显示,艾多沙班组出现3例(15%)不良事件(3、4级),华法林组出现2例(7%),组间差异无统计学意义( $P=0.34$ );治疗6个月后,艾多沙班组患者的血栓缓解率显著高于华法林组( $P<0.001$ )。Xiao等<sup>[31]</sup>的研究结果进一步证实了上述结论。该研究指出,与传统治疗方案相比,艾多沙班可显著降低肝硬化合并PVT患者的血栓负荷,提高完全缓解率。Lv等<sup>[38]</sup>的前瞻性队列研究结果显示,对肝硬化合并PVT患者实施12个月的抗凝治疗,利伐沙班与依诺肝素相较VKA展现出显著临床优势,不仅能降低血栓再形成风险、延长生存周期,而且不增加出血相关不良事件的发生风险。此外,一项随机对照试验结果表明,利伐沙班治疗肝硬化合并PVT具有良好的血栓再通效果,85%的患者在治疗( $2.6\pm 0.4$ )个月实现完全再通,15%的患者在治疗( $6.7\pm 1.2$ )个月实现部分再通;同时,该药物还能显著缓解患者腹痛症状,

延缓腹水、EVB等并发症的进展<sup>[39]</sup>。

值得一提的是,当前的研究对象大多为Child-Pugh A、B级患者,针对Child-Pugh C级患者的相关研究相对较少。2022年《欧洲肝病学会肝硬化患者出血和血栓形成预防和管理临床实践指南》建议,Child-Pugh A级肝硬化合并PVT患者可以采用DOACs治疗,但不建议Child-Pugh C级肝硬化合并PVT患者使用此类药物<sup>[20]</sup>。在为肝硬化患者挑选具体药物品种时,阿哌沙班、达比加群和艾多沙班可应用于Child-Pugh B级患者,但应避免将利伐沙班用于Child-Pugh B、C级患者<sup>[40]</sup>。此外,有关DOACs在肝硬化合并PVT治疗中应用价值的研究多属于回顾性研究,存在样本量有限、异质性较高等局限性。尽管多数研究表明,DOACs治疗肝硬化合并PVT的安全性和有效性与传统抗凝药物相当,但针对肝功能受损患者的个体化剂量调整仍缺乏统一标准。未来,迫切需要开展更多前瞻性研究,以验证DOACs在不同Child-Pugh分级肝硬化合并PVT患者中的安全性和有效性。

#### 4.2 抗凝治疗药物的特性与监护要点

肝硬化合并PVT的抗凝治疗,需在血栓防控与出血风险之间进行精确权衡。本研究对华法林、低分子肝素及利伐沙班3种临床常用抗凝药物的药学特性进行总结,并参考《美国胃肠病学会肝硬化患者门静脉血栓形成管理临床实践更新:专家述评》<sup>[6]</sup>,归纳常用抗凝药物的特性与监护要点,具体见表1。上述内容可为肝硬化合并PVT患者的抗凝治疗提供重要参考,有助于临床医生在综合考量血栓栓塞与出血风险、患者肝肾功能储备、用药便捷性以及监测条件后,制定更为安全、合理的个体化抗凝治疗方案。

表1 肝硬化合并PVT患者临床常用抗凝药物的特性与监护要点

项目	华法林	低分子肝素	利伐沙班
作用机制	抑制维生素K依赖凝血因子合成	激活抗凝血酶	Xa因子抑制剂
使用优势	口服给药	安全性高、可控性强、不干扰INR	口服给药
使用劣势	需监测INR	皮下注射、需按体重给药	转氨酶超过正常值上限2倍时,不建议使用
常用剂量	低于普通血栓患者且需结合肝功能、基因情况等个体化精准调整,常规初始剂量多为每日1.25~2.5 mg	低分子肝素100 A XaIU/(kg·12 h);那屈肝素5 700 A XaIU/d或85 A XaIU/(kg·12 h);依诺肝素钠200 A XaIU/(kg·12 h)	需个体化调整;日剂量10~20 mg
疗程	≥6个月	≥6个月	≥6个月
按Child-Pugh分级对肝功能不全的要求	A、B、C级可用;无需调整剂量	A、B、C级可用;无需调整剂量	A级可用;无需调整剂量;Child-Pugh B、C级禁用
肾功能不全剂量调整	无需调整剂量	Ccr<15 mL/min时禁用	Ccr 50~80 mL/min时无需调整剂量;Ccr 15~49 mL/min时需调整剂量;Ccr ≤14 mL/min时不建议使用
疗效监测	定期检查PVT再通情况,以及血清肌酐水平、全血细胞计数和肝功能,抗凝治疗成功后仍需定期监测门静脉通畅性,以评估血栓是否复发	定期检查PVT再通情况,以及血清肌酐水平、全血细胞计数和肝功能,抗凝治疗成功后仍需定期监测门静脉通畅性,以评估血栓是否复发	定期检查PVT再通情况,以及血清肌酐水平、全血细胞计数和肝功能,抗凝治疗成功后仍需定期监测门静脉通畅性,以评估血栓是否复发
凝血指标检测	INR;从用药3~5 d开始检测,每周2~3次,稳定后每月1次,目标值无统一标准,需个体化,可能高于常规患者	使用后第3~10天检查血小板计数,可采用4T's评分对HIT进行危险度分层	无需常规监测凝血指标
常见不良反应	出血、胃肠道反应	出血、肝素诱导的血小板减少、注射反应	出血、胃肠道反应
出血管理	根据出血严重程度延缓使用或停用抗凝药物;发生消化道出血时应及早行内镜检查和治疗;发生致命性大出血时,及时使用拮抗剂,并进行红细胞、新鲜冰冻血浆、血小板输注等替代治疗	根据出血严重程度延缓使用或停用抗凝药物;发生消化道出血时应及早行内镜检查和治疗;发生致命性大出血时,及时使用拮抗剂,并进行红细胞、新鲜冰冻血浆、血小板输注等替代治疗	根据出血严重程度延缓使用或停用抗凝药物;发生消化道出血时应及早行内镜检查和治疗;发生致命性大出血时,及时使用拮抗剂,并进行红细胞、新鲜冰冻血浆、血小板输注等替代治疗
药物相互作用	与很多药物存在相互作用,包括:抑制/诱导CYP2C9代谢酶(主要);抑制/诱导CYP3A4/CYP1A2代谢酶(次要);与血浆蛋白竞争结合;影响维生素K循环	不依赖肝脏CYP450酶进行代谢,药物相互作用少	依赖肝脏CYP450酶代谢,是P-糖蛋白和CYP3A4的底物
拮抗剂	维生素K <sub>1</sub> 、四因子凝血酶原复合物浓缩物	硫酸鱼精蛋白	安得塞奈、四因子凝血酶原复合物浓缩物

CYP450:细胞色素P450;4T's评分:用以评估HIT的工具。

## 5 结语

肝硬化患者PVT发生率显著升高,一旦形成PVT,将会进一步加重门静脉系统的压力,继而引发顽固性腹水、EVB等严重并发症;同时,还会加速肝功能的衰退,降低肝脏的储备能力,对患者的长期生存和预后造成严重影响。抗凝治疗是促使PVT再通、防止血栓进展、改善患者预后的有效措施。目前,临床上常用的抗凝药物主要包括华法林、低分子肝素及利伐沙班。其中,低分子肝素因具有抗凝效果明确、无需常规监测凝血指标、出血风险相对可控等特点,在初始抗凝阶段被国内外多部指南或共识推荐为首选药物。维持期的抗凝方案则需综合考虑肝功能分级、出血风险、药物相互作用以及患者的用药依从性等因素,个体化地选择抗凝药物。

目前,肝硬化合并PVT的抗凝治疗仍面临诸多挑战,尤其是对于Child-Pugh B、C级患者,DOACs的有效性和安全性证据仍较为匮乏。如何制定个体化的抗凝策略,以平衡血栓再通的获益与出血风险,是当前临床研究的重点方向。随着研究的不断深入以及临床证据的持续积累,未来有望为肝硬化合并PVT的患者制定更加个体化、精准化的抗凝治疗方案,从而在有效促进血栓再通的同时,最大程度降低出血风险,最终改善患者的长期预后和生存质量。

## 参考文献

- [1] INTAGLIATA N M, CALDWELL S H, TRIPODI A. Diagnosis, development, and treatment of portal vein thrombosis in patients with and without cirrhosis[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(6):1582-1599.
- [2] FACCIA M, SANTOPAULO F, GASBARRINI A, et al. Risk factors for portal vein thrombosis or venous thromboembolism in a large cohort of hospitalized cirrhotic patients [J]. *Intern Emerg Med*, 2022, 17(5):1327-1334.
- [3] 中华医学会消化病学分会肝胆疾病学组. 肝硬化门静脉血栓管理专家共识:2020年,上海[J]. *中华肝脏病杂志*, 2020, 28(12):999-1007.
- [4] PRAKASH S, BIES J, HASSAN M, et al. Portal vein thrombosis in cirrhosis: a literature review[J]. *Front Med*, 2023, 10:1134801.
- [5] ZHANG L, WANG X, MING P, et al. The risk factors of liver cirrhosis complicated with portal vein thrombosis and the efficacy and safety of anticoagulant therapy: a meta analysis[J]. *Thromb J*, 2025, 23(1):43.
- [6] SENZOLO M, GARCIA-TSAO G, GARCÍA-PAGÁN J C. Current knowledge and management of portal vein thrombosis in cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2021, 75(2):442-453.
- [7] ANTON A, CAMPRECIÓS G, PÉREZ-CAMPUZANO V, et al. The pathophysiology of portal vein thrombosis in cirrhosis: getting deeper into Virchow's triad[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(3):800.
- [8] STINE J G, WANG J, SHAH P M, et al. Decreased portal vein velocity is predictive of the development of portal vein thrombosis: a matched case-control study[J]. *Liver Int*, 2018, 38(1):94-101.
- [9] SHUKLA A, GIRI S. Portal vein thrombosis in cirrhosis [J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2022, 12(3):965-979.
- [10] OLDHAM M, PALKIMAS S, HEDRICK A. Safety and efficacy of direct oral anticoagulants in patients with moderate to severe cirrhosis[J]. *Ann Pharmacother*, 2022, 56(7):782-790.
- [11] DRIEVER E G, MAGAZ M, ADELMEIJER J, et al. The portal vein in patients with cirrhosis is not an excessively inflammatory or hypercoagulable vascular bed, a prospective cohort study[J]. *J Thromb Haemost*, 2022, 20(9):2075-2082.
- [12] AMITRANO L, GUARDASCIONE M A, BRANCACCIO V, et al. Risk factors and clinical presentation of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2004, 40(5):736-741.
- [13] GIRI S, SINGH A, KOLHE K, et al. Natural history of portal vein thrombosis in cirrhosis: a systematic review with meta-analysis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2023, 38(10):1710-1717.
- [14] NORTHUP P G, GARCIA-PAGAN J C, GARCIA-TSAO G, et al. Vascular liver disorders, portal vein thrombosis, and procedural bleeding in patients with liver disease: 2020 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases[J]. *Hepatology*, 2021, 73(1):366-413.
- [15] DE FRANCHIS R, BOSCH J, GARCIA-TSAO G, et al. Baveno VII: renewing consensus in portal hypertension[J]. *J Hepatol*, 2022, 76(4):959-974.
- [16] DAVIS J P E, LIM J K, FRANCIS F F, et al. AGA clinical practice update on management of portal vein thrombosis in patients with cirrhosis: expert review[J]. *Gastroenterology*, 2025, 168(2):396-404.e1.
- [17] 中华医学会肝病学会. 肝硬化诊治指南[J]. *中华肝脏病杂志*, 2019, 27(11):846-865.
- [18] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: vascular diseases of the liver [J]. *J Hepatol*, 2016, 64(1):179-202.
- [19] SENZOLO M, SARTORI T, ROSSETTO V, et al. Prospective evaluation of anticoagulation and transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of portal vein thrombosis in cirrhosis[J]. *Liver Int*, 2012, 32(6):919-927.
- [20] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on prevention and management of bleeding and thrombosis in patients with cirrhosis [J]. *J Hepatol*, 2022, 76(5):1151-1184.

- [21] DE FRANCHIS R. Expanding consensus in portal hypertension: report of the Baveno VI Consensus Workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension[J]. *J Hepatol*, 2015, 63(3): 743-752.
- [22] TRAGER M H, GORDON E R, HUMPHREYS T R, et al. Part 1: management of antithrombotic medications in dermatologic surgery[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2025, 92(3): 389-404.
- [23] LU S X, CHEN J, ZHANG R, et al. Comparative effectiveness of warfarin in cirrhotic patients with non-symptomatic portal vein thrombosis: a multicenter, randomized controlled trial[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2024, 18(1/2/3): 5-12.
- [24] GAO Z J, LI S S, ZHAO J R, et al. Anticoagulation therapy early is safe in portal vein thrombosis patients with acute variceal bleeding: a multi-centric randomized controlled trial[J]. *Intern Emerg Med*, 2023, 18(2): 513-521.
- [25] WU J L, DENG X Y, LUO J Y, et al. Update in the treatment of cirrhotic patients with portal vein thrombosis[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2025, 31(4): 1139-1166.
- [26] GHAZALEH S, BERAN A, ABURAYYAN K, et al. Efficacy and safety of anticoagulation in non-malignant portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Gastroenterol*, 2021, 34(1): 104-110.
- [27] SENZOLO M, PIANO S, SHALABY S, et al. Comparison of fondaparinux and low-molecular-weight heparin in the treatment of portal vein thrombosis in cirrhosis[J]. *Am J Med*, 2021, 134(10): 1278-1285.
- [28] SPYROPOULOS A C, DOUKETIS J D. Standardized management of direct oral anticoagulants for elective procedures[J]. *JAMA Netw Open*, 2025, 8(2): e2458739.
- [29] 刘双, 赵东强. 利伐沙班治疗肝硬化门静脉血栓的研究进展[J]. *临床肝胆病杂志*, 2023, 39(7): 1721-1727.
- [30] CHENG C W, HUA J, XIONG L. Comparison of the efficacy and safety of direct oral anticoagulants and warfarin in cirrhotic patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2024, 30: 107602962413-01402.
- [31] XIAO X L, ZHU W G, DAI Q X. Direct oral anticoagulants versus traditional anticoagulation in cirrhotic patients with portal vein thrombosis: updated systematic review[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2024, 30: 1076029624130-3758.
- [32] MORT J F, DAVIS J P E, MAHORO G, et al. Rates of bleeding and discontinuation of direct oral anticoagulants in patients with decompensated cirrhosis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2021, 19(7): 1436-1442.
- [33] CHOU T S, LIN Y, TSAI M L, et al. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and liver cirrhosis[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2025, 59(9): 901-909.
- [34] CARLIN S, CUKER A, GATT A, et al. Anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation and treatment of venous thromboembolism and portal vein thrombosis in cirrhosis: guidance from the SSC of the ISTH[J]. *J Thromb Haemost*, 2024, 22(9): 2653-2669.
- [35] ZHOU H N, WU M D, YU S X, et al. Comparison of the efficacy and safety between rivaroxaban and dabigatran in the treatment of acute portal vein thrombosis in cirrhosis [J]. *BMC Gastroenterol*, 2023, 23(1): 329.
- [36] AI M H, DONG W G, TAN X P, et al. Efficacy and safety study of direct-acting oral anticoagulants for the treatment of chronic portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2020, 32(10): 1395-1400.
- [37] NAGAOKI Y, AIKATA H, DAIJYO K, et al. Efficacy and safety of edoxaban for treatment of portal vein thrombosis following danaparoid sodium in patients with liver cirrhosis[J]. *Hepatol Res*, 2018, 48(1): 51-58.
- [38] LV Y, BAI W, LI K, et al. Anticoagulation and transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of portal vein thrombosis in cirrhosis: a prospective observational study[J]. *Am J Gastroenterol*, 2021, 116(7): 1447-1464.
- [39] HANAFY A S, ABD-ELSALAM S, DAWOUD M M. Randomized controlled trial of rivaroxaban versus warfarin in the management of acute non-neoplastic portal vein thrombosis[J]. *Vascul Pharmacol*, 2019, 113: 86-91.
- [40] DIESVELD M M E, PIJNENBURG D W M J, WEERSINK R A, et al. Recommendations for the safe use of direct oral anticoagulants in patients with cirrhosis based on a systematic review of pharmacokinetic, pharmacodynamic and safety data[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2024, 80(6): 797-812.

(收稿日期:2025-10-11 修回日期:2026-02-09)  
(编辑:舒安琴)