低分子肝素-利伐沙班序贯治疗肝硬化伴门静脉血栓形成的疗效和安全性Δ

包　其*,李　芸#(苏州大学附属第一医院药学部,江苏 苏州　215000)

中图分类号　R973.2;R575.2　　文献标志码　A　　文章编号　1672-2124(2026)08-0927-06
DOI　10.14009/j.issn.1672-2124.2026.08.007

摘　要　目的:评估低分子肝素(LMWH)-利伐沙班序贯治疗肝硬化患者门静脉血栓(PVT)的安全性和有效性。方法:纳入2023年1月—2025年1月在苏州大学附属第一医院确诊肝硬化PVT并行LMWH-利伐沙班序贯抗凝治疗的患者纳入23例。随访并分析患者的PVT再通情况、出血事件、检验指标变化情况。结果:LMWH的治疗周期为(7.09±3.04) d,总的抗凝治疗周期为(5.47±2.77)个月。8例(34.78%)患者实现PVT完全再通,5例(21.74%)患者实现PVT部分再通,9例(39.13%)患者PVT无改善,1例(4.35%)患者血栓进展。Cox回归分析显示,单因素分析中抗凝疗程≥5个月是PVT再通的显著保护因素(*HR*=0.202,*P*=0.039),但多因素调整后,各因素均未显示与PVT再通的独立统计学关联(*P*>0.05)。经抗凝治疗后PVT完全再通和部分再通的患者治疗后血小板水平升高,相比治疗前差异有统计学意义(*P*<0.05);血清胆红素的平均浓度治疗后降低,差异有统计学意义(*P*<0.05)。所有患者仅1例发生牙龈出血,该出血事件判定为出血学术研究联合会制定的标准化出血事件分类系统1型。未发生肝素诱导的血小板减少。结论:在肝硬化PVT患者中,LMWH-利伐沙班序贯抗凝治疗使得半数以上的患者实现了部分或完全的血管再通,且安全性好。

关键词　肝硬化;门静脉血栓;抗凝治疗;疗效;安全性

Efficacy and Safety of Low-Molecular-Weight Heparin-Rivaroxaban Sequential Therapy in Cirrhotic Patients with Portal Vein Thrombosis Δ

BAO Qi, LI Yun (Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Suzhou 215000, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE: To evaluate the safety and efficacy of sequential therapy with low-molecular-weight heparin (LMWH) followed by rivaroxaban in the treatment of portal vein thrombosis (PVT) in patients with liver cirrhosis. METHODS: A total of 23 patients diagnosed with cirrhosis-related PVT who received sequential anticoagulant therapy of LMWH and rivaroxaban in the First Affiliated Hospital of Soochow University from January 2023 to January 2025 were enrolled. Patients were followed-up, and PVT recanalization status, bleeding events and variations in laboratory indicators were analyzed. RESULTS: The duration of LMWH treatment was (7.09±3.04) days, and the overall anticoagulation duration was (5.47±2.77) months. Eight patients (34.78%) achieved complete PVT recanalization, five patients (21.74%) attained partial recanalization, nine patients (39.13%) showed no improvement in PVT, and one patient (4.35%) had progressive thrombus. Cox regression univariate analysis identified an anticoagulation course of ≥5 months as a significant protective factor for PVT recanalization (*HR*=0.202, *P*=0.039), whereas no variable exhibited an independent statistical correlation with PVT recanalization after multivariate adjustment (*P*>0.05). Patients with complete or partial recanalization had significantly elevated platelet counts and reduced serum bilirubin concentrations following anticoagulation, with statistical significance (*P*<0.05). Only one case of gingival bleeding, classified as Type 1 bleeding according to the Bleeding Academic Research Consortium standardized bleeding definition, occurred among all subjects. No heparin-induced thrombocytopenia was observed. CONCLUSIONS: Sequential anticoagulant therapy consisting of LMWH followed by rivaroxaban achieves partial or complete vascular recanalization in over half of cirrhotic patients with PVT and demonstrates favourable safety profiles.

KEYWORDS　Liver cirrhosis; Portal vein thrombosis; Anticoagulant therapy; Efficacy; Safety

Δ 基金项目:江苏省医学重点学科(No. ZDXK202247);江苏省药学会天晴医院药学临床研究基金(No. Q202231)
* 副主任药师。研究方向:医院药学。E-mail:57021277@qq.com
# 通信作者:副主任药师,硕士。研究方向:临床药学。E-mail:lyxfyy@aliyun.com

门静脉血栓(portal vein thrombosis,PVT)是指在门静脉主干及(或)其分支内形成血栓,可向肝内或肝外静脉分支延伸,涵盖肠系膜上静脉与脾静脉[1]。PVT 的危险因素包括腹部因素和全身性因素,是晚期肝硬化常见的并发症之一[2]。流行病学数据显示,肝硬化患者 PVT 患病率为 5%~20%,年发病率高达 3%~17%,合并肝癌的肝硬化患者,其 PVT 风险更高[3]。PVT 形成会影响肝脏血流,引起门静脉压力升高,增加食管胃静脉曲张破裂出血(esophagogastric variceal bleeding,EVB)、肠缺血坏死、腹水等临床并发症的发生风险。由于肝硬化患者通常伴有凝血功能障碍,且很多患者会出现食管胃静脉曲张,甚至引发 EVB,这使得肝硬化 PVT 抗凝治疗面临挑战[4]。目前国内外指南推荐低分子肝素(low molecular weight heparin,LMWH)作为初始抗凝的首选方案,待病情相对稳定后,则需根据患者的肝功能分级(如 Child-Pugh 分级)、出血风险评估、药物相互作用及患者依从性等多维度因素,在 LMWH、维生素 K 拮抗剂及直接口服抗凝药(direct oral anticoagulants,DOACs)中审慎选择个体化方案[3,5-6]。由于 LMWH 需要长期皮下注射,大大影响了患者使用的便捷性和依从性。利伐沙班作为 DOACs 的代表药物,因其给药方便、快速起效、给药剂量固定、消除半衰期较短、不需要常规凝血功能监测等优势,成为临床的选择。美国食品药品监督管理局仅批准利伐沙班用于 Child-Pugh A 级,Child-Pugh B、C 级患者避免使用[7]。虽然可见利伐沙班用于肝硬化失代偿期 PVT 患者抗凝治疗的临床探索,但该药在此类人群中的应用价值仍有待更多临床研究进一步验证。目前指南共识建议优先选择 LMWH,DOACs 在失代偿肝硬化患者中的安全性和疗效仍需进一步评估。这意味着 DOACs 的地位是“补充与优化”——在合适的患者群体中,它能通过提升治疗便利性与依从性,实现更好的长期管理效果。基于此,本研究纳入 LMWH-利伐沙班序贯治疗的肝硬化 PVT 患者,旨在评估这一治疗方案的有效性、安全性,以期为临床提供有益参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性收集苏州大学附属第一医院(以下简称“我院”)2023 年 1 月—2025 年 1 月的肝硬化 PVT 使用 LMWH-利伐沙班序贯抗凝治疗患者为研究对象。纳入标准:(1)明确诊断为肝硬化,肝硬化基础疾病包括乙型或丙型病毒性肝炎、酒精性肝病、原发性胆汁性肝硬化、血吸虫肝硬化、其他不明原因肝硬化;(2)经彩色多普勒、计算机断层扫描(CT)或磁共振成像(MRI)影像检查证实新发 PVT 形成;(3)年龄 18~80 岁;(4)肝功能 Child-Pugh 评分 A 级或 B 级;(5)使用 LMWH-利伐沙班序贯治疗;(6)病历资料完整。排除标准:(1)肝门静脉海绵样变;(2)血小板计数<20×10^9 L^{-1};(3)活动性出血;(4)近 3 个月内使用过抗凝或抗血小板药物;(5)近 3 个月有大手术史;(6)妊娠或哺乳期女性;(7)存在严重感染、恶性肿瘤、严重肾功能不全(肌酐清除率<30 mL/min)等可能影响 LMWH、利伐沙班使用的疾病者;(8)对 LMWH、利伐沙班过敏者;(9)随访时间<8 个月者。最终纳入患者 23 例,其中男性 14 例,女性 9 例;年龄 35~80 岁,平均(61.130±14.246)岁;肝功能 Child-Pugh 分级 A 级 3 例,B 级 20 例;确诊时有腹水患者 8 例;既往行经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt,TIPS)患者 6 例。肝硬化原因分布:慢性乙型肝炎 8 例(34.78%)、慢性酒精性肝硬化 2 例(8.70%)、自身免疫性肝硬化 7 例(30.43%)、血吸虫肝硬化 4 例(17.39%)、其他原因肝硬化 2 例(8.70%)。其中 1 例患者既往血吸虫感染合并自身免疫性肝病。患者起始抗凝治疗时的检验指标水平见表 1。所有患者就诊于感染科、消化科及介入科。所有治疗方案均为患者知情前提下医生根据患者的个体情况制定开展。本研究方案经苏州大学附属第一医院医学伦理委员会审核通过[伦审批第 778 号(2025)]。

表 1 患者起始抗凝治疗时的检验指标水平(n=23)

初始检验指标	水平
血小板计数/($\bar{x}\pm s$,$\times10^9$ L^{-1})	93.74±48.48
血清胆红素/[$M(P_{25},P_{75})$,μmol/L]	21.15(18.91,25.42)
直接胆红素/($\bar{x}\pm s$,μmol/L)	7.27±1.82
丙氨酸氨基转移酶/($\bar{x}\pm s$,U/L)	43.09±19.85
天冬氨酸氨基转移酶/($\bar{x}\pm s$,U/L)	37.09±15.22
凝血酶原时间/($\bar{x}\pm s$,s)	14.22±1.71
活化部分凝血活酶时间/($\bar{x}\pm s$,s)	32.90±5.00

1.2 方法

收集所有纳入患者的基本信息,包括住院号、姓名、年龄、性别、肝硬化病因、既往病史、手术史等基本信息。收集患者的检验检查指标,包括肝功能 Child-Pugh 评分、血小板计数、肝功能指标(总胆红素、直接胆红素、丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶)、凝血指标(凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间)。以 LMWH 起始治疗时间为起点,收集影像检查资料评估 PVT 的大小、位置。根据门静脉主干闭塞程度,可分为完全闭塞(无连续的管腔)、部分闭塞(血栓阻塞原血管腔程度>50%)、轻度闭塞(血栓阻塞原血管腔程度<50%)、海绵样变性(门静脉血管网,不见原门静脉)[6]。PVT 累及位置包括门静脉、脾静脉和肠系膜上静脉。所有的患者起始抗凝治疗使用 LMWH(低分子量肝素钠注射液:杭州九源基因工程有限公司,国药准字 H19990036,规格 0.5 mL∶5 000 AXaIU;依诺肝素钠注射液:赛诺菲安万特(北京)制药有限公司,国药准字 J20180035,规格 0.4 mL∶4 000 AxaIU;那屈肝素钙注射液:南京健友生化制药股份有限公司,国药准字 H20153092,规格 0.4 mL∶4 100 AXaIU),出院后口服利伐沙班(拜尔股份有限公司,国药准字 HJ20181083,规格:10 mg×5 片/盒)治疗。结合电子病历系统和电话随访患者是否出现出血事件、不良事件或其他需要住院的临床事件。患者随访至起始抗凝治疗后 8 个月。

1.3 观察指标

(1)主要观察终点。PVT 治疗反应被分为以下几种情况:①完全再通,指静脉内血栓完全消失;②部分再通,指血栓减小但仍有残留,基于血栓横断面积计算,减小幅度不小于原血栓横截面的 25%;③血栓稳定,指血栓体积无变化或轻微减小,减小幅度小于原血栓横截面的 25%;④血栓进展,指血栓尺寸增加[8]。总体再通率定义为完全或部分再通患

者所占的比例之和。血栓完全再通和部分再通被认为抗凝治疗有效。

(2)次要观察终点。①出血事件:定义为自开始抗凝治疗至随访结束期间发生的任何出血情况。所有出血事件的严重程度均采用出血学术研究联合会(Bleeding Academic Research Consortium,BARC)分类标准进行判定,其中 BARC 2 型及以上定义为需要临床处理的"临床相关出血",BARC 3 型及以上定义为"严重出血"。②实验室指标:收集开始抗凝时和研究观察期结束时最近一次的实验室检查结果,对抗凝治疗前后患者的 Child Pugh 评分、血小板计数、肝功能指标、凝血指标的变化进行评估。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 24.0 及 GraphPad Prism 8.0 统计学软件对数据进行处理分析。分类变量以频数(百分比)表示。连续变量使用 Shapiro-Wilk 检验,符合正态分布的变量以 $\bar{x}\pm s$ 表示,非正态分布的以中位数和四分位数间距 $M(P_{25},P_{75})$ 表示。患者治疗前后指标的比较:若指标差值满足正态分布,采用配对样本均数 t 检验;若差值不满足正态分布,则采用 Wilcoxon 符号秩检验。采用单因素及多因素 Cox 比例风险回归模型探讨肝硬化 PVT 再通的预测因素。通过单因素 Cox 回归分析,将 $P<0.10$ 的变量全部纳入多因素 Cox 回归分析,结果以风险比及其 95%置信区间(95%*CI*)表示。$P<0.05$(双尾)表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 抗凝治疗结果

2.1.1 药物和疗程:所有的患者住院期间使用 LMWH 皮下注射治疗,出院后口服利伐沙班(Child-Pugh A 级 20 mg/次,1 次/d,3 例;Child-Pugh B 级 10 mg/次,1 次/d,20 例)治疗。使用的 LMWH 包括低分子肝素钠注射液(5 000 AXaIU,每 12 h 一次)2 例、依诺肝素钠注射液(4 000 AXaIU,每 12 h 一次)11 例、那屈肝素钙注射液(4 100 AXaIU,每 12 h 一次)10 例。至随访结束,总的抗凝治疗周期为(5.47±2.77)个月,其中 LMWH 的治疗周期为(7.09±3.04) d。

2.1.2 PVT 再通情况:所有患者完成了 8 个月的随访,随访期间无患者进行肝移植或死亡。8 例(34.78%)患者实现 PVT 完全再通,5 例(21.74%)患者实现 PVT 部分再通,9 例(39.13%)患者 PVT 无改善,1 例(4.35%)患者血栓进展,表现为血栓体积增大,但未新增累及部位。总体再通率为 56.52%。完全再通和部分再通的平均抗凝治疗时间分别为 4.50(3.75,6.00)个月和 4.50(4.00,4.50)个月。

2.1.3 抗凝治疗的效果预测因素:采用 Cox 回归分析了性别、年龄、Child-Pugh 分级、起始治疗时有无腹水、既往是否行 TIPS 治疗、抗凝治疗总疗程对抗凝治疗效果的预测价值。变量分层截断值设定依据如下:(1)年龄截断值为 60 岁。参考既往肝硬化预后相关研究,同时结合本研究人群年龄分布特征,选择 60 岁作为分层临界节点[9]。(2)抗凝疗程截断值为 5 个月。依据《肝硬化门静脉血栓管理专家共识(2020 年,上海)》[3]推荐抗凝周期 6 个月,本研究设置 5 个月为短期、长期抗凝分层界值,用于早期区分不同抗凝时长对血栓再通的影响。单因素分析提示,抗凝疗程≥5 个月是血栓再通的显著保护因素($HR=0.202$,95%*CI* = 0.044~0.922,$P=0.039$);既往 TIPS 手术史与血管再通风险存在关联趋势,但差异无统计学意义($HR=0.383$,95%*CI* = 0.128~1.142,$P=0.085$)。性别、年龄、Child-Pugh 分级及有无腹水均与再通风险无显著关联($P>0.05$)。在多因素模型中,控制混杂后,抗凝疗程($HR=0.364$,95%*CI* = 0.095~1.400,$P=0.141$)与 TIPS 史($HR=0.508$,95%*CI* = 0.164~1.580,$P=0.242$)均未显示独立关联。见表 2。

表 2 抗凝治疗反应预测的单因素、多因素 Cox 回归分析

协变量	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%*CI*	*P*	*HR*	95%*CI*	*P*
性别(男/女)	0.556	0.170~1.818	0.331			
年龄(≥60 岁/<60 岁)	1.357	0.443~4.156	0.593			
Child-Pugh 分级(A/B)	0.790	0.175~3.571	0.759			
腹水(有/无)	2.005	0.551~7.290	0.291			
TIPS(有/无)	0.383	0.128~1.142	0.085	0.508	0.164~1.580	0.242
抗凝疗程(≥5 个月/<5 个月)	0.202	0.044~0.922	0.039	0.364	0.095~1.400	0.141

2.1.4 检验指标变化:比较患者治疗前后血小板计数、肝功能指标、凝血指标的变化情况。治疗有效的患者治疗后血小板水平升高,相比治疗前差异有统计学意义($P<0.05$);直接胆红素的平均浓度治疗后降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗无效(包括 PVT 无改善和 PVT 进展)的患者治疗后血清胆红素数值上升,但差异无统计学意义($P>0.05$),其余检验指标无显著变化。见表 3。

表 3 抗凝治疗前后患者检验指标变化情况

项目	有效患者($n=13$)				无效患者($n=10$)			
	治疗前	治疗后	*t*/*Z*	*P*	治疗前	治疗后	*t*/*Z*	*P*
血小板计数/[$M(P_{25},P_{75})$,$\times10^9\,L^{-1}$]	93.00(80.00,130.00)	94.00(87.00,163.00)	-3.078	0.002	93.00(76.00,103.50)	90.50(74.25,103.25)	-0.280	0.779
血清胆红素/[$M(P_{25},P_{75})$/$\bar{x}\pm s$,μmol/L]	19.93(17.30,23.74)	19.30(17.80,22.50)	-1.223	0.221	22.55±6.80	22.570±6.733	-0.224	0.828
直接胆红素/($\bar{x}\pm s$/$M(P_{25},P_{75})$,μmol/L)	7.59±1.99	7.02±1.78	2.992	0.011	6.75(5.68,7.50)	6.95(6.78,7.43)	-1.409	0.159
丙氨酸氨基转移酶/[$M(P_{25},P_{75})$/$\bar{x}\pm s$,U/L]	36.00(31.00,52.00)	38.00(31.50,44.00)	-0.280	0.779	42.10±17.05	40.70±6.08	0.361	0.726
天冬氨酸氨基转移酶/[$M(P_{25},P_{75})$,U/L]	33.00(27.00,44.00)	32.50(28.00,42.00)	-1.518	0.129	36.00(26.25,45.00)	37.50(30.75,44.00)	-0.277	0.782
凝血酶原时间/[$M(P_{25},P_{75})$,s]	14.90(13.80,15.30)	14.80(13.60,15.30)	-0.714	0.475	14.05(13.38,15.00)	14.00(13.50,15.33)	-0.277	0.782
活化部分凝血活酶时间/[$M(P_{25},P_{75})$,s]	32.50(29.30,35.50)	32.70(29.60,35.20)	-0.500	0.617	31.95(30.98,35.83)	32.05(31.18,35.93)	-1.027	0.305

2.2 出血情况

LMWH 使用耐受性好,患者住院期间未出现注射部位疼痛、血肿等注射部位反应,未出现其他可疑不良反应。由于所有拟抗凝治疗的患者均在治疗前接受胃镜检查,对于存在高危 EBV 的患者均接受食管曲张静脉套扎治疗或胃底曲张静脉硬化剂注射治疗,排除消化道出血的风险。在充分预防基础上,整个抗凝过程中未观察到消化道严重出血事件发生。1 例患者使用那屈肝素钙注射液(4 100 AXaIU,每 12 h 一次)治疗

1 周,出院后口服利伐沙班(20mg/次,1 次/d)治疗,3 周后发生牙龈出血。根据 BARC 出血分类标准评估,该出血事件判定为 BARC 1 型(轻微出血),无需特殊医疗干预,仅停用利伐沙班后症状自行好转,未对患者预后造成不良影响。所有患者未发生肝素诱导的血小板减少。

3 讨论

肝硬化 PVT 形成可显著加重门静脉高压,引发 EVB、肠缺血坏死等严重并发症,且阻碍肝脏血流灌注,加剧肝功能恶化。抗凝治疗虽能预防血栓进展、改善门脉血流,却因肝硬化患者常存在血小板减少、凝血因子缺乏等凝血功能紊乱问题,可能增加出血风险,因而存在治疗矛盾。多项研究表明,抗凝治疗可提高门静脉再通率和患者生存率,且未增加出血风险[9-10]。目前,国内外指南推荐对肝硬化 PVT 患者遵循个体化原则进行抗凝治疗。《肝硬化门静脉血栓管理专家共识》[3]指出,对于肝硬化合并 PVT 患者,若出现急性症状性 PVT、拟行肝移植或合并肠系膜静脉血栓,建议给予抗凝治疗;而对于近期有出血史、存在重度胃食管静脉曲张或严重血小板减少症的患者,则需暂缓抗凝治疗。2020 年美国肝病研究协会实践指南建议,新发(<6 个月)的肝内小分支血栓或主干部分闭塞(<50%)可暂不处理,定期(每 3 个月)影像学复查即可;但对主干完全闭塞或狭窄>50%的血栓,或合并肠系膜静脉血栓者,需行抗凝治疗[5]。Baveno Ⅶ共识推荐的肝硬化 PVT 抗凝治疗指征为:(1)新近发生的主干完全性闭塞或狭窄程度>50%的 PVT;(2)具有临床症状的 PVT,不论病变范围;(3)等待肝移植的患者;(4)主干闭塞<50%但随访 1~3 个月出现进展或肠系膜上静脉受累者[6]。

LMWH 的作用持续时间较短,剂量与体重成正比,可以便捷精准地调节,且不影响凝血指标。然而,其劣势在于需要皮下注射,影响患者用药依从性。既往研究中,约一半的患者不能完成为期 6 个月的 LMWH 皮下注射治疗[8]。利伐沙班是 DOACs,半衰期短、起效迅速,无需因食物、体重、轻度肝肾功能损害调整剂量。越来越多的研究表明,利伐沙班可用于 Child-Pugh A 级、B 级患者,而对于 Child-Pugh C 级肝硬化患者的安全性和疗效需进一步评估[11-12]。LMWH 治疗肝硬化患者 PVT 的安全性和有效性得到了诸多文献证实[4,13]。国内外指南共识亦普遍认可其在该类患者中的临床价值,推荐作为肝硬化 PVT 的一线抗凝药物。然而,利伐沙班用于肝硬化患者的数据仍然有限,因此 LMWH-利伐沙班序贯抗凝治疗这一方案具有重要的临床意义和价值。该方案通过 LMWH 快速启动抗凝以实现早期血栓控制,后续过渡至利伐沙班维持治疗,既避免了传统华法林需频繁监测国际标准化比值的不便,又较单纯 LMWH 治疗提升了患者依从性与长期治疗效果;同时,该方案聚焦肝硬化这一特殊凝血功能紊乱人群,有望为 PVT 治疗提供更安全便捷的抗凝策略,进一步探索 DOACs 在该类患者中的适用性,为临床决策提供循证依据。

本研究结果显示,经过 LMWH-利伐沙班序贯抗凝治疗的总体再通率为 56.52%。在相关文献中,一部分肝硬化 PVT 在未进行任何治疗的情况下可自发再通,其部分或完全自发再通率为 5%~48%,差异主要源于血栓延伸程度、研究人群特征及血栓成像方法,目前尚缺少可以准确预判肝硬化 PVT 再通的评估方案[14-15]。本研究中,抗凝治疗的再通率高于 Ghazaleh 等[16]报道的肝硬化患者 PVT 自发再通率,与其荟萃分析结果相符。本研究进一步分析了患者治疗前后血小板计数、肝功能指标、凝血指标的变化情况。肝硬化门脉压力升高会促进 PVT 形成,而 PVT 抗凝治疗不仅能促进血栓再通、延缓血栓进展,还可减轻肝内淤滞、抑制肝纤维化进展,进而改善肝功能及临床结局[10,17]。近期一项回顾性队列研究结果显示,肝硬化 PVT 患者中抗凝治疗组的 Child-Pugh 分级优于非抗凝治疗组[18]。本研究中,PVT 完全或部分再通患者治疗后血小板计数升高、直接胆红素水平降低,与治疗前相比差异有统计学意义(P<0.05),间接证实抗凝治疗通过促进 PVT 再通确实可改善肝功能,使患者获益。

本研究通过单因素及多因素 Cox 回归模型,探究了抗凝治疗血栓再通的潜在预测因素,结果显示,单因素分析中抗凝疗程≥5 个月是血栓再通的显著保护因素(P<0.05),而性别、年龄、Child-Pugh 分级、腹水及 TIPS 史等因素未表现出统计学关联(P>0.05);在多因素模型中,经混杂因素调整后,抗凝疗程与 TIPS 史均未体现出独立预测价值(P>0.05)。从单因素分析结果来看,抗凝疗程≥5 个月的治疗有效率显著高于疗程<5 个月者,这一结论与临床认知相符。血栓的溶解是一个长期过程,充足的抗凝疗程能够持续抑制凝血因子活性,减少血栓新生,促进纤溶系统发挥作用,进而为血栓再通创造条件。这与现有的指南共识推荐情况相一致。美国胃肠病协会指出,对于患有肝硬化且正在接受抗凝治疗以预防 PVT 形成的患者,应每 3 个月进行 1 次 CT 扫描以评估治疗效果;如果血栓消退,则应继续进行抗凝治疗,直至进行移植手术或至少在非移植患者中使血栓完全消失[1]。国内的专家共识则指出,若条件允许,对于抗凝治疗 6 个月后 PVT 无明显改善的患者,可尝试持续抗凝治疗至 12 个月[3]。既往 TIPS 手术史在单因素分析中呈现保护趋势,但尚未达到统计学显著性水平(P=0.085),机制上,TIPS 可通过建立肝内门-体分流通道,降低门静脉压力、加快血流速度、减少血液淤滞,既阻止血栓进展,又能优化肝脏药物代谢环境,提升抗凝治疗稳定性[19]。但这一关联尚未达到统计学显著水平,需进一步验证。在多因素分析中,未发现抗凝有效的预测因素,尽管既往接受过 TIPS 手术、抗凝疗程≥5 个月的患者抗凝治疗应答更佳,但差异无统计学意义(P>0.05),推测可能与样本量较小导致统计效力不足有关。此外,未纳入抗凝药物种类、剂量调整、患者服药依从性等关键因素,也可能掩盖了部分变量的独立作用。

目前,肝硬化患者抗凝治疗的核心顾虑是凝血功能受损引发的出血风险,以及门静脉高压导致的急性静脉曲张出血风险[20-22]。本研究证实肝硬化 PVT 患者采用 LMWH-利伐沙班序贯个体化抗凝治疗具有良好安全性:所有患者均未发生严重出血事件,仅 1 例患者在利伐沙班维持治疗期间出现牙龈出血,该出血事件判定为 BARC 1 型,无需特殊医疗干预,仅停用

利伐沙班后症状自行好转,未对患者预后造成不良影响。本研究中部分患者未采用全剂量抗凝,医生根据其肝功能状况进行经验性剂量调整;此外,高风险静脉曲张患者在抗凝治疗启动前均接受预防性干预,如静脉曲张套扎或硬化剂注射治疗。这种个体化治疗策略有助于优化风险-获益比,可能是本研究在实现 PVT 再通的同时未显著增加出血风险的关键原因。未来仍需开展更多前瞻性试验,对比减量抗凝方案与非肝硬化患者的标准抗凝方案,重点探索目前循证证据不足的 DOACs 在肝硬化 PVT 患者中的应用价值,为该人群抗凝治疗提供更充分的循证依据,进而建立更安全可靠的治疗策略。

本研究存在一定的局限性。首先,这是一项回顾性的观察性研究,纳入使用 LMWH-利伐沙班序贯治疗的患者,并未限定 LMWH 的具体品种以及各药品的剂量。治疗方案存在个体化差异,反映了真实临床实践现状,这既是本研究的优势,同时也带来相应挑战。由于缺乏统一的抗凝治疗方案,故无法就抗凝药物的选择和剂量给出明确的建议。其次,纳入患者的 PVT 形成确切时间无法确定。在本研究中,所有患者都是在检查中首次观察到 PVT 时依次启动抗凝治疗的,而 PVT 早期多无症状,仅在进展为闭塞型血栓或累及其他部位时才出现临床症状,其发现多源于随访检查中的偶然情况,导致无法精准判定血栓形成时间。此外,由于利伐沙班对肝功能的要求,本研究未纳入 Child-Pugh C 级患者,仅纳入病情相对较轻的人群,研究结论难以推广至所有肝硬化 PVT 患者;同时,利伐沙班的临床使用限制导致样本量偏少,进而影响相关影响因素分析的统计效力。最后,对 PVT 程度的评估以及对治疗反应程度的评价均采用了不同的影像学技术,包括超声、CT、MRI。不同技术存在检测局限性,比如超声在检测 PVT 肝内存在和延伸方面较为准确,然而,在涉及肝外受累的情况下,其准确性不如 CT 和 MRI。由于研究为观察性设计,未干预临床诊疗决策,同一患者不同时期可能采用不同检查手段,可能影响最终评价结果的一致性。

综上所述,本研究证实 LMWH-利伐沙班序贯抗凝治疗可有效促进肝硬化 PVT 再通并改善患者肝功能,PVT 再通患者治疗后直接胆红素水平降低、血小板计数升高。单因素分析可见抗凝疗程≥5 个月与血栓再通存在关联趋势,但经多因素回归校正混杂因素后,该关联不再具有统计学意义,提示抗凝疗程并非 PVT 再通的独立预测因素。充足抗凝时长仍是提升血栓再通率的重要条件,结合指南共识建议,对于抗凝 6 个月后 PVT 无明显改善者可延长疗程至 12 个月。因此临床实践中需动态评估疗效、监护用药依从性,并根据病情调整治疗疗程。该序贯方案安全性良好,全程未出现严重出血事件。针对高出血风险患者,治疗前预防性干预联合经验性非全剂量调整的个体化策略,有效降低了出血风险。鉴于本研究为回顾性观察性研究的局限性,未来需开展高质量前瞻性研究,聚焦不同病情严重程度的肝硬化 PVT 患者,进一步探索 LMWH-利伐沙班序贯治疗中个体化的药物品种选择及剂量调整方案,为临床提供更精准的诊疗依据。

参考文献

[1] 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.

[2] Faccia M, Santopaolo 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]. 中华消化杂志, 2020, 40(11): 721-730.

[4] 李芸, 宋育林, 汪燕燕. 临床药师参与 1 例肝硬化合并门静脉血栓形成的抗凝药物治疗实践[J]. 药物流行病学杂志, 2020, 29(12): 843-847.

[5] 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.

[6] 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.

[7] U. S. National Library of Medicine. Rivaroxaban tablets[EB/OL]. (2026-05-27)[2026-07-30]. https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=481b7802-5093-43e7-bbd9-1532197eb6e6.

[8] Kwon J, Koh Y, Yu S J, et al. Low-molecular-weight heparin treatment for portal vein thrombosis in liver cirrhosis: efficacy and the risk of hemorrhagic complications[J]. Thromb Res, 2018, 163: 71-76.

[9] Wu Qingping, Zhang Xingfen, Xu Anyi, et al. Efficacy and safety of anticoagulation in asymptomatic cirrhotic patients with portal vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis[J]. Scand J Gastroenterol, 2025, 60(2): 197-207.

[10] Shi Yali, Feng Wanlin, Cai Jiaman, et al. Analysis of factors related to recanalization of portal vein thrombosis in liver cirrhosis: a retrospective cohort study[J]. BMC Gastroenterol, 2024, 24(1): 224.

[11] Prince S P, Dayto D C, Sephien A, et al. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants compared to warfarin in patients with cirrhosis and splanchnic vein thrombosis[J]. South Med J, 2024, 117(11): 662-665.

[12] 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.

[13] Amitrano L, Guardascione M A, Menchise A, et al. Safety and efficacy of anticoagulation therapy with low molecular weight heparin for portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis[J]. J Clin Gastroenterol, 2010, 44(6): 448-451.

[14] 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. e1.
[15] Pettinari I, Vukotic R, Stefanescu H, et al. Clinical impact and safety of anticoagulants for portal vein thrombosis in cirrhosis[J]. Am J Gastroenterol, 2019, 114(2): 258-266.
[16] 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.
[17] Wang Le, Guo Xiaozhong, Xu Xiangbo, et al. Anticoagulation favors thrombus recanalization and survival in patients with liver cirrhosis and portal vein thrombosis: results of a meta-analysis[J]. Adv Ther, 2021, 38(1): 495-520.
[18] Zhang Zhiqi, Zhao Ying, Li Dandan, et al. Safety, efficacy and prognosis of anticoagulant therapy for portal vein thrombosis in cirrhosis: a retrospective cohort study[J]. Thromb J, 2023, 21(1): 13.
[19] Lü Yong, Bai Wei, Li Kai, 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.
[20] Noronha Ferreira C, Reis D, Cortez-Pinto H, et al. Anticoagulation in cirrhosis and portal vein thrombosis is safe and improves prognosis in advanced cirrhosis[J]. Dig Dis Sci, 2019, 64(9): 2671-2683.
[21] Koh J H, Liew Z H, Ng G K, et al. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonist for portal vein thrombosis in cirrhosis: a systematic review and meta-analysis[J]. Dig Liver Dis, 2022, 54(1): 56-62.
[22] La Mura V, Braham S, Tosetti G, et al. Harmful and beneficial effects of anticoagulants in patients with cirrhosis and portal vein thrombosis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2018, 16(7): 1146-1152. e4.

（收稿日期:2026-02-11　修回日期:2026-03-20）

（上接第 926 页）

[9] 尤一萍, 浦梦佳. 丁苯酞胶囊联合多奈哌齐对老年血管性痴呆患者细胞因子、MMP-9、Hcy 和 SOD 表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(8): 1899-1902.
[10] 杨珺, 杨露, 陶干, 等. 艾地苯醌联合盐酸多奈哌齐治疗老年脑梗死后认知功能障碍的临床疗效及对脑神经代谢物和炎性因子的影响[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(17): 4194-4197.
[11] 中国医师协会神经内科分会认知障碍专业委员会,《中国血管性认知障碍诊治指南》编写组. 2019 年中国血管性认知障碍诊治指南[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(35): 2737-2744.
[12] Folstein M F, Folstein S E, McHugh P R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician[J]. J Psychiatr Res, 1975, 12(3): 189-198.
[13] 方云华, 陈善佳, 周小炫, 等. MoCA、MMSE、NCSE 等 6 个脑卒中认知康复评价工具的使用现状调查[J]. 中国康复, 2014, 29(1): 40-42.
[14] Nagata K, Inoue H, Yamashita T, et al. Impact of cognitive impairment on clinical outcomes in elderly patients with atrial fibrillation: ANAFIE Registry[J]. BMJ Neurol Open, 2023, 5(1): e000370.
[15] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2022 年版)[J]. 实用肝脏病杂志, 2023, 26(3): 后插 1-后插 22.
[16] 邢秋泓, 柳华, 唐卉, 等. 血管性痴呆患者认知功能损伤的临床特点、神经电生理特征及其临床意义[J]. 神经损伤与功能重建, 2025, 20(6): 369-372.
[17] 陶钰婷, 吴敏佳. 盐酸多奈哌齐调控 lncRNA GAS5 对血管性痴呆小鼠认知功能障碍和炎症反应的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2024, 22(7): 1247-1251.
[18] 许鑫, 张原愿. 通窍活血汤加减治疗血管性痴呆的临床效果及对脑循环动力学的影响[J]. 中药材, 2023, 46(7): 1793-1797.
[19] 贝宁, 贝筝, 陈怡, 等. 丁苯酞对血管性痴呆大鼠海马区小胶质细胞功能的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(18): 2177-2180.
[20] 李美锡, 高雅然, 牛小莉, 等. 丁苯酞对血管性痴呆大鼠胼胝体髓鞘的保护作用[J]. 中国新药杂志, 2022, 31(10): 1013-1018.
[21] 钱旭东, 王东, 徐倩倩, 等. 艾地苯醌对血管性痴呆大鼠海马突触再生和可塑性的影响[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(14): 3063-3066.
[22] 全苹, 赵跃, 王志旺, 等. 丁苯酞调控 NF-κB 通路缓解脑血管疾病炎症反应的实验研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2025, 42(18): 3269-3274.
[23] 李可静, 于学会, 刘俊明, 等. 丁苯酞联合依达拉奉右莰醇治疗急性缺血性脑卒中的效果[J]. 临床药物治疗杂志, 2022, 20(10): 54-58.
[24] 乔珊, 苏永鑫, 张冉冉, 等. 艾地苯醌对癫痫发作致海马损伤神经保护作用及其机制研究[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2022, 22(7): 592-600.
[25] da Silva H N M, Mizobuti D S, Pereira V A, et al. LED therapy plus idebenone treatment targeting calcium and mitochondrial signaling pathways in dystrophic muscle cells[J]. Cell Stress and Chaperones, 2023, 28(6): 773-785.
[26] 但亮, 张兆辉. 血清总胆红素及转氨酶水平与老年人群认知功能的相关性[J]. 卒中与神经疾病, 2024, 31(3): 277-282.
[27] 吕飞, 吴昌维, 方容. 松果菊苷调节 IL-6/JAK2/STAT3 信号通路对非酒精性脂肪肝大鼠肝损伤的影响[J]. 中国老年学杂志, 2026, 46(5): 909-914.
[28] 唐津天, 唐润娟, 薛峰, 等. 艾地苯醌通过调控线粒体活性氧抑制肝癌生长及转移的作用及机制[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2024, 31(6): 354-360.

（收稿日期:2026-03-24　修回日期:2026-05-16）