

门静脉血栓形成危险因素的研究进展

贺业群*, 刘一品

滨州医学院烟台附属医院消化内科, 山东 烟台

收稿日期: 2021年12月26日; 录用日期: 2022年1月16日; 发布日期: 2022年1月29日

摘要

门静脉血栓(portal venous thrombosis, PVT)是一种深静脉血栓, 不仅会出现在肝硬化患者中, 非肝硬化患者也可能形成PVT, 临床症状复杂多样, 严重时危及生命。近年来, PVT的发生率越来越高, 但发病隐匿, 大多数患者都是在常规检查、筛查肝癌及肝移植前准备中偶然发现, 所以尽早明确PVT形成的危险因素有利于早期诊断, 并及时采取相应措施。本文就门静脉血栓形成危险因素的研究进展进行探究和分析, 以确定PVT高危人群。

关键词

门静脉血栓, 炎症因子, 危险因素, 血液流变学

Research Progress on Risk Factors of Portal Vein Thrombosis in Cirrhosis

Ye qun He*, Yipin Liu

Department of Gastroenterology, Yantai Affiliated Hospital of Binzhou Medical University, Yantai Shandong

Received: Dec. 26th, 2021; accepted: Jan. 16th, 2022; published: Jan. 29th, 2022

Abstract

Portal Venous thrombosis (PVT) is a deep vein thrombosis that can occur not only in patients with cirrhosis, but also in non-cirrhotic patients. The clinical symptoms are complex and varied, and can be life-threatening in serious cases. In recent years, the incidence of PVT is increasing, but the onset is hidden, and most patients are accidentally discovered during routine examination, screening for liver cancer and preparation for liver transplantation. Therefore, early identification of risk factors for PVT is conducive to early diagnosis, and corresponding measures should be taken as soon as possible. In this paper, the research progress on risk factors of portal vein thrombosis was explored and analyzed to identify individuals at high risk for PVT.

*第一作者。

Keywords

Portal Vein Thrombosis, Inflammatory Factor, Risk Factors, Hemodynamic

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

门静脉血栓(portal vein thrombosis, PVT)主要是在主门静脉或肝内门静脉分支内形成血栓,可延伸到脾静脉和肠系膜上静脉[1]。在血管造影或外科研究中,PVT的患病率为0.6%~16%;在超声检查报告中,PVT患病率高达10%~25% [2]。PVT可引起腹痛、门静脉高压、难治性腹水、食管胃底静脉曲张破裂出血、肝衰竭以及肠梗死等并发症,甚至导致死亡[3] [4]。有研究[5]表明,PVT患者再出血风险高、预后差,它还会增加肝硬化患者的死亡率,所以早期发现和治疗PVT至关重要。PVT的病因尚不明确,但我们常认为PVT的病因包含多种危险因素,主要危险因素包括凝血功能、抗凝与促凝、纤维蛋白溶解亢进、肝功能减退、血液瘀滞、炎症因子、药物作用、血栓弹力图、操作干预、脾重量与脾静脉直径、基因突变、新冠肺炎及糖尿病等。

2. 凝血功能、抗凝与促凝

肝硬化患者的再平衡止血系统容易出现高凝状态,这种平衡主要是由于蛋白C水平降低和凝血因子VIII水平升高所致。蛋白C和蛋白S是天然产生的抗凝剂,它们的缺乏是PVT形成的罕见危险因素,有研究[6]报道其发生率为11%。蛋白C是一种维生素K依赖的酶原,通过凝血酶与凝血调节蛋白的结合激活,它能使凝血因子V和因子VIII失活,抑制凝血级联反应。蛋白S是活化蛋白C的辅助因子,FVIII是驱动凝血酶生成最有效的因素。因此,蛋白C和蛋白S的缺乏及FVIII的升高更容易造成凝血功能障碍,从而促进血栓的形成。然而,此结论尚存在争议,因为这些内源性抗凝剂是在肝脏中合成的,它们的升高或降低可能受肝功能的影响。如果有血栓形成的家族史,并且这些酶在家族成员中存在缺陷,它们将可能是病理性的。另外,血小板具有凝血和止血双重作用,它通过粘附蛋白血管性血友病因子,粘附在内皮下并聚集、释放,从而促进血栓形成。但现有研究相对较少,大多是样本量小的病例对照研究,所以关于血小板促进PVT形成的结论尚有争议,还需进一步的研究探索。

3. 纤维蛋白溶解亢进

3.1. P-选择素

P-选择素是一类存在于血管内皮细胞Weibel-Palade体膜和血小板颗粒膜上的糖蛋白[7]。它参与血小板、内皮细胞的黏附和血管壁炎症反应,从而促进PVT的形成。P-选择素反映了血小板的活化功能状态,对判断血栓前状态和体内凝血变化具有重要意义。Wei等[8]纳入了144例接受脾切除术的肝硬化合并门静脉高压症患者,研究P-选择素对术后PVT形成的预测价值,结果分析表明术后第一天P-选择素的阳性预测值(91.0%)最高,诊断符合率为83.3%,P-选择素在PVT形成方面具有显著的预测价值,尤其是术后第一天和第三天的P-选择素水平早期预测价值最高。

3.2. D二聚体

D二聚体由两个共价结合的纤维蛋白D结构域组成,经纤溶酶切割纤维蛋白凝块产生,多与深静脉

血栓形成等疾病相关。Dai 等[9]研究显示 D 二聚体水平预测 PVT 形成的受试者工作曲线下的面积为 0.606, 敏感性为 58.3%, 特异性为 69.0%, 结果表明 D 二聚体是 PVT 形成的危险因素。刘瑞红等[10]应用单因素和多因素分析研究表明 P-选择素和 D 二聚体对诊断肝硬化 PVT 的形成均具有价值, 且两者联合预测价值最高。目前的研究结果存在很大异质性, 因为这些研究中纳入的患者数量较少, 而且几乎无 Child-Pugh C 级患者, 所以 D 二聚体在诊断 PVT 中的有效性仍存在争议。

4. 肝功能减退及血液瘀滞

4.1. 肝功能减退

肝脏疾病的严重程度可用终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分来评估, 根据 MELD 评分高低可将肝脏疾病分为 Child-Pugh A、B、C 三个等级, 等级越高代表肝功能越差。Violi 等[11]进行了一项包括 753 例肝硬化患者的前瞻性多中心研究, 在单因素 Logistic 回归分析中, 伴有 PVT 形成的通常为肝硬化晚期和失代偿期患者, Child-Pugh B 级和 C 级患者 PVT 形成的比率较高。进一步进行多因素 Logistic 回归分析显示 Child-Pugh B/C 级、合并肝癌与 PVT 的存在显著相关。张延峰等[12]也证实了这一观点, 其研究表明 Child-Pugh C 级是 PVT 形成的独立危险因素。

4.2. 血液瘀滞

肝硬化患者的门静脉流量明显慢于健康人群, 主要是由于肝硬化患者肝血管结构发生变化, 肝内阻力较正常者增加, 从而使门静脉血流减少, 门静脉内发生淤积而促进血栓形成。有研究[13]指出门静脉流速降低是肝硬化患者 PVT 形成的最重要原因。门静脉高压是血栓形成的另一个关键危险因素, 它可以导致内皮损伤, 血小板会在损伤内皮细胞上黏附、聚集, 最终导致血栓形成。Stine 等[14]进行了一项病例对照研究, 结果表明门静脉血流速度 $< 15 \text{ cm/s}$ 对于预测 PVT 的形成具有高灵敏性。Huang 等[15]认为门静脉高压的患者发生 PVT 的风险更高。

5. 炎症因子

最近的研究表明, 慢性肝病的进展伴随着全身炎症和高凝状态的激活, 特别是在门静脉系统。免疫细胞对病原体产生促炎反应, 从而导致血栓前状态的形成。在白细胞和血小板膜上发现了蛋白酶激活受体, 它可以上调内皮组织因子的表达, 最终内皮组织因子参与血栓的形成[16]。PVT 的发生可导致肠细胞和肝缺血性损伤的加重, 随后肠道屏障的通透性显著增加, 以及细菌易位[17]。细菌代谢物的改变激活肝巨噬细胞, 增强全身炎症反应, 并增加促炎细胞因子如 IL-6 的产生。因此, PVT 可能会引起全身性炎症反应, 从而导致失代偿性肝硬化的加重。Huang 等[18]研究了肝硬化患者中促炎细胞因子 IL-6 与 PVT 之间的相关性, 结果显示 PVT 患者的 IL-6 为 4.84 (3.14~6.89), 非 PVT 患者的 IL-6 为 2.99 (2.04~4.60), 差异具有统计学意义($P < 0.001$); 在多因素 Logistic 回归分析中, IL-6 与 PVT 之间的相关性具有统计学意义, PVT 患者的 IL-6 是非 PVT 患者的 2.5 倍(OR: 2.574; 95%置信区间: 1.248~5.310); 研究表明肝硬化 PVT 形成与 IL-6 升高显著相关。炎症区域激活的中性粒细胞会导致“中性粒细胞外部陷阱”(NETs)的释放, 从而对凝血酶产生一定的影响, 但不影响促凝因子或抗凝因子的水平, 不论是在非肝硬化患者中, 还是在肝硬化患者中, NETs 与血栓形成都密切相关。Plessier 等[19]进行了一项包括 102 例非肝硬化急性 PVT 患者的前瞻性研究, 结果发现局部因素高达 21%, 其中最常见的是急性胰腺炎。在亚太地区的儿童中, 脐带炎、新生儿脐带脓毒症和脐带静脉插管与 PVT 形成显著相关, 但引起 PVT 形成最常见的因素是脐静脉插管。

6. 药物作用

应用非选择性 β 受体阻滞剂是预防食管胃底静脉曲张出血的主要治疗方法, 它可以降低门静脉血流

量和门静脉血流速度, 最终导致 PVT 的形成。Giannitrapani 等[20]完成了一项回顾性研究, 结果发现应用非选择性 β 受体阻滞剂的患者发生 PVT 的危险程度是应用选择性 β 受体阻滞剂患者的 1.12 倍。Zampino 等[21]进行了一项回顾性、单中心研究, 评估了 130 例肝硬化患者首次发生 PVT 事件的危险因素和临床特征, 结果显示 PVT 组的食管静脉曲张发生率和非选择性 β 受体阻滞剂的使用率明显高于对照组, 研究表明食管静脉曲张和非选择性 β 受体阻滞剂的使用都是 PVT 形成的危险因素。

7. 血栓弹力图

传统实验室检测如血小板计数、凝血酶原时间、国际标准化比值、促凝/抗凝因子、促纤溶/抗纤溶因子等, 它们能检测一部分止血过程, 不能提供这一过程的全局视图。血栓弹力图(thromboela-stograph, TEG)可以提供整个止血过程的实时动态信息, 包括凝块起始(凝血酶生成)、凝块动力学、凝块强度和凝块稳定性(裂解)等。它被用来评估慢性肝病的凝血功能障碍[13]。刘倩等[22]探讨 TEG 对肝硬化 PVT 的诊断价值, 通过研究发现, TEG 可以监测肝硬化 PVT 的凝血状态, 当 R 值 > 5.58 min、K 值 > 4.85 min 时, 肝硬化患者更容易形成 PVT。

8. 操作干预

8.1. 脾切除术

晚期肝硬化患者会出现脾大和脾功能亢进等并发症, 脾切除术可有效控制脾功能亢进的症状, 但脾切除术会增加全血粘度及血小板数量, 减少红细胞变形, 从而影响血液流变学[23] [24]的变化。它还会导致机体明显的炎症反应, 从而增加脾切除术后患者的纤维蛋白原和血浆粘度, 血液流变学常表现为血浆粘度升高和高凝状态[25] [26]。肝硬化患者长期适应低血浆粘度, 因此当血浆粘度突然升高, 容易导致凝血功能障碍和 PVT 形成。Huang 等[27]研究表明, 肝硬化患者脾切除术后可导致血液流变学改变, 容易形成 PVT, 纤维蛋白降解产物和低剪切率是脾切除术后 PVT 形成的独立危险因素。肝硬化患者行脾切除术前可考虑预防性抗凝, 并严格规范手术适应症。

8.2. 肝移植

PVT 是肝移植术后严重并发症之一, PVT 患者在肝移植术后期间发生再血栓的风险较高, Yeo [28]等进行了一项 Meta 分析, 研究发现无论肝移植前是否存在 PVT, 肝移植术后 PVT 的发生率为 1.94%, 术后 30 天内发生 PVT 的发生率为 0.71%, 术后 30 天后晚期 PVT 发生率为 1.33%。故术前应该预防性抗凝, 以减少 PVT 的形成, 术后应该密切随诊监测, 以及时对症处理。

9. 其他

9.1. 脾重量和脾静脉直径

当脾重量增加或者脾静脉直径增大时, 门静脉血流减少可造成涡流, 从而导致血小板堆积形成血栓。Péré 等[29]进行了一项包括 149 例接受脾切除患者的回顾性研究, 探讨 PVT 与脾重量的关系, 结果显示 PVT 组较无 PVT 组的脾重量更重(1468.5 g vs 413.7 g)、脾静脉直径更大(12.3 mm vs 9.02 mm), 且差异均有统计学意义, 多因素分析时脾静脉直径和脾重量都是脾切除术后 PVT 形成的独立危险因素, 且脾静脉直径超 10 mm, 脾重量超过 500 g 是预测 PVT 的最佳截断值。

9.2. 基因突变

有报道[30]称, 莱顿第五因子和凝血酶原 G20210A 突变是导致 PVT 形成的危险因素。莱顿第五因子

可以对蛋白 C 产生抑制作用, 导致凝血酶产生过剩, 从而更容易导致 PVT 形成。凝血酶原 G20210A 突变后促进了凝血因子 II 的合成, 并增强其活性, 凝血酶原水平升高, 从而使 PVT 的风险增大。Ma [31] 等进行了一项 Meta 分析, 数据分析表明发生 PVT 的肝硬化患者莱顿第五因子突变是非 PVT 患者的 1.98 倍; 发生 PVT 的肝硬化患者凝血酶原 G20210A 突变是非 PVT 患者的 2.43 倍。同样 Cernera 等[32]的研究显示, 肝硬化 PVT 患者较无 PVT 形成患者发生莱顿第五因子和凝血酶原 G20210A 突变频率更高。亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)基因和纤溶酶原激活剂抑制剂 1 型(PAI-1)基因的突变也被认为是 PVT 形成的危险因素。在很多患者中, 可能会存在上述多个突变共存。

9.3. 新冠肺炎

新冠肺炎是一种新型病毒感染, 主要影响肺部, 从轻度、自限性发热性疾病到呼吸衰竭和死亡。新冠病毒感染导致了高凝状态, 目前尚不清楚病毒性肺炎如何导致高凝状态, 尤其是它如何导致门静脉等异常部位血栓形成。大多数报告的 PVT 病例常于新冠肺炎发病后 2 周内出现。Hosoda [33]报告了一例致命的病例, 在严重新冠肺炎发病大约 6 周后形成了门静脉和肠系膜静脉血栓, 最终导致广泛的胃肠坏死, 此患者住院期间 D-二聚体水平持续升高数周, 所以提示我们即使在新冠肺炎急性期, 也应注意血栓并发症, 尤其是 D-二聚体水平持续升高的患者。

9.4. 糖尿病

糖尿病是一类以糖代谢障碍为主的疾病, 同时伴有蛋白、脂肪代谢障碍及水盐、酸碱失调, 上述表现可造成动脉粥样硬化, 因此糖尿病患者的血管条件都较正常人群差; 糖尿病患者血管疾病的发病机制与糖代谢改变和低级别炎症反应密切相关, 包括内皮功能障碍、血栓前凝血异常和氧化应激增强。糖尿病患者血糖水平增高, 血液将变得粘稠, 而且越来越多血小板聚集到一起, 导致血流变得缓慢, 从而容易促进血栓形成。多项研究[34] [35]表明了糖尿病与 PVT 的发生相关。

10. 结语

综上所述, PVT 的形成是多种危险因素共同作用的结果, 作为医生, 需对肝硬化 PVT 患者做好危险因素评估, 由于 PVT 可能会造成严重并发症, 所以早期发现及时治疗尤为重要。与 PVT 形成有关的危险因素越来越多, 但临床中仍有部分危险因素尚未被发现, 所以我们仍需不断进行探究, 以确定抗凝的最佳时机, 从而更好地预防 PVT 的形成。

参考文献

- [1] Ai, M.H., Dong, W.G., Tan, X.P., *et al.* (2020) Efficacy and Safety Study of Direct-Acting Oral Anticoagulants for the Treatment of Chronic Portal Vein Thrombosis in Patients with Liver Cirrhosis. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **32**, 1395-1400. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001846>
- [2] Fimognari, F.L. and Violi, F. (2008) Portal Vein Thrombosis in Liver Cirrhosis. *Internal and Emergency Medicine*, **3**, 213-218. <https://doi.org/10.1007/s11739-008-0128-0>
- [3] Stine, J.G., Shah, P.M., Cornella, S.L., *et al.* (2015) Portal Vein Thrombosis, Mortality and Hepatic Decompensation in Patients with Cirrhosis: A Meta-Analysis. *World Journal of Hepatology*, **7**, 2774-2780. <https://doi.org/10.4254/wjh.v7.i27.2774>
- [4] Qi, X., Su, C., Ren, W., *et al.* (2015) Association between Portal Vein Thrombosis and Risk of Bleeding in Liver Cirrhosis: A Systematic Review of the Literature. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, **39**, 683-691. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2015.02.012>
- [5] Violi, F. and Ferro, D. (2013) Clotting Activation and Hyperfibrinolysis in Cirrhosis: Implication for Bleeding and Thrombosis. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, **39**, 426-433. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1334144>
- [6] Majid, Z., Tahir, F., Bin Arif, T. and Ahmed, J. (2020) Chronic Non-Cirrhotic Portal Vein Thrombosis with Cavernous

- Transformation Secondary to Protein C and S Deficiency. *Cureus*, **12**, e7142. <https://doi.org/10.7759/cureus.7142>
- [7] Shi, D., Xu, X., Xu, Z., *et al.* (2014) P-Selectin: An Unpredicted Factor for Deep Vein Thrombosis after Total Hip Arthroplasty. *BioMed Research International*, **2014**, 783967-783972. <https://doi.org/10.1155/2014/783967>
- [8] Wei, Y., Chen, X., Shen, H., *et al.* (2018) P-Selectin Level at First and Third Day after Portal Hypertensive Splenectomy for Early Prediction of Portal Vein Thrombosis in Patients with Cirrhosis. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, **24**, 76S-83S. <https://doi.org/10.1177/1076029618788180>
- [9] Dai, J., Qi, X., Peng, Y., *et al.* (2015) Association between D-Dimer Level and Portal Venous System Thrombosis in Liver Cirrhosis: A Retrospective Observational Study. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, **8**, 15296-15301.
- [10] 刘瑞红, 廉恒丽. P-选择素和 D 二聚体对肝硬化门静脉血栓形成的早期预测价值[J]. 血栓与止血学, 2021, 27(6): 974-976. DOI:10.3969/j.issn.1009-6213.2021.06.031
- [11] Violi, F., Corazza, G.R., Caldwell, S.H., *et al.* (2016) Portal Vein Thrombosis Relevance on Liver Cirrhosis: Italian Venous Thrombotic Events Registry. *Internal and Emergency Medicine*, **11**, 1059-1066. <https://doi.org/10.1007/s11739-016-1416-8>
- [12] 张延峰, 张磊, 张凯. 肝硬化门静脉血栓患者形成的相关因素分析[J]. 血栓与止血学, 2022, 28(5): 796-798. DOI:10.3969/j.issn.1009-6213.2022.05.035
- [13] Buliarca, A., Horhat, A., Mocan, T., Craciun, R., Procopet, B. and Sparchez, Z. (2021) Viscoelastic Tests in Liver Disease: Where Do We Stand Now? *World Journal of Gastroenterology*, **27**, 3290-3302. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i23.3290>
- [14] Stine, J.G., Wang, J., Shah, P.M., *et al.* (2018) Decreased Portal Vein Velocity Is Predictive of the Development of Portal Vein Thrombosis: A Matched Case-Control Study. *Hepatology*, **38**, 94-101. <https://doi.org/10.1111/liv.13500>
- [15] Huang, D., Tao, M., Cao, L., Wang, X., Zheng, S. and Cao, Y. (2019) Risk Factors and Anticoagulation Effects of Portal Vein System Thrombosis after Laparoscopic Splenectomy in Patients with or without Cirrhosis. *Surgical Laparoscopy Endoscopy & Percutaneous Techniques*, **29**, 498-502. <https://doi.org/10.1097/SLE.0000000000000710>
- [16] Iba, T. and Levy, J.H. (2018) Inflammation and Thrombosis: Roles of Neutrophils, Platelets and Endothelial Cells and Their Interactions in Thrombus Formation during Sepsis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **16**, 231-241. <https://doi.org/10.1111/jth.13911>
- [17] Villa, E., Camma, C., Marietta, M., *et al.* (2012) Enoxaparin Prevents Portal Vein Thrombosis and Liver Decompensation in Patients with Advanced Cirrhosis. *Gastroenterology*, **143**, 1253-1260.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.07.018>
- [18] Huang, X., Fan, X., Zhang, R., Jiang, S., Yang, K. and Chen, S. (2020) Systemic Inflammation and Portal Vein Thrombosis in Cirrhotic Patients with Gastroesophageal Varices. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **32**, 401-405. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001526>
- [19] Plessier, A., Darwish-Murad, S., Hernandez-Guerra, M., *et al.* (2010) Acute Portal Vein Thrombosis Unrelated to Cirrhosis: A Prospective Multicenter Follow-Up Study. *Hepatology*, **51**, 210-218. <https://doi.org/10.1002/hep.23259>
- [20] Giannitrapani, L., Grana, W., Licata, A., Schiavone, C., Montalto, G. and Soresi, M. (2018) Nontumorous Portal Vein Thrombosis in Liver Cirrhosis: Possible Role of β -Blockers. *Medical Principles and Practice*, **27**, 466-471. <https://doi.org/10.1159/000492893>
- [21] Zampino, R., Lebano, R., Coppola, N., *et al.* (2018) The Use of Nonselective Beta Blockers Is a Risk Factor for Portal Vein Thrombosis in Cirrhotic Patients. *Saudi Journal of Gastroenterology*, **24**, 25-29. https://doi.org/10.4103/sjg.SJG_100_17
- [22] 刘倩, 张锦, 段小霞, 等. 血栓弹力图、常规凝血试验在肝硬化并门静脉血栓中的诊断价值[J]. 中国临床医生杂志, 2021, 49(10): 1181-1185. <https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-8552.2021.10.014>
- [23] Miko, I., Nemeth, N., Sogor, V., *et al.* (2017) Comparative Erythrocyte Deformability Investigations by Filtrometry, Slit-Flow and Rotational Ektacytometry in a Longterm Follow-Up Animal Study on Splenectomy and Different Spleen Preserving Operative Techniques: Partial or Subtotal Spleen Resection and Spleen Autotransplantation. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, **66**, 83-96. <https://doi.org/10.3233/CH-160231>
- [24] Shiraishi, K., Tsuruya, K., Anzai, K., *et al.* (2015) Effects of Ethanol and Acetaldehyde Load on Erythrocyte Deformability in Healthy Subjects and Patients with Liver Cirrhosis. *Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai Zasshi*, **50**, 13-18.
- [25] Tikhomirova, I., Petrochenko, E., Malysheva, Y., *et al.* (2016) Interrelation of Blood Coagulation and Hemorheology in Cancer. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, **64**, 635-644. <https://doi.org/10.3233/CH-168037>
- [26] Hayashi, Y., Brun, M.A., Machida, K., *et al.* (2017) Simultaneous Assessment of Blood Coagulation and Hematocrit Levels in Dielectric Blood Coagulometry. *Biorheology*, **54**, 25-35. <https://doi.org/10.3233/BIR-16118>

-
- [27] Huang, L., Yu, Q., Peng, H. (2021) Hemorheological Alteration in Patients with Cirrhosis Clinically Diagnosed with Portal Vein System Thrombosis after Splenectomy. *Medical Science Monitor*, **27**, e931157. <https://doi.org/10.12659/MSM.931157>
- [28] Yeo, J.W., Law, M.S.N., Lim, J.C.L., *et al.* (2021) Meta-Analysis and Systematic Review: Prevalence, Graft Failure, Mortality, and Post-Operative Thrombosis in Liver Transplant Recipients with Pre-Operative Portal Vein Thrombosis. *Clinical Transplantation*, e14520. <https://doi.org/10.1111/ctr.14520>
- [29] Pere, G., Basselerie, H., Maulat, C., *et al.* (2021) Splenic Volume and Splenic Vein Diameter Are Independent Pre-Operative Risk Factors of Portal Vein Thrombosis after Splenectomy: A Retrospective Cohort Study. *BMC Surgery*, **21**, Article No. 366. <https://doi.org/10.1186/s12893-021-01364-3>
- [30] Baba, M., Fakhoury, J. and Syed, A. (2015) Portal Vein Thrombosis Due to Prothrombin Gene Mutation Following Sleeve Gastrectomy. *Case Reports in Gastrointestinal Medicine*, **2015**, Article ID: 816914. <https://doi.org/10.1155/2015/816914>
- [31] Ma, S.D., Wang, J., Bezinover, D., Kadry, Z., Northup, P.G. and Stine, J.G. (2019) Inherited Thrombophilia and Portal Vein Thrombosis in Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, **3**, 658-667. <https://doi.org/10.1002/rth2.12253>
- [32] Cernera, G., Di Minno, A., Amato, F., *et al.* (2020) Molecular Analysis of Prothrombotic Gene Variants in Venous Thrombosis: A Potential Role for Sex and Thrombotic Localization. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, 1008. <https://doi.org/10.3390/jcm9041008>
- [33] Hosoda, T. and Orikasa, H. (2021) A Fatal Case of Extensive Gastrointestinal Necrosis Due to Portal and Mesenteric Vein Thrombosis in the Post-Acute Phase of COVID-19. *Journal of Infection and Chemotherapy*, **28**, 108-111. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2021.10.015>
- [34] Ayala, R., Grande, S., Bustelos, R., *et al.* (2012) Obesity Is an Independent Risk Factor for Pre-Transplant Portal Vein Thrombosis in Liver Recipients. *BMC Gastroenterology*, **12**, Article No. 114. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-12-114>
- [35] 钟燕, 郭辉. 糖尿病酮症酸中毒合并急性坏死性胰腺炎、门静脉血栓形成 1 例[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2014(9): 1487-1488. <https://doi.org/10.11723/mtgyyx1007-9564201409038>