

# 终末期肝病肠道并发症的研究进展

万霞, 周智\*

重庆医科大学附属第二医院感染科, 重庆

收稿日期: 2023年12月10日; 录用日期: 2024年1月5日; 发布日期: 2024年1月11日

## 摘要

终末期肝病是由于肝功能减退和门脉高压形成, 易发生肠道并发症。而肠道功能障碍会引起明显的临床症状, 甚至诱发一系列并发症。由于有些并发症起病隐匿、临床症状不典型, 常延误诊治, 严重影响患者生活质量及临床预后。本文针对终末期肝病肠道并发症的类型、流行病学特征、发病机制、病理生理、临床表现及诊断与治疗等多方面进行总结, 以期在今后的临床工作中能更重视肠道并发症, 做到积极预防, 及时诊治, 从而提高患者生活质量, 改善预后。

## 关键词

终末期肝病, 肠道并发症, 诊断, 治疗

# Research Progress of Intestinal Complications in End-Stage Liver Disease

Xia Wan, Zhi Zhou\*

Department of Infectious Diseases, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Dec. 10<sup>th</sup>, 2023; accepted: Jan. 5<sup>th</sup>, 2024; published: Jan. 11<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

End-stage liver disease is prone to intestinal complications due to hepatic decompensation and portal hypertension formation, and intestinal dysfunction will cause obvious clinical symptoms and even induce a series of complications. Due to its insidious onset and atypical clinical symptoms, diagnosis and treatment are often delayed, seriously affecting patients' quality of life and clinical prognosis. This paper summarizes the types, epidemiological characteristics, pathogenesis, pathophysiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment of intestinal complications in

\*通讯作者。

end-stage liver disease, in order to pay more attention to intestinal complications in the future clinical work, so as to achieve proactive prevention, timely diagnosis and treatment, thus to improve the quality of life of patients and improve the prognosis.

## Keywords

End-Stage Liver Disease, Intestinal Complications, Diagnosis, Treatment

Copyright © 2024 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

终末期肝病是各种肝脏病损害的晚期阶段, 其中失代偿期肝硬化和肝癌占很大比例, 而肝硬化和其他慢性肝脏疾病约占全球死亡率的 14.9%, 是一个重大的全球公共卫生挑战[1]。酒精性肝病和丙型肝炎是发达国家终末期肝病的主要病因, 而乙型肝炎是亚洲大部分地区包括我国最常见的病因[2]。终末期肝病患者由于门脉高压的形成和肝功能减退, 容易出现各种并发症, 包括腹水、食管胃底静脉曲张、感染、肝肾综合征等[3], 在临床工作中, 因胃食管等并发症比较常见或危急而被广泛关注, 但关于肠道并发症的描述相对少见, 或被忽视。据报道显示, 高达 80% 的患者有一种或多种胃肠道症状, 严重影响患者生活质量和营养状况[4]。目前已有研究表明[5] [6], 终末期肝病患者的多种并发症是因肠道功能障碍所导致的, 包括全身性感染、自发性细菌性腹膜炎、肝性脑病等。因此, 提高对终末期肝病患者肠道并发症的认识, 积极预防, 及时诊治, 对改善患者生活质量及临床预后至关重要。

## 2. 门脉高压性肠病

由于终末期肝病门静脉循环受阻, 影响血流入肝, 门静脉及其属支压力升高, 进而导致门静脉高压(portal hypertension, PHT)。1985 年, McCormack 等人首次描述了门脉高压症患者的胃黏膜变化, 并定义为充血性胃病, 在组织学上与炎性胃炎区分开来。随着胶囊内镜及小肠镜的广泛运用, 门脉高压性肠病也逐渐被人发现。门脉高压性肠病是门静脉高压使肠道血管扩张进而导致的肠道功能障碍的一类疾病, 包括门脉高压性十二指肠病、门脉高压性空肠回肠病、门脉高压性结直肠炎[3] [7], 患病率达 20%~70% [8], 其特征从轻微的黏膜改变到静脉曲张伴或不伴出血等。门脉高压性肠病中大约 3%~25% 的终末期肝病患者会出现慢性失血、贫血或营养不良, 但因其表现隐匿, 或由于医疗条件限制而不易被诊断[9] [10]。

### 2.1. 门脉高压性肠病类型

#### 2.1.1. 门脉高压性十二指肠病

终末期肝病门静脉高压导致整个胃肠道的血流动力学紊乱, 小肠中主要发生在十二指肠和空肠。十二指肠是肠内营养物质、胰酶和胆汁酸首先汇合并进行重要代谢活动的地方, 是人体重要的消化器官, 因其黏膜微循环的多变性, 十二指肠病变常表现为多类型、多部位、多形态共同存在[9]。

门脉高压性十二指肠病在各研究中发病率差异较大, 从 8.4% 到 60% 不等[6] [11], 可能原因是门脉高压性十二指肠病主要靠内镜检查明确诊断, 目前尚无统一的诊断标准, 且不同医生对内镜下黏膜损害的判断也存在一定的主观性。

在门脉高压性十二指肠病变中, 常合并有毛细血管扩张、十二指肠糜烂等, 而十二指肠糜烂是门脉

高压性十二指肠病的主要病变之一, 最常见的糜烂形式是从十二指肠上段延伸到下段, 在沿 Kerckring 皱褶分布时呈环形排列, 表现为溃疡样病灶, 其上可见凝血块或血栓。十二指肠糜烂的组织学表现为粘膜和粘膜下层水肿和血管扩张, 门静脉高压症合并肝储备能力降低的患者十二指肠糜烂更为严重。超声内镜检查显示十二指肠壁增厚, 壁内及壁周血管增生。十二指肠病变是终末期肝病明显出血(6.7%)和隐蔽性出血(2.9%)的重要来源。

### 2.1.2. 门脉高压性空肠回肠病

终末期肝病合并门脉高压患者可出现空肠、回肠黏膜改变, 在门脉高压的情况下, 内脏血浆容量增多和血管内压力升高不仅会影响血管通透性, 也影响肠道通透性。门静脉高压导致空肠、回肠血运回流受阻, 而长期暴露于门静脉高压状态会损害微循环, 促进新生血管生成, 增加了内脏血管通透性, 最终影响肠道屏障功能[12]。门脉高压性空肠、回肠病的发病机制[9]可能与肠壁通透性增加, 进一步导致细菌移位, 最终肥大细胞介导参与炎症反应, 杯状细胞增生使上皮细胞异常重塑, 黏膜下层血管增生有关。

有研究报道, 门脉高压性回肠病比门脉高压性结肠病更为常见, 发病率达 25%, 但其发病率可能被低估, 因为该研究通过逆行回肠镜检查只能看到回肠的一部分。2018 年, Al-Azzawi 等纳入 100 例肝硬化患者, 发现 71% 的患者合并有门脉高压性小肠病变, 65% 具有特征性的门脉高压性小肠病改变[11]。Child-Pugh B 和 C 级患者、门静脉系统分流、食管胃底静脉曲张和门静脉高压性胃病、腹水、门静脉血栓形成可能是门脉高压性小肠病产生的危险因素。有研究显示, 在合并门脉高压性胃病的患者中门脉高压性小肠病的发病率也更高, 但仍需进一步验证。

门脉高压性空肠、回肠病内镜下的表现主要分为血管相关性病变及炎性改变, 其中血管病变的病例大约占 43%, 炎性改变的病例占到 35%。血管相关性病变包括有血管发育不良、毛细血管扩张和静脉曲张。炎性改变包括炎症性病变、红斑、绒毛水肿、鲑鱼卵样改变、息肉样病变等。研究发现在具有鲑鱼卵样改变的患者中, 其脾脏体积更大, 血小板计数更低, 因此提出小肠黏膜水肿呈典型的鲑鱼卵样改变是门脉高压性小肠改变的重要表现形式。目前对门脉高压性空肠、回肠病的诊断主要基于胶囊内镜或小肠镜检查, 2010 年, Abdelaal 等根据胶囊内镜下观察到的门脉高压性小肠表现, 并建立了一种评分系统, 将门脉高压性小肠病分为四级: 1 级——红斑, 2 级——血管发育不良, 3 级——小肠静脉曲张, 4 级——炎症样改变。前三级包括了门脉高压性小肠的血管性病变, 每一级病变如为多发(超过 2 处)计 2 分, 单发时计 1 分。该评分系统可用于评估门脉高压性小肠病变的严重程度, 具有预测预后的价值。

### 2.1.3. 门脉高压性结直肠病变

门脉高压性结直肠病变与血管扩张、肛肠或结肠静脉曲张、痔疮甚至非特异性炎症变化有不同的相关性[13]。肝硬化患者门脉高压性结直肠病的患病率变化很大, 从 3% 到 71% 不等。患病率的差异无疑与门脉高压性结肠病的诊断标准有关, 也可能与已发表研究中的选择偏倚有关。

门脉高压性结直肠病的病变分为两种类型, 早期病变: 其特征是粘膜下出现中度扩张、弯曲、薄壁的静脉和小静脉; 晚期病变: 表现为粘膜下静脉扩张加重, 粘膜内小静脉和毛细血管扩张和弯曲。虽然门脉高压性结直肠病变在门静脉高压症患者中很常见, 但由其引起的出血似乎并不常见[14] [15], 据报道为 0%~9%。

## 2.2. 门脉高压性肠病的临床表现

门脉高压性肠病与门脉高压性胃病类似, 患者可有腹痛、腹胀、恶心、消化不良等不典型症状; 也可有大便隐血阳性、黑便, 或急性出血而排鲜血便[16], 少见呕血。由于终末期肝病患者脾功能亢进、食管胃底静脉曲张破裂出血发生率较高等可能, 在临床工作中易忽略门脉高压性肠病慢性失血所致的贫血,

进而导致患者贫血难以纠正。门脉高压性肠病患者肠壁充血水肿, 肠道吸收功能减弱, 可出现营养不良以及肝硬化代谢相关并发症等。

### 2.3. 门脉高压性肠病的诊断及治疗

门脉高压性肠病的诊断尚缺乏统一标准, 主要通过内镜检查诊断。而关于门脉高压性肠病治疗的资料很少, 还未有标准化指南提出治疗及预防措施。因此, 治疗在很大程度上是由临床医生的专业知识和经验指导。针对门脉高压性肠病的治疗, 对于慢性出血患者, 可选用药物治疗, 如使用  $\beta$ -受体阻滞剂, 合并缺铁性贫血的患者予以补铁治疗; 心得安和奥曲肽也可改善粘膜水肿、充血和出血。对于合并急性出血的患者, 药物治疗基础上, 还应注意补液扩容、抗感染和输血等来维持血流动力学稳定; 若药物治疗效果不佳的, 可以尝试其他局部治疗, 如介入栓塞; 冷冻治疗或止血粉。尽管数据主要限于病例报告, 但对于药物治疗无效的难治性出血患者, TIPS 可作为门脉高压性肠病的补救治疗[17][18]。

## 3. 肠道异位静脉曲张

肠道异位静脉曲张是指胃食管静脉区域以外的, 位于肠系膜血管床的门体侧支循环形成所致的静脉曲张, 据报道, 在肝硬化患者中异位静脉曲张发病率高达 50% [17], 占有静脉曲张出血的 5%。肠道异位静脉曲张可发生在肠道的不同部位[19], 包括十二指肠、小肠、结肠和肠周部位, 其中直肠静脉曲张是最常见的类型, 发病率达 3.6%~90%, 这可能是因为直肠静脉曲张易于发现及诊断。肠道异位静脉曲张起病隐匿, 一旦发生出血则出血量大, 止血困难, 甚至危及生命[20]; 有报道显示, 当出现大量出血时, 其死亡率可达 40% [21]。

肠道异位静脉曲张临床表现无特异性, 十二指肠静脉曲张可能表现为轻度或大量呕血或下消化道出血; 小肠静脉曲张, 通常表现为便血、黑便或腹腔内出血; 结肠、直肠区域的静脉曲张可能出现静脉曲张破裂, 血液进入腹膜腔, 导致隐匿性、可能致命的腹腔内出血[21]。

诊断肠道异位静脉曲张的方法很多, 包括普通内镜、超声内镜、血管造影、增强 CT 等, 其中择期胶囊内镜检查已成为发现空肠和小肠静脉曲张的重要手段, 而血管造影则多用于伴有活动性消化道出血但常规内镜检查及 CT 等未能发现出血点的情况。值得注意的是, 结肠或小肠的钡剂检查可能会将异位静脉曲张误诊为息肉或肿瘤。因此, 仔细辨别, 明确诊断是治疗的关键。

对于肠道异位静脉曲张的治疗没有统一的指南, 根据这些异位静脉曲张的位置和大小, 治疗方法各不相同[18][22][23][24]。常见的治疗方式包括药物治疗, 如生长抑素、奥曲肽、特利加压素等; 以及内镜治疗[25], 如内镜下组织胶注射术、内镜下静脉曲张套扎术、内镜下硬化剂注射术, 凝血酶注射等; 血管介入治疗, 包括经皮肝穿闭塞术、经回结肠静脉闭塞术、经静脉气囊闭塞逆行栓塞术、经颈静脉肝内门体分流术、双气囊闭塞栓塞术等。其他报告表明, TIPS 可有效控制门静脉高压性肛肠和/或结肠静脉曲张引起的出血, TIPS 术后 1 年异位静脉曲张再出血率为 21%~23%, 但值得注意的是, 在进行 TIPS 治疗之前, 务必确保门静脉高压是出血的病因。其他治疗方法包括使用钢圈栓塞和切除含有静脉曲张的肠段等。

目前对于肠道静脉曲张的研究报道较少, 缺乏大样本数据研究, 因此仍需要更多的随机试验进一步验证。

## 4. 小肠细菌过度生长

小肠细菌过度生长(small intestinal bacterial overgrowth, SIBO)是肠道菌群改变的表现, 其特征是小肠内细菌数量或异常细菌类型的增加[26]。终末期肝病患者 SIBO 发生率高的原因包括自发性或治疗性胃酸



减少和肠道蠕动减少。已有大量研究表明,在终末期肝病中,患者食管、胃和小肠的运动和运输减慢[27],而小肠运动的改变在细菌易位的发展中起主要作用,最终导致小肠细菌过度生长,肠道功能受损、肠粘膜屏障及肠上皮细胞被破坏,造成绒毛萎缩和炎症。另有使用 24 小时 pH 测定的研究显示肝硬化患者胃酸减少,而在临床工作中不加选择地使用 PPI 会加重胃酸减少,进而导致消化道粘膜免疫防御机制紊乱。据报道[6],肝硬化患者约有 30.3%发生 SIBO,且随着肝功能减退,发生率增高。

SIBO 会导致胆汁盐结晶和脂肪消化障碍,如脂肪性腹泻,脂溶性维生素吸收不良,氨基酸和双糖吸收不良,维生素 B12 缺乏,产氨增多、进行性营养不良等。SIBO 可引起细菌移位、全身性内毒素血症、自发性细菌性腹膜炎、肝性脑病等,进一步促进肝脏炎症、脂肪变性和肝硬化的发展[28] [29],从而加重终末期肝病病情,影响预后。

小肠细菌过度生长的临床症状[30]为腹痛、腹胀、慢性腹泻(水样或脂肪性)、便秘(产甲烷菌在肠道过度生长时)、体重减轻和进行性营养不良、水肿(胃肠道蛋白质丢失综合征)、脂溶性维生素缺乏症状、结节性红斑和斑疹丘疹等。

目前 SIBO 的诊断[31] [32]是基于实验室检查、呼气试验、吸附剂微生物检查、胃肠道 X 线检查和内镜检查等,没有单一的诊断测试可以明确诊断。呼气试验是一种最常用的诊断方法,在用于诊断小肠细菌过度生长的呼气实验中,最常见的是氢气和甲烷呼气试验,其具有操作简便、可重复性高,无创等特点,在临床上广泛使用,但其诊断标准仍有争议。

终末期肝病合并 SIBO 治疗包括积极治疗原发疾病,使用抗生素[33] (如利福昔明、新霉素、甲硝唑)、益生菌[34]、非选择性  $\beta$  受体阻滞剂、营养治疗、补充维生素和支持性治疗等。

## 5. 肠系膜静脉血栓形成

在终末期肝病患者中最常见的血栓形成部位是门静脉(88%)和肠系膜上静脉(34%),肠系膜下静脉血栓形成占 5%左右[35]。肠系膜静脉血栓是终末期肝病一种常见并发症,与终末期肝病合并门静脉高压,血流淤滞,感染,特别是腹腔感染等有关。也有病例报道显示,在肝硬化患者内镜注射硬化剂治疗食管静脉曲张出血后发生了急性肠系膜静脉血栓形成,但二者之间的关系仍存在争议[36]。一项对 475 例肝硬化患者的回顾性研究发现,肝硬化无症状性肠系膜静脉血栓形成患病率为 14.1% [37]。

肠系膜静脉血栓的症状并不典型,包括腹痛、厌食、腹泻、恶心呕吐、胃肠道出血,甚至便秘,随着肠道缺血进一步加重,容易出现肠壁水肿、渗出,继发或加重腹膜炎,甚至造成肠梗阻、肠缺血、坏死,增加死亡风险。尽管现代诊断工具可以使 90%以上的患者明确诊断,但多年来这种疾病的死亡率并没有显著下降,主要原因是其临床表现缺乏特异性,50%的患者就诊时无症状[37],尤其是在终末期患者中,还需要排除其他几种并发症,如自发性细菌性腹膜炎、顽固性腹水或门静脉血栓形成等,疾病早期诊断困难。

肠系膜静脉血栓形成可分为原发性和继发性,一项研究显示,在继发性的因素中,肝硬化和肝细胞癌是两种常见的原因。根据病程,肠系膜静脉血栓形成可分为急性和慢性。急性肠系膜静脉血栓形成患者的症状持续时间少于 4 周;症状持续时间超过 4 周但无肠梗死的患者,或通过腹部影像学检查偶然诊断者,可归类为慢性肠系膜静脉血栓形成。目前肠系膜静脉血栓形成的检查主要包括腹部 CT、血管造影等,影像学主要表现为肠壁增厚、肠管扩张、积气与积液、肠壁内积气、肠系膜密度增高及血管增粗、腹水,部分可见肠系膜上静脉密度增高、增粗、腔内充盈缺损。

肠系膜静脉血栓的治疗主要包括抗凝、经导管溶栓和手术治疗,但由于终末期肝病患者肝功能严重受损,凝血功能差,手术治疗术后感染和死亡风险高,因此全身抗凝通常是治疗肠系膜静脉血栓形成的首选。

## 6. 结语

肠道并发症是终末期肝病患者的常见并发症,是导致细菌移位、全身性感染、自发性细菌性腹膜炎、慢性贫血、营养不良的常见原因,但由于解剖结构的特殊性及其检查方法的限制,很难及时诊断。如能尽早发现并及时治疗肠道并发症方能有效改善患者临床症状,降低终末期肝病患者死亡率。根据病因早期介入,避免肝病发展为肝硬化是最好的防治措施。

## 参考文献

- [1] Wang, X., Liu, H., Qi, J., *et al.* (2023) Trends of Mortality in End-Stage Liver Disease—China, 2008-2020. *China CDC Weekly*, **5**, 657-663. <https://doi.org/10.46234/ccdcw2023.128>
- [2] Peng, J.K., Heggul, N., Higginson, I.J., *et al.* (2019) Symptom Prevalence and Quality of Life of Patients with End-Stage Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Palliative Medicine*, **33**, 24-36. <https://doi.org/10.1177/0269216318807051>
- [3] 徐小元, 丁惠国, 李文刚, 等. 肝硬化诊治指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(11): 2408-2425.
- [4] Kalaitzakis, E. (2014) Gastrointestinal Dysfunction in Liver Cirrhosis. *World Journal of Gastroenterology*, **20**, 14686-14695. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i40.14686>
- [5] Bloom, P.P., Rao, K., Bassis, C.M., *et al.* (2022) Duodenal Permeability Is Associated with Mucosal Microbiota in Compensated Cirrhosis. *Clinical and Translational Gastroenterology*, **13**, e00522. <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000522>
- [6] 陈美慧, 何兴祥, 蔡洁毅. 肝功能异常与小肠黏膜病变的研究进展[J]. 广东药学院学报, 2015, 31(4): 558-561.
- [7] Misra, V., Agrawal, R. and Misra, S.P. (2021) Portal Hypertensive Vasculopathy—An Entity Worth Remembering with Non-Neoplastic Gastrointestinal Lesions. *Indian Journal of Pathology & Microbiology*, **64**, S32-S42. [https://doi.org/10.4103/ijpm.ijpm\\_201\\_21](https://doi.org/10.4103/ijpm.ijpm_201_21)
- [8] 徐京杭, 徐小元. 肝硬化“少见并发症”诊治现状和展望[J]. 中华肝脏病杂志, 2020, 28(5): 369-371.
- [9] 李姗姗, 杨长青. 门静脉高压性肠病——一种不该忽视的门静脉高压并发症[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(6): 1237-1241.
- [10] Tapper, E.B. and Parikh, N.D. (2023) Diagnosis and Management of Cirrhosis and Its Complications: A Review. *JAMA*, **329**, 1589-1602. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.5997>
- [11] 宋丹丹, 柴宁莉. 门脉高压性小肠病[J]. 中华胃肠内镜电子杂志, 2021, 8(1): 33-36.
- [12] Simbrunner, B., Mandorfer, M., Trauner, M., *et al.* (2019) Gut-Liver Axis Signaling in Portal Hypertension. *World Journal of Gastroenterology*, **25**, 5897-5917. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i39.5897>
- [13] Sabat, N. and Schulze, B. (2023) Newly Diagnosed Cirrhosis Secondary to Gastrointestinal Bleed Due to Portal Hypertensive Colopathy. *Journal of Surgical Case Reports*, **2023**, rjad114. <https://doi.org/10.1093/jscr/rjad114>
- [14] Mathur, V., Kaur, G., Prajapat, R.K., *et al.* (2021) Colonoscopic Findings in Patients of Portal Hypertension Due to Different Etiologies and their Correlation. *The Journal of the Association of Physicians of India*, **69**, 11-12.
- [15] Demetioi, G., Augoustaki, A. and Kalaitzakis, E. (2022) Endoscopic Management and Outcome of Non-Variceal Bleeding in Patients with Liver Cirrhosis: A Systematic Review. *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*, **14**, 163-175. <https://doi.org/10.4253/wjge.v14.i3.163>
- [16] Rockey, D.C. (2019) An Update: Portal Hypertensive Gastropathy and Colopathy. *Clinical Liver Disease*, **23**, 643-658. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2019.07.002>
- [17] Ahn, S.S., Kim, E.H., Kim, M.D., *et al.* (2015) Successful Hemostasis of Intractable Rectal Variceal Bleeding Using Variceal Embolization. *World Journal of Gastroenterology*, **21**, 2558-2562. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i8.2558>
- [18] Anand, R., Ali, S.E., Raissi, D., *et al.* (2019) Duodenal Variceal Bleeding with Large Spontaneous Portosystemic Shunt Treated with Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt and Embolization: A Case Report. *World Journal of Radiology*, **11**, 110-115. <https://doi.org/10.4329/wjr.v11.i8.110>
- [19] Li, W., Wang, J., Fu, H., *et al.* (2022) Isolated Sigmoid Varicose Vein Rupture and Hemorrhage: A Case Report. *Medicine (Baltimore)*, **101**, e30024. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000030024>
- [20] Then, E., Lund, C., Uhlenhopp, D.J., *et al.* (2020) Cirrhosis Is Associated with Worse Outcomes in Ischemic Colitis: A Nationwide Retrospective Study. *Gastroenterology Research*, **13**, 253-259. <https://doi.org/10.14740/gr1339>
- [21] Tranah, T.H., Nayagam, J.S., Gregory, S., *et al.* (2023) Diagnosis and Management of Ectopic Varices in Portal

- Hypertension. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, **8**, 1046-1056. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(23\)00209-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(23)00209-1)
- [22] Sotiropoulos, C., Sakka, E., Diamantopoulou, G., *et al.* (2022) Combination of Percutaneous Transhepatic Balloon-Assisted Transjugular Intrahepatic Collateral Caval Shunt and Embolization for Successful Hemostasis of Lower Gastrointestinal Bleeding Associated with Extremely Enlarged Anorectal Varicose Veins. *Cureus*, **14**, e21053. <https://doi.org/10.7759/cureus.21053>
- [23] Hori, A., Watanabe, Y., Takahashi, K., *et al.* (2022) A Rare Case of Duodenal Variceal Bleeding Due to Extrahepatic Portal Vein Obstruction Successfully Treated with Endoscopic Injection Sclerotherapy. *Clinical Journal of Gastroenterology*, **15**, 617-622. <https://doi.org/10.1007/s12328-022-01627-3>
- [24] Zhigalova, S.B., Shertsinger, A.G., Manukyan, G.V., *et al.* (2022) Ectopic Duodenal Varices as a Cause of Difficult Diagnosis of Bleeding in Extrahepatic Portal Hypertension. *Khirurgiia*, No. 8, 106-109. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2022081106>
- [25] Jansson-Knodell, C.L., Calderon, G., Weber, R., *et al.* (2021) Small Intestine Varices in Cirrhosis at a High-Volume Liver Transplant Center: A Retrospective Database Study and Literature Review. *The American Journal of Gastroenterology*, **116**, 1426-1436. <https://doi.org/10.14309/ajg.000000000001204>
- [26] Feng, X., Li, X., Zhang, X., *et al.* (2022) Hepatic Encephalopathy in Cirrhotic Patients and Risk of Small Intestinal Bacterial Overgrowth: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed Research International*, **2022**, Article ID: 2469513. <https://doi.org/10.1155/2022/2469513>
- [27] Gundling, F., Luxi, M., Seidel, H., *et al.* (2021) Small Intestinal Dysmotility in Cirrhotic Patients: Correlation with Severity of Liver Disease and Cirrhosis-Associated Complications. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, **59**, 540-550. <https://doi.org/10.1055/a-1162-0357>
- [28] Gudan, A., Jamiol-Milc, D., Hawrylkowicz, V., *et al.* (2022) The Prevalence of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Patients with Non-Alcoholic Liver Diseases: NAFLD, NASH, Fibrosis, Cirrhosis—A Systematic Review, Meta-Analysis and Meta-Regression. *Nutrients*, **14**, Article No. 5261. <https://doi.org/10.3390/nu14245261>
- [29] Pijls, K.E., Jonkers, D.M., Elamin, E.E., *et al.* (2013) Intestinal Epithelial Barrier Function in Liver Cirrhosis: An Extensive Review of the Literature. *Liver International*, **33**, 1457-1469. <https://doi.org/10.1111/liv.12271>
- [30] Souza, C., Rocha, R. and Cotrim, H.P. (2022) Diet and Intestinal Bacterial Overgrowth: Is There Evidence? *World Journal of Clinical Cases*, **10**, 4713-4716. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i15.4713>
- [31] Richard, N., Desprez, C., Wuestenberghs, F., *et al.* (2021) The Effectiveness of Rotating versus Single Course Antibiotics for Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *United European Gastroenterology Journal*, **9**, 645-654. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12116>
- [32] 牛国超, 孙东磊, 张晓岚. 小肠细菌过度生长对肝硬化的影响及其治疗对策[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(9): 2146-2149.
- [33] Shi, H., Mao, L., Wang, L., *et al.* (2021) Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Orocecal Transit Time in Patients of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, **33**, e535-e539. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000002157>
- [34] Fukui, H. (2021) Leaky Gut and Gut-Liver Axis in Liver Cirrhosis: Clinical Studies Update. *Gut and Liver*, **15**, 666-676. <https://doi.org/10.5009/gnl20032>
- [35] Senzolo, M., Riva, N., Dentali, F., *et al.* (2018) Long-Term Outcome of Splanchnic Vein Thrombosis in Cirrhosis. *Clinical and Translational Gastroenterology*, **9**, e176. <https://doi.org/10.1038/s41424-018-0043-2>
- [36] Wang, L., Xu, X., Hou, Y., *et al.* (2019) Acute Mesenteric Vein Thrombosis after Endoscopic Injection Sclerotherapy for Esophageal Varices in a Patient with Liver Cirrhosis. *Drug Discoveries & Therapeutics*, **13**, 118-121. <https://doi.org/10.5582/ddt.2019.01014>
- [37] Wang, L., Guo, X., Bai, Z., *et al.* (2022) Impact of Asymptomatic Superior Mesenteric Vein Thrombosis on the Outcomes of Patients with Liver Cirrhosis. *Thrombosis and Haemostasis*, **122**, 2019-2029. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1756648>