

早期联合应用抗凝药物预防脾切断流术后门静脉血栓的形成

郑春雷, 赵永福, 唐哲, 吴阳, 乔师师, 张水军

郑春雷, 赵永福, 唐哲, 吴阳, 乔师师, 张水军, 郑州大学第一附属医院肝胆胰外科 河南省郑州市 450052
郑春雷, 在读硕士, 主要从事肝胆系统疾病的基础与临床研究。
作者贡献分布: 此课题由赵永福与郑春雷共同设计; 研究过程由赵永福、郑春雷、唐哲、吴阳、乔师师及张水军共同完成; 数据分析与论文写作由郑春雷完成。
通讯作者: 赵永福, 教授, 450052, 河南省郑州市建设东路1号, 郑州大学第一附属医院肝胆胰外科. zhaoyongfu@medmail.com.cn
电话: 0371-67967131
收稿日期: 2014-10-16 修回日期: 2014-11-07
接受日期: 2014-11-18 在线出版日期: 2015-01-08

Early joint application of anticoagulant drugs to prevent portal vein thrombosis after splenectomy and devascularization

Chun-Lei Zheng, Yong-Fu Zhao, Zhe Tang, Yang Wu, Shi-Shi Qiao, Shui-Jun Zhang

Chun-Lei Zheng, Yong-Fu Zhao, Zhe Tang, Yang Wu, Shi-Shi Qiao, Shui-Jun Zhang, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China
Correspondence to: Yong-Fu Zhao, Professor, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Zhengzhou 450052, He'nan Province, China. zhaoyongfu@medmail.com.cn
Received: 2014-10-16 Revised: 2014-11-07
Accepted: 2014-11-18 Published online: 2015-01-08

Abstract

AIM: To assess the preventive effects of early joint application of anticoagulant drugs on portal vein thrombosis after splenectomy and devascularization and to explore the possible mechanism

METHODS: One hundred and twenty-eight patients with portal hypertension who underwent splenectomy and devascularization were included, including 28 patients with early application of low molecular heparin calcium (heparin group), 42 with joint application of low molecular heparin calcium and low molecular

dextran (joint group), and 58 without the use of anticoagulant drugs (control group). The rate of postoperative thrombosis, postoperative platelet count, and prothrombin time (PT) were compared among the three groups. The indexes of portal vein blood flow were also recorded.

RESULTS: One month after surgery, portal vein thrombosis developed in 5 (8.57%) cases in the heparin group, in 1 (2.38%) case in the joint group, and in 14 (24.13%) cases in the control group. The rate of postoperative portal vein thrombosis was significantly higher in the control group than in the heparin group ($P < 0.05$), and in the heparin group than in the joint group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Early anticoagulation use can effectively prevent the formation of portal vein thrombosis after splenectomy, and combined use of low molecular heparin calcium and low molecular dextran has better effects.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Portal hypertension; Splenectomy; Portal vein thrombosis; Low molecular weight heparin; Low molecular weight dextran

Zheng CL, Zhao YF, Tang Z, Wu Y, Qiao SS, Zhang SJ. Early joint application of anticoagulant drugs to prevent portal vein thrombosis after splenectomy and devascularization. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(1): 129-133 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/129.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i1.129>

摘要

目的: 探讨早期联合应用抗凝药物对脾切断流术后门静脉血栓形成的预防效果及相关作用原理。

方法: 对128例门脉高压行脾切断流术后的患者进行回顾性分析, 早期应用低分子肝素钙的

背景资料
随着彩色多普勒超声、计算机断层扫描(computed tomography, CT)、核磁共振成像(nuclear magnetic resonance imaging, MRI)等的普及以及外科医生的重视, 近年来我们在临床上发现乙型肝炎肝硬化门静脉高压症手术后门静脉系统血栓形成(portal vein thrombosis, PVT)的发生有增多的趋势。目前临床上多是在彩超等影像学已发现PVT后才作针对性治疗, 这时PVT已产生了不同程度的危害并导致治疗的难度加大且疗效不佳。因此, 门静脉高压症患者脾切断流术后如何早期预防静脉血栓的形成有着重要的临床意义。

同行评议者
张明辉, 教授, 主任医师, 河北省唐山市人民医院感染性疾病科

研究前沿

本文研究的重点是探讨早期联合应用抗凝药物对脾切断流术后门静脉血栓形成的预防效果及相关作用原理,重点观察患者术后相关检查指标及术后血栓形成率,以期探讨应用抗凝药物的最佳时期及最佳用药方案。

28例患者设为肝素组,低分子肝素钙与低分子右旋糖酐联合抗凝的42例患者设为联合组,未使用抗凝药物的58例患者设为对照组,比较3组患者术后的血栓形成率,连续监测术后血小板计数、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、门静脉血流速度等指标变化,对低分子肝素钙、低分子右旋糖酐预防血栓形成的作用机制进行分析。

结果:3组患者术后1 mo复查,肝素组术后1 mo形成门静脉血栓5例,占8.57%,联合组术后1 mo形成门静脉血栓1例,占2.38%,对照组术后1 mo形成门静脉血栓14例,占24.13%,肝素组与对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$),肝素组优于对照组。联合组与肝素组比较,差异有统计学意义($P<0.05$),联合组优于肝素组。

结论:门静脉血栓是肝硬化脾切除术后常见并发症,早期抗凝能有效的预防肝硬化脾切除术后门静脉血栓的形成,低分子肝素钙和低分子右旋糖酐联合用药抗凝效果更佳,但对于远期疗效分析,还需要大样本量分析以及长期随访。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词:门静脉高压症;脾切除;门静脉血栓;低分子肝素;低分子右旋糖酐

核心提示:门静脉血栓是肝硬化脾切除术后常见并发症,早期抗凝能有效的预防肝硬化脾切除术后门静脉血栓的形成。术后早期全身应用低分子肝素不会增加并发症发生概率,临床使用安全、可靠。低分子肝素钙与低分子右旋糖酐联合应用抗凝效果更佳。

郑春雷,赵永福,唐哲,吴阳,乔师师,张水军。早期联合应用抗凝药物预防脾切断流术后门静脉血栓的形成。世界华人消化杂志 2015; 23(1): 129-133 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/129.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i1.129>

相关报道

邓美海等认为门静脉高压症术后动态检测D-二聚体水平将有助于PVT的早期诊断,如手术3 d后D-二聚体水平持续升高者及手术3 d后D-二聚体 >16 mg/L, PVT发生的可能较大,应加强抗凝等预防和治疗。

0 引言

门静脉系统血栓形成(portal vein thrombosis, PVT)是门静脉高压症(portal hypertension, PHT)脾切断流术后常见的并发症。随着彩色多普勒超声、计算机断层扫描(computed tomography, CT)、核磁共振成像(nuclear magnetic resonance imaging, MRI)等的普及以及外科医生的重视,近年来我们在临床上发现肝硬化门静脉高压症

手术后PVT的发生有增多的趋势。PVT已经成为门静脉高压症术后病情加重的重要原因,在加重肝功能损害的同时又增加消化系出血的风险,严重时甚至可导致患者死亡。目前临床上多是在彩超等影像学已发现PVT后才作针对性治疗,这时PVT已产生了不同程度的危害并导致治疗的难度加大且疗效不佳;或者是在血小板异常升高时采取预防措施,但血小板升高与发生PVT的关系并没有得到直接的肯定^[1,2]。因此,门静脉高压症患者脾切断流术后如何早期预防静脉血栓的形成有着重要的临床意义。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2012-12/2014-02入住郑州大学第一附属医院的患者;具有乙型肝炎、肝硬化病史;通过实验室、影像学检查等已确诊为肝硬化门静脉高压症并准备手术治疗;表现有脾肿大、脾功能亢进和不同程度食管胃底静脉曲张及既往至少一次消化系出血史的患者纳入研究对象。手术方式:所有病例均行脾切除术,部分患者联合行贲门周围血管离断术(断流术)。排除的病例:(1)肝硬化门脉高压合并肝癌或其他肿瘤;(2)术前经彩色多普勒超声及腹部CT证实已有PVT;(3)术后应用止血药物;共有128例患者符合入选标准。根据术后是否应用抗凝药物及应用何种抗凝药物分为对照组、肝素组和联合组,其中对照组58例:男32例,女26例,年龄22-68岁,平均年龄 48.2 ± 8.75 岁;肝素组28例:男18例,女10例,年龄23-64岁,平均年龄 50 ± 5.20 岁;联合组42例:男25例,女17例,年龄23-67岁,平均年龄 49 ± 6.25 岁。

1.2 方法

1.2.1 术后抗凝:所有患者均按标准手术方式完整切除脾脏,部分患者联合行贲门周围血管离断术。对照组术后常规给予抗炎、保肝、静脉营养等药物,抗凝组在常规给药的基础上给予抗凝药物,具体方法:术后24 h判断无活动性出血后给予低分子右旋糖酐500 mL/d 静脉滴注,48 h后应用低分子肝素钙,每12 h皮下注射4100 u,一般连用7-10 d为1个疗程;其中肝素组28例患者仅给予低分子肝素钙。

1.2.2 术后观察指标:所有患者于术后第1天开始,每隔3 d复查血常规和凝血功能1次,观察血小板计数、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)变化情况。采用彩色多普勒超声仪,于术后第2周检查,检查前12 h空腹,患者取仰卧位,多普勒

表 1 两组患者术前一般情况比较 (mean ± SD)

资料指标	对照组	肝素组	联合组	P值
性别(n)				>0.05
男性	32	18	25	
女性	26	10	17	
年龄(岁)	48.2 ± 8.75	50.00 ± 5.20	49.00 ± 6.25	>0.05
血小板计数($\times 10^9/L$)	50.07 ± 16.73	48.56 ± 19.94	49.25 ± 18.54	>0.05
肝功能Child-Pugh分级(n)				>0.05
A级	32	15	28	
B级	26	13	14	
门静脉直径(mm)	13.45 ± 2.75	14.57 ± 2.68	14.40 ± 3.72	>0.05
脾静脉直径(mm)	11.74 ± 3.65	11.45 ± 3.59	11.62 ± 4.08	>0.05
脾脏大小(cm^2)	125.76 ± 52.66	126.18 ± 57.30	126.28 ± 50.25	>0.05

创新亮点

本文采用低分子肝素钙与低分子右旋糖酐联合抗凝, 较单一使用抗凝药物效果更佳, 用药方案较新, 国内外鲜有文献报道。

超声探头与血管长轴成角 $<60^\circ$, 分别测定门静脉、脾静脉、肠系膜上静脉的直径(D)、最大血流速度(V_{max})及血流方向。将血流速度换算成平均血流速度(V_{mean}), 并按公式 $Q = \pi/4D^2 \times V_{mean} \times 60$ 计算门静脉每分钟血流量(F), 同时观察术后有无门静脉血栓形成。

1.2.3 PVT的诊断: 所有患者均在术后第1、2、4周常规行腹部彩色多普勒超声检查, 对出现不明原因发热、腹痛、腹胀等症状的患者及时复查, 必要时行腹部CT检查。凡门静脉主干、左右支、脾静脉及肠系膜上静脉或下静脉任何部位出现血栓均诊断为PVT。

统计学处理 应用SPSS17.0统计软件进行分析, 连续数据的表达使用mean ± SD, 计数资料的统计采用 χ^2 或Fisher精确检验, 计量资料的统计检验使用t检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术前一般情况比较 3组患者术前各项指标差异无统计学意义($P > 0.05$), 一般资料具有可比性(表1)。

2.2 术后各项观察指标分析

2.2.1 3组患者手术后血小板计数的比较: 3组患者的术后血小板计数均逐渐上升, 肝素组与对照组相比, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 肝素组与联合组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)(表2)。

2.2.2 3组患者术后PT变化的比较: 肝素组与对照组相比, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 肝素组与联合组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)(表3)。

2.2.3 3组患者术后门静脉血流量的变化: 肝素组与对照组相比, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 联合组与肝素组相比, 差异有统计学意义

($P < 0.05$)(表4)。

2.3 术后应用抗凝药物对门静脉血栓形成的影响 3组患者均于术后第1、2、4周复查腹部超声, 肝素组28例中, 5例形成门静脉血栓, 对照组58例中, 共14例门静脉血栓形成。两组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。联合组42例中, 1例形成门静脉血栓, 肝素组与联合组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)(表5)。

3 讨论

治疗门静脉高压的术式有很多, 但多年的临床实践结果显示脾切除不仅可以有效消除脾功能亢进, 还能确切降低门静脉压力, 起到止血作用, 并对肝脏功能影响较小, 成为我国治疗肝硬化门静脉高压症的主要手段^[3]。但随着临床医生的重视和影像学技术的提高, 脾切除术后PVT的发生率有所增加。目前脾切除术后PVT的发生率各项研究报道差异甚大, 低的仅6.1%^[4], 高的达到30%以上^[5], 可能与研究年代、术式、诊断手段不同等因素有关。本研究结果显示, 门静脉高压脾功能亢进行脾切除术后PVT发生率为15.62%, 与Ushitora等^[6]、李铁汉等^[7]研究结果一致。

术后早期预防性应用抗凝药物能显著减少PVT发生率, 且低分子肝素钙与低分子右旋糖酐联合应用比单用低分子肝素钙抗凝效果更佳, 本次研究结果也证实了这一点, 肝素组与联合组比较, $P < 0.05$ (表5)。两药联合通过增强纤溶酶活性、抗血栓及抗凝作用, 降低血黏度, 改善高凝状态等作用叠加而使疗效提高^[8,9]。这与本次研究结果一致, 联合用药组能显著增加门静脉血流量, 且差异有统计意义(表4)。

应用要点

门静脉系统血栓形成是门静脉高压症脾切断流术后常见的并发症, 目前术后抗凝方法多种多样, 且效果不一, 无统一标准。本研究说明早期应用低分子肝素钙与低分子右旋糖酐联合抗凝效果更佳, 值得临床进一步推广和应用。

名词解释

PVT: 是指发生于门静脉主干、肠系膜上静脉、肠系膜下静脉或脾静脉的血栓。

表 2 患者术后血小板计数的变化 ($\times 10^9/L$)

分组	术后1 d	术后4 d	术后7 d	术后10 d	P值
对照组	65.45 ± 12.79	136.65 ± 17.38	207.47 ± 102.42	232.50 ± 125.52	>0.05
肝素组	70.26 ± 13.75	138.60 ± 11.45	204.28 ± 104.35	236.15 ± 111.35	>0.05
联合组	73.45 ± 15.95	140.70 ± 12.25	208.80 ± 100.96	232.60 ± 107.25	>0.05

表 3 患者术后凝血酶原时间的变化 (mean ± SD, s)

分组	术后1 d	术后4 d	术后7 d	术后10 d	P值
对照组	15.25 ± 1.05	15.65 ± 1.12	16.00 ± 1.62	15.80 ± 1.24	>0.05
肝素组	15.04 ± 1.25	15.54 ± 1.28	15.78 ± 1.50	16.05 ± 1.02	>0.05
联合组	14.85 ± 1.75	14.98 ± 1.76	15.00 ± 1.85	15.75 ± 1.65	>0.05

表 4 患者术后门静脉血流量的变化 (mL/min)

分组	门静脉主干流量	脾静脉流量	肠系膜上静脉流量
对照组	994.20 ± 290.45	128.48 ± 160.58	737.46 ± 290.55
肝素组	1008.20 ± 260.25 ^a	180.48 ± 148.75 ^a	668.46 ± 190.85 ^a
联合组	1120.04 ± 363.40 ^c	282.12 ± 189.64 ^c	586.20 ± 288.28 ^c

^a $P < 0.05$ vs 对照组; ^c $P < 0.05$ vs 肝素组。

表 5 患者术后1 mo门静脉血栓形成情况

分组	PVT		合计	PVT发生率(%)
	有	无		
对照组	14	44	58	24.13
肝素组	5	23	28	17.85 ^a
联合组	1	41	42	2.38 ^c
总计	20	108	128	15.62

^a $P < 0.05$ vs 对照组; ^c $P < 0.05$ vs 肝素组。PVT: 门静脉系统血栓形成。

脾切断流术后早期应用低分子肝素钙及低分子右旋糖酐能显著减少PVT发生率, 下面进一步分析其抗凝机制, 从两个方面展开。

3.1 术后门静脉血栓形成机制 研究发现血管内膜损伤、血流状态改变和血液成分改变是血栓形成的3个基本条件^[10]。(1)血流动力学紊乱: 当脾脏被切除后, 门脉血流迅速减少, 流速降低, 而切除的脾脏越大, 门脉血流减少就越明显。在扩张的脾静脉的盲端中, 会促进其内血流的涡流形成及淤滞状态, 同时导致静脉壁内膜受损并呈动脉粥样硬化样改变, 致使部分内皮细胞脱离、胶原暴露、血细胞黏附, 多种因素共同

作用导致脾静脉形成血栓并可播散到门静脉^[11]。(2)血小板: 在早期有学者认为术后血小板数量增多是脾切除术后PVT形成的重要风险因素^[12]。但在实际临床工作中发现并不是术后血小板的绝对数量越大, PVT形成的几率越高。说明凝血机制的变化绝不是单纯由血小板数量的增加成的, 可能还与血小板活化状态及功能的改变有重要关系^[13,14];(3)血管内膜的损伤: 长期门脉高压易造成门脉血管粥样硬变或术中损伤血管, 造成血管内膜完整性受损, 血管内皮组织下的暴露能促进血小板的黏附与聚集引发血栓形成, 而血管壁的损伤与门静脉高压程度呈正相关。门静脉高压患者的ET-1、TNF、NO等升高对血管壁损害, 在血液高凝状态下易形成静脉血栓^[15]。

3.2 抗凝药物对脾切断流术后门静脉系统血栓形成的预防机制 (1)越来越多的临床发现及实验室数据提示, 在肝硬化患者中血栓的形成与凝血因素、抗凝因素的关系更需要引起重视。文献^[16,17]报道, 凝血因子Ⅷ与自然抗凝因子之间的比值升高或者抗凝成分蛋白C、蛋白S水平的下降均可促进血栓的形成及发展, 特别是术中出血过多、门静脉血管受损后, 凝血系统被激

活, 术后机体呈高凝状态. 低分子肝素钙是由普通肝素通过亚硝酸分解、浓集和纯化而得到的低分子量肝素钙盐, 他是一种糖胺聚糖, 其平均分子量为4300 u, 他可抑制凝血因子的活性, 尤其是凝血因子Xa, 可促进t-PA的释放, 缩短优球蛋白溶解时间, 促进纤维蛋白溶解, 可改变血液黏度, 增加血细胞表面电荷, 从而有效增强抗凝和抗血栓作用^[18]; (2)术后输入低分子右旋糖酐可以稀释血液、降低凝血因子浓度, 保护血管内膜, 减少血黏度, 预防或清除血管内红细胞聚集和血栓形成, 减少血小板的黏附与聚集的作用, 冲刷微小血栓, 扩充血容量、减少输血量, 达到降低PVT的作用.

此外, 低分子右旋糖酐还可抗凝, 改善微循环. 与肝素有协同作用, 进而改善门静脉系统的循环.

本文经过分析低分子肝素对于门静脉血栓的预防疗效, 通过研究证实: 术后早期应用抗凝药物的确有预防门静脉血栓形成的作用, 且低分子肝素钙与低分子右旋糖酐联合应用抗凝效果更佳. 但应用抗凝药后仍有门静脉血栓形成, 可能与不同个体对抗凝药的作用反应强弱不同有关. 另外, 本次研究只统计脾切除术后1 mo内的PVT形成率, 抗凝药物能明显降低血栓形成率, 但对于远期疗效, 还需要大样本量分析以及长期随访.

4 参考文献

- 1 Gürgçy A, Mesci L. The prevalence of factor V Leiden (1691 G>A) mutation in Turkey. *Turk J Pediatr* 1997; 39: 313-315 [PMID: 9339109]
- 2 Harmançi O, Bayraktar Y. Portal hypertension due to portal venous thrombosis: etiology, clinical outcomes. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2535-2540 [PMID: 17552000 DOI: 10.3748/wjg.v13.i18.2535]
- 3 Gürgçy A, Hicsonmez G, Parlak H, Balta G, Celiker A. Prothrombin gene 20210 G-A mutation in Turkish patients with thrombosis. *Am J Hematol* 1998; 59: 179-180 [PMID: 9766808]
- 4 Wang H, Kopac D, Brisebois R, Sample C, Shapiro AM. Randomized controlled trial to investigate the impact of anticoagulation on the incidence of splenic or portal vein thrombosis after laparoscopic splenectomy. *Can J Surg* 2011; 54: 227-231 [PMID: 21443837 DOI: 10.1503/cjs.049909]
- 5 陈国富, 范国华. 脾切除术后门静脉系统血栓形成的临床分析. *中国普外基础与临床杂志* 2012; 19: 649-652
- 6 Ushitora Y, Tashiro H, Takahashi S, Amano H, Oshita A, Kobayashi T, Chayama K, Ohdan H. Splenectomy in chronic hepatic disorders: portal vein thrombosis and improvement of liver function. *Dig Surg* 2011; 28: 9-14 [PMID: 21293126 DOI: 10.1159/000321886]
- 7 李铁汉, 唐波, 田大广, 付必群, 朱洪, 唐继红, 张捷. 脾切除术后门静脉系统血栓形成的临床分析. *腹部外科* 2010; 23: 341-343
- 8 卜淑芳, 曾芳, 袁变玲, 李颖, 陈晨. 低分子肝素治疗短暂性脑缺血发作50例疗效观察. *中国实用神经疾病杂志* 2007; 10: 100-101
- 9 郭秀凤, 夏英凯, 程娜. 奥扎格雷钠、低分子肝素钠、阿司匹林联合治疗进展性脑梗死临床分析. *中国实用神经疾病杂志* 2007; 10: 69-70
- 10 Senzolo M, Rodriguez K, Nadal E, Burra P. Risk factors for portal venous thrombosis after splenectomy in patients with cirrhosis and portal hypertension (Br J Surg 2010; 97: 910-916). *Br J Surg* 2010; 97: 1452; author reply 1452-1453 [PMID: 20683871 DOI: 10.1002/bjs.7239]
- 11 Fujita F, Lyass S, Otsuka K, Giordano L, Rosenbaum DL, Khalili TM, Phillips EH. Portal vein thrombosis following splenectomy: identification of risk factors. *Am Surg* 2003; 69: 951-956 [PMID: 14627254]
- 12 Pietrabissa A, Moretto C, Antonelli G, Morelli L, Marciano E, Mosca F. Thrombosis in the portal venous system after elective laparoscopic splenectomy. *Surg Endosc* 2004; 18: 1140-1143 [PMID: 15156376 DOI: 10.1007/s00464-003-9284-5]
- 13 梅斌, 郑凯, 陈孝平. 断流术后门静脉血栓形成与血小板膜蛋白CD62P的关系. *华中科技大学学报* 2006; 35: 548-549
- 14 邓鹏, 邓美海, 汤照峰, 钟跃思, 胡昆鹏, 许瑞云. 可溶性P-选择素对肝硬化门静脉高压术后门静脉血栓形成的影响. *岭南现代临床杂志* 2007; 7: 328-330
- 15 Olson MM, Ilada PB, Apélgren KN. Portal vein thrombosis. *Surg Endosc* 2003; 17: 1322 [PMID: 12799896 DOI: 10.1007/s00464-002-4546-1]
- 16 王浩, 王剑, 沈红波, 陈春燕. 全脾切除术治疗门静脉高压脾功能亢进症89例分析. *浙江创伤外科* 2011; 16: 546-547
- 17 Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med* 2011; 365: 147-156 [PMID: 21751907 DOI: 10.1056/NEJMra1011170]
- 18 Zhang D, Hao J, Yang N. Protein C and D-dimer are related to portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 116-121 [PMID: 19686413 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.05921.x]

同行评价
本文方法合理, 实用性较强, 对基层临床医生来说, 具有一定的启发与示范意义.

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

