

凝血功能和抗凝治疗对肝脏纤维化影响的研究进展

王霄霄, 方秀新

王霄霄, 方秀新, 滨州医学院护理学院 山东省滨州市 256600

王霄霄, 在读硕士, 主要从事临床护理和护理管理方面的研究.

作者贡献分布: 本文综述由王霄霄完成; 方秀新审校.

通讯作者: 方秀新, 教授, 256600, 山东省滨州市滨城区黄河三路525号, 滨州医学院护理学院. 285389062@qq.com
电话: 0543-3258296

收稿日期: 2017-01-19

修回日期: 2017-02-23

接受日期: 2017-02-27

在线出版日期: 2017-04-08

Impact of coagulation function and anticoagulation therapy on liver fibrosis

Xiao-Xiao Wang, Xiu-Xin Fang

Xiao-Xiao Wang, Xiu-Xin Fang, School of Nursing, Binzhou Medical University, Binzhou 256600, Shandong Province, China

Correspondence to: Xiu-Xin Fang, Professor, School of Nursing, Binzhou Medical University, 525 Huanghe Third Road, Bincheng District, Binzhou 256600, Shandong Province, China. 285389062@qq.com

Received: 2017-01-19

Revised: 2017-02-23

Accepted: 2017-02-27

Published online: 2017-04-08

Abstract

Liver cirrhosis and its complications, including esophageal and gastric variceal bleeding, hepatic encephalopathy, and ascites, can cause serious harm to human health. Therefore, treatment of liver fibrosis is key to the prevention and treatment of liver cirrhosis. In

order to treat liver fibrosis to reduce human suffering, medical experts and scholars have performed many clinical and animal studies to find safe, efficient and reliable drugs to slow the progression of hepatic fibrosis and even reverse the liver function. This review introduces the definition of liver fibrosis in China and other countries, discusses the effect of coagulation on the process of liver fibrosis and various anticoagulation therapies for liver fibrosis, and summarizes the advantages, disadvantages, and side effects of different anticoagulants in the prevention and treatment of liver fibrosis.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver fibrosis; Coagulation function; Anticoagulation therapy; High coagulation state

Wang XX, Fang XX. Impact of coagulation function and anticoagulation therapy on liver fibrosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(10): 897-903 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i10/897.htm>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i10.897>

摘要

肝硬化及其并发症包括食管胃底静脉曲张破裂出血、肝性脑病、腹水, 是严重危害人类健康的疾病. 预防及治疗早期肝硬化即肝纤维化是治疗的关键. 为了攻克此类难题, 减轻其带给人类的痛苦, 医学专家、学者相继开展了一系列动物及临床研究, 旨在寻找一种安全、高效、可靠的药物延缓肝纤维化进程, 甚至使肝脏功能逆转. 该综述介绍了国内外学者对肝脏纤维化的定义, 重点评述凝血功能对肝脏纤维化进程的影响以及

背景资料

尽管预防及治疗肝硬化的药物不断被研制问世, 并且诊疗手段及检查仪器越来越先进, 但仍然缺乏一种安全、高效、可靠的抗凝治疗方案来预防及治疗肝纤维化. 因此, 本文对凝血功能和抗凝治疗对肝脏纤维化影响的研究进展作一综述, 希望找到防治肝纤维化的有效途径.

同行评议者

高泽立, 副教授, 周浦医院消化科, 上海交通大学医学院九院周浦分院

研究前沿

国内外学者相继开展了抗凝治疗肝纤维化的研究, 尤其是国外学者已将抗凝药物应用于肝纤维化患者, 但其在肝纤维化患者中的使用安全性仍缺乏大样本临床研究, 并且抗凝治疗在药物选择、用药剂量、用药时间及监测指标等问题上尚待解决。

中西医抗凝治疗肝脏纤维化的动物实验与临床研究进展, 并概述了不同抗凝药物防治肝纤维化的优缺点及治疗不良反应等。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝纤维化; 凝血功能; 抗凝治疗; 高凝状态

核心提要: 近年来关于抗凝治疗肝纤维化的研究成为热点, 本文主要综述了国内外学者对肝纤维化的定义, 重点评述凝血功能对肝纤维化进程的影响以及中西医抗凝治疗肝纤维化的动物实验与临床研究进展, 并概述了不同抗凝药物防治肝纤维化的优缺点及治疗不良反应, 为治疗肝纤维化提供新方法。

王霄霄, 方秀新. 凝血功能和抗凝治疗对肝脏纤维化影响的研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(10): 897-903 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i10/897.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i10.897>

0 引言

肝纤维化是各种慢性肝病因素引起的慢性肝损伤的过程. 随着肝纤维化程度不断加重, 可发展为肝硬化、门静脉高压、肝功能衰竭、肝细胞癌^[1]. 肝纤维化时由于肝脏合成凝血因子减少、纤溶亢进及全血细胞减少, 因此, 传统认为肝纤维化患者处于低凝状态. 但近年来研究^[2]显示, 肝纤维化患者凝血系统会出现代偿以致引起高凝状态, 且这种高凝状态促进肝纤维化的进展. 所以抗凝治疗在预防及延缓肝纤维化的发生发展中备受关注, 本文将综合国内外抗凝治疗在肝纤维化进展中的实验与临床研究成果, 旨在为肝纤维化患者的有效治疗提供借鉴和科学依据。

1 肝脏纤维化的定义

肝纤维化是各种慢性肝病的共同病理过程. Friedman^[3]认为肝脏纤维化时, 肝脏内弥漫性细胞外基质(extracellular matrix, ECM)特别是胶原物质过度沉积, 机体修复各种致病因素对肝脏的损伤. 黄岩等^[4]学者认为肝脏纤维化是长期炎症刺激导致肝细胞大量纤维增生, ECM合成和降解比例失调, 最终导致ECM在肝内大量蓄积, 引起肝硬化. 柳诗慧^[5]将肝纤维化定义为一种损伤愈合反应, 由于肝内结缔组织异常增生, 引起肝内弥漫性ECM过度沉积的病理过

程. 由此得知, 肝纤维化是由各种致病因子引起的慢性肝损伤的修复反应, ECM产生和降解失衡, 从而导致ECM沉积过多的病理过程。

2 肝纤维化与凝血功能的关系

凝血系统是在机体内环境中复杂的抗凝和促凝之间的平衡, 凝血过程是由组织因子、凝血因子和血小板之间相互作用产生的. 肝脏是绝大多数促凝因子和抗凝因子产生的场所, 正常情况下肝脏能合成足够的促凝和抗凝因子, 从而保证凝血系统在生理及应激状态下的平衡. 长期以来, 人们对慢性肝病凝血与出血之间的关系存在很大的误区, 陈强谱等^[6]学者在肝硬化门静脉高压症患者血液流变学的研究中发现, 肝硬化门静脉高压患者在切速分别为4s⁻¹、40s⁻¹、200s⁻¹下测得的全血黏度, 在切速为40s⁻¹下测得的血浆黏度, 置于压机管中的抗凝全血在3000 r/min, 离心30 min测得的血球压积以及血红蛋白、白细胞、血小板计数都明显低于健康人, 并且全血黏度随着肝功能受损程度而降低. 所以肝纤维化时导致全血细胞减少、红细胞压积下降以及血浆黏度降低, 因此认为慢性肝病是一种易出血性疾病. 但近期研究显示, 肝纤维化时与血栓形成性疾病发生风险增加密切相关^[7], 机体通过降低蛋白C和蛋白S的水平, 提高凝血因子VIII在血浆中的表达水平, 以此代偿其他促凝因子的合成减少, 同时血管内皮损伤导致血管假性血友病因子水平升高, 使血管性血友病因子裂解酶活性降低, 以此增强血小板的黏附功能^[8]. 这种高凝状态参与调节肝纤维化及肝硬化的进展^[2,9]. 目前, 血液高凝状态促进肝纤维化发展的具体机制尚不清楚, 存在两种假说^[10]: 一种是实质灭绝假说, 各种刺激引起肝脏损伤导致坏死性炎症, 在肝脏诱发微血栓形成, 引起纤溶失衡和血小板激活, 最终导致组织缺血、坏死, 从而引起肝纤维化. 另一种假说是直接肝星状细胞激活假说, 作为凝血级联反应的主要效应因子凝血酶, 在机体高凝状态时, 活性明显升高, 凝血酶通过刺激星状细胞增殖使肝星状细胞活化, 从而导致纤维化的发生。

高凝是肝纤维化的一个特点, 同时也是血栓形成的重要原因之一. 近年来很多研究证实肝纤维化的血栓发生率高于普通人群, Gulley等^[11]在一个三级保健医院进行的大型病例对

照研究中发现, 将963例肝硬化患者和12405例非肝硬化患者对比, 肝硬化患者在住院时发生深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)和肺栓塞的风险高于非肝硬化患者。另外一个以人群为基础的研究也发现了类似结果, Wu等^[12]在美国1998-2006年的研究结果显示, 静脉血栓栓塞(vein thrombosis embolism, VTE)在非肝硬化患者、代偿性肝硬化患者、失代偿性肝硬化患者中的发生率分别为0.76%、0.81%、0.82%, 并且发现45岁以下肝硬化患者与同一年龄组非肝硬化患者相比, 发生VTE的几率明显增加。Aldawood等^[13]、Ali等^[14]及Buresi等^[15]3组学者也发现了类似的结果。同样, Nery等^[16]在对1243例肝硬化患者研究门静脉血栓形成(portal thrombosis, PVT)发生的危险因素及对肝硬化疾病的影响中发现, PVT 1年、3年和5年发生率分别为4.6%、8.2%、10.7%, 在肝硬化患者尤为显著。通过上述文献可以看出, 肝纤维化患者发生静脉血栓的几率明显高于非肝纤维化患者, 进一步证实了肝纤维化患者血液处于高凝状态, 这也为防治慢性肝病患者的血栓形成提供了临床依据。

3 肝纤维化的抗凝治疗

3.1 中西医药物治疗肝纤维化的动物实验研究

中医针对肝脏纤维化治疗的研究相继开展, 传统中医认为肝纤维化是因“血瘀”致使肝气郁遏, 西医学者们发现高凝状态是导致肝纤维化的一个重要原因。所以, 为了预防及延缓肝纤维化的进展速度, 中西医学者们率先开展了一系列动物实验研究。戚忠金等^[17]学者将36只小鼠按性别、体质量随机分到A、B、C 3组内, 按0.1 mL/g体质量分别给予自来水、生理盐水和化瘀软肝水煎液(丹参、泽兰、白芍、水红子和生甘草等)处理。结果显示, 中药水煎液组对肝纤维化小鼠血浆血栓素和前列环素具有明显调节作用, 可以减缓肝纤维化进程。胡义扬等^[18]在丹参提取物抗肝纤维化研究中发现, 丹参提取物可使血清白蛋白显著升高, 并降低肝脏丙二醛含量, 对肝脏胶原增生有显著抑制作用。同样潘福敏等^[19]和姚立等^[20]学者分别应用丹参滴丸联合苦参素和丹参软肝饮治疗大鼠肝纤维化得到了相同的结果。Deepa等^[21]研究显示, 通过喂哺高胆固醇的食物使小鼠的转氨酶升高, 舍托肝素可使其降低并接近

正常水平。Abdel-Salam等^[22]将48只胆管被结扎的小鼠随机分配到普通肝素(unfractionated heparin, UFH)、依诺肝素、那曲肝素和亭扎肝素治疗组, 研究表明依诺肝素可降低血清丙氨酸转氨酶和总胆红素的水平, 从而减轻肝损伤的程度。Moreno等^[23]学者将60只小鼠分为A、B、C、D 4组, A组无肝素治疗, B、C、D组分别以肝素600、1000、1400 IU/kg皮下注射, 研究结果显示, 以浓度依赖关系的肝素可有效提高大鼠血清肝细胞生长因子浓度, 改善肝功能。侯淑娅等^[24]在CCl₄所致实验型肝纤维化大鼠的研究中发现, 低相对分子质量肝素钙能显著降低大鼠的总胆红素水平, 降低肝组织纤维化分期。Shah等^[25]在CCl₄所致实验型肝纤维化大鼠实验中得到了类似的结果。通过以上动物实验研究表明: 中西医药物可调节肝脏微循环, 有效减轻肝损伤的程度, 改善肝功能, 延缓肝纤维化的进展。

3.2 中西医药物治疗肝纤维化的临床研究

中西医药物在肝纤维化模型动物治疗中取得了显著疗效, 与此同时, 中西医临床医生也将治疗肝纤维化的手段应用于临床。赵敦美等^[26]学者在苦参素瘦方丹参治疗肝纤维化研究中, 将102例慢性乙型肝炎患者分为3组, 分别给以普通护肝药物、普通护肝药物+苦参素以及普通护肝药物+苦参素+复方丹参治疗, 结果显示苦参素组与联合治疗组在血清肝纤维化指标及恢复程度上都明显好于普通护肝药物组, 尤其联合治疗组效果更明显。说明复方丹参和苦参素联合应用可以明显改善肝脏功能。朱云清等^[27]在慢性乙型肝炎肝纤维化患者中将普通护肝药物和普通护肝药物加用丹参多酚酸盐进行对比, 结果显示丹参多酚酸盐具有较好的抗肝纤维化作用。石艳芬等^[28]应用血府逐瘀汤(桃仁、柴胡、当归、甘草、川芎等)联合恩替卡韦抗肝纤维化研究中发现, 治疗中加用血府逐瘀汤可明显改善血脂及肝功能各项指标。类似的, 杜建华^[29]应用丹参联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎, 研究结果显示联合用药可有效改善肝功能。Shi等^[30]学者在一组接受肝素或低分子质量肝素(low molecular weight heparin, LMWH)治疗3 wk的慢性乙型病毒性肝炎患者的研究中发现, 与对照组相比, 肝素或LMWH能明显降低血清透明质酶和IV型胶原的水平, 促进肝细胞再生。Villa等^[31]学者在一个随机对

□ 相关报道

传统认为, 肝纤维化患者处于低凝状态。但近年来越来越多的证据表明此类患者处于高凝状态, 学者应用抗凝药物治疗肝纤维化时, 一方面改善了肝功能, 使患者受益, 但另一方面增加了出血的风险, 出现了药物的不良反应, 增大了患者的痛苦。

创新盘点

本文对肝脏纤维化的定义、凝血功能对肝脏纤维化进程的影响以及中西医抗凝治疗肝脏纤维化的动物实验与临床研究进展进行了系统介绍, 并概述了不同抗凝药物防治肝纤维化的优缺点及治疗不良反应, 希望对读者有所启发。

照试验中, 将代偿期肝硬化患者分为两组, 一组给予预防性LMWH治疗, 另一组不做任何处理, 结果显示, LMWH预防性用药的一组患者肝代谢失调发生率较对照组低, 且存活率高。Shen等^[32]学者在第3次全国健康与营养调查中选取了11416例20-74岁的成年人, 经过超声波检查, 其中2889例被确诊为非酒精性脂肪性肝病, 剩余的8527例作为对照组, 在测试之前询问受试者服用阿司匹林情况, 并依此按每个月服用阿司匹林的次数分为无使用(0次)、偶尔使用(1-14次)以及定期使用(≥ 15 次)3个级别, 结果显示服用阿司匹林可以降低脂肪肝病发生的风险。以上研究结果显示, 中西医药物治疗对于延缓慢性肝病患者的肝纤维化进展, 促进肝细胞再生具有重要作用, 为进一步探讨抗凝剂在肝纤维化患者的临床研究提供了可能。

3.3 不同抗凝药物在肝纤维化治疗中的优缺点

3.3.1 肝素类: (1)LMWH: LMWH目前在临床应用广泛, 其可通过监测体内抗Xa因子水平调整用药剂量, 使用方便, 不良反应小, 疗效安全可靠, 临床上已逐步取代UFH^[33]。但在肝硬化患者尤其是晚期肝病患者中抗Xa因子水平比正常人低, 所以通过其监测LMWH抗凝效果具有很大的误导性^[34], 临床上需要更准确的指标监测其抗凝效果^[35]。长期皮下注射易引起IV型延迟过敏反应, 影响患者的用药依从性, 并且肝纤维化合并肾功能不全患者使用LMWH会出现药物聚集, 需严格调整用药剂量^[36]; (2)UFH: UFH是从猪的消化道或牛肺中提取的一种黏多糖, 分子质量为3000-30000 u。使用UFH的不良反应为出血, 轻者为鼻出血、血尿、皮肤紫癜等, 重者为颅内出血、腹膜后出血。其用药剂量通过监测活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)确定, 但APTT在肝硬化患者体内不同程度延长, 所以寻找另一种更准确的监测指标是目前面临的难题。

3.3.2 维生素K拮抗剂: 代表药物华法林, 该类药物通过抑制依赖维生素K合成的促凝因子II、VII、IX、X以及降低蛋白C和蛋白S在血浆中的水平达到抗凝目的。该类药物可以口服, 成本低, 但治疗窗窄, 临床上根据国际标准化比率(International Normalized Ratio, INR)调整用药剂量, 有研究报道, 肝纤维化会导致INR延

长, 所以必须有更准确的指标监测华法林的用药效果才能保证用药安全性^[37,38]。应对这一困境, 调查者试图重新建立更适合肝硬化患者使用维生素K拮抗剂(vitamin K antagonists, VKA)后抗凝效果的INR, 也就是所谓的INR_{liver}^[39,40], 但INR_{liver}作为慢性肝病患者调整用量的指标仍存在很多不利的挑战, 需进一步深究。

3.3.3 阿司匹林: 阿司匹林(乙酰水杨酸)是一种抗血小板药物, 其优点为使用方便、价格低、不必依据实验室监测数据调整用量, 并且在肾功能不全患者体内无蓄积。但有文献报道^[41]阿司匹林在食管胃底静脉曲张患者中应用, 会增加出血风险。所以阿司匹林在肝纤维化患者中应用的安全性尚待探讨。

3.3.4 新型直接口服抗凝药: 直接口服抗凝血药(direct oral anticoagulant, DOAC)包括Xa因子抑制剂(利伐沙班、阿哌沙班、依度沙班)和IIa因子抑制剂(达比加群), 其具有口服方便, 吸收迅速, 安全性高, 不需要频繁抽血检测凝血功能, 也不需要常规调整用药剂量的优点。但有相关文献报道, 肝硬化患者Child B和C级为此药的禁忌证^[42]。其中利伐沙班, 作为Xa因子抑制剂, 在临床上使用后获得了很大的收益, 目前主要应用于预防各种急、慢性血栓栓塞性疾病, 尤其是骨科大关节置换术后, 在国内外已有多项研究报道^[43], 但目前尚未发现其拮抗剂。有文献报道, 通过从健康志愿者体外血浆水平的研究中得出, 凝血酶原复合物和重组因子VIIa有共同逆转其抗凝效果的作用^[44]。所以对于利伐沙班在肝纤维化患者使用后是否会引出出血以及出血后的处理对策尚需研究。

3.4 抗凝药物在肝纤维化患者治疗中的不良反应 由于肝纤维化患者促凝与抗凝之间的微弱平衡, 很难预测患者出血的风险, 再加上抗凝药本身易致出血的局限性, 所以慢性肝病是临床使用抗凝剂的相对禁忌证, 这也解释了为什么在已有DVT预防用药指标的肝硬化患者中只有1/4患者得到了预防性的用药^[45], 抗凝药物在肝纤维化患者中的使用安全性缺乏大样本临床研究。Smith等^[45]在410例肝硬化患者预防VTE的回顾性研究中发现, 使用药物LMWH、UFH以及通过主动或被动活动预防VTE的整个研究中出血发生率为3.7%, 且大部分的出血事件发生在主动或被动活动预防血栓中, 这说明使用抗凝药没有增加肝硬化患者的出血风

险. Cerini等^[46]在156例肝硬化患者中观察上消化道出血率的回顾性研究中发现, 52例接受抗凝治疗与104例未接受抗凝治疗的患者对比分析显示, 抗凝治疗并不是导致肝硬化患者上消化道出血的因素, 器官衰竭的程度以及是否伴有合并症才是导致上消化道出血的主要原因. Intagliata等^[47]研究显示, 服用DOAC治疗的患者与接受传统抗凝治疗(LMWH和VKA)相比, 两组患者的出血发生率无显著差异.

以上相关研究虽证实了抗凝药物应用于肝纤维化患者是可行的, 但关于不同抗凝药物所引起的不良反应已有相关报道. Bechmann等^[35]在对75例肝硬化住院患者通过LMWH预防VTE的回顾性研究发现, 其中5例肝硬化患者在使用了LMWH预防用量后出现了出血并发症. Patel等^[48]通过在肝功能正常患者的研究发现, 利伐沙班与华法林相比, 更易引起消化道出血. Russmann等^[49]报告了14例因使用利伐沙班而导致的肝损伤, 认为在没有其他可能导致肝损伤的情况下应立即停止该药的使用. Caldeira等^[50]学者却在一个包含152116例患者的大型回顾性分析中发现, DOAC不但与药物性肝损伤无关, 而且与LMWH治疗组相比, DOAC更能使转氨酶水平接近正常. 总之, 虽然抗凝药物有延缓肝纤维化进展的疗效, 但其引起的不良反应依然不容小觑, 其不良反应可能并非药物本身所致, 与肝纤维化患者的肝功能水平、并发症等密切相关. 所以在肝纤维化的治疗中, 应全面考虑药物所带来的风险与效益, 使患者最大程度受益.

4 结论

通过抗凝药物在动物实验与临床研究中发现, 使用抗凝药物可以不同程度的改善肝功能, 减缓肝纤维化的进展, 国外已将LMWH、USH以及DOAC先后应用于肝纤维化患者, 并且已卓见成效. 但是肝纤维化患者安全、高效、可靠的综合抗凝治疗方案的研究, 也就是既能有效治疗肝纤维化又能最大限度减少抗凝药物出血风险等尚待进一步探讨.

5 参考文献

- 1 Koyama Y, Xu J, Liu X, Brenner DA. New Developments on the Treatment of Liver Fibrosis. *Dig Dis* 2016; 34: 589-596 [PMID: 27332862 DOI: 10.1159/000445269]
- 2 Jairath V, Burroughs AK. Anticoagulation in

- patients with liver cirrhosis: complication or therapeutic opportunity? *Gut* 2013; 62: 479-482 [PMID: 23300140 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303088]
- 3 Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology* 2008; 134: 1655-1669 [PMID: 18471545 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.03.003]
- 4 黄岩, 黄成, 李俊. 肝纤维化病程中Kupffer细胞分泌的细胞因子对肝星状细胞活化、增殖、凋亡的调控. *中国药理学通报* 2010; 26: 9-13
- 5 柳诗意. 活血化癥分阶段法干预乙型肝炎肝纤维化的临床研究. 北京: 中国中医科学院, 2009
- 6 陈强谱, 裴象昌, 边凤国, 杜敏庆, 任全君. 肝硬化门静脉高压症患者血液流变学研究. *滨州医学院学报* 1994; 17: 214-216
- 7 Northup PG, Caldwell SH. Coagulation in liver disease: a guide for the clinician. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1064-1074 [PMID: 23506859 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.02.026]
- 8 Gerold G, Pietschmann T. The HCV life cycle: in vitro tissue culture systems and therapeutic targets. *Dig Dis* 2014; 32: 525-537 [PMID: 25034285 DOI: 10.1159/000360830]
- 9 Calvaruso V, Maimone S, Gatt A, Tuddenham E, Thursz M, Pinzani M, Burroughs AK. Coagulation and fibrosis in chronic liver disease. *Gut* 2008; 57: 1722-1727 [PMID: 19022928 DOI: 10.1136/gut.2008.150748]
- 10 Isaac O, Thieme K. Biochemical studies on camomile components/III. In vitro studies about the antipeptic activity of (-)-alpha-bisabolol (author's transl). *Arzneimittelforschung* 1975; 25: 1352-1354 [PMID: 21 DOI: 10.1016/j.clinre.2011.03.011]
- 11 Gulley D, Teal E, Suvannasankha A, Chalasani N, Liangpunsakul S. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in cirrhosis patients. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 3012-3017 [PMID: 18443906 DOI: 10.1007/s10620-008-0265-3]
- 12 Wu H, Nguyen GC. Liver cirrhosis is associated with venous thromboembolism among hospitalized patients in a nationwide US study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 800-805 [PMID: 20566312 DOI: 10.1016/j.cgh.2010.05.014]
- 13 Aldawood A, Arabi Y, Aljumah A, Alsaadi A, Rishu A, Aldorzi H, Alqahtani S, Alsultan M, Felemban A. The incidence of venous thromboembolism and practice of deep venous thrombosis prophylaxis in hospitalized cirrhotic patients. *Thromb J* 2011; 9: 1 [PMID: 21244669 DOI: 10.1186/1477-9560-9-1]
- 14 Ali M, Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Saeian K. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in hospitalized patients with cirrhosis: a nationwide analysis. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 2152-2159 [PMID: 21279685 DOI: 10.1007/s10620-011-1582-5]
- 15 Buresi M, Hull R, Coffin CS. Venous thromboembolism in cirrhosis: a review of the literature. *Can J Gastroenterol* 2012; 26: 905-908 [PMID: 23248793 DOI: 10.1155/2012/175849]
- 16 Nery F, Chevret S, Condat B, de Raucourt E, Boudaoud L, Rautou PE, Plessier A, Roulot D, Chaffaut C, Bourcier V, Trinchet JC, Valla DC. Causes and consequences of portal vein thrombosis in 1,243 patients with cirrhosis: results of a longitudinal study. *Hepatology* 2015; 61: 660-667 [PMID: 25284616 DOI: 10.1002/hep.27546]

应用要点

目前, 抗凝治疗肝纤维化的研究虽然已开展, 但仍缺乏大样本研究, 并且面临药物选择、用药剂量、用药时间及监测指标等很多问题, 本文对肝纤维化的定义、凝血功能对肝纤维化进程的影响、中西医抗凝治疗肝纤维化的动物实验与临床研究进展以及不同抗凝药物防治肝纤维化的优缺点及治疗不良反应进行了综述, 为临床治疗提供了新思路.

□名词解释

INR_{liver}: INR中文称为国际标准化比值, 是从凝血酶原时间和测定试剂的国际敏感指数推算出来的。INR_{liver}是指适用于肝脏患者的国际标准化比值。

- 17 戚忠金, 阎小燕. 活血化瘀法改善肝脏微循环障碍的实验研究. 中西医结合肝病杂志 1998; 8: 164-165
- 18 胡义扬, 刘平, 刘成, 顾宏图, 徐列明, 刘成海, 季光. 丹参提取物对CCl4和DMN诱导的大鼠肝纤维化的影响. 上海中医药杂志 1999; 33: 7-10
- 19 潘福敏, 黄文强, 邓祖秋. 丹参滴丸联合苦参素治疗大鼠肝纤维化的实验研究. 基层医学论坛 2016; 20: 62-63
- 20 姚立, 余静, 李珏. 丹参软肝饮对肝纤维化大鼠肝功能及肾素-血管紧张素-醛固酮系统的影响. 中国中医药信息杂志 2011; 18: 34-35
- 21 Deepa PR, Varalakshmi P. Protective effects of certoparin sodium, a low molecular weight heparin derivative, in experimental atherosclerosis. *Clin Chim Acta* 2004; 339: 105-115 [PMID: 14687900 DOI: 10.1016/j.cccn.2003.09.021]
- 22 Abdel-Salam OM, Baiuomy AR, Ameen A, Hassan NS. A study of unfractionated and low molecular weight heparins in a model of cholestatic liver injury in the rat. *Pharmacol Res* 2005; 51: 59-67 [PMID: 15519536 DOI: 10.1016/j.phrs.2004.04.009]
- 23 Moreno E, Meneu JC, Calvo J, Pérez B, Sesma AG, Manrique A, Vegh I, Aragón AM, Grau M, Gimeno A, Jiménez C, Gómez R, Moreno A, Abradelo M, García I, de la Calle A. Modulation of hepatocyte growth factor plasma levels in relation to the dose of exogenous heparin administered: an experimental study in rats. *Transplant Proc* 2005; 37: 3943-3947 [PMID: 16386592 DOI: 10.1016/j.transproceed.2005.10.089]
- 24 侯淑娅, 包小洁, 黄劲松, 陈公英, 陈智. 低相对分子质量肝素抗肝纤维化作用及对肝细胞生长因子表达的影响. 中华传染病杂志 2008; 26: 25-27
- 25 Shah B, Shah G. Antifibrotic effect of heparin on liver fibrosis model in rats. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2012; 3: 86-92 [PMID: 23494756 DOI: 10.4292/wjgpt.v3.i6.86]
- 26 赵敦美. 苦参素、复方丹参治疗慢性乙型肝炎肝纤维化效果观察. 中国交通医学杂志 2005; 19: 470-471
- 27 朱云清, 杨俊生, 宗伟, 郭雪艳, 邱婷, 衣蕾, 蒋宏伟. 丹参多酚酸盐注射液治疗乙型肝炎肝纤维化61例. 陕西中医 2012; 33: 515-517
- 28 石艳芬, 卢燕许, 祝玉清. 血府逐瘀汤联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎肝纤维化临床观察. 河南中医 2013; 33: 897-898
- 29 杜建华. 丹参联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的疗效观察. 医学信息 2014; 27: 156-157
- 30 Shi J, Hao JH, Ren WH, Zhu JR. Effects of heparin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 1611-1614 [PMID: 12854176 DOI: 10.3748/wjg.v9.i7.1611]
- 31 Villa E, Cammà C, Marietta M, Luongo M, Critelli R, Colopi S, Tata C, Zecchini R, Gitto S, Petta S, Lei B, Bernabucci V, Vukotic R, De Maria N, Schepis F, Karampatou A, Caporali C, Simoni L, Del Buono M, Zambotto B, Turola E, Fornaciari G, Schianchi S, Ferrari A, Valla D. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2012; 143: 1253-1260.e1-e4 [PMID: 22819864 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.07.018]
- 32 Shen H, Shahzad G, Jawairia M, Bostick RM, Mustacchia P. Association between aspirin use and the prevalence of nonalcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 1066-1073 [PMID: 25176122 DOI: 10.1111/apt.12944]
- 33 Ettelaie C, Fountain D, Collier ME, Beeby E, Xiao YP, Maraveyas A. Low molecular weight heparin suppresses tissue factor-mediated cancer cell invasion and migration in vitro. *Exp Ther Med* 2011; 2: 363-367 [PMID: 22977511 DOI: 10.3892/etm.2011.211]
- 34 Lisman T, Porte RJ. Towards a rational use of low-molecular-weight heparin in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2011; 31: 1063 [PMID: 21733099 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02489.x]
- 35 Bechmann LP, Sichau M, Wichert M, Gerken G, Kröger K, Hilgard P. Low-molecular-weight heparin in patients with advanced cirrhosis. *Liver Int* 2011; 31: 75-82 [PMID: 20958919 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2010.02358.x]
- 36 Fontcuberta Boj J. New frontiers with bemiparin: use in special populations. *Drugs* 2010; 70 Suppl 2: 43-47 [PMID: 21162609 DOI: 10.2165/1158586-S0-000000000-00000]
- 37 Tripodi A, Baglin T, Robert A, Kitchen S, Lisman T, Trotter JF. Reporting prothrombin time results as international normalized ratios for patients with chronic liver disease. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 1410-1412 [PMID: 20374450 DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03877.x]
- 38 Plompen EP, Schouten JN, Janssen HL. Role of anticoagulant therapy in liver disease. *Hepatol Int* 2013; 7: 369-376 [PMID: 26201771 DOI: 10.1007/s12072-013-9427-2]
- 39 Tripodi A, Chantarangkul V, Primignani M, Fabris F, Dell'Era A, Sei C, Mannucci PM. The international normalized ratio calibrated for cirrhosis (INR(liver)) normalizes prothrombin time results for model for end-stage liver disease calculation. *Hepatology* 2007; 46: 520-527 [PMID: 17659574 DOI: 10.1002/hep.21732]
- 40 Gatt A, Chen D, Pruthi RK, Kamath PS, Leise MD, Ashrani AA, Nichols WL, He R. From vitamin K antagonists to liver international normalized ratio: a historical journey and critical perspective. *Semin Thromb Hemost* 2014; 40: 845-851 [PMID: 25393635 DOI: 10.1055/s-0034-1395160]
- 41 Russo MW, Pierson J, Narang T, Montegudo A, Eskin L, Gulati S. Coronary artery stents and antiplatelet therapy in patients with cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 339-344 [PMID: 22105182 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182371258]
- 42 Lisman T, Kamphuisen PW, Northup PG, Porte RJ. Established and new-generation antithrombotic drugs in patients with cirrhosis - possibilities and caveats. *J Hepatol* 2013; 59: 358-366 [PMID: 23548197 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.03.027]
- 43 Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, Gibbs JS, Huisman MV, Humbert M, Kucher N, Lang I, Lankeit M, Lekakis J, Maack C, Mayer E, Meneveau N, Perrier A, Pruszczyk P, Rasmussen LH, Schindler TH, Svitil P, Vonk Noordegraaf A, Zamorano JL, Zompatori M. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014; 35: 3033-3069, 3069a-3069k [PMID: 25173341 DOI: 10.1093/eurheartj/ehu296]

- 10.1093/eurheartj/ehu283]
- 44 Marlu R, Hodaj E, Paris A, Albaladejo P, Cracowski JL, Pernod G. Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban: a randomised crossover ex vivo study in healthy volunteers. *Thromb Haemost* 2012; 108: 217-224 [PMID: 22627883 DOI: 10.1160/TH12-03-0179]
 - 45 Smith CB, Hurdle AC, Kemp LO, Sands C, Twilla JD. Evaluation of venous thromboembolism prophylaxis in patients with chronic liver disease. *J Hosp Med* 2013; 8: 569-573 [PMID: 24101541 DOI: 10.1002/jhm.2086]
 - 46 Cerini F, Gonzalez JM, Torres F, Puente Á, Casas M, Vinaixa C, Berenguer M, Ardevol A, Augustin S, Llop E, Senosiain M, Villanueva C, de la Peña J, Bañares R, Genescá J, Sopena J, Albillos A, Bosch J, Hernández-Gea V, García-Pagán JC. Impact of anticoagulation on upper-gastrointestinal bleeding in cirrhosis. A retrospective multicenter study. *Hepatology* 2015; 62: 575-583 [PMID: 25773591 DOI: 10.1002/hep.27783]
 - 47 Intagliata NM, Henry ZH, Maitland H, Shah NL, Argo CK, Northup PG, Caldwell SH. Direct Oral Anticoagulants in Cirrhosis Patients Pose Similar Risks of Bleeding When Compared to Traditional Anticoagulation. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 1721-1727 [PMID: 26725062 DOI: 10.1007/s10620-015-4012-2]
 - 48 Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-891 [PMID: 21830957 DOI: 10.1056/NEJMoa1009638]
 - 49 Russmann S, Niedrig DF, Budmiger M, Schmidt C, Stieger B, Hürlimann S, Kullak-Ublick GA. Rivaroxaban postmarketing risk of liver injury. *J Hepatol* 2014; 61: 293-300 [PMID: 24681117 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.03.026]
 - 50 Caldeira D, Barra M, Santos AT, de Abreu D, Pinto FJ, Ferreira JJ, Costa J. Risk of drug-induced liver injury with the new oral anticoagulants: systematic review and meta-analysis. *Heart* 2014; 100: 550-556 [PMID: 24476812 DOI: 10.1136/heartjnl-2013-305288]

□ 同行评价
凝血功能和抗凝治疗对肝脏纤维化影响的研究进展一文紧扣当前肝纤维化研究热点, 引用参考文献较新, 凝血功能对肝纤维化影响论点明确, 内容结构合理, 表达清晰, 对临床与科研开展相关工作具有一定的参考价值。

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法,即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映,并在文内引用处右上角加方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码。如马连生^[1]报告……,研究^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6,7]。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献,包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp>)和 *World Journal of Gastroenterology* (<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp>)。期刊: 序号, 作者(列出全体作者)。文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页。



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

