·论著·

肝硬化并发门静脉血栓的危险因素分析

曾 西 陈明锴 吴楠楠 王 芳

【摘要】 目的 分析肝硬化并发门静脉血栓(PVT)患者的临床特点及相关危险因素。方法 选择 2014 年 12 月至 2016 年 12 月在武汉大学人民医院接受门静脉计算机断层血管造影(CTA)检查,发现 PVT 的肝硬化患者 97 例(PVT 组),选择同期无 PVT 的肝硬化患者 171 例作为对照(无 PVT 组)。PVT 组又分为完全性 PVT 组和部分性 PVT 组。收集并比较患者的临床资料,进行统计学分析。结果 PVT 组与无 PVT 组在病因分布上存在差异,PVT 组血吸虫病导致肝硬化患者占比更高[16.5%(16/97)比 7.6%(13/171)],PVT 组的 D 二聚体水平较无 PVT 组升高(平均 2.34 g/L 比 0.93 g/L),门静脉内径增加(中位数 17 mm 比 15 mm),肝硬化患病时间更长(中位数 4 年比 1 年),既往有内镜下治疗史及脾切除术史的患者占比更高[36.1%(35/97)比 22.2%(37/171),32.0%(31/97)比 12.3%(21/171)],腹水程度更重[中重度/轻度/无:27.8%(27)/42.3%(41)/29.9%(29)比 19.9%(34)/20.5%(35)/59.6%(102)],差异均有统计学意义(P 均<0.05),完全性 PVT 组与部分性 PVT 组在性别分布、血小板(PLT)计数、肝硬化患病时间以及既往脾切除史方面的差异有统计学差异(P<0.05)。结论 D 二聚体水平升高、门静脉内径增宽、肝硬化患病时间较长、既往有内镜下治疗史和脾切除术史、并发腹水的肝硬化患者的 PVT 发病率较高。男性、PLT 计数较高、肝硬化患病时间较长及有脾切除史的患者,PVT 更倾向于完全性 PVT。

【关键词】 肝硬化;门静脉血栓;临床特点;完全性;部分性;危险因素
DOI:10.3969/j.issn.1673-534X.2017.06.012

Analysis of risk factors in liver cirrhosis patients complicated with portal vein thrombosis *ZENG Xi, CHEN Mingkai, WU Nannan, WANG Fang. Department of Gastroenterology, Renmin Hospital, Wuhan University, Wuhan (430060), China*

【Abstract】 Objective An attempt was made in this paper to investigate the clinical features and risk factors in liver cirrhosis patients complicated with portal vein thrombosis (PVT). **Methods** A total of 97 patients with liver cirrhosis complicated with PVT who were diagnosed by computed tomography angiography (CTA) from December 2014 to December 2016 were enrolled as the PVT group, and 171 cirrhotic patients without PVT were enrolled as controls (non-PVT group). In the PVT group, the complete and partial PVTs were further divided into subgroups. The clinical data were collected and compared with those of the control group by using statistical method. **Results** There were significant differences in pathogenesis, D-dimer (2.34 g/L vs 0.93 g/L), diameter of the portal vein (17 mm vs 15 mm), duration of liver cirrhosis (4 years vs 1 year), endoscopic treatment [36.1%(35/97) vs 22.2%(37/171)], splenectomy [32.0%(31/97) vs 12.3%(21/171)], and ascites[moderate-severe/mild/no: 27.8%(27)/42.3%(41)/29.9%(29) vs 19.9%(34)/20.5%(35)/59.6%(102)] in the PVT and non-PVT groups (P<0.05). There were significant differences in sex, PLT, splenectomy, duration of liver cirrhosis in subgroups. **Conclusions** Cirrhotic patients with a high levels of D-dimer, a large diameter of the portal vein, a long liver cirrhosis duration, endoscopic treatment, splenectomy and

作者单位:430060 武汉大学人民医院消化内科
通信作者:陈明锴,Email: kaimingchen@163.com

ascites tend to have a high incidence rate of PVT. Men, and patients with a high levels of PLT, a long liver cirrhosis duration, and splenectomy of PVT, tend to be complete PVT.

【Key words】 Liver cirrhosis; Portal vein thrombosis; Clinical features; Complete; Partial; Risk factors

门静脉血栓(PVT)是指由于门静脉管腔内血栓形成导致门静脉血流部分甚至完全充盈缺损或门静脉海绵样变性[1]。PVT 是进展期肝硬化较常见的并发症,肝硬化患者的 1、5 及 8～10 年 PVT 累积发病率分别为 12.8%、20%和 38.7%[2]。尽管部分并发 PVT 的肝硬化患者无任何症状,常在影像学检查中被偶然发现,但 PVT 形成可能促使门静脉高压进展及顽固性腹水、食管胃底静脉曲张破裂出血等并发症的发生,还可能导致肠系膜缺血坏死。有研究表明,与无 PVT 的肝硬化患者相比,并发 PVT 的肝硬化患者中既往有出血史的比例更高;发生食管胃底静脉曲张破裂出血的患者用药物、内镜或外科手术治疗时,合并 PVT 的患者的5 d 治疗失败率及 6 周再出血风险较无 PVT 患者增加[3]。Yerdel 等[4]研究发现肝硬化并发 PVT 的住院患者死亡率明显高于无 PVT 患者(30%比 12.4%,$P<0.01$),5 年生存率明显低于无 PVT 患者(65.6%比 76.3%,$P<0.01$)。

尽管稳定状态的部分性 PVT 对肝硬化患者的生存率及疾病进展无影响,但 40%～70%的部分性 PVT 会进展为完全性 PVT[5],不仅损害肝功能,导致顽固性腹水及上消化道出血的发生率升高,而且可提升肝移植患者的术后死亡率及并发症发生率[6],说明完全性 PVT 较部分性 PVT 的预后更差。目前肝硬化并发 PVT 的发病机制仍不明确,本研究回顾性分析肝硬化并发 PVT 患者的临床特点及相关危险因素,比较完全性 PVT 与部分性 PVT 患者的临床特点,以期提高临床医生对肝硬化并发 PVT 的重视和早期诊治。

1　资料与方法

1.1　研究对象

2014 年 12 月至 2016 年 12 月共有 349 例已确诊肝硬化的患者在武汉大学人民医院接受门静脉计算机断层血管造影(CTA)检查,肝硬化诊断标准符合《2015 年日本胃肠病学会肝硬化循证医学临床实践指南》[7]。肝硬化病因包括乙型肝炎病毒(HBV)、丙型肝炎病毒(HCV)、乙醇、血吸虫、自身免疫性肝病及其他。PVT 诊断依据门静脉系统 CTA 扫描结果,结果同时由两名影像科医师判读。107 例有不同程度的门静脉及其属支(脾静脉、肠系膜上静脉)栓塞,PVT 发病率为 30.7%。此外,17 例(4.9%)为肝硬化并发肝癌所致瘤栓栓塞。排除布加综合征、肝脏恶性肿瘤、其他恶性肿瘤患者,同时排除肝移植及服用抗凝或抗血小板药物的患者。最终 97 例肝硬化并发 PVT 患者入选 PVT 组,171 例同期非血栓患者入选无 PVT 组。

对 PVT 组患者进行分类。根据 PVT 部位,累及门静脉主干(肝外门静脉)患者 79 例,单纯肝内 PVT 患者 5 例,单纯肠系膜静脉栓塞者 9 例,单纯脾静脉栓塞者 3 例,肝内门静脉合并肠系膜静脉栓塞者 1 例。根据栓塞程度,24 例为完全闭塞或合并门静脉海绵状变性,入选完全性 PVT 组,73 例为不完全闭塞,入选部分性 PVT 组。

1.2　检测指标及方法

1.2.1　一般信息　收集入选患者的性别、年龄、肝硬化病因等数据。

1.2.2　对患者的血红蛋白(Hb)、血小板(PLT)计数、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、白蛋白(ALB)、球蛋白(GLB)、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、肌酐(CR)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、D 二聚体、凝血酶原国际标准化比值(INR)、Child-Pugh 评分、门静脉内径、临床症状、糖尿病史、高血压病史、既往内镜下治疗史、脾切除史、肝硬化患病时间、住院时间等进行统计比较。

1.3　统计学处理

应用 SPSS 22.0 软件对数据进行统计学分析,计量资料中,正态分布数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较采用 t 检验,非正态分布数据以中位数(四分位间距)表示,比较采用秩和检验,计数资料采用 χ^2 检验。$P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2　结果

2.1　PVT 组与无 PVT 组比较

2.1.1　一般资料　PVT 组与无 PVT 组在性别、年龄分布上差异无统计学意义(P 均>0.05),在病因分布上差异有统计学意义,其中 PVT 组血吸虫性肝硬化所占比例更高($P<0.05$)。见表 1。

表 1　PVT 组与无 PVT 组的一般资料比较/例(%)

项目	PVT 组 ($n=97$)	无 PVT 组 ($n=171$)	P (t/χ^2 检验)
年龄/岁	55.59±10.97	54.25±12.24	0.374
男性/例(%)	63(64.9%)	122(71.3%)	0.276
病因//例(%)			0.048
HBV	52(53.6%)	87(50.9%)	0.667
HCV	9(9.3%)	25(14.6%)	0.207
乙醇	5(5.2%)	18(10.5%)	0.131
血吸虫	16(16.5%)	13(7.6%)	0.024
自身免疫性肝病	2(2.1%)	11(6.4%)	0.109
其他	13(13.4)	17(9.9%)	0.388

2.1.2　实验室和影像学检查特点　PVT 组与无 PVT 组患者在 Hb、PLT、ALT、AST、ALP、ALB、GLB、TBIL、DBIL、CR、PT、APTT、FIB、INR、Child-Pugh 评分方面的差异无统计学意义(P 均>0.05)。与无 PVT 组相比,PVT 组的 D 二聚体水平升高,门静脉内径增加,差异均有统计学意义(P 均<0.05)。见表 2。

2.1.3　临床特点　PVT 组中有 61 例患者由于上消化道出血(UGB,呕血、黑便)入院就诊,余 36 例由于腹部不适(腹痛、腹胀、乏力)或复诊等非 UGB 原因入院就诊。PVT 组与无 PVT 组在就诊原因方面差异无统计学意义($P>0.05$)。肝硬化患病时间指患者确诊肝硬化到发现 PVT 的时间,以年为单位,<1 年记作 0。PVT 组肝硬化患病时间较无 PVT 组更长,差异有统计学意义($P<0.05$)。肝硬化患者腹水分为无、轻度(无症状且无腹水体征,仅影像学检查发现少量腹水)、中重度(有症状或体征,影像学检查发现中量至大量腹水),PVT 组患者并发腹水的比例更高,两组在腹水严重程度方面的差异有统计学意义($P<0.05$)。PVT 组与无 PVT 组在糖尿病病史、高血压病史、住院时间方面的差异无统计学意义($P>0.05$)。PVT 组患者中既往有内镜下治疗史、脾切除史的比例更高,两组差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2　PVT 组与无 PVT 组的临床资料比较

项目	PVT 组($n=97$)	非 PVT 组($n=171$)	P(t/χ^2/秩和检验)
HB/g·L^{-1}	91.21±27.67	87.33±25.92	0.254
PLT/×10^9 个·L^{-1}	71(52-139)	67(49-103)	0.254
ALT/U·L^{-1}	24(16-35.5)	28(18-44.9)	0.231
AST/U·L^{-1}	32(22.75-46.25)	35(26.25-51.75)	0.123
ALP/U·L^{-1}	83.5(61.75-105.45)	76.5(60-101.75)	0.412
ALB/g·L^{-1}	32.66±5.48	31.45±5.19	0.078
GLB/g·L^{-1}	30.74±6.60	30.16±6.69	0.509
TBIL/μmol·L^{-1}	21.1(14.7-29.9)	18.65(13.2-28.69)	0.250
DBIL/μmol·L^{-1}	9.35(5.55-14.13)	8.1(5.5-13.5)	0.542
CR/μmol·L^{-1}	60(47-73.2)	63(52-78)	0.247
PT/s	13.2(12.48-14.43)	13.3(12.6-14.75)	0.447
APTT/s	34.4(30.2-40.5)	34.6(31.1-40.95)	0.549
D 二聚体/g·L^{-1}	2.34(0.8-4.63)	0.93(0.48-1.98)	0.000
FIB/g·L^{-1}	1.71(1.29-2.13)	1.65(1.3-2.07)	0.843
INR	1.14(1.07-1.24)	1.15(1.09-1.27)	0.348
门静脉内径/mm	17(14.7-20)	15(14-17)	0.006
肝硬化患病时间/年	4(0-9.25)	1(0-5)	0.000
child-pugh 评分	7(6-8)	7(6-8)	0.357
住院时间/d	11(9-15.5)	12(9-16)	0.494
就诊原因(UGB)例/(%)	61(62.9%)	110(64.3%)	0.308
糖尿病病史/例(%)	7(7.2%)	22(12.9%)	0.153
高血压病史/例(%)	13(13.4%)	24(14.0%)	0.885
内镜下治疗史/例(%)	35(36.1%)	37(22.2%)	0.014
脾切除史/例(%)	31(32.0%)	21(12.3%)	0.000
腹水/例(%)	68(70.1%)	69(40.4%)	0.000

注:正态分布数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,非正态分布数据以中位数(四分位间距)表示

2.2　完全性 PVT 组与部分性 PVT 组比较

2.2.1　一般资料　完全性 PVT 组与部分性 PVT 组在性别分布上差异有统计学意义（$P<0.05$），男性患者更倾向于为完全性 PVT。年龄、病因分布的差异无统计学意义（P 均>0.05）。见表 3。

表 3　完全性 PVT 组与部分性 PVT 组的一般资料比较

项目	完全 PVT 组（$n=24$）	部分 PVT 组（$n=73$）	P（t/χ^2 检验）
年龄/岁	56.08±12.73	55.42±10.41	0.800
男性/例(%)	20(83.3%)	43(58.9%)	0.030
病因//例(%)			0.484
HBV	12(50%)	40(54.8%)	
HCV	2(8.3%)	7(9.6%)	
乙醇	1(4.2%)	4(5.5%)	
血吸虫	7(29.2%)	9(12.3%)	
自身免疫性肝病	0(0%)	2(2.7%)	

2.2.2　实验室和影像学检查特点　完全性 PVT 组与部分性 PVT 组在 HB、ALT、AST、ALP、ALB、GLB、TBIL、DBIL、CR、PT、APTT、FIB、INR、D 二聚体、Child-Pugh 评分、门静脉宽度方面差异无统计学意义（P 均>0.05），完全性 PVT 组的 PLT 计数较部分性 PVT 组更高，差异有统计学意义（$P<0.05$）。见表 4。

2.2.3　临床特点　完全性 PVT 组与部分性 PVT 组在就诊原因、糖尿病病史、高血压病史、既往内镜下治疗史、腹水严重程度、住院时间方面的差异无统计学意义（P 均>0.05）。完全性 PVT 组的肝硬化患病时间较部分性 PVT 组更长，差异有统计学意义（$P<0.05$）。完全性 PVT 组患者中脾切除史的比例更高，两组差异有统计学意义（$P<0.05$）。见表 4。

表 4　完全性 PVT 组与部分性 PVT 组的临床资料比较

项目	完全性 PVT 组（$n=24$）	部分性 PVT 组（$n=73$）	P（t/χ^2/秩和检验）
HB/g·L^{-1}	97.54±28.558	89.12±27.253	0.198
PLT/×10^9 个·L^{-1}	126(55.25-209)	70(51.5-103)	0.037
ALT/U·L^{-1}	25(16-40)	23.5(16.25-33.15)	0.623
AST/U·L^{-1}	32(22-56)	32.5(23.5-44.75)	0.614
ALP/U·L^{-1}	92(64-115)	79(61.25-105.6)	0.251
ALB/g·L^{-1}	32.84±3.568	32.59±5.988	0.850
GLB/g·L^{-1}	30.935±6.9681	30.674±6.5256	0.872
TBIL/μmol·L^{-1}	23.6(14.75-29.58)	20.95(14.6-30.19)	0.938
DBIL/μmol·L^{-1}	9.7(5.3-14)	8.6(5.6-14.8)	0.944
CR/μmol·L^{-1}	62(42-73)	59(49-73.8)	0.677
PT/s	13(12.2-14.8)	13.2(12.5-14.3)	0.439
APTT/s	33.2(29.8-40.5)	34.85(30.4-40.45)	0.913
D 二聚体/g·L^{-1}	3.33(1.1-5.38)	1.68(0.69-4.62)	0.118
FIB/g·L^{-1}	1.73(1.01-2.09)	1.67(1.31-2.22)	0.885
INR	1.12(1.02-1.28)	1.14(1.08-1.24)	0.377
门静脉内径/mm	17(14.7-20)	16(14.7-20)	0.954
肝硬化患病时间/年	10(3.25-12)	3(0-7)	0.004
child-pugh 评分	7(6-8)	7(6-9)	0.797
住院时间/d	10.5(7.25-14.75)	12(9-16)	0.224
就诊原因(UGB)例/(%)	13(54.2%)	48(65.8%)	0.308
糖尿病病史/例(%)	1(4.2%)	6(8.2%)	0.506
高血压病史/例(%)	2(8.3%)	11(15.1%)	0.401
内镜下治疗史/例(%)	8(33.31%)	27(37.0%)	0.746
脾切除史/例(%)	13(54.2%)	18(24.7%)	0.007
腹水/例(%)	16(66.7%)	52(71.3%)	0.895

注：正态分布数据以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，非正态分布数据以中位数（四分位间距）表示

3 讨论

近年来关于 PVT 的研究报道逐渐增多，但对肝硬化患者非肿瘤性 PVT 患病率的报道高低不等，约为 0.6%～26%[8]。本研究中肝硬化合并 PVT 的患病率为 30.7%，略高于以往文献，可能是因为本研究选择的研究对象为已行门静脉 CTA 检查的肝硬化住院患者，患者多因出现症状而接受该检查，而大多数肝硬化非 PVT 患者无明显症状，仅在门诊就诊而未行门静脉 CTA 检查，可能使患病率有所升高。两组在病因分布上存在差异（$P<0.05$），PVT 组中血吸虫病性肝硬化患者所占比例更高，而两组在肝炎病毒及酒精性肝硬化等病因上无明显差异，血吸虫病性肝硬化门静脉高压症与肝炎肝硬化门静脉高压症在病理变化上存在明显差异，后者所致 PVT 为肝窦及窦后性，而前者所致 PVT 为窦前性，血吸虫卵主要寄生在肠系膜静脉，并随门静脉血流入肝沉积在门静脉小分支，故血吸虫病性肝纤维化主要局限在门静脉小分支[9]，由于门静脉分支的虫卵栓塞，引起静脉内膜炎后导致血管内皮受损，内皮下胶原暴露，启动凝血途径，促进血栓形成[10]，这可能是血吸虫病性肝硬化是 PVT 危险因素的原因。多项研究结果显示，PVT 患者的 D 二聚体水平升高（$OR=4.920$，$P<0.01$）、门静脉内径增宽（$OR=4.920$，$P<0.01$），两者是肝硬化患者发生 PVT 的独立危险因素[11-12]，本研究发现 PVT 组的 D 二聚体水平较无 PVT 组升高，门静脉内径增宽，与以往文献报道相符。D 二聚体对排除肺动脉栓塞及下肢深静脉栓塞具有重要的阴性预测价值，而 D 二聚体与 PVT 形成的相关性也越来越受到重视，尚需进一步的大样本研究以确定排除 PVT 诊断的 D 二聚体的精确临界值。Zocco 等[13]研究发现门静脉血流速度减慢是 PVT 发生的重要预测因素，门静脉内径增宽间接反映了门静脉高压和门静脉血流阻滞，可能与门静脉高压时其血管壁受损，启动了内源性凝血过程，导致 PVT 形成倾向有关。

本研究还发现既往有内镜下治疗史和脾切除史的肝硬化患者更易发生 PVT。有研究报道硬化剂治疗可增加患者并发 PVT 的风险[14]。UGB 后机体血容量减少，导致门静脉血流灌注减少，内镜下治疗术后门静脉至食管胃底侧支循环血流受阻，门静脉压力短时间内升高，使门静脉血流缓慢，可能是有内镜下治疗史患者更易发生 PVT 的原因。Li 等[15]研究发现，PVT 是脾切除术后常见且有潜在生命威胁的并发症，发生率高达 40%以上，建议对于脾切除术后患者给予预防性抗凝治疗，维持 PT/INR 比值在 1.25～1.5。本研究中 PVT 组并发腹水的比例增高，提示 PVT 组患者的门静脉压力可能更高，增加了发生门静脉高压并发症的风险。与无 PVT 组相比，PVT 组的肝硬化患病时间更长，尽管本研究中两组 child-pugh 评分的差异无统计学意义，但肝硬化是不可逆转的持续进展性疾病，随着患病时间的延伸，肝硬化程度也呈恶化趋势，间接反映了 PVT 的发生与肝硬化严重程度可能有一定联系。

本研究结果显示，PLT 计数高、肝硬化患病时间长及有脾切除史的患者的 PVT 更倾向于完全性 PVT。Qi 等[16]的研究报道完全性 PVT 与部分性 PVT 在疾病预后及抗凝疗效上存在差异，前者的预后较差，抗凝治疗后门静脉再通率较低，还需进一步行大样本多中心的长期研究分析影响部分性 PVT 患者进展为完全性 PVT 或转为再通的因素。

本研究存在一些不足：本研究是单中心回顾性研究，在病史数据的收集上可能存在回忆偏倚；患者既往有内镜下治疗史，而内镜下治疗有静脉套扎、硬化剂和组织胶等方法，多数患者无法回答具体的治疗方式；有些治疗时间较久远的病历存在缺失，因此无法进行分层分析。因此，本研究结论尚需前瞻性多中心大样本研究以验证。此外，目前临床上对 PVT 患者的治疗方法有待完善，值得关注和讨论，需要更多大样本多中心随机对照研究及临床干预试验，尤其是新型口服抗凝药研究提供数据信息来解决这个问题。

参 考 文 献

1 Borjas-Almaguer OD, Cortez-Hernández CA, González-Moreno EI, et al. Portal vein thrombosis in patients with cirrhosis: just a common finding or a predictor of pooroutcome? [J]. Ann Hepatol, 2016, 15: 902-906.

2 Maruyama H, Okugawa H, Takahashi M, et al. De novo portal vein thrombosis in virus-related cirrhosis: predictive factors and long-term outcomes [J]. Am J Gastroenterol, 2013, 108: 568-574.

3 Qi X, Su C, Ren W, et al. Association between portal vein thrombosis and risk of bleeding in liver cirrhosis: A systematic review of the literature[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2015, 39: 683-691.

4 Yerdel MA, Gunson B, Mirza D, et al. Portal vein thrombosis in adults undergoing liver transplantation: risk factors,

screening，management，and outcome[J]. Transplantation，2000，69：1873-1881.
5 Senzolo M. Liver：PVT in cirrhosis，not always an innocent bystander[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol，2015，12：11-13.
6 Condat B，Pessione F，Hillaire S，et al. Current outcome of portal vein thrombosis in adults：Risk and benefit of anticoagulant therapy[J]. Gastroenterology，2001，120：490-497.
7 张红，韩静，张晓岚，等.《2015 年日本胃肠病学会肝硬化循证医学临床实践指南》摘译[J]. 临床肝胆病杂志，2016，32：1659-1663.
8 Francoz C，Valla D，Durand F. Portal vein thrombosis，cirrhosis，and liver transplantation[J]. J Hepatol，2012，57：203-212.
9 Manzella A，Ohtomo K，Monzawa S，et al. Schistosomiasis of the liver[J]. Abdom Imaging，2008，33：144-150.
10 Rodríguez-Vilarrupla A，Fernández M，Bosch J，et al. Current concepts on the pathophysiology of portal hypertension[J]. Ann Hepatol，2007，6：28-36.
11 林国帅，徐琴，赵淑一，等. 肝硬化合并门静脉血栓形成的临床特点及其相关危险因素分析[J]. 中华肝脏病杂志，2016，24：513-517.
12 Dai J，Qi X，Li H，et al. Role of D-dimer in the development of portal vein thrombosis in liver cirrhosis：A meta-analysis[J]. Saudi J Gastroenterol，2015，21：165-174.
13 Zocco MA，Di Stasio E，De Cristofaro R，et al. Thrombotic risk factors in patients with liver cirrhosis：correlation with MELD scoring system and portal vein thrombosis development[J]. J Hepatol，2009，51：682-689.
14 盛亚娜，张庆瑜. 内镜注射硬化剂发生门静脉血栓形成并发症五例报告[J]. 天津医药，2001，29：440-441.
15 Lai W，Lu SC，Li GY，et al. Anticoagulation therapy prevents portal-splenic vein thrombosis after splenectomy with gastroesophageal devascularization[J]. World J Gastroenterol，2012，18：3443-3450.
16 Qi X，Han G，Wang J，et al. Degree of portal vein thrombosis[J]. Hepatology，2010，51：1089-1090.

收稿日期：2017-06-03）
（本文编辑：林磊）

（上接第 385 页）

8 常建兰，李祖国，王晓燕，等. p53、malat1、ki-67 和 β-catenin 基因 mRNA 检测在大肠癌分子诊断中的意义[J]. 世界华人消化杂志，2008，16：3849-3854.
9 田智，刘亮华，廖江涛. 长链非编码核糖核酸 Malat-1、p21 和 GAS5 在大肠癌组织中的表达及其诊断价值[J]. 华中科技大学学报：医学版，2017，46：10-14.
10 Lai MC，Yang Z，Zhou L，et al. Long non-coding RNA MALAT-1 overexpression predicts tumor recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation[J]. Med Oncol，2012，29：1810-1816.
11 Fan Y，Shen B，Tan M，et al. TGF-beta-induced upregulation of malat1 promotes bladder cancer metastasis by associating with suz12[J]. Clin Cancer Res，2014，20：1531-1541.
12 Ji Q，Liu X，Fu X，et al. Resveratrol inhibits invasion and metastasis of colorectal cancer cells via MALAT1 mediated wnt/b-catenin signal pathway[J]. PLoS One，2013，8：e78700.
13 季青，刘宣，周利红，等. 健脾解毒方通过抑制 MALAT1 介导的 β-catenin 信号通路抗大肠癌侵袭转移[J]. 中华中医药杂志，2015，30：3877-3880.
14 靖琳，任建琳，季青，等. 长链非编码 RNA 调控结直肠癌侵袭与转移机制的研究进展[J]. 国际消化病杂志，2015，35：334-337.
15 黄劲龙，沈建箴. 长链非编码 RNA MALAT-1 在肿瘤中的作用及其机制研究进展[J]. 中国肿瘤临床，2016，43：161-165.
16 杨孜欢，冯杏芝，方乐堃，等. 长链非编码 RNA MALAT1 调控 Rac1b 表达与结直肠癌侵袭和转移的关系[J]. 中国病理生理杂志，2015，31：1417-1421.
17 朱栋良，尹小平，王芳元. 长链非编码 RNA-MALAT1 对结直肠癌细胞介导的血管形成的影响[J]. 中国普外基础与临床杂志，2015，22：60-63.
18 王雅娟，胡洁，赵海燕，等. EMT 与非 EMT 细胞在大肠癌侵袭转移中的作用[J]. 基础医学与临床，2014，34：1165-1170.
19 任建琳，刘宣，陈文婷，等. 丹参酮ⅡA 通过 COX-2/PGE2-β-catenin 通路抑制人肠癌细胞 VEGF 表达[A]. 中华中医药学会. 发挥中医优势，注重转化医学——2013 年全国中医肿瘤学术年会论文汇编[C]. 中华中医药学会，2013：6.
20 徐胜美，马红梅，郭东. MMP-7 在大肠癌中的表达与其侵袭转移的关系[J]. 实用癌症杂志，2009，24：570-572.
21 陈文婷，石齐，侯风刚，等. 健脾复方联合化疗治疗大肠癌患者疗效指标系统评价[J]. 辽宁中医药大学学报，2014，16：146-148.
22 陈文婷，刘宣，任建琳，等. 基于聚类分析法的大肠癌术后患者中医用药规律研究[J]. 中华中医药学刊，2016，34：101-104.
23 刘宣，周利红，隋华，等. 健脾解毒方对大肠癌细胞 COX-2/β-catenin/MMP-7 信号通路的影响[J]. 上海中医药杂志，2016，50：65-69.
24 任建琳，吕祥，陈文婷，等. 健脾复方通过 Wnt/β-catenin 信号通路抑制裸鼠人大肠癌转移[J]. 中国医药科学，2014，4：23-25，28.

（收稿日期：2017-08-02）
（本文编辑：周骏）