

# 肝硬化门静脉高压症的肝移植治疗

李 涛, 陈 皓

(上海交通大学医学院附属瑞金医院外科 肝移植中心, 上海 200025)

关键词: 肝移植; 肝硬化; 门静脉高压症

中图分类号: R657.3+4 文献标志码: A 文章编号: 1007-9610(2021)03-0189-06

DOI: 10.16139/j.1007-9610.2021.03.002

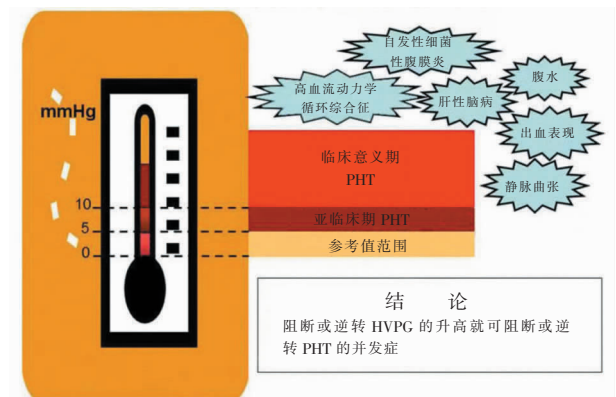
肝硬化是导致门静脉高压症 (portal hypertension, PHT) 最常见的原因, 其中约 90% 的肝硬化病人会出现 PHT, 而 PHT 是导致肝硬化病人死亡的主要原因之一<sup>[1]</sup>。门静脉压力梯度 (portal pressure gradient, PPG) 超过 5 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) 时, 提示存在 PHT。肝硬化时, PPG 可用间接测量的肝静脉压力梯度 (hepatic venous pressure gradient, HVPG) 来替代<sup>[2]</sup>。当 HVPG  $\geq 10$  mmHg, 会出现 PHT 的各种并发症, 包括腹水、食管胃底静脉曲张及肝肾综合征 (hepatorenal syndrome, HRS) 等。这意味着肝硬化进入失代偿阶段, 肝硬化 PHT 血流动力学临床关联见图 1<sup>[3]</sup>。肝硬化失代偿病人出现 PHT 并发症者平均生存时间不足 2 年<sup>[4]</sup>。区别于非肝硬化 PHT, 肝硬化 PHT (cirrhotic PHT, CPHT) 的病因虽有不同, 但其导致的终末期肝病临床症状与转归却基本相同。经半个多世纪的发展, 目前肝移植治疗终末期肝病已取得良好的效果, 术后病人 1 年生存率可达 90%, 5 年生存率达 77%, 病人生存质量也明显提高<sup>[5]</sup>。肝移植可从病因上彻底治愈肝硬化, 是 CPHT 最有效的治疗方法。

## CPHT 的肝移植手术时机

由于供肝短缺、高昂的治疗费用以及肝移植本身固有的风险使得肝移植并不能作为 CPHT 的一线治疗手段, 因此, 选择肝移植治疗 CPHT 时, 手术时机的把握尤为重要。确定病人的肝移植手术时机必须权衡移植的固有风险 (包括手术、疾病复发和长期免疫抑制等) 与病人可能的获益, 是一个风险效益分析过程。肝硬化病人目前常用的两个风险评估模型是 Child-Turcotte-Pugh (CTP) 评分与终末期肝病模型 (model for end-stage liver disease, MELD)

评分。未行肝移植的 Child C 级 (CTP  $\geq 10$  分) 肝硬化和曲张静脉出血的病人 5 年生存率约 25%, 而行肝移植的病人可达 70%~75%<sup>[6]</sup>。即便是 CTP < 10 分的肝硬化病人, 肝移植术后 5 年生存率也高于未行肝移植的病人<sup>[7]</sup>。与 CTP 评分相比, MELD 评分能更准确地预测病人 3 个月生存率, 因此被广泛应用于器官移植分配系统。MELD 评分 < 9 分的肝硬化病人 3 个月死亡率为 1.9%, 而 > 40 分的病人死亡率则高达 71.3%<sup>[8]</sup>。低钠血症是肝硬化病人中普遍存在的问题之一, 其严重程度反映肝硬化的严重程度<sup>[9]</sup>。因此, 目前把血钠值也纳入 MELD 评分。MELD-Na 评分 < 6 分的病人与 > 40 分的病人相比, 3 个月死亡率分别为 7% 比 90%<sup>[10]</sup>。CTP 评分包含 PHT 的常见并发症, 如腹水及肝性脑病 (hepatic encephalopathy, HE), 但 MELD 评分和 MELD-Na 评分中并未体现 PHT 的并发症。因此, 在器官分配中使用 MELD 系列评分系统可能会低估移植等待名单中 PHT 病人的风险, 从而延长其等待时间, 增加等待期病人

肝硬化时血流动力学异常的临床关联



HVPG 轻度升高 (测量 PPG 或 HVPG, 参考范围为 1~5 mmHg), 但 < 10 mmHg, 不会出现 PHT 的并发症。一旦  $\geq 10$  mmHg, 就会出现 PHT 的并发症, 如门体侧支循环的形成、高血流动力学循环综合征、静脉曲张、腹水、曲张静脉出血、HE 等

图 1 肝硬化 PHT 血流动力学临床关联图<sup>[3]</sup>

的死亡率和移除率(因病情进展不适合行肝移植而从等待名单中移除的概率)。这些 PHT 的严重并发症作为肝移植的适应证应予以 MELD 评分之外的额外考虑,以缩短病人在移植系统中的等待时间,但目前尚缺乏针对 PHT 的可靠评估模型。因此,目前 CPHT 的肝移植时机通常为 MELD 评分  $\geq 15$  分;肝功能失代偿和(或)出现 PHT 严重并发症<sup>[11]</sup>。

### PHT 并发症与肝移植指征

#### 一、食管胃底静脉曲张

一旦诊断为肝硬化,30%的代偿期病人与 60% 的失代偿期病人存在食管胃底静脉曲张<sup>[12]</sup>。没有静脉曲张的肝硬化病人每年静脉曲张发生率约 8%。长期随访发现,高达 90% 的肝硬化病人最终出现静脉曲张。确诊静脉曲张后,第 1 年有 10%~30% 的破裂风险<sup>[13]</sup>。PHT 导致食管胃底静脉曲张破裂出血是 CPHT 病人的主要死亡原因。当 HVPG > 12 mmHg,静脉曲张易破裂出血<sup>[4]</sup>。尽管在过去的十几年间,静脉曲张出血的治疗有很大进展,但第一次曲张静脉出血 6 周的平均住院死亡率仍高达 20%<sup>[14]</sup>。如不采取预防措施,发生第一次曲张静脉出血后再出血的风险高达 60%<sup>[15]</sup>。肝移植是 CPHT 合并曲张静脉出血的有效治疗方法。我国肝移植注册系统数据表明,因 PHT 食管胃底静脉曲张破裂出血而行肝移植的非肿瘤病人 3 年总体生存率为 80.1%<sup>[16]</sup>。Iwatsuki 等<sup>[6]</sup>研究证实,肝功能 Child 评分 C 级合并消化道出血的病人,肝移植术后 5 年生存率明显高于其他治疗手段。因此,对于经药物治疗、内镜治疗、经颈静脉肝内门腔静脉分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)以及分流或断流术后,仍反复出血的病人,应行肝移植治疗。

#### 二、门静脉高压性胃病

门静脉高压性胃病(portal hypertension gastropathy, PHG)是由胃黏膜毛细血管充血引起,内镜特征是黏膜弥漫性马赛克征,严重者还会出现红斑,导致慢性胃肠道出血,从而发生严重缺铁性贫血<sup>[17]</sup>。治疗主要包括使用  $\beta$  受体拮抗剂和补充铁。内镜治疗对 PHG 没有明显效果。TIPS 及外科分流手术有一定的疗效<sup>[18]</sup>。如病人经上述治疗仍无法控制出血,或因长期慢性出血导致难治性贫血,应行肝移植治疗。Akatsu 等<sup>[19]</sup>的回顾性研究发现,术前

诊断为 PHG 的 19 例病人,肝移植术后 PHG 均自行消退,其中 1 例为重度 PHG 病人。

#### 三、HE

HE 是晚期肝病病人重要的临床阶段,预示病情恶化<sup>[20]</sup>。肝硬化病人发生严重 HE,仅在第 1 年的死亡率就超过 50%<sup>[21]</sup>。部分病人因门体分流手术或 TIPS 治疗后而反复出现 HE。Lucidi 等<sup>[22]</sup>研究表明,MELD 评分会低估先前有 HE 发作病人的近期死亡率。有明确 HE 发作病人的 MELD 评分增加 7 分能较准确地预测病人半年内死亡率。HE 病人肝移植后 5 年生存率达 70% 以上<sup>[23]</sup>,且 HE 相关的认知障碍为可逆<sup>[24]</sup>。因此,对于经积极治疗后仍有反复 HE 发作、严重影响生活质量的 CPHT 病人,应行肝移植治疗。对部分门体分流手术引起的 HE 病人,肝移植术中还需处理分流道,否则术后 HE 仍会反复。

#### 四、难治性腹水

肝硬化腹水形成的核心原因是系统性炎症反应介导的外周动脉扩张,PHT 导致的病理生理失调参与其中<sup>[25]</sup>。病人在诊断为肝硬化后的 10 年内,70% 出现腹水<sup>[26]</sup>,其中高达 11.4% 的病人进展为难治性腹水<sup>[27-28]</sup>。难治性腹水病人的 1 年死亡率接近 50%<sup>[29]</sup>,平均生存期不超过 6 个月<sup>[30]</sup>。因此,肝硬化病人一旦发生难治性腹水,应尽早行肝移植治疗。Somsouk 等<sup>[31]</sup>研究表明,如 CPHT 病人存在难治性腹水,在肝移植评分时应将 MELD 评分增加 4.7 分,MELD-Na 评分增加 3.5 分,以缩短移植等待时间。由于导致肝硬化腹水形成的血液动力学和肾脏生理功能异常需一定时间才能完全恢复,因此,病人腹水可能会在移植术后持续 3~4 个月。病人需继续坚持低钠饮食和适当利尿,直到腹水消除<sup>[32]</sup>。

#### 五、HRS

HRS 在肝硬化失代偿病人中的发生率约 4%,1 年累积发生率为 18%,5 年为 39%<sup>[33]</sup>。大部分 HRS 病人合并 PHT。HRS 常见的诱发因素包括自发性细菌性腹膜炎、大量放腹水而未补充血浆以及胃肠道出血<sup>[34]</sup>。1/3 的自发性腹膜炎病人会进展出现 HRS<sup>[33]</sup>。其中 HRS-1 型和 HRS-2 型中位生存期分别为 1.0 个月和 6.7 个月<sup>[35-36]</sup>。HRS 肝移植后 76%~80% 的病人肾功能可以恢复<sup>[37-38]</sup>。但预测肝移植后受损肾功能的恢复和恢复的程度具有挑战性,因很难准确评估先前存在的合并症、未被识别的固有肾脏疾病、围术期事件和免疫抑制对肝移植后肾功能的影响程度<sup>[39]</sup>。考虑到 CPHT 病人一旦出现 HRS,

病情进展将非常迅速,所以应尽早行肝移植手术,部分病人可能还需肝肾联合移植<sup>[39-40]</sup>。

#### 六、肝肺综合征

有 4%~47% 的肝硬化病人和 4%~32% 肝移植术后合并肝肺综合征 (hepatopulmonary syndrome, HPS)<sup>[41]</sup>。合并严重 HPS 的肝硬化病人平均生存期约 10 个月,其死亡风险是肝移植等待名单中其他病人的 2 倍<sup>[42]</sup>。与无 HPS 的肝硬化病人相比,合并 HPS 病人肝移植术后会延长重症监护室治疗时间,增加治疗费用和死亡风险<sup>[43]</sup>。Schenk 等<sup>[44]</sup>报道肝硬化病人移植前合并 HPS 是独立的高死亡率预后因素,合并 HPS 的肝硬化病人平均生存期低于不合并 HPS 的病人(10.6 个月比 40.8 个月),合并 HPS 的病人随访 2.5 年内总死亡率为 63%。肝移植是治愈 HPS 的唯一方法。氧分压 <60 mmHg 的 HPS 病人应及时肝移植。移植可使病人的氧合在数周至数月内恢复正常,且移植生存率与无 HPS 的病人相似<sup>[45-46]</sup>。但严重缺氧的 HPS 病人(氧分压 <45 mmHg)可增加移植术后死亡率,手术需谨慎。

#### 七、门静脉性肺动脉高压

门静脉性肺动脉高压 (portopulmonary hypertension, POPH) 在肝移植病人中发病率为 5.3%~8.5%<sup>[47]</sup>,其发生可能与 PHT 病人循环中血管内皮生长因子、激素和细胞因子水平等有关<sup>[48]</sup>。合并中、重度 POPH 的 CPHT 病人,术中或术后极易发生右心衰竭,增加围术期死亡率,部分病人可能需要联合体外膜肺氧合 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) 治疗。因此,POPH 在肝移植中常作为禁忌证来考虑。Swanson 等<sup>[49]</sup>的一项回顾性研究发现,POPH 病人在未接受治疗的情况下,第 1 年内 54% 死亡,5 年生存率仅 14%,而接受内科治疗和同时接受内科治疗及肝移植的病人 5 年生存率分别增加到 45% 和 67%。Krowka 等<sup>[50]</sup>研究发现,平均肺动脉压 (mean pulmonary artery pressure, mPAP) > 50 mmHg 和 36~49 mmHg 的 POPH 病人肝移植后死亡率分别为 100% 和 50%。国际肝移植协会实践指南中推荐,合并轻度 POPH 的肝移植病人术前无需治疗;中度 POPH 病人需药物治疗并证实治疗有效,肺动脉血流动力学改善后施行肝移植;重度 POPH 则是肝移植的绝对禁忌证<sup>[51]</sup>。因此,建议所有肝移植病人术前均需行经胸或食管超声心动图检查,以详细评估右心功能和收缩期肺动脉压<sup>[52]</sup>。对于收缩期肺动脉压  $\geq 50$  mmHg 或存在右心肥厚、扩张或功能失调的病人应进一步行右心导管检查<sup>[47]</sup>。

### CPHT 的肝移植“桥接”治疗

在肝移植时代,针对 PHT 并发症进行的 TIPS、断流术、分流术以及脾切除等传统外科治疗方法,均可看作肝移植前的“桥接”治疗。TIPS 用于治疗曲张静脉出血、难治性腹水或 HRS,具有微创的特点,可用于肝功能 Child C 级病人。有报道 TIPS 还可纠正低氧,有利于逆转 HPS<sup>[53]</sup>。虽然随着新型覆膜支架的应用,支架狭窄或阻塞的发生率下降,并可通过调整支架的直径来控制 HE 的发生,但肝脏会因分流而丧失部分或全部门静脉血供,可能加速肝衰竭的发生。TIPS 作为肝移植“桥接”治疗,放置的支架不宜延伸至门静脉主干过长。位置不当可增加肝移植时门静脉解剖难度或造成门静脉内膜损伤。断流术与分流术的术式繁多,但作为肝移植的“桥接”手术应尽量减少对第一肝门结构的破坏,以避免对后续肝移植手术的影响。一项比较 TIPS 与分流术治疗静脉曲张出血效果的荟萃分析表明,病人分流术后 2 年、5 年生存率均高于 TIPS,且再出血率、HE 发生率均低于 TIPS<sup>[54]</sup>。目前分流术多推荐远端脾肾分流术。该术式即可有效控制静脉曲张出血,又不会对后续肝移植手术造成过大影响。但也有报道术后门静脉血栓 (portal vein thrombosis, PVT) 的发生率高达 6%<sup>[7]</sup>。断流术虽不破坏门静脉系统,但其术后导致的致密粘连会增加术中出血。该术式多合并脾切除术,术后 PVT 发生率高达 20%<sup>[55]</sup>。

#### 关于 PVT

PVT 并不是肝移植的绝对禁忌证,但广泛的 PVT 对肝移植仍存在技术上的挑战<sup>[56]</sup>。肝硬化代偿期病人 PVT 的发生率约 1%,而等待肝移植的肝硬化失代偿期病人 PVT 发生率则高达 8%~25%<sup>[57]</sup>。CPHT 时门静脉血流变慢,这是 PVT 形成的独立危险因素<sup>[58]</sup>。PVT 形成,又进一步加剧 PHT,并促使肝功能进一步恶化。一项纳入 2 436 例肝硬化病人的荟萃分析表明,PVT 与病人死亡率和腹水增加密切相关<sup>[58]</sup>。PVT 还增加肝硬化病人急性静脉曲张出血治疗的失败风险<sup>[59]</sup>。对于合并 PVT 的 CPHT 病人,肝移植手术中需根据血栓的 Yerdel 分级作相应处理。I~III 级血栓可行血栓切除或血栓内膜剥脱<sup>[60]</sup>。如术中发现门静脉血流不足,可采用结扎门静脉侧支、门静脉动脉化、间置血管等处理<sup>[56]</sup>。对 IV 级血

栓, 应尽可能利用粗大的曲张静脉、冠状静脉或左肾静脉建立符合生理的门静脉血流, 而非生理的门静脉血流恢复, 如门腔半转位不能降低门静脉压力<sup>[56]</sup>。合并广泛 PVT 的肝移植病人与部分血栓相比, 术后 30 d 内死亡率增加<sup>[61]</sup>。对这部分病人, 理论上多脏器移植(如肝和小肠)是恢复门静脉生理性血流和降低门静脉压力的最好选择。报道 1、3、5 年生存率分别为 80%、72%、72%<sup>[62]</sup>。

## 结 语

肝移植是治愈 CPHT 的唯一方法。但受供肝短缺的限制, 目前只有病人在 MELD 评分  $\geq 15$  分或肝功能失代偿和(或)合并 PHT 并发症时才行肝移植。在以 MELD 评分为基础的器官分配体系下, 有些 PHT 并发症被严重低估, 因此需进一步优化该特殊病症下的器官分配策略。虽然, 活体肝移植的实施可弥补部分器官来源不足, 使 CPHT 病人有望更早获得肝移植机会, 但由于成人活体肝移植的技术要求高、捐献者存在潜在的死亡风险、术后更多的并发症发生等, 因此更需审慎选择与评估。现阶段 CPHT 的活体肝移植手术适应证应遵循本文相同的指征。

## [参考文献]

- [1] de Franchis R, Primignani M. Natural history of portal hypertension in patients with cirrhosis[J]. *Clin Liver Dis*, 2001,5(3):645-663.
- [2] Hackl C, Schlitt HJ, Renner P, et al. Liver surgery in cirrhosis and portal hypertension[J]. *World J Gastroenterol*, 2016,22(9):2725-2735.
- [3] Bosch J, Iwakiri Y. The portal hypertension syndrome: etiology, classification, relevance, and animal models[J]. *Hepatol Int*, 2018,12(Suppl 1):1-10.
- [4] Garcia-Tsao G. The use of nonselective beta blockers for treatment of portal hypertension[J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2017,13(10):617-619.
- [5] Kim WR, Lake JR, Smith JM, et al. OPTN/SRTR 2015 annual data report: liver[J]. *Am J Transplant*, 2017,17(Suppl 1):174-251.
- [6] Iwatsuki S, Starzl TE, Todo S, et al. Liver transplantation in the treatment of bleeding esophageal varices [J]. *Surgery*, 1988,104(4):697-705.
- [7] Wood RP, Shaw BW Jr, Rikkers LF. Liver transplantation for variceal hemorrhage [J]. *Surg Clin North Am*, 1990,70(2):449-461.
- [8] Wiesner R, Edwards E, Freeman R, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers [J]. *Gastroenterology*, 2003,124(1):91-96.
- [9] Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list[J]. *N Engl J Med*, 2008,359(10):1018-1026.
- [10] Mahmud N. Selection for liver transplantation: indications and evaluation[J]. *Curr Hepatol Rep*, 2020:1-10.
- [11] Martin P, Dimartini A, Feng S, et al. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation[J]. *Hepatology*, 2014,59(3):1144-1165.
- [12] Zipprich A, Garcia-Tsao G, Rogowski S, et al. Prognostic indicators of survival in patients with compensated and decompensated cirrhosis[J]. *Liver Int*, 2012,32(9):1407-1414.
- [13] D'amico G, Pagliaro L, Bosch J. The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review[J]. *Hepatology*, 1995, 22(1):332-354.
- [14] Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, et al. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2007,102(9): 2086-2102.
- [15] 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(4):682-689.
- [16] 徐骁, 郭海军, 李望遥. 肝移植时代门静脉高压症的治疗选择[J]. *中华消化外科杂志*, 2018,17(10):992-996.
- [17] Simonetto DA, Liu M, Kamath PS. Portal hypertension and related complications: diagnosis and management[J]. *Mayo Clin Proc*, 2019,94(4):714-726.
- [18] Snyder P, Ali R, Poles M, et al. Portal hypertensive gastropathy with a focus on management[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015,9(9):1207-1216.
- [19] Akatsu T, Yoshida M, Kawachi S, et al. Consequences of living-donor liver transplantation for upper gastrointestinal lesions: high incidence of reflux esophagitis[J]. *Dig Dis Sci*, 2006,51(11):2018-2022.
- [20] Wijndicks EF. Hepatic encephalopathy[J]. *N Engl J Med*, 2016,375(17):1660-1670.
- [21] Fichet J, Mercier E, Genée O, et al. Prognosis and 1-year mortality of intensive care unit patients with severe hepatic encephalopathy[J]. *J Crit Care*, 2009,24(3):364-370.
- [22] Lucidi C, Ginanni Corradini S, Abraldes JG, et al. Hepatic encephalopathy expands the predictivity of model for end-stage liver disease in liver transplant setting: evi-

- dence by means of 2 independent cohorts[J]. *Liver Transpl*, 2016,22(10):1333-1342.
- [23] Bernal W, Hyyrylainen A, Gera A, et al. Lessons from look-back in acute liver failure? a single centre experience of 3300 patients[J]. *J Hepatol*, 2013,59(1):74-80.
- [24] Hopp AE, Dirks M, Petrusch C, et al. Hepatic encephalopathy is reversible in the long term after liver transplantation[J]. *Liver Transpl*, 2019,25(11):1661-1672.
- [25] Garbuzenko DV, Arefyev NO. Current approaches to the management of patients with cirrhotic ascites[J]. *World J Gastroenterol*, 2019,25(28):3738-3752.
- [26] Adebayo D, Neong SF, Wong F. Refractory ascites in liver cirrhosis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2019,114(1):40-47.
- [27] Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *International Ascites Club*[J]. *Hepatology*, 1996,23(1):164-176.
- [28] Planas R, Montoliu S, Ballesté B, et al. Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006,4(11):1385-1394.
- [29] Gines P, Cardenas A, Arroyo V, et al. Management of cirrhosis and ascites[J]. *N Engl J Med*, 2004,350(16):1646-1654.
- [30] Moreau R, Deleuge P, Pessione F, et al. Clinical characteristics and outcome of patients with cirrhosis and refractory ascites[J]. *Liver Int*, 2004,24(5):457-464.
- [31] Somsouk M, Kornfield R, Vittinghoff E, et al. Moderate ascites identifies patients with low model for end-stage liver disease scores awaiting liver transplantation who have a high mortality risk[J]. *Liver Transpl*, 2011,17(2):129-136.
- [32] Adebayo D, Neong SF, Wong F. Ascites and hepatorenal syndrome[J]. *Clin Liver Dis*, 2019,23(4):659-682.
- [33] Ng CK, Chan MH, Tai MH, et al. Hepatorenal syndrome [J]. *Clin Biochem Rev*, 2007,28(1):11-17.
- [34] Terra C, Mattos ÁZ, Pereira G, et al. Recommendations of the Brazilian Society of Hepatology for the management of acute kidney injury in patients with cirrhosis [J]. *Arq Gastroenterol*, 2018,55(3):314-320.
- [35] Mindikoglu AL, Pappas SC. New developments in hepatorenal syndrome[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2018,16(2):162-177.
- [36] Alessandria C, Ozdogan O, Guevara M, et al. MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: relevance to liver transplantation[J]. *Hepatology*, 2005,41(6):1282-1289.
- [37] Utako P, Emyoo T, Anothaisintawee T, et al. Clinical outcomes after liver transplantation for hepatorenal syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. *Biomed Res Int*, 2018,2018:5362810.
- [38] Wong F, Leung W, Al Beshir M, et al. Outcomes of patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome type 1 treated with liver transplantation[J]. *Liver Transpl*, 2015, 21(3):300-307.
- [39] Francoz C, Durand F, Kahn JA, et al. Hepatorenal syndrome[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2019,14(5):774-781.
- [40] Velez JCQ, Therapondos G, Juncos LA. Reappraising the spectrum of AKI and hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2020,16(3):137-155.
- [41] Razavi-Khorasani N, Moazzami B, Dooghaie Moghadam A, et al. Pulmonary complications in candidates for liver transplantation[J]. *Middle East J Dig Dis*, 2020,12(3):145-153.
- [42] Goldberg DS, Krok K, Batra S, et al. Impact of the hepatopulmonary syndrome MELD exception policy on outcomes of patients after liver transplantation: an analysis of the UNOS database[J]. *Gastroenterology*, 2014,146(5):1256-1265.
- [43] Cywinski JB, Makarova N, Arney A, et al. Resources utilization after liver transplantation in patients with and without hepatopulmonary syndrome: Cleveland Clinic experience[J]. *Transplant Direct*, 2020,6(4):e545.
- [44] Schenk P, Schöniger-Hekele M, Fuhrmann V, et al. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis[J]. *Gastroenterology*, 2003,125(4):1042-1052.
- [45] Gupta S, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome [J]. *CMAJ*, 2018,190(8):E223.
- [46] Iyer VN, Swanson KL, Cartin-Ceba R, et al. Hepatopulmonary syndrome: favorable outcomes in the MELD exception era[J]. *Hepatology*, 2013,57(6):2427-2435.
- [47] Krowka MJ, Swanson KL, Frantz RP, et al. Portopulmonary hypertension: results from a 10-year screening algorithm[J]. *Hepatology*, 2006,44(6):1502-1510.
- [48] Cartin-Ceba R, Krowka MJ. Pulmonary complications of portal hypertension[J]. *Clin Liver Dis*, 2019,23(4):683-711.
- [49] Swanson KL, Wiesner RH, Nyberg SL, et al. Survival in portopulmonary hypertension: Mayo Clinic experience categorized by treatment subgroups[J]. *Am J Transplant*, 2008,8(11):2445-2453.
- [50] Krowka MJ, Plevak DJ, Findlay JY, et al. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation[J]. *Liver Transpl*, 2000,6(4):443-450.
- [51] Krowka MJ, Fallon MB, Kawut SM, et al. International Liver Transplant Society Practice Guidelines: diagnosis and management of hepatopulmonary syndrome and por-

- topulmonary hypertension[J]. *Transplantation*,2016,100(7):1440-1452.
- [52] Raevens S, Colle I, Reyntjens K, et al. Echocardiography for the detection of portopulmonary hypertension in liver transplant candidates: an analysis of cutoff values [J]. *Liver Transpl*,2013,19(6):602-610.
- [53] Lasch HM, Fried MW, Zacks SL, et al. Use of transjugular intrahepatic portosystemic shunt as a bridge to liver transplantation in a patient with severe hepatopulmonary syndrome[J]. *Liver Transpl*,2001,7(2):147-149.
- [54] Huang L, Yu QS, Zhang Q, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt *versus* surgical shunting in the management of portal hypertension[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2015,128(6):826-834.
- [55] Henderson JM. Surgical treatment of portal hypertension [J]. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol*,2000, 14(6):911-925.
- [56] Chen H, Turon F, Hernández-Gea V, et al. Nontumoral portal vein thrombosis in patients awaiting liver transplantation[J]. *Liver Transpl*,2016,22(3):352-365.
- [57] Violi F, Corazza GR, Caldwell SH, et al. Portal vein thrombosis relevance on liver cirrhosis: Italian Venous Thrombotic Events Registry[J]. *Intern Emerg Med*,2016, 11(8):1059-1066.
- [58] Stine JG, Shah PM, Cornella SL, et al. Portal vein thrombosis, mortality and hepatic decompensation in patients with cirrhosis: a meta-analysis[J]. *World J Hepatol*, 2015,7(27):2774-2780.
- [59] D'amico G, de Franchis R. Upper digestive bleeding in cirrhosis. post-therapeutic outcome and prognostic indicators[J]. *Hepatology*,2003,38(3):599-612.
- [60] Rugivarodom M, Charatcharoenwithaya P. Nontumoral portal vein thrombosis: a challenging consequence of liver cirrhosis[J]. *J Clin Transl Hepatol*,2020,8(4):432-444.
- [61] Zanetto A, Rodriguez-Kastro KI, Germani G, et al. Mortality in liver transplant recipients with portal vein thrombosis - an updated meta-analysis[J]. *Transpl Int*,2018,31(12): 1318-1329.
- [62] Vianna RM, Mangus RS, Kubal C, et al. Multivisceral transplantation for diffuse portomesenteric thrombosis[J]. *Ann Surg*,2012,255(6):1144-1150.

(收稿日期:2021-03-29)

(本文编辑:张建林)