

田瑞渊,魏超,李勇. 肝硬化门静脉血栓大鼠模型建立与评价 [J]. 中国实验动物学报, 2025, 33(5): 665-672.

TIAN R Y, WEI C, LI Y. Establishment and evaluation of portal vein thrombosis model in cirrhotic rats [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2025, 33(5): 665-672.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2025.05.005

肝硬化门静脉血栓大鼠模型建立与评价

田瑞渊¹, 魏超², 李勇^{3*}

(1. 山东大学齐鲁医院高新区医院消化科, 济南 250101; 2. 济宁医学院中西医结合学院, 山东 济宁 272067; 3. 山东中医药大学附属医院肝病科, 济南 250014)

【摘要】 目的 评价在肝硬化模型大鼠的基础上,建立肝硬化门静脉血栓(PVT)模型的可行性。**方法** 将 50 只 10 ~ 12 周龄、体质量 300 ~ 350 g、雄性 SD 大鼠随机分为模型组和空白组,模型组首先建立肝硬化模型,在此基础上,通过门静脉间断结扎联合钳夹方法建立门静脉血栓模型,空白组仅开腹后行门静脉游离术。大鼠造模后 1 周行肝彩色多普勒超声检查确认门静脉血栓。而后模型组随机分为模型对照组和模型恢复组。模型对照组、空白组开腹后游离截取肝、门静脉待检,模型恢复组继续饲养 2 周后截取肝、门静脉。各组肝、门静脉标本进行苏木素-伊红(HE)、Masson 染色、门静脉弹力纤维(EVG)染色。**结果** 超声检查显示术后 1 周模型组门静脉内形成稳定血栓,造模成功率 68%;模型对照组与模型恢复组 HE 和 Masson 染色均发现肝组织假小叶、门静脉血栓,中膜水肿增厚,胶原纤维附着,EVG 染色显示门静脉血管内膜损伤;空白组门静脉内未见血栓形成,血管结构完整;透射电镜肝硬化大鼠肝窦出现胶原纤维束,肝细胞线粒体大小不一、呈多形性、灶性聚集。门静脉内皮脱落、凋亡、平滑肌细胞表型化迁移至原内皮处、内膜下纤维组织增生。至术后 3 周,模型恢复组大鼠无一死亡且 PVT 稳定存在。**结论** 肝硬化时门静脉内皮脱落、内膜纤维化、平滑肌细胞表型化并向内膜迁移是肝硬化门静脉血栓形成的重要病理基础。在肝硬化基础上,利用间断结扎联合钳夹法可成功建立稳定的大鼠肝硬化门静脉血栓模型,其血管内皮损伤、内膜增厚和纤维化、血流速度减慢等病理改变,与肝硬化 PVT 形成机制一致,并且模型大鼠至少可生存 3 周以上,为深化肝硬化门静脉血栓研究提供了建模方法及生存时间依据。

【关键词】 大鼠;肝硬化门静脉血栓;动物模型;组织病理

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2025) 05-0665-08

Establishment and evaluation of portal vein thrombosis model in cirrhotic rats

TIAN Ruiyuan¹, WEI Chao², LI Yong^{3*}

(1. Qilu Gaoxin Hospital of Shandong University Gastroenterology Department, Jinan 250101, China;
2. Jining Medical University College of Integrative Chinese and Western Medicine, Jining 272067, China;
3. Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine Department of Hepatology, Jinan 250014, China)

Corresponding author: LI Yong. E-mail: liy1958@163.com

【基金项目】 山东省中西医结合专病防治项目(YXH2019ZXY003)。

Funded by the Shandong Provincial Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Special Disease Prevention Project (YXH2019ZXY003) .

【作者简介】 田瑞渊,男,硕士,主治医师,研究方向:肝病。Email:castiel9527@foxmail.com

【通信作者】 李勇,女,博士,主任医师,博士生导师,研究方向:中医肝胆病学。Email:liy1958@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the feasibility of establishing a portal vein thrombosis (PVT) model in cirrhotic rats. **Methods** Fifty male SD rats aged 10 ~ 12 weeks and body mass about 300 ~ 350 g were divided randomly into a model group and a blank group. Cirrhosis was initially established in the model group. PVT was then established by intermittent portal vein ligation with clamping, and was confirmed by hepatic color Doppler ultrasonography 1 week after modeling. The model group was then divided randomly into a model control group and a model recovery group. Liver and portal vein tissues were extracted from the model control and blank groups after laparotomy, and from the model recovery group after continued feeding for 2 weeks. Liver and portal vein samples in each group were stained with hematoxylin eosin (HE) and Masson stain and portal vein samples were stained with Elastica van Gieson (EVG) stain. **Results** Ultrasound examination showed stable thrombus formation in the portal vein in the model group 1 week after surgery, with a modeling success rate of 68%. HE and Masson staining showed false lobules and PVT, media edema and thickening, and collagen fiber adhesion, and EVG staining showed portal vein intimal injury in the model and model recovery groups. In contrast, there was no PVT and the vascular structure was intact in the blank group. Transmission electron microscopy showed collagen fiber bundles in the hepatic sinuses of cirrhotic rats, and hepatocyte mitochondria were heterogeneous in size, with focal aggregation. Portal vein endothelium exfoliation, apoptosis, phenotypic migration of smooth muscle cells to the protoendothelium, and subintimal fibrous tissue proliferation were also detected. No rats in the model recovery group had died 3 weeks after surgery and PVT remained stable. **Conclusions** Shedding of the portal vein endothelium, intimal fibrosis, phenotypic smooth muscle cells and migration to the intima are important pathologic findings of PVT in cirrhosis. Intermittent ligation combined with clamping can be used to establish a stable model of PVT in rats with liver cirrhosis, and the pathological changes, including vascular endothelial injury, intima thickening and fibrosis, and slow blood flow, are consistent with the formation mechanism of PVT in liver cirrhosis. Model rats can survive for at least 3 weeks, thus providing a suitable model and survival time for further studies of PVT in liver cirrhosis.

【Keywords】 rat; cirrhosis portal vein thrombosis; animal model; histopathology
Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

门静脉血栓(portal vein thrombosis, PVT)是由多种病因引发的门静脉主干及其分支血管阻塞性病变,可合并或不合并肠系膜静脉与脾静脉血栓。临床数据表明,肝硬化患者 PVT 发生率为 10% ~ 25%^[1-2]。相关研究显示,PVT 患病率与肝硬化严重程度呈正相关:代偿期肝硬化患者中占 10%, Child-Pugh B/C 级肝硬化患者升至 17%,而肝移植候选患者中可达 26%^[3]。另有研究证实,失代偿期肝硬化人群 PVT 患病率高达 40%^[4]。急性 PVT 可引发肠系膜缺血、肠坏死等严重并发症,慢性 PVT 则可能导致门静脉闭塞、海绵样变性,进而诱发或加剧门静脉高压,甚至可能引发急性肾损伤、消化道出血、顽固性腹水等临床事件,增加患者远期死亡风险及肝移植术后病死率。

但肝硬化 PVT 的发病机制至今尚未完全阐明,是新治疗方法与药物的研发现阶段无法突破的瓶颈。构建 PVT 动物模型可为深入探究其发病机制及发掘新型治疗靶点提供重要研究基础。

目前虽然有成功建立大鼠 PVT 动物模型的文献^[5-7],但均以健康大鼠建立 PVT,并鲜有对大鼠 PVT 模型的稳定性和生存期的报道,模型用于 PVT 深化研究的可行性尚未可知。因此,建立支持肝硬化 PVT 可行性研究的动物模型至关重要。

本课题组前期预实验已成功建立健康大鼠 PVT 模型,并证实大鼠 PVT 模型生存期与血栓稳定存在时间至少 30 d。在此基础上,研究人员进一步探索创建了大鼠肝硬化 PVT 模型。

本实验以 SD 大鼠为研究对象,首先建立肝硬化大鼠模型,以肝硬化大鼠,采用门静脉间断结扎减慢血流联合钳夹破坏血管内膜的方法建立肝硬化 PVT 大鼠模型。对大鼠肝、门静脉标本进行苏木素-伊红(HE)、Masson、弹力纤维(EVG)染色以观察其病理特征;并对肝硬化大鼠肝及门静脉进行透射电镜扫描,以揭示肝硬化大鼠门静脉形成血栓的重要病理基础,为防治肝硬化门静脉血栓提供新的思路。实验证实,肝硬化 PVT 大鼠模型生存期与血栓稳定存在时间至少 3 周以

上,这为深化研究 PVT 形成机制、病理特点和药物干预提供了技术支撑和实验可行性证据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

50 只 SPF 级雄性 SD 大鼠,10 ~ 12 周龄,体重 300 ~ 350 g,购于济南朋悦实验动物繁育有限公司【SCXK(鲁)2022 0006】,大鼠饲养于齐鲁师范学院实验室动物房【SYXK(鲁)2022 0023】,动物房通风良好,在可控动物房内分笼饲养,饲养条件为温度(23 ± 2)℃、湿度(60 ± 10)%和压差(25 ± 2)Pa,自由饮食、水,标准 12 h 光照/12 h 黑暗节律,6:00 ~ 18:00 为光照条件。每天给予普通饲料喂养,大鼠自由饮食。所有实验操作均通过山东中医药大学附属医院伦理委员会审批(2021-99)。

1.1.2 主要试剂与仪器

苏木素-伊红(HE)染色试剂盒(山东恩众医疗科技有限公司,20240409001);Masson 三色染色液试剂盒(珠海贝索生物技术有限公司,BA4079A);EVG 染色液试剂盒(珠海贝索生物技术有限公司,BA4083A)。徕卡切片机(上海徕卡仪器有限公司,FM2235);动物彩色多普勒超声诊断系统(深圳迈瑞动物医疗科技股份有限公司,Vetus7-VET);恩众染色机(山东恩众医疗科技有限公司,EHZ-CTS-II);数字病理扫描仪(江丰生物,KF-PRO-005);透射电镜(日本 JEOL 公司,JEM-1200EX);透射电镜数字摄像头(德国 Osis 公司,MORADA-G2 型 CCD);自动组织脱水处理机(德国,TP1020);石蜡包埋机(德国,EG1150)。

1.2 方法

1.2.1 实验动物分组

大鼠适应性喂养 1 周后随机分为空白组和模型组,空白组 10 只,模型组 40 只。两组大鼠分别按以下操作步骤建立模型。

1.2.2 建立肝硬化模型

参照王奎淞等^[8]的大鼠肝硬化造模方法,并根据实验目的进行优化改进:适应性喂养 1 周,采用 CCl₄ 联合苯巴比妥钠、乙醇与甜味剂四因素综合法 8 周,制备肝硬化大鼠模型,模型制备分为两

期:诱导期和成模期。

(1)诱导期:饲料使用普通大鼠饲料。在诱导前以 0.35 g/L 苯巴比妥钠蒸馏水溶液为大鼠的唯一饮用水,时间为 1 周。

(2)成模期:首次皮下注射 0.5 mL/100 g 的 40% CCl₄ 中性菜籽油溶液,间隔 3 d,剂量改为 0.3 mL/100 g,每周 2 次,持续 4 周;以 10%乙醇蒸馏水溶液为其唯一饮用水。第 5 周开始,以 0.4 mL/100 g 标准皮下注射 50% CCl₄ 中性菜籽油溶液,每周 2 次,持续 3 周,以 15%乙醇蒸馏水溶液为其唯一饮用水。肝硬化门脉高压症大鼠模型时间共计 8 周。4 只大鼠在造模过程中死亡,成功 36 只。

1.2.3 肝硬化 PVT 模型的建立

(1)肝硬化大鼠随机分为肝硬化组 2 只,PVT 模型组 34 只。PVT 模型组:①术前禁食 12 h,备皮,大鼠以 3%戊巴比妥钠溶液(2 mL/kg)麻醉,取仰卧位,将大鼠固定于手术台上,常规碘伏消毒,乙醇脱碘;②于胸骨剑突下沿腹正中线作约 3 cm 纵行切口,逐层切开腹腔,暴露肝门区域,首先寻及肠系膜上静脉,沿其走行向上暴露门静脉;③钝性分离门静脉主干,仔细剥离周围结缔组织,分离门静脉;④结扎门静脉:取 2.5 cm 静脉注射头皮针软管与门静脉平行放置,以 4-0 号缝合线分别于门静脉远近两端穿过结扎门静脉,结扎远近两端(静脉和软管一起结扎),结扎的间距始终为 1.5 cm,结扎成功后,小肠充血,颜色变成深紫色,肠系膜静脉血停滞,每隔 5 min 将结扎线打开 1 次,恢复门静脉的血流,门静脉血流重新流动,小肠恢复为最初的颜色;⑤对门静脉实施钳夹处理时,于结扎后的 5 min 内,使用无齿镊按近端至远端顺序依次钳夹门静脉以破坏血管内膜,单次钳夹时长为 3 s,5 min 内累计完成 4 次钳夹操作。按上述步骤重复操作 4 次,以诱导 PVT 形成(见图 1)。继而于门静脉周围注射适量术尔泰溶液以预防组织黏连,腹腔内注射 2 mL 3%头孢他啶溶液以预防术后感染。肠管按解剖位置复位,连续缝针关闭腹腔,单结缝合皮肤。空白组仅做游离门静脉操作,未对门静脉进行结扎和钳夹。5 只大鼠在造模过程及术后 1 周内死亡,剩余 29 只大鼠在造模后 1 h 左右逐渐恢复意识。造模后 24 h,29 只大鼠均无异常情况。

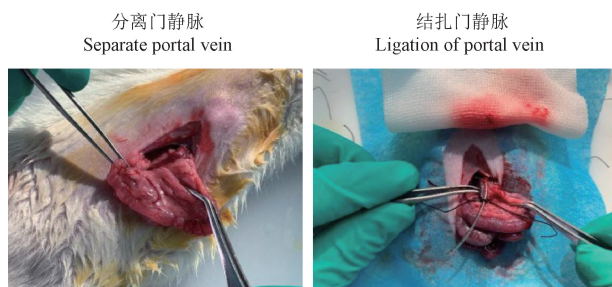


图 1 门静脉血栓造模手术

Figure 1 Portal vein thrombosis modeling surgery

(2)门静脉超声:术后 7 d 模型组大鼠以 3% 戊巴比妥钠溶液 (2 mL/kg) 麻醉,以彩色多普勒超声门静脉扫查,检测门静脉血流、血栓形成情况。结果显示,29 只中 3 只未出现门静脉血栓,总造模成功率 68%。随机将 26 只 PVT 模型大鼠分为模型对照组、模型恢复组。模型恢复组继续给予普通饲料喂养、自由饮水 2 周。

(3)肝与门静脉样本的采集与处理:空白组、肝硬化组、模型对照组于分组次日,模型恢复组于分组后 2 周,术前禁食 12 h,备皮,沿胸骨剑突下,腹正中线做约 3 cm 的纵行切口,逐层打开腹腔,暴露肝门处,迅速取 1 mm × 3 mm 肝组织,1 min 内快速投入 4% 戊二醛溶液中固定;分离门静脉,迅速取 1 mm × 3 mm 门静脉,1 min 内快速投入 4% 戊二醛溶液中固定;而后取 3 cm × 3 cm 左右肝组织、长 1 cm 左右门静脉标本,置于 4% 多聚甲醛溶液中固定,进行 HE、Masson 及 EVG 染色。

2 结果

2.1 模型建立情况

成功建立肝硬化模型大鼠 36 只,建模成功率 90%。成功建立肝硬化 PVT 模型大鼠 26 只,建模成功率 68%,且存活及 PVT 存续时间至少 3 周。

2.2 彩色多普勒超声

彩色多普勒超声显示,空白组大鼠门静脉血流通畅,模型对照组大鼠门静脉未有血流信号,说明血栓存在,模型恢复组大鼠仅有门静脉近肝门端有少量血流信号,说明仅有少量血栓再通。见图 2。

2.3 大鼠肝组织 HE、Masson 染色

HE 染色:空白组肝小叶结构规整,汇管区结构正常;模型对照组及模型恢复组均显示肝小叶结构被破坏,肝细胞出现不同程度的变形和坏死,纤维组织弥漫性增生,形成纤维间隔,假小叶形成;Masson 染色:空白组肝小叶结构规整,汇管区结构正常,肝小叶内无纤维沉积,仅管腔结构着色;模型对照组及模型恢复组均显示,大量的蓝色胶原纤维的沉积和增生,肝小叶结构被破坏,肝组织内形成明显的纤维间隔,将原有的肝小叶结构破坏并重新排列成假小叶。见图 3。

2.4 大鼠门静脉组织 HE、Masson、EVG 染色

HE 染色:空白组门静脉结构正常,内膜规整、光滑,管腔内无血栓形成,管壁正常;模型对照组与模型恢复组均可见门静脉结构紊乱,中膜水肿增厚、内膜显示不清、高低不平,管腔内血栓形成;Masson 染色:空白组门静脉结构正常,内膜规整、光滑,内膜下无胶原纤维沉积,管壁正常;模型对照组与模型恢复组均除相同于 HE 染色门静脉病理表现外,内膜下大量蓝色胶原纤维沉积;EVG 染色:空白组门静脉内膜蓝黑色弹力纤维连续、完整的层状结构,紧密地附着在血管壁的内层;模型对照组与模型恢复组均除相同于 HE 染色门静脉病理表现外,均门静脉内膜蓝黑色弹力纤维缺失,门静脉内膜损伤。见图 4。

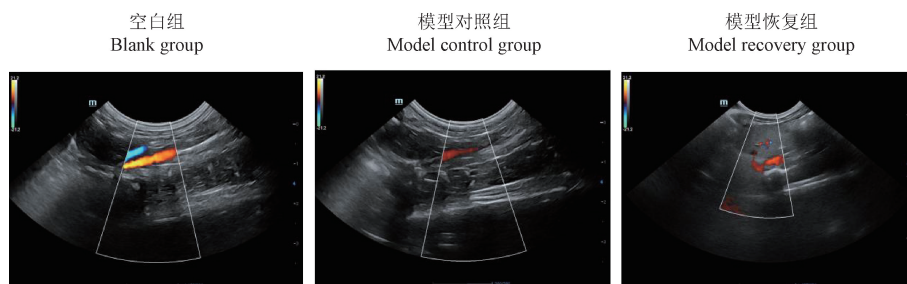


图 2 各组大鼠门静脉彩色多普勒超声图像

Figure 2 Color Doppler ultrasound images of portal vein in each group of rats

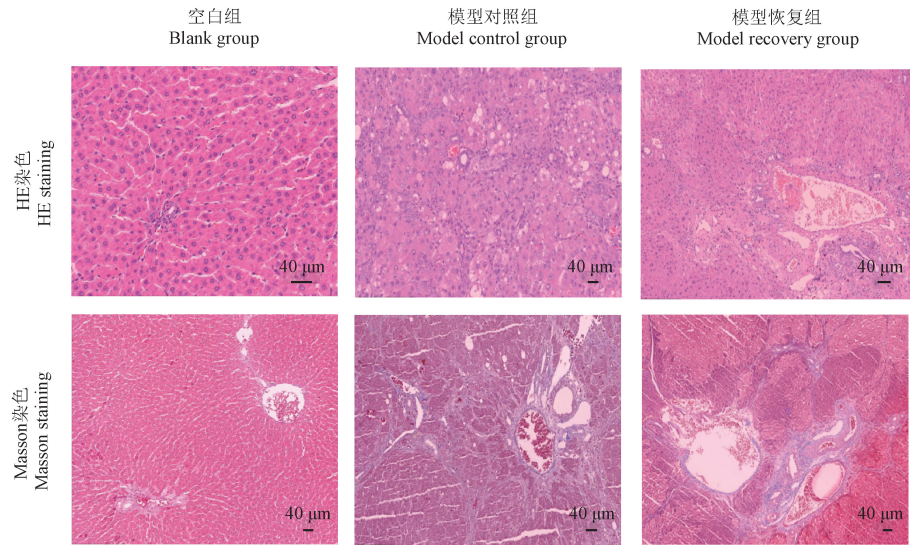


图 3 肝组织病理染色
Figure 3 Pathological staining of liver tissue

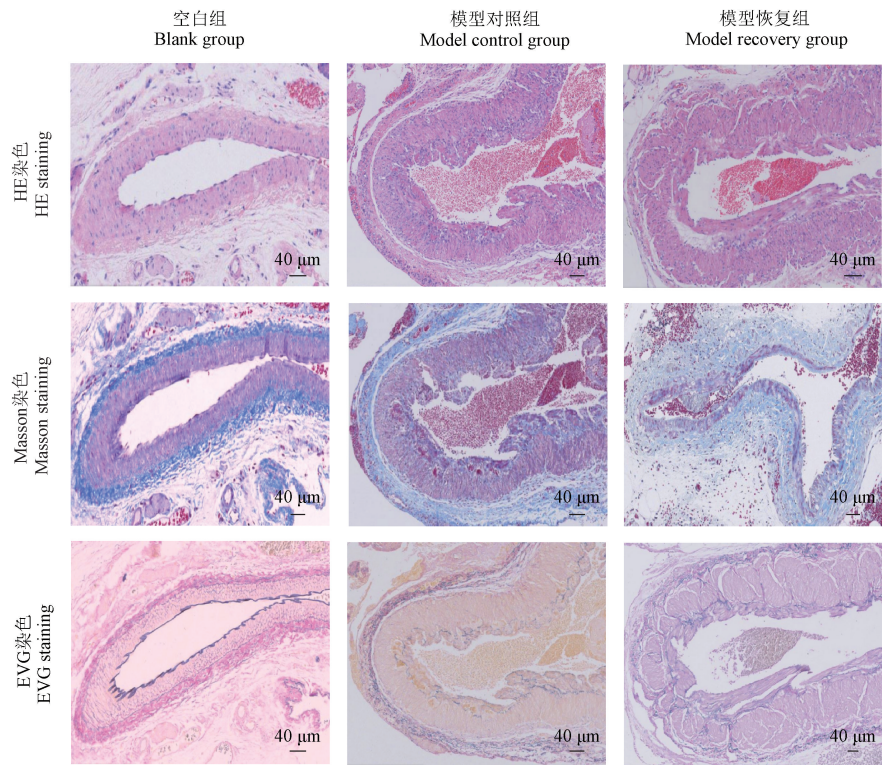


图 4 门静脉病理染色
Figure 4 Pathological staining of portal vein

2.5 肝硬化大鼠肝组织电镜

空白组肝细胞边界清晰、线粒体形态规则、双层膜结构清晰、嵴排列整齐。内质网在肝细胞内广泛分布；肝硬化大鼠肝细胞边界模糊、脂肪变性、水样变性，线粒体肿胀、嵴断裂或消失、大小不一、呈多形性、灶性聚集。内质网扩张，细胞

间质大量胶原纤维增生。见图 5。

2.6 肝硬化大鼠门静脉电镜

空白组门静脉中层平滑肌细胞排列整齐、内膜规整、内皮细胞连续；肝硬化组门静脉内皮细胞脱落、凋亡，内膜下大量纤维组织增生，平滑肌细胞排列紊乱表型化迁移至原内皮处。见图 6。

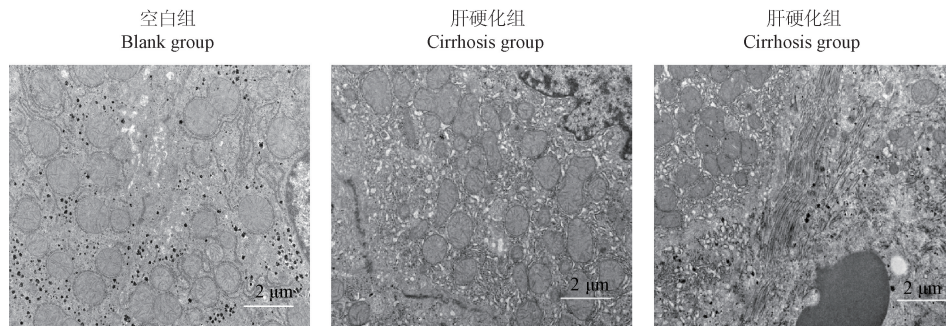


图 5 肝硬化大鼠肝组织电镜

Figure 5 Electron microscopy of liver tissue in cirrhotic rats

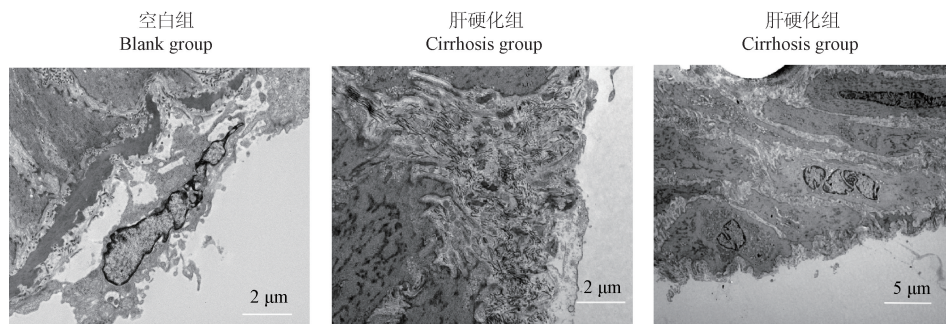


图 6 肝硬化大鼠门静脉电镜

Figure 6 Electron microscopy of portal vein in cirrhotic rats

3 讨论

目前国内外对于肝硬化门静脉血栓形成的机制与治疗药物研究存在瓶颈。深化该领域的研究,成熟、稳定的动物模型是不可或缺的。但迄今为止,仅有健康大鼠门静脉血栓模型建立方法的报道^[5-7],尚无建立肝硬化门静脉血栓模型的方法。为突破研究瓶颈,建立肝硬化门静脉血栓模型势在必行。

本研究建立的肝硬化 PVT 动物模型方法,是在对建立肝硬化模型、门静脉血栓模型,进行反复实验、总结经验与教训的基础上,进行了优化。成功在大鼠肝硬化的基础上建立了门静脉血栓模型。模型成功率可达 68%,并且 3 周后门静脉管腔内仍存在血栓。

首先建立肝硬化大鼠模型,研究人员在实验的经验与教训中得出:(1) CCl_4 建立肝硬化大鼠模型,一般采用腹腔注射,但实验中发现,腹腔注射 CCl_4 溶液,由于 CCl_4 刺激可造成腹腔多器官黏连、在肝纤维化阶段及肝硬化早期即出现腹水等问题,以致肝组织肝硬化程度较轻、早期腹水、

腹腔器官黏连等,并且大鼠的状态无法接受下一步建立门静脉血栓模型的手术创伤,因此采用皮下注射 CCl_4 溶液;(2) 实验证实第 5 周开始将文献中的 25%乙醇溶液 + 添加甜味剂为其唯一饮用水至实验结束的方法,会在造模 7 周时出现大鼠的高死亡率,故修改为以 15%乙醇溶液 + 添加甜味剂为其唯一饮用水至实验结束;(3) 实验证实 6 周末大鼠肝组织即出现假小叶之肝硬化病理特征,肝硬化造模 9 周时,则出现腹水。为保证第二阶段门静脉血栓建模的成功,将参考文献^[9-10]中肝硬化造模时间 9 周改为 8 周。

肝硬化模型的基础上建立 PVT 模型,研究人员同样进行了方法的优化:(1) 肝硬化时门静脉血管壁增厚、弹性降低、脆性增加,缝合线结扎容易截断门静脉,头皮针管与门静脉平行放置,缝合线一并结扎头皮针管与门静脉,即可阻断门静脉血流,又避免门静脉断开;(2) 门静脉间断结扎联合钳夹完成后,门静脉周围注射适量术尔泰预防门静脉与周围组织器官黏连,为利于实验结束获取门静脉创造条件。因此,在肝硬化的基础上建立大鼠肝硬化门静脉血栓模型,其关键技术是

确定手术麻醉量、采用一并结扎头皮针管与门静脉联合钳夹门静脉方法形成门静脉血栓、预防术后感染,减轻术后炎症造成门静脉与相邻组织器官的黏连等。

肝硬化 PVT 的确切病理生理学尚不清楚,但门静脉血流速度降低和肝病严重程度是肝硬化患者 PVT 的重要危险因素^[11-13]。虽然有人认为高凝状态也可能是 PVT 发展的风险因素^[14-15],然而,这些因素促进肝硬化合并 PVT 发生的具体机制尚未完全明确。既往研究大多聚焦于血液高凝状态的探讨,而忽略了肝硬化门静脉高压及血栓的病理特征。一项最新研究阐明了肝硬化 PVT 的组成与结构特点,其不同于传统的静脉和动脉血栓。研究证实,所有肝硬化 PVT 患者样本均存在门静脉内膜增厚和纤维化,纤维化内膜的中位厚度为 2406 μm ,其中仅 1/3 的患者伴有富含纤维蛋白的血栓。而无 PVT 的肝硬化患者中位纤维化内膜厚度为 358 μm ^[16]。因此,随着研究的深入,肝硬化的严重程度是形成门脉血栓的关键^[2]。肝硬化门静脉高压时门静脉血流缓慢、血管内皮损伤,出现血管内膜增厚与纤维化是肝硬化门脉血栓形成的核心病理机制^[16]。

鉴于肝硬化患者肝清除功能减退、肠道屏障功能异常、菌群紊乱及细菌易位等因素,肠道-腹腔-门静脉炎症反应与肠源性内毒素血症共同作用,致使肝硬化患者门静脉系统凝血酶生成潜力增强,进而促进局部高凝状态形成^[3,17-19],并诱导富含纤维蛋白的血栓产生。内毒素可激活血小板,增强其黏附与聚集功能,促使血小板释放磷脂并形成凝血酶原激活物,从而引发血液高凝状态^[20]。此外,内毒素入血后通过作用于 TLR4,进一步激活核转录因子 NF- κ B 等通路,诱导肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6) 等炎症因子生成。HUANG 等^[21]研究发现,在肝硬化合并食管胃底静脉曲张患者中,PVT 组 IL-6 及 TNF- α 水平显著高于无 PVT 组。炎症因子刺激成纤维细胞、血管平滑肌细胞增殖向门静脉内膜下迁移^[22-23],造成内膜增厚与纤维化,与门静脉血栓形成有独立的关系。

多项基于多普勒超声的研究显示,若肝硬化患者门静脉血流速度低于 15 cm/s,其发生 PVT 的风险可增加 10 ~ 20 倍^[24-28]。其潜在机制可能

与肝硬化所致门静脉入肝阻力增加、血流速度减慢,进而导致血管剪应力升高有关,这不仅会引发血管内皮损伤及功能障碍,并且由于剪切应力和周向拉伸,压力升高可导致的血管形态和分子变化,包括内皮损伤、新内膜形成、炎症级联激活、血管平滑肌细胞肥大、迁移和表型变化^[29-30]。

探索肝硬化 PVT 动物模型造模方法,创建肝硬化 PVT 动物模型,其意义重大。本实验的结果,吻合了肝硬化形成 PVT 的基本病理过程,模型大鼠的肝组织与门静脉病理表现与文献报道^[16]的肝硬化 PVT 患者的病理高度一致。因此,本研究成功建立了大鼠肝硬化 PVT 模型,为深化研究肝硬化 PVT 形成的机制、PVT 病理特点、突破肝硬化 PVT 的防治研究瓶颈,提供了科学性与可行性。

参 考 文 献 (References)

- [1] 刘彦君, 李光明. 肝硬化并发门静脉血栓防治研究进展 [J]. 实用肝脏病杂志, 2019, 22(4): 605-608.
LIU Y J, LI G M. Prophylaxis and management of patients with portal vein thrombosis complicating liver cirrhosis [J]. J Pract Hepatol, 2019, 22(4): 605-608.
- [2] PAN J, WANG L, GAO F, et al. Epidemiology of portal vein thrombosis in liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis [J]. Eur J Intern Med, 2022, 104: 21-32.
- [3] SENZOLO M, GARCIA-TSAO G, GARCÍA-PAGÁN J C. Current knowledge and management of portal vein thrombosis in cirrhosis [J]. J Hepatol, 2021, 75(2): 442-453.
- [4] 吴治念, 肖滢, 王亚东. 肝硬化门静脉血栓形成机制和治疗新认识 [J]. 中华肝病杂志, 2022, 30(11): 1280-1284.
WU Z N, XIAO Y, WANG Y D. New understanding of the mechanism and treatment of portal vein thrombosis in cirrhosis [J]. Chin J Hepatol, 2022, 30(11): 1280-1284.
- [5] 张津瑜, 陈文显, 沈华, 等. 大鼠门静脉系统血栓形成模型的建立和观察 [J]. 中国普通外科杂志, 2018, 27(6): 724-731.
ZHANG J Y, CHEN W X, SHEN H, et al. Establishment and observation of portal vein thrombosis model in rats [J]. Chin J Gen Surg, 2018, 27(6): 724-731.
- [6] 姚露露, 潘闻证, 葛立峰, 等. 门静脉血栓大鼠模型的建立及评价 [J]. 四川解剖学杂志, 2018, 26(2): 1-4.
YAO L L, PAN W Z, GE L F, et al. Establishment and evaluation of rat model with portal vein thrombosis [J]. Sichuan J Anat, 2018, 26(2): 1-4.
- [7] 刘壮, 陈纪宏, 祁兴顺, 等. 门静脉血栓动物模型的建立和应用 [J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(1): 29-32.
LIU Z, CHEN J H, QI X S, et al. Establishment and application of animal models for portal vein thrombosis [J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(1): 29-32.
- [8] 王奎淞, 赵鲲鹏, 张秋菊. 常用肝纤维化实验动物模型研究进展 [J]. 解放军医药杂志, 2021, 33(11): 113

- 116.
WANG K S, ZHAO K P, ZHANG Q J. Research progress on commonly used animal models of liver fibrosis [J]. Med Pharm J Chin People's Liberation Army, 2021, 33(11): 113-116.
- [9] 陈学新, 丁向春, 熊利泽, 等. 四因素综合法制备大鼠肝硬化模型的评价 [J]. 中华麻醉学杂志, 2007, 27(9): 835-838.
CHEN X X, DING X C, XIONG L Z, et al. Four factor synthesis preparation of liver cirrhosis in rats model of evaluation [J]. J Anesthesiol Med, 2007, 27(9): 835-838.
- [10] 叶春华, 刘浔阳. 四氯化碳综合法制备大鼠肝硬化模型 [J]. 医学临床研究, 2005, 22(5): 619-622.
YE C H, LIU X Y. Carbon tetrachloride synthesis preparation of rat liver cirrhosis model [J]. J Clin Res, 2005, 22(5): 619-622.
- [11] NICOARĂ-FARCAŢU O, SOY G, MAGAZ M, et al. New insights into the pathogenesis, risk factors, and treatment of portal vein thrombosis in patients with cirrhosis [J]. Semin Thromb Hemost, 2020, 46(6): 673-681.
- [12] GABALLA D, BEZINOVER D, KADRY Z, et al. Development of a model to predict portal vein thrombosis in liver transplant candidates: the portal vein thrombosis risk index [J]. Liver Transpl, 2019, 25(12): 1747-1755.
- [13] NORONHA FERREIRA C, MARINHO R T, CORTEZ-PINTO H, et al. Incidence, predictive factors and clinical significance of development of portal vein thrombosis in cirrhosis: a prospective study [J]. Liver Int, 2019, 39(8): 1459-1467.
- [14] INTAGLIATA N M, CALDWELL S H, TRIPODI A. Diagnosis, development, and treatment of portal vein thrombosis in patients with and without cirrhosis [J]. Gastroenterology, 2019, 156(6): 1582-1599.
- [15] TSOCHATZIS E A, SENZOLO M, GERMANI G, et al. Systematic review: portal vein thrombosis in cirrhosis [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2010, 31(3): 366-374.
- [16] DRIEVER E G, VON MEIJENFELDT F A, ADELMEIJER J, et al. Nonmalignant portal vein thrombi in patients with cirrhosis consist of intimal fibrosis with or without a fibrin-rich thrombus [J]. Hepatology, 2022, 75(4): 898-911.
- [17] CARNEVALE R, RAPARELLI V, NOCELLA C, et al. Gut-derived endotoxin stimulates factor VIII secretion from endothelial cells. Implications for hypercoagulability in cirrhosis [J]. J Hepatol, 2017, 67(5): 950-956.
- [18] 韩建波, 丁永斌, 束青华, 等. 促抗凝失衡与肝硬化门静脉高压症脾切断流术后门静脉血栓形成的关系 [J]. 肝胆胰外科杂志, 2023, 35(4): 225-229.
HAN J B, DING Y B, SHU Q H, et al. Contribution of coagulation imbalance in development of portal vein thrombosis after splenectomy and esophagogastric devascularization for cirrhotic portal hypertension [J]. J Hepatopancreatobiliary Surg, 2023, 35(4): 225-229.
- [19] RAPARELLI V, BASILI S, CARNEVALE R, et al. Low-grade endotoxemia and platelet activation in cirrhosis [J]. Hepatology, 2017, 65(2): 571-581.
- [20] 刘正泉, 赵自刚. 防治内毒素休克凝血功能紊乱的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(11): 146-150.
LIU Z Q, ZHAO Z G. Advances in prevention and treatment drug therapy for coagulation disorders during endotoxin shock [J]. Chin J Comp Med, 2020, 30(11): 146-150.
- [21] HUANG X, FAN X, ZHANG R, et al. Systemic inflammation and portal vein thrombosis in cirrhotic patients with gastroesophageal varices [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2020, 32(3): 401-405.
- [22] CHEN D, MA L, THAM E L, et al. Fibrocytes mediate intimal hyperplasia post-vascular injury and are regulated by two tissue factor-dependent mechanisms [J]. J Thromb Haemost, 2013, 11(5): 963-974.
- [23] PYO R T, SATO Y, MACKMAN N, et al. Mice deficient in tissue factor demonstrate attenuated intimal hyperplasia in response to vascular injury and decreased smooth muscle cell migration [J]. Thromb Haemost, 2004, 92(3): 451-458.
- [24] QI X, HAN G, YE C, et al. Splenectomy causes 10-fold increased risk of portal venous system thrombosis in liver cirrhosis patients [J]. Med Sci Monit, 2016, 22: 2528-2550.
- [25] 张红阳, 曾于珍, 罗忠光, 等. 肝硬化伴门静脉血栓形成诊治研究进展 [J]. 上海医药, 2020, 41(19): 7-11.
ZHANG H Y, ZENG Y Z, LUO Z G, et al. Progress in the diagnosis and treatment of portal vein thrombosis with liver cirrhosis [J]. Shanghai Med Pharm J, 2020, 41(19): 7-11.
- [26] NERY F, CORREIA S, MACEDO C, et al. Nonselective beta-blockers and the risk of portal vein thrombosis in patients with cirrhosis: results of a prospective longitudinal study [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2019, 49(5): 582-588.
- [27] TURON F, DRIEVER E G, BAIGES A, et al. Predicting portal thrombosis in cirrhosis: a prospective study of clinical, ultrasonographic and hemostatic factors [J]. J Hepatol, 2021, 75(6): 1367-1376.
- [28] NEUBAUER K, ZIEGER B. Endothelial cells and coagulation [J]. Cell Tissue Res, 2022, 387(3): 391-398.
- [29] RAUTOU P E, VION A C, LUYENDYK J P, et al. Circulating microparticle tissue factor activity is increased in patients with cirrhosis [J]. Hepatology, 2014, 60(5): 1793-1795.
- [30] ANWAR M A, SHALHOUB J, LIM C S, et al. The effect of pressure-induced mechanical stretch on vascular wall differential gene expression [J]. J Vasc Res, 2012, 49(6): 463-478.

[收稿日期] 2024-11-07