

不同病因下门静脉血栓的发病机制和治疗进展

陈婉婷^{1,2}, 向 群^{1*}, 罗雪梅²

¹湘西自治州人民医院(吉首大学第一附属医院)消化科, 湖南 吉首

²吉首大学医学院, 湖南 吉首

收稿日期: 2025年6月28日; 录用日期: 2025年7月22日; 发布日期: 2025年7月30日

摘 要

门静脉血栓是以门静脉主干及其肝内分支血栓形成的重要血管疾病, 常伴随肠系膜静脉或脾静脉血栓发生。目前临床主要基于临床症状、严重程度、病因学等建立分类系统, 其中病因学分类分为: 慢性肝病、恶性肿瘤及特发型门静脉血栓三大类。不同病因下门静脉发病机制独具特征, 通过病因精准干预成为门静脉血栓管理的核心策略。当前治疗方式主要涉及传统抗凝和经颈静脉肝内门体分流术等, 尤其是门静脉支架置入术及靶向抗凝等新型疗法的突破性进展为治疗门静脉血栓提供了新思路。本文就不同病因下门静脉血栓发病机制及治疗策略的最新进展作一综述。

关键词

门静脉血栓, 病因, 发病机制, 治疗

Pathogenesis and Therapeutic Advances in Portal Vein Thrombosis under Different Etiologies

Wanting Chen^{1,2}, Qun Xiang^{1*}, Xuemei Luo²

¹Department of Gastroenterology, Xiangxi Autonomous Prefecture People's Hospital (The First Affiliated Hospital of Jishou University), Jishou Hunan

²School of Medicine, Jishou University, Jishou Hunan

Received: Jun. 28th, 2025; accepted: Jul. 22nd, 2025; published: Jul. 30th, 2025

Abstract

Portal vein thrombosis is an important vascular disease characterized by thrombosis of the main

*通讯作者。

文章引用: 陈婉婷, 向群, 罗雪梅. 不同病因下门静脉血栓的发病机制和治疗进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(8): 65-76. DOI: 10.12677/acm.2025.1582199

trunk of the portal vein and its intrahepatic branches, which is often accompanied by thrombosis of the mesenteric vein or splenic vein. Currently, a classification system has been established based on clinical symptoms, severity and etiology, among which the etiological classification is divided into three categories: chronic liver disease, malignant tumor and idiopathic portal vein thrombosis. The pathogenesis of portal vein under different etiologies is unique, and precise intervention through etiology has become the core strategy of portal vein thrombosis management. Current treatment modalities mainly involve traditional anticoagulation and transjugular intrahepatic portosystemic shunt, etc. In particular, breakthroughs in new therapies, such as portal stenting and targeted anticoagulation, have provided new ideas for the treatment of portal vein thrombosis. In this article, we summarize the recent advances in the pathogenesis and therapeutic strategies of portal vein thrombosis under different etiologies.

Keywords

Portal Vein Thrombosis, Etiology, Pathogenesis, Treatment

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

门静脉血栓(Portal Vein Thrombosis, PVT)作为肝脏血管疾病的重要并发症,肝硬化患者中尤为突出,流行病学研究数据显示,其患病率为 5%~20% [1]。病理特征主要是门脉主干或(和)肝内分支的血栓形成,可能伴随脾静脉或肠系膜静脉血栓发生。当前学术界对 PVT 分类标准尚未达成统一共识,临床主要采用临床表现(急性/非急性症状性)、严重程度(附壁型、阻塞型、部分型及条索化)及血栓累及范围(四级分级)作为分类标准,并以此参与临床决策制定。

PVT 是肝外型门脉高压症的关键诱因,可引发脾功能亢进、肠缺血坏死等并发症,严重影响预后。尽管影像学技术进步提升了其检出率,但病理生理机制仍颇为复杂,涉及慢性肝病、恶性肿瘤及特发型等多因素参与。常规的 PVT 治疗包括抗凝、溶栓、TIPS 和肝移植,但均有其局限性,人们不断探索新型 PVT 治疗方式,其中门静脉支架植入、新型溶栓和抗凝手段(如靶向治疗、基因工程与免疫调节治疗)及细胞疗法越来越受到青睐。本综述的主要目的是全面回顾并分析不同病因下 PVT 的病理生理过程,以及目前 PVT 治疗最新进展,从而为临床最佳诊疗方案的制定提供参考依据。

2. 方法

2.1. 文献检索策略

2.1.1. 检索数据库

PubMed、中国知网 CNKI。

2.1.2. 检索关键词

“门静脉血栓”、“portal vein thrombosis”、“病因”、“etiology”、“机制”、“pathogenesis”、“治疗”、“treatment”。使用了布尔运算符(AND、OR)来有效组合这些关键词。

2.1.3. 时间范围

从建库至 2025 年 05 月 01 日。

2.2. 纳入和排除标准

2.2.1. 纳入标准

1、讨论不同病因下门静脉血栓的发病机制及治疗进展相关的文章；2、发表在经同行评审期刊上的研究；3、对相关主题进行全面概述的综述和荟萃分析。

2.2.2. 排除标准

1、非门静脉系统的血栓研究(如肝静脉血栓)；2、没有明确讨论 PVT 发病机制及最新治疗进展的文章；3、非中/英文文献(除非关键性研究，需翻译后纳入)；4、已被撤稿(Retracted)的文献。

3. PVT 分类

目前 PVT 分类无统一标准，常用分类方式有五种[1]：

(1) 根据临床症状分类可分为急性和非急性症状性：急性症状性 PVT 指存在急性腹痛、恶心、呕吐等症状；非急性症状性 PVT 指不存在以上症状。

(2) 根据严重程度可分为附壁型、阻塞型、部分型及条索化 PVT：附壁型指血栓体积占据不到一半的门静脉管腔；阻塞型指血栓体积完全或近乎完全阻塞门静脉；分型则是处于附壁型与阻塞型的中间状态；条索化指门静脉因长期血栓发生纤维化。

(3) 根据影响范围分为四级：I 级指不超过一半的门静脉被血栓阻塞，可能伴肠系膜静脉血栓；II 级指门静脉一半以上被堵塞，可能伴肠系膜静脉血栓；III 级指段门静脉和肠系膜静脉近端被阻塞；IV 级指门静脉及肠系膜静脉完全被阻塞。

(4) 根据发展过程分六种情况(新发、部分再通、完全再通、进展、稳定及复发)：新发指首次检查被识别；部分再通指在阻塞区域部分血供恢复；完全再通指阻塞区域血供完全恢复；进展型指原本血栓体积增大，阻塞程度加重；稳定型指血栓大小及严重程度无显著变化；复发指原有血栓好转后，又再次出现。

(5) 按照病因可分为三类：第一类由慢性肝病引起，如所有类型的慢性肝炎、脂肪肝及肝硬化等，主要与肝硬化导致的门脉高压相关；第二类与恶性肿瘤相关，常见于实体癌或骨髓增生性肿瘤(Myeloproliferative Neoplasms, MPN)，其中实体癌以肝癌和胰腺癌较为多见，是仅次于肝硬化的第二大 PVT 发病因素[2]；第三类则属于特发型 PVT，此类 PVT 指在没有慢性肝病及恶性肿瘤情况下发生的血栓。相比其他分类方法，病因分类有助于临床医生制定更全面、更具个性化的诊疗方案。通过病因进行干预，可显著降低血栓复发风险，提高疗效、改善预后。因此，临床上必须重视对病因的全面评估。

4. PVT 发病机制

4.1. 慢性肝病相关 PVT

4.1.1. 肝硬化门脉高压 PVT

肝硬化患者 PVT 呈渐进式发展。具体来说，肝硬化患者中，Virchow 三要素(血流动力学改变、高凝状态及内皮损伤)共同作用，决定了 PVT 发展。尤其是门脉高压患者，由于门静脉系流速减慢，使 PVT 更易形成。其中凝血失衡作用具备争议性，凝血系统全身性改变的直接因果关联尚未明确，可能受肝脏局部代谢功能调控[3]。其他风险因素还与内毒素血症和低蛋白血症相关。

肝硬化失代偿期门脉高压通过多重机制引发 PVT。其中，门静脉内的血流动力学改变是其重要原因[4]。纤维隔压迫肝血窦致使肝内血流阻力增加，引发血流动力学紊乱入肝血流减少、血流减缓及侧支循环开放，这些共同导致血流瘀滞。研究显示，门静脉血流速度低于 15 cm/s 时 PVT 风险显著增加[5]。

过去认为，抗凝蛋白不足和凝血因子升高是导致 PVT 形成的直接原因[6] [7]，但近期一项前瞻性研

究揭示了矛盾现象：血液中高凝物和炎症标记物水平虽轻度升高，但其与 PVT 形成无显著相关性[3]；值得关注的是，这些物质在肝静脉中的水平最低，提示肝脏可能通过发挥其代谢功能，削弱了促凝物质对门静脉局部的直接影响，这为“凝血因素与 PVT 发生缺乏显著关联”提供了机制层面的解释[3]。

内皮细胞受损可能促进 PVT 形成，但其具体机制还需进一步研究。当内皮细胞因化应激或炎症刺激而受损时，便开始释放多种促凝物质，这可能是初始血栓形成原因之一[8]。例如，受损的门静脉内皮细胞会表达 P-选择素和 vWF 这两种重要物质。这两种物质能促进血小板黏附、聚集，并激活凝血系统，对 PVT 发展有重要意义[9]。

除 Virchow 三要素外，其他风险因素也会增加 PVT 形成风险，如内毒素血症和低蛋白血症。肝硬化患者因肠道菌群失调和肠粘膜屏障受损，导致脂多糖上行至体循环，而随着肝功能失代偿进一步降低脂多糖清除能力，形成内毒素血症，最终激活凝血级联反应诱发 PVT [10]。此外，肝硬化晚期低白蛋白血症可异常激活血小板及凝血因子，加剧血液高凝[11]。

4.1.2. 脾切除术后 PVT

脾切除术是治疗脾功能亢进和肝硬化消化道出血的常规外科方法，但术后 PVT 等相关并发症发生率较高。文献报道 PVT 在脾切除术后发生率为 5.5%~55% [12]；且肝硬化患者术后 PVT 复发概率显著高于未手术者[13]。术后 PVT 形成主要与以下三个方面有关：1) 脾切除术后血小板破坏减少导致其数量剧增；2) 术中血管内皮损伤激活凝血系统；3) 残余脾静脉导致血流动力学障碍。这些共同促进了 PVT 形成[14] [15]。有研究进一步指出，血小板数目/功能及其衍生的 TGF- β 1、术前脾静脉内径/脾脏体积、脾静脉残端血栓等均是重要预测因素[16]-[18]。

脾切除术后血小板变化与 PVT 形成关系存在争议。早期研究表明，血小板数目增加是 PVT 形成的关键因素：肝硬化门脉高压引起脾功能亢进，导致血小板被大量破坏；脾切除后破坏减少致其数量在短期内剧增，可能引发血栓[19]。但最新研究表明，血小板的功能状态比数目更具预测价值[18]。部分患者术后血小板计数超过 $1000 \times 10^9/L$ 未形成 PVT，而计数正常者却出现了血栓，这说明单纯血小板数目变化无法充分阐释机制[20]。通过聚焦血小板功能活性指标：平均血小板体积增加表明大血小板激活，释放更多促凝物质加速凝血[21]。活化血小板表面的 GPIIb-IIIa 和 P-选择素过表达，通过增强血小板黏附、聚集促进血栓形成[22]。多项研究证据表明，相较于血小板数目检测，血小板功能状态评估更能有效预测 PVT 发生风险[23] [24]。

进一步研究表明，血小板衍生的 TGF- β 1 与 PVT 形成密切相关[16]。TGF- β 1 的合成有赖于血小板的活化。在凝血因子激活血小板后，储存在 α 颗粒中的 TGF- β 1 被释放入血，而外周血 TGF- β 1 主要源自血小板[25]。术后血小板数量剧增可致 TGF- β 1 浓度异常升高。该因子通过双重机制促进血栓形成：增强凝血因子活性诱导血液高凝；直接损伤血管内皮构建促栓微环境[16]。值得注意的是，TGF- β 1 的病理作用与血小板的功能状态独立相关。这意味着靶向 TGF- β 1 疗法可在不增加出血风险的情况下，达到理想的 PVT 治疗效果[25]。

此外，有研究指出，脾切除术前脾静脉内径增加、脾脏体积增大及术后脾静脉残端血栓是 PVT 的独立危险因素[12] [17]。门脉高压症导致脾静脉代偿性扩张及脾脏体积增大，脾脏切除术后，门静脉系流量骤降，同时脾静脉残端形成导致血液停滞和内皮损伤，共同激活凝血系统，促使脾静脉残端首发血栓并延伸至门静脉内[26]。一项纳入 132 例患者的研究证实，术后所有患者均出现脾静脉血栓，其中 29.5% 进展为 PVT，且所有 PVT 均与脾静脉血栓相连[27]。值得注意的是，手术方式显著影响 PVT 发生率：近端脾静脉结扎患者 PVT 发生率达 39.6%，而未采用者仅 2.8%，表明残端血栓延伸是 PVT 形成的重要途径[27]。另外，术前脾脏体积与术后血小板增幅呈正相关，进一步增加 PVT 风险[12]。

4.1.3. 脾栓塞术后 PVT

脾栓塞术通过栓塞脾动脉减少脾脏灌注,适用于脾亢或食管胃底静脉曲张出血患者[28]。术后脾-门静脉血流量降低、流速减缓、血液中凝血物质停留时间延长,同时术后血小板剧增均有利于 PVT 形成[28]。术前脾静脉越宽者,术后门静脉流速下降越显著,这与脾切除术相似[29]。此外,梗死脾脏范围也与 PVT 形成风险呈正相关:脾脏梗死面积 > 70%的患者组 PVT 发生率显著高于<50%和 50%~70%组[29]。值得注意的是,血小板增幅与脾梗死范围直接相关,当梗死面积超过 63%时,血小板数倍增显著增加 PVT 风险[30]。

4.2. 恶性肿瘤相关 PVT

恶性肿瘤相关 PVT 主要由实体肿瘤(如肝癌、胰腺癌)和 MPN 直接或间接引发,化疗和免疫调节治疗则为次要诱因。

临床数据显示,31%~47%患者存在实体癌这一风险因素[2],其中肝癌和胰腺癌占主导(75%),结肠癌、膀胱癌等占比较小[31]。其致病机制包括三方面:① 癌症相关炎症因子激活凝血系统;② 肿瘤细胞释放组织因子等促凝物质;③ 肿块压迫血管引发血流动力学紊乱。

在非肝硬化群体中,MPN 是 PVT 形成首要诱因[32]。其亚型(真性红细胞增多症、原发性血小板增多症及骨髓纤维化)均与 JAK2 V617F 基因突变有关,该突变在真性红细胞增多症患者中检出率达 95%,另两类亚型阳性率为 50%[33]。JAK2 突变通过激活 JAK-STAT 信号通路,导致血细胞异常增殖,具体促栓机制包括:① 红细胞过度生成增加血液粘滞度;② 血管内皮损伤激活凝血系统;③ 突变细胞释放 TNF- α 等炎症因子建立促栓微环境[34][35]。

此外,化疗和免疫调节治疗是 PVT 形成的另一重要诱因。急性淋巴细胞白血病治疗中,L-天冬酰胺酶通过提升凝血因子水平,联合皮质类固醇(刺激 FVIII/vWF 合成并抑制纤溶系统)协同使 PVT 风险倍增[36]。同样机制见于多发性骨髓瘤和急性早幼粒细胞白血病治疗中,沙利度胺联合地塞米松等治疗方案同样引发促栓效应[37]。

4.3. 特发型 PVT

特发型 PVT 指排除慢性肝病和恶性肿瘤后的血栓,其中约 35%无明确危险因素,其余则与全身性或局部诱因相关[32]。全身性诱因以获得/遗传性易栓症为主;局部诱因主要涉及腹部手术(脾切除)和腹腔炎症(胰腺炎、阑尾炎等)。

PVT 形成与多重病理机制有关,约 13%的病例存在两种及以上的全身性危险因素叠加现象[38];遗传性易栓症主要与核心调控蛋白的质或量异常有关,其中包括凝血因子 V Leiden 突变、凝血酶原 G20210A 突变(上调凝血酶原基因表达)、MTHFR 突变相关高同型半胱氨酸血症及蛋白 C/S 缺乏[32][38]。获得性易栓症中,MPN 约占病因的 32% [39],其具有特殊的促栓机制:JAK2 V617F 基因突变持续激活 JAK-STAT 通路,导致血细胞异常克隆增殖并建立血栓前状态。需注意的是,尽管 MPN 属于血液恶性肿瘤,但在筛查非恶性肿瘤 PVT 病因时仍需重点考量。其它获得性因素包括抗磷脂综合征及激素影响(妊娠/避孕药)等[32][40]。抗磷脂综合征中,IgG 型抗心磷脂抗体与 PVT 显著相关[41]。其机制涉及:① 抗磷脂抗体与血小板结合致其数量消耗而功能亢进;② 炎症因子过量产生显著激活凝血系统[42]。

局部危险因素以腹部手术和腹部炎症(如胰腺炎)为主。流行病学研究显示,腹部炎症与手术最常见。其中胰腺炎为关键诱因,机制涉及:胰腺坏死释放大消化酶直接损伤门静脉血管内皮,合并胰腺假性囊肿时压迫门静脉致其压力增高、血流减缓,共同促进血小板聚集及纤维蛋白沉积[43]。此外,腹部手术相关 PVT 机制主要表现为:① 术中血管损伤激活凝血系统;② 术后感染引发炎症反应也会诱发血栓形成[44]。

5. 治疗

PVT 常规临床管理策略主要包括三类：抗凝、溶栓、TIPS 及肝移植治疗。近年来，随着对 PVT 病理机制研究的不断深入，新型抗血栓方式逐渐发展：① 门静脉支架置入术可迅速恢复门静脉血流；② 分子靶向与基因工程(如靶向抗凝/抗血小板、基因工程)为实现精准抗栓提供了新思路；③ 干细胞疗法通过改善内皮功能及调控炎症微环境展现潜力。

5.1. 传统治疗方式

5.1.1. 抗凝

当前，抗凝治疗是 PVT 的一线疗法[45]。研究表明，规范抗凝可提高门静脉再通率，改善肝功能。然而，目前研究多为回顾性研究，缺乏多中心随机对照试验验证其长期有效性及安全性。抗凝适应症包括：急性症状性 PVT(腹痛 >24 小时)、完全闭塞性 PVT、合并肠系膜静脉血栓及肝移植术前患者[1]。目前抗凝药物选择包括传统抗凝药物(如华法林、低分子肝素)和新型口服抗凝药物(New Oral Anticoagulants, NOACs)。后者通过特异性抑制 Xa 或 IIa 因子展现更优安全性。

(1) 传统抗凝药物

传统抗凝药物包括维生素 K 拮抗剂(华法林)和肝素类(普通肝素、低分子肝素和磺达肝癸钠)。但均存在局限：华法林需监测国际标准化比值，其值易受药物及饮食干扰；普通肝素类则需监测活化部分凝血活酶时间和血小板计数(需警惕肝素相关血小板减少症)。

(2) NOACs

NOACs 包括直接 Xa 因子(如利伐沙班)和 IIa 因子抑制剂(如达比加群)，无需常规监测凝血指标，患者依从性更高。与传统抗凝药相比，新型口服抗凝药在门静脉再通率及出血风险控制方面更具优势[46]。但现有研究证据有限，需多中心随机对照研究验证其有效性和安全性。

5.1.2. 溶栓

在抗凝治疗后，血栓未消退或继续进展，且排除了溶栓的绝对禁忌症，溶栓可作为紧急治疗措施。溶栓分为全身给药(静脉注射链激酶、重组组织纤溶酶原激活剂等)和局部给药，后者入路包括经皮肝穿刺、经颈静脉及经肠系膜静脉穿刺[47]。需特别强调的是，溶栓治疗需严格把握禁忌症与适应症。近期活动性出血、创伤或手术史、主动脉夹层等是溶栓的绝对禁忌症；适应症为急性症状性 PVT、无门静脉海绵样变性或非条索化 PVT [1]。溶栓时机非常关键，急性 PVT 发病 30 天内(最佳 14 天内)效果更优[47]。

然而需警惕的是，局部溶栓入路存在相关出血风险。研究表明，经皮肝穿刺时，较大鞘管穿刺时可能增加出血风险[48]；而经肠系膜静脉入路因解剖复杂性导致出血风险更高，故在临床上较少使用[49]。目前溶栓治疗证据有限，需大型随机对照试验验证其有效性和安全性，并建立针对性管理体系。

5.1.3. TIPS

TIPS 对 PVT 的临床应用需聚集适应症和疗效。首先从适应症层面看，TIPS 适用于以下临床情形：

① 抗凝无效或禁忌；② 急性症状性 PVT 伴食管胃底静脉曲张出血；③ 需外科介入的食管胃底静脉曲张出血患者[1]。然而需注意的是，其疗效评估需权衡并发症风险，特别需考虑术后肝性脑病的高发生率(35%~50%)及其在个体化治疗决策中的重要性[50]。

5.1.4. 肝移植

肝移植是终末期肝病重要治疗手段。近年来，门静脉再通联合经颈静脉肝内门体分流术(Portal Vein Recanalization Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt, PVR-TIPS)作为一项新的介入技术，为肝移植治疗复杂慢性肝病(如慢性 PVT)提供新途径。

传统观点认为,慢性 PVT 是肝移植相对禁忌症(门静脉吻合困难及术后并发症风险高) [51]。而近期研究发现 PVR-TIPS 通过门静脉再通与分流道建立,可改善部分慢性 PVT 患者血管条件。该技术能降低移植复杂性、扩大适用群体及提升移植成功率[51]。在此背景下,肝移植适应症主要为失代偿期肝硬化及死亡风险较高的慢性肝病。

5.2. 新型治疗进展

随着传统治疗方法不断优化,新型疗法也在逐步发展。当前,PVT 新型疗法发展聚焦三大方面:① 门静脉支架置入;② 新型溶栓和抗栓疗法(靶向治疗、基因工程与免疫调节):靶向调控血栓形成分子机制,为精准化、个体化治疗提供新思路;③ 干细胞治疗(如间充质干细胞):改善内皮功能及血栓炎症微环境,为 PVT 治疗提供新的生物学途径。

5.2.1. 门静脉支架置入术

门静脉支架置入作为新型介入疗法,通过支架置入门静脉,缓解门静脉阻塞或血流受阻,有效改善门静脉高压或血栓,迅速恢复门静脉血流。

具体到临床应用,当前门静脉支架置入术主要适应症为门静脉癌栓或狭窄,可有效缓解肿瘤相关门静脉狭窄,改善临床症状[52]。值得注意的是,支架置入时可能损伤门静脉血管内皮,引发支架周围新发血栓,显著影响患者疗效及长期预后[53]。因此,术后需定期复查及预防。

值得关注的是,门静脉支架置入术的临床价值不仅限于单一治疗场景。对于无法接受外科手术的肝癌患者,经动脉化疗栓塞术是临床常用的有效治疗手段[54]。而门静脉支架置入术的联合应用可进一步提升疗效:其通过迅速解除门静脉阻塞、恢复血流,改善局部血液循环;研究证实,肝癌合并 PVT 患者中,与单独使用经动脉化疗栓塞术相比,联合门静脉支架置入、经动脉化疗栓塞术及放疗可提高患者生存率、改善预后[55]。

5.2.2. 新型溶栓和抗栓疗法

(1) 分子靶向治疗

尽管传统抗凝、溶栓疗法在持续改进,但风险仍较高。随着研究进展,靶向治疗、基因工程技术与免疫调节治疗等新型治疗策略开发可弥补传统治疗的不足。目前研究主要聚焦于凝血因子 XI/XIa 抑制剂和新型抗血小板等靶向药物的开发[56] [57]。

研究发现,凝血因子 XI/XIa 抑制剂通过选择性抑制病理性血栓,同时保留生理止血功能。这一特性使其在 PVT 等治疗中更具优势,能有效减少出血风险。与传统抗凝药物(如低分子肝素、华法林)相比,此类新型靶向抗凝药显著减少了出血并发症的发生[58]。

除靶向凝血途径外,研究也聚焦于靶向抗血小板药物的开发。这类药物通过精准阻断血小板活化相关分子(如受体或信号通路),有效抑制血小板粘附与聚集。其独特机制同样实现了抗栓有效性和出血风险平衡,克服了传统抗血小板治疗的局限性。当前临床前研究重点关注新型 P2Y₁₂ 受体拮抗剂、ACKR3 及 PDK1 抑制剂等药物,这些靶向治疗在急性心肌梗死、脑卒中等心脑血管疾病的治疗中展现出良好前景[56]。

然而需清醒认识到,现有靶向抗血小板治疗的临床转化仍面临挑战。尽管此类药物在动脉血栓治疗中取得突破,但其对静脉系统血栓(如 PVT)的临床研究仍有限。此外,某些靶点(如 PDI)并不只在血小板中特异性表达,可能导致“脱靶效应”,长期应用存在安全隐患。

(2) 基因治疗

PVT 的发生与 Virchow 三要素(高凝状态、内皮损伤及血流动力学改变)有关。传统治疗因出血风险

高、个体疗效差异显著等不足,促使学者们探索更安全、个体化的新方案。基因治疗通过靶向调控基因表达,为PVT治疗提供新思路。其中肝靶向基因技术在遗传性肝病治疗中取得显著进展,为靶向调控凝血相关基因治疗PVT奠定了理论基础[59]。

在遗传性凝血功能障碍中,血友病A/B(凝血因子VIII/IX缺乏)的基因治疗研究具有重要参考价值[60]。重组腺相关病毒(recombinant adeno-associated virus, rAAVs)载体因其低免疫原性特点,已成为靶向肝脏基因治疗中核心递送系统,其疗法在血友病B中疗效显著且已获美国食品药品监督管理局批准[61]。值得注意的是,肝脏的双重血供特征使rAAVs载体转导效率显著提高,同时其固有免疫耐受优势进一步强化了肝脏作为基因治疗靶点的价值[59]。

最新研究进展显示,基于腺相关病毒载体血清型(Adeno-Associated Virus Serotype 5, AAV5)的 valoctocogene roxaparvovec 基因疗法在重症血友病治疗中展现出优势,单次输注可维持凝血因子VIII的活性至少2年,年出血率下降84.5%且无长期不良反应[62]。相较于传统替代疗法,它显示出的更低出血风险,印证了基因治疗对凝血功能精准、长效调控的优势,这一进展为基因治疗PVT提供了重要参考[62][63]。

但需强调的是,当前该领域尚处于早期阶段,仍面临许多关键问题亟待解决:1)明确基因表达剂量,过度抑制抗凝基因可能会引发出血风险;2)PVT病因复杂,需个体化治疗。因此,未来需开展基础研究验证这些策略的安全性与有效性。

5.2.3. 干细胞疗法

研究发现,一些新型生物疗法如干细胞疗法对PVT再通具有潜在治疗价值。作为再生医学重要分支,其机制包括抑制炎症反应、改善氧化应激及促进血管再生等[64],但针对PVT的研究尚且不足。其中,MSCs 凭借其免疫调节、低免疫原性及多向分化等特性,在多种疾病治疗中展现出良好前景[65][66]。研究发现,调控miR-146a和Scr信号通路能改善内皮功能、抑制血栓相关炎症微环境,为PVT靶向治疗提供了分子基础。

得益于上述机制优势,针对PVT的治疗,MSCs可能通过干预其主要病因——肝硬化来发挥作用。肝硬化进展与PVT严重程度呈正相关,其机制主要与肝细胞损伤导致肝星状细胞激活及细胞外基质过度沉积有关[1]。研究表明,外源性MSCs可通过抑制肝星状细胞活化、调节免疫功能等机制来延缓肝纤维化。尽管当前临床研究有限,但多证实MSCs可改善肝功能和临床预后[67]。

然而需清醒认识到,干细胞治疗PVT仍面临双重挑战:1)临床转化层面缺乏高质量临床试验验证其有效性和安全性;2)PVT多因素致病特性(如血液高凝、内皮功能障碍等)要求MSCs同时识别多个靶点,治疗复杂度显著增加。未来需重点突破上述两大瓶颈,以制定标准化临床治疗方案。

6. 总结

综上所述,PVT病因主要与慢性肝病、恶性肿瘤及非慢性肝病非恶性肿瘤相关。值得注意的是,部分门静脉血栓患者未发现明确病因,这提示目前对该疾病的认知仍存在未知领域,需更深入探索。当前,传统抗凝、溶栓等作为主要疗法,其出血风险大等局限性使临床应用受限。近年来,新型疗法(如门静脉支架置入术、新型溶栓和抗栓疗法)突破性进展为个性化、精准化治疗PVT提供了新思路。未来的研究应聚焦于病因和机制的深入探索,以及兼具疗效与安全性的新型治疗策略的开发,以提高PVT患者的临床预后和长期生活质量。

参考文献

- [1] 祁兴顺, 杨玲. 肝硬化门静脉血栓管理专家共识(2020年, 上海) [J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(12): 2667-2674.
- [2] Caiano, L.M., Riva, N., Carrier, M., Gatt, A. and Ageno, W. (2022) Treatment of Portal Vein Thrombosis: An Updated

- Narrative Review. *Minerva Medica*, **112**, 713-725. <https://doi.org/10.23736/s0026-4806.21.07526-1>
- [3] Driever, E.G., Magaz, M., Adelmeijer, J., Turon, F., Baiges, A., Olivas, P., *et al.* (2022) The Portal Vein in Patients with Cirrhosis Is Not an Excessively Inflammatory or Hypercoagulable Vascular Bed, a Prospective Cohort Study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **20**, 2075-2082. <https://doi.org/10.1111/jth.15797>
 - [4] Shukla, A. and Giri, S. (2022) Portal Vein Thrombosis in Cirrhosis. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, **12**, 965-979. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2021.11.003>
 - [5] Turon, F., Driever, E.G., Baiges, A., Cerda, E., García-Criado, Á., Gilabert, R., *et al.* (2021) Predicting Portal Thrombosis in Cirrhosis: A Prospective Study of Clinical, Ultrasonographic and Hemostatic Factors. *Journal of Hepatology*, **75**, 1367-1376. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.07.020>
 - [6] Praktijnjo, M., Trebicka, J., Carnevale, R., Pastori, D., Queck, A., Ettorre, E., *et al.* (2020) Von Willebrand and Factor VIII Portosystemic Circulation Gradient in Cirrhosis: Implications for Portal Vein Thrombosis. *Clinical and Translational Gastroenterology*, **11**, e00123. <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000123>
 - [7] Shalaby, S., Simioni, P., Campello, E., Spiezia, L., Gavasso, S., Bizzaro, D., *et al.* (2020) Endothelial Damage of the Portal Vein Is Associated with Heparin-Like Effect in Advanced Stages of Cirrhosis. *Thrombosis and Haemostasis*, **120**, 1173-1181. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1713169>
 - [8] Poredos, P. and Jezovnik, M.K. (2017) Endothelial Dysfunction and Venous Thrombosis. *Angiology*, **69**, 564-567. <https://doi.org/10.1177/0003319717732238>
 - [9] Zifkos, K., Bochenek, M.L., Gogiraju, R., Robert, S., Pedrosa, D., Kiouptsi, K., *et al.* (2024) Endothelial PTP1B Deletion Promotes VWF Exocytosis and Venous Thromboinflammation. *Circulation Research*, **134**, e93-e111. <https://doi.org/10.1161/circresaha.124.324214>
 - [10] Violi, F., Pignatelli, P., Castellani, V., Carnevale, R. and Cammisotto, V. (2023) Gut Dysbiosis, Endotoxemia and Clotting Activation: A Dangerous Trio for Portal Vein Thrombosis in Cirrhosis. *Blood Reviews*, **57**, Article ID: 100998. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2022.100998>
 - [11] Carr, B., Donghia, R. and Yilmaz, S. (2024) Characteristics of HCC Patients with Portal Vein Thrombosis: Albumin and Survival. *Oncology*, 1-22. <https://doi.org/10.1159/000542774>
 - [12] Péré, G., Bassellerie, H., Maulat, C., Pitocco, A., Leblanc, P., Philis, A., *et al.* (2021) Splenic Volume and Splenic Vein Diameter Are Independent Pre-Operative Risk Factors of Portal Vein Thrombosis after Splenectomy: A Retrospective Cohort Study. *BMC Surgery*, **21**, Article No. 366. <https://doi.org/10.1186/s12893-021-01364-3>
 - [13] de'Angelis, N., Abdalla, S., Lizzi, V., Esposito, F., Genova, P., Roy, L., *et al.* (2017) Incidence and Predictors of Portal and Splenic Vein Thrombosis after Pure Laparoscopic Splenectomy. *Surgery*, **162**, 1219-1230. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2017.07.016>
 - [14] Matsui, T., Usui, M., Wada, H., Iizawa, Y., Kato, H., Tanemura, A., *et al.* (2017) Platelet Activation Assessed by Glycoprotein VI/Platelet Ratio Is Associated with Portal Vein Thrombosis after Hepatectomy and Splenectomy in Patients with Liver Cirrhosis. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, **24**, 254-262. <https://doi.org/10.1177/1076029617725600>
 - [15] Li, Y., Fu, X., Li, Y., Liu, P., Liu, S. and Pan, Y. (2022) Early Prevention and Risk Factors Analysis of Portal Vein System Thrombosis after Laparoscopic Splenectomy and Pericardial Devascularization. *Surgical Endoscopy*, **36**, 8918-8926. <https://doi.org/10.1007/s00464-022-09340-5>
 - [16] Jiang, S., Ai, Y., Ni, L., Wu, L., Huang, X. and Chen, S. (2022) Platelet-Derived TGF- β 1 Is Related to Portal Vein Thrombosis in Cirrhosis by Promoting Hypercoagulability and Endothelial Dysfunction. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **9**, Article 938397. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.938397>
 - [17] Lin, Y., Cai, X., Hong, H., Chen, J., Chen, Y. and Du, Q. (2023) Risk Factors of Portal Vein System Thrombosis after Splenectomy: A Meta-Analysis. *ANZ Journal of Surgery*, **93**, 2806-2819. <https://doi.org/10.1111/ans.18633>
 - [18] Zhao, F., Ding, J., Cui, J., Zhu, M. and Zhao, W. (2023) Platelet Activation Is Upregulated in Cirrhotic Patients with Portal Vein Thrombosis. *Thrombosis and Haemostasis*, **124**, 739-752. <https://doi.org/10.1055/a-2190-8705>
 - [19] Swinson, B., Waters, P.S., Webber, L., Nathanson, L., Cavallucci, D.J., O'Rourke, N., *et al.* (2021) Portal Vein Thrombosis Following Elective Laparoscopic Splenectomy: Incidence and Analysis of Risk Factors. *Surgical Endoscopy*, **36**, 3332-3339. <https://doi.org/10.1007/s00464-021-08649-x>
 - [20] Cheng, Z., Yu, F., Tian, J., Guo, P., Li, J., Chen, J., *et al.* (2015) A Comparative Study of Two Anti-Coagulation Plans on the Prevention of PVST after Laparoscopic Splenectomy and Esophagogastric Devascularization. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, **40**, 294-301. <https://doi.org/10.1007/s11239-015-1190-x>
 - [21] Benito-González, T. and Estévez-Loureiro, R. (2016) Mean Platelet Volume: Ready for Prime Time? *Journal of Thoracic Disease*, **8**, E1481-E1483. <https://doi.org/10.21037/jtd.2016.11.99>
 - [22] Blair, T.A. and Frelinger, A.L. (2019) Platelet Surface Marker Analysis by Mass Cytometry. *Platelets*, **31**, 633-640. <https://doi.org/10.1080/09537104.2019.1668549>

- [23] He, S. and He, F. (2015) Predictive Model of Portal Venous System Thrombosis in Cirrhotic Portal Hypertensive Patients after Splenectomy. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, **8**, 4236-4242.
- [24] 刘军, 胡洪生, 吴红伟, 等. VEGF 在门静脉高压患者术后门静脉系统血栓形成过程中的表达及意义[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2021, 28(1): 63-66.
- [25] Zhang, S., Li, Y., Zhang, J., Sun, Y., Chu, X., Gui, X., *et al.* (2023) Platelet-Derived TGF- β 1 Promotes Deep Vein Thrombosis. *Thrombosis and Haemostasis*, **124**, 641-648. <https://doi.org/10.1055/a-2235-7485>
- [26] Senzolo, M., Garcia-Tsao, G. and García-Pagán, J.C. (2021) Current Knowledge and Management of Portal Vein Thrombosis in Cirrhosis. *Journal of Hepatology*, **75**, 442-453. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.04.029>
- [27] 李宝定, 卜阳, 田明国, 等. 脾切除联合贲门周围血管离断术后门静脉系统血栓发生率及其防治[J]. 肝胆胰外科杂志, 2022, 34(1): 19-22, 29.
- [28] Pavel, V., Scharf, G., Mester, P., Krauss, L.U., Gülow, K., Mehrl, A., *et al.* (2023) Partial Splenic Embolization as a Rescue and Emergency Treatment for Portal Hypertension and Gastroesophageal Variceal Hemorrhage. *BMC Gastroenterology*, **23**, Article No. 180. <https://doi.org/10.1186/s12876-023-02808-1>
- [29] Ogawa, S., Yamamoto, A., Jogo, A., Nakano, M.M., Kageyama, K., Sohigawa, E., *et al.* (2021) Splenic Vein Diameter Is a Risk Factor for the Portal Venous System Thrombosis after Partial Splenic Artery Embolization. *CardioVascular and Interventional Radiology*, **44**, 921-930. <https://doi.org/10.1007/s00270-020-02751-8>
- [30] Ueda, J., Mamada, Y., Tani, N., Yoshioka, M., Matsushita, A., Mizutani, S., *et al.* (2023) Evaluation of Splenic Infarction Ratio and Platelet Increase Ratio after Partial Splenic Artery Embolization. *Journal of International Medical Research*, **51**. <https://doi.org/10.1177/03000605231190967>
- [31] Cohen, O., Caiano, L.M., Tufano, A. and Ageno, W. (2021) Cancer-Associated Splanchnic Vein Thrombosis. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, **47**, 931-941. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1722607>
- [32] Elkrief, L., Payancé, A., Plessier, A., d'Altoche, L., Ronot, M., Paradis, V., *et al.* (2023) Management of Splanchnic Vein Thrombosis. *JHEP Reports*, **5**, Article ID: 100667. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2022.100667>
- [33] Luque Paz, D., Kralovics, R. and Skoda, R.C. (2023) Genetic Basis and Molecular Profiling in Myeloproliferative Neoplasms. *Blood*, **141**, 1909-1921. <https://doi.org/10.1182/blood.2022017578>
- [34] Álvarez-Reguera, C., Prieto-Peña, D., Herrero-Morant, A., Sánchez-Bilbao, L., Batlle-López, A., Fernández-Luis, S., *et al.* (2024) Features of Immune Mediated Diseases in JAK2 (V617F)-Positive Myeloproliferative Neoplasms and the Potential Therapeutic Role of JAK Inhibitors. *European Journal of Internal Medicine*, **123**, 102-106. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2023.11.019>
- [35] Patil, C., Ananthu, V.R., Junaid, M.A.H., Lavanya, P. and Jabeen, S. (2024) JAK2 V617F Mutation Leading to Portal Vein Thrombosis in a Young Patient: A Case Report. *Cureus*, **16**, e76547. <https://doi.org/10.7759/cureus.76547>
- [36] Bade, N.A., Lu, C., Patzke, C.L., Baer, M.R., Duong, V.H., Law, J.Y., *et al.* (2019) Optimizing Pegylated Asparaginase Use: An Institutional Guideline for Dosing, Monitoring, and Management. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, **26**, 74-92. <https://doi.org/10.1177/1078155219838316>
- [37] Douer, D., Gökbüget, N., Stock, W. and Boissel, N. (2022) Optimizing Use of L-Asparaginase-Based Treatment of Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood Reviews*, **53**, Article ID: 100908. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2021.100908>
- [38] Giri, S., Angadi, S., Varghese, J., Sundaram, S. and Bhugumalla, S. (2023) Prothrombotic States in Portal Vein Thrombosis and Budd-Chiari Syndrome in India: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Indian Journal of Gastroenterology*, **42**, 629-641. <https://doi.org/10.1007/s12664-023-01400-5>
- [39] Smalberg, J.H., Arends, L.R., Valla, D.C., Kiladjian, J., Janssen, H.L.A. and Leebeek, F.W.G. (2012) Myeloproliferative Neoplasms in Budd-Chiari Syndrome and Portal Vein Thrombosis: A Meta-Analysis. *Blood*, **120**, 4921-4928. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-09-376517>
- [40] De Broucker, C., Plessier, A., Ollivier-Hourmand, I., Dharancy, S., Bureau, C., Cervoni, J., *et al.* (2022) Multicenter Study on Recent Portal Venous System Thrombosis Associated with Cytomegalovirus Disease. *Journal of Hepatology*, **76**, 115-122. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.09.011>
- [41] Qi, X., De Stefano, V., Su, C., Bai, M., Guo, X. and Fan, D. (2015) Associations of Antiphospholipid Antibodies with Splanchnic Vein Thrombosis: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Medicine*, **94**, e496. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000000496>
- [42] You, H., Zhao, J., Huang, C., Tian, X., Li, M. and Zeng, X. (2021) Early Initiation of Anticoagulation Improves the Long-Term Prognosis in Patients with Antiphospholipid Syndrome Associated Portal Vein Thrombosis. *Frontiers in Medicine*, **8**, Article 630660. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.630660>
- [43] Li, L., Tan, Q., Wu, X., Mou, X., Lin, Z., Liu, T., *et al.* (2024) Coagulopathy and Acute Pancreatitis: Pathophysiology

- and Clinical Treatment. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article 1477160. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1477160>
- [44] Duceppe, E., Lauzon, J., Galliger, S., Zhang, B., Solomon, H. and Serrano, P.E. (2021) Incidence and Predictors of Splanchnic Vein Thrombosis and Mortality Following Hepatobiliary and Pancreatic Surgery. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **19**, 797-804. <https://doi.org/10.1111/jth.15198>
- [45] Valeriani, E., Di Nisio, M., Riva, N., Cohen, O., Garcia-Pagan, J., Magaz, M., *et al.* (2021) Anticoagulant Therapy for Splanchnic Vein Thrombosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Blood*, **137**, 1233-1240. <https://doi.org/10.1182/blood.2020006827>
- [46] Xiao, X., Zhu, W. and Dai, Q. (2024) Direct Oral Anticoagulants versus Traditional Anticoagulation in Cirrhotic Patients with Portal Vein Thrombosis: Updated Systematic Review. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, **30**. <https://doi.org/10.1177/10760296241303758>
- [47] Primignani, M., Tosetti, G. and Ierardi, A.M. (2023) Approach to Different Thrombolysis Techniques and Timing of Thrombolysis in the Management of Portal Vein Thrombosis in Cirrhotic Patients. *Journal of Translational Internal Medicine*, **11**, 198-202. <https://doi.org/10.2478/jtim-2023-0113>
- [48] Ju, C., Li, X., Gadani, S., Kapoor, B. and Partovi, S. (2021) Portal Vein Thrombosis: Diagnosis and Endovascular Management. *RöFo—Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*, **194**, 169-180. <https://doi.org/10.1055/a-1642-0990>
- [49] Farsad, K. and Zaman, A. (2019) Percutaneous Transmesenteric Portal Vein Recanalization and Transjugular Direct Intrahepatic Portosystemic Shunt Creation for Chronic Portal Vein Occlusion. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, **30**, 892-893. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2019.02.003>
- [50] Bozon-Rivière, P., Rudler, M., Weiss, N. and Thabut, D. (2025) TIPS and Hepatic Encephalopathy in Patients with Cirrhosis. *Metabolic Brain Disease*, **40**, Article No. 117. <https://doi.org/10.1007/s11011-025-01541-w>
- [51] Ramalingam, V., Yang, L.M., McCarthy, C.J. and Ahmed, M. (2023) Interventional Approach to Portal Vein Thrombosis and Liver Transplantation: State of the Art. *Life*, **13**, Article 1262. <https://doi.org/10.3390/life13061262>
- [52] Park, J.H., Yeo, J.H., Kim, Y.S., Ahn, H.K., Sym, S., Shin, D., *et al.* (2020) Portal Vein Stent for Symptomatic Malignant Portal Vein Stenosis: A Single-Center Experience. *Current Problems in Cancer*, **44**, Article ID: 100476. <https://doi.org/10.1016/j.cupr.2019.04.002>
- [53] Ju Kim, Y., Jin Yoon, C., Hwan Lee, J., Seok Choi, W., Yoon, Y., Hwang, J., *et al.* (2022) Transhepatic Stent Placement for Malignant Portal Vein Obstruction: Long Term Efficacy and Factors Associated with Stent Failure. *European Journal of Radiology*, **149**, Article ID: 110230. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2022.110230>
- [54] Chen, Z., Xie, H., Hu, M., *et al.* (2020) Recent Progress in Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *American Journal of Cancer Research*, **10**, 2993-3036.
- [55] Sui, W., Li, J. and Fu, J. (2024) Transarterial Chemoembolization Plus Stent Placement for Hepatocellular Carcinoma with Main Portal Vein Tumor Thrombosis: A Meta-Analysis. *World Journal of Clinical Oncology*, **15**, 447-455. <https://doi.org/10.5306/wjco.v15.i3.447>
- [56] Gawaz, M., Geisler, T. and Borst, O. (2023) Current Concepts and Novel Targets for Antiplatelet Therapy. *Nature Reviews Cardiology*, **20**, 583-599. <https://doi.org/10.1038/s41569-023-00854-6>
- [57] Harrington, J., Piccini, J.P., Alexander, J.H., Granger, C.B. and Patel, M.R. (2023) Clinical Evaluation of Factor Xa Inhibitor Drugs. *Journal of the American College of Cardiology*, **81**, 771-779. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.11.057>
- [58] Gailani, D. and Gruber, A. (2024) Targeting Factor XI and Factor Xa to Prevent Thrombosis. *Blood*, **143**, 1465-1475. <https://doi.org/10.1182/blood.2023020722>
- [59] Zabaleta, N., Unzu, C., Weber, N.D. and Gonzalez-Aseguinolaza, G. (2023) Gene Therapy for Liver Diseases—Progress and Challenges. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **20**, 288-305. <https://doi.org/10.1038/s41575-022-00729-0>
- [60] Samelson-Jones, B.J., Doshi, B.S. and George, L.A. (2024) Coagulation Factor VIII: Biological Basis of Emerging Hemophilia A Therapies. *Blood*, **144**, 2185-2197. <https://doi.org/10.1182/blood.2023023275>
- [61] Leebeek, F.W.G. and Miesbach, W. (2021) Gene Therapy for Hemophilia: A Review on Clinical Benefit, Limitations, and Remaining Issues. *Blood*, **138**, 923-931. <https://doi.org/10.1182/blood.2019003777>
- [62] Mahlangu, J., Kaczmarek, R., von Drygalski, A., Shapiro, S., Chou, S., Ozelo, M.C., *et al.* (2023) Two-Year Outcomes of Valoctogene Roxaparvovec Therapy for Hemophilia A. *New England Journal of Medicine*, **388**, 694-705. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2211075>
- [63] Astermark, J., Buckner, T.W., Frenzel, L., Hatswell, A.J., You, X., Liu, H., *et al.* (2023) Matching-Adjusted Indirect Comparison of Bleeding Outcomes in Severe Hemophilia A: Comparing Valoctogene Roxaparvovec Gene Therapy, Emicizumab Prophylaxis, and FVIII Replacement Prophylaxis. *Haemophilia*, **29**, 1087-1094. <https://doi.org/10.1111/hae.14818>

-
- [64] Mousaei Ghasroldasht, M., Seok, J., Park, H., Liakath Ali, F.B. and Al-Hendy, A. (2022) Stem Cell Therapy: From Idea to Clinical Practice. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 2850. <https://doi.org/10.3390/ijms23052850>
- [65] Karagyaur, M., Dzhauari, S., Basalova, N., Aleksandrushkina, N., Sagaradze, G., Danilova, N., *et al.* (2021) MSC Secretome as a Promising Tool for Neuroprotection and Neuroregeneration in a Model of Intracerebral Hemorrhage. *Pharmaceutics*, **13**, Article 2031. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13122031>
- [66] Li, S., Li, H., Zhangdi, H., Xu, R., Zhang, X., Liu, J., *et al.* (2022) Hair Follicle-MSC-Derived Small Extracellular Vesicles as a Novel Remedy for Acute Pancreatitis. *Journal of Controlled Release*, **352**, 1104-1115. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2022.11.029>
- [67] Yang, X., Li, Q., Liu, W., Zong, C., Wei, L., Shi, Y., *et al.* (2023) Mesenchymal Stromal Cells in Hepatic Fibrosis/Cirrhosis: From Pathogenesis to Treatment. *Cellular & Molecular Immunology*, **20**, 583-599. <https://doi.org/10.1038/s41423-023-00983-5>