

肝硬化患者围术期凝血功能管理进展

马渝珠, 程 波*

重庆医科大学附属第一医院麻醉科, 重庆

收稿日期: 2025年12月21日; 录用日期: 2026年1月16日; 发布日期: 2026年1月26日

摘 要

肝硬化导致凝血因子与抗凝因子同步减少, 形成脆弱的“凝血再平衡”。其特征包括: 血小板减少但VWF升高代偿功能、因子VIII升高打破促凝-抗凝平衡、纤溶系统紊乱等。这种平衡易被手术应激打破, 引发出血或血栓风险。围术期凝血管理应摒弃单纯依赖传统凝血参数(如INR、血小板计数)进行预防性纠正的策略, 转而通过动态评估止血状态、优化风险因素及个体化干预, 维持再平衡。围术期管理中避免肝毒性药物, 积极控制感染、肾衰竭等诱因, 选用TEG/ROTEM动态评估全血凝血过程, 逐步建立肝硬化分期特异的参考范围, 依据TEG结果指导成分输血以减少输血相关容量负荷及控制性低中心静脉压。此外, 应根据手术类型进行风险分层, 并对重大手术制定个体化管理方案。本篇综述强调, 肝硬化患者凝血状态呈动态再平衡, 其稳定性受肝病分期及并发症影响。围术期成功管理依赖多维度综合评估与动态功能监测, 而非孤立、静态的凝血实验室参数。

关键词

肝硬化, 凝血功能, 血栓弹力图, 围术期管理

Advances in Perioperative Coagulation Management for Patients with Liver Cirrhosis

Yuzhu Ma, Bo Cheng*

Department of Anesthesiology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: December 21, 2025; accepted: January 16, 2026; published: January 26, 2026

Abstract

Cirrhosis leads to a simultaneous reduction in both coagulation factors and anticoagulant factors,

*通讯作者。

resulting in a fragile “rebalanced hemostasis.” Key features include thrombocytopenia with compensatory elevation of von Willebrand factor (VWF), increased factor VIII that disrupts the procoagulant-anticoagulant equilibrium, and disturbances in the fibrinolytic system. This delicate balance is easily disrupted by surgical stress, posing risks of bleeding or thrombosis. Perioperative coagulation management should move away from strategies that rely solely on conventional coagulation parameters (such as INR and platelet count) for prophylactic correction. Instead, a dynamic assessment of hemostatic status, optimization of risk factors, and individualized interventions should be adopted to maintain this rebalance. During the perioperative period, hepatotoxic medications should be avoided, and triggers such as infection and renal failure must be actively controlled. Thromboelastography (TEG) or rotational thromboelastometry (ROTEM) should be used to dynamically evaluate whole-blood coagulation. Establishing stage-specific reference ranges for cirrhosis and guiding component transfusion based on TEG results can help reduce transfusion-related volume overload and facilitate controlled low central venous pressure. Furthermore, risk stratification should be performed according to the type of surgery, with individualized management plans developed for major procedures. This review highlights that the coagulation status in cirrhotic patients is characterized by a dynamic rebalance, the stability of which is influenced by the stage of liver disease and associated complications. Successful perioperative management relies on multidimensional comprehensive assessment and dynamic functional monitoring, rather than isolated and static conventional coagulation laboratory parameters.

Keywords

Cirrhosis, Coagulation Function, Thromboelastography, Perioperative Management

Copyright © 2026 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

肝脏是大多数凝血因子的合成器官,也是内源性抗凝物质的合成部位,肝硬化等肝功能障碍患者,凝血因子和抗凝物质合成都降低,这样的凝血功能“再平衡”的观点,被大部分学者所接受。围术期,由于手术创伤、输血、凝血输注等因素影响,会打破这样的脆弱平衡,促进出血或血栓的形成。

肝脏在维持正常止血平衡中扮演着无可替代的核心角色。它是绝大多数凝血因子(除因子 VIII 和血管性血友病因子 VWF 外)、抗凝因子(如抗凝血酶、蛋白 C、蛋白 S)以及纤溶系统关键蛋白(如纤溶酶原、 α 2-抗纤溶酶、凝血酶激活的纤溶抑制物 TAFI)的主要合成场所,同时也是清除活化凝血因子和纤溶酶原激活物的重要器官。生理条件下,止血是一个精密的动态平衡过程。

1. 初级止血(血小板粘附与活化) 血管损伤,内皮下胶原和组织因子等成分暴露,VWF 作为桥梁介导血小板通过其糖蛋白 Ib 受体粘附于损伤部位,随后通过胶原受体(如 GPVI)稳定粘附并活化,形成初步血小板血栓[1]。

2. 次级止血(凝血级联与凝血酶爆发) 凝血因子通过内源性(接触激活)和外源性(组织因子)途径顺序激活,最终导致凝血酶原转化为凝血酶,放大凝血过程。凝血酶是止血的核心酶,其爆发式生成催化纤维蛋白原转化为纤维蛋白,并激活因子 XIII 使纤维蛋白交联形成稳定凝块。

3. 纤溶(凝块溶解) 组织型纤溶酶原激活物(t-PA)和尿激酶型纤溶酶原激活物(u-PA)将纤溶酶原转化为纤溶酶,溶解纤维蛋白凝块。此过程受到纤溶酶原激活物抑制剂-1 (PAI-1)、 α 2-抗纤溶酶(α 2-AP)和 TAFI 的严格调控,防止过度纤溶[2]。

2. 肝硬化患者的凝血再平衡——围术期管理的基石

肝脏发生弥漫性纤维化病变(如肝硬化)时,其合成与清除功能受损,导致止血系统的三个关键环节均发生显著改变,形成一种独特的凝血“再平衡”状态。这种平衡极其脆弱,在生理应激(如感染、肾功能衰竭,有或没有预防性输血)或手术等侵入性操作下极易被打破,并倾向于出血或血栓形成[3]:

(一) 初级止血的变化

肝硬化患者凝血功能障碍的病理生理机制过程复杂,大致分为,原发性止血的变化包括血小板减少症和血小板功能的改变。

血小板减少可能是由于血小板破坏增加及血小板生成减少因素导致[4]。生理状态下,脾脏可以储存多达三分之一的循环血小板[5]。血小板清除增加主要是由于肝硬化常常合并脾功能亢进,血小板在脾脏的破坏增加。另有研究表明,肝硬化患者存在免疫因素所致的小血小板破坏加速。同时血小板的生成受血小板生成素(TPO)的调节,而肝脏是 TPO 合成的主要部位。肝硬化时肝细胞受损,导致 TPO 浓度降低从而影响血小板的生成。因此在临床检验指标上常常表现为血小板计数量的下降。肝硬化患者血液中的血小板数量会明显降低,有研究表明,当血小板低于 $50 \times 10^9/L$ 时,侵入性手术相关的出血风险显著增加[6]。S. Basili 等人进行了一项前瞻性研究,随访了 280 例肝硬化患者约 4 年时间,中位时间为 1129 天,每年有 5.45% 的患者发生严重出血事件,且 90% 为胃肠道出血,并指出血小板数量不能预测肝硬化患者的自发性出血[7]。

在肝硬化病情进展后,血小板尽管数量减少,血小板功能并非单纯抑制。肝脏通常会呈现弥漫性、纤维性病变,受到机体病理环境的影响,患者血小板功能结构可出现异常改变,进而逐渐导致其凝血功能减弱,对患者血小板计数与血小板功能状态进行检测,可在一定程度上为肝硬化疾病进程情况评估提供数据参考。VWF-血小板相互作用是血小板粘附的第一步。血管壁损伤后,循环中的 VWF 与内皮下暴露的胶原纤维结合,一旦与胶原结合,VWF 就能与血小板糖蛋白 Ib 相互作用[8]。通过短暂的 VWF-糖蛋白 Ib 相互作用,血小板减慢,允许随后通过胶原蛋白受体 $\beta_2\beta_1$ 和糖蛋白 VI 与胶原蛋白稳定相互作用。VWF 的一个重要定性方面是其多聚体组成。高分子量多聚体在支持止血方面更有效,因为它们对糖蛋白 Ib 和胶原蛋白具有更高的亲和力。血管血友病因子裂解酶(ADAMTS-13)是一种能够特异性水解 VWF 的金属蛋白酶,与 VWF 水平密切相关。VWF 的多聚体组成部分由 VWF 切割蛋白酶 ADAMTS-13 调节。在肝病患者中发现 VWF 血浆水平升高和蛋白酶 ADAMTS-13 水平降低,这表明肝硬化患者 VWF 水平的高度升高有助于促进原发性止血。这种机制可以弥补肝硬化患者血小板数量和功能的缺陷[9]。

肝硬化患者的血小板功能障碍也受多重环境因素共同作用:血小板总体激活状态受到细菌易位、感染、肝功能不全、肾功能不全等多种因素的影响[10]。急性肾损伤(AKI)通过损害胶原诱导的血小板聚集和 α -颗粒分泌,导致失代偿期肝硬化患者血小板功能障碍,增加出血风险。这种损伤在 AKI 缓解后可逆,且与 VWF 无关[11]。细菌感染经二磷酸腺苷(ADP)/凝血酶受体激活肽(TRAP)诱导,显著降低失代偿期肝硬化患者的全血血小板聚集功能[12]。尿毒症毒素通过抑制 GPIIb/IIIa 受体削弱聚集能力,高胆红素血症则破坏膜稳定性并干扰 TxA₂ 合成。失代偿期患者虽存在血小板代偿性活化,但严重减少($<50 \times 10^9/L$)时功能仍显著受损。

欧洲肝病学会(EASL)指出,没有一项研究的设计或提供的数据证明凝血缺陷是出血的唯一原因,甚至是促成出血的原因。针对接受侵入性手术且血小板计数高于 $50 \times 10^9/L$ 的患者,不推荐输注血小板浓缩物或使用促 TPO 受体激动剂,但如果血小板计数低于 $50 \times 10^9/L$ 且不能采取局部止血治疗的,可视情况而定[13]。这突显了围术期单纯依赖血小板计数的局限性和凝血系统再平衡的复杂性,若仅依赖血小板计数,预测围术期出血风险的价值显著降低。

(二) 次级止血的改变

继发性止血的改变, 包括同时降低的凝血因子和内源性抗凝血物质。由于这两种类型的因子主要在肝脏中产生, 因此该阶段在肝硬化中凝血和促进血栓形成的重新平衡。

1. 凝血因子减少 肝脏合成障碍导致维生素 K 依赖性凝血因子(II, VII, IX, X)、因子 V、纤维蛋白原(在失代偿期下降)及因子 XI、XIII 等水平普遍降低。常规凝血试验(PT/INR, APTT)主要反映这些促凝因子的缺乏, 常提示“低凝状态”, 即凝血酶原时间(PT)将延长, 国际标准化比值(INR)将升高。

2. 抗凝因子减少 抗凝系统受到同等甚至更严重的打击。蛋白 C (PC)/蛋白 S (PS)均为肝脏合成的重要抗凝蛋白。蛋白 C 需与内皮细胞上的血栓调节蛋白(TM)结合, 并被凝血酶和其在正常血管内皮细胞上的凝血酶调节蛋白结合后激活, 形成活化蛋白 C (APC), APC 可选择性灭活因子VIII和因子V因子从而抑制因子V和凝血酶原的激活。蛋白 S 是活化蛋白 C 的辅因子, 能显著增强活化蛋白 C 的灭活作用。蛋白 C 的活性在内皮细胞中受 TM 调节, 并且在血栓形成患者的血浆中已经证实了“血栓调节蛋白抵抗”[14][15]。肝硬化患者蛋白 C 明显降低可能与肝脏合成受阻、消耗增加及血管渗出有关。肝硬化时肝细胞受损, 体内的凝血酶调节蛋白水平降低, 蛋白 C、蛋白 S 的生成和激活随之减少, 导致蛋白 C 抗凝系统功能下调, 对因子VIII的清除能力减弱, 这也是肝病患者因子VIII水平升高的原因之一[16]。

3. VIII 因子升高 因子 VIII 主要在肝窦内皮细胞合成, 肠道来源的内毒素(LPS)通过刺激内皮细胞释放因子 VIII, 促进肝硬化高凝状态, 同时其清除部分通过低密度脂蛋白受体相关蛋白(LRP)也受损。因此, 在肝硬化中, 因子 VIII 水平通常显著升高, 成为重要促凝因素之一[17][18]。

4. “再平衡”的净效应 促凝因子和抗凝因子的同步降低, 使得凝血酶生成潜力在基础状态下可能相对平衡。然而, 这种平衡是脆弱的。FVIII 的升高和 PC 系统的严重缺陷, 使得系统在促凝刺激下(如手术创伤、炎症)更容易向高凝倾斜; 而在抗凝刺激下(如血液稀释)则易向低凝倾斜。传统 PT/INR 仅反映促凝因子缺乏, 完全忽略了抗凝系统的显著缺陷(尤其是 PC 系统)和 FVIII 的升高。因此肝硬化患者围术期出血风险评估难度显著增加。

(三) 纤溶系统的改变

纤溶是一个复杂的过程, 肝脏是纤溶系统关键蛋白(如纤溶酶原、 α_2 -抗纤溶酶、TAFI)的主要合成场所, 同时负责清除纤溶酶原激活物(如 t-PA)及其复合物。慢性肝病(尤其是肝硬化)导致肝脏合成和清除功能受损, 引发纤溶蛋白水平失衡, 表现为纤溶亢进或低纤溶状态。肝硬化已被证明与纤溶途径的定量和定性变化有关。纤维蛋白原水平在肝硬化代偿期时通常是正常的, 而在终末期肝病往往是降低的[19]。

1. 纤溶亢进倾向 纤溶酶介导的纤维蛋白溶解和凝块溶解是止血的最后步骤。纤溶酶原向纤溶酶的转化受到 t-PA、u-PA 激活, 同时被 α_2 -抗纤溶酶抑制, 并且能抑制纤维蛋白溶解的 TAFI 水平也显著降低[20]。肝硬化时 t-PA 水平及活性明显升高, 可能导致全身性或局部纤溶亢进, 增加出血风险。

2. 纤溶低下倾向 为抗衡这种变化, 能与 t-PA 结合并使其灭活的 PAI-1 也出现升高[21]。有研究表明, 在严重肝衰竭患者中, 当 t-PA 加速激活纤溶酶原, 而 PAI-1 和 α_2 -抗纤溶酶水平无法平衡时, 机体可能发生高纤溶状态[22]。

3. 围术期凝血功能评估: 从传统指标到整体性功能检测

(一) 传统凝血试验在肝硬化围术期的局限性

肝硬化的围术期凝血功能管理, 准确评估凝血系统是至关重要的。理想的试验应同时评价凝血和抗凝途径, 以提供准确的止血评估指导围术期治疗。

用于评估凝血的传统测试是凝血酶原时间、INR、血小板计数和纤维蛋白原水平。但伴随肝硬化患者病情加重, 肝脏通常会呈现弥漫性、纤维性病变, 受到病理生理的影响, 凝血功能处于动态变化, 因此

传统凝血功能评估较为片面。尤为重要的是, INR 的数值意义是接受维生素 K 拮抗剂如华法林的患者血浆进行验证。临床实践中没有标准参考血浆可用于表达肝硬化患者的标准化凝血酶原时间比率[23]。

肝病患者出血素质的复杂性受促凝和抗凝过程的影响, 肝病患者中促凝血因子(如II、VII、X)和抗凝血因子(如抗凝血酶、蛋白 C/S)同步减少, PT 仅检测促凝血因子活性, 无法反映抗凝血系统的变化, 导致其无法准确评估出血风险[24]。

同样, 肝硬化中血小板计数和纤维蛋白原水平的定量降低被血小板活化和纤维蛋白溶解的定性变化所平衡, 使得在脆弱止血再平衡状态的背景下, 检测数值难以解读。

(二) 围术期评估凝血再平衡的新进展——粘弹性试验(TEG/ROTEM)

认识到传统凝血试验(PT/INR, 血小板计数)在评估肝硬化复杂凝血状态时的局限性, 血栓弹力图(TEG)及其类似技术(如 ROTEM)已成为围术期管理的关键工具。TEG 使用全血样本, 动态、整体地评估从凝血启动(R 时间)、凝血块形成速率(K 时间、 α 角)、最大血块强度(MA, 反映血小板和纤维蛋白原功能)到纤溶(LY30, LY60)的完整止血过程。它能同时捕捉促凝、抗凝和纤溶途径的综合效应, 以及血小板功能。使用全血进行检测, 相对于单个凝血参数更全面的、功能性和潜在临床相关的方式评估凝血[25]。并且血栓弹力图在病情稳定的肝硬化患者中具有高度可重复性, 可反映当前凝血功能基线水平[26]。Chau 等人的一项临床研究发现, TEG 的异常参数与食管静脉曲张破裂患者的再出血风险相关, 较常规凝血检测手段更具优势。同时指出 TEG 预测自发性出血风险的数据仍然有限, 并且感染因素与出血风险相关[27]。

然而, 肝病的凝血障碍是动态的, 血栓弹力图显示随着肝病严重程度的增加。基于 TEG 结果的输血策略(TEG-guided transfusion)在重大手术(尤其是肝移植)中显示出优势。De Pietri 等研究强调, 肝硬化患者需建立疾病特异性的 TEG 参考范围, 避免基于健康人群标准导致的过度输血(增加容量负荷和门脉压力)或输血不足[28]。他们的研究发现, 在失代偿期肝硬化(肝移植)患者中, 41.5%患者 R 时间延长(低凝), 79.3%患者 MA 降低(低凝), 但同时有 9.5%患者 R 时间缩短(潜在高凝), 凸显了围术期动态监测的必要性。

通过对比传统凝血指标(如 INR、血小板)的局限性, 研究强调肝硬化患者凝血系统处于“再平衡”状态, 需建立疾病特异性 TEG 参考范围以优化术中输血策略, 避免基于健康人群标准的过度干预[29]。

(三) 粘弹性试验(TEG/ROTEM)的局限性及与其他整体性检测对比

尽管 TEG/ROTEM 在围术期凝血管理, 尤其是肝移植和重大肝切除术中显示出巨大价值, 并得到多项指南认可, 但其应用仍存在重要局限性与待解争议[13] [25]。

1. 局限性 首先, 目前缺乏统一的、基于肝病严重程度分级的诊断阈值和干预触发点, 各医疗中心多依据本地经验制定方案, 限制了研究的可比性与结论的外推[28]。其次, TEG/ROTEM 主要反映以纤维蛋白形成和血小板功能为核心的凝血块强度与稳定性, 对血管内皮功能、蛋白 C/S 系统等抗凝通路以及特定因子缺乏(如因子 XIII)的评估能力有限。此外, 严重的高胆红素血症可能干扰某些以光学法为基础的 ROTEM 检测系统的准确性。

2. 与其他整体性检测的比较 凝血酶生成试验(Thrombin Generation Assay, TGA)通过量化凝血酶生成潜能(包括内源性凝血酶潜能 ETP、达峰时间、峰值等参数), 可能更敏感地反映促凝因子与抗凝因子的净平衡状态, 尤其在识别肝硬化患者潜在的“高凝”表型方面具有独特优势[14]。然而, TGA 操作相对复杂、标准化程度有待提高、检测时间较长, 目前主要应用于科研和特定临床场景, 尚未在围术期实时监测中普及。另一种床边设备, 如凝血与血小板功能分析仪(Sonoclot), 同样提供粘弹性信息, 但其参数定义与临床验证程度与 TEG/ROTEM 有所不同。

因此, 虽然 TEG/ROTEM 可视为目前指导肝硬化患者围术期凝血管理最实用的整体性功能工具, 但

临床医生需了解其边界。在复杂病例或 TEG/ROTEM 结果与临床表现不符时, 应考虑结合 TGA、特定因子活性检测等实验室检查进行综合判断。未来需要更多前瞻性研究来明确不同检测方法在预测特定临床结局(如手术出血、门静脉血栓)中的价值, 并建立基于多维度检测的整合管理路径。

4. 肝病患者凝血功能的围术期管理

肝硬化患者的凝血系统处于一种不稳定的“再平衡”状态。这种平衡易受多种因素影响而失调, 包括疾病严重程度(Child-Pugh 评分)、门脉高压、肾功能不全、感染及抗凝药物使用等[30]。因此, 围术期管理的核心并非单纯纠正异常的凝血参数(如 PT/INR、血小板计数), 而在于全面评估止血状态、识别并管控关键风险因素。盲目输注新鲜冰冻血浆或血小板等纠正措施, 不仅缺乏循证依据, 还可能增加门脉压力及血栓形成的风险。基于现有证据, 围术期管理应重点关注以下几个方面。

(一) 术前评估

充分的术前评估是改善预后的基础。肝脏疾病的严重程度与分期是评估的核心, 主要工具包括 Child-Turcotte-Pugh (CTP)评分和 MELD (或 MELD-Na)评分。肝硬化可分为代偿期、急性失代偿期(AD)和慢加急性肝衰竭(ACLF), 不同阶段凝血状态差异显著。

在 Adam 的一项前瞻性临床研究中, 纳入了 50 例轻度至晚期肝硬化患者, 根据 MELD 评分, 血栓弹力图评估的止血特征与肝硬化的严重程度无关, 范围为正常至低凝状态[31]。代偿期患者凝血系统处于“再平衡”状态, 促凝与抗凝因子轻度失衡, 但整体止血功能相对稳定, 出血和血栓风险较低, 侵入性操作时需谨慎评估。急性失代偿期(AD)患者则表现为促凝因子(如 VWF、FVIII)显著升高, 抗凝因子(如蛋白 C、抗凝血酶)减少, 纤溶活性可能增强或受抑制(混合表型), 凝血酶生成能力下降, 呈现出血与血栓并存的高风险状态, 需动态监测。慢加急性肝衰竭(ACLF)则在严重肝衰竭和全身炎症反应驱动下, 凝血紊乱最为复杂和严重, 是多器官功能障碍的一部分。研究表明, TEG 与肝病严重程度(MELD)并非线性相关, 但 ACLF 阶段凝血紊乱更复杂, 系统性炎症和器官衰竭是驱动凝血紊乱的关键因素[32]。同时 Child-Pugh 和 MELD 评分有局限性, 例如腹水和脑病是 Child-Pugh 评分中的主观参数。此外, 这两种评分都使用 INR, 然而, INR 并不能像其他测试(如血栓弹力图(TEG))那样准确反映凝血功能障碍程度。

由于肝硬化患者凝血的复杂性, 术前识别特定风险因素至关重要, 而非单纯依赖凝血参数绝对值。传统指标存在一定局限性, INR 既往研究设计用于监测华法林, 缺乏肝硬化专用标准血浆的研究数据、血小板计数仅反映凝血的部分环节, 无法全面评估动态的“再平衡”状态(如血小板功能、抗凝蛋白活性、纤溶状态), 易误判风险。血栓弹力图近期的研究证实能识别常规检测无法发现的异常(如再出血风险)。

在局部止血措施未能有效控制的持续性渗血患者中, 针对性干预潜在诱因(如肾衰竭、脓毒症及贫血)可能通过改善凝血微环境降低出血风险[33]。肾衰竭可通过尿毒症毒素蓄积, 抑制血小板黏附聚集功能并促进纤溶亢进; 脓毒症通过促炎因子(如 $\text{TNF}\alpha$)上调 PAI-1 表达, 抑制纤溶酶原激活, 导致低纤溶状态; 同时纤溶酶原及 TAFI 减少进一步削弱纤溶活性, 促进微血栓形成, 加剧多器官功能障碍[34]; 贫血则通过降低血液黏滞度及剪切力影响血小板活化。门静脉高压症发生在大约 90%的肝硬化患者中, 是食管胃底静脉曲张破裂出血的最主要危险因素, 同时门脉高压导致门静脉血流淤滞和内皮功能障碍, 促进血栓形成[35]。门静脉高压症及其后遗症是肝病患者发病率和死亡率的主要原因, 采用 Swan-Ganz 导管等侵入性方法测量门静脉高压程度, 有助于预测术后预后[36]。门脉高压导致脾肿大, 脾功能亢进引起血细胞的隔离, 血小板滞留增加导致其过早破坏。脾功能亢进的许多治疗方式包括脾切除术、消融术、部分脾动脉栓塞或肝移植[37]。同时门脉高压常合并腹水, 为了术前控制腹水, 应保持低盐饮食和低剂量利尿剂, 并密切观察液体平衡和电解质。

肝病患者表现出必需脂肪酸缺乏及低蛋白血症, 需要长期的营养补充才能纠正。肝脏疾病患者易发

生围手术期低血糖, 因为肝糖原和肌糖原储备耗竭。肌肉萎缩和脂肪组织丢失在慢性肝病患者中很常见[38]。根据欧洲肠外和肠内营养学会对准备接受肝脏手术患者的指南, 应通过体重指数、近期体重减轻、血清白蛋白和主观总体评估来评估营养状态。肝硬化患者的术前准备中, 肝功能衰竭的程度, 合并症以及手术的类型和复杂性, 包括手术是选择性的还是紧急的, 都影响围手术期死亡率和并发症。目前关于风险评估和围手术期管理的临床数据有很大的局限性, 需要更多的研究。

(二) 围术期管理

1. 监测 所有患者应使用基本标准监护仪、脉搏血氧仪、无创血压、心电图、体温和呼气末二氧化碳进行术中监测。同时, 可采用脑电双频谱指数(BIS)监测术中麻醉深度, 以优化麻醉药物用量, 尤其对伴有肝性脑病的患者有价值[39]。

2. 麻醉药物的选择 麻醉药物的选择和管理对肝脏血流、氧供及潜在的缺血再灌注损伤有影响, 间接或直接影响凝血微环境。

氟烷是一种吸入性麻醉剂, 已知可引起免疫介导的肝毒性, 表现为重度肝小叶中心坏死。因此, 在肝病患者的麻醉中应避免使用氟烷。其他吸入性麻醉剂, 包括异氟烷、七氟烷、恩氟烷和地氟烷, 在肝脏中代谢较少, 肝毒性非常罕见[40][41]。Lee 等一项随机对照试验, 比较了七氟烷与地氟烷对活体供肝移植, 术中再灌注后综合征(PRS)发生率的影响, 结果显示, 七氟烷比地氟烷更能降低再灌注后综合征的发生率(38.7% vs 77.4%, $P = 0.004$) [42]。同样, Beck-Schimmer 等人的一项研究中, 以术后血清谷丙转氨酶(ALT)和谷草转氨酶(AST)峰值来评价肝脏缺血再灌注损伤的程度, 显示使用七氟烷预处理显著降低术后 ALT 和 AST 峰值, 分别减少 35%和 31% [43]。

静脉麻醉药丙泊酚则广泛用于慢性肝病患者, 安全性高, 即使在轻度肝性脑病患者, 也是安全的, 但需警惕低血压和呼吸暂停风险。咪达唑仑被认为是肝硬化患者发生肝性脑病的危险因素[44]。Khamaysi 等人的一项肝硬化患者随机对照研究中, 丙泊酚镇静比咪达唑仑恢复更快[45]。

而大多数阿片类药物通过氧化和葡萄糖醛酸化在肝脏代谢。肝硬化患者应降低阿片类药物使用剂量, 瑞芬太尼通过中和 IL-18 的促炎效应, 保护肝脏免受缺血再灌注损伤[46]。

3. 液体管理 在肝切除术期间的出血通常主要来自肝静脉或腔静脉。为了减少失血, 大多数肝脏外科医生更倾向于在重大肝脏手术期间采用限制性液体管理策略, 以减少失血并确保更好的手术视野。因而肝切除术通常在控制中心静脉压的情况下进行, 使用麻醉技术和术中液体限制的组将中心静脉压维持在 1.5 mm Hg。在一项小型经典研究中, 每增加 100 毫升容量, 门静脉压力增加 1.4 cm H₂O (1.03 mm Hg) [47]。尤其在门脉高压患者中, 应限制性液体管理。因此, 旨在纠正 INR 升高的大容量血液制品输注可导致门脉高压出血性风险增加。Nadeem 等人, 在一项对 158 例肝移植患者进行的观察性研究中, 证明与 0.45%生理盐水或乳酸林格氏液相比, 含氯量较高的静脉输液(如生理盐水和白蛋白)是发生术后急性肾损伤的风险因素。这可能是由于氯化物输注后肾血管收缩和血栓素释放所致[48]。

4. 体温与酸碱平衡管理 凝血功能障碍也会因手术过程中的低体温和酸中毒而加剧, 因此需积极预防和纠正低体温及酸中毒。

5. 术后镇痛 推荐采用超声引导下腹横肌平面(TAP)阻滞, 为肝切除或肝移植术后提供有效镇痛, 同时减少阿片类药物用量及相关风险, 且比硬膜外阻滞对凝血功能障碍患者更安全[49]。

(三) 不同手术出血风险的分层管理策略

肝硬化患者接受侵入性操作时, 其出血风险存在显著差异, 主要取决于操作本身的创伤程度和患者肝病的严重程度[50]。因此, 可基于欧洲肝病学会(EASL)指南将肝硬化患者手术分为低风险与高风险操作[51]的框架指导实施个体化的围术期管理策略。

1. 低风险操作

低风险操作主要包括诊断性或治疗性腹腔穿刺、中心静脉置管、常规内镜检查(无治疗性干预)等。

以肝硬化合并张力性腹水患者首选干预措施的治疗性腹腔穿刺术为例, 尽管此类患者常伴有凝血功能异常, 但临床研究显示其出血风险实际较低。一项纳入 628 例患者(其中 513 例为肝硬化)的回顾性队列研究表明, 在患者 INR 中位值达 1.7 ± 0.46 、血小板计数中位值为 $50.4 \times 10^9/L$ 的情况下, 累计 1100 次穿刺操作未实施预防性凝血功能纠正(如调整 INR 或输注血小板), 术后无任何需住院或输血的严重出血事件发生(发生率 0%) [52]。另一项前瞻性研究(纳入 171 例肝硬化患者, 累计 515 次穿刺操作, 91.2% 为治疗性穿刺)也显示, 在不常规进行凝血功能纠正的情况下, 严重并发症发生率仅为 1.6% (包括 5 例出血和 3 例感染, 其中 2 例死亡)。该研究进一步指出, 严重并发症风险与以下患者特征相关: Child-Pugh C 级 ($RR = 6.24, P = 0.0958$)、血小板计数 $< 50 \times 10^9/L$ ($RR = 0.25, P = 0.0757$) 及酒精性肝硬化 ($RR = 3.40, P = 0.0897$) 均呈现高风险趋势。同时, 治疗性穿刺的严重并发症风险显著高于诊断性操作 ($RR = 0.16, P = 0.0157$) [53]。

因此, 低风险操作期间凝血管理的重点应在于处理可增加出血风险的基础临床因素, 而非仅针对异常的凝血指标进行干预。例如, 腹腔穿刺前通常无需因 INR 延长或血小板减少而预防性输血; 但若合并严重血小板减少(如 $< 20 \times 10^9/L$) 或活动性感染等情况, 则应优先处理这些基础问题。

2. 高风险操作

肝硬化患者接受高风险操作时, 围术期凝血管理需采取系统化、多维度策略。高风险操作主要包括经皮肝脏活检、肝部分切除术、肝移植、心血管手术及大型腹部或盆腔手术等。该类操作的评估应超越传统指标(如 INR 与血小板计数), 整合以下多方面信息: 肝病严重程度(Child-Pugh 评分或 MELD-Na 评分)、门脉高压的临床表现或影像学证据、是否存在活动性感染、肾损伤或门静脉血栓等。

以经皮肝脏活检为例, 操作相关出血风险较高, 建议优先在超声引导下进行[54]。一项对 2740 例经皮肝活检的研究显示, 多因素分析中血小板计数低于 $60 \times 10^9/L$ 的患者出血风险显著升高 ($5.3\% \text{ vs. } \leq 0.7\%, P < 0.0001$), 而 $INR \geq 1.3$ 的出血率为 2.4% [55]。此外, 开放性胆囊切除术、腹部手术和心血管手术会增加凝血障碍或 Child-Pugh C 级肝硬化患者的风险。而肝脏切除手术出血常源于大血管, 且手术本身对残余肝功能及凝血因子合成具有直接影响。研究比较肝硬化患者接受在接受肝切除术(LR)和射频消融术(RFA)的出血风险, 发现手术类型是术后出血的独立危险因素, LR 相较于 RFA 的 OR 值达 5.46, 提示肝脏手术的风险分级也会对凝血功能障碍产生影响[56]。

因此, 肝硬化患者在高风险操作时可通过术前评估与基线建立进行全面的凝血功能评估, 如使用血栓弹力图(TEG/ROTEM)等粘弹性试验建立患者当前的凝血功能基线, 以识别具体的止血缺陷表型(如低凝、高凝或纤溶功能紊乱)。同时在术中动态监测, 在此类预计出血量大的手术中可采用 TEG/ROTEM 进行动态监测, 基于其结果的目标导向输血策略(如根据最大振幅 MA 指导血小板输注, 根据凝血时间 R 值指导血浆输注, 根据纤溶指数 LY30 指导抗纤溶治疗), 有效减少总输血量及输血相关并发症。即此类手术的管理策略核心并非“纠正异常的化验单数值”, 而是通过精细化干预, 支持机体维持凝血再平衡以应对手术创伤, 同时严格避免因过度干预(如输注大量新鲜冰冻血浆)导致的容量负荷增加、门脉压力升高及血栓形成风险。

5. 总结

肝硬化病理生理机制复杂, 其凝血功能障碍的具体机制尚未完全阐明。此外, 针对肝硬化患者有创操作后出血及血栓形成机制的研究仍较少且存在争议, 致使目前临床治疗策略仍相对保守、多依赖于经验。因此, 对肝病患者实施麻醉必须进行详细的术前评估与充分准备, 以全面优化患者全身状态并准确

评估手术风险。随着麻醉药物研究与临床应用的持续优化, 重大手术中晚期肝病患者的安全性得以提升。同时, 术中监测技术的进步也显著提高了对病理生理状态异常的识别能力, 为及时、精准的治疗干预提供了依据。总体而言, 肝硬化患者的围术期凝血管理理念已实现重要转变——从依赖静态凝血指标转向基于“凝血再平衡”理论的动态功能评估, 并且期待在未来能开展更大样本的前瞻性研究为其临床诊治提供更为高质量的理论证据和实践指导。

参考文献

- [1] Koupenova, M., Kehrel, B.E., Corkrey, H.A. and Freedman, J.E. (2016) Thrombosis and Platelets: An Update. *European Heart Journal*, **38**, 785-791. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw550>
- [2] Longstaff, C. and Kolev, K. (2015) Basic Mechanisms and Regulation of Fibrinolysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **13**, S98-S105. <https://doi.org/10.1111/jth.12935>
- [3] Zanetto, A., Campello, E., Pelizzaro, F., Farinati, F., Burra, P., Simioni, P., et al. (2022) Haemostatic Alterations in Patients with Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma: Laboratory Evidence and Clinical Implications. *Liver International*, **42**, 1229-1240. <https://doi.org/10.1111/liv.15183>
- [4] Lim, H.I. and Cuker, A. (2022) Thrombocytopenia and Liver Disease: Pathophysiology and Periprocedural Management. *Hematology*, **2022**, 296-302. <https://doi.org/10.1182/hematology.2022000408>
- [5] Li, Y., Ryan, J., Xu, F. and Vostal, J.G. (2019) Macrophage Depletion Mitigates Platelet Aggregate Formation in Splenic Marginal Zone and Alleviates LPS-Associated Thrombocytopenia in Rats. *Frontiers in Medicine*, **6**, Article No. 300. <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00300>
- [6] Rautou, P., Caldwell, S.H. and Villa, E. (2023) Bleeding and Thrombotic Complications in Patients with Cirrhosis: A State-of-the-Art Appraisal. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **21**, 2110-2123. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.04.016>
- [7] Basili, S., Raparelli, V., Napoleone, L., Talerico, G., Corazza, G.R., Perticone, F., et al. (2018) Platelet Count Does Not Predict Bleeding in Cirrhotic Patients: Results from the PRO-LIVER Study. *American Journal of Gastroenterology*, **113**, 368-375. <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.457>
- [8] Atiq, F. and O'Donnell, J.S. (2024) Novel Functions for Von Willebrand Factor. *Blood*, **144**, 1247-1256. <https://doi.org/10.1182/blood.2023021915>
- [9] Giuli, L., Pallozzi, M., Venturini, G., Gasbarrini, A., Ponziani, F.R. and Santopaolo, F. (2023) Molecular Mechanisms Underlying Vascular Liver Diseases: Focus on Thrombosis. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 12754. <https://doi.org/10.3390/ijms241612754>
- [10] Raparelli, V., Basili, S., Carnevale, R., Napoleone, L., Del Ben, M., Nocella, C., et al. (2016) Low-Grade Endotoxemia and Platelet Activation in Cirrhosis. *Hepatology*, **65**, 571-581. <https://doi.org/10.1002/hep.28853>
- [11] Zanetto, A., Rinder, H.M., Campello, E., Saggiorato, G., Deng, Y., Ciarleglio, M., et al. (2020) Acute Kidney Injury in Decompensated Cirrhosis Is Associated with Both Hypo-Coagulable and Hyper-Coagulable Features. *Hepatology*, **72**, 1327-1340. <https://doi.org/10.1002/hep.31443>
- [12] Zanetto, A., Campello, E., Bulato, C., Gavasso, S., Saggiorato, G., Shalaby, S., et al. (2022) Global Hemostatic Profiling in Patients with Decompensated Cirrhosis and Bacterial Infections. *JHEP Reports*, **4**, Article ID: 100493. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2022.100493>
- [13] Villa, E., Bianchini, M., Blasi, A., Denys, A., Giannini, E.G., de Gottardi, A., et al. (2022) EASL Clinical Practice Guidelines on Prevention and Management of Bleeding and Thrombosis in Patients with Cirrhosis. *Journal of Hepatology*, **76**, 1151-1184. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.09.003>
- [14] Zanetto, A., Campello, E., Bulato, C., Willems, R., Konings, J., Roest, M., et al. (2025) Impaired Whole Blood Thrombin Generation Is Associated with Procedure-Related Bleeding in Acutely Decompensated Cirrhosis. *Journal of Hepatology*, **82**, 1023-1035. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.12.008>
- [15] Sinegre, T., Abergel, A., Lebreton, A. and Lecompte, T. (2024) "Prothrombin Conversion and Thrombin Decay in Patients with Cirrhosis—Role of Prothrombin and Antithrombin Deficiencies": Comment. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **22**, 2366-2370. <https://doi.org/10.1016/j.jth.2024.05.016>
- [16] Sinegre, T., Duron, C., Lecompte, T., Pereira, B., Massoulier, S., Lamblin, G., et al. (2018) Increased Factor VIII Plays a Significant Role in Plasma Hypercoagulability Phenotype of Patients with Cirrhosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **16**, 1132-1140. <https://doi.org/10.1111/jth.14011>
- [17] Carnevale, R., Raparelli, V., Nocella, C., Bartimoccia, S., Novo, M., Severino, A., et al. (2017) Gut-Derived Endotoxin Stimulates Factor VIII Secretion from Endothelial Cells. Implications for Hypercoagulability in Cirrhosis. *Journal of*

- Hepatology*, **67**, 950-956. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.07.002>
- [18] Pradhan-Sundd, T., Gudapati, S., Kaminski, T.W. and Ragni, M.V. (2021) Exploring the Complex Role of Coagulation Factor VIII in Chronic Liver Disease. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, **12**, 1061-1072. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2021.02.014>
 - [19] Driever, E.G. and Lisman, T. (2023) Fibrin Clot Properties and Thrombus Composition in Cirrhosis. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, **7**, Article ID: 100055. <https://doi.org/10.1016/j.rpth.2023.100055>
 - [20] von Meijenfeldt, F.A. and Lisman, T. (2021) Fibrinolysis in Patients with Liver Disease. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, **47**, 601-609. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1718924>
 - [21] Sillen, M. and Declerck, P.J. (2021) A Narrative Review on Plasminogen Activator Inhibitor-1 and Its (Patho)physiological Role: To Target or Not to Target? *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 2721. <https://doi.org/10.3390/ijms22052721>
 - [22] Rijken, D. and Leebeek, F. (2015) The Fibrinolytic Status in Liver Diseases. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, **41**, 474-480. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1550437>
 - [23] Afzal, A., Gage, B.F., Suhong, L., Schoen, M.W., Korenblat, K. and Sanfilippo, K.M. (2022) Different Risks of Hemorrhage in Patients with Elevated International Normalized Ratio from Chronic Liver Disease versus Warfarin Therapy, a Population-Based Retrospective Cohort Study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **20**, 1610-1617. <https://doi.org/10.1111/jth.15743>
 - [24] Karvellas, C.J., Bajaj, J.S., Kamath, P.S., Napolitano, L., O'Leary, J.G., Solà, E., *et al.* (2023) AASLD Practice Guidance on Acute-on-Chronic Liver Failure and the Management of Critically Ill Patients with Cirrhosis. *Hepatology*, **79**, 1463-1502. <https://doi.org/10.1097/hep.0000000000000671>
 - [25] Premkumar, M., Kulkarni, A.V., Kajal, K. and Divyaveer, S. (2022) Principles, Interpretation, and Evidence-Based Role of Viscoelastic Point-of-Care Coagulation Assays in Cirrhosis and Liver Failure. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, **12**, 533-543. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2021.05.001>
 - [26] George, G., Manatasahit, W., Balasubramanian, M. and Navarro, V. (2018) Reproducibility of TEG Parameters in Stable Cirrhotics. *Laboratory Medicine*, **49**, 226-230. <https://doi.org/10.1093/labmed/lmx041>
 - [27] Chau, T.N., Chan, Y.W., Patch, D., Tokunaga, S., Greenslade, L. and Burroughs, A.K. (1998) Thrombelastographic Changes and Early Rebleeding in Cirrhotic Patients with Variceal Bleeding. *Gut*, **43**, 267-271. <https://doi.org/10.1136/gut.43.2.267>
 - [28] De Pietri, L., Bianchini, M., Rompianesi, G., Bertellini, E. and Begliomini, B. (2016) Thromboelastographic Reference Ranges for a Cirrhotic Patient Population Undergoing Liver Transplantation. *World Journal of Transplantation*, **6**, 583-593. <https://doi.org/10.5500/wjt.v6.i3.583>
 - [29] Hartmann, J., Dias, J.D., Pivalizza, E.G. and Garcia-Tsao, G. (2022) Thromboelastography-Guided Therapy Enhances Patient Blood Management in Cirrhotic Patients: A Meta-Analysis Based on Randomized Controlled Trials. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, **49**, 162-172. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1753530>
 - [30] Singh, A.D., Mucha, S.R. and Lindenmeyer, C.C. (2022) Cirrhotic Coagulopathy: A Rebalanced Hemostasis. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, **89**, 523-533. <https://doi.org/10.3949/ccjm.89a.21018>
 - [31] Adam, E.H., Möhlmann, M., Herrmann, E., Schneider, S., Zacharowski, K., Zeuzem, S., *et al.* (2020) Assessment of Hemostatic Profile in Patients with Mild to Advanced Liver Cirrhosis. *World Journal of Gastroenterology*, **26**, 2097-2110. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i17.2097>
 - [32] Stotts, M.J., Lisman, T. and Intagliata, N.M. (2020) The Spectrum of Disease Severity in Cirrhosis and Its Implications for Hemostasis. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, **46**, 716-723. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1715449>
 - [33] Northup, P.G., Lisman, T. and Roberts, L.N. (2021) Treatment of Bleeding in Patients with Liver Disease. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **19**, 1644-1652. <https://doi.org/10.1111/jth.15364>
 - [34] Blasi, A., Patel, V.C., Adelmeijer, J., Azarian, S., Hernandez Tejero, M., Calvo, A., *et al.* (2019) Mixed Fibrinolytic Phenotypes in Decompensated Cirrhosis and Acute-on-Chronic Liver Failure with Hypofibrinolysis in Those with Complications and Poor Survival. *Hepatology*, **71**, 1381-1390. <https://doi.org/10.1002/hep.30915>
 - [35] Turon, F., Driever, E.G., Baiges, A., Cerda, E., García-Criado, Á., Gilibert, 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>
 - [36] Veldhuijzen van Zanten, D., Buganza, E. and Abraldes, J.G. (2021) The Role of Hepatic Venous Pressure Gradient in the Management of Cirrhosis. *Clinics in Liver Disease*, **25**, 327-343. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2021.01.002>
 - [37] Ueda, J., Mamada, Y., Taniai, 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**, 1-8. <https://doi.org/10.1177/03000605231190967>

- [38] Bunchorntavakul, C. (2023) Sarcopenia and Frailty in Cirrhosis: Assessment and Management. *Medical Clinics of North America*, **107**, 589-604. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2022.12.007>
- [39] Jindal, A., Sharma, B.C., Sachdeva, S., Chawla, R., Srivastava, S. and Maharshi, S. (2015) Bispectral Index Monitoring for Diagnosis and Assessment of Severity of Hepatic Encephalopathy in Cirrhotic Patients. *Digestive and Liver Disease*, **47**, 769-774. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2015.04.014>
- [40] Mohseni, M., Safari, S. and Alavian, S.M. (2014) Volatile Anesthetics in Ischemic Liver Injury: Enemy or Friend? *Hepatitis Monthly*, **14**, e19880. <https://doi.org/10.5812/hepatmon.19880>
- [41] Starczewska, M.H., Mon, W. and Shirley, P. (2017) Anaesthesia in Patients with Liver Disease. *Current Opinion in Anaesthesiology*, **30**, 392-398. <https://doi.org/10.1097/aco.0000000000000470>
- [42] Lee, J., Yoo, Y., Lee, J., Park, Y.J. and Ryu, H.G. (2016) Sevoflurane versus Desflurane on the Incidence of Postreperfusion Syndrome during Living Donor Liver Transplantation: A Randomized Controlled Trial. *Transplantation*, **100**, 600-606. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000000874>
- [43] Beck-Schimmer, B., Breitenstein, S., Urech, S., De Conno, E., Wittlinger, M., Puhan, M., et al. (2008) A Randomized Controlled Trial on Pharmacological Preconditioning in Liver Surgery Using a Volatile Anesthetic. *Annals of Surgery*, **248**, 909-918. <https://doi.org/10.1097/sla.0b013e31818f3dda>
- [44] Chen, T., Wen, L., Zhong, R. and Chen, X. (2023) General Anesthesia in Patients with Hepatic Encephalopathy and Acute Variceal Bleeding Undergoing Endoscopic Treatment: A Retrospective Study. *Medicine*, **102**, e34395. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000034395>
- [45] Khamaysi, I., William, N., Olga, A., Alex, I., Vladimir, M., Kamal, D., et al. (2011) Sub-Clinical Hepatic Encephalopathy in Cirrhotic Patients Is Not Aggravated by Sedation with Propofol Compared to Midazolam: A Randomized Controlled Study. *Journal of Hepatology*, **54**, 72-77. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.06.023>
- [46] Yi, S., Cao, H., Zheng, W., Wang, Y., Li, P., Wang, S., et al. (2023) Targeting the Opioid Remifentanyl: Protective Effects and Molecular Mechanisms against Organ Ischemia-Reperfusion Injury. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **167**, Article ID: 115472. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115472>
- [47] Zimmon, D.S. and Kessler, R.E. (1974) The Portal Pressure-Blood Volume Relationship in Cirrhosis. *Gut*, **15**, 99-101. <https://doi.org/10.1136/gut.15.2.99>
- [48] Nadeem, A., Salahuddin, N., El Hazmi, A., Joseph, M., Bohlega, B., Sallam, H., et al. (2014) Chloride-Liberal Fluids Are Associated with Acute Kidney Injury after Liver Transplantation. *Critical Care*, **18**, Article No. 625. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0625-7>
- [49] Rascón-Martínez, D.M., Ullah, S., Memon, M.A., Bangash, A., Ali, A., Ikram Ul Haq, M., et al. (2025) Role of Opioid-Sparing Techniques in Pain Management for General Surgery Patients with Hepatic Dysfunction: An Observational Cohort Study. *Cureus*, **17**, e77117. <https://doi.org/10.7759/cureus.77117>
- [50] Newman, K.L., Johnson, K.M., Cornia, P.B., Wu, P., Itani, K. and Ioannou, G.N. (2020) Perioperative Evaluation and Management of Patients with Cirrhosis: Risk Assessment, Surgical Outcomes, and Future Directions. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **18**, 2398-2414.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.07.051>
- [51] Riescher-Tuczkiewicz, A., Caldwell, S.H., Kamath, P.S., et al. (2024) Expert Opinion on Bleeding Risk from Invasive Procedures in Cirrhosis. *JHEP Reports*, **6**, Article ID: 100986.
- [52] Grabau, C.M., Crago, S.F., Hoff, L.K., Simon, J.A., Melton, C.A., Ott, B.J., et al. (2004) Performance Standards for Therapeutic Abdominal Paracentesis. *Hepatology*, **40**, 484-488. <https://doi.org/10.1002/hep.20317>
- [53] De Gottardi, A., Thévenot, T., Spahr, L., Morard, I., Bresson-Hadni, S., Torres, F., et al. (2009) Risk of Complications after Abdominal Paracentesis in Cirrhotic Patients: A Prospective Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **7**, 906-909. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2009.05.004>
- [54] Neuberger, J., Patel, J., Caldwell, H., Davies, S., Hebditch, V., Hollywood, C., et al. (2020) Guidelines on the Use of Liver Biopsy in Clinical Practice from the British Society of Gastroenterology, the Royal College of Radiologists and the Royal College of Pathology. *Gut*, **69**, 1382-1403. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321299>
- [55] Seeff, L.B., Everson, G.T., Morgan, T.R., Curto, T.M., Lee, W.M., Ghany, M.G., et al. (2010) Complication Rate of Percutaneous Liver Biopsies among Persons with Advanced Chronic Liver Disease in the HALT-C Trial. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **8**, 877-883. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2010.03.025>
- [56] Ronca, V., Barabino, M., Santambrogio, R., Opocher, E., Hodson, J., Bertolini, E., et al. (2021) Impact of Platelet Count on Perioperative Bleeding in Patients with Cirrhosis Undergoing Surgical Treatments of Liver Cancer. *Hepatology Communications*, **6**, 423-434. <https://doi.org/10.1002/hep4.1806>