



What's new?

간문맥 혈전증: 역학, 진단 및 치료에 관하여

분당제생병원 ¹소화기내과, ²간질환내과, ³CHA 의과학대학교 강남차병원 소화기내과서준영¹ · 김세화² · 유양재² · 이아영³ · 박상종¹

Epidemiology, Diagnosis, and Treatment of Portal Vein Thrombosis

Jun-young Seo¹, Se Hwa Kim², Yang Jae Yoo², Ah Young Lee³, and Sang Jong Park¹Departments of ¹Gastroenterology, ²Hepatology, DMC Bundang Jesaeng General Hospital, Seongnam;³Department of Gastroenterology, CHA University Gangnam Medical Center, CHA University School of Medicine, Seoul, Korea

In recent years, the incidence of portal vein thrombosis (PVT) in patients with cirrhosis has increased; the thrombosis ranges from asymptomatic partial to complete occlusion. Treatment is difficult. Anticoagulation therapy may be the optimal first-line treatment for patients with acute PVT who lack variceal bleeding or mesenteric ischemia. Minimally invasive treatment options include mechanical thrombectomy, chemical thrombolysis, and stent placement. However, the effectiveness and timing of anticoagulation and interventional therapies remain unclear. (Korean J Med 2023;98:162-172)

Keywords: Portal vein; Thrombosis; Anticoagulation; Thrombolytic therapy; Transjugular intrahepatic portosystemic shunt

서 론

간문맥 혈전증은 간문맥 내부에 혈전이 형성되는 것으로 정의되며, 최근 간경변증 환자에서 중요한 문제로 급부상하고 있다. 간문맥 혈전증은 무증상의 부분 폐색부터 간기능 부전에 의한 정맥류 출혈, 장 괴사까지 야기할 수 있는 완전 폐색까지 다양한 형태로 나타날 수 있다. 간경변증 외에도 선천적 혹은 후천적 응고 질환, 복부 감염, 수술이나 외상으

로 인한 혈관 내피세포의 손상도 간문맥 혈전증을 일으킬 수 있다[1]. 또한 간세포암 및 전이암 등의 혈관 침윤도 간문맥 혈전증을 유발할 수 있다[2,3]. 간경변증 환자에서 간문맥 혈전증이 간경변증의 악화로 발생하는지, 아니면 간문맥 혈전증이 있는 경우 간기능이 악화되는지 그 인과관계는 명확하지 않지만, 최근 연구에 따르면 간기능 악화에 따라 간문맥 혈전증이 발생한다고 알려져 있다[2,4,5]. 이것은 간문맥 혈전증이 간기능 악화의 원인이라기보다는 간기능 악화를 나

Received: 2023. 5. 8

Revised: 2023. 7. 11

Accepted: 2023. 7. 19

Correspondence to Sang Jong Park, M.D.

Department of Gastroenterology, DMC Bundang Jesaeng General Hospital, 20 Seohyeon-ro 180beon-gil, Bundang-gu, Seongnam 13590, Korea

Tel: +82-31-779-0210, Fax: +82-31-779-0929, E-mail: elwind@dmc.or.kr

Copyright © 2023 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

타내는 중증도 지표가 될 수 있다는 것을 의미한다. 대체로 간문맥 혈전증의 30-50% 정도는 자연적으로 호전되지만, 일부 연구에서 완전한 폐쇄성 간문맥 혈전이 있는 경우 이식 후 사망률이 증가하는 것으로 나타났다[5]. 따라서 간 이식이 필요한 환자가 완전한 폐쇄성 간문맥 혈전이 있는 경우 신속한 재관류 전략이 필요하다[6]. 그러나 아직 간문맥 혈전증을 어떤 시술로 언제 치료해야 하는지, 항응고제의 종류와 사용 기간 등에 대하여 일치된 결론이 없는 상태이다. 본 논문에서는 이에 대한 기존 연구들을 살펴보고 한다.

본 론

유병률 및 임상 증상

간경변증 환자에서 간문맥 혈전증의 빈도는 0.6-26%로 보고되고 있고, 비대상성 간경변증 환자에서 빈도가 더욱 증가하는 것으로 알려져 있다[7,8]. 여러 연구들에서 동양에서의 전체 간문맥 고혈압의 원인 중 1/3이 간문맥 혈전증으로 인한 것으로 보고된 바 있으며, 서양에서는 대체로 간문맥 고혈압의 원인 중 5-10% 정도를 차지하는 것으로 보고되고 있다[9,10].

이런 간문맥 혈전증의 임상 증상은 비특이적으로, 대략 1/3 정도의 환자들은 무증상으로 우연히 검진에서 발견되곤

Table 1. Various forms of non-malignant PVT in patients with cirrhosis

Study	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Surgical decisiveness of classification
Stieber et al. (1991) [17]	Partial of complete	Extended to SMV	Extended to SV	As grade 3 Complete	No
Nonami et al. (1992) [18]	Intrahepatic PVT	Rt/Lt portal branches	Partial PVT trunk	Complete PVT trunk	No
Gayowski et al. (1996) [19]	Partial PVT	Complete PVT confined to portal trunk	Complete PVT extending to the confluence	Complete PVT extending below confluence	No
Yerdel et al. (2000) [20]	PVT < 50% occlusion	PVT > 50%	Complete thrombosis of PVT and distal SMV	Complete thrombosis of PVT and distal and proximal SMV	Yes
Jamieson (2000) [21]	Confined to PV trunk	Extending to distal SMV	Diffuse thrombosis of splanchnic venous system with collateral	Diffuse thrombosis of splanchnic venous system without collateral	Yes
Charco et al. (2005) [22]	Limited PV trunk	Extending to distal SMV with patent spleno-mesenteric confluence	Diffuse thrombosis of splanchnic venous system with collateral	Diffuse thrombosis of splanchnic venous system without collateral	Yes
Bauer et al. (2006) [23]	Thrombosis < 25%	Thrombosis 26-50%	Thrombosis 51-75%	Thrombosis > 76%	No
Ma et al. (2014) [24]	Partial PVT without cavernoma	Partial PVT with cavernoma	Complete PVT without cavernoma	Complete PVT with cavernoma	No
Sarin et al. (2016) [25]	Trunk	Branches	Trunk and branches	-	No
Bhangui et al. (2019) [26]	Non-complex type (Yerdel grade 1-3)		Complex type (Yerdel grade 4 or Jamieson and Charco grade 3-4)		Yes

PVT, portal vein thrombosis; SMV, superior mesenteric vein; SV, splenic vein; Rt/Lt, right/left; PV, portal vein.

한다. 간문맥 혈전증은 시간 경과에 따라 증상 발현 60일을 기준으로 급성과 만성으로 구분한다. 증상이 있는 경우 혈전의 위치나 정도, 환자의 나이에 따라서 임상 양상이 달라질 수 있다. 급성 간문맥 혈전증에서는 간문맥 고혈압이나 측부 혈행을 관찰할 수 없고, 간기능도 일반적으로 정상이다. 증상이 있는 경우 복통, 발열, 오심 등의 증상을 호소할 수 있다. 하지만 급성 간문맥 혈전증이 상장간막정맥에 있는 경우 복통, 설사나 장마비의 형태로 나타날 수 있으며 심할 경우 복막염과 함께 패혈증, 다장기 부전까지도 올 수 있다[11]. 특히 문맥압항진증이 있는 경우에는 문맥위 병증으로 인한 위장관 출혈의 위험도 증가할 수 있다. 급성 상장간막정맥 혈전증이나 하장간막정맥 혈전증은 허혈증이 동반된 급성

복통으로 발현될 수 있다. 대개 간문맥 혈전증에서 급성 장간막 허혈이 있는 경우가 6-15% 정도 된다[12,13].

만성 간문맥 혈전증은 일반적으로 식도 및 위정맥류 또는 간문맥위 병증에 따른 상부위장관 출혈, 범혈구 감소증을 동반한 비장 종대, 복수 등의 증상을 나타내는 간문맥 고혈압의 징후를 보이며, 드물게 간문맥 해면 변형으로 인한 문맥성 담즙증(portal cholangiopathy)도 나타날 수도 있다. 또한 일부에서는 무증상이기도 하지만 일부에서는 황달이나 담관염, 복통 등의 증상이 생길 수 있다[14,15].

분류 체계

간문맥 혈전증의 분류 체계는 다양하며 대부분 간 이식 환자에서 예후를 예측하기 위해 개발되었다[16]. 현재까지 보고된 간문맥 혈전증 분류 체계는 표 1에 요약되어 있다[17-26]. 간문맥 혈전증을 기술하기 위한 여러 종류의 분류 체계 중 가장 자주 사용되는 분류 체계 중 하나인 Yerdel 분류는 간 이식 등의 수술을 하는 동안의 치료 방법을 정하는 데 이용된다[20]. 하지만 이 분류 체계는 해부학적 분류 체계일 뿐이며, 혈전의 기간이나 환자의 증상 등의 정보는 제공하지 않는다. 이에 Yerdel 분류의 한계를 고려하여 환자의 기능적 정보를 포함하는 새로운 분류 체계가 제안되어 왔다. 2016년 Sarin이 제안한 해부기능적 분류 체계는 혈전의 위치뿐 아니라 폐색의 정도, 기간, 환자의 증상, 혈전의 정도와 기저 간 질환의 유무도 고려하며, 2019년 Bhangui가 제안한 분류 체계에서는 간문맥 혈전증을 복잡성(complex type)과 비복합성(non-complex type) 간문

Table 2. Risk factor for portal vein thrombosis according to cirrhosis status

In non-cirrhotic portal vein thrombosis	In cirrhotic portal vein thrombosis
Systemic disorder	Systemic disorder
Malignancy	Advanced portal hypertension
JAK2 V617F mutation	Malignancy
Polycythemia vera	Steal syndrome from large
Essential thrombocytosis, primary myelofibrosis	spontaneous porto-systemic shunts
Inherited thrombophilia	Inherited thrombophilia
Factor V Leiden	Factor V leiden
Prothrombin gene G20210A mutation	Prothrombin gene G20210A mutation
Protein C and S deficiency	
Antithrombin deficiency	
Acquired thrombophilia	Acquired thrombophilia
Antiphospholipid syndrome	Increased Factor VIII
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	Protein C and S deficiency, antithrombin deficiency
Autoimmune disease and vasculitis	Non-alcohol steatohepatitis
Inflammatory bowel disease	
Pregnancy	
Intra-abdominal infection	Abdominal malignancy
Trauma	(hepatocellular carcinoma)
Abdominal malignancy	Intra-abdominal surgery
Surgery	(hepatectomy, surgical shunt)
Splenectomy, pancreas surgery, hepatectomy, liver transplantation	Local reginal therapy for hepatoma (TACE, radioembolization)
	TIPS

TACE, Trans-arterial chemoembolization; TIPS, transjugular intrahepatic portosystemic shunt.

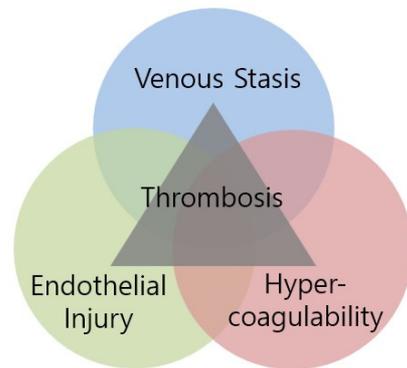


Figure 1. The Virchow triad considers three factors that presumably contribute to PVT: hypercoagulability, hemodynamic changes in stasis and turbulence, and endothelial injury/dysfunction. PVT, portal vein thrombosis.

맥 혈전으로 분류하며, 기능적, 혈액학적 관점에서 예후를 예측하는 데 이용된다[25,26].

병태 생리와 원인

비대상성 간경변 환자에서 과응고성, 혈류 정체 그리고 내피 세포 손상에 해당하는 Virchow의 세 가지 요소는 문맥계와 장간막정맥계에서 혈전증을 유발하는 주요 원인이 된다(Table 2, Fig. 1) [27]. 간경변증 환자는 기본적으로 과응고 상태에 있는데, 이는 지혈 균형의 변화로 인해 증가된 트롬빈 수치로 나타나며, 응고인자 합성 부족으로 출혈 경향이 있으나 실제 항응고인자의 합성도 부족하기 때문에 출혈-혈전 경향은 균형을 이루고 있다[28]. 환자들은 안티트롬빈과 단백질 C와 같은 항응고인자 수치가 감소해 있으나 factor VIII과 von Willebrand factor와 같은 응고촉진인자 수치는 증가해 있다. 이 경우 혈소판 감소증이 일반적이지만 ADAMTS-13의 감소로 인해 혈소판의 혈전 생성 능력이 증가하게 된다[1,29,30]. 이런 간경변증 환자에서 장점막의 감염 때문에 문맥계로 세균이 이동하여 이차적으로 발생하는 내독소혈증 역시 혈전증을 유발하기도 한다[1,2,31].

간경변증 환자에서는 실질 구조의 구조적 변형으로 인해 혈류 흐름이 감소하고 혈관 저항이 증가하게 된다. 또한 문맥전신 측부 순환 및 내장혈관의 확장으로 혈류가 정체하게 된다. 문맥계의 이러한 변화는 간문맥 혈전증과 관련이 있으며, 특히 간문맥에서 15 cm/s 미만의 혈류 속도는 혈전증의 발생 위험을 증가시키는 것으로 알려져 있다[7,32]. 간경변증

환자의 내피세포 손상은 자발적 세균성 복막염, 전신 감염, 간 절제술, 내시경 정맥류 경화 요법, 경정맥 간 내 문맥전신 단락(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS) 배치 또는 기타 혈관 내 문맥-정맥 중재로 인한 것일 수 있고, 이러한 요소들이 간문맥 혈전 형성에 기여할 수 있다.

자연 경과

간문맥 혈전증은 다른 정맥 혈전증과는 달리 자연 경과에 있어서도 다양한 경과를 보인다[33]. 간문맥 혈전증은 간경변증이 동반된 경우와 동반되지 않은 경우에 따라 예후가 다른 경과를 보이는 것으로 알려져 있다. 간경변증이 동반된 일부 경우에는 간문맥 혈전증의 자연 관해가 관찰되기도 한다. 최근의 메타분석에서는 항응고 치료를 받은 환자와 받지 않은 환자 중 간경변증에서 동반된 간문맥 혈전증 환자에서 항응고 치료 없이 42%의 재관류율을 보여주었다[34]. 이렇게 자연 관해되는 비율은 대상성 간경변증, 부분 간문맥 혈전증의 경우에서 비대상성 간경변증, 간 이식 대기 환자들 보다 더 높았다[35]. 이런 간문맥 혈전증의 관해에는 그 외에도 수많은 요인들이 관계되기 때문에 간문맥 혈전증의 재관류율에 대한 객관적인 평가는 쉽지 않다. 항응고제 사용 없이 자연 관해가 되는 경우도 있지만 한 연구에서는 대상성 간경변증 환자들 중 치료를 받지 않은 환자들 가운데 33%에서 간문맥 혈전증이 진행되는 결과를 보여주었다[34]. 반면 항응고 치료 이후의 간문맥 혈전증 관해율은 다른 정맥 혈전증에 비해 낮은 것으로 보고되었다[33].

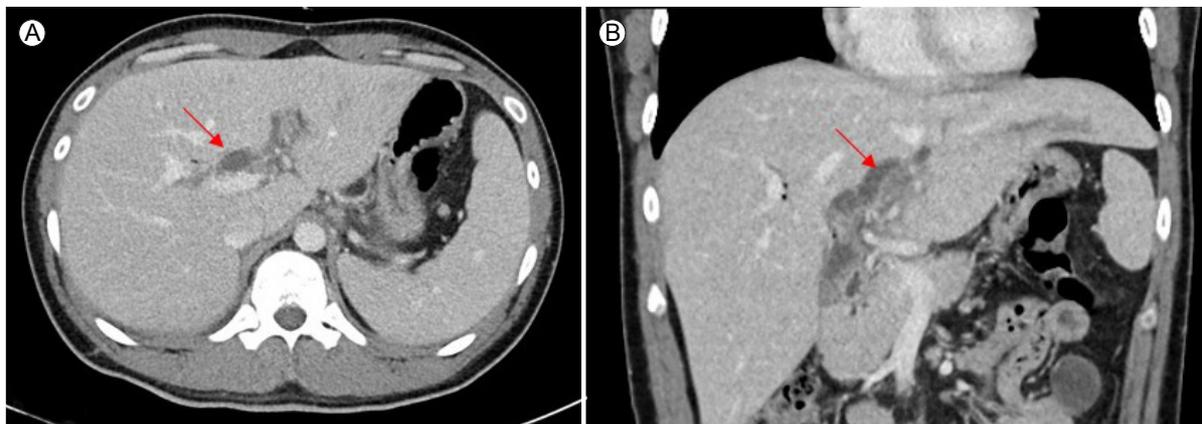


Figure 2. Transverse (A) and coronal (B) images of an asymptomatic 52-year-old man with an incidentally diagnosed portal vein thrombosis (PVT) visible on computed tomography performed during routine healthcare screening (arrow).

진단

간경변증 환자에서 간문맥 혈전증을 예측하는 혈청학적 지표의 역할은 불분명하다. D-dimer와 단백질 C, 단백질 S의 수치가 잠재적인 예측 인자로 제안되지만, 여러 연구들을 보았을 때 일반화가 가능한 결론을 내릴 수는 없었다[36,37]. 이전에 10가지 기준으로 간문맥 혈전증에 대한 사전 평가가 제안된 적 있는데, 세 가지 주요 기준은 Child-Pugh B/C, 간문맥 혈전 과거력 및 전혈전성 위험 인자(factor V leiden mutation, prothrombin gene mutation, MTHFR mutation)를 포함하고, 나머지 일곱 가지 부가적인 기준에는 문맥전신 단락, 위정맥류, 간암, 전신정맥 혈전증의 유무, 유산, 급성 복통, 간문맥 고혈압 합병증의 발병이나 악화, 최근 내시경적/외과적/방사선 중재술 기왕력 및 문맥 유속이 15 cm/s 미만인 경우를 포함한다. 간문맥 혈전증 예측을 위해 제안된 이 10점 평가는 포괄적인 것으로 보이지만 아직 전향적 연구에서 검증된 바가 없다[25].

중증 간문맥 혈전증이 간암 정기 검진을 받는 간경변증 환자에서 우연히 발견되기도 한다. 도플러 평가를 이용한 간 초음파 검사는 간문맥 혈전증을 확인할 때 사용되는 초기 검사이며, 89%의 민감도와 92%의 특이도를 보인다. 혈관조영 computed tomography (CT) 및 혈관조영 magnetic resonance imaging (MRI)은 90%의 민감도와 99%의 특이도를 보여(Fig. 2) 초음파 도플러보다 더 민감하고 특이적이며, 혈전의 기간과 범위에 대한 정보도 제공한다. 또한 상부 장간막과 비장정맥에서 혈전이 있는지를 확인하고, 장간막과 같은 혈관 외 구조에 미치는 영향에 대한 정보도 제공하며, 측부 및 문맥전신 단락 유무도 알 수 있다[12,38]. 일반적으로 간문맥 혈전증이 의심되는 경우 간 도플러 초음파를 먼저 시행하며, 혈전증이 확인되면 혈관조영 CT나 MRI를 시행하여 혈전의 범위와 혈관 외 구조를 파악하는 것이 필요하다.

이 밖에도 양성(bland thrombosis)과 악성(portal vein tumor thrombosis, PVTT)을 구별하는 것은 매우 중요하다. 간실질 내에 간세포암이나 담관암 등의 종양이 있으며 이 종양이 간문맥을 직접 침범하는 경우 PVTT로 진단할 수 있겠지만, 떨어져 있으면 dynamic CT나 MRI 혹은 도플러 초음파 등의 영상 진단으로 구별해야 한다. 아직까지 체계화된 구별법은 없는 상황으로 문맥의 확대 여부, 문맥 내부에 전방적인 조영증강 여부, 문맥 내 신생혈관(neovascularity) 여부 등을 종합하여 판단하여야 한다. 이전의 CT를 이용한 연구에서 악성과 양성

혈전증에서 문맥 평균 직경이 각각 23.4 mm와 16 mm로 악성에서 유의하게 더 넓어져 있는 것을 보고한 바 있다[39].

급성 간문맥 혈전증의 치료

간경변증 환자에서 간문맥 혈전증이 발생했을 때 최적의 치료는 아직 명확한 권장 사항이 없어 불분명하지만 항응고요법은 혈전의 확장 또는 재발 방지, 혈관 개통성의 확립, 간문맥 고혈압 및 장 허혈과 같은 합병증 예방을 위한 최선의 치료인 것으로 보인다.

항응고 요법

간경변증에서 동반된 간문맥 혈전증에 항응고제를 사용하기 전 간문맥 고혈압으로 인한 출혈 위험도, 간경변증의 중증도, 폐색된 혈관 재관류의 이점을 신중하게 고려하여야 한다. 기존 연구들에서 항응고제 사용의 적절한 시기나 적응증에 대해서는 구체적으로 정해진 합의는 없으나 비교적 안전하다고 알려져 있다. 한 후향적 연구에서 항응고제를 투여받은 문맥압항진증 환자에서는 재출혈률, 입원 기간, 6주 사망률 또는 TIPS 삽입과 같은 구조 요법의 필요성이 증가하지 않았다[6]. 또 다른 연구에서는 52명의 항응고 치료를 받는 환자와 104명의 항응고 치료를 받지 않는 환자를 비교하였는데 두 군에서 출혈의 발생률은 항응고제 여부에 관계없이 동일했고, 이와 유사한 결과가 다른 연구에서도 나타났다[40,41].

간문맥의 재관류율은 항응고 치료를 받은 환자들에서 받지 않은 사람들보다 더 높았고(51.4% vs. 18.8%; $p = 0.005$) [34], 체계적 문헌 고찰에서도 이와 비슷한 결과가 보고되었다(33-75%) [6,34,41]. 한 다변량 분석에서 간문맥 혈전의 진단 당시의 model for end-stage liver disease (MELD) 점수가 간경변증 환자에서 항응고 치료의 재관류율을 유의하게 예측할 수 있음이 보고된 바 있다(hazard ratio, 1.105; 95% confidence interval, 1.012-1.207; $p = 0.027$) [6]. 재혈전증의 발생률은 항응고제를 중단한 환자에서 35.3%였고 이는 이전의 다른 연구 결과와도 비슷하였다[6,42,43]. 이러한 연구들은 지속적인 혈전증이 간경변증 환자의 문맥계에 존재하는 것을 시사한다. 따라서 금기사항이 없는 한 항응고제를 지속적으로 유지하는 것의 근거가 될 수 있다[44].

항응고제의 시작 시점은 재관류율의 중요한 인자로 간문맥 혈전증 진단 이후 6개월 이내에 항응고제를 시작하는 것은 더 높은 재관류율과 연관성을 보여주었다[43,45,46]. 그러

나 항응고제의 유지 기간은 사용하는 항응고제의 종류에 따라 다양하며 연구들마다 디자인이 다르기 때문에 명확하게 합의된 가이드라인은 없다.

간문맥 혈전증은 이식 대기자 명단 사망률에 영향을 미치지 않지만 간 이식 수술 시에 수혈 요구량 증가, 긴 수술 시간, 이식 후 사망률 증가, 이식 후 중재적 치료 증가와 연관되어 있다. 그러므로 간경변증과 간문맥 혈전증이 동반된 환자에서 간 이식 대기 시 항응고제 사용이 추천된다[47].

아직까지는 제한된 임상 데이터로 인해 간문맥 혈전증에 대한 이상적인 항응고제 사용에 대하여 합의가 부족한 상황이다[48]. 항응고 요법으로 쓰이는 약물로는 비타민K 길항제(와파린), 미분획 헤파린(unfractionated heparin), 저분자량 헤파린, fondaparinux, direct oral anticoagulants (DOAC) 등 다양한 옵션이 존재한다. 기존 연구에서 와파린과 저분자량 헤파린을 이용한 경우 비슷한 치료 성적을 보여주었다[34]. 일반적으로 입원 환자들에게는 광범위한 가용성과 짧은 반감기를 가지며 가역성을 고려하여 체중 기반 정맥 내 헤파린이 처방되며 외래 환자의 경우 와파린이나 저분자량 헤파린, DOAC 제제 등의 다양한 옵션을 사용하곤 한다[14].

미분획 헤파린

간문맥 혈전증의 치료에 있어서 미분획 헤파린은 신기능이 불량한 환자나 장 허혈의 가능성이 있는 환자에서 빠른 항응고 역할을 위해 초기 치료제로 사용될 수 있다. 하지만 미분획 헤파린은 정맥 내 투여하는 방식으로, 장기간 치료하는 데에는 적합하지 않아 사용이 제한적이다[49].

저분자량 헤파린

저분자량 헤파린은 간문맥 혈전증의 초기 치료제로 많은 경우에 사용되나, 간문맥 혈전증의 치료는 장기적으로 하는 경우가 많으므로 환자의 순응도와 관련해 결국 와파린과 DOAC 제제를 사용하기 전 브릿지 치료(bridge therapy)에 사용된다. 사용되는 방법은 기관마다 상이할 수 있지만 와파린과 동시에 투약을 시작하여 INR이 치료 범위인 2-3에 도달하면 저분자량 헤파린을 중단하곤 한다[50]. 그러나 일부 환자들(재발성 복부로 인해 지속적인 복수 천자를 필요하는 환자, INR이 지속적으로 높은 환자 등)에서는 저분자량 헤파린이 와파린보다 더 적합할 수 있다. 용량과 관련된 연구에서 enoxaparin을 1 mg/kg 사용한 그룹이 1.5 mg/kg 사용한 그룹보다 비슷한 효과를 보이면서 합병증은 적었다는 보고가 있다[51]. 저분자

량 헤파린을 간문맥 혈전증의 치료에 사용한 기존의 몇몇 연구에서는 평균 6개월의 기간 동안 사용 후 재관류 여부를 평가하였다[43,51].

와파린

와파린은 저분자량 헤파린과 비교하였을 때 비슷한 재관류율 성적과 비슷한 부작용 비율을 보여주었다[52,53]. 하지만 좁은 치료 범위로 인하여 주기적으로 모니터링을 해야 할 필요성과 간경변증에서 기본적으로 상승되어 있는 기저 INR 수치로 인해 과소 투여될 가능성을 가지고 있다. 간문맥 혈전증의 치료제로 와파린을 이용한 기존 연구에서는 평균 3개월부터 2년까지 사용 후 재관류 여부를 평가하였다[54-56].

Direct oral anticoagulants

최근 direct thrombin inhibitor (dabigatran) 및 factor Xa inhibitor (rivaroxaban, apixaban, and edoxaban)를 포함한 DOAC가 간문맥 혈전증 치료에 사용되고 있다. DOAC는 와파린과 비교하여 고정된 용량으로 사용이 가능하며 구강 투여가 가능하고 다른 약물과의 상호작용이 거의 없다는 장점이 있다. 최근 보고된 연구에 따르면 Child-Pugh A단계의 환자에서 DOAC 사용에 대한 안전성 문제는 없었지만 Child-Pugh C단계의 환자에서는 DOAC 사용이 권유되지 않았다[57]. 한 연구에서 rivaroxaban이 와파린보다 재관류율, 간문맥 혈전증의 재발 측면에서 더 효과적이었다는 결과를 보여준 바 있고, edoxaban, dabigatran을 이용한 전향적 연구에서도 이와 유사한 결과가 나타났다[55,58,59]. 안전성 측면에서는 최근의 한 메타분석에서 간경변증에 동반된 간문맥 혈전증 환자에서 DOAC가 와파린에 비해 출혈 합병증 측면에서 유사하거나 더 나은 안전성을 보여준다고 하였다[60]. 하지만 아직까지는 기존의 헤파린이나 와파린 제제에 비해 근거 수준이 빈약하고, 비용 부분에 있어 환자 부담이 있어 사용에 일부 제한이 있는 상태다. DOAC 제제 중에서 rivaroxaban을 10 mg 하루 두 번 사용하였던 전향적 연구에서는 최대 6개월까지 사용 후 재개통 여부를 평가한 바 있다[55].

항응고제의 부작용

출혈은 항응고제 사용의 가장 흔한 부작용으로 정맥류 출혈이나 비정맥류 출혈 등 다양한 양상의 출혈이 있는 것으로 알려져 있지만, 기존 연구들에서 출혈의 정의가 연구마다 상이하고 의미가 확립되어 있지 않아 정확한 비교는 어렵다.

최근의 한 연구에서 항응고 치료를 받는 간경변증 환자들을 항응고 치료를 받지 않는 간경변증 환자들을 비교하였을 때, 항응고 치료를 받지 않는 환자들에서 출혈의 정도나 사망률이 증가하지 않았다[40]. 따라서 환자의 기저 질환이나 혈액학적 검사 소견을 참고하여 이점 및 위험성을 평가하고 항응고제를 사용하는 것을 고려하여야 한다.

중재적 시술

급성 간문맥 혈전증에서 항응고제 외에 중재적 시술도 하나의 치료 방법이다. 아직까지 정확한 적응증은 합의된 바가 없지만, 이러한 중재적 시술에는 기계적 혈전 제거술 및 카테터 유도 혈전 용해술, 식도 및 위정맥류 치료를 위한 TIPS 배치 등이 있다. 이러한 치료들은 서로 병용되어 사용되기도 하며 시술 후 항응고제 사용을 병행한다.

기계적 혈전 제거술

기계적 혈전 제거술의 정확한 적응증이 있지는 않지만, 기계적 혈전 제거술은 항응고제 사용이 금지된 경우나 장간막 허혈이 동반된 경우 혹은 적절한 항응고제 사용에도 혈전증이 진행될 경우에 시도를 고려해 볼 수 있다. 일반적으로 기계적 혈전 제거술은 카테터 유도 혈전 용해제와 함께 시행되는데, 이는 이론적으로 혈전의 양을 줄여 혈전 용해제 요구량이 감소되고 이로 인해 출혈 위험이 감소하기 때문이다. 흔히 이용되는 기계적 혈전 제거술에는 유체역학적 혈전 제거술(흡인을 통한 혈전 용해)과 풍선 혈전 제거술, 흡인 장치를 통한 혈전 제거술이 있다. 혈전 제거술을 위해 문맥 정맥계로 접근하기 위한 방법으로는 경경정맥 경로, 경간적 경로 혹은 경피적 경로 그리고 경비적 경로로 접근하는 방법이 있다[61,62].

일반적으로 기계적 혈전 제거술에 사용되는 혈전 제거 장치 중 하나는 AngioJet (Boston Scientific, Marlborough, MA, USA)으로, 이는 혈전을 연화시키고 유동성 효과를 이용하여 제거하는 약리학적 혈전 제거 장치이다. 문맥의 크기를 고려할 때 8 Fr가 제일 많이 쓰인다. 혈전 조각은 카테터 내강을 통해 고속도로 흡입되어 배출된다[63,64]. 이런 혈전 절제술을 시행하기 전에 tPA를 사용하거나 AngioJet을 power pulse mode에서 사용하여 혈전 내 혈전 용해제를 분사할 수 있다. 이러한 기계적 혈전 제거는 후속 혈전 용해에 필요한 용해제의 용량과 주입 시간을 줄여 출혈 위험을 줄여 환자의 회복에 도움을 준다[64,65].

흡인 혈전 절제술은 대용량의 고압 주사기와 구멍이 큰 카테터를 사용하다가 진공 보조 시스템으로 발전하였다. Indigo 흡인 혈전 절제술 시스템(Penumbra, Alameda, CA, USA)은 신경혈관 및 말초 응용 분야에서 자주 사용되는 연속 흡입 장치로 8 Fr가 문맥 정맥계에서 가장 일반적으로 사용된다. 이 장치를 사용하면 카테터 팁이 혈전과 맞물리지 않으면서 단기간에 상당한 양의 혈액 손실이 발생할 수 있지만 자동 밸브 제어를 사용하면 혈전 흡인이 최적화되고 혈액 손실 위험이 줄어든다. 이런 카테터 시스템에는 큰 접근 덮개가 필요하며 문맥 정맥계에 대한 접근으로 TIPS를 사용할 수 없는 경우는 사용할 수 없다[66].

카테터 유도 혈전 용해술

카테터 유도 혈전 용해술은 기계적 혈전 제거술과 병행하여 시행되며 혈전 용해 약물을 혈전이 있는 혈관에 직접 주입하여 시행한다. 간문맥에는 경경정맥 경로나 경피적 경로 그리고 경간 경로를 통해 접근하여 혈전이 있는 곳에 주입 카테터를 배치한다. 이후 혈전이 있는 혈관에 특정 속도로 섬유소 용해제(alteplase)를 분사하는데, 주입 속도와 주입 시간은 혈전량에 따라 다르지만, 일반적으로 최대 24시간 동안 1 mg/hr의 속도로 주입된다. 그 동안 환자는 중환자실에서 출혈 징후가 있는지 모니터링하며 섬유소 용해제를 주입한다. 이때 혈청 fibrinogen level, coagulation factor, hemoglobin 수치에 대한 혈액학적 모니터링도 병행한다. 기계적 혈전 절제술과 혈전 용해술 시행 이후 환자는 항응고제를 사용해야 하며, 혈전증의 재발 여부를 평가하기 위해 주기적으로 영상 검사를 시행해야 한다[67].

TIPS 배치

TIPS 배치는 주로 기계적 혈전 제거술이나 화학적 혈전 용해술 이후에 시행된다. 혈전 제거술과 용해술이 급성기 혈전은 용해하지만 궁극적으로 간 내 혈관저항을 증가시키고 근본적인 문제인 주 문맥의 느린 혈류는 해결하지 못하기 때문에 TIPS를 배치하여 주 문맥의 압력을 감소시키고 정체 없이 혈액이 흐르게 한다[68]. 기계적 혈전 제거술이나 풍선 정맥 성형술은 TIPS 배치 전에 시행하도록 권유된다. TIPS 배치 후에는 간문맥으로 적절한 유속이 유지되는지 확인하고, 비장-문맥 정맥 조영술을 시행하여 정맥류 유무를 평가하여야 한다. 만약에 TIPS 배치를 하여 적절한 문맥-전신 압력이 형성된 이후에도 정맥류가 있으면 색전술을 시행하는

것도 고려하여야 한다.

최근 가이드라인에 따르면 간경변증과 간문맥 혈전증이 동반되어 있는 환자에서 다음과 같은 경우에 TIPS 배치를 하는 것을 고려하도록 추천하고 있다[57]: (1) 항응고제의 효과가 없거나 항응고제 사용이 금기시된 경우, (2) 내과적 치료에 반응하지 않는 문맥 고혈압과 관련된 합병증을 동반한 만성 간문맥 혈전/해면상 변형, (3) 이식된 간정맥 사이에 생리적 문합부의 흐름을 방해하는 만성 간문맥 혈전.

TIPS 배치와 항응고제의 효용성에 대한 메타분석을 보면 179명의 항응고제 사용 환자군과 148명의 TIPS 배치 환자군 모두 대조군에 비해서 높은 재관류율을 보여주었다[69]. 그러나 TIPS 배치군에서 항응고제 사용군보다 사망률 개선의 효과는 보이지 않았다. 이것으로 보았을 때, 간문맥 혈전증이 있는 환자에서 정맥류 예방을 위해서 1차적으로 항응고제를 투여받는 것이 필요하며, 이런 항응고제 치료에 효과가 없거나 금기사항인 경우 2차 치료로 TIPS를 고려해 볼 수 있는 것으로 보인다[38,70].

간문맥 혈전증에서 TIPS 배치의 안전성과 효용성을 평가하는 대규모 후향적 연구에서 TIPS 배치의 100% 기술적 성공률을 보고하였다. TIPS를 시행한 환자 70명 중 40명(57%)에서 문맥의 완전 개통이 이루어졌고 부분 개통이 21명(30%)에서 관찰되었으며 개선되지 않은 환자는 9명(13%)이었다. 평균 20.7개월의 추적 관찰 기간 동안 38명(95%)에서 문맥 개통이 유지되었으며, 6개월 동안 2명(5%)과 26개월 동안 1명에게서 재혈전증이 관찰되었다. 38명의 환자 중 17명(45%)에서 선천성 혈전인자의 높은 발생률에 따른 과응고 상태에도 불구하고 높은 개통률과 개통성이 유지되었다. 이러한 결과를 통해 높은 간 내 문맥압을 우회하여 흐름을 개선함으로써 문맥 개통성을 유지하기 위한 TIPS 배치의 효용성을 확인할 수 있었다[68].

그러나 아직 TIPS 배치를 임상적 증상이 없는 간문맥 혈전증에서 시행해야 하는지에 대한 대답은 확실치 않은 상황이다. 여러 후향적 연구에서 TIPS의 안정성과 효용성이 증명된 바 있지만, 대조군의 부재로 인해 정확한 비교는 시행되지 않았기 때문이다.

TIPS의 부작용으로 간성뇌증의 위험이 증가한다고 알려져 있다. 그러나 간경변증에서 동반된 간문맥 혈전증 환자에서 정맥류 출혈의 예방을 위한 TIPS 배치에 관한 연구에 따르면 기존의 치료에 비해 TIPS 배치가 사망률에 있어 유의한 개선을 보이진 못했지만 간성뇌증의 위험성을 증가시키지 않았다는 보고가 있었다[71,72].

해면상 변형이 있는 만성 간문맥 혈전증

만약 급성기 간문맥 혈전증을 치료하지 않고 방치하면 만성 간문맥 혈전증이 될 수 있으며, 더 진행되면 해면상 변형에 이르게 된다. 혈전 부위 이전의 문맥혈류를 간으로 운반하기 위하여 문맥 주변의 측부 혈관들의 직경이 확장되고 폐색된 문맥 주변으로 우회하여 주행하게 되는데, 이러한 변형된 구조 전체를 해면상 변형이라고 한다. 이 경우 임상적으로 식도나 위정맥류의 대량 출혈을 유발할 수 있으며 불응성 복수나 흉수 또한 생길 수 있다. 그러나 적절한 우회 순환이 있는 환자들의 경우 무증상으로 나타날 수 있다.

이런 만성 간문맥 혈전증 환자들에게 주로 경미적 경로나 경간적 경로를 통한 간문맥의 재관류와 TIPS 배치가 이용되곤 한다. 간 이식 후에 만성적으로 간문맥이 막힌 환자에게는 재관류를 위해 TIPS 배치를 할 경우 문맥계 혈관 순환을 복구하는 것과 간-전신 문합부 기능을 정상처럼 유지하게 하는 데에 도움을 줄 수 있다[38].

결론

간경변증 환자의 간문맥 혈전증은 최근 들어 점점 더 많이 인식되고 있으나 수많은 변수가 있어 치료 방법이 복잡한 편이다. 그중 항응고 요법은 급성 간문맥 혈전증 환자에서 정맥류 출혈이나 장간막 허혈이 없는 경우 1차 치료로 쓰일 수 있을 것으로 보인다. 사용 가능한 최소 침습 치료법에는 기계적 혈전 제거술, 화학적 혈전 용해술 및 TIPS 배치 등의 방법이 있다. 그러나 아직 무작위 대조 연구 수준의 근거가 부족하고, 연구 데이터들의 상이함으로 인해 합의된 가이드라인을 만들 수 없기 때문에 항응고제와 중재적 치료법의 사용법과 타이밍을 평가하기 위해서 다기관 무작위 연구가 필요한 실정이다.

중심 단어: 간문맥; 혈전; 항응고제; 혈전 용해술; TIPS

CONFLICTS OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

FUNDING

None.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Drafting the article: Jun-young Seo.

Figure design: Ah Young Lee.

Critical revision for intellectual content: Se Hwa Kim, Yang Jae Yoo, Ah Young Lee, and Sang Jong Park.

ACKNOWLEDGEMENTS

None.

REFERENCES

1. Faccia M, Ainora ME, Ponziani FR, et al. Portal vein thrombosis in cirrhosis: why a well-known complication is still matter of debate. *World J Gastroenterol* 2019;25:4437-4451.
2. 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 Hepatol* 2009;51:682-689.
3. Stine JG, Shah NL, Argo CK, Pelletier SJ, Caldwell SH, Northup PG. Increased risk of portal vein thrombosis in patients with cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Transpl* 2015;21:1016-1021.
4. Francoz C, Valla D, Durand F. Portal vein thrombosis, cirrhosis, and liver transplantation. *J Hepatol* 2012;57:203-212.
5. Rodríguez-Castro KI, Porte RJ, Nadal E, Germani G, Burra P, Senzolo M. Management of nonneoplastic portal vein thrombosis in the setting of liver transplantation: a systematic review. *Transplantation* 2012;94:1145-1153.
6. Noronha Ferreira C, Reis D, Cortez-Pinto H, et al. Anticoagulation in cirrhosis and portal vein thrombosis is safe and improves prognosis in advanced cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2019;64:2671-2683.
7. Loudin M, Ahn J. Portal vein thrombosis in cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2017;51:579-585.
8. Qi X, Han G, Fan D. Management of portal vein thrombosis in liver cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:435-446.
9. Sarin SK, Sollano JD, Chawla YK, et al. Consensus on extra-hepatic portal vein obstruction. *Liver Int* 2006;26:512-519.
10. Valla DC, Condat B, Lebrech D. Spectrum of portal vein thrombosis in the West. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17 Suppl 3:S224-S227.
11. Gertsch P, Matthews J, Lerut J, Luder P, Blumgart LH. Acute thrombosis of the splanchnic veins. *Arch Surg* 1993;128:341-345.
12. Valeriani E, Riva N, Di Nisio M, Ageno W. Splanchnic vein thrombosis: current perspectives. *Vasc Health Risk Manag* 2019;15:449-461.
13. Thatipelli MR, McBane RD, Hodge DO, Wysokinski WE. Survival and recurrence in patients with splanchnic vein thromboses. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:200-205.
14. Alzubaidi S, Patel I, Saini A, et al. Current concepts in portal vein thrombosis: etiology, clinical presentation and management. *Abdom Radiol (NY)* 2019;44:3453-3462.
15. Chandra R, Kapoor D, Tharakan A, Chaudhary A, Sarin SK. Portal biliopathy. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:1086-1092.
16. Northup PG, Garcia-Pagan JC, Garcia-Tsao G, et al. Vascular liver disorders, portal vein thrombosis, and procedural bleeding in patients with liver disease: 2020 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2021;73:366-413.
17. Stieber AC, Zetti G, Todo S, et al. The spectrum of portal vein thrombosis in liver transplantation. *Ann Surg* 1991;213:199-206.
18. Nonami T, Yokoyama I, Iwatsuki S, Starzl TE. The incidence of portal vein thrombosis at liver transplantation. *Hepatology* 1992;16:1195-1198.
19. Gayowski TJ, Marino IR, Doyle HR, et al. A high incidence of native portal vein thrombosis in veterans undergoing liver transplantation. *J Surg Res* 1996;60:333-338.
20. Yerdel MA, Gunson B, Mirza D, et al. Portal vein thrombosis in adults undergoing liver transplantation: risk factors, screening, management, and outcome. *Transplantation* 2000;69:1873-1881.
21. Jamieson NV. Changing perspectives in portal vein thrombosis and liver transplantation. *Transplantation* 2000;69:1772-1774.
22. Charco R, Fuster J, Fondevila C, Ferrer J, Mans E, García-Valdecasas JC. Portal vein thrombosis in liver transplantation. *Transplant Proc* 2005;37:3904-3905.
23. Bauer J, Johnson S, Durham J, et al. The role of TIPS for portal vein patency in liver transplant patients with portal vein thrombosis. *Liver Transpl* 2006;12:1544-1551.
24. Ma J, Yan Z, Luo J, Liu Q, Wang J, Qiu S. Rational classification of portal vein thrombosis and its clinical significance. *PLoS One* 2014;9:e112501.
25. Sarin SK, Philips CA, Kamath PS, et al. Toward a comprehensive new classification of portal vein thrombosis in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2016;151:574-577.e3.
26. Bhangui P, Lim C, Levesque E, et al. Novel classification of

- non-malignant portal vein thrombosis: a guide to surgical decision-making during liver transplantation. *J Hepatol* 2019; 71:1038-1050.
27. Kumar DR, Hanlin E, Glurich I, Mazza JJ, Yale SH. Virchow's contribution to the understanding of thrombosis and cellular biology. *Clin Med Res* 2010;8:168-172.
 28. Monroe DM, Hoffman M. The coagulation cascade in cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2009;13:1-9.
 29. Miłkula T, Kozłowska J, Stańczak W, Sapuła M, Różyk A, Wiercińska-Drapała A. Serum ADAMTS-13 levels as an indicator of portal vein thrombosis. *Gastroenterol Res Pract* 2018;2018:3287491.
 30. Violi F, Ferro D, Basili S, et al. Ongoing prothrombotic state in the portal circulation of cirrhotic patients. *Thromb Haemost* 1997;77:44-47.
 31. Wosiewicz P, Żorniak M, Hartleb M, et al. Portal vein thrombosis in cirrhosis is not associated with intestinal barrier disruption or increased platelet aggregability. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2016;40:722-729.
 32. DeLeve LD, Valla DC, Garcia-Tsao G; American Association for the Study Liver Diseases. Vascular disorders of the liver. *Hepatology* 2009;49:1729-1764.
 33. Anton A, Campreciós G, Pérez-Campuzano V, Orts L, García-Pagán JC, Hernández-Gea V. The pathophysiology of portal vein thrombosis in cirrhosis: getting deeper into Virchow's triad. *J Clin Med* 2022;11:800.
 34. Loffredo L, Pastori D, Farcomeni A, Violi F. Effects of anticoagulants in patients with cirrhosis and portal vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2017;153:480-487.e1.
 35. Nery F, Chevret S, Condat B, et al. Causes and consequences of portal vein thrombosis in 1,243 patients with cirrhosis: results of a longitudinal study. *Hepatology* 2015;61:660-667.
 36. Zhang D, Hao J, Yang N. Protein C and D-dimer are related to portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:116-121.
 37. Cheng XQ, Zuo CJ, Tian JM, et al. Portal vein aneurysms with multiple associated findings. *Vasa* 2010;39:312-318.
 38. Thornburg B, Desai K, Hickey R, et al. Pretransplantation portal vein recanalization and transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation for chronic portal vein thrombosis: final analysis of a 61-patient cohort. *J Vasc Interv Radiol* 2017;28:1714-1721.e2.
 39. Tublin ME, Dodd GD 3rd, Baron RL. Benign and malignant portal vein thrombosis: differentiation by CT characteristics. *AJR Am J Roentgenol* 1997;168:719-723.
 40. Cerini F, Gonzalez JM, Torres F, et al. Impact of anticoagulation on upper-gastrointestinal bleeding in cirrhosis. A retrospective multicenter study. *Hepatology* 2015;62:575-583.
 41. Qi X, De Stefano V, Li H, Dai J, Guo X, Fan D. Anticoagulation for the treatment of portal vein thrombosis in liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Intern Med* 2015;26:23-29.
 42. Pettinari I, Vukotic R, Stefanescu H, et al. Clinical impact and safety of anticoagulants for portal vein thrombosis in cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2019;114:258-266.
 43. Delgado MG, Seijo S, Yepes I, et al. Efficacy and safety of anticoagulation on patients with cirrhosis and portal vein thrombosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:776-783.
 44. Amitrano L, Guardascione MA, Menchise A, et al. Safety and efficacy of anticoagulation therapy with low molecular weight heparin for portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:448-451.
 45. Senzolo M, Sartori TM, Rossetto V, et al. Prospective evaluation of anticoagulation and transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of portal vein thrombosis in cirrhosis. *Liver Int* 2012;32:919-927.
 46. Rodriguez-Castro KI, Vitale A, Fadin M, et al. A prediction model for successful anticoagulation in cirrhotic portal vein thrombosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019;31:34-42.
 47. Francoz C, Belghiti J, Vilgrain V, et al. Splanchnic vein thrombosis in candidates for liver transplantation: usefulness of screening and anticoagulation. *Gut* 2005;54:691-697.
 48. Turon F, Hernández-Gea V, García-Pagán JC. Portal vein thrombosis: yes or no on anticoagulation therapy. *Curr Opin Organ Transplant* 2018;23:250-256.
 49. Simonetto DA, Singal AK, Garcia-Tsao G, Caldwell SH, Ahn J, Kamath PS. ACG clinical guideline: disorders of the hepatic and mesenteric circulation. *Am J Gastroenterol* 2020; 115:18-40.
 50. Odriozola A, Puente Á, Cuadrado A, et al. Portal vein thrombosis in the setting of cirrhosis: a comprehensive review. *J Clin Med* 2022;11:6435.
 51. Cui SB, Shu RH, Yan SP, et al. Efficacy and safety of anticoagulation therapy with different doses of enoxaparin for portal vein thrombosis in cirrhotic patients with hepatitis B. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015;27:914-919.
 52. Chung JW, Kim GH, Lee JH, et al. Safety, efficacy, and response predictors of anticoagulation for the treatment of nonmalignant portal-vein thrombosis in patients with cirrhosis: a propensity score matching analysis. *Clin Mol Hepatol* 2014;20:384-391.
 53. Chen H, Liu L, Qi X, et al. Efficacy and safety of anticoagulation in more advanced portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016;28:82-89.
 54. Cai M, Zhu K, Huang W, et al. Portal vein thrombosis after partial splenic embolization in liver cirrhosis: efficacy of anticoagulation and long-term follow-up. *J Vasc Interv Radiol* 2013;24:1808-1816.

55. Hanafy AS, Abd-El salam S, Dawoud MM. Randomized controlled trial of rivaroxaban versus warfarin in the management of acute non-neoplastic portal vein thrombosis. *Vascul Pharmacol* 2019;113:86-91.
56. La Mura V, Braham S, Tosetti G, et al. Harmful and beneficial effects of anticoagulants in patients with cirrhosis and portal vein thrombosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:1146-1152.e4.
57. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C; Baveno VII Faculty. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol* 2022;76:959-974.
58. Nagaoki Y, Aikata H, Daijyo K, et al. Efficacy and safety of edoxaban for treatment of portal vein thrombosis following danaparoid sodium in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res* 2018;48:51-58.
59. Ai MH, Dong WG, Tan XP, et al. Efficacy and safety study of direct-acting oral anticoagulants for the treatment of chronic portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2020;32:1395-1400.
60. Nisly SA, Mihm AE, Gillette C, Davis KA, Tillett J. Safety of direct oral anticoagulants in patients with mild to moderate cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis* 2021;52:817-827.
61. Chamarthy MR, Anderson ME, Pillai AK, Kalva SP. Thrombolysis and transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation for acute and subacute portal vein thrombosis. *Tech Vasc Interv Radiol* 2016;19:42-51.
62. Kwon J, Koh Y, Yu SJ, Yoon JH. Low-molecular-weight heparin treatment for portal vein thrombosis in liver cirrhosis: efficacy and the risk of hemorrhagic complications. *Thromb Res* 2018;163:71-76.
63. Uflacker R. Applications of percutaneous mechanical thrombectomy in transjugular intrahepatic portosystemic shunt and portal vein thrombosis. *Tech Vasc Interv Radiol* 2003;6:59-69.
64. Lichtenberg MKW, Stahlhoff S, Młyńczak K, et al. Endovascular mechanical thrombectomy versus thrombolysis in patients with iliofemoral deep vein thrombosis - a systematic review and meta-analysis. *Vasa* 2021;50:59-67.
65. Cai G, Li C, Hua Z, et al. AngioJet aspiration thrombectomy combined with transcatheter thrombolysis in treatment of acute portal venous systemic thrombosis. *Ann Vasc Surg* 2020;66:362-369.
66. Seedial SM, Mouli SK, Desai KR. Acute portal vein thrombosis: current trends in medical and endovascular management. *Semin Intervent Radiol* 2018;35:198-202.
67. Abdel-Aal AK, Ezzeldin IB, Hamed MF, et al. Endovascular treatment of acute portal vein thrombosis using ultrasound-accelerated catheter-directed thrombolysis. *Vasc Endovascular Surg* 2014;48:460-465.
68. Luca A, Miraglia R, Caruso S, et al. Short- and long-term effects of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt on portal vein thrombosis in patients with cirrhosis. *Gut* 2011;60:846-852.
69. Davis JPE, Ogurick AG, Rothermel CE, Sohn MW, Intagliata NM, Northup PG. Anticoagulation and transjugular intrahepatic portosystemic shunting for treatment of portal vein thrombosis in cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2019;25:1076029619888026.
70. Stine JG, Wang J, Shah PM, et al. Decreased portal vein velocity is predictive of the development of portal vein thrombosis: a matched case-control study. *Liver Int* 2018;38:94-101.
71. Lv Y, Qi X, He C, et al. Covered TIPS versus endoscopic band ligation plus propranolol for the prevention of variceal rebleeding in cirrhotic patients with portal vein thrombosis: a randomised controlled trial. *Gut* 2018;67:2156-2168.
72. Luo X, Wang Z, Tsauo J, Zhou B, Zhang H, Li X. Advanced cirrhosis combined with portal vein thrombosis: a randomized trial of TIPS versus endoscopic band ligation plus propranolol for the prevention of recurrent esophageal variceal bleeding. *Radiology* 2015;276:286-293.