

门静脉-肝窦血管性疾病与肝窦阻塞综合征:同一疾病的不同阶段?

王春香, 梁思薇, 诸葛宇征, 张 峰

南京医科大学鼓楼临床医学院消化内科, 南京 210008

通信作者: 张峰, fzdndx@126.com (ORCID: 0000-0002-3653-5977); 诸葛宇征, yuzheng911963@aliyun.com (ORCID: 0000-0002-3829-5831)

摘要: 门静脉-肝窦血管性疾病(PSVD)与肝窦阻塞综合征(HSOS)同属肝脏血管性疾病,二者病因有所不同,临床表现不同,治疗和预后亦不同。然而,近年来的研究证据逐渐表明,PSVD与HSOS之间存在尚未被充分认识的关联,提示二者可能是同一疾病的不同表现形式。本文着重对二者的关联及相关研究证据进行综述。

关键词: 门静脉-肝窦血管性疾病; 肝窦阻塞综合征; 病理状态, 体征和症状

Porto-sinusoidal vascular disorder and hepatic sinusoidal obstruction syndrome: Different stages of the same disease?

WANG Chunxiang, LIANG Siwei, ZHUGE Yuzheng, ZHANG Feng

Department of Gastroenterology, Nanjing Drum Tower Hospital Clinical College of Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China

Corresponding authors: ZHANG Feng, fzdndx@126.com (ORCID: 0000-0002-3653-5977); ZHUGE Yuzheng, yuzheng911963@aliyun.com (ORCID: 0000-0002-3829-5831)

Abstract: Both porto-sinusoidal vascular disorder and hepatic sinusoidal obstruction syndrome belong to hepatic vascular diseases, and they have differences in etiology, clinical manifestations, treatment, and prognosis. However, recent research evidence has gradually shown that the association between porto-sinusoidal vascular disorder and hepatic sinusoidal obstruction syndrome has not been fully understood, suggesting that they may be two different manifestations of the same disease. This article reviews the association between these two diseases and related research evidence.

Key words: Porto-Sinusoidal Vascular Disorder; Hepatic Sinusoidal Obstruction Syndrome; Pathological Conditions, Signs and Symptoms

1 门静脉-肝窦血管性疾病(porto-sinusoidal vascular disorder, PSVD)概述

PSVD是肝脏血管性疾病的新名词,由欧洲肝脏血管性疾病小组于2019年提出^[1]。PSVD特指一组病变部位累及门静脉与肝窦的血管性疾病,其命名强调疾病特有的组织病理学特征。此前,临床针对具有明确门静脉高压表现但无肝硬化组织病理学表现的患者,多采用非肝硬化性门静脉高压(idiopathic non-cirrhotic portal hypertension, INCPH)这一诊断。然而,INCPH属于排除性诊断,需在排除其他已知病因后方可建立诊断。随着临床诊疗技术的发展,INCPH诊断的局限性逐渐凸显。部分患者的肝活检病理改变提示INCPH,但由于缺乏门

静脉高压的临床表现,或同时合并病毒性肝炎、代谢相关脂肪性肝病等基础肝脏疾病,无法明确诊断。因此,PSVD的提出不仅突破了既往排除性诊断的局限性,更是对INCPH概念的深化与重要补充。PSVD是一种涵盖肝门静脉、肝血窦和肝实质结构多种细微异常的疾病谱系^[2-3],而不再是一种排除性诊断。其与INCPH最重要的区别在于,在无肝硬化的情况下,PSVD可与其他多种疾病共存,包括门静脉血栓形成、病毒性肝炎、自身免疫性肝炎、非酒精性或酒精性肝病等^[4-6]。

PSVD的诊断强调病理特征,而临床上可合并或不合并门静脉高压。其特征性的病理改变包括:(1)门静脉狭窄,表现为门静脉分支狭窄、闭塞或纤维化;(2)结节再生性增生,结节间无纤维化,而有别于肝硬化;(3)

不完全间隔纤维化,即肝实质被纤细、不连续的纤维隔膜分隔,形成不完全结节。此外,还可见门静脉分支异常、血管结构紊乱、非带状肝窦扩张及轻度窦周纤维化等非特征性病理表现。

PSVD起病缓慢且隐匿,患者在疾病初期通常无症状,肝功能可维持正常或仅有转氨酶轻度升高^[2]。随着病情进展则会出现门静脉高压的各种并发症,其中最常见的是食管胃静脉曲张与静脉曲张出血(20%~40%),其次为腹水及肝性脑病等。25%~30%的PSVD患者会并发门静脉血栓^[5,7]。对于不合并门静脉高压的PSVD患者,常常仅表现为轻度肝酶升高或肝脏硬度值增加^[8],多在肝活检时得以明确诊断。

2 肝窦阻塞综合征(hepatic sinusoidal obstruction syndrome, HSOS)概述

HSOS又称肝小静脉闭塞病,由牙买加医生Hill等于1953年首次报道。HSOS是由多种病因导致肝血窦、肝小静脉和小叶间静脉内皮细胞水肿、坏死、脱落,继而形成微血栓,从而引起肝内淤血、肝功能损伤和门静脉高压的一种肝脏血管性疾病^[9]。

HSOS的典型病理改变以肝腺泡Ⅲ区为主,表现为肝窦内皮细胞肿胀、损伤和脱落,肝窦显著扩张、充血;肝细胞出现不同程度的肿胀、坏死,红细胞渗入狄氏间隙,肝内小静脉管壁增厚,管腔狭窄、闭塞,无纤维化表现,或可见汇管区轻度纤维增生^[9]。

HSOS多呈急性起病,主要表现为腹胀、肝区疼痛、纳差、乏力、腹水、黄疸和肝脏肿大等。多数患者在药物暴露后1个月内发病,亦有部分病例经过较长时间后才出现临床症状。根据病程特征,HSOS大致可分为急性期/亚急性期、慢性期。急性期/亚急性期通常指起病3d~4周内,患者表现为腹胀、肝区疼痛和腹水,肝脏迅速肿大伴叩击痛,可伴有纳差、恶心、呕吐等症状,绝大部分患者可出现黄疸。慢性期患者可缺少部分典型表现,或仅表

现为顽固性腹水和门静脉高压相关并发症。

PSVD与HSOS的区别见表1。

3 “同病不同因”与“同因不同病”

PSVD与HSOS的病因各有不同,同时也存在部分重叠。PSVD病因复杂,发病机制尚未完全阐明,约50%的病例与某些基础疾病及危险因素相关,包括免疫系统疾病、凝血功能异常、遗传性疾病、慢性感染、细菌移位及药物毒物接触史。HSOS是一种特殊类型的药物性肝损伤,其病因存在显著的地域差异。在西方国家,HSOS最常见于接受骨髓造血干细胞移植的患者,且具有较高的发病率和病死率^[10];我国HSOS的病因以服用含吡咯生物碱(pyrrolidine alkaloid, PA)的植物为主,其中以土三七(或称菊三七)最为常见^[11-13],故又称PA-HSOS。此外,部分化疗药物与免疫抑制剂也可导致HSOS,如奥沙利铂、白消安、环磷酰胺、吉妥珠单抗等^[14];上述病因也可能导致PSVD,凸显两种疾病在病因层面的复杂关联。

同一致病因素作用于不同个体,可引发不同的临床和病理表现,进而表现为PSVD或HSOS两种疾病,其中以奥沙利铂所致肝血管损伤的研究最为深入。奥沙利铂作为第三代铂类抗癌药物,目前广泛用于结直肠癌肝转移等多种恶性肿瘤的治疗,已被广泛证实可导致急性HSOS^[15]。在接受奥沙利铂化疗的结直肠癌患者中,有40%~79%的患者会出现HSOS相关病理改变^[17],包括肝窦内皮细胞水肿、细胞间隙增宽,内皮细胞坏死、脱落,肝窦扩张淤血及汇管区炎症细胞浸润,进而阻塞肝小静脉及肝窦流出道,最终引起肝内门静脉高压。上述病理过程多持续数月,疾病早期可无特异性表现,随着病情进展,可出现脾肿大、血小板减少及食管胃静脉曲张等门静脉高压表现^[17]。

然而,越来越多的证据表明,奥沙利铂亦可导致PSVD,其主要临床表现为慢性门静脉高压,如食管胃静脉曲张、脾肿大和腹水等^[18]。在接受奥沙利铂治疗的患

表1 PSVD与HSOS的区别

Table 1 Differences between PSVD and HSOS

项目	PSVD	HSOS
诱因	免疫系统疾病、凝血功能异常、遗传性疾病、慢性感染、细菌移位及药物毒物接触史	含吡咯生物碱药物、化疗药物、造血干细胞移植等
起病	缓慢且隐匿	急性
典型表现	早期无症状,进展后出现门静脉高压并发症	表现为急性门静脉高压
肝功能特征	肝功能多正常或轻度异常	肝功能明显受损
门静脉高压类型	窦前/窦性为主,HVPG正常或轻度升高	窦性/窦后型为主,HVPG多>10 mmHg
病理特征	门静脉狭窄、结节性再生性增生、不完全间隔纤维化,无肝硬化假小叶	肝窦内皮细胞肿胀、损伤、脱落,肝窦显著扩张充血

注:PSVD,门静脉-肝窦血管性疾病;HSOS,肝窦阻塞综合征;HVPG,肝静脉压力梯度。

者中,约33%的患者肝组织会出现结节再生性增生^[15],这是PSVD的特征性病理改变之一,也是疾病发展为PSVD的关键组织学特征。奥沙利铂治疗后进展为PSVD的过程相对缓慢,停药后至PSVD确诊的中位时间为34个月^[19]。迄今为止,尚未有关于HSOS与PSVD之间病理特征演变的相关报道。一项多中心回顾性研究指出,73.2%的奥沙利铂相关PSVD患者在确诊时已出现明显门静脉高压症状^[19]。综上所述,奥沙利铂暴露后可导致HSOS或PSVD两种不同疾病(图1),但二者的病理改变及临床表现存在一定相似性,这可能与药物剂量、个体易感性相关。这一现象提示,PSVD和HSOS可能属于同一疾病谱,因损伤程度、个体易感性或病程阶段不同而表现为不同疾病类型。

4 “同因同病”的不同表现

既往研究显示,相同药物(如奥沙利铂)既可导致表现为急性发病的HSOS,又可导致表现为慢性起病的PSVD。其他药物是否同样存在“同因不同病”的现象,目前尚缺乏相关研究。似乎HSOS与PSVD之间存在诸多关联,由此引发以下思考:PSVD是否可能来源于急性HSOS的慢性演变,二者是否属于同一种疾病的不同阶段?针对上述问题,目前尚无肯定性或否定性证据。

这一猜想源于本团队的最新研究进展。本研究团队收集了14例恢复期PA-HSOS患者的肝穿刺病理资料,与急性期相比,此类患者肝功能已恢复正常,增强计算机体层成像未见HSOS典型表现。然而,肝穿刺组织病理学呈现出令人惊讶的表现:这些患者的肝脏并非完全恢复正常,而是从急性期的肝窦内皮细胞损伤转变为门静脉系统病变,主要表现为门静脉狭窄和胶原纤维增生。其中,半数患者表现出闭塞性门静脉病变,呈现PSVD的典型表现。

这些恢复期患者的随访时间均超过1年,最长达5年,均无临床症状。与急性期的病理改变相比,肝小叶结构更加规则,但存在明显的门静脉闭塞和纤维化趋

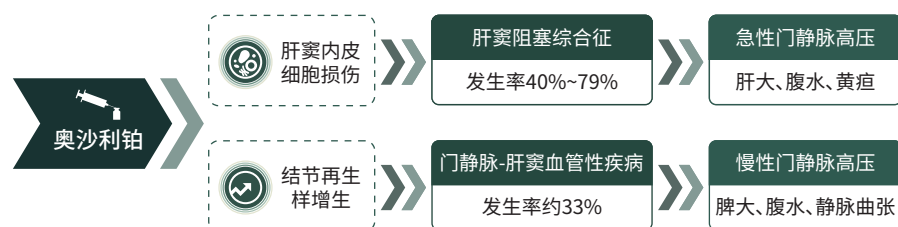
势,并伴有门静脉疝出、门周血管异常和CD34染色阳性。从急性期肝细胞和肝窦损伤到恢复期肝纤维化、门静脉狭窄甚至闭锁的演变,是一个从未受到关注的现象,其内在机制值得深入探究。

为进一步证实这一现象,本研究对野百合碱灌胃诱导的HSOS大鼠模型进行了延时观察,结果证实PA-HSOS大鼠肝脏在延长观察后,同样呈现PSVD的特征性病理表现。与PA-HSOS患者的变化一致,随着时间延长,大鼠肝功能逐渐恢复正常,但在2~4周时,肝脏病理仍存在多种异常,主要表现为纤维隔形成和门静脉闭塞。Chen等^[20]开展的动物研究中也观察到了类似现象,研究发现,在无持续PA暴露的情况下,造模第2天会出现HSOS的典型病理特征,如窦状扩张和内皮细胞损伤;而在第1~2周会出现明显的肝纤维化;在2~4周时则出现类似PSVD的改变,与PSVD动物模型^[21]在组织病理学上高度相似。

基于上述发现,对PA-HSOS患者的临床转归提出以下猜测:(1)疾病进展:肝衰竭;(2)疾病慢性化:PSVD;(3)疾病痊愈:肝穿刺病理完全恢复正常。是否有理论证据支持HSOS可以演变为PSVD?既往研究表明,PA代谢产物主要对肝窦内皮细胞产生直接毒性作用,且药物在体内的代谢时间通常在1个月以内^[22],因此无法在门静脉区域引发持续的纤维化过程。本研究团队近期研究显示,肠道菌群和黏膜屏障在维持HSOS稳态中发挥至关重要的作用^[23]。同样,已有研究表明,PSVD患者肠道通透性发生改变,尤其是肠道来源的内毒素在这一过程中具有重要意义^[21-25]。基于此背景推测,HSOS恢复期患者的肠道微生物群失调可能并未完全恢复,其中细菌通过肠-肝轴的移位及其代谢产物对肝血管的反复损伤,最终导致门静脉纤维化和门静脉闭塞。当然,这尚需专门的研究予以证实。

5 展望

HSOS,尤其是我国的PA-HSOS,近年来研究不断深入,临床疗效显著改善,机制探索日趋全面,但目前仍缺乏对恢复期患者的长期观察。PSVD作为一种新命名的



注:HSOS,肝窦阻塞综合征;PSVD,门静脉-肝窦血管性疾病。

图1 奥沙利铂导致的HSOS和PSVD特征比较

Figure 1 Comparison of HSOS and PSVD characteristics induced by oxaliplatin

疾病类型,其机制和转归是目前国内外肝病学界的研究热点。二者之间的关联,尤其是HSOS向PSVD转化的现象和机制,亟待进一步探讨。同时,对于其他药物所致HSOS,例如奥沙利铂,亦需通过长期观察明确其是否存在向PSVD转化的现象。相关研究的临床意义在于为药物性血管性肝损伤的长期观察和管理提供依据。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 王春香、梁思薇负责文献分析,论文撰写;张峰、诸葛宇征负责论文修改,指导写作思路。

参考文献:

- [1] de GOTTARDI A, RAUTOU PE, SCHOUTEN J, et al. Porto-sinusoidal vascular disease: Proposal and description of a novel entity[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2019, 4(5): 399-411. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30047-0.
- [2] de GOTTARDI A, SEMPOUX C, BERZIGOTTI A. Porto-sinusoidal vascular disorder[J]. *J Hepatol*, 2022, 77(4): 1124-1135. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.05.033.
- [3] RATTAN P, NGUYEN K, PENRICE DD, et al. Underrecognized association of Porto-sinusoidal vascular disorder and telomere biology disorders[J]. *J Hepatol*, 2025, 82(4): e199-e200. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.10.029.
- [4] JAFARI P, EVARISTO G, DU XA, et al. Portosinusoidal vascular disorder: A heretofore unrecognized manifestation of sickle cell disease? [J]. *Mod Pathol*, 2024, 37(1): 100351. DOI: 10.1016/j.modpat.2023.100351.
- [5] MAGAZ M, GIUDICELLI-LETT H, ABRALDES JG, et al. Porto-sinusoidal vascular liver disorder with portal hypertension: Natural history and long-term outcome[J]. *J Hepatol*, 2025, 82(1): 72-83. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.07.035.
- [6] OLIVAS P, PEREZ-CAMPUZANO V, ORTS L, et al. Porto-sinusoidal vascular disorder in chronic HBV: A significant coexistence not to be overlooked[J]. *JHEP Rep*, 2024, 6(3): 100996. DOI: 10.1016/j.jhepr.2023.100996.
- [7] HE YL, LIU H, LIU YN, et al. Clinical characteristics and outcomes of portal vein thrombosis in patients with porto-sinusoidal vascular disease: A cohort study[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2025, 13(10): 825-834. DOI: 10.14218/JCTH.2025.00093.
- [8] MIRONOVA M, GOPALAKRISHNA H, KOH C, et al. Portal sinusoidal vascular diseases: Assessment and therapy[J]. *Hepatology*, 2025. DOI: 10.1097/HEP.0000000000001344. [Epub ahead of print]
- [9] Cooperative Group for Hepatic and Gall Diseases, Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association. Expert consensus on diagnosis and treatment of pyrrolidine alkaloids-related sinusoidal obstruction syndrome (2017, Nanjing) [J]. *J Clin Hepatol*, 2017, 33(9): 1627-1637. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2017.09.003. 中华医学会消化病学分会肝胆疾病协作组. 吡咯生物碱相关肝窦阻塞综合征诊断和治疗专家共识意见(2017年,南京)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2017, 33(9): 1627-1637. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2017.09.003.
- [10] KUMAR S, DELEVE LD, KAMATH PS, et al. Hepatic veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) after hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Mayo Clin Proc*, 2003, 78(5): 589-598. DOI: 10.4065/78.5.589.
- [11] LIANG SK, YIN XC, ZHANG F, et al. Hepatic sinusoidal obstruction syndrome induced by *Gynura segetum* with portal vein thrombosis: A case report and literature review[J]. *J Pract Hepatol*, 2025, 28(6): 954-956. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2025.06.039. 梁胜凯, 尹晓春, 张峰, 等. 土三七导致肝窦阻塞综合征伴门静脉血栓形成1例报道与文献复习[J]. *实用肝脏病杂志*, 2025, 28(6): 954-956. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2025.06.039.
- [12] ZHOU AR, DA BL, LU WT, et al. Serum ascites albumin gradient in predicting the severity of hepatic sinusoidal obstruction syndrome induced by pyrrolizidine alkaloids[J]. *Clin Exp Hepatol*, 2025, 11(2): 152-159. DOI: 10.5114/ceh.2025.151628.
- [13] CHENG Y, GU LH, YIN XC, et al. Agreement between wedged hepatic venous pressure and portal pressure in hepatic sinusoidal obstruction syndrome[J]. *J Pers Med*, 2022, 13(1): 4. DOI: 10.3390/jpm13010004.
- [14] Committee on DILI Prevention and Management, Chinese Medical Biotechnology Association; Study Group of Drug-Induced Liver Disease, Chinese Medical Association for the Study of Liver Diseases. Chinese guideline for diagnosis and management of drug-induced liver injury (2023 version) [J]. *Chin J Gastroenterol*, 2023, 28(7): 397-431. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20230419-00176. 中国医药生物技术协会药物性肝损伤防治技术专业委员会, 中华医学会肝病学分会药物性肝病学组. 中国药物性肝损伤诊治指南(2023年版)[J]. *胃肠病学*, 2023, 28(7): 397-431. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20230419-00176.
- [15] RUBBIA-BRANDT L, LAUWERS GY, WANG HM, et al. Sinusoidal obstruction syndrome and nodular regenerative hyperplasia are frequent oxaliplatin-associated liver lesions and partially prevented by bevacizumab in patients with hepatic colorectal metastasis[J]. *Histopathology*, 2010, 56(4): 430-439. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2010.03511.x.
- [16] YU ZQ, LI W, TIAN C, et al. Drug-induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome: Current advances and future perspectives[J]. *Arch Toxicol*, 2025, 99(3): 835-850. DOI: 10.1007/s00204-024-03950-9.
- [17] ZHU C, REN XH, LIU D, et al. Oxaliplatin-induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome[J]. *Toxicology*, 2021, 460: 152882. DOI: 10.1016/j.tox.2021.152882.
- [18] DAJTI E, SERENARI M, MALVI D, et al. Porto-sinusoidal vascular disorder in surgical candidates for liver metastases: Prevalence, noninvasive diagnosis, and burden on surgical outcomes[J]. *Liver Transplant*, 2025, 31(1): 58-69. DOI: 10.1097/lvt.0000000000000489.
- [19] PUENTE A, FORTEA JI, DEL POZO C, et al. Clinical and genetic factors involved in Porto-sinusoidal vascular disorder after oxaliplatin exposure[J]. *Dig Liver Dis*, 2024, 56(10): 1721-1729. DOI: 10.1016/j.dld.2024.04.010.
- [20] CHEN XM, MA J, HE YS, et al. Characterization of liver injury induced by a pyrrolizidine alkaloid in rats[J]. *Phytomedicine*, 2021, 89: 153595. DOI: 10.1016/j.phymed.2021.153595.
- [21] CAMPRECIÓS G, VILASECA M, TRIPATHI DM, et al. Interspecies transcriptomic comparison identifies a potential porto-sinusoidal vascular disorder rat model suitable for in vivo drug testing[J]. *Liver Int*, 2024, 44(1): 180-190. DOI: 10.1111/liv.15765.
- [22] MA J, ZHANG W, HE YS, et al. Clinical application of pyrrole-hemoglobin adducts as a biomarker of pyrrolizidine alkaloid exposure in humans[J]. *Arch Toxicol*, 2021, 95(2): 759-765. DOI: 10.1007/s00204-020-02947-4.
- [23] ZHAO S, ZHANG H, ZHU HL, et al. Gut microbiota promotes macrophage M1 polarization in hepatic sinusoidal obstruction syndrome via regulating intestinal barrier function mediated by butyrate[J]. *Gut Microbes*, 2024, 16(1): 2377567. DOI: 10.1080/19490976.2024.2377567.
- [24] GIOIA S, CARNEVALE R, TAVANO D, et al. Association between gut-derived endotoxins and Porto-sinusoidal vascular disorder with portal hypertension[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2023, 58(11-12): 1205-1216. DOI: 10.1111/apt.17727.
- [25] PUGLIESE N, GIULI L, MASTROROCOCO E, et al. Exploring the link: Porto-sinusoidal vascular disorder and inflammatory bowel disease-A comprehensive narrative review[J]. *Dig Liver Dis*, 2024, 56(6): 964-970. DOI: 10.1016/j.dld.2023.11.021.

收稿日期: 2026-01-17; 录用日期: 2026-03-15

本文编辑: 刘晓红

引证本文: WANG CX, LIANG SW, ZHUGE YZ, et al. Porto-sinusoidal vascular disorder and hepatic sinusoidal obstruction syndrome: Different stages of the same disease? [J]. *J Clin Hepatol*, 2026, 42(4): 761-764. 王春香, 梁思薇, 诸葛宇征, 等. 门静脉-肝窦血管性疾病与肝窦阻塞综合征: 同一疾病的不同阶段? [J]. *临床肝胆病杂志*, 2026, 42(4): 761-764.