



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2025.04.002

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.04.002>

· 综述与讲座 ·

门脉肝窦血管病的研究进展

张誉 杨永峰

[摘要] 门脉肝窦血管病(PSVD)是一种少见的慢性肝脏疾病,其发病机制尚不完全清楚。临床表现为肝功能异常、脾脏肿大和胃食管静脉曲张等症状。目前,尽管已有一些研究对 PSVD 进行了探索,但在其病因、诊断、治疗和预后方面仍存在一定的不明确性。本文将从发病机制探索,并对临床特征和诊断治疗方面进行综述和分析,以期提供进一步研究和治疗 PSVD 的思路和方向。

[关键词] 门脉肝窦血管病; 病因; 发病机制; 诊断; 治疗

[中图分类号] R575

[文献标识码] A

门脉肝窦血管病(PSVD)的疾病命名是在 2019 年由欧洲肝脏血管病研究会提出,既往又被称为“特发性非硬化性门脉高压(INCPH)”、“闭塞性门静脉病”、“非硬化性门脉纤维化”等^[1]。INCPH 即在没有肝硬化或已知引起门静脉高压(PH)的慢性疾病的情况下出现 PH 症状的疾病。PSVD 的概念扩大了 INCPH 的定义,也涵盖了那些在肝脏活检中发现相似病理学改变但无 PH 临床症状的患者。

PSVD 的病因尚不明确,可能与腹腔感染、免疫紊乱、高凝、毒物/药物接触及基因异常等高危因素相关。PSVD 的主要临床表现为 PH 表现,如脾脏肿大、食管胃底静脉曲张、侧支循环形成、腹腔积液等。无 PH 的患者往往表现为不明原因的反复肝酶异常。PSVD 特有的组织学病变及特征性 PH 表现是诊断 PSVD 的重要依据。PSVD 的特征性病理变化包括闭塞性门静脉病、结节性再生性增生(NRH)和不完全间隔性纤维化。然而,不同病理学家对这些特征的识别可能存在显著差异,因此,制定标准化的诊断标准至关重要^[1]。

一、病因学

PSVD 的病因尚不明确,多种因素被认为可能和 PSVD 发病相关。具体包括:(1)反复腹腔或肠道细菌感染,可能引起门静脉小分支微血栓形成从而导致门静脉闭塞。这在东南亚、非洲等社会经济发展水平较低的地区和儿童早期腹部感染率高的地区更为常见^[2]。(2)易栓症被认为是西方国家 PSVD 发病的主

要病因,如蛋白 C/蛋白 S 缺乏症、骨髓增生异常综合征、凝血因子基因突变等^[3]。(3)免疫系统疾病,如系统性红斑狼疮、系统性硬化症、原发性抗体缺乏、类风湿关节炎、抗磷脂综合征等也可能与 PSVD 发病相关^[4,6]。(4)HIV 被认为可能导致对窦状内皮细胞的直接损害,或者由于患者长期使用抗逆转录病毒药物导致内皮细胞损伤^[7-10],5'-核苷酸酶和黄嘌呤氧化酶基因的单核苷酸多态性可能影响双脱氧核糖核酸治疗的 HIV 患者,增加其发生 PSVD 的风险^[11]。(5)乳糜泻,患者对麸质不耐受引起的反复抗原刺激和免疫反应,也可能引起门静脉小分支的损伤,从而发展为 PSVD^[12]。(6)遗传因素,部分 PSVD 患者呈家族聚集性分布,提示遗传易感性也可能参与 PSVD 的发生。Besmond 等^[13]在两个 PSVD 家系中发现了一个可能与 PSVD 致病相关的突变,并将其命名为 *FOPV* 基因突变。*ADAMTS13* 错义变异、*KCNN3* 基因突变也可能与 PSVD 致病相关^[14-16]。(7)药物和毒素的暴露也被认为与 PSVD 有关,包括砷中毒、奥沙利铂、硫唑嘌呤等^[2,17-20]。然而,以上这些因素并不构成直接的因果关系,在部分 PSVD 患者中,并未发现任何已知的风险因素。

二、病理生理学机制

在病理生理学方面,PSVD 主要表现为门静脉系统的血流受阻和血管结构改变。门静脉是肝脏的主要供血血管,其血流受阻会导致肝脏缺血和功能障碍。同时,血管结构的改变(如血管壁增厚、管腔狭窄等)也会进一步加剧血流受阻的程度。这些病理生理改变不仅会影响肝脏的正常功能,还可能引发一系列并发症,如腹腔积液、食管胃底静脉曲张破裂出血等。

基金项目:江苏省卫健委重点科研项目(ZD2021061)

作者单位:210003 南京,南京市第二医院(南京中医药大学附属南京医院)感染/肝病科

通讯作者:杨永峰, E-mail: yangyongfeng@njucm.edu.cn

研究表明,肝血流动力学改变、血管内皮细胞功能异常、血管性血友病因子(vWF)表达、内皮-间充质转化(EndMT)及血管内皮源性一氧化氮合成功能下降等因素均参与了 PSVD 的形成^[21]。同时,免疫系统异常、炎症反应、纤溶异常等也被认为与 PSVD 发病机制密切相关。继发于 POEMS 综合征的 PSVD 也多有报道,促炎因子[血管内皮生长因子(VEGF)、IL-6、IL-1 β 、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、转化生长因子(TNF)- β]和促血栓因子(凝血酶-抗凝血酶复合物)可能在其中发挥作用^[22-24]。ADAMTS13 基因突变引起的 vWF 增多,也可能促进门静脉内皮损伤部位的血小板聚集和黏附,从而导致门静脉闭塞^[14,16]。血清中抗内皮细胞抗体(AECA)诱导门静脉内皮细胞中弹性蛋白的表达,也是发生 PSVD 的可能机制之一^[25]。有研究报道了系统性硬化症与 PSVD 之间的关系,提示通过 TGF- β 或其胞内信号转导中介物(Smad)激活门静脉内皮的内皮-间质转化(EndMT)也可能参与了 PSVD 的门静脉病变^[6]。

目前对于 PSVD 病因的研究仍处于起步阶段,为更深入地理解 PSVD 的发病机制与病理生理过程,科学家们采用了多种研究手段。如通过临床观察和病例分析总结 PSVD 的临床特点和发病规律;利用动物实验模拟 PSVD 的发病过程,观察血流动力学、组织学、生化及转录水平的变化^[26-27];通过分子生物学技术探究相关基因的表达和调控机制^[28]。这些研究不仅为我们提供了更多的线索和依据,也为未来的治疗策略提供了理论基础。

三、诊断依据

由于 PSVD 的发病机制复杂,临床表现多样,因此其诊断具有一定的挑战性。目前,临床上主要通过影像学检查、实验室检查及病理检查等手段来确诊 PSVD。PSVD 的诊断需要有充足的肝活检结果作为依据,排除肝硬化可能,要求肝活检样本长度至少 20 mm,包含至少 10 个完整的汇管区,且不应过于破碎,以便于病理学专家解读^[1]。此外,还需要排除胆汁淤积性肝病、先天性肝纤维化、布加综合征(BCS)、血吸虫肝病等可能引起非肝硬化性 PH 的疾病。

根据最新的共识,PSVD 的诊断需在病理排除肝硬化的前提下,至少满足以下三个标准中的一个^[1]:(1)至少一项 PH 特异性临床表现;(2)至少一项 PSVD 相关特异性组织学表现;(3)同时满足至少一项非特异性 PH 临床特征,和至少一项非特异性 PSVD 组织学特征。其中,特异性 PH 临床特征包括食管胃底静脉曲张或异位静脉曲张、PH 性出血及影像学提示门体侧支

循环形成;非特异性 PH 临床特征包括腹腔积液、脾脏长径 ≥ 13 cm 及血小板计数 $< 150\ 000/\text{mm}^3$ 。PSVD 特异性组织学特征包括闭塞性门静脉病、NRH 及不完全性间隔纤维化;非特异性组织学特征包括门静脉异常、结构紊乱、非带状窦性扩张及轻度窦周纤维化。发现门静脉血栓形成(PVT)但无门静脉海绵样变时不能排除 PSVD 的诊断,因为 PSVD 患者可能存在血液高凝状态,在自然病程中可能会合并血栓形成^[29]。

因肝活检的有创性以及肝脏病理评估的技术难度使得肝活检难以全面普及,大部分 PSVD 患者仍未得到早期诊断和有效治疗。目前,一些无创诊断技术如瞬时弹性成像(TE)、自身免疫性抗体、代谢组学等已被探究用于 PSVD 与肝硬化的鉴别诊断^[30-35],其中肝脏、脾脏 TE 技术具有较好的诊断潜能。2023 年北京的一项研究表明,TE 技术中的肝脏硬度测量(LSM)有助于鉴别 PSVD、肝硬化及健康人群。PSVD 患者的 TE-LSM 值显著低于肝硬化患者,但高于健康人群。以 13.6 kPa 为 LSM 截断值对于鉴别 PSVD 和肝硬化具有最佳的区分度,以 10.0 kPa 为 LSM 截断值对于 PSVD 诊断的特异度较好,但敏感度欠佳^[36]。同时,PSVD 患者的脾脏硬度值(SSM)可能大于肝硬化患者,SSM 与 LSM 的比值(SSM/LSM 指数)也可用于 PSVD 与肝硬化的鉴别诊断,取 SSM/LSM 指数为 2 作为截断值具有良好的特异度和敏感度^[30]。

然而,对于不伴 PH 的 PSVD 患者,肝活检仍然是唯一的诊断方法。生物标志物的研究为 PSVD 的诊断提供了新的思路。如某些特定的基因或蛋白质的表达水平可能与 PSVD 的发生和发展密切相关,通过检测这些生物标志物,有望为早期诊断和预测病情进展提供新的手段。

四、临床特征

1. 临床表现

PSVD 是非硬化性 PH 的主要病因之一,往往伴随着 PH 的症状和并发症的发生,如脾脏肿大、脾功能亢进、食管胃底静脉曲张、侧支循环形成以及反复发作的上消化道出血等,腹腔积液及肝性脑病等并发症较少见,一旦出现即预示已进入终末期^[37]。PSVD 患者也可同时伴有肝外 PVT。在成人患者的研究中,约 22% ~ 40% 的 PSVD 患者伴有 PVT^[38-39]。在儿童患者中,约 11% ~ 30% 的患者确诊时可观察到 PVT^[40-42]。对于由影像学检查发现 PVT 的患者,需进一步行肝活检进行鉴别。

在实验室检查中,部分患者因脾功能亢进出现白细胞减少、贫血及血小板减低,可能会首先在血液科就

诊^[29]。不伴有 PH 的临床前期 PSVD 患者,往往表现为轻度的肝酶水平升高,如转氨酶、碱性磷酸酶、 γ -谷氨酰转氨酶(GGT)。2022 年一项研究通过肝活检揭示了不明原因的孤立性持续 GGT 升高患者中,45% 的患者病理表现为 NRH,具有较高的 PSVD 患病率,这在无 PH 症状的患者中可能被忽视^[43]。大部分患者的肝脏合成功能处于代偿期,白蛋白、胆碱酯酶水平无明显异常。女性患者更易出现贫血和白细胞减少,而男性患者出现血清转氨酶、胆红素水平异常更多见^[29]。儿童 PSVD 是一个较少见的群体,大多数患儿发病时无明显临床症状,主要表现为脾脏肿大或肝酶异常^[44],肝脏合成功能大多正常^[42]。20% 的患儿就诊时表现为上消化道出血,60% 的患儿出现贫血、血小板减少等脾功能亢进表现^[40]。

2. 影像学特征

PSVD 的影像学检查主要用来评估门静脉系统和肝脏的情况,以排除门静脉血栓、肝窦阻塞综合征、BCS 等可能引起 PH 的原因。影像学检查如增强 CT、MRI 等观察到脾脏肿大、门静脉增宽、侧支循环形成及食管胃底静脉曲张等 PH 征象的同时,也可观察到 PSVD 的特征性改变,如肝内门静脉分支非阻塞性狭窄、中等大小门静脉分支截断、近端与远端门静脉分支管径相差显著以及门静脉小分支血栓等^[45]。肝脏表面光滑、肝动脉代偿性扩张、尾叶代偿性增生、肝脏局灶性结节性增生等表现均有助于 PSVD 与肝硬化的鉴别^[31]。此外,PSVD 患者的 MRI 可见门静脉管壁增厚,对比增强成像中延迟期门静脉低强化,T1 加权成像(T1WI)上强化不均匀。同时,PSVD 患者的门静脉主干及矢状面平均管腔直径、管壁厚度及厚度/直径比与肝硬化比较有显著性差异^[46]。

多普勒超声下可以观察到脾脏肿大及门静脉管壁增厚征象,部分显示出典型的“分层”模式^[45]。在超声造影中,门静脉周围延迟强化可能是 PSVD 的特征表现^[47]。同时,PSVD 引起的 PH 为窦前性 PH,肝静脉压力梯度测量(HVPG)往往正常或轻度升高,不能准确反映 PSVD 患者 PH 的严重程度,脾脏和肝脏容积测量可作为评估非硬化性 PH 患者门静脉压力的替代指标^[48]。

随着 PSVD 的进展,门静脉灌注不足引起肝实质缺血性萎缩,肝包膜不光整,与肝硬化难以鉴别,导致 PSVD 患者易被误诊为肝硬化^[39,49]。因此,影像学检查不能单独诊断 PSVD,最终诊断仍依赖于肝活检^[50]。

3. 病理特征

PSVD 的病理改变主要涉及肝窦和门静脉小分支,典型病理改变包括门静脉闭塞、NRH 以及不完全

间隔性纤维化。这些病理改变可能导致 PH 及肝酶异常。其中,门静脉闭塞表现为门静脉管壁增厚、门静脉狭窄、闭塞及缺失。一项观察者之间的一致性研究表明,门静脉闭塞是诊断 PSVD 的强有力的独立组织学预测因子,使用门静脉闭塞作为诊断因子可显著提高不同观察者之间的诊断一致性^[51]。NRH 表现为肝实质的微结节性转变,肝细胞增生区与萎缩、压缩的肝板交替出现,无纤维隔膜。不完全间隔性纤维化表现为薄且不完全的纤维隔膜围绕的结节,但不出现典型的肝硬化再生结节。NRH 和特发性门静脉硬化症(ISC)的形成可能和门静脉阻塞引起局部缺血性损害有关^[52]。

其次,一些继发性病理改变也提示 PSVD 的可能,如门静脉分支扩张(门静脉分支显著扩大,至少是胆管直径的 3 倍)、畸形、向肝实质内疝入、门静脉分支增多(血管瘤样改变)、汇管区周围血管增生、汇管区残基(汇管区 < 2 倍胆管,胆小管 < 肝细胞),中央静脉增生或管腔扩张以及肝窦扩张等^[53-55]。

五、治疗和管理

目前,PSVD 的治疗还缺乏普遍接受的指南和共识,治疗目标主要是控制门脉高压和预防并发症,包括食管胃底静脉曲张破裂出血、腹腔积液和门静脉血栓等。一线治疗方法主要是降低门静脉压力治疗,如非选择性 β 受体阻滞剂普萘洛尔、卡维地洛等,而关于使用抗凝药物预防血栓的证据不足。对于已经出现门静脉血栓的患者,可以进行溶栓、抗凝治疗。对于脾脏肿大、脾功能亢进引起全血细胞减低严重的患者,可以行部分脾栓塞(PSE)治疗^[56]。

对于出现食管胃底静脉曲张的患者,可以行内镜下套扎治疗、硬化剂治疗等预防出血。对已经出现食管胃底静脉曲张破裂出血的患者进行二级预防,如经颈静脉肝内门体分流术(TIPS)、脾切除加食管胃静脉断流术(SED)或内镜治疗(ET)联合非选择性 β 受体阻滞剂(NSBB)等^[57-60]。经比较,TIPS 治疗较易导致血氨增加,而 ET + NSBB 治疗患者再出血风险较高。TIPS、SED 和 ET + NSBB 治疗的总体死亡率无显著差异。治疗后死亡率主要与再出血、肝性脑病和 PVT 相关^[61]。对于无 PH 的亚临床 PSVD 患者,其自然史尚未得到充分探索,且缺乏明确的治疗方法,因此,仍需要大规模的前瞻性研究来为这类患者制定管理建议。

六、预后

关于 PSVD 的临床预后的研究相对较少,不同临床表现的 PSVD 患者之间预后可能存在较大的差异。

大部分无 PH 的患者病情进展缓慢,甚至在随访结束时仍未出现 PH 进展^[44,62-63]。

在有特定 PH 临床体征的 PSVD 患者中,11.2% 的患者在 3 年后出现肝脏失代偿,食管胃底静脉曲张和侧支循环等 PH 体征与肝脏失代偿和死亡率相关^[62]。在一项最近的研究中,经过中位时间 43.6 个月的随访,基线失代偿的 PSVD 患者生存率为 76.0%;伴 PH 的无失代偿患者生存率为 98.7%,无 PH 的患者生存率为 100%;在随访结束时,伴 PH 的代偿期患者中 6.4% 出现失代偿,无 PH 的患者在随访期间均未出现 PH^[63]。伴 PH 的 PSVD 患者比肝硬化患者更易发生 PVT,且 PVT 患者 PH 进展更快,更易出现食管胃底静脉曲张及 PH 性出血,PVT 是 PSVD 患者预后不良的重要因素^[64-65]。

伴食管胃底静脉曲张的 PSVD 患者,其 1 年内首次出血的概率为 9%,1 年内再出血的概率为 22%^[66]。控制食管胃底静脉曲张,预防 PH 性出血,对于改善 PSVD 患者预后至关重要^[67]。对已经发生 PH 性出血的 PSVD 患者行 TIPS 治疗,与肝硬化相比,尽管发生再出血的概率相似,但其死亡率及发生肝性脑病、肝功能失代偿的风险明显较低,总体预后较好^[68]。PH 出血和复发性腹腔积液是 PSVD 患者死亡或行肝移植的主要原因,腹腔积液是 PSVD 患者预后不良的独立危险因素^[63,69]。

七、展望

PSVD 的研究仍存在许多问题和困境。早期识别和适当的管理有助于改善 PSVD 患者预后。未来的研究应深入探索其病因与发病机制,提高诊断水平和治疗效果,并加强疾病监测和预防。此外,加强多中心联合研究,建立疾病数据库,制定规范的诊疗指南和共识,对于推动 PSVD 的研究和治疗至关重要。

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.
- [2] Goel A, Ramakrishna B, Zachariah U, et al. What makes non-cirrhotic portal hypertension a common disease in India? Analysis for environmental factors[J]. *Indian J Med Res*, 2019, 149(4): 468-478.
- [3] Mayer JE, Schiano TD, Fiel MI, et al. An association of myeloproliferative neoplasms and obliterative portal venopathy[J]. *Dig Dis Sci*, 2014, 59(7): 1638-1641.
- [4] Pulvirenti F, Pentassuglio I, Milito C, et al. Idiopathic non cirrhotic portal hypertension and spleno-portal axis abnormalities in patients with severe primary antibody deficiencies[J]. *J Immunol Res*, 2014, 2014: 672458.
- [5] Cikrikcioglu MA, Erkal H, Hursitoglu M, et al. Idiopathic portal hypertension during a catastrophic attack in a patient with primary antiphospholipid syndrome[J]. *Acta Gastroenterol Belg*, 2010, 73(4): 521-526.
- [6] Nakanuma Y, Sato Y, Kiktao A. Pathology and pathogenesis of portal venopathy in idiopathic portal hypertension: hints from systemic sclerosis[J]. *Hepatol Res*, 2009, 39(10): 1023-1031.
- [7] Hollande C, Mallet V, Darbeda S, et al. Impact of obliterative portal venopathy associated with human immunodeficiency virus[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(11): e3081.
- [8] Jackson BD, Doyle JS, Hoy JF, et al. Non-cirrhotic portal hypertension in HIV mono-infected patients[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27(9): 1512-1519.
- [9] Cachay ER, Peterson MR, Goicoechea M, et al. Didanosine exposure and noncirrhotic portal hypertension in a HIV clinic in North America: a follow-up study[J]. *Br J Med Med Res*, 2011, 1(4): 346-355.
- [10] Chang PE, Miquel R, Blanco JL, et al. Idiopathic portal hypertension in patients with HIV infection treated with highly active antiretroviral therapy[J]. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104(7): 1707-1714.
- [11] Vispo E, Cevik M, Rockstroh JK, et al. Genetic determinants of idiopathic noncirrhotic portal hypertension in HIV-infected patients[J]. *Clin Infect Dis*, 2013, 56(8): 1117-1122.
- [12] Yazdani S, Abdizadeh A. Coeliac disease as a potential cause of idiopathic portal hypertension: a case report[J]. *Gastroenterol Rep (Oxf)*, 2018, 6(2): 149-151.
- [13] Besmond C, Valla D, Hubert L, et al. Mutations in the novel gene FOPV are associated with familial autosomal dominant and non-familial obliterative portal venopathy[J]. *Liver Int*, 2018, 38(2): 358-364.
- [14] Goel A, Raghupathy V, Amirtharaj GJ, et al. ADAMTS13 missense variants associated with defective activity and secretion of ADAMTS13 in a patient with non-cirrhotic portal hypertension[J]. *Indian J Gastroenterol*, 2017, 36(5): 380-389.
- [15] Koot BG, Alders M, Verheij J, et al. A de novo mutation in KCNN3 associated with autosomal dominant idiopathic non-cirrhotic portal hypertension[J]. *J Hepatol*, 2016, 64(4): 974-977.
- [16] Raszeja-Wyszomirska J, Wasilewicz M, Andrzejewska A, et al. Orthotopic liver transplantation (OLTx) in non-cirrhotic portal hypertension secondary to ADAMTS13 deficiency[J]. *Prz Gastroenterol*, 2016, 11(1): 56-58.
- [17] Yazaki T, Kawashima K, Ishihara S. Azathioprine-induced porto-sinusoidal vascular disease complicated with oesophageal varices in a Crohn's disease patient -case report[J]. *J Crohns Colitis*, 2023, 17(9): 1549-1551.
- [18] Mishra S, Mahajan R, Saikia U, et al. Clue to the cause of portal hypertension: look at the raindrops[J]. *JGH Open*, 2020, 4(2): 299-300.
- [19] Seo JW, Kim ES, Han MH, et al. A case of non-cirrhotic portal hypertension related to azathioprine therapy in a patient with Crohn's disease[J]. *Intest Res*, 2020, 19(2): 247-251.
- [20] Puente A, Fortea JI, Del Pozo C, et al. Porto-sinusoidal vascular disease associated to oxaliplatin: an entity to think about it[J]. *Cells*, 2019, 8(12): 1506.
- [21] Sato Y, Nakanuma Y. Role of endothelial-mesenchymal transition in idiopathic portal hypertension[J]. *Histol Histopathol*, 2013, 28(2): 145-154.
- [22] Campos S, Agostinho C, Cipriano MA. POEMS syndrome and idiopathic portal hypertension: a possible association[J]. *Rev Esp Enferm Dig*, 2017, 109(5): 393.
- [23] Zhang L, Gao H, Feng Y, et al. Hepatobiliary and Pancreatic: Obliterative portalvenopathy found in Castleman disease variant of POEMS syndrome[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 33(7): 1311.
- [24] Inoue R, Nakazawa A, Tsukada N, et al. POEMS syndrome with idiopathic portal hypertension: autopsy case and review of the literature[J]. *Pathol Int*, 2010, 60(4): 316-320.
- [25] Sato Y, Ren XS, Harada K, et al. Induction of elastin expression in vascular endothelial cells relates to hepatoportal sclerosis in idiopathic portal hypertension: possible link to serum anti-endothelial cell antibodies[J]. *Clin Exp Immunol*, 2012, 167(3): 532-542.
- [26] Camprecios 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.
- [27] Klein S, Hinuber C, Hittatiya K, et al. Novel rat model of repetitive portal venous embolization mimicking human non-cirrhotic idiopathic portal hypertension[J]. *PLoS One*, 2016, 11(9): e162144.
- [28] Hernandez-Gea V, Camprecios G, Betancourt F, et al. Co-expression