

## 土三七致肝小静脉闭塞症2例

程丹颖<sup>1</sup>, 李炜<sup>2</sup> (1. 首都医科大学附属北京地坛医院 肝病中心, 北京 100015; 2. 浙江省台州医院, 临海 317000)

肝小静脉闭塞症(veno-occlusive disease of the liver, VOD)是由于某种原因导致的肝小叶中央静脉和小叶下静脉狭窄或闭塞而产生的肝内窦后性门脉高压症<sup>[1]</sup>。在我国,野百合碱中毒是VOD的主要病因。本文报告食用土三七导致肝小静脉闭塞症2例。

### 1 病例资料

#### 1.1 病例1

1.1.1 主诉 患者,男性,44岁,因“乏力、纳差、腹胀、尿黄1个月,加重10天”于2009年5月22日就诊于首都医科大学附属北京地坛医院。

1.1.2 现病史 患者2009年1月因“下肢疼痛”服用中草药“土三七”治疗,总药量约240 g,2009年4月开始出现乏力、纳差、腹胀、尿黄,于当地医院查肝功能异常,超声提示大量腹水,给予保肝、利尿治疗,效果不佳,腹胀逐渐加重,为进一步诊治住院治疗。

1.1.3 入院后诊疗经过 患者神志清楚,皮肤、巩膜中度黄染,肝掌阴性,蜘蛛痣阴性,心肺听诊无明显异常,腹部膨隆,无明显压痛及反跳痛,肝、脾、胆囊肋下未触及,肝区叩击痛阳性,腹部移动性浊音阳性,双下肢无水肿。

1.1.4 辅助检查 血常规:WBC  $12.33 \times 10^9/L$ , N 66.96%, Hb 177 g/L, PLT  $96 \times 10^9/L$ ; PTA 37.8%; ESR 1.0 mm/h; 肝功能:ALT 388.9 U/L, AST 394.3 U/L, TBil 86.8  $\mu\text{mol/L}$ , DBil 21.0  $\mu\text{mol/L}$ , ALB 34.2 g/L; 肝炎病毒标志物:HBsAg(-),

抗-HBs(+), HBeAg(-), 抗-HBe(-), 抗-HBc(+), 抗-HCV(-); AFP 1.9 ng/ml; 自身抗体阴性; CRP 19.2 mg/L。腹水常规:外观混浊,比重1.018,李凡他试验阴性,总细胞3040/ $\mu\text{l}$ ,白细胞90/ $\mu\text{l}$ 。腹部彩色多普勒超声示肝脏呈弥漫性病变,脾大小无异常,腹水。胸部X线片示双下肺斑片状影,考虑双下肺炎症。腹部CT示肝右后叶不均匀性密度减低,腹腔积液,脐静脉开放,食管下段静脉曲张。该患者临床诊断为肝小静脉闭塞症,入院后给予保肝、退黄、抗感染、对症利尿、输血浆蛋白支持治疗,间断行腹穿术放腹水,效果不佳,腹水消退不理想,黄疸进行性上升。6月16日查血常规:WBC  $8.1 \times 10^9/L$ , N 68.7%, HGB 159 g/L, PLT  $45.2 \times 10^9/L$ ; PTA 47.7%; 腹水总细胞60000/ $\mu\text{l}$ ,白细胞400/ $\mu\text{l}$ ,多核细胞33%; 肝功能:ALT 58.3 U/L, AST 113.9 U/L, TBil 130.5  $\mu\text{mol/L}$ , DBil 59.3  $\mu\text{mol/L}$ , ALB 32.8 g/L。患者于2009年6月16日自动出院,于7月10日死亡。

#### 1.2 病例2

1.2.1 主诉 患者,男性,55岁,因“乏力、纳差、腹胀20余天”于2009年6月4日入院。

1.2.2 现病史 患者于2009年5月出现乏力、纳差、腹胀,尿量较前减少,尿色加深,于当地医院查肝功能异常,超声提示腹水,转至首都医科大学附属北京地坛医院。

1.2.3 入院后诊疗经过 患者神志清楚,皮肤、巩膜轻度黄染,肝掌阴性,蜘蛛痣阴性,心肺听诊无明显异常,腹部饱满,有轻压痛,无反跳痛,肝、胆、脾肋下未触及,移动性浊音可疑,双下肢轻度水肿。

1.2.4 辅助检查 血常规未见明显异常; PTA 49%; 肝功能: ALT 200.1 U/L, AST 255.4 U/L, TBil 44.6  $\mu\text{mol/L}$ , DBil 23.6  $\mu\text{mol/L}$ , ALB 35.6 g/L,  $\gamma$ -GT 111.4 U/L, ALP 179 U/L; 肝炎病毒标志物: HBsAg (-), 抗-HBs (+), HBeAg (-), 抗-HBe (+), 抗-HBc (+), 抗-HCV (-); 抗-CMV、抗-EBV、Torch系列均为阴性; 自身抗体阴性; 肿瘤标记物未见异常。腹水常规: 外观清亮, 李凡他试验阴性, 总细胞600/ $\mu\text{l}$ , 白细胞70/ $\mu\text{l}$ 。腹部彩色多普勒超声示肝脏弥漫性病变, 脾大小无异常, 腹水, 门静脉血流反向。腹部CT示脂肪肝、肝囊肿、胆囊炎、腹腔积液。胃内窥镜检查示糜烂性十二指肠炎。患者入院后给予保肝、退黄、抗感染、对症利尿治疗, 效果不佳, 腹水迅速增加, 黄疸上升。追问病史, 患者近年一直间断外用“三七”, 发病前半年用“三七”根泡酒, 每天服用1小杯(约15 ml)。该患者临床诊断为肝小静脉闭塞症。6月29日查PTA 48.6%; 肝功能: ALT 119 U/L, AST 262 U/L, TBil 147  $\mu\text{mol/L}$ , DBil 66.9  $\mu\text{mol/L}$ , ALB 35.8 g/L; 腹水总细胞200/ $\mu\text{l}$ , 白细胞40/ $\mu\text{l}$ 。患者于2009年7月1日自动出院, 于8月8日死亡。

## 2 讨论

VOD的发病机制尚不明确, 一般认为是损伤终末肝小静脉和肝窦的内皮细胞和肝细胞, 导致免疫、炎症和凝血机制等多因素异常的病理生理过程<sup>[2]</sup>。VOD属于胆汁淤积性肝病<sup>[3]</sup>, 以急剧出现肝大、腹水等为主要临床表现。随着对该病的认识加深及诊断水平的提高, 近年来VOD越来越受到临床医生的关注。

国外报道, VOD主要见于骨髓移植患者; 而在我国, 野百合碱中毒是VOD的主要病因, 随着医学的进步, 肿瘤放化疗及器官移植引起的VOD也有增加趋势。近年来, 国内相继有服用土三七致VOD的相关报道<sup>[4-7]</sup>。土三七属多年生菊科植物, 又名菊三七、景天三七、吐血草及养心草等, 在我国一些山区、农村广为栽培, 其主要成分为野百合生物碱, 中医认为土三七有散瘀止

痛、止血、解毒消肿的功效, 常用于治疗跌打损伤、创伤出血、咯血、吐血、疮痈肿毒、蛇虫咬伤及产后血气痛等<sup>[8]</sup>。土三七含有吡咯烷生物碱, 该生物碱由肝内脱氢作用而成, 其衍生物与亲核组织结构起反应, 后者具有化学活性并起烷化剂作用, 可损伤肝细胞、肝窦和肝小静脉内皮细胞, 使纤维蛋白的凝集物在管壁上皮下沉积, 纤维组织增生而导致管腔狭窄、闭塞、血流障碍, 导致窦后高压。吡咯烷生物碱的肝毒性与其化学结构、摄入时间及剂量和人体对该物质的敏感性有关<sup>[1]</sup>。

VOD可分3期, 急性期表现为肝肿大、触痛、上腹剧痛、腹胀、迅速出现腹水、体重增加, 常并发肝功能受损及黄疸, 前驱症状有乏力、发热、食欲不振、恶心、呕吐、腹泻等; 亚急性期表现为持续性肝肿大, 反复出现腹水, 肝功能轻至重度损害; 慢性期表现为门脉高压症、脾肿大、腹水, 少数患者可出现食管胃底静脉曲张或破裂出血和肝性脑病、肝肾综合征等。本文报道的2例患者临床表现缺乏特异性, 需与急性重型肝炎、药物性肝损害、肝硬化腹水、肝癌、布加综合征等疾病鉴别。腹部CT增强扫描门静脉期呈特征性的地图状、斑片状强化和低灌注区, 下腔静脉、门静脉周围呈“晕征”或“轨道征”<sup>[9]</sup>。肝静脉、下腔静脉造影及肝静脉压力梯度的测定对诊断VOD很有帮助。肝静脉压力梯度 $> 10 \text{ mm Hg}$ 提示VOD。肝组织活检对VOD的诊断有重要意义, 其诊断内容包括肝小静脉阻塞、肝小静脉管腔偏心性狭窄或硬化、肝细胞坏死和肝窦纤维化<sup>[1]</sup>。但肝组织活检有时难以代表整个肝脏病变情况, 且病变初期肝内尚无典型病变, 容易漏诊。另外, 本文报道的2例患者伴有血小板减少、凝血功能异常及顽固性腹水, 经皮肝组织活检风险较大, 因此临床上获取组织学诊断存在一定困难。本文2例患者均在服用“土三七”后出现肝功损害并发腹水, 血清学检查可除外病毒性肝炎后肝硬化, 根据患者腹部CT特征, 结合文献报道, 考虑肝小静脉闭塞症诊断成立, 因患者存在大量腹水且有腹

腔感染，无法行肝组织活检进一步证实。

目前本症尚无特效疗法，急性期或亚急性期除保肝、支持及对症处理外，文献报道包括组织纤溶酶原激活剂、N-乙酰半胱氨酸、抗凝血酶Ⅲ或活化蛋白C浓缩物、前列腺素E1、去纤苷、糖皮质激素等，但疗效和安全性尚待研究<sup>[10]</sup>。对于病理学改变尚未达到肝硬化阶段的VOD激素治疗可能有效<sup>[10-13]</sup>，慢性期可考虑经颈静脉肝内门体分流术<sup>[14]</sup>、原位肝移植，重症VOD已有肝移植治疗成功的报道<sup>[15]</sup>，且该病的病死率高达90%<sup>[14,16]</sup>，远期疗效尚有待于长期观察。本文报道的轻症患者有自愈倾向，重症患者预后差，往往发生多脏器功能衰竭，且发病后保肝、对症治疗效果均不理想，肝功能损害严重、重度黄疸，存在大量腹水、腹腔感染、食管胃底静脉曲张、糜烂性胃炎，血小板计数低，凝血功能差，为应用激素的禁忌证，故未给予激素治疗。本文2例患者均自动出院后于短期内死亡。

#### 参考文献

- [1] 梁扩寰, 王天才. 肝脏病学[M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2003, 1111-1115.
- [2] Wadleigh M, Ho V, Momtaz P, et al. Hepatic veno-occlusive disease: pathogenesis, diagnosis and treatment[J]. Curr Opin Hematol, 2003, 10: 451-462.
- [3] 胆汁淤积性肝病诊断治疗专家委员会. 胆汁淤积性肝病诊断治疗专家共识[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2009, 3: 474-487.
- [4] 陈毅鹏, 李君, 柴菊爱, 等. 肝小静脉闭塞病的临床和病理研究[J]. 中华消化杂志, 2006, 26: 224-226.
- [5] 黄纪国. 土三七致肝小静脉闭塞病8例临床诊治体会[J]. 现代中西医结合杂志, 2009, 18: 412.
- [6] 黄焕军, 刘瑶, 林菊生, 等. 土三七致肝小静脉闭塞病诊断及治疗体会[J]. 临床消化病杂志, 2008, 20: 26-28.
- [7] 吴新军, 张魁, 愈孟男, 等. 菊叶三七致肝小静脉闭塞病4例[J]. 中华肝脏病杂志, 2007, 15: 151-153.
- [8] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1999. 765-766.
- [9] 李尚日, 杨玲, 熊莉娜, 等. 肝小静脉闭塞病误诊1例报告并文献复习[J]. 中西医结合肝病杂志, 2007, 17: 251-252.
- [10] 房龙, 赵洪川. 肝小静脉闭塞病诊断治疗进展[J]. 国际消化病杂志, 2008, 28: 416-417.
- [11] 严红, 白岚, 彭梅. 菊三七致急性药物性肝损害1例[J]. 现代消化及介入诊疗, 2006, 11: 258.
- [12] Papaconstantinou HT, Chung DH, Zhang W, et al. Prevention of mucosal atrophy: Role of glutamine and caspases in apoptosis in intestinal epithelial cells[J]. J Gastrointest Surg, 2000, 4: 416-423.
- [13] 房龙樊, 艳华, 王晓娣, 等. 肝小静脉闭塞病2例并文献复习[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2008, 17: 513-516.
- [14] 孙艳波, 李小平, 王惠敏, 等. 土三七致布-查综合症1例[J]. 中国药师, 2008, 11: 1097.
- [15] 王毅, 朱雄伟, 臧运金, 等. 肝移植治疗肝小静脉闭塞病1例[J]. 武警医学, 2009, 20: 649-650.
- [16] 荀运浩, 施军平, 石伟珍, 等. 肝小静脉闭塞病研究进展[J]. 国际消化病杂志, 2008, 28: 477-479.

收稿日期: 2012-09-20

#### • 消息 •

### 《中国肝脏病杂志（电子版）》官方微博已开通

网络信息时代，人们越来越依赖便捷的交互手段，《中国肝脏病杂志（电子版）》已正式开通官方微博（<http://weibo.com/zggzbzz>），并已经通过新浪官方机构认证。杂志官方微博的开通，进一步加强了与国内外学者/作者的交流，拓展了即时沟通渠道，也是对外发布信息、宣传的一个窗口。

今后，杂志编辑部将充分利用微博交流平台，及时发布一些相关信息。热诚欢迎广大读者经常关注、参与交流、沟通。

本刊编辑部