

土三七导致酒精性肝硬化患者肝小静脉闭塞综合征的临床特点分析

郑文凯, 汪茂荣 (安徽医科大学解放军八一临床学院 全军肝病中心, 南京 210002)

摘要: 目的 探讨分析土三七致酒精性肝硬化患者肝小静脉闭塞综合征的临床特点。方法 回顾性分析本科室收治的4例酒精性肝硬化患者服用土三七所致的肝小静脉闭塞综合征的临床诊治资料。结果 本组病例具有以下临床特点: 病例均为男性, 年龄在45岁以上; 多因骨折、腰痛、腰椎间盘突出等骨科疾病服用土三七药酒; 均有长期饮酒史, 发病前已确诊酒精性肝硬化; 患者均有较典型的症状和体征, 但没有明显的肝脏增大; 病例结合详细的病史、CT或磁共振、下腔静脉造影等可明确诊断; 病情的严重程度和服用土三七的总剂量有一定关系。结论 土三七引起酒精性肝硬化患者肝小静脉闭塞综合征, 长期饮酒、酒精性肝硬化可能是土三七导致HVOD发生的一个重要危险因素。

关键词: 肝小静脉闭塞综合征; 土三七; 酒精性肝硬化

Clinical characteristic analysis of hepatic veno-occlusive disease induced by gynura segetum in patients with alcoholic liver cirrhosis

ZHENG Wen-kai, WANG Mao-rong (Centre of Liver Diseases, 81st Hospital, Clinical College, Affiliated to Anhui Medical University, Nanjing 210002, China)

Abstract: Objective To analysis and explore the clinical features of hepatic veno-occlusive disease (HVOD) induced by gynura segetum in the patients with alcoholic liver cirrhosis. **Methods** The data was collected and analysed from 4 patients hospitalized in our department from October 2012 to June 2014. The diagnosis of HVOD for all the patients was made by the drug use history, typical clinical manifestation, biochemical and iconographic examination, CT or MRI. **Results** The results showed that this group of cases has the following clinical features: all patients are male and the age was elder than 45 years old; all patients with history of long-term use of gynura segetum, one of Chinese medical herbs, because of the suffering orthopaedic disease such as fractures, lumbago, lumbar disc. Before the occuring of HVOD paroxysm, all of the patients had basis of alcoholic liver cirrhosis, with the average of 10 years of alcohol-drinking. All the cases manifested the typical clinical symptoms and sign of HVOD, but without hepatomegaly. The diagnosis of HVOD in all of patients was finally confirmed by both of CT or MRI and Inferior vena cava angiography. There was a positive relationship between the severity of the disease and the total dose of gynura segetum. **Conclusions** Long-term alcohol drinking may be an important risk factor for the severity of HVOD induce by gynura segetum. It is the first report of hepatic veno-occlusive disease induced by gynura segetum on the basis of alcoholic liver cirrhosis.

Key words: Hepatic veno-occlusive disease, HVOD; Gynura segetum; Alcoholic liver disease

肝小静脉闭塞综合征 (hepatic veno-occlusive disease, HVOD) 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血压症^[1]。国外多发于骨髓移植患者, 国内

则多见于服用土三七等吡咯烷类生物碱的患者。目前国内外报道的土三七引起的HVOD多无肝硬化基础, 临床表现主要为肝脏肿大, 肝区疼痛和腹水。由于肝硬化本身特点, 服用土三七后导致的HVOD其临床特点可能与单纯性HVOD不同。本文回顾性分析4例本科室收治的肝硬化基础上服用土三七后

引起HVOD患者的临床特点,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2012年10月至2014年6月本科室收治的肝小静脉闭塞综合征患者4例,均为男性,年龄45~66岁,均排除病毒性肝炎、自身免疫性肝炎、高血压、糖尿病等疾病。4例患者均有长期嗜酒史,本次发病前均有酒精性肝硬化病史,均未出现过腹水、上消化道出血等失代偿表现。入组患者均有发病前服用不等时间土三七的病史。

1.2 诊断依据 酒精性肝硬化临床诊断主要依据2010年中华医学会肝病分会修订的《酒精性肝病诊疗指南》^[2],肝小静脉闭塞综合征临床诊断参照文献进行^[3],其他原因无法解释的TBil升高(TBil $\geq 34 \mu\text{mol/L}$),3周内出现以下任何2项以上表现者:①肝肿大伴右上腹痛;②腹水;③不明原因体重增加(比基础体重增加5%以上)。临床诊断需排除其他原因的肝损害,并结合影像学检查特征可做出初步诊断,如超声检查发现门静脉高压的同时有肝静脉非狭窄性变细等表现,下腔静脉造影排除布加综合征,肝组织活检可最终确诊肝小静脉闭塞综合征^[3]。

1.3 方法 收集患者发病前的服药情况等相关病史,

回顾性分析4例患者的病因、临床表现、实验室和影像学结果、诊治过程及转归。

2 结果

2.1 患者服用土三七原因调查 4例患者均有长期饮酒史,此次发病前,因骨折、腰痛、腿痛等原因均服用过剂量不等的土三七,服药总时间为1~4个月不等,患者基本情况见表1。

2.2 临床表现与实验室检查 4例患者服用土三七后均有上腹部疼痛、乏力、纳差,腹胀、尿少等症状,同时伴有轻度巩膜黄染、腹围增大、大量腹水和双下肢水肿,体检和影响学检查示肝脏无明显肿大。实验室检查主要表现为肝功能和凝血功能的异常,见表2。所有患者病毒性肝炎病毒指标、自身免疫性肝炎指标、甲胎蛋白均为阴性,腹水生物化学检查提示为漏出液。

2.3 影像学检查 4例患者常规彩色多普勒超声检查提示肝脏有硬化结节表现,门脉增宽,部分门静脉可探及逆向血流,脾脏增大,有大量腹腔积液。其中2例患者通过增强CT确诊,其表现为肝脏密度不均,门静脉期表现呈特征性的“地图状”、斑片状强化,下腔静脉肝段显示略细,肝静脉显示不清或未见显示。另2例行磁共振检查确诊,其表现为肝

表 1 4例HVOD患者的基本情况

病例	性别	年龄(岁)	服药时间(天)	总服药剂量(g)	嗜酒时间(年)	日酒精摄入量(g/日)
1	男	45	90	800	20	80
2	男	62	70	1500	30	100
3	男	49	40	1000	5	100
4	男	66	120	600	30	120

表 2 4例HVOD患者生物化学结果

病例	ALT (U/L)	AST (U/L)	TBil ($\mu\text{mol/L}$)	DBil ($\mu\text{mol/L}$)	ALB (g/L)	GGT (U/L)
1	173.0	205.0	34.5	14.3	30.6	238.0
2	411.0	562.0	61.2	28.4	31.7	237.0
3	426.0	399.0	46.8	20.9	34.8	154.0
4	482.0	678.0	37.9	16.7	32.7	184.0

	BUN (mmol/L)	Cr ($\mu\text{mol/L}$)	PT (秒)	WBC ($10^9/\text{L}$)	PLT ($10^9/\text{L}$)	CA 125 (U/ml)
1	4.2	68.0	14.8	5.8	56.0	503.5
2	11.0	1060.0	17.1	7.2	157.0	567.6
3	8.8	119.4	17.6	9.6	235.0	850.6
4	5.3	100.0	15.5	4.2	1140.0	687.5

注: ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AST: 天门冬氨酸氨基转移酶; TBil: 总胆红素; DBil: 直接胆红素; ALB: 白蛋白; GGT: 谷氨酰转肽酶; BUN: 尿素氮; Cr: 肌酐; PT: 凝血酶原时间; WBC: 白细胞; PLT: 血小板

实质T2WI信号较低,门脉期及延迟期,肝实质呈地图样强化。所有患者下腔静脉造影提示下腔静脉、肝静脉主干血流通畅,静脉期三支肝静脉均匀呈低信号,末梢成枯树样改变,可以排除肝外静脉阻塞。

2.4 诊治经过 所有患者入院后根据病情给予相应对症治疗:①控制腹水,通过限钠限水、利尿、补充白蛋白以纠正水钠储留和低蛋白血症。因腹水量大,严重时适当给予腹腔穿刺放液治疗;②保护肝功能、改善微循环,给予复方甘草酸苷、还原型谷胱甘肽、前列地尔等治疗为主的活血化瘀,改善微循环,保肝抗炎治疗;③预防控制腹腔感染,根据病情适当给予抗生素预防和治疗;④防治消化道出血,4例患者有2例出现上消化道出血,给予输血、补液、生长抑素、维生素K、质子泵抑制药等措施,出血控制。

经上述处理,有2例患者病情完全恢复,1例明显缓解出院。1例因病情重,合并严重感染、肾功能衰竭,经积极治疗后效果不佳,自动出院死亡。

3 讨论

本组病例具有以下临床特点:①本组病例均为男性,年龄在45岁以上,考虑土三七引起的HVOD可能与性别、年龄相关,男性多见,年龄越大,出现HVOD几率越高,这与其他相关报道吻合^[4];②均有服用土三七药酒史,服用时间为1~4个月,服用土三七原因多因骨折、腰痛、腰椎间盘突出等骨科疾病有关;③均有长期饮酒史,发病前已确诊酒精性肝硬化,但既往均未出现过失代偿情况;④本组患者均有较典型的症状和体征^[5],但与单纯因土三七引起的HVOD不同之处在于发病后没有明显的肝脏增大,可能与本组患者多有酒精性肝硬化基础有关;⑤病情的严重程度和服用土三七的总剂量有一定关系,剂量越大,病情越重。2例服用剂量较大的患者出现上消化道大出血,1例死亡的患者服用剂量最大。患者上消化道出血可能与本身存在肝硬化门脉高压、HVOD进一步加重门脉高压有关。

土三七致肝小静脉闭塞综合征的机制尚未完

全阐明,目前研究表明HVOD与植物中吡啶类生物碱有关。Wadleigh等^[6]的研究显示,土三七引起的HVOD主要导致肝小静脉和肝窦的内皮细胞及肝小叶腺泡3区窦状隙内皮细胞受损,引发一系列免疫、炎症和凝血机制等多因素异常的病理生理过程。酒精性肝损伤可通过氧化应激造成肝脏微血管病变,从而增加肝脏对其他肝损因素的易感性。因此在长期饮酒或酒精性肝硬化基础上,长期服用土三七或饮用土三七药酒更易造成肝脏小血管损伤,所导致的HVOD病情更加严重。

HVOD的临床表现主要为腹胀、肝区疼痛、肝肿大、腹水、食管静脉曲张等,需与失代偿期肝硬化、布加综合征相鉴别。HVOD由于肝小静脉闭塞,肝窦流出道阻塞导致肝窦内滤过压增高,因此会出现肝脏肿大、疼痛,淋巴液生成过多,经肝包膜漏入腹腔,形成顽固性腹水,应用利尿剂效果不佳^[7]。发生肝硬化时,肝脏体积本身已经缩小,如服用土三七造成HVOD可能不会出现明显的肝脏肿大。本组病例发病前均有酒精性肝硬化病史,因此临床未见明显肝脏肿大。

HVOD的诊断相对困难,需要结合详细病史、临床表现及影像学表现进行仔细鉴别。既往认为肝组织活检为确诊的金标准,但由于HVOD患者常有大量腹水,肝组织活检风险较大,且肝脏病变呈片状补丁状,盲目经皮肝组织活检不易发现病灶,故现认为HVOD的组织学证据已不再是确诊的必要条件^[8]。HVOD主要病理变化为肝小静脉病变致小静脉回流受阻,肝内门静脉血流灌注不足,肝小叶淤血、坏死、水肿区低灌注,CT或磁共振增强扫描呈特征性的“地图样”斑片状强化^[9]。结合下腔静脉造影可进一步排除布加综合征和与单纯性酒精性肝硬化鉴别^[10]。本组病例CT或磁共振均具有HVOD的典型表现,并通过下腔静脉造影确诊。

以土三七为代表的含有吡啶类生物碱的中草药作为中国传统中药,临床上使用广泛,但对其毒性的认识往往不够。而对于长期饮酒者或酒精性肝硬化患者在服用土三七造成HVOD既往未见报道。本文首次报道了在酒精性肝硬化基础上土三七导致

HVOD, 对于服用土三七, 特别有长期饮酒史或酒精性肝硬化患者必须引起足够的重视。HVOD尚无有效的治疗方法, 早期诊断和早期治疗显得尤为重要。应提倡土三七等中草药的规范使用, 在使用过程中应严密监测其不良反应, 若发生不良反应须及时诊断和处理。同时要进一步加强健康宣教, 普及草药常识, 避免此类情况的发生。

参考文献

- [1] 杨丽, 霍继荣, 欧大联. 土三七致肝小静脉闭塞症临床与诊断[J]. 肝脏, 2009, 14: 433-434.
- [2] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 酒精性肝病诊疗指南(2010年修订版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2010, 18: 167-170.
- [3] 凌美, 武谦虎. 土三七致肝小静脉闭塞症81例文献分析[J]. 药物不良反应杂志, 2013, 15: 254-257.
- [4] 宋宇, 樊艳华. 土三七所致肝小静脉闭塞病102例临床分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2011, 27: 496-499.
- [5] 吴新军, 俞孟勇, 晏耀文. 菊叶三七致肝小静脉闭塞病的临床病情评估[J]. 中华肝脏病杂志, 2013, 21: 635-636.
- [6] Wadleigh, M, Ho, V, Momtaz, P, et al. Hepatic veno-occlusive disease: pathogenesis, diagnosis and treatment[J]. Curr Opin Hematol, 2003, 10: 451-462.
- [7] 顾超, 邹晓平, 徐肇敏, 等. 土三七致肝小静脉闭塞病的临床特点分析[J]. 中华消化杂志, 2010, 30: 771-772.
- [8] 胡劲松, 夏瑞明, 朱国方. 肝小静脉闭塞病MRI诊断(附2例报告并复习文献)[J]. 中国临床医学影像杂志, 2014, 25: 53-55.
- [9] Petaja, J, Pitkanen, S, Vettenranta, K, et al. Serum tumor marker CA 125 is an early and sensitive indicator of veno-occlusive disease in children undergoing bone marrow transplantation[J]. Clin Cancer Res, 2000, 6: 531-535.
- [10] 初银珠, 刘银龙, 成小松, 等. 肝段下腔静脉的超声检测在酒精性肝硬化诊断中的意义[J]. 临床超声医学杂志, 2009, 11: 675-677.

收稿日期: 2014-12-03

· 消息 ·

第三期不明原因发热诊治进展学习班(会议预告)

由首都医科大学附属北京友谊医院感染内科主办的“第三期不明原因发热诊治进展学习班”将于2015年6月6日(星期六)在北京友谊医院召开。我们诚挚邀请您前来参加此次学习班。

不明原因发热的诊治是临床难题之一, 给患者带来极大的痛苦; 诊治过程涉及临床各科, 是对医务人员和医疗机构诊治疑难疾病能力的巨大挑战。本次学习班将围绕不明原因发热诊治的最新进展和疑难病例报告及文献复习, 从现代医学和中医学两个角度对不明原因发热诊治的相关问题进行详细的阐述和讲解, 促进各位同道的交流, 促进中西医结合。我们将努力把此次学习班打造成一个良好的学习交流平台。

初步议题:

1. 不明原因发热的诊断思路
2. 不明原因发热中西医结合诊治
3. 自身炎症性疾病的诊治
4. 危重感染的抗生素应用及耐药菌治疗策略
5. 不明原因发热的中医诊治
6. 病例报告之一: 难治性发热一例报告
7. 病例报告之二: 不明原因发热一例

学分授予: 北京市级继续教育学分Ⅱ类2分

参会报名: 蔡老师

电话: 010-57108106; 18810242122

Email: fuoxxb@163.com