

长期咀嚼槟榔导致肝硬化1例

雷雨^{1,2}, 李儒贵¹, 雷飞飞¹, 谭华炳¹ [1.十堰市人民医院(湖北医药学院附属人民医院) 肝病研究所, 湖北 十堰 442000; 2.房县人民医院 感染性疾病科, 湖北 房县 442100]

摘要: 本文报告1例肝硬化患者, 通过询问病史、体格检查、血清学检测和肝组织病理学检查排除已知原因的肝硬化, 确定为药物性肝硬化(槟榔为致病原因)。提示在肝硬化病因诊断中应注意寻找致病原因, 关注少见病因, 祛除致病原因, 才能有效控制肝硬化进展。

关键词: 肝硬化, 药物性; 槟榔; 病因; 对策

A case of liver cirrhosis caused by habitual betel quid chewing

LEI Yu^{1,2}, LI Ru-gui¹, LEI Fei-fei¹, TAN Hua-bing¹ (1.Lab. of Liver Diseases, Renmin Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, Hubei Province, China; 2.Department of Infectious Diseases, Renmin Hospital of Fang County, Fang County 442100, Hubei Province, China)

Abstract: This paper reported one case of liver cirrhosis who was identified as drug-induced cirrhosis (betel nut as pathogen) through medical history, physical examination, serological detection, liver histopathological examination to rule out the known causes. It was suggested that more attention should be paid to the rare cause in diagnosis of liver cirrhosis, and eliminating the causes can effectively control the progress of liver cirrhosis.

Key words: Liver cirrhosis, drug induced; Betel nut; Etiology; Countermeasure

全世界约6亿人有咀嚼槟榔的嗜好, 嚼食槟榔能使人产生轻微欣快感和兴奋性, 槟榔是仅次于烟草、酒精和咖啡因的世界上第4种被广泛使用的嗜好品^[1,2]。槟榔作为嗜好品自汉代起在我国南方兴起, 且使用人群逐渐增加^[3], 咀嚼槟榔在我国南方及东南亚地区十分流行^[4-7]。槟榔作为中药, 单方和复方被用于抑郁症等疾病的治疗^[8-10]。但近年国内外研究发现, 槟榔与口腔癌的发病密切相关^[11,12]。为引起社会对槟榔致癌的认识, 国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer, IARC)正式将槟榔列为一类致癌物^[13]。有关研究发现, 槟榔对人体多个系统有不良影响。本文报道1例非槟榔产区人在海南省长期生活, 形成长期咀嚼槟榔习惯, 从而导致肝硬化, 报道如下。

1 病例资料

1.1 一般资料 患者男性, 48岁, 农民, 因“间断乏力1.5年”入院, 患者于1.5年前不明原因出现间断乏力、体力下降, 伴轻微腹胀, 食欲尚可, 无水肿, 病程中多次查肝功能均正常, HBV血清学标

志物(-)。无肝炎病史, 无嗜酒史。15年前在海南长期生活后形成咀嚼槟榔的习惯, 每天5枚。体检: 神清, 慢性肝病面容, 巩膜无黄染, 有肝掌, 心肺(-), 腹平软, 肝脾未及, 肝区叩痛(-), 腹水征(-)。

1.2 实验室检查结果 ALT、AST、DBil、TP和ALB正常, GLB 19.4 g/L; LN 149.80 ng/ml, HA、P III P和P IV P正常; WBC $3.0 \times 10^9/L$, RBC $4.65 \times 10^{12}/L$, PLT $82 \times 10^9/L$; AFP 10.09 ng/ml; 免疫功能五项指标(IgA、IgG、IgM、C3和C4)、凝血功能、肿瘤标志物、hCRP、PCT和铁蛋白均正常。

1.3 病原学检查 抗HAV-IgM、HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb、HBcAb、抗-HCV、抗-HDV、抗HEV(-); 抗核抗体12项(-); 抗-HIV(-)、梅毒螺旋体特异性抗体(-); HBV DNA < 100 IU/ml; 肝病相关抗体(-); 铜蓝蛋白正常。

1.4 影像学检查 胸部和肝脏多层螺旋CT示: 右肺上叶小气囊, 右上肺纤维化病灶, 肝硬化, 门静脉高压并侧支循环开放, 肝右叶肝硬化结节或异常灌注, 需排除肿瘤。肝增强MRI示: 肝硬化、脾大、门静脉高压伴侧支循环形成, 腹膜后见明显增大淋巴结影; 增强后未见明显异常强化信号。眼科检查未见K-F环。

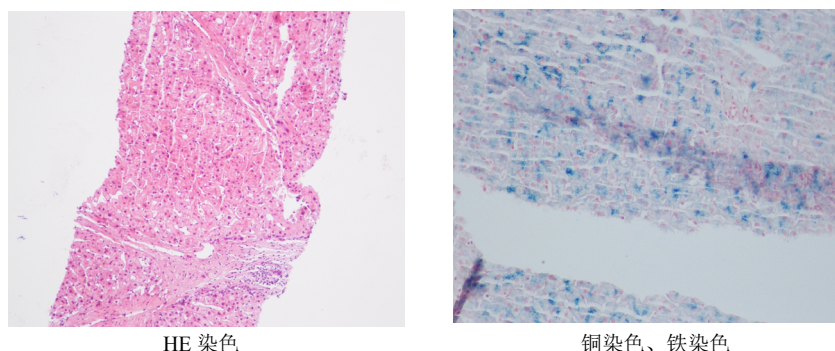


图1 肝组织活检(×40)

1.5 肝组织活检 肝组织活检示肝硬化(静止期), Laennec 分期 F4A, 考虑药物性肝损伤所致。免疫组织化学染色示 HBsAg (-), HBcAg (-)。铜染色 (-), 铁染色 (++)。见图1。

1.6 诊断与治疗 诊断为药物性肝硬化(槟榔导致可能性大), 失代偿期。给予抗纤维化治疗(扶正化瘀胶囊4片/次, 每日3次)并禁用槟榔。

2 讨论

本例患者通过病原学和肝脏病理学检查可排除嗜肝病毒、自身免疫性肝病和Wilson病导致的肝硬化, 可排除脂肪性肝病导致的肝硬化; 病理学报告提示药物性肝硬化, 根据患者既往史和个人史, 考虑为槟榔导致的药物性肝硬化。

槟榔的不良作用近年逐渐引起关注, 除导致成瘾性外, 其致癌性和肝毒性逐渐引起临床重视。咀嚼槟榔过程中产生的亚硝胺衍生物可能会使肝细胞DNA甲基化和氰乙基化, 对肝细胞产生基因毒性, 长期食用槟榔是发生肝癌的危险因素, 尤其会加快HBV或HCV感染者的肝脏病变^[14,15]。国内学者研究发现槟榔粗提物与槟榔碱对小鼠肝脏均有损伤作用, 可促进肝细胞凋亡, 但纯槟榔碱比粗提物对肝脏的毒性更大, 说明槟榔对肝细胞的损害可能存在量效关系^[16]。国内外学者通过对槟榔导致的肝损伤进行了系列研究, 发现槟榔可能是肝脏生物化学功能减退和肝硬化发生的独立因素^[17]; 即使对于未感染HBV/HCV的长期咀嚼槟榔人群, 发生肝硬化和肝癌的风险依然增高, 这种风险与HBV和HCV具有协同作用, 可共同促进肝硬化和肝癌的发生^[18]。研究发现, 槟榔碱能够增加大鼠肝组织血清中ALT和AST含量, 降低GSH、SOD和CAT水平, 对大鼠肝脏CYP2E1的诱导作用与肝脏氧化应激性损伤有关^[19-20]; 咀嚼槟榔引起的肝纤维化和严重肝功能损伤可能会加重慢性病毒性肝炎的病变^[21], 说明槟榔有导致肝硬化的可能, 本例患者可以认定为槟榔导致的肝硬化。

既往认为槟榔药食两用, 绿色、环保、无毒。但根据文献和本例报告, 笔者认为将槟榔应用于药物时, 应重点关注基原、配伍等对槟榔成分和不良反应的影响^[22]; 应加强宣传, 减少槟榔依赖人群; 对槟榔嗜好者强化口腔、肝脏等器官的检查, 发现并及时干预病变, 减少槟榔导致的各种疾病的发生。

参考文献

- [1] 郑锦星, 李忠海, 袁列江, 等. 槟榔生理效应研究进展[J]. 食品科技, 2006, 31(9): 302-305.
- [2] Lee CH, Ko AM, Warnakulasuriya S, et al. Inter-country prevalences and practices of betel-quid use in south, southeast and eastern Asia regions and associated oral preneoplastic disorders: an international collaborative study by Asian betel-quid consortium of south and east Asia[J]. Int J Cancer, 2011, 129(7): 1741-1751.
- [3] 郭硕. 六朝槟榔嚼食习俗的传播: 从“异物”到“吴俗”[J]. 中南大学学报(社会科学版), 2016, 22(1): 226-233.
- [4] 萧福元, 袁晨, 桂卓嘉, 等. 湖南地区食用槟榔流行病学研究[J]. 中南大学学报(社会科学版), 2016, 22(1): 226-233.
- [5] 刘振宇, 曾薇, 袁劲松, 等. 深圳居民咀嚼槟榔行为及其相关因素研究[J]. 现代医药卫生杂志, 2015, 31(20): 3077-3079.
- [6] Gupta PC, Ray CS. Epidemiology of betel quid usage[J]. Ann Acad Med Singapore, 2004, 33(4 Suppl): 31-36.
- [7] 萧福元, 桂卓嘉, 袁晨, 等. 湘潭市城区居民咀嚼槟榔情况及其对健康的影响[J]. 实用预防医学杂志, 2010, 7(10): 1943-1946.
- [8] 何嘉泳, 陈杰桃, 辛志添, 等. 槟榔壳总酚类提取物抗抑郁作用研究[J]. 中国药师杂志, 2012, 15(8): 1076-1078.
- [9] 佟海英, 莲花, 高玉峰, 等. 槟榔十三味丸对慢性应激抑郁模型大鼠行为学及下丘脑-垂体-肾上腺轴的影响观察[J]. 中南民族大学学报(自然科学版), 2012, 31(8): 42-46.
- [10] 李杰. 蒙药槟榔十三味丸的抗抑郁作用[J]. 中国民族医药杂志, 2016, 8(1): 50-52.
- [11] 杜永秀, 孙东业, 翦新春, 等. 咀嚼槟榔种类与口腔黏膜疾病的流行病学调查分析[J]. 华西口腔医学杂志, 2016, 34(4): 391-394.
- [12] 邓明辉, 吴汉江. 875例口腔黏膜鳞癌患者吸烟、饮酒、咀嚼槟榔情况的回顾性分析[J]. 口腔医学杂志, 2010, 30(10): 621-624.
- [13] IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Betel-quid and areca-nut chewing and some areca-nut derived nitrosamines[J]. IARC Monogr Eval Carcing Risks

Hum,2004,85:1-334.

[14] Tsai JF, Chuang LY, Jeng JE, et al. Betel quid chewing as a risk factor for hepatocellular carcinoma: a case-control study[J]. Br J Cancer,2001,84(5):709-713.

[15] Tsai JF, Jeng JE, Chuang LY, et al. Habitual betel quid chewing as a risk factor for cirrhosis: a case-control study[J]. Medicine(Baltimore), 2003,82(5):365-372.

[16] 古桂花, 曾薇, 胡虹, 等. 槟榔粗提物及槟榔碱对小鼠肝细胞凋亡的影响[J]. 中药药理与临床,2013,29(2):56-59.

[17] Lin CF, Shiau TJ, Ko YC, et al. Prevalence and determinants of biochemical dysfunction of the liver in Atayal Aboriginal community of Taiwan: is betel nut chewing a risk factor? [J]. BMC Gastroenterol,2008,8:13.

[18] Wu GH, Boucher BJ, Chiu YH, et al. Impact of chewing betel-nut (Areca catechu) on liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma: a population-based study from an area with a high prevalence of hepatitis B and C infections[J]. Public Health Nutr,2009,12(1):129-135.

[19] Zhou J, Sun Q, Yang Z, et al. The hepatotoxicity and testicular toxicity induced by arecoline in mice and protective effects of vitamins C and E[J]. Korean J Physiol Pharmacol,2014,18(2):143-148.

[20] 肖润梅, 王俊俊, 李德秀, 等. 氢溴酸槟榔碱诱导大鼠肝脏氧化应激性损伤[J]. 中成药杂志,2016,38(1):19-24.

[21] Jeng JE, Tsai MF, Tsai HR, et al. Impact of chronic hepatitis B and hepatitis C on adverse hepatic fibrosis in hepatocellular carcinoma related to betel quid chewing[J]. Asian Pac J Cancer Prev,2014,15(2):637-642.

[22] 侯文珍, 杨乐, 马长华, 等. 基于中医药古籍的槟榔安全性及风险因素分析[J]. 中国药物警戒杂志,2016,13(10):606-608.

收稿日期: 2017-02-05

雷雨, 李儒贵, 雷飞飞, 等. 长期咀嚼槟榔导致肝硬化1例[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2018,10(3):94-96.

• 编者 • 作者 • 读者 •

《中国肝脏病杂志(电子版)》视频及幻灯文献引用格式说明

为了更好地发挥医学学术性电子期刊的文献作用，方便和规范引用电子期刊的视频文献和幻灯文献，现将文献著录和引用规范试用说明如下。

1.在制作视频及幻灯文献时体例格式应规范，片头应有片名、著作者姓名及单位，片尾应有责任编辑、制作者、出版者及其单位。

2.视频和幻灯文献引用格式标注在视频或幻灯文献播放窗口下方，方便读者引用。视频或幻灯文献著录格式：周祥福. 截石位经皮肾镜取石术及经尿道前列腺电切术[J/CD]. 中华腔镜泌尿外科杂志:电子版,2010,4(1).

3.视频和幻灯文献科学引用相关文献。①视频文献：在正片结束后（即制作者及出版者署名前）列出本片的所有引用文献，引用文献按在视频中出现的先后顺序编码著录。②幻灯文献：作者引用的文献须随幻灯同页面标注，标注在当前页面最下方，格式：[1] 刘志华, 周祥福. 输尿管下段结石的治疗进展[J/CD]. 中华腔镜泌尿外科杂志:电子版,2010,4(1):76-78. 引用文献按在幻灯片中出现的先后顺序编码著录，并在幻灯课件最后再次按顺序列出所有引用文献。③文献引用具体格式依据“GB/T 7714-2005文后参考文献著录规则”（即同文本文章的文献著录格式）。

本刊编辑部