

可疑非甾体抗炎药致肝窦阻塞综合征1例

李志国, 杜宏波, 李小科, 李莹, 王珊, 叶永安 (北京中医药大学东直门医院 消化科, 北京 100700)

摘要: 本文通过对1例酒精性肝硬化患者可疑因服用非甾体抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)引起的肝窦阻塞综合征(hepatic sinusoidal obstruction syndrome, HSOS)进行分析并文献复习, 以加强临床医生对该病的认识, 提示对于酒精性肝病合并药物性肝损伤的患者, 需警惕HSOS的发生。

关键词: 肝窦阻塞综合征; 双氯芬酸钠; 肝病, 酒精性

Hepatic sinusoidal obstruction syndrome caused by suspected non-steroidal anti-inflammatory drugs: a case report

LI Zhi-guo, DU Hong-bo, LI Xiao-ke, LI Ying, WANG Shan, YE Yong-an (Department of Gastroenterology, Dongzhimen Hospital Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

Abstract: In this paper, an alcoholic cirrhosis patient with hepatic sinusoidal obstruction syndrome (HSOS) caused by suspected non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) was analyzed and the literatures were reviewed to enhance the understanding of the disease. Patients with alcoholic liver disease complicated with drug-induced liver injury need to be vigilant against the occurrence of HSOS.

Key words: Hepatic sinusoidal obstruction syndrome; Diclofenac sodium; Liver diseases, alcoholic

肝窦阻塞综合征(hepatic sinusoidal obstruction syndrome, HSOS)是由于肝血窦及窦后静脉内皮细胞水肿、坏死、脱落, 导致肝淤血、损伤和门静脉高压的一种肝脏血管疾病^[1]。近年来, 由于HSOS发病率增加, 颇受临床重视。本文现报道1例酒精性肝硬化患者可疑因服用非甾体抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)引起HSOS的病例并进行文献复习, 以加强临床医生对该病的认识。

1 病例资料

1.1 主诉 患者男性, 42岁, 身目黄染伴乏力10天。

1.2 现病史 患者于2018年7月4日于北京中医药大学东直门医院门诊就诊, 10日前出现皮肤及巩膜黄染、尿黄, 伴乏力、食欲不振、腹胀, 无畏寒、发热, 无腹痛, 检查示TBil 201.6 μmol/L, 于7月5日以“黄疸待查”收治入院。

1.3 既往史 酒精性肝硬化病史2年, 否认“病毒性肝炎”、“结核”病史。

1.4 体格检查 体质量65 kg, 全身皮肤、巩膜黄

染, 无肝掌及蜘蛛痣; 腹部平坦, 未见腹壁静脉曲张, 腹软, 腹部无压痛及反跳痛, 肝区无叩击痛, Murphy征阴性, 移动性浊音阴性。

1.5 辅助检查 2018年7月4日于北京中医药大学东直门医院门诊进行相关检查。肝功能: ALB 31.8 g/L, 胆碱酯酶 4736 U/L, TBil 201.6 μmol/L, DBil 106.5 μmol/L, IBil 95.1 μmol/L, ALT 65.7 U/L, AST 105.2 U/L, γ-GGT 977.5 U/L, ALP 257.4 U/L。血常规: HGB 110 g/L, MCV 112.1 fL, WBC $5.5 \times 10^9/L$, RBC $2.9 \times 10^{12}/L$, PLT $92 \times 10^9/L$ 。尿常规: 胆红素+++, 尿胆原+++。肿瘤标志物: CA-199 243.7 U/ml, CEA 11.46 ng/ml, 铁蛋白 > 2000 ng/ml。免疫功能: IgA 7.56 g/L, IgE 1040 IU/L。凝血常规: PT 11.5 s, PTA 99%, 国际标准化比值(INR) 1.04。自身免疫性肝病指标: ANA 阳性, ASMA、AMA、LKM、LC、SLA、Gp210和SP100均阴性。肾功能、血氨及心电图未见异常。腹部超声示: ①肝右肋下缘1.4 cm, 剑突下3.9 cm, 结合病史考虑酒精性肝硬化; ②门静脉高压不排除; ③胆囊内沉积物; ④胰腺回声增粗; ⑤脾大。

1.6 入院后诊疗经过 患者有酒精性肝硬化病史, DBil与IBil等比例升高, ALP、γ-GGT等胆汁淤

积指标较AST、ALT升高明显, $R = 0.61$, 考虑为胆汁淤积性黄疸, 肿瘤标志物CA-199明显升高, 结合腹部超声怀疑胰腺占位所致的梗阻性黄疸可能性大。入院后完善腹部CT及相关检查(7月6日)。腹部CT平扫(图1)示: ①符合肝硬化改变, 脾大, 门脉高压, 肝脏密度不均; ②胆囊炎不排除; ③胰腺及附近肠道周围渗出性改变, 胰腺炎不排除; ④右肾低密度影; ⑤腹水。肝功能: ALB 25.7 g/L, 胆碱酯酶 3940 U/L, TBil 85.1 $\mu\text{mol/L}$, DBil 43.5 $\mu\text{mol/L}$, IBil 41.6 $\mu\text{mol/L}$, ALT 43.6 U/L, AST 66.2 U/L, γ -GGT 674.5 U/L, ALP 201.2 U/L。血常规: HGB 85 g/L, PLT $67 \times 10^9/\text{L}$, 均较7月4日明显降低, 便潜血阴性。血脂肪酶 416 U/L。HBV、HCV血清学标志物阴性。7月9日腹部CT增强(图2)示: ①肝硬化、脾大、轻度门脉高压、腹水; ②胆囊炎; ③增强后胰头密度欠均匀, 建议行MRI; ④胸腰椎骨质增生; ⑤升结肠局部可疑增厚。

入院后TBil (85.1 $\mu\text{mol/L}$) 较7月4日明显下降, 结合腹部CT排除占位所致梗阻性黄疸; 患者为中年男性, 既往酒精性肝硬化病史, 此次突发黄疸不能由酒精性肝硬化解释, 追问病史, 患者诉发病1个月前曾因腰痛服用常规剂量双氯芬酸钠(英太青)15 d后停药。考虑为药物性肝损伤, RUCAM评分为7分(很可能有关)。明确当前诊断: ①药物性肝损伤, 胆汁淤积型; ②酒精性肝硬

化; ③门静脉高压, 低蛋白血症, 脾大, 脾功能亢进, 腹腔积液; ④慢性胰腺炎; ⑤中度贫血。予复方甘草酸苷注射液100 ml, 每日1次; 注射用还原型谷胱甘肽1.8 g, 每日1次; 熊去氧胆酸胶囊250 mg, 每日3次; 注射用奥美拉唑40 mg, 每日1次; 人血白蛋白10 g, 每日1次; 螺内酯片40 mg, 每日1次; 呋塞米片20 mg, 每日1次, 共治疗5 d。7月9日复查HGB 88 g/L, PLT $83 \times 10^9/\text{L}$, ALB 35.2 g/L, 腹胀、乏力缓解, 停用利尿剂及停止补充人血白蛋白。7月12日复查肝功能: ALB 37.4 g/L, 胆碱酯酶 4700 U/L, TBil: 53.4 $\mu\text{mol/L}$, DBil 23.4 $\mu\text{mol/L}$, IBil 30.1 $\mu\text{mol/L}$, ALT 27.8 U/L, AST 34.1 U/L, γ -GGT 298.2 U/L, ALP 146.3 U/L。铁代谢: 不饱和铁结合力36.8 $\mu\text{mol/L}$, 总铁结合力49.6 $\mu\text{mol/L}$, 转铁蛋白饱和度25.8%。经治疗, 患者胆红素下降, 肝功能好转, 食欲恢复, 腹胀、乏力缓解, 无双下肢水肿, 于7月12日出院。

该患者出现一过性肝脏合成功能减退及短暂的腹腔积液, 肝功能损伤与黄疸较严重, CT提示肝脏密度不均匀, 增强CT示肝静脉和下腔静脉未见血栓、明显狭窄及侧支循环形成, 结合患者病史及查体, 排除布加综合征。经多项检查除外乙型、丙型病毒性肝炎及肿瘤等。为进一步明确诊断, 8月2日患者于首都医科大学附属北京地坛医院行肝组织活检, 穿刺组织1条, 长1.2 cm, 直径0.1 cm。病理(图3)示: 小叶内肝板排列尚整, 肝细胞胞



图1 2018年7月6日患者腹部CT平扫示腹腔积液、脾大



图2 2018年7月9日患者腹部增强CT平衡期示肝脏不均匀强化

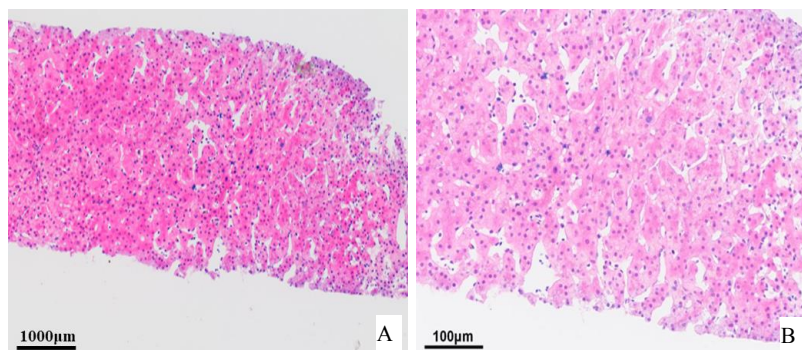


图3 肝组织病理(HE染色)

注: A. 中央静脉轻度炎症; B. 小叶III区肝窦明显扩张, 肝板变窄, 窦周纤维组织明显增生, 肝窦内少量淋巴细胞浸润

浆疏松化,嗜酸性变,肝小叶内散在少量点灶状坏死,中央静脉轻度炎,部分小叶III区肝窦明显扩张,肝板变窄,窦周纤维组织明显增生,肝窦内少量淋巴细胞浸润;汇管区轻度扩大,少量淋巴细胞浸润,间质纤维组织增生,纤维间隔形成。胆管轻度损伤,周边细胆管轻度反应性增生。综上诊断为HSOS。

2 讨论

HSOS又称肝小静脉闭塞病,病因较多,欧美国国家报道的HSOS大多与造血干细胞移植预处理、化学治疗药物及免疫抑制剂的使用有关^[2-4]。国内报道的HSOS则多由含吡咯生物碱(pyrrolizidine alkaloid, PA)的植物所致,其中土三七最多^[5-7]。HSOS发病机制尚未完全明确。研究表明,肝小叶腺泡III区肝细胞和肝窦内皮细胞(sinusoidal endothelial cells, SEC)损伤是HSOS起病的始动因素^[8]。其中,SEC中谷胱甘肽缺失、一氧化氮耗竭、基质金属蛋白酶过表达、血管通透性改变、血管内皮生长因子表达增多及凝血机制异常等被认为参与HSOS的发生发展^[9]。

HSOS的临床表现为腹水、不明原因肝肿大和黄疸,国内报道常见的症状为腹胀、腹痛、食欲不振及肝区疼痛^[7,10-13]。实验室检查主要表现为TBil升高,ALT、AST和(或)ALP、 γ -GGT升高,且常存在血小板减少、凝血酶原时间延长等凝血功能障碍^[1,7,14]。Baltimore标准和改良的Seattle标准^[15]是目前国际上常用的HSOS诊断标准,而国内常以《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)》^[1]为诊断标准。

影像学检查对于肝血管疾病的诊断具有重要价值。HSOS患者血管多普勒超声的特征表现为肝静脉明显变细或方向逆转;CT的特征表现为肝脏密度不均匀下降,斑片状或地图状强化;血管造影特征表现为肝脏远端血管枯枝样改变。HSOS最准确的诊断方法是经颈静脉测量肝静脉压力梯度及肝组织活检^[7,11,16]。肝组织淤血和肝窦扩张是HSOS典型的病理表现。移植相关的危险因素、与患者和疾病特征相关的高龄、卡氏评分<90和进展期疾病是HSOS的主要危险因素,既往肝病史也是HSOS的主要危险因素之一,肝功能异常及活动性肝病如肝纤维化、肝硬化或病毒性肝炎等均是本病的危险因素,铁超负荷也被视为HSOS的危险因素之一^[11]。

本例患者既往有酒精性肝硬化基础,临床特征(如 γ -GGT及AST明显升高、MCV升高、肝肿大、门脉高压、脾肿大、脾功能亢进及腹水等)似乎均符合酒精性肝病的表现,但患者血小板进行性下

降、铁蛋白高负荷且IgE异常升高,而酒精性肝病一般无此表现,追问病史并进行RUCAM评分后考虑患者此次肝功能异常与服用非甾体抗炎药有关,符合急性药物性肝损伤的胆汁淤积型表现。本例损伤可能累及肝细胞和肝窦内皮细胞, γ -GGT和ALP在肝细胞血窦侧高表达,故会出现 γ -GGT和ALP升高。影像学检查示肝脏形态改变,提示肝硬化,结合饮酒史及门静脉高压表现,临床诊断为肝硬化,病理检查却无肝硬化表现,可能因抽样误差及标本长度不够造成病理表现与临床诊断不符,此时应以临床诊断为准^[17-19]。

目前,国内外尚未见酒精性肝硬化患者服用非甾体抗炎药导致HSOS的病例报道,但有研究表明,SEC是对乙酰氨基酚毒性的早期和直接靶标,对乙酰氨基酚诱导的SEC损伤早于肝细胞损伤,过量饮酒可增加对乙酰氨基酚的SEC毒性^[20-23]。国内学者通过观察认为长期饮酒及酒精性肝硬化是HSOS的高危因素^[24]。本例患者存在HSOS的高危因素,黄疸急性发作前服用非甾体抗炎药,结合RUCAM评分,认为该HSOS很可能由非甾体抗炎药引起。

综上所述,HSOS病死率高,目前尚无特效疗法,轻度HSOS具有自限性,中度HSOS经对症治疗后可缓解,重型HSOS患者应考虑肝移植。除对症治疗外,有文献报道去纤苷钠为有效的根治药物,熊去氧胆酸预防HSOS的有效性尚存争议^[11,25]。酒精性肝病合并药物性肝损伤患者应警惕HSOS的发生。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Galeano Valle F1, Muñoz Roldán I2, Donis Sevillano E. Azathioprine-induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome[J]. Med Clin (Barc),2018,151(3):127-128.
- [3] Jimenez MJ, Morgades M, Ferra C. Hepatic sinusoidal obstruction syndrome following haematopoietic stem cell transplantation. A report of 33 cases[J]. Med Clin (Barc),2018,pii: S0025-7753(18)30302-6. doi: 10.1016/j.medcli.2018.04.024. [Epub ahead of print].
- [4] Liu F, Cao X, Ye J, et al. Oxaliplatin-induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome in a patient with gastric cancer: A case report[J]. Mol Clin Oncol,2018,8(3):453-456.
- [5] 朱晚林,陈韶华,陈卫星,等. 肝小静脉闭塞病50例临床分析[J]. 中华消化杂志,2012,32(9):620-624.
- [6] 龚菁,童学成,徐天敏. 肝小静脉闭塞病28例临床分析[J]. 中西医结合肝病杂志,2012,22(3):144-145.
- [7] 张艳亭,李爽,周东辉,等. 肝窦阻塞综合征35例临床分析及文献复习[J]. 临床肝胆病杂志,2013,29(12):936-939.

- [8] DeLeve LD, Shulman HM, McDonald GB. Toxic injury to hepatic sinusoids: sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease)[J]. *Semin Liver Dis*,2002,22(1):27-42.
- [9] Helmy A. Review article: updates in the pathogenesis and therapy of hepatic sinusoidal obstruction syndrome[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2006,23(1):11-25.
- [10] Senzolo M, Riggio O, Primignani M. Vascular disorders of the liver: recommendations from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) ad hoc committee[J]. *Dig Liver Dis*,2011,43(7):503-514.
- [11] Mohty M, Malard F, Abecassis M, et al. Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease: current situation and perspectives-a position statement from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)[J]. *Bone Marrow Transplant*,2015,50(6):781-789.
- [12] 陈宇丽. 肝窦阻塞综合征22例临床分析[D]. 南宁:广西医科大学,2016.
- [13] 陈洪潭, 许国强, 厉有名, 等. 肝窦阻塞综合征八例临床分析[J]. *中华内科杂志*,2006,45(9):734-737.
- [14] 朱成凯, 张峰, 诸葛宇征, 等. 菊三七相关肝窦阻塞综合征115例的临床特征分析[J]. *中华消化杂志*,2017,37(7):448-452.
- [15] Dignan FL, Wynn RF, Hadzic N, et al. BCSH/BSBMT guideline: diagnosis and management of veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) following haematopoietic stem cell transplantation[J]. *Br J Haematol*,2013,163(4):444-457.
- [16] 厉海妮, 张民. 肝窦阻塞综合征的研究进展[J]. *临床肝胆病杂志*,2016,32(7):1429-1432.
- [17] 陈晶, 贾继东. 肝硬化的诊断及治疗进展[J]. *中华肝脏病杂志*,2009,17(4):241-243.
- [18] 陆伦根, 李郑红. 肝硬化的诊断和评估[J]. *临床肝胆病杂志*,2014(7):577-579.
- [19] 胡锡琪. 肝穿活组织检查是评估肝纤维化的金标准吗?[J]. *中华肝脏病杂志*,2012,20(8):568-570.
- [20] Ito Y, Bethea NW, Abril ER, et al. Early hepatic microvascular injury in response to acetaminophen toxicity[J]. *Microcirculation*, 2003,10(5):391-400.
- [21] McCuskey RS, Bethea NW, Wong J, et al. Ethanol bingeing exacerbates sinusoidal endothelial and parenchymal injury elicited by acetaminophen[J]. *J Hepatol*,2005,42(3):371-377.
- [22] Mladenovic D, Ninkovic M, Vucevic D, et al. The effects of ethanol on paracetamol-induced oxidative stress in mice liver[J]. *J Serb Chem Soc*,2013,78(2):179-195.
- [23] Sorensen KK, Simon-Santamaria J, McCuskey RS, et al: Liver sinusoidal endothelial cells[J]. *Compr Physiol*,2015,5(4):1751-1774.
- [24] 郑文凯, 汪茂荣. 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[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2015,7(1):51-54.
- [25] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Vascular diseases of the liver[J]. *J Hepatol*,2016,64(1):179-202.

收稿日期: 2018-09-04

李志国, 杜宏波, 李小科, 等. 可疑非甾体抗炎药致肝窦阻塞综合征1例[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2019,11(1):90-93.