

# 特发性门静脉高压4年并发小肠毛细血管出血1例及文献复习

李如月<sup>1,2,3</sup>, 丁玉平<sup>3</sup>, 向晓辉<sup>1,2,3</sup>, 李海<sup>1,2,3</sup> (1.天津市西青医院 消化科, 天津 300380; 2.天津市西青医院 传染病科, 天津 300380; 3.武警特色医学中心 天津市肝脏和胰腺纤维化重点实验室, 天津 300162)

**摘要:** 本文报道1例因贫血发现为特发性门静脉高压并随访4年的患者, 与其他特发性门静脉高压患者不同, 该患者为小肠毛细血管扩张导致出血。通过对本病例的报道和相关文献的复习, 以期对这一相对少见疾病有更深入的认识。

**关键词:** 特发性门静脉高压; 肝硬化; 小肠毛细血管扩张; 病例报告

## Idiopathic portal hypertension with intestinal capillary bleeding for 4 years : a case report and literature review

Li Ruyue<sup>1,2,3</sup>, Ding Yuping<sup>3</sup>, Xiang Xiaohui<sup>1,2,3</sup>, Li Hai<sup>1,2,3</sup> (1.Department of Gastroenterology, Tianjin Xiqing Hospital, Tianjin 300380, China; 2.Department of Infectious Disease, Tianjin Xiqing Hospital, Tianjin 300380, China; 3.Tianjin Key Laboratory of Liver and Pancreas Fibrosis, the Characteristic Medical Center of the Chinese People's Armed Police Force, Tianjin 300162, China)

**Abstract:** A case of idiopathic portal hypertension complicated with anemia was reported and followed up for 4 years. Unlike other patients with idiopathic portal hypertension, the reason for bleeding of this patient was small intestinal capillary dilatation. Through the report of this case and the review of relevant literature, we hope to have a deeper understanding of this relatively rare disease.

**Key words:** Portal hypertension; Liver cirrhosis; Telangiectasia of small intestine; Case reports

特发性门静脉高压 (idiopathic portal hypertension, IPH) 是一种血管起源的门静脉高压症, 预后较好<sup>[1,2]</sup>。IPH的流行程度、性别和发病年龄因地域而异<sup>[1]</sup>。其病因及发病机制尚未完全明确<sup>[3]</sup>。目前认为肝窦和肝门小静脉损伤是IPH的始动机制, 凝血的活化是可能的介导因素, IPH的发病可伴或不伴自身免疫过程<sup>[1,4]</sup>。IPH患者可能具有多项致病因素, 包括慢性感染、易栓症、免疫失调、毒物或细胞毒性药物、遗传因素、淋巴循环异常及营养状态<sup>[5-9]</sup>。本文报道1例特发性门静脉高压4年并小肠毛细血管出血1例并进行文献复习。

### 1. 病历资料

1.1 主诉 患者女性, 生于1953年, 于2019年1月主因“低热5d”于武警特色医学中心诊治。

1.2 现病史 患者于入院前5d无明显诱因出现低热,

体温37.5~38.1℃, 无咳嗽、咳痰, 无腹痛、腹泻, 无头痛、头晕, 无反酸、胃灼热, 无恶心、呕吐, 无尿频、尿急、尿痛等伴随症状。于外院查血常规: 红细胞 $1.58 \times 10^{12}/L$ , 血红蛋白37 g/L, 白细胞 $2.65 \times 10^9/L$ ; 于本院进一步诊治, 急诊以“贫血”收治入院。患者自发病以来, 神志清、精神可, 二便未见异常, 体重变化不明显。

1.3 既往史 既往有高血压、2型糖尿病、冠状动脉粥样硬化心脏病、风湿性心脏病、风湿性关节炎、陈旧性肺结核病史; 诊断肝硬化2年, 未系统治疗; 诊断贫血4年余, 期间多次不明原因便血, 于多家医院住院治疗, 予止血、输血及补液对症支持治疗, 具体不详; 否认肝炎、疟疾等病史。既往行胆囊切除术、扁桃体切除术, 否认外伤史; 曾多次因贫血在多家医院输O型Rh阳性悬浮红细胞, 均未见输血反应。无特殊用药或毒物接触经历, 无去往疫区经历。无烟酒史。

1.4 入院后诊疗经过 入院后体格检查: 体温37.5℃, 脉搏96次/min, 呼吸24次/min, 血压

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2020.01.014

基金项目: 国家科技重大专项: 艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治(2018ZX10732-202); 天津市科技计划项目(15ZXLC-SY00040)

通讯作者: 李海 Email: 15202265600@163.com

114/50 mmHg (1 mmHg = 133.32 Pa); 全身皮肤轻度黄染, 瞳孔等大等圆, 对光反射存在。给予一级护理, 禁食水, 完善相关检查, 给予抑酸、抗感染, 止血、缩血管、营养支持及对症治疗, 并先后输注O型Rh阳性悬浮红细胞9单位。经治疗患者退热, 复查血红蛋白升至66 g/L, 病情好转, 要求出院, 请示上级医师, 经上级医师查房、查体后, 准予患者于2019年1月29日出院。出院诊断: 重度贫血; 肝硬化, 脾大, 脾功能亢进; 干燥综合征; 高血压病; 风湿性心脏病; 2型糖尿病; 胆囊切除术后; 扁桃体切除术后。

**1.5 辅助检查** 患者完善相关检查, 梳理历次检查结果, 诊断: 消化道出血; 肝硬化, 肝硬化失代偿期, 脾大; 特发性门静脉高压; 重度贫血; 血小板减少; 脾性中性粒细胞减少症; 小肠毛细血管扩张; 高血压2级(很高危); 2型糖尿病; 风湿性心脏病;

风湿性关节炎; 胆囊切除术后; 扁桃体切除术后。历次住院相关重要检查结果如下。

血常规: 多次查均为三系减少(输血治疗后有所回升), 网织红细胞上升, 见图1。便常规: 隐血时为阳性。肝功能、肾功能、凝血4项(凝血酶原时间、部分凝血酶原时间、凝血酶时间、纤维蛋白原)、叶酸、维生素B<sub>12</sub>、血清铁蛋白、心肌酶复合物、防癌五项(铁蛋白、癌胚抗原、甲胎蛋白、糖类抗原-199、糖类抗原-125)、术前四项(乙型肝炎、丙型肝炎、梅毒及获得性免疫缺陷综合征病原学检测)、免疫全项[免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig) G、IgA、IgM、IgE、补体C3、补体C4、抗双链DNA、超敏C反应蛋白]、不规则抗体等未见明显异常; 幽门螺杆菌阴性。

受患者患有风湿性心脏病、风湿性关节炎影响, 部分免疫结果呈阳性: IgA 7.12 mg/L (正常参

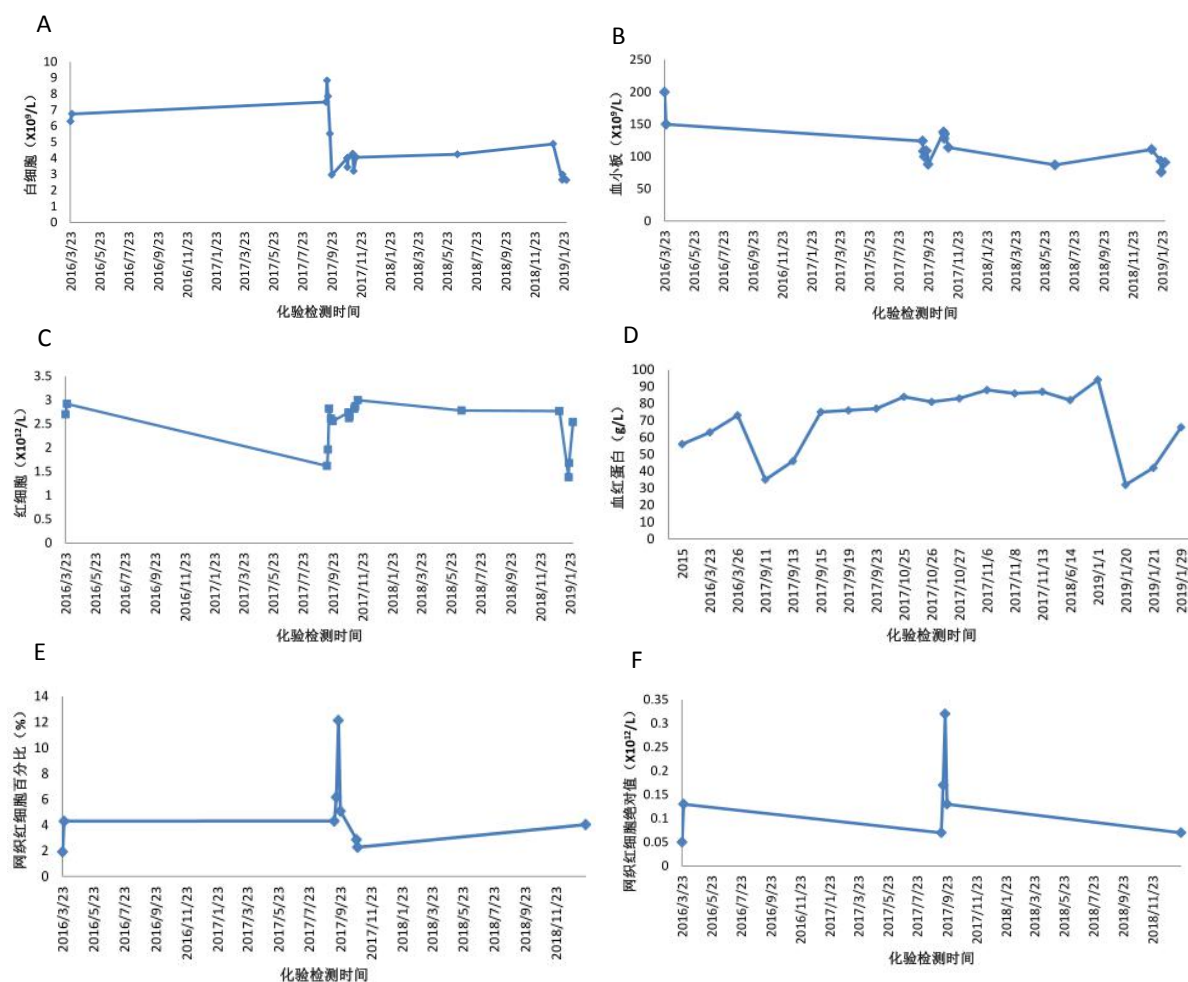


图1 特发性门静脉高压并小肠毛细血管出血患者不同时间血常规检测结果

注: 白细胞参考值范围  $(4 \sim 10) \times 10^9/L$ ; 血小板参考值范围  $(100 \sim 300) \times 10^9/L$ ; 红细胞参考值范围  $(3.8 \sim 5.1) \times 10^{12}/L$ ; 血红蛋白参考值范围  $(110 \sim 150) \times 10^9/L$ ; 网织红细胞百分比参考值范围  $0.43\% \sim 1.36\%$ ; 网织红细胞绝对值参考值范围  $(0.017 \sim 0.0638) \times 10^{12}/L$

考值: 0.7~4 mg/L), IgE 1.290 IU/L (正常参考值: 0~0.1 IU/L), IgG 24.60 mg/L (正常参考值: 7~16 mg/L), Ig轻链KAP测定6.22 mg/L (正常参考值: 1.7~3.7 mg/L), Ig轻链LAM测定3.41 mg/L (正常参考值: 0.9~2.1 mg/L), 自身抗体谱中抗SSA抗体阳性。

2016年3月于武警特色医学中心的胃镜检查示: 慢性胃炎; 胃窦黏膜增生灶(性质待定)见图2A、2B。自2017年9月16日起在多家医院复查胃镜均提示: 轻度食管胃底静脉曲张。见图2C、2D。2016年3月和2017年9月16日在武警特色医学中心的2次结肠镜均提示: 结肠多发息肉。病理回报: 回盲部钳取组织, 黏膜慢性炎症, 急性活动期; 距肛缘25 cm钳取组织, 增生性-腺瘤性息肉。2017年10月24日至2017年11月23日在中国人民解放军陆军总医院的结肠镜示: 全结肠黏膜未见明显异常。2017年9月21日在武警特色医学中心的胶囊小肠镜示: 小肠毛细血管扩张, 小肠黏膜静脉血管显露, 见图2E~2H。

2017年9月17日于武警特色医学中心的肝胆胰脾彩色超声示: 肝包膜欠光滑, 肝表面欠平整, 实质回声增粗, 分布尚均匀, 符合肝硬化声像表现。门静脉主干内径1.3 cm。脾脏大小13.3 cm × 4.3 cm, 形态饱满, 脾大。脾门静脉内径正常。胆囊切除术后。2019年1月21日于武警特色医学中心的肝胆胰脾彩色超声示: 肝包膜欠光滑, 肝表面欠平整, 实质回声增粗, 分布尚均匀, 符合肝硬化声像表现; 门静脉主干内径1.4 cm; 脾脏大小13.5 cm × 4.4 cm, 形态饱满, 脾大; 脾门静脉内径正常; 胆

囊切除术后。肝脏脂肪变性定量, 即瞬时弹性成像技术测量受控衰减参数(controlled attenuation parameter, CAP) 254 dB/m, 肝硬度/脂肪肝指数为11.9 kPa。

2017年10月24日至2017年11月23日在中国人民解放军陆军总医院的腹部增强计算机断层扫描(computed tomography, CT)示: 肝硬化, 肝内点状钙化灶; 脾脏增大; 胆囊未显示, 请结合病史; 双肾小囊肿。骨髓活检示: 骨髓增生尚活跃, 三系尚可见, 未见明显异常细胞。肝组织活检示: (S6段) 穿刺的肝组织, 肝细胞结节状增生, 部分肝细胞浊肿, 部分肝细胞脂肪变性, 间质纤维组织增生, 汇管区小胆管增生伴慢性炎细胞浸润, 并见厚壁血管, 符合肝硬化结节。免疫组织化学结果: 细胞角蛋白(cytokeratin, CK) 18(+), 磷脂酰蛋白聚糖(glypican, GPC)(-), CD34(血管+), CK19(胆管+), 甲胎蛋白(-), CD10(小胆管+), 见图3。ANAK: 髓过氧化物酶(-), 蛋白酶3(-), 抗肾小球基底膜抗体(抗-GBM)(-)。

2019年1月于武警特色医学中心易栓症筛查三项示: 抗凝血酶III活性 47% (正常参考值: 80%~120%), 血浆蛋白C测定39% (正常参考值: 70%~130%), 血浆蛋白C测定(30%, 55%~123%)。血栓弹力图示: 凝血因子活性差, 纤维蛋白原功能差, 血小板功能正常: 凝血因子功能-反应时间24.8 min, 血小板凝聚功能-血栓形成的最大幅度值为51.4 mm, 凝血功能差, 请结合临床分析。肝功能储备: 吲哚管绿15 min滞留率21% (正常参考值: < 10%)。复查便常规: 隐血阴性。

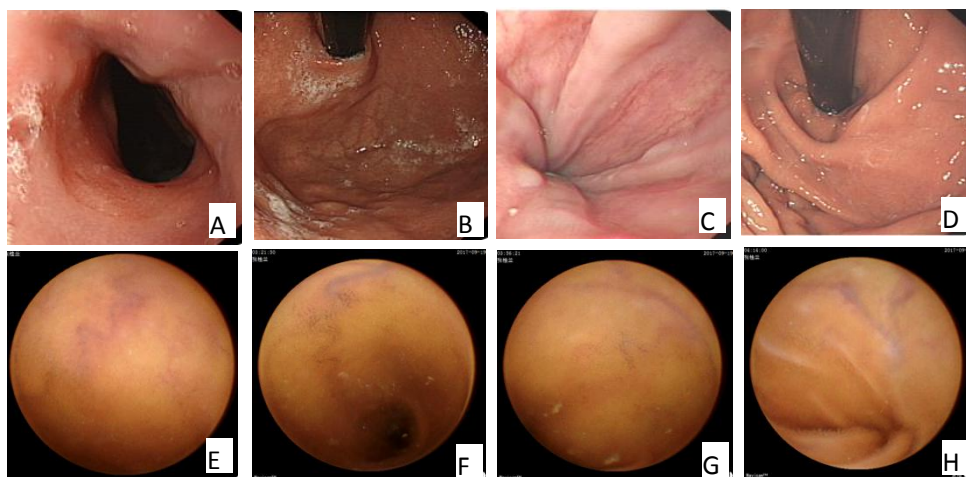


图2 特发性门静脉高压并小肠毛细血管出血患者2017年9月胃镜、肠镜及胶囊小肠镜结果

注: A、B为胃镜(2017年9月), 示轻度食管胃底静脉曲张; C、D为肠镜(2017年9月): 示结肠多发息肉; E~H为胶囊小肠镜(2017年9月21日), 示小肠毛细血管扩张, 小肠黏膜静脉血管显露。



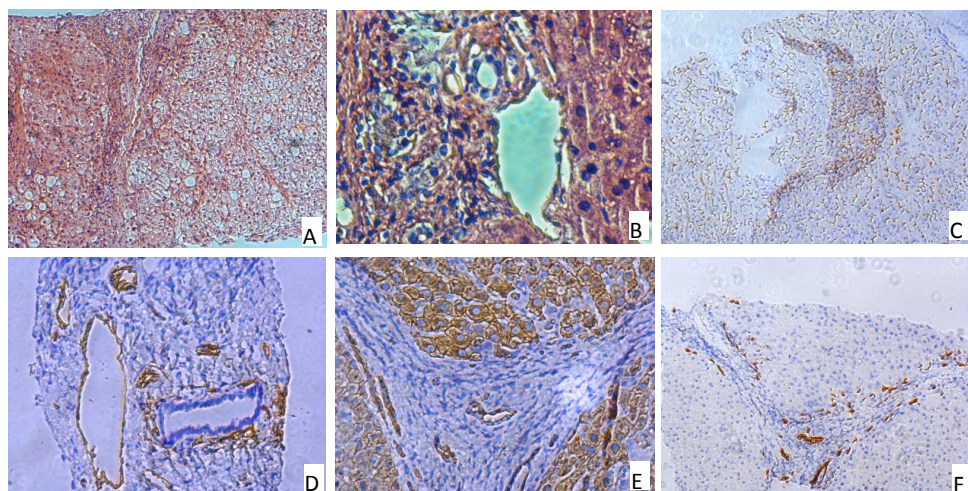


图3 特发性门静脉高压并小肠毛细血管出血患者2017年10月肝组织病理图

注: A (HE 染色,  $\times 100$ )、B (HE 染色,  $\times 400$ ) 提示肝细胞结节状增生, 部分肝细胞浊肿, 部分肝细胞脂肪变性; C (CD10 染色,  $\times 100$ ) 提示肝间质纤维组织增生; D (CD34 染色,  $\times 200$ ) 提示汇管区小胆管增生伴慢性炎细胞浸润; E (CK18 染色,  $\times 200$ )、F (CK19 染色,  $\times 100$ ) 提示壁胆管壁增厚

## 2. 讨论

IPH的典型表现为门静脉高压的症状和体征<sup>[2,6]</sup>。常表现为血常规三系减少, 肝功能正常或轻微异常, 与门静脉高压症的严重程度不平行, 本例患者的检验结果与之相符(图1)。影像学无特征性征象, 可与肝硬化的影像学征象重叠<sup>[10]</sup>: 起初肝硬化的形态学改变不明显, 随病情进展, 肝脏逐渐萎缩, 加上门静脉高压表现, 影像学可得出肝硬化的结论, 临床医师需注意鉴别, 本例患者反复消化道出血后, 影像学才出现早期肝硬化表现。肝静脉压力梯度测定(hepatic venous pressure gradient, HVP)有助于判断门静脉高压的类型, IPH的典型表现为HVP正常或轻度升高; 当患者出现明显门静脉高压临床征象, 但HVP  $< 10$  mmHg时, 应考虑为IPH<sup>[11]</sup>。IPH导致的消化道出血多是门静脉高压迫使胃底、食管下段交通支开放所致的食管胃底静脉曲张破裂出血, 但本例患者出血原因相对少见(这也是延误该患者及时诊断的原因之一): 贫血、消化道出血出现时间比首次发现食管静脉轻度曲张和肝硬化早, 且与严重程度不呈正比; 根据小肠镜结果(图2E~2H), 可推断本例患者门静脉高压引发的交通支开放主要侧重于前腹壁交通支/腹膜后交通支, 从而导致小肠毛细血管扩张出血。

IPH的病理标志是肝内血管的改变, 主要是门静脉不同程度的阻塞、肝内门静脉的纤维化或硬化, 肝脏表面可光滑或出现不同程度萎缩, Nakanuma等<sup>[12]</sup>将其分为4期: I期为周围实质无萎缩; II期为非萎缩性肝脏存在周围实质萎缩; III期

为萎缩肝脏周围实质萎缩; IV期为肝内大门静脉或门静脉主干梗阻性血栓形成。镜下改变包括肝内门静脉硬化、门静脉周围纤维化、窦周纤维化、结节性再生性增生、正常的小叶结构和不同程度的萎缩; 另外, 不完全中隔肝硬化和异常的门静脉血管(如门静脉血管瘤病、门静脉通道增多、门管内或近门管内血管扩张等改变)也被认为是IPH的病理特征<sup>[1,13-16]</sup>。有研究表明, 门静脉血栓(portal vein thrombosis, PVT)形成可进一步引起组织学改变(此时需要注意IPH相关PVT与PVT间的鉴别诊断)<sup>[17]</sup>。

IPH的诊断尚无金标准, 主要依据门静脉高压表现, 并排除其他引起门静脉高压的疾病, 肝脏病理检查是其重要的诊断指标<sup>[1,11]</sup>, 建议在诊断时评估整个内脏循环的通畅性<sup>[18]</sup>。临床工作中对不明原因的门静脉高压患者应怀疑IPH<sup>[1]</sup>。临床上, 目前对该病的病理表现尚无统一标准<sup>[3]</sup>, 有经验的肝病病理医生能够快速识别, 但对大多数综合医院病理科来说, 仍具有一定挑战性, 本例患者延误诊断就存在此问题。

IPH治疗的重点是管理门静脉高压及其相关并发症, 目前推荐采用与肝硬化患者门静脉高压并发症相同的治疗策略, 与肝硬化患者相同的随访策略, 建议随访时每年评估整个内脏循环的通畅性<sup>[18-21]</sup>。对于IPH患者是否予以抗凝治疗仍存在争议, 目前不建议预防性使用抗凝药, 当确诊合并易栓症时才予以长期抗凝<sup>[11]</sup>。本例患者易栓症筛查三项检查提示易栓症, 血栓弹力图提示极低凝血因子活性, 低血小

板功能,纤维蛋白原功能差,凝血功能不良,但由于住院期间使用了止血药物,建议出院停药1~2周后复查易栓症筛查三项及血栓弹力图等,进一步断定是否有易栓症,是否需要加用抗凝治疗。本例患者病情较复杂,不同于常见的IPH:食管胃底静脉轻度曲张;小肠毛细血管扩张(难以通过内镜治疗/预防再出血);肝功能检测指标尚可,但肝功能储备检测提示肝功能已经受损;建议患者及时评估行经颈静脉肝内门静脉系统分流术可行性及进行脾切除术等治疗<sup>[22,23]</sup>,并定期随访。

虽然目前对IPH已有一定的了解,但小肠毛细血管出血作为门静脉高压相对少见的并发症并未得到足够重视;随着多中心前瞻性队列研究的开展,对IPH将有更加全面和清晰的认识。本案例提示查明消化道出血原因、正确及时的病理诊断对于临床IPH的诊断十分重要。

#### 参考文献

- [1] Hernández-Gea V, Baiges A, Turon F, et al. Idiopathic portal hypertension[J]. *Hepatology*,2018,68(6):2413-2423.
- [2] Khanna R, Sarin SK. Idiopathic portal hypertension and extrahepatic portal venous obstruction[J]. *Hepatol Int*,2018,12(Suppl):148-167.
- [3] 任艳,郑素军. 特发性门脉高压研究现状[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*,2019,28(6):708-710.
- [4] Valla DC, Cazals-Hatem D. Vascular liver diseases on the clinical side: definitions and diagnosis, new concepts[J]. *Virchows Arch*,2018,473(1):3-13.
- [5] 杨梅,牛海艳,丁玉平,等. 特发性门静脉高压1例报告并文献复习[J]. *临床肝胆病杂志*,2017,33(12):2392-2394.
- [6] 吕成娇,丁玉平,牛海艳,等. 特发性门静脉高压1例3年随访报道及文献综述[J]. *肝脏*,2017,22(11):1047-1049.
- [7] Machlab S, Miquel M, Vergara M. Idiopathic portal hypertension with regard to thiopurine treatment[J]. *Rev Esp Enferm Dig*,2018,110(6):409.
- [8] Martín-Llahí M, Albillos A, Bañares R, et al. Vascular diseases of the liver. Clinical guidelines from the Catalan society of digestology and the Spanish association for the study of the liver[J]. *Gastroenterol Hepatol*,2017,40(8):538-580.
- [9] Seijo S, Lozano JJ, Alonso C, et al. Metabolomics as a diagnostic tool for idiopathic non-cirrhotic portal hypertension[J]. *Liver Int*,2016,36(7):1051-1058.
- [10] Rajesh S, Mukund A, Sureka B, et al. Non-cirrhotic portal hypertension: an imaging review[J]. *Abdom Radiol (NY)*,2018,43(8):1991-2010.
- [11] 赵连晖,贾继东. 特发性非肝硬化性门脉高压[J]. *肝脏*,2019,24(3):219-221.
- [12] Nakanuma Y, Tsuneyama K, Ohbu M, et al. Pathology and pathogenesis of idiopathic portal hypertension with an emphasis on the liver[J]. *Pathol Res Pract*,2001,197(2):65-76.
- [13] Guido M, Alves VAF, Balabaud C, et al. Histology of portal vascular changes associated with idiopathic non-cirrhotic portal hypertension: nomenclature and definition[J]. *Histopathology*,2019,74(2):219-226.
- [14] Zuo C, Chumbalkar V, Ellis PF, et al. Prevalence of histological features of idiopathic noncirrhotic portal hypertension in general population: a retrospective study of incidental liver biopsies[J]. *Hepatol Int*,2017,11(5):452-460.
- [15] Guido M, Sarcognato S, Sacchi D, et al. Pathology of idiopathic non-cirrhotic portal hypertension[J]. *Virchows Archiv*,2018,473(1):23-31.
- [16] Kage M. Pathology of idiopathic non-cirrhotic portal hypertension[J]. *Hepatol Int*,2017,11(5):409-411.
- [17] Verheij J, Schouten JN, Komuta M, et al. Histological features in western patients with idiopathic non-cirrhotic portal hypertension[J]. *Histopathology*,2013,62(7):1083-1091.
- [18] de Franchis R, Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: report of the baveno VI consensus workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension[J]. *J Hepatol*,2015,63(3):743-752.
- [19] 韩麦,徐伟民,马安林. 特发性门脉高压的诊断和临床处理[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2016,8(2):1-4.
- [20] Siramolpiwat S, Seijo S, Miquel R, et al. Idiopathic portal hypertension: natural history and long-term outcome[J]. *Hepatology*,2014,59(6):2276-2285.
- [21] Sarin SK, Kumar A, Chawla YK, et al. Noncirrhotic portal fibrosis/idiopathic portal hypertension: APASL recommendations for diagnosis and treatment[J]. *Hepatol Int*,2007,1(3):398-413.
- [22] Lv Y, Li K, He C, et al. TIPSS for variceal bleeding in patients with idiopathic non-cirrhotic portal hypertension: comparison with patients who have cirrhosis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2019,49(7):926-939.
- [23] Elkrief L, Ferrusquia-Acosta J, Payancé A, et al. Abdominal surgery in patients with idiopathic noncirrhotic portal hypertension: a multicenter retrospective study[J]. *Hepatology*,2019,70(3):911-924.

收稿日期: 2019-07-28

李如月,丁玉平,向晓辉,等. 特发性门静脉高压4年并发小肠毛细血管出血1例及文献复习[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2020,12(1):84-88.