

# 去纤苷治疗土三七致肝窦阻塞综合征1例

杨思, 刘德良, 谭玉勇, 周鹤俊, 李陈婕 (中南大学湘雅二医院 消化内科, 长沙 410011)

**摘要:** 土三七所致肝窦阻塞综合征较常见, 部分轻症患者可自愈, 但对于重症患者尚缺乏有效的治疗方案。为提高对土三七所致肝窦阻塞综合征的认识, 提高广大医务工作者对该病的诊疗水平, 现将中南大学湘雅二医院收治的1例使用去纤苷成功治疗土三七所致肝窦阻塞综合征病例进行报道。本例患者在连续服用土三七1个月 after 出现腹胀腹痛, 行肝脏MR增强+ MRCP肝脏内可见明显“地图样”强化, 肝窦阻塞综合征诊断明确, 给予抗凝、改善循环、护肝、利尿治疗后疗效欠佳, 加用去纤苷药物治疗后患者临床症状好转, 复查肝脏MR增强+ MRCP, 肝内“地图样”强化消失。

**关键字:** 去纤苷; 肝窦阻塞综合征; 土三七

## Defibrinin in treatment of hepatic sinusoidal obstruction syndrome caused by *Gynura segetum*: a case report

Yang Si, Liu Deliang, Tan Yuyong, Zhou Hejun, Li Chenjie (*Department of Gastroenterology, the Second Xiangya Hospital, Central-South University, Changsha 410011, China*)

**Abstract:** Hepatic sinusoid obstruction syndrome (HSOS) caused by *Gynura segetum* is a common clinical condition. While some patients with mild disease could be self-limited, there is lack of effective treatment for severe HSOS. In order to improve the understanding of diagnosis and therapeutic level of HSOS caused by *Gynura segetum*, here a case of *Gynura segetum*-related HSOS successfully treated with Dfibrinin in Second Xiangya Hospital of Central South University was reported. The patient was admitted because of abdominal pain and distension after taking *Gynura segetum* continuously for 1 month. Enhanced liver MRI showed an obvious map-like enhancement, thus the diagnosis of HSOS was clear. The treatment method including anticoagulation, circulation improvement, liver protection and diuresis, however, the effectiveness was poor. The patient's clinical symptoms improved after treatment with defibrinin drugs and a second test of enhanced liver MRI + MRCP proved a disappearance of the intrahepatic map-like enhancement.

**Key word:** Defibrinin; Hepatic sinusoidal obstruction syndrome; *Gynura segetum*

肝窦阻塞综合征 (hepatic sinusoidal obstruction syndrome, HSOS), 又称肝小静脉闭塞病 (hepatic veno-occlusive disease, HVOD), 是由各种原因导致的肝窦内皮受损, 血栓形成, 部分肝窦扩张、淤血, 引起肝功能损伤和门静脉高压的一种肝脏血管性疾病<sup>[1,2]</sup>。在我国HSOS主要为吡咯生物碱所致, 称为吡咯生物碱相关肝窦阻塞综合征 (pyrrolidine alkaloid-related hepatic sinusoidal obstruction syndrome, PA-HSOS)。临床上以腹

胀、肝区疼痛、黄疸、肝大为主要表现。目前以保肝、利尿、改善微循环等对症治疗为主, 对于急性期或亚急性期PA-HSOS患者, 在排除禁忌证后可尽早予以抗凝治疗。严重的PA-HSOS预后差, 病死率高<sup>[3]</sup>。现报道1例使用去纤苷成功救治土三七所致HSOS的病例。

## 1 病例资料

1.1 主诉 患者女性, 71岁, 于2020年11月12日因“腹胀伴腹痛1个月余, 加重2 d”入住中南大学湘雅二医院诊治。

1.2 现病史 患者1个月前自觉受凉后出现全腹胀,

伴腹痛,为剑突下胀痛,2~3次/d,每次持续约1 h,可自行缓解,伴食欲减退、恶心、呕吐胃内容物,非喷射状;伴胸闷、气促,双下肢水肿,与进食无关,无放射痛,无呕血,无发热,无腹泻黑便等不适。于当地医院就诊,完善腹部彩色超声:①肝大;②肝实质回声稍强;③腹腔积液,给予抗凝、护肝、抗感染等对症处理。2 d前上述症状加重。为进一步诊治就诊于本院急诊。急诊以“腹水查因”收入院,患者发病以来,神志清,饮食、睡眠、精神差,大小便可,体质量变化不详。

1.3 既往史 患者2个月前曾服用土三七治疗手痛,共服用30 d,无肝炎病史,无吸烟饮酒史。

1.4 入院辅助检查 血常规:白细胞 $6.64 \times 10^9/L$ ,血红蛋白141 g/L,血小板 $39 \times 10^9/L$ ;肝功能:丙氨酸氨基转移酶48.8 U/L,天门冬氨酸氨基转移酶93.2 U/L,前白蛋白87.3 mg/L,血清白蛋白36.3 g/L,血清 $\gamma$ -谷氨酰基转移酶189.8 U/L,血清总胆红素43.2  $\mu\text{mol/L}$ ,血清直接胆红素21.2  $\mu\text{mol/L}$ ;凝血功能:血浆凝血酶原时间17.3 s,血浆活化部分凝血活酶时间46.1 s。粪便常规、尿常规、肾功能、电解质、肝炎血清学、自身免疫性肝病、血清铜蓝蛋白、甲胎蛋白、免疫球蛋白G4等未见明显异常。腹部彩色超声:①肝大;②肝实质回声稍强;③腹腔积液;④下腔静脉检查正常。

1.5 入院后诊疗经过 入院查体:体温36.4  $^{\circ}\text{C}$ ,脉搏88次/min,呼吸频率19次/min,血压113/66 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa),慢性病容,神志清楚,巩膜轻度黄染,心肺体查阴性,腹部膨隆,可见散在瘀斑,未见腹壁静脉曲张,全腹压痛,剑突下明显,无反跳痛,无腹肌紧张,肝剑突下5 cm可触及,肋下1 cm可触及,质中,有压痛,脾肋下未触及,肝区叩击痛,腹部移动性浊音阳性,肠鸣音正常,双下肢轻度水肿。入院完善腹水常规:淡红色,李凡他试验弱阳性,比重1.025,白细胞总数

$167 \times 10^6/L$ ,红细胞总数 $7000 \times 10^6/L$ ,单核15%,多核85%;腹水生物化学检查:总蛋白18.9 g/L,腺苷脱氢酶2.6 U/L,乳酸脱氢酶111.6 U/L,葡萄糖5.78 mmol/L。肝脏增强磁共振(magnetic resonance, MR) + 磁共振胰胆管造影(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP):

①肝实质内斑片状异常信号灶,增强示病灶呈“地图样”强化(图1A);②腹腔积液。入院后给予低分子肝素抗凝、前列地尔改善循环、谷胱甘肽护肝、螺内酯和呋塞米利尿、补液等对症支持治疗,疗效欠佳,遂加用去纤苷200 mg,每12 h一次,共治疗20 d。去纤苷治疗后,患者病情明显好转,无特殊不适。复查血常规、肝功能、凝血指标均正常,复查肝脏MR增强+ MRCP:原肝大、肝实质斑片状异常信号灶均消失,之前MR所示的“地图样”强化未见显示(图1B),腹水较前吸收。患者病情好转出院。

## 2 讨论

我国中草药所致的药物性肝损伤较常见,而含吡咯生物碱所致的HSOS也常有报道,以“土三七”最为常见<sup>[4]</sup>。PA-HSOS发病机制主要为土三七中的不饱和吡咯生物碱进入肝脏后,首先,在CYP3A(细胞色素P450)催化下,经过一系列化学反应,最后与蛋白结合形成吡咯蛋白加合物,从而导致肝窦内皮细胞(sinusoidal endothelial cell, SEC)损伤<sup>[5]</sup>,而SEC损伤标志着PA-HSOS的开始<sup>[6]</sup>。其次,肝腺泡III区富含CYP3A,而谷胱甘肽可对吡咯生物碱的代谢产物发挥解毒作用<sup>[7]</sup>,从而导致此处谷胱甘肽严重减少,对SEC保护机制失衡,引起SEC损伤,导致PA-HSOS发生<sup>[8]</sup>。此外PA-HSOS的炎症反应、一氧化氮浓度下降及凝血-纤溶系统紊乱等机制仍需进一步研究<sup>[1,5,9]</sup>,但目前临床数据已证明低分子肝素治疗PA-HSOS效果明显<sup>[3]</sup>。

PA-HSOS的主要临床表现包括肝脏增大、黄

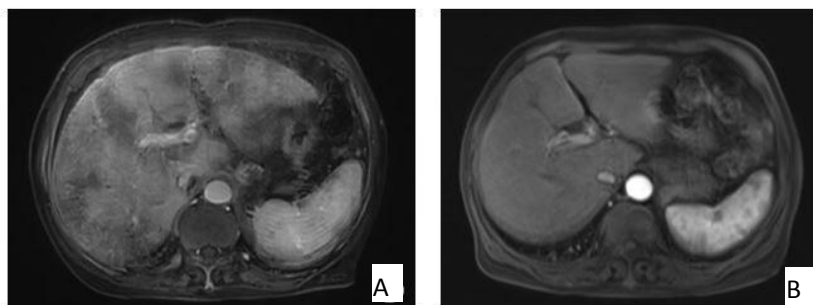


图1 患者肝脏增强磁共振(magnetic resonance, MR) + MRCP

注: A 肝脏内密度信号分布不均,呈“地图样”强化; B 原肝脏密度分布不均及“地图样”强化均消失。

疸、腹胀、食欲减退、乏力、双下肢水肿及肝性脑病等<sup>[10-13]</sup>。患者多数在服用含吡咯生物碱的植物后1个月内发病,也可经过较长时间后出现临床症状。实验室检查无明显特异性,但部分患者血小板显著下降,凝血功能异常。大部分患者肝功能损伤较明显,主要表现为丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶及总胆红素水平升高<sup>[10-12]</sup>。影像学表现为增强MR及CT均可见肝静脉与下腔静脉周围的肝实质“爪形”渐进性“花斑样”强化<sup>[13-17]</sup>。病理特征为SEC受损,红细胞进入肝细胞与肝窦内皮间的窦周间隙,肝窦扩张、淤血,肝窦周围结构被破坏,胶原沉积形成纤维瘢痕<sup>[18]</sup>。目前,国际常用造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)相关的HSOS的诊断标准主要包括改良Seattle标准和Baltimore标准<sup>[19]</sup>,在我国PA-HSOS的诊治多以《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》为标准<sup>[1]</sup>。本病例有明确的土三七服用史,患者服用后1个月出现腹胀、腹水、肝大等临床表现,肝功能和凝血功能异常,结合肝脏增强MR可见“地图样”强化等表现,考虑该患者诊断PA-HSOS明确。

目前国内对于PA-HSOS的治疗主要是停止服用含吡咯生物碱的食物,对于轻症患者给予保肝、利尿、抽腹水及输注白蛋白等对症支持为主,部分患者可自然恢复<sup>[20]</sup>,对于存在腹水、黄疸等表现的患者,可加用低分子肝素抗凝治疗<sup>[21,22]</sup>,王轶等<sup>[23]</sup>研究也表明抗凝治疗对于PA-HSOS的疗效显著。也有文献报道经颈静脉肝内门体分流术对PA-HSOS所致的腹水及门脉高压有良好的疗效<sup>[21,24,25]</sup>。对PA-HSOS导致肝衰竭的患者可考虑行肝移植,国内相关报道较少,疗效有待观察。本例患者消化道症状及体征明显且合并腹水,经采用低分子肝素抗凝、前列地尔改善循环、谷胱甘肽护肝、利尿、补液等对症支持治疗,效果欠佳,故积极寻求其他有效治疗方案。

去纤苷药物在国外主要用于HSCT相关HSOS,疗效显著,且是唯一在欧洲和美国批准用于治疗该病的药物<sup>[19,26,27]</sup>。去纤苷是一种从猪肠黏膜DNA受控解聚得到的磷酸二酯寡脱氧核糖核苷酸的混合物<sup>[28]</sup>,具有保护内皮细胞、抗纤溶和抗血栓、抗炎、抗缺血、抗黏附活性等作用<sup>[29,30]</sup>,而吡咯生物碱对于肝脏的损伤主要是通过损伤肝脏内皮细胞,从而导致一系列病变,由此推测去纤苷治疗PA-HSOS可能有效。

去纤苷药物治疗和预防HSCT相关HSOS的推荐剂量均为25 mg/(kg·d),每日4次,每次6.25 mg/kg,

每6 h一次,一次持续120 min,至少用药21 d。而考虑该药物价格昂贵,Bagal等<sup>[31]</sup>进行了一项低剂量去纤苷治疗HSCT相关HSOS的回顾性研究,该研究的药物剂量为1次200 mg,每12 h一次,结果表明小剂量去纤苷治疗HSOS可能安全有效,但目前尚缺乏大量临床研究证实。本例患者采用了低剂量去纤苷治疗PA-HSOS,疗效显著。

本患者PA-HSOS诊断明确,国内有较多病例报道,但目前对于PA-HSOS的治疗主要以抗凝等对症支持治疗为主,也有较多成功病例采用经颈静脉肝内门体分流术治疗,但远期疗效尚不明确。国外使用去纤苷治疗HSCT相关HSOS效果显著,而国内外对于去纤苷治疗PA-HSOS尚无研究。本病例采用低剂量的去纤苷成功治疗PA-HSOS,为PA-HSOS的治疗提供了新思路,但还需要进一步临床验证。

#### 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] ZHUGE Y, LIU Y, XIE W, et al. Expert consensus on the clinical management of pyrrolizidine alkaloid-induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome[J]. J Gastroenterol Hepatol,2019,34(4):634-642.
- [3] PENG C, ZHANG X, ZHANG F, et al. Clinical efficacy and safety of anticoagulation therapy for Pyrrolizidine alkaloids-induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome: a retrospective multicenter cohort study[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol,2020,32(9):1168-1178.
- [4] 任晓非, 诸葛宇征, 陈世耀, 等. 土三七相关肝窦阻塞综合征的全国多中心临床调研分析[J]. 中华消化杂志,2017,37(8):523-529.
- [5] YANG X Q, YE J, LI X, et al. Pyrrolizidine alkaloids-induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome: Pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, treatment, and outcomes[J]. World J Gastroenterol,2019,25(28):3753-3763.
- [6] EBMEYER J, BEHREND J, LORENZ M, et al. Pyrrolizidine alkaloid-induced alterations of prostanoid synthesis in human endothelial cells[J]. Chem Biol Interact,2019,298:104-111.
- [7] YANG M, RUAN J, FU P P, et al. Cytotoxicity of pyrrolizidine alkaloid in human hepatic parenchymal and sinusoidal endothelial cells: Firm evidence for the reactive metabolites mediated pyrrolizidine alkaloid-induced hepatotoxicity[J]. Chem Biol Interact,2016,243:119-126.
- [8] 刘文成, 李琰, 常冰. 吡咯生物碱相关肝窦阻塞综合征发病机制的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志,2021,37(4):962-964.
- [9] NARITA M, HATANO E, TAMAKI N, et al. Dai-kenchu-to attenuates rat sinusoidal obstruction syndrome by inhibiting the accumulation of neutrophils in the liver[J]. J Gastroenterol Hepatol,2009,24(6):1051-1057.
- [10] 韩华, 沈强, 唐琰, 等. 土三七致肝窦阻塞综合征30例临床分析[J]. 安徽医学,2020,41(8):947-949.
- [11] 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.
- [12] 祖晓满. 土三七相关肝窦阻塞综合征98例临床特征与预后分析[D].

郑州:郑州大学,2019.

- [13] 段英, 李炜, 全敏, 等. 草药土三七致肝小静脉闭塞症临床特点及预后[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2019,11(2):60-65.
- [14] 郭婷婷, 李春高, 曹玉坤, 等. 磁共振动态增强评估吡咯烷生物碱致肝窦阻塞综合征不同临床分期的影像学特征[J]. 临床放射学杂志,2020,39(10):2008-2012.
- [15] 牛磊, 王明皓, 王永康, 等. CT对土三七致肝窦阻塞综合征的诊断价值[J]. 医学影像学杂志,2019,29(4):618-621.
- [16] 王丽丹, 刘开才, 吕维富, 等. 土三七致肝窦阻塞综合征19例的影像及病理特征分析[J]. 中国中西医结合影像学杂志,2021,19(2):150-153.
- [17] 张旭静, 李攀, 文泽军. CT与MRI对土三七致肝窦阻塞综合征的诊断价值[J]. 临床心身疾病杂志,2020,26(6):124-126.
- [18] 李胤朔, 保洁, 徐芸, 等. 16例吡咯烷生物碱相关肝窦阻塞综合征的临床病理分析[J]. 中华肝脏病杂志,2020,28(4):332-337.
- [19] DIGNAN F L, WYNN R F, 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.
- [20] WANG J Y, GAO H. Tusanqi and hepatic sinusoidal obstruction syndrome[J]. J Dig Dis,2014,15(3):105-107.
- [21] ZHUGE Y Z, WANG Y, ZHANG F, et al. Clinical characteristics and treatment of pyrrolizidine alkaloid-related hepatic vein occlusive disease[J]. Liver Int,2018,38(10):1867-1874.
- [22] 刘少松, 周晓东. 吡咯烷生物碱诱导肝窦阻塞综合征的研究进展[J]. 临床内科杂志,2020,37(4):256-259.
- [23] 王轶, 诸葛宇征, 张峰, 等. 土三七致肝小静脉闭塞病治疗的单中心回顾性研究[J]. 中华消化杂志,2016,36(12):811-815.
- [24] 陈依然, 张玮, 张明, 等. PA-HSOS严重程度分级预测经颈静脉肝内门体分流术治疗PA-HSOS患者预后的研究[J]. 中华肝脏病杂志,2021,29(1):46-53.
- [25] 侯昌龙, 许军, 秦汉林, 等. 经颈静脉肝内门体分流术治疗21例土三七相关肝窦阻塞综合征的疗效分析[J]. 中华消化杂志,2019,39(4):251-256.
- [26] KERNAN N A, RICHARDSON P G, SMITH A R, et al. Defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease / sinusoidal obstruction syndrome following nontransplant-associated chemotherapy: Final results from a post hoc analysis of data from an expanded-access program[J]. Pediatr Blood Cancer,2018,65(10):e27269.
- [27] RICHARDSON P G, SMITH A R, KERNAN N A, et al. Pooled analysis of day 100 survival for defibrotide-treated patients with hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome and ventilator or dialysis dependence following haematopoietic cell transplantation[J]. Br J Haematol,2020,190(4):583-587.
- [28] PESCADOR R, CAPUZZI L, MANTOVANI M, et al. Defibrotide: properties and clinical use of an old/new drug[J]. Vascuol Pharmacol,2013,59(1-2):1-10.
- [29] KEATING G M. Defibrotide: a review of its use in severe hepatic veno-occlusive disease following haematopoietic stem cell transplantation[J]. Clin Drug Investig,2014,34(12):895-904.
- [30] RICHARDSON P G, TRIPLETT B M, HO V T, et al. Defibrotide sodium for the treatment of hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome[J]. Expert Rev Clin Pharmacol,2018,11(2):113-124.
- [31] BAGAL B, CHANDRASEKHARAN A, CHOUGLE A, et al. Low, fixed dose defibrotide in management of hepatic veno-occlusive disease post stem cell transplantation[J]. Hematol Oncol Stem Cell Ther,2018,11(1):47-51.

收稿日期: 2021-06-07

杨思, 刘德良, 谭玉勇, 等. 去纤苷治疗土三七致肝窦阻塞综合征1例[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2022,14(2):69-72.