

• 案例分析 •

乙肝肝硬化合并肝窦阻塞综合征 1 例*

刘盼盼¹, 陶运生^{2△}(1. 安徽中医药大学, 安徽 合肥 230012; 2. 安徽中医药大学附属铜陵市
中医医院肝病脾胃病科, 安徽 铜陵 244000)

[摘要] 回顾性分析安徽中医药大学附属铜陵市中医医院成功诊治的 1 例乙肝肝硬化患者误服土三七致合并肝窦阻塞综合征(HSOS)的病例, 通过对该病例的诊断及中西医结合治疗进行分析, 以期提高医务人员对 HSOS 的认识及为临床治疗提供参考, 做到早诊断、早治疗, 以免漏诊漏治。

[关键词] 肝窦阻塞综合征; 乙肝肝硬化; 合并症; 土三七; 病例报告

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2024.16.039

中图法分类号: R575

文章编号: 1009-5519(2024)16-2877-04

文献标识码: B

肝窦阻塞综合征(HSOS)又称肝小静脉闭塞病, 是由各种原因导致的肝血窦、肝小静脉和小叶间静脉内皮细胞水肿、坏死、脱落进而形成微血栓, 引起肝内淤血、肝损伤和门静脉高压的一种肝脏血管性疾病^[1]。服用含有吡咯生物碱(PA)的中草药是我国 HSOS 主要致病因素, 称为 PA 诱导的肝窦阻塞综合征(PA-HSOS)^[2]。HSOS 临床表现主要为肝区疼痛、腹胀、腹水、黄疸和肝脏肿大, 影像学可见肝脏肿大、增强扫描肝实质内呈不均匀“地图状、斑片状”强化、肝静脉闭塞狭窄或显示不清、下腔静脉受压变细^[3], 与肝硬化失代偿期临床特点类似, 临床容易误诊。现对本院肝病脾胃病科成功诊治的 1 例早期漏诊后确诊为乙肝肝硬化失代偿期合并 HSOS 的病例进行报道。

1 临床资料

1.1 一般资料 患者, 女, 66 岁, 因“身黄、目黄、尿黄伴腹胀 2 月余”入院。患者既往有慢性乙肝病史 30 余年, 确诊乙肝肝硬化失代偿期 10 年, 一直口服恩替卡韦抗乙肝病毒治疗, 前期定期复查, 病情相对稳定。2023 年 6 月患者在无明显诱因下出现胃脘部嘈杂不适伴腹胀、乏力, 到当地人民医院住院并完善胃镜、CT、肝炎全套、乙肝病毒 DNA 定量检测(HBV-DNA)及自免肝抗体谱等相关检查后, 诊断为乙肝肝硬化失代偿期和慢性胃炎, 给予保肝抗病毒护胃对症治疗, 患者症状无改善, 后又出现身黄、目黄、尿黄、腹胀加重等不适, 考虑患者疾病进展, 遂转入浙江省某医院, 先后于 7 月及 8 月在安徽中医药大学附属铜陵市中医医院住院 2 次, 住院期间行常规检验及全腹部 CT 等相关检查, 均诊断为乙肝肝硬化失代偿期, 予以

保肝、抗病毒、降酶、退黄、利尿支持对症及腹腔穿刺引流等综合治疗, 患者症状仍反复。2023 年 9 月患者腹胀难忍、身黄、目黄、尿黄进一步加重, 来安徽中医药大学附属铜陵市中医医院门诊就诊, 门诊医生追问病史得知患者自行口服“土三七”长达 1 年(具体用量不详), 遂高度怀疑合并 HSOS 可能, 故以“乙肝肝硬化合并 HSOS 待排”收住入院。

1.2 查体 神清, 精神萎靡, 慢性肝病面容, 全身皮肤黏膜中度黄染, 各浅表淋巴结未触及肿大, 肝掌蜘蛛痣阴性, 心肺查体未见异常, 腹膨隆, 腹壁静脉无怒张, 全腹无压痛反跳痛, 肝肋下 3 指, 质韧, 触痛阳性, 脾肋下 4 指。肝区叩击痛阳性, 肾区叩击痛阴性, 移动性浊音阳性, 肠鸣音每分钟 5 次, 双下肢轻度浮肿。舌暗红, 边有瘀斑, 苔薄, 脉细涩。

1.3 辅助检查 肝功能示: 谷丙转氨酶(ALT)45 U/L, 谷草转氨酶(AST)60 U/L, 白蛋白 39.1 g/L, 总胆红素(TBIL)141.0 $\mu\text{mol/L}$, 结合胆红素(DBIL)96.7 $\mu\text{mol/L}$, 非结合胆红素(IBIL)44.3 $\mu\text{mol/L}$, 谷氨酰转氨酶(GGT)50 U/L, 碱性磷酸酶(AKP)150 U/L, 总胆汁酸(TBA)144 $\mu\text{mol/L}$, C-反应蛋白 24.1 mg/L。血常规示: 红细胞 $3.49 \times 10^{12} \text{ L}^{-1}$, 血红蛋白 115.4 g/L, 白细胞 $4.52 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, 中性粒细胞 55.7%, 血小板 $107.12 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$; 凝血酶原时间 18.1 s, 国际标准化比值 1.21, 凝血酶原活动度 57.7%; D-二聚体 5.26 mg/L。乙肝 5 项示: HBsAg 阳性, 抗-HBs 阴性, HBeAg 阴性, 抗-HBe 阳性, 抗-HBc 阳性; HBV-DNA 定量低于检测下限; 丙肝抗体、血铜蓝蛋白、自免肝抗体谱及肿瘤标记物等均在正常范围内。磁共振成像(MRI)检查示: 肝脏弥漫性肿大, 肝脏实

* 基金项目: 安徽中医药大学科研基金项目(2024LC035); 2022 年全国名老中医药专家传承工作室项目(国中医药人教函[2022]75 号)。

△ 通信作者, E-mail: Tonglty@sina.com。

质内见多发片状稍长 T1、T2 信号影；动态增强扫描呈斑片状不均匀轻度强化。肝静脉闭塞，增强扫描静脉期未见强化，远侧支未见显影。下腔静脉受压变细，强化未见异常，门静脉宽径约 15 mm。肝内外胆管轻度扩张、脾大。腹腔内见中等量长 T2 信号液体影，提示符合肝小静脉闭塞综合征表现。见图 1。

1.4 治疗 结合患者病史、体征及相关检查，乙肝肝硬化失代偿期合并 HSOS 诊断成立，由于患者服用土三七病史长达 1 年，病情迁延数月，故考虑患者为 HSOS 慢性期，入院后嘱停用土三七，并予以恩替卡韦抗病毒，谷胱甘肽、异甘草酸镁保肝降酶，丁二磺腺苷蛋氨酸、熊去氧胆酸片利胆退黄，螺内酯、呋塞米利尿等综合治疗。同时结合中医四诊，辨病辨证为黄

疸病-瘀血内阻证，中药予以活血祛瘀、利水退黄、行气消积汤剂内服，方选膈下逐瘀汤加减，处方如下：炒五灵脂 10 g、当归 15 g、川芎 10 g、桃仁 12 g、丹皮 10 g、赤芍 9 g、乌药 10 g、茵陈 10 g、大黄 6 g、枳壳 15 g、甘草 5 g、茯苓皮 10 g、车前子 15 g、白茅根 20 g、姜厚朴 6 g。水煎服，每天 1 剂。治疗 3 周后，患者黄疸消退、腹胀减轻，乏力等不适明显好转。复查肝功能示：ALT 19 U/L, AST 41 U/L, TBIL 47.3 μmol/L, IBIL 25.2 μmol/L, TBA 15.1 μmol/L。超声检查示：提示肝回声增粗，腹腔少量积液。患者病情稳定后出院，门诊继续综合治疗。1 个月后患者复查肝功能进一步改善，MRI 提示 HSOS 复查好转，腹水吸收明显。见图 2。

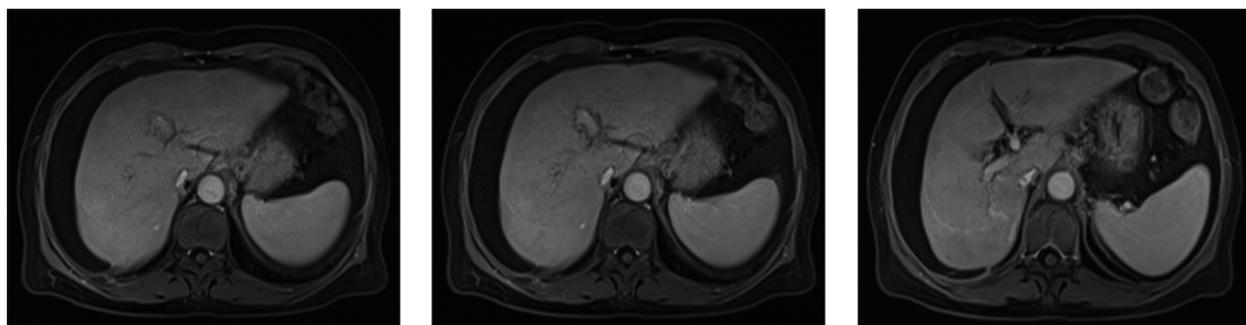


图 1 患者治疗前 MRI 表现



图 2 患者治疗后 MRI 表现

2 讨 论

HSOS 临床较为罕见，死亡率高、预后差，且尚无有效治疗方法^[4-5]。在发达国家，HSOS 病因一般与造血干细胞移植前化疗药物预处理、结直肠癌肝转移应用奥沙利铂及肝移植时应用他克莫司等相关^[6-8]。国内通常为服用含有 PA 的野生植物或草本植物，其中以土三七最多。土三七一般指菊三七，为菊科植物菊叶三七的根或全草，全国大部分地区均有栽培，产地以南方省份为主，具有化瘀止血、消肿定痛、清热解毒等功效，主治跌打损伤、外伤出血、吐血、衄血、便血，功效与景天三七类似，但景天三七无毒，民间常误服而致中毒。有学者对我国 1980—2017 年 PA-HSOS 的临床报道文献总结结果显示，共 407 例

HSOS 患者中有 403 例有服食过土三七的病史^[9]。土三七含有的 PA 进入人体被转运到肝脏，在细胞色素 P450 酶(CYP3A)脱氧代谢下形成去氢吡咯生物碱(DHPA)，然后水解为脱氢倒千里光裂碱(DHR)^[10-11]，与谷胱甘肽结合产生解毒作用，与蛋白质结合产生吡咯-蛋白质加合物(PPA)，PPA 会损伤肝窦内皮细胞，最终形成 PA-HSOS^[12]。但目前对 PA-HSOS 发病机制研究尚不完全，需进一步加深研究。祖国医学对 HSOS 没有确切的病名，但根据其临床表现可归属于“胁痛”“黄疸病”“鼓胀”“积聚”等病范畴，本例患者则是以目黄、身黄、小便黄为主症，故辨病为“黄疸病”。

目前，国际上 HSOS 的诊断以改良西雅图和 Bal-

timore 标准较常用,由于国情不同,国际标准不适用于我国 HSOS 的诊断,为使 PA-HSOS 得到及时的诊断及治疗,为此 2017 年我国学者修订了《吡咯生物碱相关 HSOS 诊断和治疗专家共识意见(2017 年,南京)》^[1](以下简称《共识》)。根据《共识》意见:有 PA 药物服用史且符合以下 3 项或通过病理诊断,同时排除其他已知病因所致肝损伤,即(1)腹胀和(或)肝区疼痛;(2)肝大和腹水;(3)血清总胆红素升高或其他肝功能异常;(4)典型的 CT 或 MRI 表现即可确诊为 HSOS。肝穿刺为诊断 PA-HSOS 的“金标准”,但考虑该患者凝血功能异常,加之患者及家属拒绝接受肝穿刺等有创检查,故未行肝脏病理学检测。患者有明确的土三七服用史,根据临床表现、实验室检查及典型影像学表现,PA-HSOS 诊断明确。

HSOS 治疗首先应立即停用含有 PA 的中草药制剂,去纤苷是国外食品药品监督管理局唯一批准的治疗 HSOS 的药物,被推荐用于治疗中-重度 HSOS,但国内尚未上市,其价格也较为昂贵^[13]。国内提出的治疗方法以对症支持治疗和改善微循环为主,早期在排除禁忌证的情况下建议尽早给予抗凝治疗,内科治疗效果不理想者,可行经颈静脉肝内门体分流术(TIPS),终末期 HSOS 肝移植是唯一治疗手段。因此,对 HSOS 治疗而言探寻新的治疗方法意义重大。ZHANG 等^[14]通过对 108 例 PA-HSOS 患者回顾性分析得出结论:抗凝治疗对早期 HSOS 比护肝和支持治疗更加有效。对于 PA-HSOS 早期患者在密切监测凝血情况下,可首选低分子肝素或联合华法林治疗,以增加患者的肝血流量并延缓疾病的发展,改善患者的预后^[15]。本例患者服用土三七长达 1 年,属于 HSOS 慢性期,且伴失代偿期肝硬化,凝血功能障碍,若采用抗凝治疗会有增加出血等风险,且预期疗效不佳。故本例患者西医治疗予以保肝、利胆、退黄、降酶、利尿等对症支持治疗,中医则从瘀血论治,予膈下逐瘀汤加减治疗,患者经中西医结合治疗病情改善明显。膈下逐瘀汤起源于清代著名医家王清任的《医林改错》,方中当归、赤芍、川芎、五灵脂、桃仁养血活血祛瘀;丹皮清热凉血,活血化瘀;乌药、枳壳行气疏肝,活血药与行气药相合,达到“气帅血行”的作用;茵陈、大黄利湿退黄;茯苓皮、车前子祛湿利尿;白茅根活血散结利水;厚朴消满除胀;甘草护中,调和诸药。全方合用,可起到活血化瘀,利水退黄,行气消积之效。现代研究证明,膈下逐瘀汤在改善肝功能、减轻肝损伤、抗血小板凝集方面作用显著,活血药赤芍、丹皮、当归均有抑制血小板聚集及血栓形成的作用^[16-18]。因此,作者选用膈下逐瘀汤治疗,事实也证明膈下逐瘀汤对瘀血内阻型 HSOS 有效。

本例患者为乙肝肝硬化失代偿期合并 HSOS,前期造成漏诊的主要原因是患者有乙肝肝硬化病史多年,加之症状类似,医生临诊时易陷入思维定势,加上病史采集不全,对于服用土三七重要病史未采集到,造成漏诊。本例患者虽有乙肝肝硬化病史多年,前期一直服用恩替卡韦抗病毒治疗,病情控制稳定后,出现不明原因肝损害、腹水、黄疸,医生应提高警惕性,确认是否为乙肝肝硬化进展或其他因素引起的肝损害加重。若怀疑为 PA-HSOS,应反复多次详细追问病史,必要时提示性询问是否有土三七服用史,对疾病诊断尤为重要。本例患者成功诊治经验提示:(1)采集关键病史对疾病诊断的重要性;(2)中西医结合治疗对慢性期 PA-HSOS 有效。由于我国民众容易听信偏方,对于含有 PA 的中草药及制剂危害认识不足,容易误服,因此需要加强宣教,提高民众对此类药物的功效与不良反应认知,误服应及时就医,并告知医务人员相关病史;其次,药店需停止售卖含有 PA 的药物;最后,医护人员应提高对 HSOS 的诊疗水平,以免延误患者病情。

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] DU X, LIU Z, YU H, et al. Prognostic risk factors for patients with hepatic sinusoidal obstruction syndrome caused by pyrrolizidine alkaloids[J]. *Medicine (Madr)*, 2023, 102(32): 34698-34698.
- [3] 李惠贞, 蔡剑鸣, 董景辉, 等. 肝窦阻塞综合征患者临床及影像学表现分析[J]. 中华消化病与影像杂志(电子版), 2021, 11(6):263-267.
- [4] 董晓锋, 王全楚. 成功救治土三七致肝小静脉闭塞综合征 1 例报道[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2018, 27(4):478-480.
- [5] 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.
- [6] KIM H, LEE K H, SOHN S K, et al. Hepatic sinusoidal obstruction syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in a adult patients with idiopathic aplastic anemia [J]. *Leuk Res*, 2013, 37(10):1241-1247.
- [7] ZHU C, REN X H, LIU D, et al. Oxaliplatin-induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome[J].

- Toxicology, 2021, 460(20):152882.
- [8] AGRAWAL V, RANGANATH P, ERVIN K D, et al. Effect of sirolimus levels between days 11 and 20 after allogeneic stem cell transplantation on the risk of hepatic sinusoidal obstruction syndrome[J]. Bone Marrow Transplant, 2021, 56(1):121-128.
- [9] 郭严, 张世荣, 文良志, 等. 我国吡咯烷生物碱致肝窦阻塞综合征的临床特征分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(6):1277-1281.
- [10] 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.
- [11] RUAN J Q, YANG M B, FU P, et al. Metabolic activation of pyrrolizidine alkaloids: insights into the structural and enzymatic basis[J]. Chem Res Toxicol, 2014, 27(6):1030-1039.
- [12] TAN Y W, ZHENG S N. Clinicopathological characteristics and diagnosis of hepatic sinusoidal obstruction syndrome caused by tusanqi—case report and literature review [J]. Open Medicine, 2023, 18(1):20230737.
- [13] 许文涛, 殷悦. 《2020 年美国肝病学会实践指导: 肝脏血管病、门静脉血栓和肝病患者手术相关出血》摘译[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(5):1042-1044.
- [14] ZHANG 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.
- [15] JIANG M J, WANG L Y, DU X D, et al. Low molecular weight heparin in the treatment of pyrrolizidine alkaloid-induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome: five case reports[J]. J Int Med Res, 2020, 48(9):300060520961916.
- [16] 薛新庆, 薛佳奇. 理气活血化瘀中药联合 FOLFOX4 化疗对原发性肝癌气滞血瘀型患者的影响[J]. 实用中西医结合临床, 2021, 21(8):46-47.
- [17] 张欢, 何丽丽. 牡丹皮、赤芍配伍对活血化瘀疗效及有效成分的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29(7):13-17.
- [18] 陈二林, 李喜香, 伍珊珊, 等. 基于活血生物效价的当归质量评价研究[J]. 中药材, 2019, 42(4):818-821.
- (收稿日期:2024-01-12 修回日期:2024-03-27)

(上接第 2876 页)

- [15] 何易洲, 陈昭悦, 夏英华, 等. 2020—2025 年广东省医疗机构床位需求预测[J]. 中国卫生资源, 2021, 24(2):203-207.
- [16] 李娟, 王伟, 聂雷, 等. 山东省省属公立医院床位配置与利用研究[J]. 中国卫生政策研究, 2019, 12(9):72-76.
- [17] 杨懿. 海南省县级公立综合医院医疗服务效率及影响因素研究[D]. 海口:海南医学院, 2021.
- [18] 德邵蕊. “互联网+”医疗服务可及性问题研究[D]. 蚌埠:安徽财经大学, 2018.
- [19] 张建华. 中国中医药传承创新发展报告(2022)[M]. 北京:社会科学文献出版社, 2022:201-205.
- [20] 国家统计局. 中华人民共和国 2022 年国民经济和社会发展统计公报[M]. 北京:中国统计出版社有限公司, 2023:112-116.
- [21] 练璐, 陈家应, 王莹莹, 等. 中国基层医生医疗服务能力现状与对策研究[J]. 中国全科医学, 2023, 26(34):4246-4253.
- [22] 何清. 中医药事业高质量发展路径研究:以重庆市为例[J]. 科学咨询, 2023, 23(5):516-518.
- [23] 张凤奎, 李妍, 张金秋, 等. 我国东中西部地区中医药人力资源供需耦合协调度研究[J]. 卫生软科学, 2022, 36(5):22-26.
- [24] 陶洲, 刘城璐, 徐畅, 等. 老龄化背景下重庆市基层卫生资源配置效率分析[J]. 现代预防医学, 2022, 49(3):451-455.
- [25] 陈香, 王微. 重庆市基层医疗卫生机构中医药服务供给效率评价[J]. 现代医院管理, 2023, 21(4):411-415.
- [26] 重庆市卫生健康委员会. 关于印发《重庆市基层中医药服务能力提升实施方案(2023—2025 年)》的通知[EB/OL]. (2023-08-14)[2024-02-09]. https://wsjkw.cq.gov.cn/zwgk_242/wsjklymsxx/ylws_266434/yzgl_266435/zcwj_266436/202308/t20230814_12238293_wap.html.
- [27] 库土力克·加帕, 姚萱, 伊美拉·伊力亚斯, 等. 基于秩和比法评价我国西部地区中医类医院中医药人力资源配置[J]. 中国医院, 2023, 27(9):10-13.
- (收稿日期:2024-02-26 修回日期:2024-04-21)