

·血管介入 Vascular intervention·

肝小静脉闭塞病的诊断与鉴别诊断

张璐西, 吴金平, 徐浩, 祖茂衡, 焦旭东, 周建华, 包作伟, 刘健红

【摘要】 目的 探讨肝小静脉闭塞病(HVOD)的诊断、鉴别诊断,特别是与布-加综合征相鉴别,以提高对该疾病的认识。**方法** 收集 2005 年 1 月—2011 年 12 月 15 例 HVOD 患者,所有患者均有服用中药土三七(350 ~ 1 000 g)史。临床表现为不同程度的肝区疼痛、肝肿大、黄疸、腹水,病程 1 ~ 6 个月。分析土三七所致患者的临床、影像学 and 病理学资料。**结果** 经内科药物治疗,治愈 4 例,好转 6 例,死亡 5 例。15 例经多种影像学检查提示肝小静脉闭塞而 3 支肝静脉主干和下腔静脉肝段无闭塞,CT、MRI 动态增强扫描显示全肝呈典型的“地图状”、斑片状增强区和低灌注区。6 例病理表现为肝小静脉血管内膜急性水肿,而非血栓性阻塞、小叶扩张淤血、肝细胞坏死。**结论** 结合服用土三七病史和具备典型影像学表现者,应考虑为 HVOD,确诊仍依靠病理活检。早期明确诊断,合理内科治疗,大多数患者预后良好。

【关键词】 肝小静脉闭塞病;布-加综合征;鉴别诊断

中图分类号:R543.5 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2012)-12-0987-04

The diagnosis and differential diagnosis of hepatic veno-occlusive disease ZHANG Lu-xi, WU Jin-ping, XU Hao, ZHU Mao-heng, JIAO Xu-dong, ZHOU Jian-hua, BAO Zuo-wei, LIU Jian-hong. Department of Interventional Radiology, Changzhou Municipal Third People's Hospital, Changzhou, Jiangsu Province 213000, China

Corresponding author: XU Hao, E-mail: xuhao585@126.com

【Abstract】 Objective To discuss the diagnosis and differential diagnosis of hepatic veno-occlusive disease (HVOD), focusing on the differentiation between HVOD and Budd-Chiari syndrome, in order to make a further understanding of HVOD. **Methods** A total of 15 patients with HVOD, who were encountered at the hospital during the period from Jan. 2005 to Dec. 2011, were enrolled in this study. All the patients had a history of orally taking radix notogineseng, a kind of Chinese herb, with a dosage of 350 - 1 000 g. Clinically, all patients showed signs of hepatalgia of different degrees, hepatomegaly, jaundice, ascites, etc. The course of disease varied from one to 6 months. The radix notogineseng-induced clinical symptoms, the imaging manifestations and the pathological findings were analyzed. **Results** After medical treatment, complete cure was obtained in four patients, a favorable change was seen in six patients and death occurred in five patients. Multiple imaging examinations revealed that hepatic small veins were obstructed in all patients, while and three main branches of hepatic vein as well as the hepatic segment of inferior vena cava were unobstructed. Dynamic enhanced CT and MRI scanning showed that typical patch or map-like enhancement and hypo-perfusion areas within the hepatic parenchyma could be observed. In 6 patients, the pathological changes were characterized by acute intimal edema of small hepatic veins, and no thrombus, hepatic lobular congestion or hepatic cell necrosis could be seen. **Conclusion** Based on a history of orally taking radix notogineseng combined with typical imaging manifestations, the diagnosis of HVOD should be considered, although the confirmation of the diagnosis relies on the pathologic examination. Excellent prognosis can be expected in most cases if the diagnosis can be made as early as possible and the proper medical management can be carried out without delay. (J Intervent Radiol, 2012, 21: 987-990)

【Key words】 hepatic veno-occlusive disease; Budd-Chiari syndrome; differential diagnosis

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2012.12.005

作者单位: 213000 常州第三人民医院介入放射科(张璐西、吴金平、焦旭东、周建华),超声医学科(包作伟),病理科(刘健红);徐州医学院附属医院介入科(徐浩、祖茂衡)

通信作者: 徐浩 E-mail: xuhao585@126.com

肝小静脉闭塞病 (hepatic veno-occlusive disease, HVOD) 是指肝小叶中央静脉和小叶下静脉等小静脉内膜炎及纤维化, 而导致管腔狭窄、广泛闭塞, 引起肝细胞坏死、肝内窦后性门脉高压的肝血管性疾病。在我国发病原因与服用中草药土三七等相关^[1-2]。该疾病罕见, 文献报道甚少, 其与布-加综合征 (Budd-Chiari syndrome, BCS) 的临床表现相似, 常易误诊为 BCS, 甚至误行侵袭性的介入治疗。现回顾性分析我院收治的 HVOD 病例, 探讨其主要临床表现、影像特征、治疗方法, 并重点探讨其与 BCS 的鉴别诊断要点。

1 材料与方法

1.1 一般资料

收集我院 2005 年 1 月—2011 年 12 月明确诊断为 HVOD 的 15 例患者, 其中男性 12 例, 女性 3 例, 年龄为 42 ~ 65 岁; 7 例在外院误诊为 BCS, 其中 1 例误行下腔静脉球囊扩张成形术。

1.2 临床特征

所有患者均有明确服用中药土三七所泡制的药酒病史, 所用土三七量 350 ~ 1 000 g。临床表现为不同程度的肝区疼痛、肝肿大、黄疸、腹水, 病程 1 ~ 6 个月, 过去均无慢性肝病病史。

1.3 实验室检查和辅助检查

采集患者治疗前后的主要肝功能指标和凝血功能指标。所有病例均行动脉期、门脉期以及延迟期多期增强 CT (Siemens Sensation 64 层螺旋 CT) 扫描和彩色多普勒超声 (彩超) 检查。6 例行 MRI (ESPREE1.5T 大孔径短磁体) 扫描, 主要序列为 T₁WI、T₂WI、T₂WI 压脂序列、ADC 序列、DWI 序列和 T₁WI 多期动态增强快速扫描。1 例行 DSA 造影检查。6 例有病理依据, 为超声引导下 18 G 肝穿针取肝组织活检及病理学检查。

1.4 治疗方法

所有患者均行内科保守治疗, 2005—2006 年的 6 例主要为护肝治疗和对症支持治疗; 2007—2011 年的 9 例同时使用了抗凝祛聚疗法 (低分子肝素、低分子右旋糖酐), 其中 2 例因严重黄疸行血液透析治疗。

1.5 疗效评价

(1) 临床治愈: 腹水消失, 临床症状缓解或消失, 肝功能基本恢复正常。(2) 好转: 腹水减轻, 临床症状明显好转, 肝功能有改善。(3) 无效: 腹水未见减轻, 临床症状及肝功能无改善或衰竭、死亡。对患

者随访 1 ~ 6 个月不等。

1.6 统计学分析

所有数据采用 SPSS13.0 软件包进行分析。计量数据以均数 ± 标准差表示, 同组资料前后比较采用配对 *t* 检验, 计数资料组间比较采用 χ^2 检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效

经内科药物治疗, 临床治愈 4 例, 好转 6 例, 死亡 5 例, 治愈率为 26.7%, 好转率为 40%, 死亡率为 33.3%。按照是否行抗凝祛聚疗法将患者分为两组, 分析结果见表 1。抗凝祛聚组患者治疗前后的主要肝功能和凝血功能指标变化见表 2。

表 1 不同方法治疗 HVOD 效果评价 (例)

组别	治愈	好转	死亡	合计	χ^2 值
未抗凝祛聚组	0	2	4	6	
抗凝祛聚组	4	4	1	9	6.105

表 2 抗凝祛聚组治疗前后主要肝功能和凝血功能指标变化 ($n = 9, \bar{x} \pm s$)

时间	ALT(u/L)	AST(u/L)	TBIL(μ mol/L)	ALB(g/L)	PT(s)
治疗前	207.37 ± 121.36	183.38 ± 94.86	88.28 ± 36.29	26.26 ± 8.32	27.27 ± 9.31
治疗后	83.26 ± 14.28	69.62 ± 14.56	49.23 ± 19.64	39.20 ± 7.98	13.29 ± 4.23

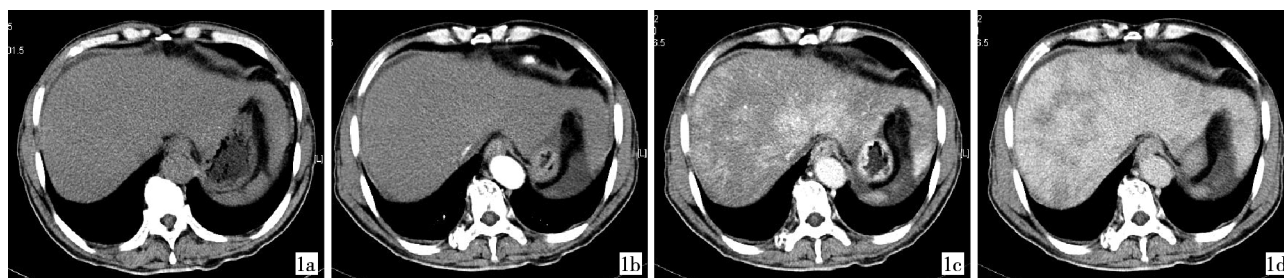
注: ALT = 丙氨酸转氨酶, AST = 天冬氨酸转氨酶, TBIL = 总胆红素, ALB = 白蛋白, PT = 凝血活酶时间

2.2 影像学征象

所有患者 CT 均显示肝脏体积增大、腹水、肝实质密度不均匀减低。门脉期颇具特征性改变, 表现为全肝呈弥漫性“地图状”、斑片状增强区和低灌注区 (图 1)。DSA 示 3 支肝静脉、下腔静脉显示不清或受压变细, 肝内外无异常粗大交通支 (图 2)。超声示肝实质内呈“豹纹状”低回声区 (图 3), 3 支肝静脉以及下腔静脉肝段虽受压变细, 但无闭塞, 无远端扩张, 无异常交通支, 无门静脉血流变慢等特征。MRI 表现为 T₁WI、DWI 以及 T₁WI 动态增强门静脉期均显示出全肝呈弥漫性“地图状”、斑片状高信号区域和低信号区交织。

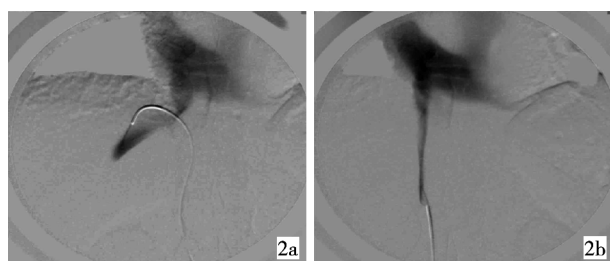
2.3 病理结果

6 例病理检查表现为急性期或亚急性期改变, 光镜下表现为中央静脉以及下叶下静脉水肿性静脉内膜炎, 内膜明显肿胀, 或合并小叶中央纤维化, 肝窦扩张、小叶中央明显淤血和不同程度的肝细胞坏死 (图 4)。



1a 平扫显示肝肿胀、密度不均匀减低、少量腹水 **1b** 动脉期以及门脉期显示斑片状、地图状强化和低灌注区,此征象在门脉期时最为典型,为 HVOD 的特征性改变 **1c** 同时 3 支肝静脉主干显示不清晰,下腔静脉肝段明显受压变扁、变细但血流通畅 **1d** 延迟 10 min 扫描显示肝内低灌注区缩小但仍存在,提示部分肝组织坏死严重

图 1 HVOD 患者的动态增强 CT 所见



2a 显示肝静脉主干通畅 **2b** 下腔静脉肝段明显受压变扁、变细但血流通畅

图 2 HVOD 患者的 DSA 造影图像

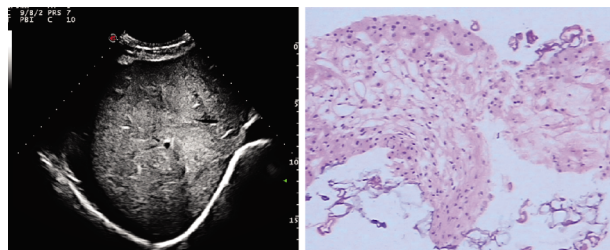


图 3 BUS 显示 HVOD 特征性的豹纹样改变 **图 4** 肝窦扩张,肝索挤压萎缩;部分肝细胞溶解坏死消失,残留网状支架;肝内小静脉内膜肿胀,管腔狭窄(HE, × 200)

3 讨论

3.1 HVOD 的病因

HVOD 最早报道于 1920 年,南非居民因食用含有吡咯烷生物碱 (pyrrolizidine alkaloids, PAS) 的千里光而致病,我国于 1980 年侯景贵等^[3]首次报道因服用中药土三七致病。目前已知的 HVOD 的病因主要有食用含 PAS 的植物碱、造血干细胞移植术后、肿瘤放化疗,西方国家以后两者为多见^[4-5]。在我国,中草药广泛应用,目前初步统计含 PAS 的中草药有 38 种之多,土三七明确含有 PAS,它为景天科

多年生宿根草本,又名景天三七、菊叶三七。我国民间外伤后有服用土三七的习惯,而土三七含有超过 5 种类型的 PAS^[6]。本组 15 例均有明确服用土三七药酒的病史。

3.2 土三七中毒的药理学机制

PAS 在肝脏细胞色素 P450 催化下脱氢成为吡咯样衍生物,后者有很强的亲电性,可影响蛋白质合成与细胞分裂,与谷胱甘肽(GSH)反应后可被人体代谢为无毒或轻毒物质,但当 GSH 含量减少时,毒物就会增加。肝小叶第三带内含有丰富的细胞色素 P450,但 GSH 含量少,该区的窦状隙内皮细胞 (SEC) 的 GSH 含量更低,因此决定了第三带 SEC 及其肝细胞容易受到有毒物质的损伤,这就是 HVOD 早期损伤的始动机制^[7]。

3.3 动态增强 CT 和 MRI 特征

平扫显示为肝实质密度不均匀减低、腹水、肝脏体积增大等表现,此与肝脏淤血、肝细胞变性、坏死相关。门脉期由于窦后性门脉高压造成门脉期强化峰值减低或延迟;肝脏淤血、肝细胞变性、坏死则造成无或低灌注区域;另外由于尚存相对正常的肝脏组织,这类组织的门静脉灌注相对正常,于是产生了正常肝组织与受损组织之间的强化差异;肝脏显示特征性的斑片样、地图样强化和低灌注区^[8-9]。延迟扫描由于门脉强化峰值延迟,门静脉血流灌注增加,出现低密度区域减少和增强区域增加,肝脏密度趋于一致,而如果延迟后仍为低灌注的区域,则提示这部分的肝脏组织坏死严重。

3.4 HVOD 与 BCS 的鉴别诊断

HVOD 曾被认为是 BCS^[10],原因是两种疾病的临床表现有相似之处,其实 HVOD 与 BCS 无论从病因、病程、病变特征及治疗方法均存在显著的差别。① 病因方面:BCS 与高凝状态及血栓形成等多

种因素有关^[11-14],具体的病因不明确,而 HVOD 与骨髓移植、放化疗及服用土三七中毒等直接损伤有关,病因明确。② 病程方面:BCS 相对较长,而 HVOD 发病急,病程短,大多在病因损伤后 3 周左右发病。③ 病理特征方面:BCS 表现为肝静脉血栓性静脉炎,肝静脉近端有隔膜或节段性闭塞,由于肝静脉近端阻塞肝静脉血流淤滞,肝静脉分支及中央小静脉内有血栓形成,肝叶间可见广泛交通血管形成,而 HVOD 病理损伤特征在于肝小静脉的内膜肿胀、内皮增厚、纤维化、无血栓形成^[15-16]。④ 治疗方面:BCS 行溶栓或(和)血管腔内成形术可以获得满意的临床效果,HVOD 主要依靠内科治疗。另外,DSA 下血管造影及肝静脉压力测量有助于两者的鉴别诊断,嵌入式肝静脉造影示肝小静脉扭曲变形、肝静脉嵌入压与肝静脉主干的压差 > 10 mmHg 有助于 HVOD 的诊断^[17]。无论何种类型的 BCS,CT 和 MRI 血管重建技术均可明确显示特征性的粗大的肝内外侧支血管,如奇、半奇、腰静脉以及肝内交通支,这在两者的鉴别诊断方面有着重要意义^[18],见图 5、6。

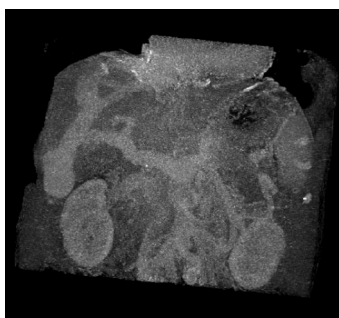


图 5 BCS 的 VR 图像显示肝内粗大交通支与门静脉右支相交

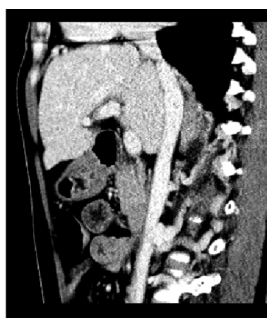


图 6 BCS 的 MPR 图像显示下腔静脉肝段呈膜性闭塞并有粗大扭曲的腰静脉

总之,HVOD 为罕见的肝小静脉阻塞性疾病,谨防被当作 BCS 而误诊误治。如患者有服用土三七等中草药病史,多种影像学检查提示其闭塞平面位于肝小静脉,而肝静脉和下腔静脉通畅时,则应考虑 HVOD 的可能性,其明确诊断仍有赖于肝穿刺病理检查。早期诊断,采取合理的内科治疗,多数患者可获得临床痊愈或好转。

[参考文献]

- [1] 孙玉岭,马秀现,许培钦. 17 例肝小静脉闭塞病患者的诊断和治疗[J]. 中华肝脏病杂志, 2010, 18: 523 - 526.
- [2] 王强,鲁重美,温小恒. 肝小静脉闭塞病[J]. 临床消化病杂志, 2006, 18: 379.
- [3] 侯景贵,夏玉亭,余昌时,等. 肝小静脉闭塞病-附 2 例报告[J]. 中华内科杂志, 1980, 19: 187 - 191.
- [4] 李志敏,潘文胜,蔡建庭,等. 成功治疗土三七所致肝小静脉闭塞病 1 例[J]. 中华内科杂志, 2005, 44: 144.
- [5] Kumar S, Laurie DD, Patrick SK, et al. Hepatic Veno-occlusive Disease (Sinusoidal Obstruction Syndrome) After Hematopoietic Stem Cell Transplantation[J]. Mayo Clin Proc, 2003, 78: 589 - 598.
- [6] 赵显国,王峰涛,张勉,等. 肝毒吡咯里西啶生物碱与中草药[J]. 中草药, 1998, 29: 343.
- [7] Coppell JA, Brown SA, Perry DJ. Veno-occlusive disease: cytokines, genetics, and haemostasis[J]. Blood Rev, 2003, 17: 63 - 70.
- [8] 张国华,孔阿照,方军伟,等. 肝小静脉闭塞病的 CT 表现[J]. 中华放射学杂志, 2006, 40: 251 - 253.
- [9] 耿才高,高燕,樊树峰. 四例土三七引起肝窦阻塞综合征的 MRI 表现[J]. 中华放射医学杂志, 2009, 43: 314.
- [10] 李彦豪. 关于 Budd-Chiari 综合征介入诊断治疗的再认识[J]. 中华放射学杂志, 1999: 348.
- [11] 李麟荪. 评布加综合征定义与分型[J]. 介入放射学杂志, 2007, 16: 314 - 316.
- [12] 陈毅鹏,李君,柴菊爱,等. 肝静脉闭塞病的临床和病理研究[J]. 中华消化杂志, 2006, 26: 224 - 226.
- [13] 徐克,有慧,苏洪英,等. Budd-Chiari 综合征血管病变的分型与临床研究[J]. 中华放射学杂志, 2003, 37: 896 - 900.
- [14] 徐克,祖茂衡,苏洪英,等. 布-加综合征介入治疗技术操作规范初步方案[J]. 介入放射学杂志, 2002, 11: 314 - 316.
- [15] 梁广寰. 肝小静脉闭塞病[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社, 2003: 1111.
- [16] Deleve LD, Shulman HM, McDonald GB. Toxic injury to hepatic sinusoids: sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease)[J]. Semin Liver Dis, 2002, 22: 27 - 42.
- [17] 柴国君,洪丽霞,刘迎娣. 肝静脉造影测压在肝小静脉闭塞病中的应用价值[J]. 武警医学, 2007, 18: 828 - 830.
- [18] 徐凯,李麟荪. 布-加综合征的 CT 和 MRI 诊断[J]. 介入放射学杂志, 2008, 17: 294 - 297.

(收稿日期:2012-06-25)

(本文编辑:侯虹鲁)