

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2019.05.058

◇药品不良反应◇

药物性胆管消失综合征2例

李健^{1a}, 赵亮亮², 叶立红^{1b}, 田密格², 黄肖雨^{1a}, 李小琴^{1b}作者单位:¹石家庄市第五医院, a肝病消化科, b病理科, 河北 石家庄 050021;²石家庄市藁城中西医结合医院内科, 河北 石家庄 050000

通信作者: 叶立红, 女, 副主任医师, 研究方向为药物性肝损伤, E-mail: sjzwek@163.com

基金项目: 河北省石家庄市科学技术研究与发展指导计划课题(151460903)

摘要:临床约10%的急性肝炎由药物性肝损伤(DILI)所引起。而药物或其代谢产物以胆管上皮为损伤靶点可诱发胆管消失综合征(VBDS)。VBDS在临床诊疗中时常被忽视或与其他胆管性疾病相混淆。因此,需要临床医生予以重视并加以鉴别。现报告2例VBDS典型病例。

关键词:药物性肝损伤; 腹水; 肝肿大; 黄疸; 胆管炎; 土霉素; 阿莫西林

Two cases of drug-induced vanishing bile duct syndrom

LI Jian^{1a}, ZHAO Liangliang², YE Lihong^{1b}, TIAN Mige², HUANG Xiaoyu^{1a}, LI Xiaoqin^{1b}

Author Affiliations:^{1a}Gastrointestinal Department of Liver Diseases, ^{1b}Department of Pathology, The Fifth Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang, Hebei 050021, China; ²Department of Internal Medicine, Gaocheng Hospital of Integrated Traditional and Western Medicine, Shijiazhuang, Hebei 050000, China

Abstract: The incidence of drug-induced liver injury (DILI) is increasing year by year in China, and about 10% of the acute hepatitis is caused by DILI. Drug or its metabolites can induce vanishing bile duct syndrome (D-VBDS) with bile duct epithelium as the target of injury. VBDS are often neglected or confused with other bile duct diseases in clinical diagnosis and treatment. Therefore, it is necessary to arouse the attention of clinicians and identify them. The clinical manifestations of D-VBDS are classified into two types, major form and minor form, according to its clinical features, serum index and process. The histological pathological findings is based on the differences in the location and severity of bile duct.

Key words: Drug-induced liver injury; Ascites; Hepatomegaly; Jaundice; Cholangitis; Oxytetracycline; Amoxicillin

药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)的发病率在我国逐年增加,临床约10%的急性肝炎由DILI所引起^[1]。其中药物或其代谢产物以胆管上皮为损伤靶点可诱发胆管消失综合征(drug-vanishing bile duct syndrome, D-VBDS),其在临床诊疗中时常被忽视或与其他胆管性疾病相混淆,因此需要临床医生予以重视并加以鉴别。D-VBDS根据胆管损伤消失部位及严重程度的不同,临床上呈现出不同的症状及生化学改变,现报告临床工作中遇到的2例由于应用药物引起的胆管消失综合征的典型病例。

1 病例介绍

病例1。女,23岁,主因肝功能异常1月余于2015年7月15日收入石家庄市第五医院。病人缘于1个月前因一过性头晕就诊于英国某医院,查肝功能提示胆红素(TBil)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、碱性磷酸酶(ALP)及γ-转氨酶(GGT)均升高,查自身抗体系列

均阴性,考虑急性肝损伤,遂回国进一步治疗。实验室检查:甲、乙、丙、戊型肝炎病毒标志物阴性。自身抗体、铜蓝蛋白、铁蛋白未见异常,发病以来系列肝功能指标变化见图1。腹部彩超示:肝大,肝回声增强,胆总管壁稍厚,胆囊内淤积物,脾大。诊断为“肝损伤原因待查”给予保肝、退黄等对症治疗,但病人ALT再度出现升高,遂加用甲泼尼龙。病人自发病以来,精神、饮食可,轻度皮肤瘙痒。既往“缺铁性贫血”病史5年,间断口服铁剂治疗贫血。为进一步明确诊断进行肝脏穿刺组织活检。请北京中日友好医院王泰龄教授进行会诊,病理诊断:胆管消失综合征,符合药物性肝损伤(图2)。进一步询问病史,病人入院前半年因面部痤疮口服“土霉素片”250 mg,每日2次,共口服2个月。给予熊去氧胆酸及保肝、退黄等治疗,甲泼尼龙逐渐减量,病情逐渐恢复,随访至2年4个月时肝生化指标除ALP及GGT轻度升高

外,其余各项指标均逐渐正常。

病例2。男,47岁,主因食欲不振、尿黄、皮肤瘙痒6个月于2012年4月9日第一次入院。入院前6个月无明显诱因出现食欲不振、厌油腻症状,尿色如浓茶水样,伴有皮肤瘙痒,于当地医院检查肝功能异常,以GGT和ALP升高为主,为进一步诊治来石家庄市第五医院。查体:慢性肝病面容,皮肤、巩膜轻度黄染,可见肝掌,未见蜘蛛痣,肝脏剑下大5 cm,肋下大2 cm,肝区轻度叩击痛,脾未触及,移动性浊音阴性,双下肢无水肿。既往史:20年饮酒史,日饮酒精量约80 g。实验室检查:甲、乙、丙、戊型肝炎、病毒六项、自身抗体等均阴性。发病以来系列肝功能指标变化见图3。腹部超声:慢性肝病,胆囊壁增厚,脾大,脾静脉增宽;胃镜示:胃底轻度静脉曲张,门脉高压性胃病。于2012年4月11日进行第一次肝穿肝脏活检。病理诊断:胆汁性肝硬化(图4)。临床结合以ALP、GGT升高为主要特点,考虑为“原发性胆汁性肝硬化”,给予熊去氧胆酸及保肝、退黄治疗。2012年5月至2014年8月病情相对稳定,但仍以ALP、GGT升高为主,TBil轻度波动。2014年8月开始病人自行停药半年,2015年2月再次出现食欲不振,厌油腻,尿黄如浓茶水样,伴皮肤瘙痒,于2015年7月6日第二次入院。查体:慢性肝病面容,皮肤、巩膜中度黄染,可见肝掌,未见蜘蛛痣。实验室检测:肝功能:ALT 44 U/L,AST 66 U/L,TBil 140 $\mu\text{mol/L}$,DBIL 115 $\mu\text{mol/L}$,GGT 127 U/L,ALP 280 U/L;血液分析:PLT $86 \times 10^9/\text{L}$;MRCP:肝内胆管显影浅淡,请结合临床除外硬化性胆管炎。肝胆脾CT平扫+强化:肝内未见占位性病变;肝硬化,巨脾,侧枝循环形成。为进一步明确病变损伤情况于2015年7月17日进行第二次肝穿活检(图5)。并请中日友好医院王泰龄教授对两次肝穿进行会诊,病理诊断:胆汁性肝硬化,肝内慢性淤胆,考虑药物性胆管损伤(胆管消失综合征)。进一步详细询问病史,病人5年前有反复服用阿莫西林药物史。继续应用熊去氧胆酸及保肝、退黄治疗,但病情持续进展,黄疸进行性加深,5个月后TBil高达585 $\mu\text{mol/L}$,而ALP及GGT波动升高后持续下降(ALP 125 U/L,GGT 73 U/L),并出现腹水,进入肝硬化失代偿期。

2 讨论

胆管消失综合征(vanishing bile duct syndrome, VBDS)并非一独立疾病,而是多种原因损伤到胆管系统后出现的一种病理形态特征。定义为肝穿标本(至少包括11个汇管区)汇管区内小动脉伴行小叶间胆管消失 $>50\%$ 即诊断为VBDS^[2-3]。研究认为

胆管消失是由病程早期阶段急性胆管炎持续进展的结果,临床上常表现为胆汁淤积等一系列症状及体征,但肝细胞功能多保留,但如胆管消失广泛,病人预后则较差,严重者需要肝移植^[4]。目前,由于化学药物、中草(成)药、生物制剂、保健品等广泛应用,D-VBDS成为继免疫异常导致的VBDS的另一重要诱发因素。既往报道多种药物以胆管上皮为损伤靶点诱发胆管损伤、消失,引起胆管损伤消失的药物包括抗生素、非类固醇类消炎药、降脂药、降压药、降糖药、抗病毒药、抗惊厥药、抗精神病药和性激素等^[5],其中最易导致VBDS的药物主要为抗生素和非甾体类抗炎药^[6]。

本研究中的2例D-VBDS病例,分别应用土霉素片及阿莫西林,均为抗生素类,经肝穿病理最终明确诊断,但两者病情演变及预后完全不同。Desmet^[7]根据临床特征及预后将D-VBDS分为两型:次要形式(minor form)型和主要形式(major form),本研究选取的2例病例即分别代表了VBDS的两种类型。①次要形式特点:无黄疸或黄疸消退,表现为肝脏生化异常的逐渐改善过程,或最终仅表现为以单纯ALP、GGT升高为主要特点,预后相对较好,病例1即属于该类型;这是由于虽存在胆管消失,但药物引起的VBDS大多数侵犯肝内胆管树直径小于30 μm 以下的终末小分支^[8],病例1肝穿病理形态也显示为小汇管区或终末汇管区内的小胆管消失(图2),因此对整个肝脏胆汁排流的影响较小,并且胆管系统是一个四通八达的胆管树网络,局部胆管树终末支损伤,胆汁可通过其他胆管支逐渐替代性导流。并且,小胆管也具有一定再生修复能力(虽然再生能力远较肝细胞再生差),可通过胆管细胞再生来重建胆管支,因此,预后多较好^[9]。②主要形式特点:病变持续进展,预后与原发胆汁性胆管炎(PBC)或原发性硬化性胆管炎(PSC)相类似,甚至可进展为胆汁性肝纤维化、肝硬化^[7],病例2即属于该类型。考虑为损伤了较大级别的胆管,从而对肝脏胆汁排流的影响范围较广泛,虽然药物已不在应用,但由药物或其代谢产物所诱发的免疫变态反应使胆管病变依然持续进展^[10]。病例2首次入院(病程3.5年)第一次肝穿已是早期胆汁性肝硬化(图4),到病变后期(病程5.5年)第二次肝穿显示肝实质破坏范围及淤胆进一步进展加重(图5),剩余肝实质已远远不能起到代偿作用,肝脏功能显著受损,胆汁淤积持续加重,病程已进入终末期,进行肝移植是唯一治疗方法^[11]。

同时分析2例病例肝生化学指标(ALT、TBil、ALP、GGT)特点(见图1,3)可以看出,病例1由于主

要为小叶间胆管损伤消失而无毛细胆管损伤,因此病程中Tbil仅轻微升高(Tbil最高32 $\mu\text{mol/L}$),考虑Tbil轻度升高为肝细胞轻度坏死造成,且病人未出现皮肤或巩膜黄染,表明有小胆管的损伤不一定要引起黄疸,病人自觉症状不明显,半年之后体检才发现异常。病例2第一次入院时已有病程3年半,病人自觉症状并不明显,但第一次肝穿即显示为VBDS、胆汁性肝硬化,之后服用熊去氧胆酸近3年Tbil及ALT仅轻度异常,表明机体尚处于代偿期,而停用熊去氧胆酸半年后则病情持续进展,Tbil进行性加重(Tbil最高达585 $\mu\text{mol/L}$),提示小叶间胆管或较大级别的胆管损伤时,在病程早期其临床症状及体征往往并不明显,这也是病人就诊较晚及临床易于忽视胆管病变的原因之一。GGT及ALP反映胆管损伤的较特异指标,2例病例GGT及ALP最高时均高于正常上限值6~7倍,病例1随胆管损伤的逐渐恢复或代偿机制参与ALP及GGT水平均逐渐下降,追踪随访到2年4个月时,GGT及ALP仅轻度升高;而病例2由于损伤较大级别胆管,病人虽发病初期呈现高水平的ALP及GGT,并随着病程进展而波动下降,到病程后期两者水平几乎接近正常,而病变却已进展为典型胆汁性肝硬化伴重度淤胆,因此对于病例2病人而言,ALP及GGT的恢复并不代表胆管损伤恢复,反而提示病变损伤进一步加重。考虑由于由于明显增生肝纤维化取代肝实质,使产生分泌ALP及GGT的肝细胞明显减少所致^[12]。因此,ALP及GGT升高程度与胆管损伤程度及范围不一定成正比。

总之,D-VBDS临床症状、肝生化指标及预后均以相应病理形态学及生理学为基础,通过肝穿活检可明确胆管损伤具体部位及破坏消失情况,从而判断病变损伤程度及再生修复状况,对于药物性VBDS

明确诊断、了解病变特点及判断预后具有重要意义。

(本文图1~5见插图5-6)

参考文献

- [1] 杨惠,王修齐,白阳秋.药物性肝损伤115例临床分析[J].医药论坛杂志,2010,31(8):70-72.
- [2] GEUBEL AP, SEMPOUX C, RAHIER J. Bile duct disorders [J]. Clin Liver Dis, 2003, 7(2): 295-309.
- [3] LUDWIG J. Vanishing bile duct syndrome//Bircher J, Benhamou JP, McIntyre N, et al. Oxford textbook of clinical hepatology [M]. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 1999: 1131-1133.
- [4] OPPENHEIMER AP, KOH C, MCLAUGHLIN M, et al. Vanishing bile duct syndrome in human immunodeficiency virus infected adults: a report of two cases [J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(1): 115-121.
- [5] 李玲,张光全,廖忠,等.34例胆管消失综合征的单中心诊疗经验[J].胃肠病学和肝病学杂志,2014,23(9): 1104-1106, 1110.
- [6] HUSSAINI SH, FARRING EA. Idiosyncratic drug-induced liver injury: an update on the 2007 overview [J]. Exper Opin Drug Saf, 2014, 13(1): 67-81.
- [7] DESMET VJ. Vanishing bile duct syndrome in drug-induced liver disease [J]. J Hepatol, 1997, 26 Suppl 1: 31-35.
- [8] VUPPALANCHI R, CHALASANI N, SAXENA R. Restoration of bile ducts in drug-induced vanishing bile duct syndrome due to zonisamide [J]. Am J Surg Pathol, 2006, 30(12): 1619-1623.
- [9] GÖKÇE S, DURMAZ O, CELTIK C, et al. Valproic acid-associated vanishing bile duct syndrome [J]. J Child Neurol, 2010, 25(7): 909-911.
- [10] 叶立红,王翀奎,张海丛,等.药物相关性胆管消失综合征的临床病理特征[J].中华肝脏病杂志,2017,25(4): 317-320.
- [11] REAU NS, JENSEN DM. Vanishing bile duct syndrome [J]. Clin Liver Dis, 2008, 12(1): 203-217.
- [12] JURICIC D, HRSTIC I, RADIC D, et al. Vanishing bile duct syndrome associated with azithromycin in a 62-year-old man [J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2010, 106(1): 62-65.

(收稿日期:2018-01-06,修回日期:2019-01-15)

◇ 编读往来 ◇

欢迎订阅《安徽医药》

《安徽医药》是由安徽省药品监督管理局主管,安徽省药学会主办的综合性学术期刊。本刊是中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)、中国核心期刊(遴选)数据库期刊、中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊,并被中国期刊网、中国学术期刊光盘版、万方数据库、中文科技期刊数据库、中文生物医学期刊文献数据库、美国化学文摘收录。主要栏目有综述、药学研究、药物分析、临床医学、药物与临床、医院药学、药品不良反应等。内容丰富,编辑规范,排印精致。发行对象为全国各地医院、药监系统、药品生产经营单位、医药类大专院校、科研机构和个人。

本刊为月刊,大16开,212页,CN:34-1229/R,ISSN:1009-6469。国内外公开发行,邮发代号26-175,每期定价25元,全年300元。欢迎在全国各地邮局订阅,也可直接到本刊编辑部订阅。

地址:安徽省合肥市包河区乌鲁木齐路15号,安徽省食品药品检验研究院内安徽医药编辑部。邮编:230051,电话:0551-63710418,网址:www.ahyyzz.cn。