

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2019.05.060

◇药品不良反应◇

菊叶三七致肝小静脉闭塞病35例临床分析

赵利珍¹, 卞京京¹, 李燕敏¹, 陆召军², 高修银³作者单位:¹徐州医科大学研究生学院, 江苏 徐州 221002; ²徐州医科大学公共卫生学院, 江苏 徐州 221004;³徐州医科大学全科医学教研室, 江苏 徐州 221004

通信作者: 高修银, 男, 教授, 硕士生导师, 研究方向为流行病与卫生统计学、全科医学, E-mail: 460629860@qq.com

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81172604/H2401)

摘要:目的 分析菊叶三七(土三七)导致肝小静脉闭塞病(HVOD)的临床特点、诊治方法和预后。方法 回顾性分析35例因服用土三七所致肝小静脉阻塞病的临床资料。结果 HVOD临床表现为腹水(91%)、腹胀(86%)、纳差(71%)、乏力(71%)、肝肿大(66%)等。彩超可见肝大、腹水、肝内“豹纹状”、“斑片状”低回声区等, 增强CT可见特征性“地图状”不均匀强化影。出院后随访1周至3年, 失访3例, 死亡13例, 治愈/好转19例; 死亡组病人白细胞计数、凝血酶原时间、血肌酐、尿素氮水平较治愈/好转组病人相对较高($P < 0.05$)。结论 HVOD病程相对较短, 诊治困难, 预后较差。

关键词:肝静脉闭塞性疾病; 景天三七; 腹水; 肝肿大; 生物碱类

An analysis of 35 cases with gynura segetum-induced hepatic veno-occlusive disease

ZHAO Lizhen¹, BIAN Jingjing¹, LI Yanmin¹, LU Zhaojun², GAO Xiuyin³

Author Affiliations: ¹College of Graduate, Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221002, China; ²School of Public Health, Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221004, China; ³Section of General Medicine, Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221004, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical characteristics, diagnosis, treatment and prognosis of hepatic veno-occlusive disease (HVOD) induced by gynura segetum. **Methods** A total of 35 HVOD patients induced by gynura segetum was retrospectively analyzed. **Results** The clinical symptoms of 35 HVOD patients included ascites (91%), abdominal distension (86%), poor appetite (71%), feeble (71%), hepatomegaly (66%). Image examination showed hepatomegaly, ascites and “leopard” or “patchy” low echo area in color doppler ultrasound, and characteristic “map” or “patchy” enhancement in enhanced computed tomography (CT). Followed up from one week to three years, 3 cases were lost to follow-up, 13 cases were died and 19 cases were cured or better. The prothrombin time (PT) was longer, and WBC, Scr and BUN were higher in dead patients than those in cured or better patients ($P < 0.05$). **Conclusion** The HVOD has short course, difficult diagnosis, limited treatment and poor prognosis.

Key words: Hepatic veno-occlusive disease; Sedum alzhou; Ascites; Hepatomegaly; Alkaloids

肝小静脉闭塞病(hepatic veno-occlusive disease, HVOD)又称肝窦阻塞综合征(hepatic sinusoidal obstruction syndrome, HSOS),是由各种原因造成肝血窦、肝小静脉和小叶间静脉内皮细胞水肿、坏死、脱落从而形成微血栓,引起肝内淤血、肝损伤和门静脉高压的肝血管性疾病^[1]。临床表现为腹胀、肝脏肿大、腹水、黄疸等。HVOD的病因较多,国内外明显不同,国外多为造血干细胞移植预处理后,国内多见于服用菊叶三七(土三七)发病。该病临床表现无特异性、早期容易误诊、无特效治疗方法、预后较差,故应引起临床医师的关注。

1 资料与方法

1.1 一般资料 35例来源于徐州医科大学附属医院2011年6月至2017年6月住院的菊叶三七(土三七)导致肝小静脉闭塞病病人。临床资料均征得病人或其近亲属知情同意,本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。男25例,女10例,年龄(61±9)岁,年龄范围为34~73岁,年龄>50岁的占86%。纳入标准:(1)确诊:病理提示中央静脉及小叶下静脉内膜显著肿胀,肝窦扩张瘀血明显,伴肝细胞不同程度肿胀、坏死,红细胞渗入狄氏间隙,呈典型的出血坏死性改变,可有中央静脉周围纤维

化;(2)临床诊断:发病前有明确菊叶三七服药史;典型三联征(痛性肝大、黄疸、腹水);典型影像学改变:肝实质密度减低,延时期肝实质内呈“地图样”强化,肝脏密度不均匀减低,肝静脉显示不清或不显影。排除标准:(1)病理结果排除HVOD;(2)合并有病毒性、自身免疫性、代谢性、遗传性及布加综合征等其他肝病。

1.2 方法 回顾性分析35例HVOD病人的病史、年龄、性别、病因、临床表现、实验室和影像学检查、治疗及预后。

1.3 疗效评估 治愈:肝功能恢复正常,腹水完全消退。好转:症状减轻,肝功能有改善,腹水减少。未愈:症状无减轻,肝功能指标无好转或者恶化,腹水无减少。死亡。

1.4 统计学方法 应用SPSS 19.0软件进行统计学处理,正态分布的计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 t 检验;非正态分布的计量数据用 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,用非参数秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病人服药的原因、方法与发病时间 服药原因有:外伤11例,腰椎间盘突出、关节炎等6例,脑梗死5例,糖尿病3例,下肢静脉血栓形成1例,再生障碍性贫血1例,8例服药原因不详。服药方法有:水煎15例,泡酒7例,吞服4例,9例服药方法不详。发病时间:服药1周左右发病2例,10余天3例,20余天5例,1月余7例,2月余5例,3月余2例,4月余1例,1年3例,2年1例,另6例具体时间不详。发病时间多在服药后1个月左右(59%)。

2.2 临床症状与体征 临床表现有腹水(32/35)、腹胀(30/35)、纳差(25/35)、乏力(25/35)、肝肿大(23/35)、皮肤巩膜黄染(17/35)、尿少(15/35)、肝区疼痛(12/35)、下肢水肿(12/35)、脾大(10/35)、胸闷、气促(6/35),其中3例出现肝性脑病,查体发现2例腹壁静脉曲张,少数病人伴有发热、恶心、呕吐、腹泻等症状。

2.3 实验室检查 入院时查血常规、凝血功能、肝功能、肾功能、肿瘤血清学指标等结果如下。白细胞(WBC) $(7.4 \pm 3.2) \times 10^9/L$,范围为 $(1.8 \sim 15.7) \times 10^9/L$;血小板(PLT)中位数 $115 \times 10^9/L$,范围为 $(29 \sim 400) \times 10^9/L$;凝血酶原时间(PT)中位数17.2 s,范围为12.4 ~ 29.4 s;丙氨酸氨基转移酶(ALT)中位数60.0 U/L,范围为12 ~ 1 297 U/L;天冬氨酸氨基转移酶(AST)中位数78 U/L,范围为19 ~ 1 800 U/L;谷氨酰转肽酶(GGT)中位数105 U/L,范围为23 ~ 753 U/L;碱性磷酸酶(ALP)中位数132 U/L,范围为54 ~ 867 U/L;血清清蛋白(ALB) $(33.0 \pm 4.7)g/L$,范围为22.3 ~ 43.1

g/L;总胆红素(TBil)中位数43.8 $\mu\text{mol/L}$,范围为6.7 ~ 243.8 $\mu\text{mol/L}$;血肌酐(Scr)中位数76.0 $\mu\text{mol/L}$,范围为50 ~ 250 $\mu\text{mol/L}$;血尿素氮(BUN)中位数6.86 mmol/L,范围为3.13 ~ 21.14 mmol/L。

其中19例检测血清糖类抗原CA125中位数294.40 U/mL,范围为103.00 ~ 4 483.20 U/mL;15例检测血清铁蛋白 (365.79 ± 251.47) ng/mL,范围为12.37 ~ 1 020.00 ng/mL;17例静脉血C反应蛋白中位数13.8 mg/L,范围为4.9 ~ 92.1 mg/L。

2.4 影像学检查 35例中,24例本院彩超提示:肝脏肿大18例,肝脏回声不均,呈“豹纹状”或“斑片状”低回声15例,肝静脉变细或显示不清14例,下腔静脉肝后段受压变窄11例,脐静脉、副肝静脉重新开放3例,胆囊壁水肿、毛糙增厚21例,脾大11例,腹水19例。18例行CT检查,平扫见肝大、腹水16例,肝实质密度不均匀减低15例;增强扫描见肝实质强化延迟,强化不均,呈弥散性“地图状”或“斑片状”增强区和低灌注区12例(图1),腹腔积液12例,肝静脉纤细或显示不清10例,下腔静脉肝后段管腔狭窄5例。13例行MRI检查,12例肝实质强化不均(图2),11例腹水征,10例肝静脉纤细或显示不清,9例下腔静脉肝后段狭窄。2例行肝静脉、下腔静脉造影(DSA),均提示管腔通畅。此外见胸腔积液12例(双侧胸腔积液6例,右侧胸腔积液6例),心包积液3例。

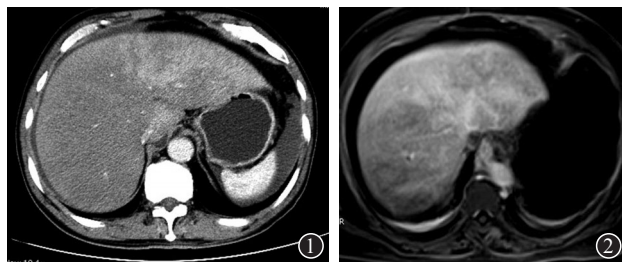


图1 服用菊叶三七病人CT增强扫描肝实质强化不均,呈“斑片状”强化
图2 服用菊叶三七病人磁共振扫描肝脏呈弥漫“地图状”强化

2.5 治疗和预后 35例住院天数为3 ~ 41 d,中位住院天数17 d。35例入院后均停止服用菊叶三七,10例经抗凝治疗,1例行颈静脉肝内门体分流术(TIPS),1例用糖皮质激素治疗,所有病人给予利尿、护肝、退黄、活血化瘀、改善微循环、补充清蛋白、控制感染等综合治疗后,出院时情况为2例治愈、23例好转、6例自动出院、4例至上级医院。

2.6 随访病人的实验室指标、腹水穿刺及肝功能分级 出院后1周至3年进行电话随访,失访3例,未愈/死亡13例,治愈/好转19例。对在访病人的实验室检查结果进行分析发现,未愈/死亡组病人PT延长,WBC、Scr、BUN水平较治愈/好转组升高($P < 0.05$),见表1。

表1 随访1~3年的服用菊叶三七病人实验室检查结果分组比较

项目	治愈/好转组(<i>n</i> = 19)	未愈/死亡组(<i>n</i> = 13)	<i>Z</i> (<i>t</i>)值	<i>P</i> 值
ALB/(g/L, $\bar{x} \pm s$)	34.15±4.26	31.27±4.68	(-1.804)	0.081
WBC/($\times 10^9$ /L, $\bar{x} \pm s$)	5.91±1.95	9.53±3.46	(3.793)	0.001
AST/[U/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	57.00(39.00, 176.00)	102(49.50, 374.00)	-0.921	0.357
ALT/[U/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	56.00(36.00, 138.00)	64.00(39.00, 377.00)	-0.672	0.502
ALP/[U/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	132.00(90.00, 188.00)	128.00(88.50, 212.50)	-0.154	0.878
GGT/[U/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	93.00(67.00, 218.00)	84.00(65.00, 196.50)	-0.403	0.687
TBil/[μ mol/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	33.80(27.80, 50.80)	58.30(33.05, 96.50)	-1.861	0.063
PLT/[$\times 10^9$ /L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	121.00(94.00, 181.00)	109.00(84.50, 137.00)	-0.787	0.431
PT/[s, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	15.80(14.30, 17.40)	18.30(17.00, 21.65)	-2.822	0.005
Scr/[μ mol/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	68.00(59.00, 83.00)	104.00(78.50, 139.50)	-2.937	0.003
BUN/[mmol/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	5.25(4.20, 6.60)	11.66(8.01, 13.94)	-4.010	<0.001

注:AST、ALT、ALP、GGT、TBil、PLT、Scr不满足正态分布,PT、BUN符合正态分布但方差不齐,故采用中位数(四分位数)描述,行非参数秩和检验

23例行腹腔穿刺(另9例未行腹穿因为腹部超声提示少量腹水或中等量腹水,经利尿等对症处理,腹水减少、腹胀减轻,也有因病人拒绝腹穿),腹水检查提示漏出液为主(74%, 17/23),2例为渗出液,4例介于渗出液和漏出液之间。

肝功能Child-Pugh分级显示:治愈/好转组中,Child-Pugh A级5%(1/19),Child-Pugh B级53%(10/19),Child-Pugh C级42%(8/19);未愈/死亡组中,Child-Pugh A级0(0/13),Child-Pugh B级23%(3/13),Child-Pugh C级77%(10/13)。

3 讨论

菊叶三七又名土三七、景天三七、三七草,为菊科植物的根或全草,有止血、止痛的功效,常用于治疗外伤和骨关节疼痛,容易与产自云南的五加科三七(又名参三七)相混淆。过量服用菊叶三七可导致严重的HVD, HVD正日益引起临床关注,Wang等^[2]进行数据检索,发现至2015年期间国内报道菊叶三七致HVD的有767例,菊叶三七致HVD的概率为66%。

HVD的发病机制尚不明确,目前多数研究认为,HVD与菊叶三七所含吡咯烷生物碱(pyrrolizidine alkaloids, PAs)密切相关^[3-5],不饱和PAs会被肝脏细胞色素P450代谢为脱氢吡咯烷生物碱,后者主要影响蛋白质合成和细胞分裂,而谷胱甘肽(GSH)能够与其反应,起到解毒作用,肝小叶第Ⅲ区的肝窦内皮细胞恰恰缺乏GSH,故该部位最先受损,进一步发展至纤维化,小静脉管腔狭窄,血流阻力增加,最终引起窦后性门静脉高压症。

本研究显示男性和中老年人是服用菊叶三七致HVD的主要高危人群,这可能与中老年人群受教育文化程度有关,对中草药认识不够,容易轻信

民间土方,男性喜欢茶饮有关。外伤是服用菊叶三七的常见原因,因此临床上遇到外伤后出现不明原因的急性肝损伤、腹水,均应详细询问近期有无服用中草药史。

本研究死亡组病人的白细胞计数明显高于治愈/好转组,可能与死亡组病人继发腹膜炎、肺部炎症等有关。凝血功能异常在HVD的发生发展中起重要作用,动物实验揭示^[6],菊叶三七对大鼠血液系统的影响是减少血小板数量、抑制血小板聚集、导致凝血时间延长,本研究中死亡组病人较治愈/好转组病人的PT明显延长。本研究中死亡组病人Scr、BUN水平均较治愈/好转组升高,提示合并肾损伤的病人预后欠佳。有研究发现CA125和铁蛋白升高是HVD的危险因素^[7-8],在本研究中同样发现,CA125和血清铁蛋白水平均为正常参考上限2倍以上,可能为该病早期诊断和干预提供一定价值的参考。另外本研究还发现,腹水性质多数为门脉高压性腹水,也为诊断该病提供依据;肝功能分级中,治愈/好转组以Child-Pugh B级为主(53%),未愈/死亡组以Child-Pugh C级居多(77%),肝功能分级为Child-Pugh C级者预后差。

目前国际公认的HVD诊断标准是Seattle标准和Baltimore标准^[9]。由于国内HVD病因主要以服用PAs植物引起者居多,因此,中华医学会消化病学分会肝胆疾病协作组参照以上标准,制定了南京标准^[10](适用范围PAs-HVD),即有明确服用含PAs植物史,且符合以下3项或经过病理确诊,同时需排除其他已知病因造成的肝损伤,此3项标准为:(1)腹胀和(或)肝区疼痛、肝大和腹水;(2)血清总胆红素升高或其他肝功能异常;(3)典型的增强CT或MRI表现。对于实验室及影像学检查不典型的疑诊病人,

建议行肝活检,有大量腹水者,可采用经颈静脉肝活组织检查术(TJLB),从而降低操作相关风险,并可行肝静脉压力梯度(HVPG)测定来评估门静脉压力。共识意见指出HVOD需注意与布-加综合征(BCS)、失代偿期肝硬化、急性重型肝炎等疾病的鉴别诊断^[10]。

HVOD目前尚无特效疗法,主要以内科保守治疗为主。王轶等^[11]在一项单中心回顾性研究中总结了85例HVOD病人不同治疗方案的中长期随访,结果提示急性期/亚急性期病人应尽早给予抗凝治疗。本研究10例抗凝治疗的病人中,8例好转出院,2例至上级医院治疗,出院后随访,6例好转,3例死亡,1例失访,提示早期抗凝、改善循环治疗确有一定疗效。糖皮质激素在本病治疗中有抗炎、抗纤维化的作用,但存在使感染加重的风险^[12],本研究1例使用激素治疗效果不佳。去纤苷(DF)是唯一被证明有效的预防和治疗骨髓造血干细胞移植相关HVOD的药物^[13],但由于DF目前在我国尚未上市,故对HVOD的疗效尚不清楚。对于内科治疗效果不佳者,在充分评估获益及风险后,可考虑行TIPS控制顽固性腹水和门静脉高压^[14]。对于合并肝衰竭内科治疗无效的病人,可考虑行肝移植术^[10],但限于组织器官来源短缺,迄今国内尚无HVOD病人行肝移植的研究文献报道^[15]。

由于HVOD病程相对较短,诊治困难,尚无特效治疗,预后较差。因此,临床医生、药剂师应提高对该病的认识,做好用药宣教,推动药物性肝损伤的防治工作,减少菊叶三七导致HVOD的发生^[16]。

参考文献

- [1] WANG JY, GAO H. Tusanqi and hepatic sinusoidal obstruction syndrom[J]. J Dig Dis, 2014, 15(3): 105-107.
- [2] WANG X, QI X, GUO X. Tusanqi-related sinusoidal obstruction syndrome in china: a systematic review of the literatures[J]. Mesicine, 2015, 94(23): e942. DOI: 10.1097/MD.0000000000000942.
- [3] COPPELL JA, BROWN SA, PERRY DJ. Veno-occlusive disease: cytokines, genetics, and haemostasis[J]. Blood Rev, 2003, 17(2): 63-70.
- [4] YANG M, RUAN J, FU PP, et al. Cytotoxicity of pyrrolizidine alkaloid in human hepatic parenchymal and sinusoidal endothelial cells: Firm evidence for the reactive metabolite mediated pyrrolizidine alkaloid-induced hepatotoxicity[J]. Chem Biol Interact, 2016, 243: 119-126.
- [5] 宋宇, 樊艳华. 土三七所致肝小静脉闭塞病102例临床分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2011, 27(5): 496-499.
- [6] 方军伟, 张国华, 滕显木, 等. 土三七致肝小静脉闭塞大鼠模型中血液系统毒性和血管内皮分泌功能的观察研究[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(1): 59-63.
- [7] PETÄJÄ J, PITKÄNEN S, VETTERNANTA K, et al. Serum tumor marker CA 125 is an early and sensitive indicator of veno-occlusive disease in children undergoing bone marrow transplantation[J]. Clin Cancer Res, 2000, 6(2): 531-535.
- [8] GAO H, RUAN JQ, CHEN J, et al. Blood pyrrole-protein adducts as a diagnostic and prognostic index in pyrrolizidine alkaloid-hepatic sinusoidal obstruction syndrome[J]. Drug Des Devel Ther, 2015, 9: 4861-4868.
- [9] DIGNAN FL, WYNN RF, 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.
- [10] 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]. 中华消化杂志, 2017, 37(8): 513.
- [11] 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.
- [12] FAN CQ, CRAWFORD JM. Sinusoidal obstruction syndrome (hepatic veno-occlusive disease)[J]. J Clin Exp Hepatol, 2014, 4(4): 332-346.
- [13] CORBACIOGLU S, CESARO S, FARACI M, et al. Defibrotide for prophylaxis of hepatic veno-occlusive disease in paediatric haematopoietic stem-cell transplantation: an open-label, phase 3, randomised controlled trial[J]. Lancet, 2012, 379(9823): 1301-1309.
- [14] 王轶, 张峰, 张明, 等. 经颈静脉肝内门腔静脉分流术治疗误服土三七后肝小静脉闭塞所致顽固性腹水的疗效[J]. 世界华人消化杂志, 2015, 23(26): 4261-4265.
- [15] DELEVE LD, VALLA DC, GARCIA-TSAO G. Vascular disorders of the liver[J]. Hepatology, 2009, 49(5): 1729-1764.
- [16] 梁奇伟, 陈汉威, 黄益. 菊叶三七致肝小静脉闭塞1例报告及文献复习[J]. 安徽医药, 2016, 20(12): 2307-2310.

(收稿日期: 2017-09-08, 修回日期: 2019-02-15)