

1 例不明原因的肝硬化诊治

蒋式骊¹ 袁杰² 邢枫¹ 慕永平¹ 刘成海¹

[摘要] 布加综合征是由各种原因引起的肝静脉流出道梗阻,导致以肝充血和门静脉高压为特征的综合征。典型肝脏病理特征为肝窦明显扩张,慢性发展可出现肝硬化。临床诊断通常依赖影像学检查提示,并通过金标准下腔静脉造影确诊。但因该病临床表现复杂多变,容易误诊漏诊,延误治疗。现报道 1 例先因误诊漏诊而治疗无效的布加综合征引起的肝硬化病例,最终基于肝活检病理检查发现、门静脉 CT 检查和下腔静脉造影得以临床确诊与有效治疗的过程,以期提高对该病的认识。

[关键词] 布加综合征;肝硬化;病理检查;F5 基因

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2023.02.09

[中图分类号] R735.7 **[文献标志码]** D

Diagnosis and treatment of a case of liver cirrhosis with unknown cause

JIANG Shili¹ YUAN Jie² XING Feng¹ MU Yongping¹ LIU Chenghai¹

(¹Department of Liver Diseases, Shuguang Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Institute of Liver Diseases, Shanghai Academy of Traditional Chinese Medicine, Key Laboratory of Liver and Kidney Diseases of the Ministry of Education, Shanghai Key Laboratory of Traditional Chinese Clinical Medicine, Shanghai, 201203, China;²Department of Radiology, Shuguang Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine)

Corresponding author: LIU Chenghai, E-mail: chenghailiu@hotmail.com

Abstract Budd-Chiari syndrome is a syndrome characterized by hepatic congestion and portal hypertension due to obstruction of the hepatic venous outflow tract caused by various causes. The typical pathological feature of the liver is marked dilation of the hepatic sinus, and chronic development can lead to cirrhosis. Clinical diagnosis usually relies on imaging evidence, which then is confirmed by gold-standard inferior vena cava angiography. However, due to the complex and variable clinical manifestations of this disease, it is easy to misdiagnose or miss the diagnosis, resulting in delayed treatment. Here we report one case of cirrhosis caused by Budd-Chiari syndrome who was initially ineffectively treated due to misdiagnosis and missed diagnosis and was finally clinically diagnosed and effectively treated based on the pathological findings of liver biopsy, portal vein CT examination and inferior vena cava angiography, in order to improve the understanding of the disease.

Key words Budd-Chiari syndrome; liver cirrhosis; pathology; F5 gene

1 初诊情况

患者,女,39岁。因“右肋肋胀满不适 2 年余”于 2021 年 5 月 10 日入院。患者于 2019 年 4 月因腹部不适在当地医院行上腹部 MRI 增强检查提示:肝硬化,脾肿大,门静脉高压伴食管下段、胃底静脉曲张。血清肝功能检查显示谷氨酰转移酶(GGT)轻度升高。嗜肝病毒及自身免疫性肝炎相关抗体均为阴性。2019 年 11 月 6 日在上海某三甲医院行肝硬度检测(FibroScan)显示:肝脏硬度值 19 kPa,脂肪衰减 217 dB/m。2019 年 12 月在上海某三甲医院行肝组织活检术,病理检查结果提

示:慢性肝炎 CH-G1S3-4(图 1),诊断为不明原因肝硬化,采用保肝药物治疗,效果不佳。既往史无特殊。

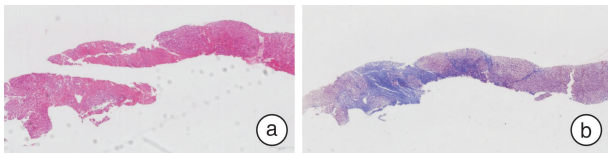
初步诊断:肝硬化。入院后体检结果显示无明显阳性体征。血常规、肾功能、血脂、凝血功能等均正常;肝功能检查显示:GGT 81 U/L(正常范围为 7~45 U/L),余均正常;肝炎病毒标记物:HBcAb 7.60 S/CO,余阴性;自身免疫性肝炎相关抗体均为阴性;血清铜蓝蛋白水平正常。FibroScan:肝脏硬度值 17.1 kPa;脂肪衰减 263.8 dB/m。心脏超声:未见明显异常。根据以上信息,排除病毒性肝炎、自身免疫性肝炎、血吸虫、肝豆状核变性、心包炎等常见肝硬化病因。胃镜检查提示:轻度食管静脉曲张(F1Lem, iD0.5CbRc-Rf0Lg-),提示门静脉高压。

¹上海中医药大学附属曙光医院肝病二科 上海市中医药研究院肝病研究所 肝肾疾病病证教育部重点实验室
上海市中医临床重点实验室(上海,201203)

²上海中医药大学附属曙光医院放射科
通信作者:刘成海, E-mail: chenghailiu@hotmail.com

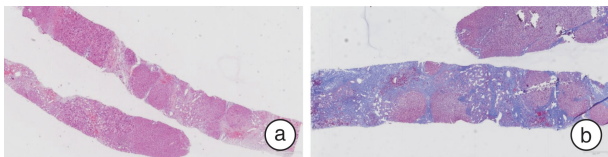
2 诊疗经过

为明确肝硬化病因,我科再次行肝组织活检术,结果提示:小叶内肝细胞部分疏松化,偶见小灶坏死,部分肝窦扩张、出血伴微血栓形成,部分肝窦纤维化,未见肝细胞脂肪变性;汇管区轻度炎细胞浸润,小胆管及小血管未见异常,纤维组织增生,假小叶形成。病变符合慢性肝炎 CH-G1S4,伴慢性静脉流出道阻塞,Masson 三色(+++),网状(+++)。见图 2。



a:苏木精-伊红染色 ×100;b:Masson 染色 ×100。

图 1 第 1 次肝组织病理检查



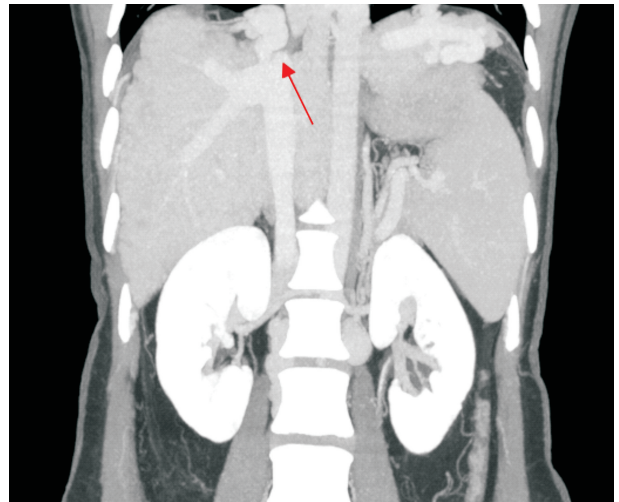
a:苏木精-伊红染色 ×100;b:Masson 染色 ×100。

图 2 第 2 次肝组织病理检查

进一步行门静脉 CT 检查,结果显示患者下腔静脉近心段狭窄,提示布加综合征(Budd-Chiari syndrome,BCS)可能(图 3)。基因检测结果提示:染色体位置 chr1:169526099;变异命名:F5:NM_000130.5:exon6:c.737C>T;p.T246I;合子类型:杂合,父亲未检出,母亲杂合。患者于 2021 年 7 月行下腔静脉造影,造影结果显示:下腔静脉远心段部分显影,肝后下腔静脉及近心段下腔静脉不显影,周围见部分侧支静脉开放。见图 4。明确 BCS 诊断。治疗上,先在血管外科行下腔静脉球囊扩张术,并导入支架。术后再次行造影检查显示:下腔静脉通畅,管腔形态良好,流速快,周围侧支循环明显减少。而后本科室予以利伐沙班治疗(10 mg/d)。益气活血中药:生黄芪 20 g,党参 15 g,延胡索 12 g,香附 15 g,川芎 15 g,茜草 15 g,

当归 15 g,桃仁 6 g,红花 6 g,随证加减。

随访 1 年,患者无任何不适,肝脏硬度值较治疗前明显下降、脾脏较前缩小(表 1),各项指标正常,患者可正常工作与生活。



箭头处显示下腔静脉近心段狭窄。

图 3 门静脉 CT



箭头处显示肝后下腔静脉及近心段下腔静脉不显影。

图 4 DSA 造影

表 1 治疗前后 FibroScan、脾脏体积结果

检查项目	2019 年 11 月	2021 年 5 月	2021 年 10 月	2022 年 6 月
肝脏硬度/kPa	19.0	17.1	14.0	
脂肪衰减/(dB·m ⁻¹)	217.0	263.8	256.0	
脾脏体积/mm ²	46×137		45×121	43×112

3 讨论

BCS 是各种原因引起的肝静脉流出道部分或完全梗阻,导致血液回流障碍而致淤血性门静脉高压或(和)下腔静脉高压症候群^[1-5]。有研究报告显示,法国、意大利和瑞典 BCS 的发病率为(0.69~2.20)/100 万^[6-8]。在西方国家,肝静脉血栓形成是最常见的阻塞类型,而最常见的血栓形成性疾病为骨髓增生性疾病,其他包括阵发性睡眠性血红蛋白尿、白塞病、口服避孕药等^[3,5,8-9]。罕见情况为肝肿瘤或肝外肿瘤压迫或侵犯肝静脉和(或)下腔静脉^[1-5]。在亚洲国家包括中国,则以肝静脉和(或)肝段下腔静脉阻塞型多见^[10-11]。根据发病和病程的临床特征,BCS 可分为暴发性、急性、亚急性和慢性 4 种类型^[1,12-14],患者多表现有肝静脉不同程度阻塞。临床表现包括出现腹胀、腹水、肝脾肿大或食欲不振等,慢性发展可出现淤血性肝硬化、肝功能衰竭以及肝癌^[3-4]。

本例患者临床表现为肝区胀满不适,多次影像学均提示肝硬化表现,首次肝组织病理即提示 CH-G1S3-4,肝硬化诊断明确,但始终病因不明。此次入院胃镜检查提示门静脉高压存在,血液检测仅 GGT 轻度升高,未见腹水。导致门静脉高压的原因可分为:①肝后-窦后性:如 BCS、肝窦阻塞综合征/肝小静脉闭塞病、缩窄性心包炎等;②肝内-窦性:肝硬化;③肝前-窦前性:如血吸虫、先天性肝纤维化、脾静脉血栓/闭塞等。根据该患者临床表现和实验室检查,首先考虑窦后性因素。第 2 次肝组织病理除提示肝硬化外,肝窦尤其是 III 区肝窦明显扩张,窦内存在红细胞,提示慢性肝静脉流出道阻塞。BCS 的血管病变早期多引起门静脉高压,长期则可因肝脏淤血和肝血管阻塞导致肝细胞缺血缺氧,进而肝窦内皮细胞损伤与肝细胞消亡,以致肝组织结构塌陷及肝结节形成^[15-17]。如果病情未得到充分识别,且梗阻未及时纠正,则可能导致肝细胞坏死、进行性小叶中心纤维化、结节性再生性增生,最终导致肝硬化^[1,18]。该患者历时 3 年的影像学均仅提示肝硬化、脾肿大,未诊断 BCS,可能有如下原因:①慢性期 BCS 的 CT/MRI 表现与肝硬化相似,均可见肝脏边缘呈波浪状凹凸不平,各肝叶比例失调,但 BCS 多见尾状叶增大,并有肝脏密度不均或呈弥漫性低密度改变^[19];②一般多由肝硬化引起血管病变进而门静脉高压,而由血管病变引起肝硬化相对少见。在有些情况下,肝脏组织学检查是获得诊断的关键途径,包括 CT/MRI 不足以诊断时可考虑肝脏组织学检查^[20]。本例患者基于肝组织活检病理检查结果,结合放射科反复检测方提示下腔静脉近心段狭窄,再经下腔静脉造影确诊。

此外,基因检测发现该患者 F5 基因中出现 1 个杂合变异。F5 即凝血因子 V,与 F5 相关的疾病包括因凝血因子 V 缺乏症引起的出血及因活化蛋白 C 抗性引起的血栓形成^[21-24]。本例患者该位点变异暂无文献报道,但该基因为 BCS 的易感基因,其基因变异可增加患 BCS 的风险。二代测序结果表明受检者该变异遗传自母亲。

BCS 可归属于中医学的“积聚”“鼓胀”等范畴,其病理机制多与瘀血相关。姜淑芳等^[25]对 BCS 辨证分型为肝滞血瘀型、肝瘀衄血型、肝瘀脾虚型、肝瘀风动型。刘欣华等^[26]认为本病多由肝脾肾失调而致气滞血瘀且水淫互结于腹中,治疗常采用活血化瘀和疏肝理气之法,以膈下逐瘀汤、鳖甲煎丸、香砂六君子汤等加减治疗。我们采用活血破血中药为主,并辅以益气行气之品,临床中常收到较好效果^[27]。

总之,当出现不明原因肝硬化、门静脉高压等情况时,在常规检查排除常见疾病后,也应考虑慢性 BCS 的可能。影像学检查是首选方法,也可配合肝组织病理及基因检测以明确诊断。治疗上内外科、中西医相结合,手术解除血管狭窄、药物抗凝、中医活血化瘀等,可促进患者向愈。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Haque LYK, Lim JK. Budd-Chiari Syndrome: An Uncommon Cause of Chronic Liver Disease that Cannot Be Missed[J]. Clin Liver Dis, 2020, 24(3): 453-481.
- [2] Gavriilidis P, Marangoni G, Ahmad J, et al. State of the Art, Current Perspectives, and Controversies of Budd-Chiari Syndrome: A Review [J]. J Clin Med Res, 2022, 14(4): 147-157.
- [3] Grus T, Lambert L, Grusova G, et al. Budd-Chiari Syndrome[J]. Prague Med Rep, 2017, 118(2-3): 69-80.
- [4] Valla DC. Budd-Chiari syndrome/hepatic venous outflow tract obstruction[J]. Hepatol Int, 2018, 12(Suppl 1): 168-180.
- [5] Van Wettere M, Bruno O, Rautou PE, et al. Diagnosis of Budd-Chiari syndrome[J]. Abdom Radiol, 2018, 43(8): 1896-1907.
- [6] Ollivier-Hourmand I, Allaire M, Goutte N, et al. The epidemiology of Budd-Chiari syndrome in France[J]. Dig Liver Dis, 2018, 50(9): 931-937.
- [7] Ageno W, Dentali F, Pomero F, et al. Incidence rates and case fatality rates of portal vein thrombosis and Budd-Chiari Syndrome[J]. Thromb Haemost, 2017, 117(4): 794-800.
- [8] Rajani R, Melin T, Bjornsson E, et al. Budd-Chiari syndrome in Sweden: epidemiology, clinical characteristics and survival-an 18-year experience [J]. Liver

- Int, 2009, 29(2): 253-259.
- [9] Shindo S, Motohashi S, Kaga S, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: complete resolution of an occluding inferior vena caval thrombus[J]. *Abdom Imaging*, 2007, 32(6): 754-757.
- [10] Qi XS, Guo XZ, Fan DM. Difference of Budd-Chiari syndrome between the West and China[J]. *Hepatology*, 2015, 62(2): 656.
- [11] Cheng DL, Zhu N, Xu H, et al. Outcomes of endovascular interventional therapy for primary Budd-Chiari syndrome caused by hepatic venous obstruction[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(5): 4141-4149.
- [12] DeLeve LD, Valla DC, Garcia-Tsao G, et al. Vascular disorders of the liver[J]. *Hepatol Baltim Md*, 2009, 49(5): 1729-1764.
- [13] Nobre S, Khanna R, Bab N, et al. Primary budd-chiari syndrome in children: King's College hospital experience[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2017, 65(1): 93-96.
- [14] Chaubal N, Dighe M, Hanchate V, et al. Sonography in budd-chiari syndrome[J]. *J Ultrasound Med*, 2006, 25(3): 373-379.
- [15] Mancuso A. Cirrhosis development probably arises from chronic micro-vascular ischemia[J]. *Med Hypotheses*, 2014, 82(2): 244.
- [16] Mancuso A. The ischemic liver cirrhosis theory and its clinical implications[J]. *Med Hypotheses*, 2016, 94: 4-6.
- [17] Simonetto DA, Yang HY, Yin M, et al. Chronic passive venous congestion drives hepatic fibro-genesis via sinusoidal thrombosis and mechanical forces[J]. *Hepatology*, 2015, 61(2): 648-659.
- [18] European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee. EASL clinical Practice Guidelines: vascular diseases of the liver[J]. *J Hepatol*, 2016, 64(1): 179-202.
- [19] 满全水. 超声和 CT 诊断布加综合征的回顾性对比研究[D]. 大连: 大连医科大学, 2012: 10-12.
- [20] Mancuso A. Budd-Chiari Syndrome Management: Controversies and Open Issues [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2022, 12(11): 2670.
- [21] Ding QL, Wang M, Xu GQ, et al. Molecular basis and thrombotic manifestations of antithrombin deficiency in 15 unrelated Chinese patients [J]. *Thromb Res*, 2013, 132(3): 367-373.
- [22] Ding QL, Shen W, Ye X, et al. Clinical and genetic features of protein C deficiency in 23 unrelated Chinese patients [J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2013, 50(1): 53-58.
- [23] Li L, Wu X, Wu WM, et al. Clinical Manifestation and Mutation Spectrum of 53 Unrelated Pedigrees with Protein S Deficiency in China [J]. *Thromb Haemost*, 2019, 119(3): 449-460.
- [24] Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C [J]. *Nature*, 1994, 369(6475): 64-67.
- [25] 姜淑芳, 汪忠镐. 布加氏综合征的中医辨证施治[J]. *北京中医*, 1998, 17(5): 18-19.
- [26] 刘欣华, 张原. 布加氏综合征介入术后的中医药治疗[J]. *河南中医*, 2013, 33(9): 1517-1518.
- [27] 齐婧姝, 邢枫, 刘成海. 布加综合征 9 例临床分析及诊治经验[J]. *肝脏*, 2022, 27(4): 486-490.

(收稿日期: 2022-11-08)