

吡咯生物碱相关肝窦阻塞综合征 9 例报告并文献复习

匡旭 张卓

湖北医药学院附属随州医院

DOI:10.32629/bmtr.v8i3.20481

[摘要] 目的：本文旨在分析由吡咯生物碱 (pyrrolizidine alkaloids, PAs) 诱发的肝窦阻塞综合征 (Hepatic sinusoidal obstruction syndrome, HSOS)，围绕其临床特征、干预措施及预后相关因子展开研究，进而深化对该疾病临床诊治的认识。方法：对 9 例肝窦阻塞综合征患者的临床资料进行回顾性研究，系统阐述其致病相关因素、临床表征、实验室指标、影像学征象、治疗策略及预后转归。结果：9 例患者均存在含吡咯生物碱类中草药用药史，主诉症状涵盖腹部胀痛、乏力、水肿等临床表现；多数患者实验室检查为肝功能异常、凝血时间延长、血小板数量下降等，肝脏彩超、CT 或 MRI 提示肝脏增大、腹水，CT、MRI 增强见肝脏强化不均匀，肝实质呈花斑状、地图样强化，肝静脉及门静脉显示不清；9 例患者均给予护肝、利尿、补充白蛋白治疗，2 例未使用抗生素，1 例未行抗凝治疗，1 例未行抑酸治疗，8 例行腹腔穿刺术，治疗后 4 例患者好转出院，3 例回当地医院继续治疗，2 例转上级医院治疗。结论：吡咯生物碱相关肝窦阻塞综合征引起特殊类型的药物性肝损伤罕见，诱因多为服用如土三七类吡咯生物碱，其特征性临床表现与影像学检查结果，在诊断与鉴别诊断中发挥着重要作用。临床医生要加深对该病的认识，避免漏诊、误诊，治疗上早期及时干预能有效改善预后。

[关键词] 肝窦阻塞综合征；吡咯生物碱；影像学检查

中图分类号：R575.3 文献标识码：A

Report of 9 Cases of Pyrrole Alkaloid-related Hepatic Sinusoidal Obstruction Syndrome and Literature Review

Xu Kuang, Zhuo Zhang

Suizhou Hospital Affiliated to Hubei Medical University

[Abstract] Purpose: The clinical manifestations, treatment plans and prognostic factors of pyrrolizidine alkaloids (PAs) related hepatic sinusoidal obstruction syndrome (HSOS) are discussed to improve clinical diagnosis and treatment cognition. Methods: A retrospective study was conducted on the clinical data of 9 patients with hepatic sinus obstruction syndrome, and systematically discussed their pathogenic factors, clinical manifestations, laboratory indicators, imaging characteristics, treatment measures and prognosis outcomes. Results: All 9 patients all had a history of Chinese herbal medicines containing pyrrolid alkaloids. The main complaint symptoms included clinical manifestations such as abdominal distension, fatigue, and edema. Most patients had laboratory tests for abnormal liver function, prolonged coagulation time, and decreased platelet count. Liver color ultrasound, CT or MRI showed enlargement of liver and ascites. CT and MRI enhanced liver strengthening showed uneven liver strengthening, spotted liver parenchyma, map pattern strengthening, and unclear display of liver veins and portal veins; 9 patients were given liver protection, diuretics, and albumin supplementation. 2 patients did not use antibiotics, 1 case did not undergo anticoagulation treatment, 1 case did not undergo acid suppression treatment, 8 cases underwent abdominal aspiration, 4 patients were relieved and discharged from the hospital after treatment, 3 cases returned to local hospital for treatment, and 2 cases were transferred to the superior hospital for treatment. Conclusions: Pyrrolid alkaloid-related hepatic sinus syndrome is rare for special types of drug-induced liver damage. Most of the causes are taken by taking pyrrolid alkaloids of Rutuo Panax notoginseng. Its outstanding clinical manifestations and imaging examinations are of great value for the diagnosis and identification of this disease. Clinicians should deepen their understanding of the disease, avoid misdiagnosis and misdiagnosis, and early timely intervention in treatment can

effectively improve the prognosis.

[Key words] Hepatic sinusoidal obstruction syndrome; Pyrrolizidine alkaloids; Imaging examination

引言

肝窦阻塞综合征 (hepatic sinusoidal obstruction syndrome, HSOS), 亦称肝小静脉闭塞病 (hepatic veno-occlusive disease, HVOD), 其病理基础为肝窦内皮细胞受损引发流出道阻塞, 进而造成肝内窦后性门静脉高压^[1]。典型临床表现包括腹水、肝区钝痛、肝脏肿大、体重下降及黄疸, 需结合影像学特征与失代偿期肝硬化、布加综合征等疾病进行鉴别诊断^[2], 我国常见病因是服用含吡咯生物碱 (pyrrolizidine alkaloids, PAs) 的植物^[3]。近年来, 我国临床监测数据显示, 因摄入含吡咯烷生物碱中草药引发肝窦阻塞综合征的病例呈显著增长态势^[4], 其中有相当一部分患者未能获得及时诊断和恰当治疗, 导致预后不佳, HSOS 临床上罕见, 临床医师如果缺乏对该疾病的认识, 极易误诊、漏诊从而延误治疗。本研究对湖北医药学院附属随州医院近 5 年收治的 9 例 HSOS 患者临床资料展开回顾性分析, 并结合相关文献进行综述, 旨在提升临床医师对该疾病的认知水平。

1 对象与方法

1.1 临床资料收集

选取 2021 年 9 月—2023 年 11 月期间湖北医药学院附属随州医院接诊的 9 例 HSOS 患者作为研究对象, 其中男性 7 例、女性 2 例, 年龄范围为 54~81 岁。

1.2 PA-HSOS 诊断标准

参考《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, 南京)》: 有明确服用含 PAs 植物史, 且符合以下 3 项, 主要诊断依据包括: ①腹胀和 (或) 肝区疼痛、肝脏肿大及腹水; ②血清总胆红素 (TBIL) 上升或存在其他肝功能指标异常; ③具有典型的 CT 或 MRI 增强影像学特征, 或经病理检查确诊, 典型病理改变为肝腺泡 III 区肝窦内皮细胞出现肿胀、受损及脱落, 肝窦明显扩张并伴有淤血。且均排除布-加综合征、肝静脉阻塞、右心衰竭相关肝淤血及病毒性肝炎后肝硬化等继发的肝损伤及门静脉高压, 并排除了结核性腹膜炎、恶性肿瘤或自身免疫性肝病等引发的腹腔积液^[5]。

1.3 PA-HSOS 严重程度分级标准

依据欧洲血液和骨髓移植学会 (EBMT) 发布的成人疑似 HSOS 最新严重程度分级标准, 结合疾病特征进行适应性调整^[6]以及国内研究团队基于 PA-HSOS 患者的门静脉高压、凝血功能异常等病理特征, 对欧洲 HSOS 分级标准进行调整优化, 建立了适用于该病的改良版严重程度评估体系^[7]。具体见表 1。

表 1 PA-HSOS 严重程度分级标准

	轻度	中度	重度	极重度-多器官功能障碍/衰竭
HSOS/HVOD 首次出现临床症状到确诊时间	>7d	5-7d	≤4d	任何时间
胆红素(mg/dl)	≥2 且 <3	≥3 且 <5	≥5 且 <8	≥8
血清胆红素动力学		48h	内翻倍	
转氨酶 (实际值/UIN)	≤2 倍	>2 倍且 ≤5 倍	>5 倍且 ≤8 倍	>8 倍
体重增加	<5%	≥5%且 <10%	≥5%且 <10%	≥10%
肾功能 (实际值/基线值)	<1.2 倍	≥1.2 倍且 <1.5 倍	≥1.5 倍且 <2 倍	≥2 倍

(注: 当患者符合某一等级 ≥2 项诊断标准时, 即判定为该等级; 若同时满足两个不同等级各 ≥2 项标准, 则按病情更重的等级进行分级)

1.4 研究方法

采用回顾性队列研究梳理患者病历信息, 包括性别、年龄、既往史、临床表现、并发症、实验室检查、影像学检查、临床干预措施及转归。

1.5 统计学处理

计量资料以实际值表示, 计数资料以例数表述。

2 结果

2.1 9 例患者的基线资料、致病诱因、主要临床表现、其他肝病合并情况及并发症

(1) 9 例患者有明确的服用含 PAs 中草药史, 其中 4 例长期服用含土三七中草药, 3 例长期服用土三七药酒, 2 例长期泡水饮用土三七。(2) 主要的临床表现包括腹胀、腹痛、乏力、纳差及双下肢水肿。(3) 9 例患者均无饮酒史, 1 例患者有乙肝“小三阳”, 已排除此次发病为肝炎所致。

(4) 9 例患者具有不同程度的腹腔积液, 6 例合并有胸腔积液、盆腔积液, 2 例合并肾功能不全, 1 例合并食管胃底静脉曲张。具体见表 2。

表 2 9 例患者的诱因、一般情况、其他肝病合并情况及并发症

编号	性别	年龄 (岁)	既往史	诱因	主要临床表现	其他肝病合并情况	并发症
1	女	75	高血压、糖尿病	口服土三七中草药 1 月余	腹胀、腹痛、腹泻、呕吐、少尿、尿黄	脂肪肝、肝囊肿	胸腔积液、食管胃底静脉曲张、肾功能不全
2	女	66	病态窦房结	口服土	腹胀、腹	无	盆腔积液

			综合征	三七泡 水2月	痛、乏力		
3	女	81	高血压、冠 心病	长期口 服土三 七	腹胀、腹 痛、纳差、 乏力、恶 心、厌油、 腹胀、腹 痛、	胆囊结石伴胆 囊炎、早期肝 硬化、胆	盆腔积液、 肾功能不 全
4	女	67	高血压、脑 梗塞	口服土 三七泡 水1月 余	乏力、双下 肢水肿	囊炎、肝脏 Gillson鞘水肿	胸腔积液、 盆腔积液
5	女	56	糖尿病	口服土 三七泡 酒2月	腹胀、腹 痛、乏力、 消瘦	无	腹腔积液
6	女	71	高血压	口服土 三七泡 酒3月	双下肢水 肿腹胀、腹 痛、乏力、 消瘦、双下 肢水肿	胆囊炎并胆汁 淤积	胸腔积液、 盆腔积液
7	男	75	脑梗塞	长期口 服土三 七中草 药	腹胀、头 晕、乏力	肝囊肿、肝硬 化	胸腔积液、 盆腔积液
8	男	81	无特殊病史	长期口 服土三 七中草 药	腹胀、头 晕、乏力	无	胸腔积液
9	女	54	类风湿性关 节炎	长期口 服土三 七药酒	腹胀、腹 泻、尿黄	乙肝“小三 阳”、脂肪肝	胸腔积液、 盆腔积液

2.2 9例患者的实验室及影像学检查结果

(1) 9例患者均有 ALT 和 (或) AST 不同程度的升高, 6例有不同程度的 TBIL 的升高, 8例有 PT 时间延长。6例有 PLT 不同程度的下降 (见表3) (2) 本组患者中, 7例接受 B 超检查, 6例完成 CT 检查, 另有 7例行 MRI 检查, 其中 4例同时接受 CT 与 MRI 联合检查, 9例患者均存在程度不一的腹水征象。行 CT 或 MRI 检查的患者中, 有 6例 CT 增强可见肝脏不均匀强化, 肝脏实质呈花斑状 (见图 1A), 有 5例 CT 增强见静脉期肝静脉三支显示不清 (见图 1B), 有 5例 MRI 增强可见肝脏体积增大, 肝脏呈斑片状强化影, 肝静脉显示不清, 有 3例 MRI 增强可见胆囊壁增厚水肿 (见图 1C、D)。

表3 9例患者的实验室检查结果

编号	TBIL (umol/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)	Alb (g/L)	PLT (10 ⁹ /L)	PT (s)
1	47	138	139	28	80	17.8
2	20.6	37	45	31.1	39	14.1
3	11.1	15	48	26	81	10.7
4	37.6	458	290	30.1	119	15.3
5	34.2	125	184	29.5	132	19.5
6	15.9	29	76	32.2	128	14.6

7	16.8	54	50	29.2	144	19.4
8	28.2	43	70	26.9	118	14.4
9	64.4	61	113	29.1	56	16.6

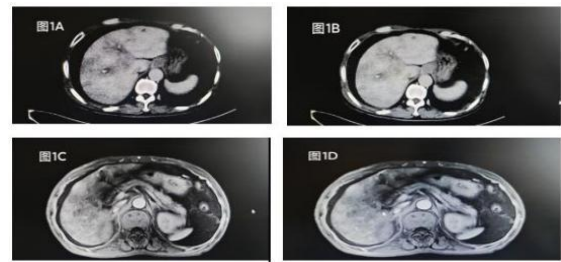


图1 肝脏 CT 和 MRI 影像学表现

(注: A、B 为 CT 增强, 可见肝脏不均匀强化, 肝脏实质呈花斑状; B 为静脉期, 可见肝静脉三支显示不清; C、D 为 MRI 增强, 可见肝脏呈斑片状强化影, 肝静脉显示不清, 部分还可见胆囊壁强化)

2.3 对 9 例患者的病情分级、治疗方案及预后情况进行分析, 结果显示: 在 HSOS 分级方面, 5 例为轻度, 4 例为中度。9 例患者均给予利尿+护肝+补充白蛋白治疗, 其中 2 例未使用抗生素, 1 例未行抗凝治疗, 1 例未行抑酸治疗。治疗后 4 例患者好转出院, 3 例回当地医院继续治疗, 2 例转上级医院。具体见表 4。

表4 9例患者的 HSOS 分度、治疗及预后

编号	HSOS 分度	治疗方案	预后
1	中度	抑酸+护肝+利尿+补充白蛋白	回当地医院继续治疗
2	轻度	抗感染+抑酸+护肝+抗凝+利尿+补充白蛋白	转上级医院
3	轻度	抗感染+抑酸+护肝+抗凝+利尿+补充白蛋白	回当地医院继续治疗
4	中度	抗感染+抑酸+护肝+抗凝+利尿+补充白蛋白	好转出院
5	中度	抗感染+抑酸+护肝+抗凝+利尿+补充白蛋白	转上级医院
6	轻度	抗感染+抑酸+护肝+抗凝+利尿+补充白蛋白	回当地医院继续治疗
7	轻度	抗感染+抑酸+护肝+抗凝+利尿+补充白蛋白	好转出院
8	轻度	抗感染+抑酸+护肝+抗凝+利尿+补充白蛋白	好转出院
9	中度	护肝+抗凝+利尿+补充白蛋白	好转出院

3 讨论

肝窦阻塞综合征 (HSOS) 属于少见的肝脏血管病变, 以肝血窦、肝小静脉及小叶间静脉内皮细胞发生坏死、脱落, 进而引发微血栓形成为主要病理特点。这种病理变化会引起肝内淤血性肝损伤和急性门静脉高压^[8], 国外报道的病例多发生在造血干细胞移植预处理后^[9], 在中国, 土三七等含有 PA 的草药被认为是 HSOS 的主要病因之一。PA 是一类天然

存在于某些植物中的毒性化合物,具有肝毒性和致癌性^[10]。土三七相关 HSOS 的发病机制目前仍不清楚,现有证据表明其与该植物所含的吡咯烷生物碱存在关联。PAs 在肝脏中通过细胞色素 P450 酶的代谢活化,形成具有毒性的代谢产物,从而引发肝损伤,这些代谢产物会导致肝细胞凋亡和坏死,最终导致 HSOS 的发生^[11],同时,肝窦阻塞综合征(HSOS)的发生机制与肝窦内皮细胞谷胱甘肽耗竭密切相关^[9]。由于肝腺泡Ⅲ区富含细胞色素 P450 酶 3A (CYP3A) 而谷胱甘肽储备不足,使得该区域对吡咯烷生物碱的毒性作用尤为敏感,最终导致特异性损伤^[12]。本组 9 例患者均有明确的中草药服药史,其中 4 例长期服用含土三七中草药,3 例素有土三七泡酒饮用史,2 例长期有土三七泡水饮用史。

HSOS 的核心病理特征为门脉高压,其临床表现可分为两期:慢性阶段常见脾脏肿大及食管胃底静脉曲张;急性发作期以腹胀、腹痛、腹水、黄疸及肝肿大为主,腹水多呈漏出性特征。肝功能异常表现为合成代谢障碍,实验室检查显示肝酶轻中度异常^[13]。本研究纳入的 9 例患者,初始症状均表现为腹胀,同时存在不同程度腹水,并伴随腹痛、食欲减退、全身乏力及肢体水肿等症状。6 例还合并有胸腔积液、盆腔积液,2 例合并肾功能不全,1 例合并食管胃底静脉曲张。本病在实验室检查中可表现为多项肝功能相关指标呈不同程度增高,并可出现凝血时间延长、血小板减少,本组 9 例患者均有 ALT 和(或)AST 不同程度的升高,6 例伴有不同程度的 TBIL 的升高,8 例有 PT 时间延长,6 例有血小板不同程度的下降,部分患者行改善肝脏微循环、利尿、抗凝等治疗后指标较前恢复。

肝活检被认为是诊断 HSOS 的金标准。然而,由于其为有创操作,且 PA-HSOS 患者通常伴有大量腹水、凝血功能障碍和血小板减少等临床表现,因此在取材时存在一定困难^[14]。较为无创的影像学手段对吡咯生物碱相关肝窦阻塞综合征(PA-HSOS)的诊断与鉴别诊断具有重要参考意义。腹部超声在评估腹水方面很有帮助,但在诊断 PA-HSOS 中价值相对有限,腹部增强 CT 及 MRI 可见典型的“花斑状”“地图样”、斑片状不均匀强化^[15]。CT 平扫可见弥漫性肝肿大,密度不均匀减低;增强期可见肝脏不均匀强化,呈斑片状改变;门静脉期可见“地图状”改变,肝静脉周围实质强化程度较高,呈“三叶草征”,肝静脉显示不清,下腔静脉肝段受压变细;延迟期肝内仍有斑片影存在,此外常合并腹水、胸水、胆囊壁增厚水肿等征象^[16]。本组 9 例患者影像学特征符合上述表现,其中 3 例 MRI 增强可见胆囊壁增厚水肿表现。

HSOS 目前尚缺乏特异性疗法,早期识别并在确诊后立即采取干预措施是改善预后的重要手段。主要干预手段包括

严格限盐限水、抗凝治疗、利尿剂使用、白蛋白补充及腹腔穿刺引流等对症措施。外科干预手段主要包括经颈静脉肝内门体分流术(TIPS)以及肝脏移植手术。去纤肽具有抗缺血、抗炎和抗血栓活性,是目前唯一确认对治疗 HSCT-HSOS 有效的药物^[17]。然而,目前尚无明确临床研究证实去纤肽对 PA-HSOS 具有确切疗效。有报道显示,与对症治疗相比,抗凝治疗显著提高了 PA-HSOS 的治愈率^[18]。当前相关指南建议,抗凝治疗为 PA-HSOS 患者的一线治疗方案,经颈静脉肝内门体分流术则主要用于缓解门脉高压及顽固性腹水症状。然而,关于 TIPS 在 PA-HSOS 中的应用,结果并不一致。有研究指出,TIPS 在某些情况下可能无法显著改善 PA-HSOS 患者的临床结局,也有研究表明 TIPS 较常规治疗效果较好^[19],其治疗效果有待进一步探究。本组 9 组患者中,4 例患者经护肝、利尿、抗凝、改善微循环等治疗好转后出院,3 例回当地医院继续治疗,2 例治疗效果不佳转上级医院治疗。

综上所述,HSOS 作为临床少见的肝脏血管病变,其国内主要致病因素为含吡咯生物碱类中草药摄入。鉴于该病防治重心应前移至预防层面,临床需强化对 PA 相关 HSOS 的早期识别与规范化处理,通过提升医务人员对该类中毒性肝病的警觉性,结合及时干预及公众科普宣教,有效降低 PA 暴露风险,实现防胜于治的疾病管理目标。

[参考文献]

[1]Zhu C, Ren X, Liu D, et al. Oxaliplatin-induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome[J]. Toxicology, 2021, 460:152882.

[2]刘少松,周晓东.吡咯烷生物碱诱导肝窦阻塞综合征的研究进展[J].临床内科杂志,2020,37(04):256-259.

[3]邓泽平,杨茜,覃凤燕,等.一点红致肝窦阻塞综合征 1 例并文献复习[J].肝脏,2021,26(08):947-949.

[4]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(06):1277-1281.

[5]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(08):513-522.

[6]Mohty M, Malard F, Abecassis M, et al. Revised diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a new classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation[J]. Bone Marrow Transplant, 2016, 51(7): 906-12.

[7]陈依然,张玮,张明,等.PA-HSOS 严重度分级预测经颈静脉肝内门体分流术治疗 PA-HSOS 患者预后的研究[J].中华

肝脏病杂志,2021,29(01):46-53.

[8]Wang J Y, Gao H. Tusanqi and hepatic sinusoidal obstruction syndrome[J].J Dig Dis, 2014, 15(3): 105-7.

[9]Wang X, Zhou Y, Sun Q, et al. Thymosin β 4 Exerts a Cytoprotective Function and Attenuates Liver Injury in Murine Hepatic Sinusoidal Obstruction Syndrome after Hematopoietic Stem Cell Transplantation[J].Transplant Cell Ther, 2023, 29(8):492.e1-492.e10.

[10]Liu F, Rong X, Guo H, et al. Clinical characteristics, CT signs, and pathological findings of Pyrrolizidine alkaloids-induced sinusoidal obstructive syndrome: a retrospective study[J]. BMC Gastroenterol, 2020, 20(1): 30.

[11]Wang W, Yang X, Chen Y, et al. Seneciphylline, a main pyrrolizidine alkaloid in *Gynura japonica*, induces hepatotoxicity in mice and primary hepatocytes via activating mitochondria-mediated apoptosis[J].J Appl Toxicol,2020,40(11):1534-1544.

[12]Bao Y, Phan M, Zhu J, et al. Alterations of Cytochrome P450-Mediated Drug Metabolism during Liver Repair and Regeneration after Acetaminophen-Induced Liver Injury in Mice[J]. Drug Metab Dispos, 2022, 50(5): 694-703.

[13]贾翠宇,赵大伟,冯骥良,等.肝窦阻塞综合征的临床和影像学表现[J].临床放射学杂志,2022,41(02):284-288.

[14]Zhuge Y, Liu Y, Xie W, et al. Expert consensus on the clinical management of pyrrolizidine alkaloid-induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome[J]. J

Gastroenterol Hepatol, 2019, 34(4): 634-642.

[15]Masuda T, Nakaura T, Funama Y, et al. Enhancement rate of venous phase to portal venous phase computed tomography and its correlation with ultrasound elastography determination of liver fibrosis[J]. Radiography (Lond), 2022, 28(2): 412-419.

[16]郑君仪,李梦亚,张月浪,等.土三七致肝小静脉闭塞症的临床特征与影像学表现分析[J].疑难病杂志,2017,16(07):724-727+757.

[17]Kernan N A, Grupp S, Smith A R, et al. Final results from a defibrotide treatment-IND study for patients with hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome[J].Br J Haematol, 2018, 181(6): 816-827.

[18]Peng C, Zhang X, Zhang F, et al. Clinical efficacy and safety of anticoagulation therapy for Pyrrolizidine alkaloids-induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome: a retrospective multicenter cohort study[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2020, 32(9): 1168- 1178.

[19]Karagiannakis D S. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for recompensating decompensated cirrhosis?[J]. World J Gastroenterol, 2024, 30(20): 2621-2623.

作者简介:

匡旭(1997-),男,汉族,湖北恩施人,硕士研究生,研究方向:消化系统疾病的诊治。

张卓(1974-),男,汉族,湖北随州人,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:消化系统疾病的诊治。