

不明原因肝功能异常患者的临床诊断思维

臧红 郭晓东 游绍莉 荣义辉 朱冰 辛绍杰[△]

(解放军 302 医院 北京 100039)

摘要 目的:建立不明原因肝功能异常患者的临床诊断思维以提高疑难肝病的诊治水平。方法:回顾性分析我院收治的 4 例不明原因肝功能异常患者的临床资料及诊治经过,并复习相关文献。结果:导致肝功能异常的病因虽极为复杂但通过详细询问病史,进行细致全面的体格检查以及必要的实验室和辅助检查,慎重采取诊断性治疗措施,提高少见病例对诊断影响的认识,绝大多数的病因可以查明。结论:不明原因肝功能异常患者的临床表现多样,病因复杂,建立相应的临床诊断思维可减少误诊和漏诊。

关键词 不明原因肝功能异常;病因;诊断

中图分类号:R575.1 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2013)02-263-03

Clinical Diagnosis Thinking of Patients with Liver Dysfunction of Unknown Etiology

ZANG Hong, GUO Xiao-dong, YOU Shao-li, RONG Yi-hui, ZHU Bing, XIN Shao-jie[△]

(302 Hospital of PLA, Beijing, 100039, China)

ABSTRACT Objective: To draw up the clinical diagnosis thinking of patients with liver dysfunction of unknown etiology and to improve the level of diagnosis and therapy. **Methods:** Clinical data of 4 patients with liver dysfunction of unknown etiology were retrospectively analyzed and related literatures were reviewed. **Results:** The cause of abnormal liver function is very complex but the vast majority of etiology can find out with detailed medical history enquiry, meticulous and overall physical examination as well as the necessary laboratory and auxiliary examinations, careful taking diagnostic treatment measures, improving the rare cases in the understanding of the diagnosis. **Conclusions:** Due to the various clinical manifestations and complex causes of the patients with liver dysfunction of unknown etiology, we should establish corresponding clinical diagnosis thinking to reduce the misdiagnoses and missed diagnoses.

Key words: Liver dysfunction of unknown etiology; Etiology; Diagnosis

Chinese Library Classification: R575.1 **Document code:** A

Atical ID: 1673-6273(2013)02-263-03

前言

我国各种肝病人数众多,是危害我国国民健康的重大疾病之一。引起肝脏疾病的原因包括感染因素、自身免疫、酒精、药物及毒物、遗传代谢以及继发于其他疾病的肝损伤等等。随着人们生活方式的改变及环境因素等影响,多种因素的重叠增加了疑难肝病的发病数量,使得不明原因的肝功异常成为我国肝病中的重要组成部分,但目前尚缺乏特异诊断方法和临床特征研究,增加了疑难肝病诊断难度和复杂性,10%以上的疑难肝病不能及时诊治导致病情延误,因此总结我国疑难肝病的临床特征及诊治规律,建立相应的临床诊断思维路径,具有重要临床意义。本文通过我院诊治的 4 例典型病例结合文献对其进行阐述。

1 资料与方法

病例 1 朱 X, 男性, 43 岁。因“胃病”于 2010 年 3 月 20 日服用生泥鳅 2 日, 2010 年 4 月 11 日起每日傍晚无明显诱因出现寒战、发热, 伴纳差, 无咳嗽、咳痰, 无腹痛、腹泻等症状, 予

“头孢类抗生素等”治疗后, 仍有发热, 最高达 39℃。入院后查: 肝功: A/G 41/29g/L, Bil 13.8/5.2μmol/L, ALT 190U/L, AST 97U/L, ALP 260U/L, ESR 42mm/h, 血常规: WBC 7.69×10⁹/L, N 0.41, RBC 5.07×10¹²/L, HGB 154g/L, PLT 138×10⁹/L, 嗜酸性粒细胞计数 3.1×10⁹/L。甲、乙、丙、戊型肝炎病毒、巨细胞、EB 病毒抗体均阴性, 自身抗体检测阴性。粪检未见虫卵。血吸虫、肝吸虫抗体均阴性。结合流行病学史曾服用生泥鳅及嗜酸性粒细胞升高考虑肝吸虫病并及时予以吡喹酮驱虫治疗后体温正常, 嗜酸性粒细胞逐渐下降, 随后肝穿病理检查证实: 肝内急性或亚急性寄生虫感染, 结果如图 1~3 所示。

病例 2 田 XX, 女性, 46 岁。因“肝区疼痛 2 月”入院。患者于 2011 年 3 月无诱因出现肝区疼痛, 外院予以“胃病”治疗 2 周后无缓解, 进一步检查肝功异常, 但未能明确病因, 后肝功恶化明显, 考虑为肝衰竭转院。入院后查体: 面色黄暗, 皮肤巩膜重度黄染, 肝掌阴性, 未见蜘蛛痣, 全身浅表淋巴结未触及肿大。左侧乳房外上象限可扪及一 1×2cm 肿块, 轻触痛, 腹部平坦, 未见腹壁静脉曲张。肝右肋下 6cm, 剑突下 10cm, 质硬, 表面粗糙边缘钝, 触痛明显, 脾左肋下未触及, 移动性浊音阴性。甲、乙、丙、戊型肝炎病毒、巨细胞、EB 病毒抗体均阴性, 自身抗体检测阴性。腹部 CT 示: 肝弥漫性乏血供占位性病变, 伴腹水, 考虑恶性肿瘤, 淋巴瘤可能(图 4), 乳腺 B 超: 左乳腺实性占位(图 5), 乳腺肿块活检证实为乳腺癌。最后诊断乳腺癌

作者简介 臧红(1978-), 女, 硕士, 主治医师, 主要研究方向: 肝衰竭的诊疗与研究, 电话: 010-66933433, E-mail: zangh1120@yeah.net
[△]通讯作者: 辛绍杰, E-mail: xsj302@yahoo.com.cn
(收稿日期: 2012-08-16 接受日期: 2012-09-10)

肝转移。

病例3 李X,女性,31岁。因“间断乏力2年”入院。患者于2010年初因皮炎服用9付中药后出现乏力、纳差,在当地医院化验肝功能异常,甲、乙、丙、戊型肝炎病毒抗体阴性,为明确诊治来我院。住院后化验肝功:ALT 738U/L,TBIL/DBIL 234/186μmol/l,甲、乙、丙、戊型肝炎病毒抗体阴性,抗CMVlgM、抗EBVlgM均阴性,自身抗体检测阴性,查体无慢性肝病体征。经保肝退黄治疗肝功好转后行肝脏穿刺术病理提示药物性肝损伤。出院后继续口服复方甘草酸苷片保肝治疗。此后间断出现乏力,肝功反复异常,予以保肝降酶后肝功可恢复正常。2012年2月因肝功异常再次入院,化验自身抗体提示抗核抗体1:320,再次行肝脏穿刺术提示药物诱导自身免疫性肝炎可能。

病例4 王X,男性,20岁。因“间断皮肤瘙痒、尿黄1年余”入院。患者于2010年9月静滴“头孢、双黄连”后出现皮肤瘙痒、恶心、呕吐,院外予以抗过敏、保肝治疗,疗效欠佳。2010年10月来我院住院,查体无慢性肝病体征,化验肝功ALT 136U/L,TBIL/DBIL 515/349μmol/L,PA39%。病毒学指标均阴性,自身抗体检测均阴性,诊断为亚急性肝衰竭(病因待定)。患者无饮酒史,无肝炎病人密切接触史,发病前有用药过敏史,经保肝退黄治疗肝功好转后行肝脏穿刺术病理提示药物或环境毒物所致肝损伤。2010年5月无诱因出现乏力、皮肤瘙痒,胆红素升高,在当地医院住院予以保肝退黄治疗后肝功恢复正常。2011年9月无诱因再次出现乏力,皮肤瘙痒,灰白便。病情进行性加重,胆红素持续升高至400/249μmol/L,PA80%,再次入我院予以保肝、退黄治疗,并行4次胆红素吸附治疗,疗效欠佳,化验病原学检测仍均阴性,腹部MRI:弥漫性肝损害表现,脾大。MRCP:肝内外胆管未见扩张。联系外院行ATP8B1检测,检出Ala1152Thr,考虑良性复发性家族型肝内胆汁淤积。

1)病例1中患者仅表现为发热、转氨酶升高,无肝吸虫病的典型临床表现如腹痛、肝区疼痛等^[1],粪检未见虫卵,血吸虫、肝吸虫抗体均阴性。此时急性期嗜酸性粒细胞显著增多及服用生泥鳅的流行病学史是临床诊断的重要线索,并进行及时果断的诊断性治疗,动态监测病情变化,最后通过肝穿病理证实。故在不明原因肝功能异常的患者中,应特别重视病史提供的诊断线索,必要时进行诊断性治疗。2)病例2提示疑难肝病的诊断离不开严谨的作风与扎实的基本功,仔细的体格检查不可少。许多肝外疾病(如恶性肿瘤、甲状腺功能亢进、糖尿病等)往往合并肝脏损害,在原发病明确诊断前,继发性肝损伤往往无法明确^[2-4]。在诊断过程中应从整体的角度考虑肝脏疾病的诊断。3)自身免疫性肝病起病隐匿,临床表现无特异性,早期诊断十分困难,病因不明的肝病患者在追踪随访过程中经反复多次检查才能最终确诊^[5]。Gacad V等^[6]报道少部分自身免疫性肝病患者自身抗体检测均阴性,需通过肝穿病理才能最终明确,因此对不明原因肝功能异常的患者应注意加强随访。4)病例4中患者以“尿黄、皮肤瘙痒”发病,诊断为亚急性肝衰竭,病原学检测均阴性,结合发病前有用药过敏史,待肝功好转后行肝脏穿刺病理提示药物或环境毒物所致肝损伤,诊断为药物性肝炎。肝组织穿刺检查是明确肝脏疾病病因及其损害程度的重要依据,素有“金标准”之称^[7]。但患者1年内反复发病3次,医生没有完全相信病理结果的“金标准”,进一步考虑少见病、疑难病的可能,因其发病符合良性复发性家族型肝内胆汁淤积反复发作数周至数月的自限性严重瘙痒和黄疸的特征,该病首次典型发作通常在10-30岁之间,好发于男性。基因测定存在ATP8B1基因的突变,明确为良性复发性家族型肝内胆汁淤积^[8]。切忌轻易下结论,避免先入为主,经常阅读学习疑难病例的分析讨论资料,提高少见病例对诊断影响的认识,扩大思维,减少误诊和漏诊。

2 结果

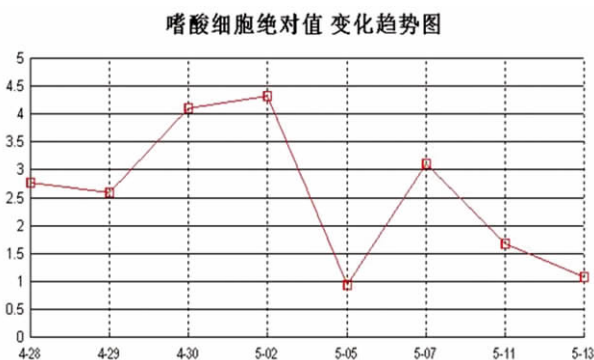


图1 嗜酸细胞绝对值变化趋势
Fig.1 Variation trend of acidophil absolute value

3 讨论

原因不明的慢性肝病是指通过常规临床、实验室以及组织学检查仍无法解释原因的一类疾病。Czaja AJ报道^[9]目前估计有5.4%的肝病患者病因不清,其中5-30%的患者已经进展为肝硬化,3-14%的患者等待肝移植,因此需尽可能的查明病因。

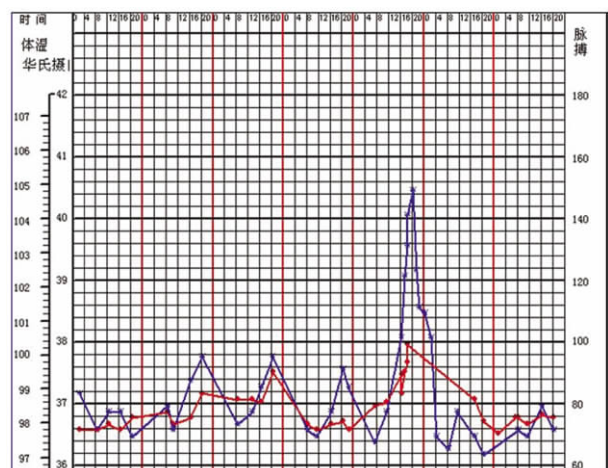


图2 体温变化趋势
Fig.2 Temperature changing trend

近年来突飞猛进的先进诊断技术虽然大大扩展了我们对疾病的感知能力,但却不能代替医生的大脑。善于思考、分析、善于采用最合理的先进检查、最简捷而安全的办法达到确诊目的,才是高明的医生^[10]。在对不明原因肝功能异常患者诊治

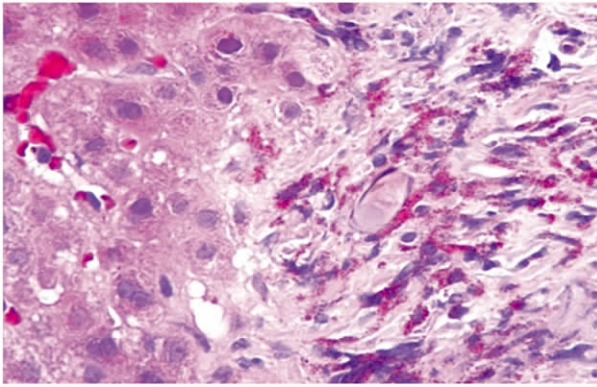


图3 肝穿病理:肝吸虫病(× 100)

Fig.3 The liver biopsy: Distomatosis hepatis(× 100)

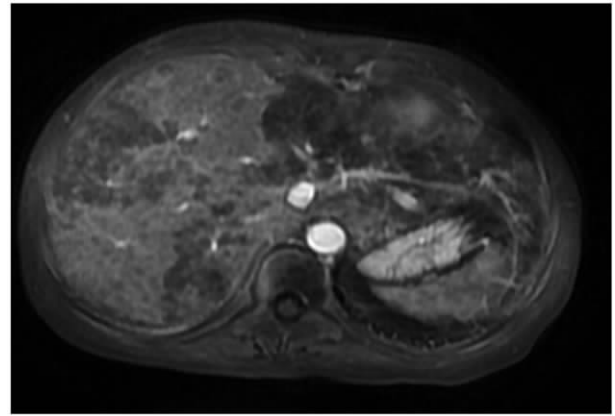


图4 CT:肝占位性病变

Fig.4 CT: hepatic space-occupying lesions

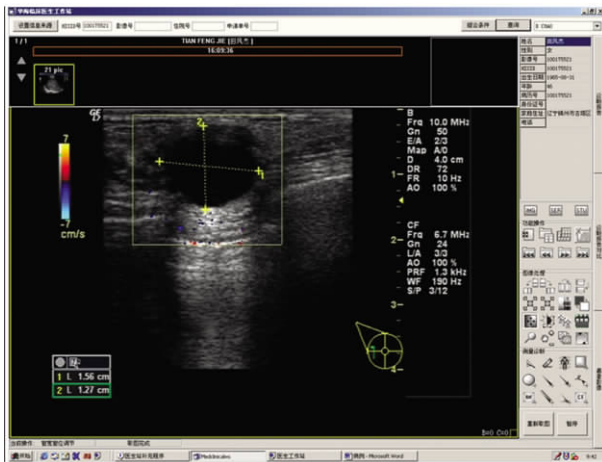


图5 乳腺超声:左乳腺实性占位

Fig.5 Ultrasound: space-occupying lesions in left breast

实践中,我们应遵循以下基本原则:①详细了解病史,细致进行查体,深入探究病因,针对可疑线索进行追踪检查。②任何病例都要先从常见病、多发病入手,逐一排查。③实验室检查在诊断中具有重要意义,必要时反复送检以提高阳性率,重视创伤性检查的价值,结合临床分析判断,不盲目肯定。④对临床症状不典型的患者注意加强随访,切忌轻易下结论。⑤慎重采取诊断性治疗措施。⑥不以偏概全,注重从整体的角度考虑肝脏疾病的诊断。⑦不断学习进取,加强知识更新,提高少见病例对诊断影响的认识,扩大思维,减少误诊和漏诊。一般说病因确诊率和平均确诊时间代表着临床医师的诊断水平,了解近年临床常见不明原因肝病的特点,有助于理清我们的诊断思路。赵景民等^[11]对 25946 例肝病患者的肝脏病理学研究,发现各种肝脏疾病达 100 余种,其中不乏疑难或少见病例,是目前我国最为详尽的肝脏疾病谱,对开拓临床医生的思路、提高对疑难复杂肝病的诊断有极为重要的意义。荣义辉等^[12]对 566 例隐匿性肝炎病理学与临床分析提示在我国酒精性和药物与环境因素引起的肝损害比例最大,分别为 30.92%及 17.84%。另有报道 HB-sAg 阴性的 HBV 感染是临床不明原因肝炎的常见病因,其约占慢性乙肝患者的 10-25%左右,但因其临床症状不典型,有时仅表现为肝功能异常而被临床医生忽略^[13]。目前随着生活水平的提高,非酒精性脂肪性肝炎已成为不明原因肝炎的主要病因之一^[14,15]。而不同原因所致肝脏疾病在不同年龄及性别中的分

布存在差异^[16]。因此我们应该经常地学习总结,不断吸取他人经验之长,建立相应的临床诊断思维,以提高疑难肝病的诊治水平。

参考文献(References)

[1] Furst T, Duthaler U, Sripta B, et al. Trematode infection: liver and lung flukes [J]. Infect Dis Clin North Am, 2012,26(2):399-419

[2] 邢时妹,潘天荣.甲亢合并重症肝功能损害的诊治[J].安徽医科大学学报,2011,46(1):70-72
Xing Shi-mei, Pan Tian-rong. Approach on diagnosis and treatment of hyperthyroidism with severe liver damages [J]. Acta Universitatis Medicinalis Anhui, 2011,46(1):70-72

[3] 张赣生,项丹妮,郑松柏等.老年人肝功能异常病因分析及影像学诊断意义[J].上海医学影像杂志,2003,12(2):122-125
Zhang Gan-sheng, Xiang Dan-ni, Zheng Song-bai, et al. The etiology of abnormal liver function in the elderly and the value of imaging diagnosis [J]. Shanghai Medical Imaging, 2003,12(2):122-125

[4] 朱世殊,张鸿飞,杨晓晋等.爆发性嗜血细胞综合征 1 例[J].中华肝脏病杂志,2004,3,12(3):166
Zhu Shi-shu, Zhang Hong-fei, Yang Xiao-jin, et al. Fulminate hemophagocytic syndrome: report of one case [J]. Chin J Hepatol, 2004,12(3):166

[5] 范平,江军,何维新等.不明原因肝功能异常患者中自身免疫性肝病的临床分析[J].胃肠病学,2010,15(9):544-547
Fan Ping, Jiang Jun, He Wei-xin, et al. Autoimmune liver disease in patients with liver dysfunction of unknown etiology: a clinical analysis [J]. Chin J Gastroenterol, 2010,15(9):544-547

[6] Gacad V, Waller K. Cryptogenic hepatitis: a case study in autoantibody negative autoimmune hepatitis [J]. Clin Lab Sci, 2011,24(4):196-201

[7] 陶胜来.经皮肝活检对不明原因肝功能异常的诊断价值 [J]. 中国国防医药,2009,8, 21(4):43
Tao Sheng-lai. The value of diagnosis in patients with liver dysfunction of unknown etiology with liver biopsy [J]. Medical Journal of National Defending Forces in North China, 2009,21(4):43

[8] Mizuochi T, Kimura A, Tanaka A, et al. Characterization of urinary bile acids in a pediatric BRIC-1 patient: effect of rifampicin treatment [J]. Clin Chim Acta, 2012,413(15-16):1301-1304

[9] Czaja AJ. Cryptogenic chronic hepatitis and its changing guise in adults [J]. Dig Dis Sci, 2011,56(12):3421-3438 (下转第 287 页)

- 神经疾病杂志 2008, zs(1) :99-100
Wu Shou-fang. Minimally invasive hematoma evacuation in the treatment of cerebellar hemorrhage report of 32 cases [J]. Apoplexy and Nervous Diseases, 2008, zs (1) :99-100
- [11] 黄如训, 苏镇培. 脑卒中[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001 :137-139
Huang Ru-xun, Su Zhen-pei. Stroke [M]. Beijing: People's Health Publishing, 2001:137-139
- [12] Jensen MB, St louis EK. Management of acute cerebellar stroke[J]. Arch Neurol, 2005, 62(4):537-544
- [13] 赵继宗, 周良辅, 主编. 神经外科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007 :529
Zhao Ji-zong, Zhou Liang-fu, editor. Neurosurgery [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2007:529
- [14] 王爱平. 影响微创手术治疗高血压脑出血预后相关因素[J]. 医学信息, 2006, 19(3) :554-555
Wang Ai-ping. Minimally invasive surgery for the treatment of hypertensive intracerebral hemorrhage prognosis factors [J]. Medical information, 2006, 19 (3) :554-555
- [15] 朱晓波, 魏前枝, 白雁明. 颅内血肿微创清除术后再出血的临床研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2003, 20(3) :272-227
Zhu Xiao-bo, Wei Qian-zhi, Bai Yan-ming. Intracranial hematoma minimally invasive removal of postoperative hemorrhage [J]. Stroke and Nervous Diseases, 2003, 20 (3) :272-227
- [16] 夏国道, 姚建仕, 包平, 等. 高血压脑出血的临床特点和疗效分析[J]. 中华神经外科杂志, 2003, 19 :231-232
Xia Guo-dao, Yao Jian-shi, Bao Ping et al. The clinical features of hypertensive cerebral hemorrhage and efficacy analysis [J]. Journal of Neurosurgery, 2003, 19:231-232
- [17] 赵冬冬, 黄光富, 谭海斌, 等. 高血压脑壳核出血的显微外科治疗[J]. 中华神经外科杂志, 2006, 9 :560-561
Zhao Dong-dong, Huang Guang-fu, Tan Hai-bin, et al. Microsurgical treatment of hypertension skull nuclear bleeding [J]. Journal of Neurosurgery, 2006, 9:560-561
- [18] 程桂玲, 吕涌涛. 颅内血肿微创清除术治疗暴发型小脑出血[J]. 临床神经病学杂志, 2008, 21(4) :317
Cheng Gui-ling, Lv Yong-tao. Intracranial hematoma Minimally invasive surgery for fulminant cerebellar hemorrhage hundred [J]. Journal of Clinical Neurology, 2008, 21(4): 317
- [19] 刘承基. 脑血管外科学 [M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 1999 :315-330
Liu Cheng-ji. Cerebrovascular surgery [M]. Nanjing: Jiangsu Science and Technology Press, 1999:315-330
- [20] 张苏明, 殷小平. 脑出血研究的新进展[J]. 中华医学杂志, 2004, 90 (23) :2023-2025
Zhang Su-Ming, Yin Xiao-ping. Cerebral hemorrhage study [J]. Chinese Medicine, 2004, 90 (23) :2023-2025
-
- (上接第 265 页)
- [10] 朱理珉, 段钟平, 范玉强主编. 《疑难及重症肝病临床诊疗 100 例》[M]. 天津: 天津科学技术出版社, 2007:41
Zhu Li-min, Duan Zhong-ping, Fan Yu-qiang. The clinical diagnosis and treatment of cryptogenic and severe liver diseases: reports of 100 cases [M]. Tianjin, Tianjin science and technology press, 2007:41
- [11] 赵景民, 周光德, 孙艳玲, 等. 25946 例行肝穿刺检查肝病病例的临床病理、流行病学及转归的研究[J]. 解放军医学杂志, 2008, 10, (33): 1183-1187
Zhao Jing-min, Zhou Guang-de, Sun Yan-ling, et al. Pathological, epidemiological and prognostic studies in 25946 patients with liver disease with liver needle biopsy [J]. Med J Clin PLA, 2008, 10, (33): 1183-1187
- [12] 荣义辉, 游绍莉, 刘鸿凌, 等. 566 例隐源性肝炎病理学与临床分析[J]. 中华肝脏病杂志, 2012, 20(4):300-304
Rong Yi-hui, You Shao-li, Liu Hong-ling, et al. Clinical and pathological analysis of 566 patients with cryptogenic liver diseases [J]. Chin J Hepatol, 2012, 20(4):300-304
- [13] Biroscak BJ, Fiore AE, Fasano N. Impact of the thimerosal controversy on hepatitis B vaccine of infants born to women of unknown hepatitis B surface antigen status. [J]. Michigan Pediatrics, 2003, 111 (6): 645-649
- [14] Ruhl CE, Everhart JE. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver. [J]. Clin liver Dis, 2004, 8(3):501-519
- [15] 范建高, 朱军, 李新建, 等. 上海市成人脂肪肝患病率及其危险因素流行病学调查[J]. 中华肝脏病杂志, 2005, 13(2):83-88
Fan Jian-gao, Zhu Jun, Li Xin-jian, et al. Epidemiological survey of prevalence of fatty liver and its risk factors in a general adult population of Shanghai. [J]. Chin J Hepatol, 2005, 13(2):83-88
- [16] 常彬霞, 游绍莉, 刘婉姝, 等. 442 例不明原因 ALT、胆红素升高的肝脏疾病患者的临床与病理学分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2010, 26(1): 57-60.
Chang Bin-xia, You Shao-li, Liu Wan-shu, et al. Clinical and Pathological Analysis of patients with cryptogenic liver diseases [J]. Clin J Clin Hepatol, 2010, 26(1):57-60