

不明原因肝损害的诊断特点和肝组织病理特征115例

陈学平, 罗志刚, 曹丽玲, 杨 姝, 张琳英, 尤丽英, 杨晋辉, 唐映梅

■背景资料

肝功能损害的原因众多, 对肝功能异常但用常规方法不能明确病因的患者, 称为不明原因肝损害。部分疾病缺乏特异诊断方法而诊断困难, 甚至到了肝硬化肝功能失代偿期仍未能明确诊断。

陈学平, 罗志刚, 曹丽玲, 杨姝, 张琳英, 昆明市第一人民医院消化内科 云南省昆明市 650011

尤丽英, 昆明市第一人民医院干疗科 云南省昆明市 650011
杨晋辉, 唐映梅, 昆明医科大学第二附属医院肝胆胰内科 云南省昆明市 650101

陈学平, 主治医师, 主要从事胃肠肝胆胰疾病的基础与临床的研究。

云南省卫生科技计划基金资助项目, No. 2012WS0102

作者贡献分布: 此课题由陈学平设计; 资料收集由陈学平、曹丽玲、杨姝、张琳英、尤丽英及唐映梅完成; 论文写作由陈学平完成; 罗志刚与杨晋辉指导和审校。

通讯作者: 陈学平, 主治医师, 650011, 云南省昆明市青年路504号, 昆明市第一人民医院消化内科。cxp2005235@163.com

电话: 0871-63188200-2532

收稿日期: 2014-01-20 修回日期: 2014-03-10

接受日期: 2014-03-12 在线出版日期: 2014-04-28

Diagnostic characteristics and hepatic histopathology in 115 patients with liver injury of unknown reasons

Xue-Ping Chen, Zhi-Gang Luo, Li-Ling Cao, Shu Yang, Lin-Ying Zhang, Li-Ying You, Jin-Hui Yang, Ying-Mei Tang

Xue-Ping Chen, Zhi-Gang Luo, Li-Ling Cao, Shu Yang, Lin-Ying Zhang, Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Kunming, Kunming 650011, Yunnan Province, China

Li-Ying You, Department of Geriatrics, the First People's Hospital of Kunming, Kunming 650011, Yunnan Province, China

Jin-Hui Yang, Ying-Mei Tang, Department of Hepatopancreatobiliary, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, Yunnan Province, China

Supported by: Health Science and Technology Foundation of Yunnan Province Bureau of Health, No. 2012WS0102

Correspondence to: Xue-Ping Chen, Attending Physician, Department of Gastroenterology, the First People's hospital of Kunming, 504 Qingnian Road, Kunming 650011, Yunnan Province, China. cxp2005235@163.com

Received: 2014-01-20 Revised: 2014-03-10

Accepted: 2014-03-12 Published online: 2014-04-28

Abstract

AIM: To improve the awareness of liver injury of unknown causes by analyzing the diagnostic and pathological features of unexplained liver injury.

METHODS: A total of 115 patients with liver injury of unknown reasons were enrolled in this study.

The biochemical and immunological features, as well as virus markers, abdominal imaging findings and hepatic histopathology were analyzed.

RESULTS: A definite diagnosis was achieved by liver biopsy in 109 patients. Among them, 38 were diagnosed with primary biliary cirrhosis (PBC), and the main pathological feature was non-suppurative inflammation in the bile duct; 31 with autoimmune hepatitis (AIH), which showed obvious interface inflammation in liver tissue; 27 with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), which showed visible hepatic steatosis and ballooning degeneration; 4 with occult hepatitis B, which presented with portal inflammation and infiltration of lymphocytes and were positive for HBcAg and/or HBsAg as revealed by immunohistochemistry; 2 with hepatic amyloidosis, which showed a lot of eosin amyloid deposits reactive with Congo red in liver cells and blood sinus; 2 with hemochromatosis, which showed obvious iron pigment deposition in liver cells; 2 with glycogen storage disease, which showed extensive hyaline degeneration in hepatic cells and was positive for Dpas; 1 with schistosomiasis with schistosome eggs detected microscopically; 1 with toxoplasmosis, and electron microscopy revealed *Toxoplasma gondii* rhoptry; 1 with Dubin-Johnson syndrome, which showed thick, dark brown pigment particles in liver cells. There were still 6 cases in whom a definite diagnosis could not be achieved after liver biopsy.

CONCLUSION: Autoimmune liver diseases are main causes of liver injury of unknown causes, followed by NAFLD. Liver parasite, genetic diseases and metabolic diseases are rare. Liver biopsy should be emphasized in patients with liver injury of unknown reasons.

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Liver injury of unknown reasons; Diagnosis; Hepatic histopathology

Chen XP, Luo ZG, Cao LL, Yang S, Zhang LY, You

■同行评议者

王蒙, 副教授, 第二军医大学附属东方肝胆外科医院肝外综合治疗一科

LY, Yang JH, Tang YM. Diagnostic characteristics and hepatic histopathology in 115 patients with liver injury of unknown reasons. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(12): 1730-1733 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1730.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i12.1730>

摘要

目的: 分析不明原因肝损害的诊断特点和病理特征, 指导此类疾病的诊断, 提高认识。

方法: 分析115例不明原因肝损害患者的血生化、免疫功能、自身抗体、病毒标志物、腹部影像学检查和肝活检检查, 总结临床和病理特征。

结果: 109例患者经肝穿活检明确诊断, 其中原发性胆汁性肝硬化38例, 病理主要改变为胆小管非化脓性炎症。自身免疫性肝炎31例, 肝组织界面炎明显。脂肪性肝病27例, 可见肝细胞脂肪变、气球样变。隐匿性乙型肝炎4例, 主要见汇管区炎症, 淋巴细胞浸润, 免疫组织化学见HBcAg和/或HBsAg阳性。肝淀粉样变2例, 病检示肝细胞与血窦见大量伊红淀粉样物沉积, 刚果红染色阳性。血色病2例, 肝细胞内见明显铁色素沉积。肝糖原累积症2例, 可见肝细胞广泛透明变性, Dpas(+). 血吸虫病1例, 镜下可见血吸虫虫卵。弓形虫病1例, 电镜下可见弓形虫棒状体。Dubin-Johnson综合征1例, 肝细胞内有大量粗大的棕褐色色素颗粒。6例经肝穿刺仍未明确病因。

结论: 不明原因肝损害患者中以自身免疫性肝病较为多见, 其次为脂肪性肝病, 而肝脏寄生虫感染, 遗传代谢性疾病相对少见。临床工作中应重视肝组织病理检查的诊断价值。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 不明原因肝损害; 诊断; 肝组织病理检查

核心提示: 肝组织病理学检查不仅可以明确诊断, 同时可以了解肝损害的严重程度。原发性胆汁性肝硬化病理主要改变为胆小管非化脓性炎症。自身免疫性肝炎界面炎明显。脂肪性肝病见肝细胞脂肪变、气球样变, 部分伴有小叶炎症。

陈学平, 罗志刚, 曹丽玲, 杨姝, 张琳英, 尤丽英, 杨晋辉, 唐映梅. 不明原因肝损害的诊断特点和肝组织病理特征115例. *世界华人消化杂志* 2014; 22(12): 1730-1733 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1730.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i12.1730>

0 引言

对出现肝功能异常但用常规方法不能明确病因的患者, 称为不明原因肝损害。部分患者发展为肝硬化、肝功能失代偿期仍不能明确诊断, 延误了最佳治疗时机^[1]。由于我国的医疗资源分布不均, 各级医院医疗水平相差较大, 部分肝功能异常患者辗转于多家医院就医最后才明确诊断, 给患者造成了巨大的心理和经济压力。而肝脏组织病理学检查是诊断不明原因肝损害的重要方法, 为此我们回顾性分析了115例不明原因肝损害患者的临床和病理特点, 希望对此类疾病的诊断和治疗给予启迪和借鉴。

1 材料和方法

1.1 材料 115例为2006-08/2013-10在我和昆明医科大学第二附属医院肝胆胰内科住院, 行常规检查未能明确肝损害原因的患者。其中男性36例, 女性79例, 年龄14-72岁, 平均年龄51.3岁±13.4岁, 病程6 mo-15年。所有患者均否认有饮酒史, 长期服药史以及其他可能出现继发性肝脏损害疾病病史。

1.2 方法 分析患者的临床特征, 所有患者均完善血生化检查包括谷丙转氨酶、谷草转氨酶、白蛋白、球蛋白、谷氨酰转肽酶、碱性磷酸酶、胆碱酯酶、总胆红素、直接胆红素、总胆固醇、甘油三酯、尿素氮、肌酐等, 均在自动生化分析仪完成。免疫功能用免疫散射比浊法测定, 自身抗体用间接免疫荧光法测定, 自身免疫性肝病抗体以免疫印迹法测定, 病毒标志物用ELISA法测定。腹部影像学检查包括腹部超声、CT、MRI。未能明确诊断后在超声引导下肝活检, 肝组织行HE染色、网状纤维染色、Masson三色染色, 必要时行特殊染色和电镜检查。肝组织内乙型肝炎表面抗原(HBsAg)和乙型肝炎核心抗原(HBcAg)行免疫组织化学测定。标本由昆明医科大学病理教研室资深专家阅片。

2 结果

2.1 临床表现 乏力56例、纳差45例, 肝区疼痛16例, 面色晦暗12例, 黄疸19例, 肝大14例, 脾大11例、腹胀15例, 腹水9例, 双下肢水肿12例。

2.2 实验室检查 患者肝功能异常有不同表现, 大多数患者有不同程度的谷丙转氨酶和谷草转氨酶升高, 部分患者碱性磷酸酶、谷氨酰转肽酶升高, 部分患者出现不同程度的血清总胆红素

■ 研发前沿

近年来我国病毒性肝炎特别是乙型肝炎的流行得到了有效的控制, 但非病毒因素如自身免疫因素、脂肪肝等导致的肝脏疾病发病率却有上升趋势, 遗传代谢疾病发生的肝脏损害也时有发生。

■相关报道

国内范平等报道不明原因肝功能异常患者中自身免疫性肝病占多数,尤其以自身免疫性肝炎多见。

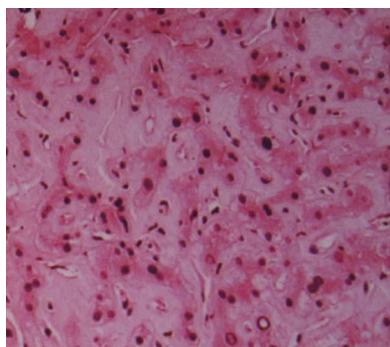


图1 肝淀粉样变性病理切片(HE × 200). 肝细胞与血窦内大量伊红淀粉样物沉积。

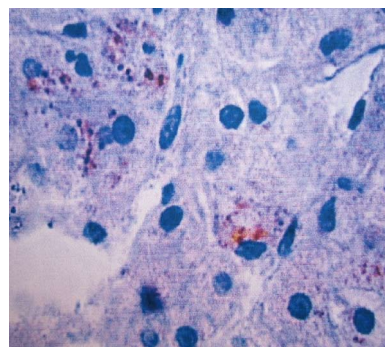


图2 血色病病理切片(普鲁士兰染色 × 400). 肝细胞内铁色素沉积, 普鲁士兰染色阳性。

升高,以直接胆红素升高为主。甲、乙、丙、丁、戊型肝炎等病毒血清标志物均为阴性。42例出现IgG升高,18例出现IgM升高,46例抗核抗体阳性,4例抗GP210抗体阳性,6例抗SP100抗体阳性。

2.3 肝组织病理检查 共109例患者经肝穿刺活检病理检查后明确诊断,其中诊断原发性胆汁性肝硬化38例,自身免疫性肝炎31例,脂肪性肝病27例,隐匿性乙型肝炎4例,肝淀粉样变性2例,血色病2例,肝糖原累积症2例,血吸虫病1例, Dubin-Johnson综合征1例,1例弓形虫病经行电镜检查确诊,6例经肝穿刺仍未明确病因。原发性胆汁性肝硬化病理主要改变为胆小管非化脓性炎症,病理分期为I-IV期,不同病理分期可见到胆小管增生、减少甚至消失。自身免疫性肝炎界面明显,小叶内炎症通常明显且弥漫,表现为点、灶状坏死,也可出现凋亡。肝细胞水变性常见,较重的病例可形成桥接坏死,胆管破坏不明显,汇管区及周围、桥接坏死区及小叶内有不同程度纤维化,病理分级在G2S1-G4S4之间。脂肪性肝病见肝细胞脂肪变、气球样变,部分伴有小叶炎症,纤维化分期S1-S3。隐匿性乙型肝炎的病理变化主要见汇管区炎症,淋巴细胞浸润,可见碎屑坏死,汇管区扩大,汇管区及小叶内的纤维化,可见不同程度小叶内肝细胞水变性,点、灶状坏死甚至桥接坏死,病理分级在G1S0-G3S3之间,免疫组织化学HBcAg和/或的HBsAg阳性。肝淀粉样变性病理检查示肝细胞与血窦内大量伊红淀粉样物沉积,导致肝细胞索受压萎缩变窄,小叶内及门管区炎症不明显,刚果红染色阳性(图1)。血色病见肝细胞内明显铁色素沉积(图2)。肝糖原累积症可见肝细胞广泛透明变性,胞浆空淡,细胞轻度肿胀,似植物细胞,伴大泡性脂肪变性, Dpas(+),部分细胞内

充满红色Dpas阳性物质。血吸虫病可见血吸虫虫卵。电镜下见弓形虫棒状体是弓形虫病的特征性改变。Dubin-Johnson综合征肝组织肉眼观呈黑褐色,镜下肝组织结构基本正常,小叶中心部位肝细胞内有大量粗大的棕褐色色素颗粒。6例未确诊患者表现为肝脏非特异性炎症,病理分级为G1S0-G3S2。

3 讨论

临床上肝功能损害的原因众多,包括感染、自身免疫、酒精、药物及毒物、遗传代谢疾病以及继发于其他疾病等^[2]。由于部分疾病尚缺乏特异诊断方法,常规检查并不能发现病因,绝大部分患者需进行肝穿刺活检行病理检查才能诊断。而目前肝活检在市、县级医院开展并不普遍,故不明原因的肝损害在我国非常常见。Czaja^[3]报道大约有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。

在本组病例中,自身免疫性肝病占多数,故临床上应提高对自身免疫性肝病的重视程度。由于自身免疫性肝病起病隐匿,临床表现无特异性,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^[4,5]。对有谷氨酰转氨酶、碱性磷酸酶升高的患者,如线粒体抗体M2亚型阴性,需注意线粒体抗体阴性原发性胆汁性肝硬化可能,对此类患者肝穿刺病理检查尤为重要^[6,7]。近年来,随着人们生活水平的提高,和生活方式的变化,脂肪性肝病的发病率也明显上升,脂肪性肝病已经成为不明原因肝损害中重要原因之一^[8,9]。隐匿性乙型肝炎占慢性乙型肝炎患者的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^[10,11]。导致隐匿性HBV感染的原

因主要是由于血清病毒含量低, 常规检测难以检出, 另外与基因变异、ELISA检测试剂及HBV DNA检测方法灵敏度不高等因素有关^[12-14]。临床医师在除外其他病毒性肝炎的同时, 应考虑到存在隐匿性HBV感染可能。本组患者中有4例免疫组织化学HBcAg和/或的HBsAg阳性, 因此对乙型肝炎病毒标志物阴性但肝功能异常患者, 应进一步行肝组织病理学检查和免疫组织化学明确诊断。肝脏的寄生虫感染比较少见, 本组病例中共发现1例弓形虫感染和1例血吸虫病。对有牲畜家禽密切接触史和来自流行病疫区患者要注意仔细询问病史和分析, 针对性进行病理检查有助于确诊。对伴随肝肿大的肝功能异常患者, 常规检查未能明确病因时要考虑到遗传代谢性疾病可能。本组患者发现了肝淀粉样变性、血色病、肝糖原累积症等病例, 说明遗传代谢性疾病虽然少见, 但并不意味着没有, 对有可能性的病例在肝组织病理检查时做相应的特殊染色才能明确诊断^[15-17]。1例皮肤巩膜黄染15年患者, 多次查血清总胆红素轻度升高, 但转氨酶均正常, 辗转于多家医院未能确诊, 最后行肝穿活检诊断为Dubin-Johnson综合征^[18]。极少数病例行肝穿刺检查仍无法确诊, 病理检查为非特异性炎症, 提示还存在其他引起肝损害的未知因素, 有待于进一步研究。

总之, 详细了解病史非常重要, 这样有助于发现诊断线索。而仔细查体, 对实验室检查结果进行详细分析则有助于明确诊断方向, 行肝穿刺活检时更有针对性, 必要时可行特殊染色。在诊断不明原因肝损害之前, 首先要排除常见原因引起的肝损害, 并排除酒精、药物等因素, 还需排除肿瘤和其他基础疾病引起的继发性肝损害, 这样才能考虑少见的一些疾病和遗传代谢性疾病。肝穿组织病理检查对不明原因肝损害的诊断和鉴别诊断有不可替代的价值, 同时可以了解肝损害的程度, 为判断预后和指导治疗提供了重要依据。但由于该检查为有创检查, 有一定风险, 很多患者畏惧和排斥该检查, 从而延误病情。目前肝脏穿刺多在超声引导下进行, 安全性较高且并发症较少, 所以应对适合肝穿刺病例给予一定的鼓励。本组病例中绝大多数患

者通过肝活检病理检查获得确诊, 而部分病例已经发现为肝纤维化和肝硬化, 所以对常规检查无法明确病因的肝损害患者, 若无肝穿刺禁忌症, 应及时行肝组织活检, 争取早期诊断, 早期治疗。

4 参考文献

- 1 范平, 江军, 何维新, 陈仕祥和, 熊志远, 陈玺卿, 王德杨. 不明原因肝功能异常患者中自身免疫性肝病的临床分析. 胃肠病学 2010; 15: 544-545
- 2 王临旭, 白宪光. 不明原因肝病的病因研究现状. 中国医师杂志 2006; 8: 143-144
- 3 Czaja AJ. Cryptogenic chronic hepatitis and its changing guise in adults. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 3421-3438 [PMID: 21647651 DOI: 10.1007/s10620-011-1769-9]
- 4 Invernizzi P. Geoepidemiology of autoimmune liver diseases. *J Autoimmun* 2010; 34: J300-J306 [PMID: 20036105 DOI: 10.1016/j.jaut.2009.12.002]
- 5 Gacad V, Waller K. Cryptogenic hepatitis: a case study in autoantibody negative autoimmune hepatitis. *Clin Lab Sci* 2011; 24: 196-201 [PMID: 22288215]
- 6 李祥金, 杨晋辉. 原发性胆汁性肝硬化AMA-M2阴性患者的临床及病理特点. 世界华人消化杂志 2009; 17: 1676-1679
- 7 王绮夏, 沈镭, 陈晓宇, 邱德凯, 马雄. 抗线粒体抗体阴性原发性胆汁性肝硬化患者的临床及病理学特点. 中华肝脏病杂志 2011; 19: 340-344
- 8 Ruhl CE, Everhart JE. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver. *Clin Liver Dis* 2004; 8: 501-19, vii [PMID: 15331060]
- 9 范建高, 朱军, 李新建, 李锐, 戴菲, 宋晓敏, 陈兰, 李锋, 陈世耀. 上海市成人脂肪肝患病率及其危险因素流行病学调查. 中华肝脏病杂志 2005; 13: 83-88
- 10 Biroscak BJ, Fiore AE, Fasano N, Fineis P, Collins MP, Stoltman G. Impact of the thimerosal controversy on hepatitis B vaccine coverage of infants born to women of unknown hepatitis B surface antigen status in Michigan. *Pediatrics* 2003; 111: e645-e649 [PMID: 12777580]
- 11 王贵强, 斯崇文. 应重视对隐匿性乙型肝炎的诊断. 中华内科学杂志 2002; 41: 649-650
- 12 周小茜, 徐基成, 游国琼. 20例不明原因肝炎患者免疫组织化学结果分析. 中华肝脏病杂志 2007; 15: 711
- 13 Raimondo G, Pollicino T, Romanò L, Zanetti AR. A 2010 update on occult hepatitis B infection. *Pathol Biol (Paris)* 2010; 58: 254-257 [PMID: 20303674 DOI: 10.1016/j.patbio.2010.02.003]
- 14 刘伟, 赵伟, 罗禅. 不明原因持续肝功能异常患者肝组织和外周血单核细胞中乙型肝炎病毒DNA检测分析. 中华消化杂志 2004; 24: 630-631
- 15 左丽丽, 吴华美, 杨黎宏, 唐映梅, 杨晋辉. 肝糖原累积病1例. 世界华人消化杂志 2013; 21: 2623-2626
- 16 左丽丽, 胥莹, 杨婧, 吴华美, 杨晋辉. 肝血色病并肝癌1例. 世界华人消化杂志 2013; 21: 3179-3182
- 17 曹丽玲, 赵斌, 赖苇, 罗志刚, 陈学平. 系统性淀粉样变肝功能损害1例. 中华肝脏病杂志 2010; 18: 71
- 18 杨晋辉, 尧颖, 徐智媛, 唐映梅, 陈学平. Dubin-Johnson综合征一例. 肝脏 2008; 13: 124

同行评价

该文章是平时临床中比较常见的问题, 对临床医师有参考价值, 希望能够更深一步地探讨。

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静

