

## 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

王 轶, 张 峰, 张 明, 邹晓平, 诸葛宇征

王轶, 张峰, 张明, 邹晓平, 诸葛宇征, 南京大学医学院附属鼓楼医院消化科 江苏省南京市 210008  
王轶, 住院医师, 主要从事消化系统肿瘤的研究。  
中央高校基本科研业务费专项资金资助项目,  
No. 20620140693

作者贡献分布: 本篇文章由王轶完成; 张峰与张明提供病例资料; 邹晓平与诸葛宇征负责校审。

通讯作者: 诸葛宇征, 教授, 主任医师, 210008, 江苏省南京市中山路321号, 南京大学医学院附属鼓楼医院消化内科。

yuzheng9111963@aliyun.com

收稿日期: 2015-05-04 修回日期: 2015-07-31

接受日期: 2015-08-20 在线出版日期: 2015-09-18

### Efficacy of transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in treatment of gynura segetum induced hepatic veno-occlusive disease with refractory ascites

Yi Wang, Feng Zhang, Ming Zhang, Xiao-Ping Zou, Yu-Zheng Zhu-Ge

Yi Wang, Feng Zhang, Ming Zhang, Xiao-Ping Zou, Yu-Zheng Zhu-Ge, Department of Gastroenterology, Nanjing Drum Tower Hospital, the Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, Jiangsu Province, China

Supported by: the Fundamental Research Funds For the Central Universities, No. 20620140693

Correspondence to: Yu-Zheng Zhu-Ge, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Nanjing Drum Tower Hospital, the Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, 321 Zhongshan Road, Nanjing 210008, Jiangsu Province, China. yuzheng9111963@aliyun.com

Received: 2015-05-04 Revised: 2015-07-31

Accepted: 2015-08-20 Published online: 2015-09-18

### Abstract

**AIM:** To investigate the efficacy of transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt (TIPS) in the treatment of gynura segetum induced hepatic veno-occlusive disease (HVOD) with refractory ascites.

**METHODS:** Seven patients with gynura segetum induced HVOD who received TIPS from May 2013 to March 2015 at the Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School were included. The liver function and ascites were compared before and after TIPS treatment.

**RESULTS:** After TIPS treatment, serum albumin increased significantly ( $33.6 \text{ g/L} \pm 4.86 \text{ g/L}$  vs  $30 \text{ g/L} \pm 2.61 \text{ g/L}$ ,  $P < 0.05$ ); serum creatinine decreased significantly ( $87.4 \mu\text{mol/L} \pm 81.0 \mu\text{mol/L}$  vs  $139.1 \mu\text{mol/L} \pm 132.0 \mu\text{mol/L}$ ,  $P < 0.05$ ); the port vein pressure decreased quickly ( $27.0 \text{ mmHg} \pm 7.0 \text{ mmHg}$  vs  $37.7 \text{ mmHg} \pm 6.1 \text{ mmHg}$ ,  $P < 0.05$ ); and port vein flow restored ( $57.1 \text{ cm/s} \pm 16.7 \text{ cm/s}$  vs  $18.2 \text{ cm/s} \pm 8.3 \text{ cm/s}$ ,  $P < 0.05$ ). Only one patient died of multiple organ dysfunction and the others lived for a long time with ascites disappearing.

**CONCLUSION:** TIPS is safe and effective in the treatment of gynura segetum induced HVOD with refractory ascites.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatic veno-occlusive disease; Trans-

### ■背景资料

肝小静脉闭塞症 (hepatic venular occlusive disease, HVOD) 是临床上少见的导致急性门脉高压形成的肝脏疾病, 在国外造血干细胞移植前的大剂量化疗是导致该病的常见原因, 而在国内误服土三七等具有肝毒性的中药则是引起该病的最主要原因之一。

### ■同行评议者

马欣, 主任医师, 甘肃省人民医院消化科; 王蒙, 副教授, 中国人民解放军第二军医大学附属东方肝胆外科医院肝外综合治疗一科; 庄林, 主任医师, 昆明市第三人民医院肝病科

## ■ 研究前沿

由于HVOD起病急, 部分患者合并有严重的血液系统疾病因此治疗效果欠佳, 目前临床常用的治疗手段有保肝、利尿、抗凝等方法, 仅部分患者对上述治疗有效, 约1/3患者最终死亡。

jugular intrahepatic portosystemic stent-shunt; Gynura segetum

Wang Y, Zhang F, Zhang M, Zou XP, Zhu-Ge YZ. Efficacy of transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in treatment of gynura segetum induced hepatic veno-occlusive disease with refractory ascites. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(26): 4261-4265 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4261.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i26.4261>

## 摘要

**目的:** 明确经颈静脉肝内门腔静脉分流(trans jugular intrahepatic portosystemicstent-shunt, TIPS)手术治疗土三七致肝小静脉闭塞合并顽固性腹水的临床疗效。

**方法:** 回顾2013-05/2015-03在南京大学医学院附属鼓楼医院消化科因肝小静脉闭塞同时合并顽固性腹水而接受TIPS治疗的患者7例。观察患者在接受TIPS手术治疗前后的肝功能变化及腹水消退情况。

**结果:** 在接受TIPS术治疗后患者肝功能较前显著好转, 血清白蛋白含量较术前显著增加( $33.6 \text{ g/L} \pm 4.86 \text{ g/L}$  vs  $30.0 \text{ g/L} \pm 2.61 \text{ g/L}$ ,  $P < 0.05$ ); 肌酐显著下降( $87.4 \text{ } \mu\text{mol/L} \pm 81.0 \text{ } \mu\text{mol/L}$  vs  $139.1 \text{ } \mu\text{mol/L} \pm 132.0 \text{ } \mu\text{mol/L}$ ,  $P < 0.05$ ); 门静脉压力显著降低( $27.0 \text{ cmH}_2\text{O} \pm 7.0 \text{ cmH}_2\text{O}$  vs  $37.7 \text{ cmH}_2\text{O} \pm 6.1 \text{ cmH}_2\text{O}$ ,  $P < 0.05$ ); 门脉血流速度恢复( $57.1 \text{ cm/s} \pm 16.7 \text{ cm/s}$  vs  $18.2 \text{ cm/s} \pm 8.3 \text{ cm/s}$ ,  $P < 0.05$ ); 除1例患者死于多器官功能衰竭外其余患者均长期存活并且腹水显著消退。

**结论:** TIPS治疗土三七引起的肝小静脉闭塞合并顽固性腹水安全有效, 能够显著改善患者肝功能并提高患者生活质量。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 肝小静脉闭塞症; 经颈静脉肝内门腔分流术; 土三七

## ■ 相关报道

近年来多项临床研究表明去纤苷(defibrotide)能够预防并治疗干细胞移植所致的HVOD。但由于该药仅在欧洲上市因此对于土三七所致HVOD患者的临床疗效尚未可知。

**核心提示:** 本文通过回顾分析发现经颈静脉肝内门腔静脉分流(trans jugular intrahepatic portosystemicstent-shunt, TIPS)术能够有效缓解土三七所致肝小静脉闭塞症(hepatic venular occlusive disease, HVOD)患者的急性门脉高压症状, 使内科保守治疗无效患者的腹水消退并且肝肾功能得到有效改善, 因此对于土三七中毒较深的HVOD患者TIPS术是一种新的选择。

王轶, 张峰, 张明, 邹晓平, 诸葛宇征. 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. *世界华人消化杂志* 2015; 23(26): 4261-4265 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4261.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i26.4261>

## 0 引言

肝小静脉闭塞症(hepatic venular occlusive disease, HVOD)是指一类以肝小叶间静脉和肝小静脉内皮细胞肿胀、脱落、血栓形成以及肝窦淤血为典型病理特征的肝脏疾病。临床上主要以肝脏肿大、肝区疼痛、顽固性腹水为主要表现。该病最早于1953年由牙买加医生Hill所报道<sup>[1]</sup>, 3年后由Bras等<sup>[2]</sup>首次采用了肝小静脉闭塞症对其进行了描述。清髓治疗是最早被证明会导致HVOD的病因之一<sup>[3]</sup>, 而在我国HVOD患者多因误服含有吡咯烷生物碱成分的中药如土三七、千里光等所致。由于土三七和三七仅一字之差, 导致部分患者误食土三七而引起HVOD的报道屡见不鲜<sup>[4]</sup>。中药土三七是菊科植物菊叶三七的根茎部分, 含有千里光菲灵碱(seneciphylline)、千里光宁碱(senecionine)、吡咯烷生物碱(pyrrolidine)等有毒成分, 其中以吡咯烷生物碱的肝毒性最大, 特别是其代谢产物毒性更强, 可以使肝细胞RNA酶活性减少、DNA断裂进而引起肝细胞水肿、变性、坏死, 肝血窦内毛细血管广泛受损大量微血栓形成最终引起肝小静脉闭塞。南京大学医学院附属鼓楼医院消化科自2007年以来共收治土三七中毒引起的HVOD患者55例, 由于该病的发病机制复杂因此目前尚无特效的治疗方法, 临床常规使用的保肝、利尿、低分子肝素、丹参酮、前列腺素E等仅对部分患者有效<sup>[5]</sup>。对于那些中毒较深并且合并顽固性腹水的患者常规保肝及利尿治疗效果较差, 其中有17%左右的患者因为严重的肝功能衰竭和门静脉高压而死亡<sup>[5]</sup>。虽然有零星报道表明肝移植可以改善患者门脉高压症状<sup>[6]</sup>, 但由于肝源紧缺并且花费巨大使得大部分患者无法施行上述手术治疗。经颈静脉肝内门腔分流术(trans jugular intrahepatic portosystemicstent-shunt, TIPS)是临床上常用的治疗肝硬化失代偿期食道胃底静脉曲张破裂出血的介入手术。本课题组在治疗HVOD合并顽固性腹水的过程发现TIPS治疗可以显著减少HVOD患者腹

水并改善患者预后. 本研究拟通过回顾性分析近两年来在消化内科接受TIPS治疗的7例HVOD患者, 初步探讨TIPS治疗在HVOD合并顽固性腹水患者中的安全性及有效性.

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 自2013-05/2015-03共有7例误服土三七致HVOD合并顽固性腹水患者接受TIPS治疗, 其中男性4例, 女性3例; 年龄在29-74岁之间, 所有入组患者均符合以下条件: (1)所有患者均符合巴尔的摩HVOD诊断标准<sup>[7]</sup>; (2)年龄18-80岁之间; (3)均有明确的服用土三七病史; (4)生化证实肝功能受损; (5)腹部增强CT提示肝脏肿大, 强化期典型的地图样不均匀强化表现; (6)经内科保守治疗腹水无法消退. 前列地尔, 10  $\mu$ g/支, 北京泰德制药股份有限公司; 丹参酮, 10 mg/支, 上海第一生化药业有限公司; 呋塞米, 20 mg/片, 江苏亚邦爱普生药业有限公司; 螺内酯, 20 mg/片, 杭州民生药业集团有限公司.

### 1.2 方法

**1.2.1 内科治疗:** 所有患者入院后均接受包括低分子肝素4300 IU q12h; 前列地尔20  $\mu$ g qd; 丹参酮60 mg qd; 呋塞米80 mg+螺内酯200 mg qd; 联合治疗2 wk后复查肝功能及腹部彩超评价腹水吸收及门脉血流速度以明确治疗效果. 对于内科治疗效果较差肝功能改善不明显并且腹水顽固难以消退患者则接受TIPS治疗.

**1.2.2 TIPS治疗:** 局部麻醉后穿刺右侧颈内静脉, 逐级扩张后置入RUPS-100穿刺针及鞘管, 分别于肝中静脉或者肝右静脉进行门静脉穿刺, 穿刺成功后置入裸支架和腹膜支架以建立门体分流通路, 术中测量门体分流前后门静脉内压力变化. 术后3 mo复查生化全套及腹部彩超明确肝功能恢复及腹水吸收情况, 并电话定期随访.

**1.2.3 肝功能Child-Pugh评分标准:** 无肝性脑病评1分, 轻度评2分, 重度评3分; 无腹水评1分, 中等量评2分, 大量评3分; 总胆红素 $<34 \mu$ mol/L评1分,  $34-51 \mu$ mol/L评2分,  $>51 \mu$ mol/L评3分; 白蛋白 $>35$  g/L评1分,  $28-35$  g/L评2分,  $<28$  g/L评3分; 凝血酶原时间(prothrombin time, PT)延长 $<4$  s评1分,  $4-6$  s评2分,  $>6$  s评3分; 分级: A级5-6分, B级7-9分, C级10-15分.

**统计学处理** 用SPSS16.0进行数据分析, 所

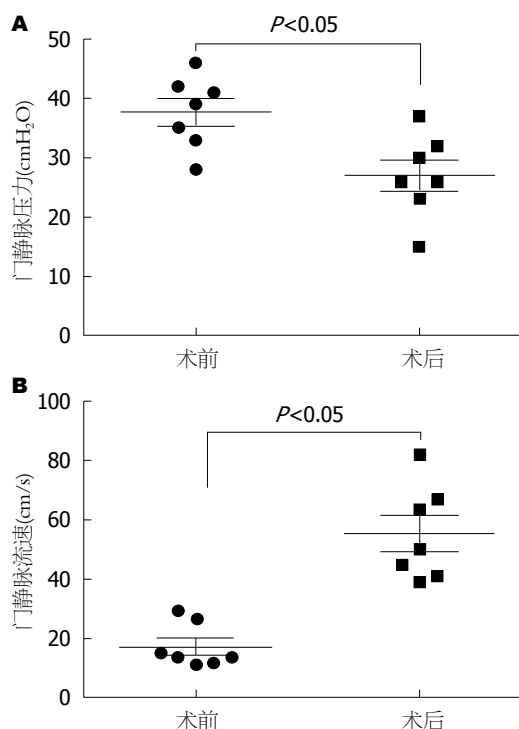


图1 TIPS术前后肝脏血流动力学变化. A: 手术前后门脉压力变化; B: 手术前后门脉流速变化.

### 应用价值

TIPS术是临床常用的治疗晚期肝硬化患者食道胃底静脉曲张破裂出血的介入方法, 通过该手术的实施可以有效降低HVOD患者门静脉压力, 进而减少顽固性腹水并且改善患者肝功能及远期预后. 因此对于那些中毒较深常规治疗无效的HVOD患者, TIPS术是一种积极有效的治疗方法.

有资料以mean $\pm$ SD表示, 采用配对t检验对治疗前后的差异进行比较.  $P<0.05$ 为差异具有统计学意义.

## 2 结果

**2.1 患者基线特点** 共有7例患者纳入本研究, 其中男性4例, 女性3例, 平均年龄53岁, 误服土三七最短时间1 wk, 最长时间5年, 均合并有大量腹水, 肝功能Child-Pugh评分B-C级; 所有患者在接受介入治疗前均给予经验性抗凝、改善微循环、保肝及利尿治疗2 wk; 复查示肝功能较差Child-Pugh评分B-C级, 同时合并顽固性腹水无法消退, 对利尿剂治疗效果差.

**2.2 TIPS治疗安全性及有效性评估** 所有7例接受TIPS治疗患者均顺利完成手术, 未出现腹腔出血、支架阻塞、门静脉血栓等常见术后并发症; 除1例患者在术后死于多器官功能衰竭外, 其余接受TIPS治疗的患者均长期存活, 腹水多在接受手术治疗后1 mo左右完全消退; 术后门静脉压力显著降低( $27.0 \text{ cmH}_2\text{O} \pm 7.0 \text{ cmH}_2\text{O}$  vs  $37.7 \text{ cmH}_2\text{O} \pm 6.1 \text{ cmH}_2\text{O}$ ,  $P<0.05$ )(图1A); 术后彩超提示门静脉血流速度较术前明显加快( $57.1 \text{ cm/s} \pm 16.7 \text{ cm/s}$  vs  $18.2 \text{ cm/s} \pm 8.3 \text{ cm/s}$ ,  $P<0.05$ )(图1B); 术后3 mo复查生化



### ■名词解释

经颈静脉肝内门腔分流术(TIPS): 通过建立肝静脉与门静脉间的桥血管达到降低门脉压力, 进而减少出血风险。肝小静脉闭塞症(HVOD): 是由于各种原因引起的肝小静脉及小叶间静脉血管内皮细胞坏死、脱落进而导致急性门脉高压形成的一组临床症候群。

提示白蛋白含量较术前显著增加( $33.60 \text{ g/L} \pm 4.86 \text{ g/L}$  vs  $30.00 \text{ g/L} \pm 2.61 \text{ g/L}$ ,  $P < 0.05$ ), 而血肌酐则显著下降( $87.4 \mu\text{mol/L} \pm 81.0 \mu\text{mol/L}$  vs  $139.1 \mu\text{mol/L} \pm 132.0 \mu\text{mol/L}$ ,  $P < 0.05$ )。

### 3 讨论

HVOD是一类以肝小静脉受损为病理特征的临床疾病, 国外多见于接受清髓治疗的骨髓移植患者, 而国内多以误食含有吡咯生物碱成分的中药土三七为主。土三七为菊科植物菊叶三七的根, 中医认为土三七具有消肿祛瘀、解毒止痛的效果<sup>[8]</sup>, 临床上常外敷用于跌打损伤以及痈疔脓肿等症, 但过量服用则会导致严重肝功能受损。土三七所致HVOD的发病机制复杂, 目前考虑可能与其主要致病成分吡咯烷生物碱在体内代谢产物的细胞毒性有关<sup>[9]</sup>, 而动物模型的建立则从侧面证明了吡咯烷生物碱及其代谢产物的肝脏毒性<sup>[10]</sup>。

由于特殊的国情中成药的使用在国内具有广阔的市场, 但不规范的使用往往会造成灾难性的后果, 正是因为如此导致国内外引起HVOD的病因大相径庭。本院自2007年来收治的55例HVOD患者均有明确的土三七服用史, 而在国外引起HVOD的病因则主要以接受骨髓移植前的清髓治疗为主<sup>[11]</sup>。病因的不同导致两者的预后相差极大, 接受清髓治疗的患者由于罹患严重血液系统疾病因此一旦合并HVOD往往迅速导致患者死亡。虽然近年来有文献报道<sup>[12,13]</sup>去纤苷(defibrotide)对HVOD治疗有效, 但总体缓解率不高。与骨髓移植患者不同大部分土三七中毒患者由于其他脏器功能正常, 当平稳度过急性期后残余的肝功能常可恢复。但是对于那些服用剂量较大肝功能损伤严重的患者, 经验性的给予保肝、利尿、抗凝及改善微循环等治疗往往难以收到好的效果。临床上患者出现肝脏肿大及顽固性腹水严重影响患者生活质量, 如腹水无法消退则患者预后较差<sup>[14]</sup>。

本课题组在治疗土三七引起的HVOD患者时发现对于那些内科治疗效果较差同时合并顽固性腹水的患者在接受TIPS治疗后腹水往往可以迅速消退。腹水的消退不仅改善患者的生活质量同时还可以减少由此导致的一系列相关并发症如肝肾综合征、门静脉血栓形成、肝性脑病等并发症的发生, 为患者残余肝

功能的恢复提供宝贵有利的条件。TIPS作为一种介入治疗手段可以迅速改善门脉高压症状, 使门静脉血流速度恢复正常减少腹水的生成并促进肝功能恢复<sup>[15]</sup>。在本课题组回顾的7例患者中除1例年轻患者由于服药时间较长, 引起术后多脏器功能不全死亡以外其余患者术后均长期存活, 并且腹水消退明显, 复查肝功能较前显著恢复。

总之, 土三七具有严重的肝脏毒性是国内引起HVOD的重要原因, 传统的经验性治疗对轻度中毒患者有效, 但重度HVOD患者往往死于严重的肝功能衰竭及相关并发症的发生。TIPS术能够显著减少腹水生成, 减少相关并发症发生, 为肝功能的恢复提供有利条件, 并显著改善患者远期预后。

### 4 参考文献

- Hill KR, Rhodes K, Stafford JL, Aub R. Serous hepatitis: a pathogenesis of hepatic fibrosis in Jamaican children. *Br Med J* 1953; 1: 117-122 [PMID: 13009104 DOI: 10.1136/bmj.1.4802.117]
- Bras G, Hill KR. Veno-occlusive disease of the liver; essential pathology. *Lancet* 1956; 271: 161-163 [PMID: 13347104 DOI: 10.1016/S0140-6736(56)91692-0]
- Chen Z, Huo JR. Hepatic veno-occlusive disease associated with toxicity of pyrrolizidine alkaloids in herbal preparations. *Neth J Med* 2010; 68: 252-260 [PMID: 20558855]
- 宋宇, 樊艳毕. 土三七所致肝小静脉闭塞病102例临床分析. *临床肝胆病杂志* 2011; 27: 496-499
- 彭俏, 贺德志, 李建生. 肝小静脉闭塞病的临床现状及研究进展. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 1030-1035
- Kim ID, Egawa H, Marui Y, Kaihara S, Haga H, Lin YW, Kudoh K, Kiuchi T, Uemoto S, Tanaka K. A successful liver transplantation for refractory hepatic veno-occlusive disease originating from cord blood transplantation. *Am J Transplant* 2002; 2: 796-800 [PMID: 12243502 DOI: 10.1034/j.1600-6143.2002.20815.x]
- Jones RJ, Lee KS, Beschoner WE, Vogel VG, Grochow LB, Braine HG, Vogelsang GB, Sensenbrenner LL, Santos GW, Saral R. Venoocclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation* 1987; 44: 778-783 [PMID: 3321587 DOI: 10.1097/00007890-198712000-00011]
- 凌桂梅, 黄子冬, 时宗泽. 土三七的现代研究进展. *浙江中医药大学学报* 2012; 36: 353-355
- Stegelmeier BL, Edgar JA, Colegate SM, Gardner DR, Schoch TK, Coulombe RA, Molyneux RJ. Pyrrolizidine alkaloid plants, metabolism and toxicity. *J Nat Toxins* 1999; 8: 95-116 [PMID: 10091131]
- Xiong A, Yang F, Fang L, Yang L, He Y, Wan YJ, Xu Y, Qi M, Wang X, Yu K, Tsim KW, Wang Z. Metabolomic and genomic evidence for compromised bile acid homeostasis by senecionine, a hepatotoxic pyrrolizidine alkaloid. *Chem Res*

- 11 Kashyap A, Wingard J, Cagnoni P, Roy J, Tarantolo S, Hu W, Blume K, Niland J, Palmer JM, Vaughan W, Fernandez H, Champlin R, Forman S, Andersson BS. Intravenous versus oral busulfan as part of a busulfan/cyclophosphamide preparative regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: decreased incidence of hepatic venoocclusive disease (HVOD), HVOD-related mortality, and overall 100-day mortality. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002; 8: 493-500 [PMID: 12374454 DOI: 10.1053/bbmt.2002.v8.pm12374454]
- 12 Richardson PG, Ho VT, Giralt S, Arai S, Mineishi S, Cutler C, Antin JH, Stavitzski N, Niederwieser D, Holler E, Carreras E, Soiffer R. Safety and efficacy of defibrotide for the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease. *Ther Adv Hematol* 2012; 3: 253-265 [PMID: 23606935 DOI: 10.1177/2040620712441943]
- 13 Richardson PG, Soiffer RJ, Antin JH, Uno H, Jin Z, Kurtzberg J, Martin PL, Steinbach G, Murray KF, Vogelsang GB, Chen AR, Krishnan A, Kernan NA, Avigan DE, Spitzer TR, Shulman HM, Di Salvo DN, Revta C, Warren D, Momtaz P, Bradwin G, Wei LJ, Iacobelli M, McDonald GB, Guinan EC. Defibrotide for the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease and multiorgan failure after stem cell transplantation: a multicenter, randomized, dose-finding trial. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16: 1005-1017 [PMID: 20167278 DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.02.009]
- 14 徐肇敏, 诸葛宇征, 徐天舒. 提高对土三七致肝小静脉闭塞病的认识. *胃肠病学* 2009; 14: 577-579
- 15 Colombato L. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in the management of portal hypertension. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41 Suppl 3: S344-S351 [PMID: 17975487 DOI: 10.1097/MCG.0b013e318157e500]

#### ■同行评价

本文简明而有特色, 具有一定的实用意义. 虽然土三七诱发的HVOD患者较少, 但是治疗却面临挑战. TIPS术有效减轻了患者的痛苦, 延长了患者生命, 是较好的治疗方法之一.

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

