

·临床研究·

非肝炎病毒所致肝损害超声影像与病理关系的探讨

周艳贤 郭晓东 冯 卉 陈 敏 刘 阳 董晓宇

(北京市解放军 302 医院 北京 100039)

摘要 目的 :对 154 例肝损害原因的超声与病理关系进行总结性分析 ,以提高对肝损伤的认知。方法 :所有病例均行肝脏穿刺及病理检查 ,并结合临床相关特异性检查 ,明确肝损害的原因。结果 :超声提示分别为肝损害、脂肪肝、肝纤维化、肝硬化 ,部分超声显示未见异常 ,病理结果提示在超声检查未见明显异常者中 ,部分确诊为代谢性疾病 ,超声提示肝损害组中 ,病理提示因药物、环境类生化因素所致肝损伤占有相当比例。结论 :超声检查在肝损害的筛查中作用明显 ,而在肝损害原因中 ,药物性及环境类生化因素所致的肝损害占有相当比例。

关键词 肝损害 ;超声影像 ;病理诊断

中图分类号 :R575.1 文献标识码 :A 文章编号 :1673-6273(2012)27-5265-03

Relationship between Ultrasonography and Pathology of Liver Injury by Non-hepatitis Virus

ZHOU Yan-xian, GUO Xiao-dong, FENG Hui, CHEN Min, LIU Yang, DONG Xiao-yu

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

ABSTRACT Objective: To explore the cause of 154 patients with liver injury and analyse the relationship between the ultrasonography and pathology. **Methods:** Biopsy of liver, pathological examination and clinical specific examination were done to make clear the cause of liver injury in all the patients. **Results:** The ultrasonography images showed liver injury, fatty liver, liver fibrosis and liver cirrhosis in some patients, and no abnormal findings in some part ones. The pathologic results showed metabolic disorders in ultrasonography abnormal patients, and most liver injuries were caused by drugs and environmental factors. **Conclusion:** Ultrasonography play an important role in liver injury examinations. Drug and environment factors increase gradually in causation of liver injury.

Key words: Liver injury; Ultrasonography; Pathology

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

Article ID: 1673-6273(2012)27-5265-03

前言

近年来 ,肝脏功能异常(ALT、BIL 升高)发生率逐年升高。既往人们认为 ALT 升高多与病毒性肝炎有关 ,且与乙、丙型肝炎关系密切。本文总结了 154 例因 ALT、BIL 异常而住院的患者 ,经超声、生化等检查后 ,均进行肝脏穿刺术 ,病理结果显示 ,大部分病例与穿刺前超声诊断结果相符 ,但也有部分病例 ,超声检查显示正常 ,经肝穿刺活检予以最后确诊。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择 154 例经肝脏穿刺确诊患者 ,均为 2003 年 11 月 -2005 年 12 月我院住院患者 ,其中男性 68 例 ,女性 86 例 ,年龄在 6-52 岁之间 ,平均年龄为 41.7 岁。均因肝功能异常入院诊治。行肝脏穿刺前 ,常规检查肝功能、凝血酶元时间及活动度、血小板等检查 ,并行腹部超声检查 ,后经肝穿刺活检及病理检查确诊。

1.2 仪器与方法

选用 LOGIQ 7 超声仪器 ,频率为 3.5-4.5MHz。二维超声检查主要观察患者(1)肝脏大小、形态 ,看大小是否正常 ,比例是否失调 ,(2)肝实质回声情况。将肝实质回声分为均匀、密集、增强、增粗、条索状、小结节状、斑片状等 7 个等级。其中脂肪肝表现为密集、增强回声 ,结合肝脏大小形态、肝内管道及后方衰减情况做出诊断 ,肝实质回声增粗 ,则提示有肝损害存在可能 ;超声显示肝实质增粗同时伴有条索状改变 ,则应注意肝纤维化可能 ,而超声同时表现有增粗、条索及小结节状 ,则提示有肝硬化可能 ,并结合肝脏大小、形态 ,门脉内径及脾脏大小情况 ,综合判断。(3)CDFI 检查 ,观察门静脉、肝动脉血流情况 ,判断有无门静脉高压及肝脏供血异常 ,对肝硬化的诊断具有一定参考意义。(4)肝损害诊断标准 :以 ALT、BIL 异常(ALT 正常值 :5-35U/L ,BIL 正常值 3.4-20.5 $\mu\text{mol/L}$)为主要判断标准。其中自身免疫性肝病者超声表现除肝实质回声增粗外 ,另显示为肝内管壁回声增强 ,增厚 ,以格林森鞘改变为主要变化 ,同时 ,常常伴有管壁旁边类带状低回声伴随 ,严重者至肝硬化时 ,超声表现为形态明显不规则时 ,仍无明显条索样、结节样表现。肝糖原累积病 ,酒精性 / 非酒精性脂肪肝 ,二者超声均呈脂肪肝表现。其他原因不明所致肝损害可能与生化 / 环境因素密切相关

作者简介 周艳贤(1960-) ,女 ,副主任医师 ,主要研究方向 腹部常见疾病的超声诊断及鉴别诊断 E-mail: My302@Yahoo.cn
(收稿日期 2012-04-07 接受日期 2012-04-27)

关,超声结果无特异性。

1.3 统计学处理

采取 SPSS13.0 统计软件,采用多个构成比的卡方检验分析方法,将超声表现为肝损害、肝硬化、肝纤维化的相关病例进行集中统计分析,所选病例主要包括病理诊断为药物性肝损害、生化/环境因素所致肝损害及自身免疫性肝病等,统计结果以 P 值 <0.001 为统计学意义。

2 结果

2.1 各种超声结果与不同病理诊断关系对照

154 例患者中,超声提示为肝实质损害者中,病理诊断多为药物性、生化/环境因素所致肝脏损害,少数与自身免疫性肝病有关,超声提示为肝纤维化、肝硬化者,自身免疫性肝病占多数,而超声提示为脂肪肝者,病理诊断结果则不仅为单纯性/酒精性脂肪肝所致,尚有其他疾病存在可能(表 1)。

表 1 病理诊断与超声结果
Table 1 Pathological diagnosis and ultrasound results

Pathological diagnosis / ultrasonography	Fatty liver	Parenchymal liver damage	Hepatic fibrosis	Liver cirrhosis	No abnormal
Simple / alcoholic fatty liver	46				
Drug-induced liver damage		40		3	
Biochemical / environmental factors					
Induced liver damage		20		6	
Autoimmune hepatitis		4	12	9	
Hepato-glycogenosis	13				
Hemachromatosis	1				
Total	60	64	12	12	6

2.2 超声结果与病理关系进行多个构成比的卡方检验分析 (表 2)

表 2 超声结果与病理诊断之间的关系(双向无序卡方检验)
Table 2 The relationship between ultrasound findings and the pathological diagnosis(Bi-directional disorder chi-square test)

	x1 Expected number	x2 Expected number	x3 Expected number	Subtotal
1	40(31.3)	0(5.9)	3(5.9)	43
2	20(14.5)	0(2.7)	0(2.7)	20
3	4(18.2)	12(3.4)	9(3.4)	25
Total	64	12	12	88

Note: Chi-square=59.0777; Degrees of freedom=4; P=0.00000.

将表 1 中超声表现为肝损害、肝硬化、肝纤维化的相关病例进行统计分析,采用多个构成比的卡方检验方法,统计结果显示 P<0.001(P=0.0000),结果提示具有明显统计学意义。进一步证实本组病例中,超声表现为肝实质时、肝纤维化、肝硬化的病例中以药物性肝损害居多,其次为生化/环境因素所致,而自身免疫性肝病超声则以肝纤维化为主要表现。值得指出的是,药物性肝损害中,严重者可呈肝硬化表现。

3 讨论

引起肝脏损害的原因很多,以往认为 ALL、BIL 增高多与病毒性肝炎有关,近年来,随着医疗防预的加强,医学知识的普及,乙肝、丙肝的发病率呈逐年下降趋势,而非肝炎病毒感染导致的肝损害则逐年增加。

肝糖原累积病、酒精性/非酒精性脂肪肝^[1-8]均为代谢性疾病,前者为糖的中间代谢紊乱,特征性改变为肝组织、肌肉组

织中糖原含量过多。药物性肝损害(DILI)^[9]近年来呈日益增高的趋势,目前资料显示有千余种药物有潜在的肝毒性,根据不同类型,药物性肝损害引起病理改变的类型不同^[12]。主要有:(1)急性肝炎(2)胆汁淤积(3)脂肪性变(4)慢性肝炎、肝纤维化和肝硬化(5)肉芽肿性肝炎(6)血管病变(7)肝肿瘤等。药物性肝损害的诊断标准几经修证^[3],于 2007 年,中华医学会消化分会肝胆疾病协作组在总结国内 DILI 资料的基础上,参考国际标准,制定《急性药物性肝损伤诊治建议(草案)》,分为诊断标准、排除标准和疑似病例 3 部分。

DILI 临床诊断依据归纳如下:有明确用药史与该药物相符的潜伏期,用药有相关的肝损害报道,临床常见乏力、食欲不振、厌油、恶心呕吐、腹胀和腹泻,其次为黄疸、肝区不适或疼痛等,发病初期可有发热、皮疹、瘙痒等过敏表现。所有病例均有肝功能异常(主要包括 ALT、TBIL、直接胆红素、GGT、ALP)。需排除病毒性肝病、自身免疫性肝病和酒精性肝病。停药后症

状显著改善、肝功能明显恢复。外周血嗜酸粒细胞增多($>6\%$)，假性单核细胞增多。药物敏感试验(+)或药物激发试验(+)，肝组织检查：肝小叶内细胞肿胀，气球样变，肝细胞及毛细胆管胆汁淤积，肝小叶内点灶状坏死，汇管区混合炎性细胞浸润，可见嗜酸粒细胞浸润。

药物性肝损害多为较严重的不良反应^[4]，针对药物性肝损害，2003年已成立国际性药物性肝病网络-药物诱导性肝损伤网(DILIN)，西药引起的肝损害病例数量统计已逐渐增多，目前中药的临床前安全性评价问题已成为我国现代中药面临的重要问题^[5-6]，含量应用中药，严格掌握毒性中药的用药指征、剂量、用药途径等等，可以避免和建设毒副作用的发生，早期诊断，早期治疗是避免严重后果的关键因键。药物性肝损害有相当一部分患者被误诊或漏诊^[7]，当出现ALT升高或黄疸，往往被认为是原有肝病的加重，而不认为是药物的不良反应^[17-18]，在一些乙肝病毒携带者中，一旦发生药物性肝损害，常常被误诊为慢性乙型肝炎，而不去询问用药的病史，患者继续用药，从而导致病情不断恶化。

本组154例因ALT、BIL异常而住院的患者中，从病因角度分析，药物性肝损害患者中，超声表现多表现为肝实质损害，少数病情严重者可进展为肝硬化，其他因生化/环境因素所致肝损害患者中，超声表现也为肝实质损害表现，但数量较前者少，在自身免疫性肝病组，则少部分表现为肝实质损害，多数病例呈肝纤维化、肝硬化表现^[16-20]。而在超声诊断为脂肪肝者中，提示病因不仅为单纯性/酒精性脂肪肝^[9-15]，有其他一些与代谢有关的疾病，如：肝糖原累积症、血色病等，因本组例数较少，尚无法进行统计学处理，但提示当遇到超声结果为脂肪肝时，应联想到有其他疾病存在的可能，从而进行相应的检查，及时明确诊断。

超声提示有肝实质损害时，病理结果多数为药物性肝损害，但因生化/环境因素所致的肝损害及自身免疫性肝病也占有一定比例，在病理诊断为肝硬化的病例组中，药物性肝损害及自身免疫性肝损害均存在，且后者例数较前者略多，而病理诊断为肝纤维化时，自身免疫性肝病占主要位置^[19]，尚有一步病例，超声提示有肝损害，而病理结果提示正常，原因可能过去曾经有过一过性损伤，现在则恢复正常。

药物性肝损害的诊断有一定的难度，相当一部分患者被误诊或漏诊。超声检查，因其简单、无创、安全，常规超声检查在初筛肝损害原因中具有不可替代的作用。但要想诊断准确性较高，则需要执检医师具有丰富的检测经验及必备的临床经验。二维超声，在肝损害常规检查中占有极其重要的位置。遇到超声提示有肝实质回声增粗时，应想到有无药物性肝损害存在的可能性，仔细询问病史，做出准确的判断，及时提示临床医生，进行排除其他常见原因所致肝病的检查，结合病史、化验，必要时行肝穿病理检查，从而尽快明确诊断。

目前新的药物不断增加，药物引起的肝损害亦会日渐增多，这提示我们：1、医生应该在用药前充分了解各种药物的适应症、禁忌症及不良反应；2、严格掌握适应症及用药剂量，服用前明确指出应注意的事项；3、在病人用药期间应做好监测，定期进行肝、肾功能检查；4、联合用药时，需考虑药物的相互作

用，避免肝损害叠加；5、如发现异常，应嘱病人立即停药，并及时采取正确方法治疗；6、发现肝功能异常患者，还应联想到环境类因素的影响，以便减少不必要的损害；7、超声提示有肝实质损害时，在排除病毒性肝病、自身免疫性肝病之后，应想到药物性肝损害的可能。

参考文献(References)

- [1] Zelber-Sagi S, Ratzin V, Oren R. Nutrition and physical activity in NAFLD: an overview of the epidemiological evidence [J]. World J Gastroenterol, 2011, 17(29): 3377-3389
- [2] Copel L, Sosna J, Kruskal JB, et al. Ultrasound-guided percutaneous liver biopsy: indications, risks, and technique [J]. Surg Technol Int, 2003, 11(8): 154-160
- [3] 曾玲玲, 周桂琴. 药物性肝损害诊断标准及临床应用 [J]. 药物不良反应杂志, 2011, 2(13): 17-20
Zeng Ling-ling, Zhou Gui-qin. Diagnostic criteria and clinical applications of drug-induced liver [J]. J Adverse Drug Reactions, 2011, 2(13): 17-20 (In Chinese)
- [4] 丁兰. 浅谈药物性肝损害 [J]. 天津医药, 2009, 21(4): 20-21
Ding Lan. Brief Introduction of drug-induced liver [J]. Tianjin Medical, 2009, 21(4): 20-21 (In Chinese)
- [5] 李丰衣, 李筠. 中药药物性肝损害的研究现状 [J]. 中华中医药杂志, 2009, 3(24): 265-268
Li Feng-yi, Li Jun. Research of the Chinese medicine drug-induced liver [J]. Chinese Medicine, 2009, 3(24): 265-268 (In Chinese)
- [6] 姚碧艳. 120例药物性肝损害的临床特点分析 [J]. 临床探讨, 2010, 10(48): 128-129
Yao Bi-yan. Analysis of the clinical features of 120 cases of drug-induced liver [J]. Clinical Study, 2010, 10(48): 128-129 (In Chinese)
- [7] 刘翠平, 邹衍泰, 白岚. 6701例药物性肝损害分析 [J]. 现代消化及介入杂志, 2010, 15(6): 338-340
Liu Cui-ping, Zou Yan-tai, Bai Lan. 6701 cases of drug-induced liver [J]. Modern digestion and intervention magazines, 2010, 15(6): 338-340 (In Chinese)
- [8] Farrell GC, van Rooyen D, Gan L, et al. NASH is an Inflammatory Disorder: Pathogenic, Prognostic and Therapeutic Implications [J]. Gut Liver, 2012, 6(2): 149-171
- [9] Mishra P, Younossi ZM. Abdominal ultrasound for diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) [J]. Am J Gastroenterol, 2007, 102(12): 2716-2717
- [10] Hirooka M, Ochi H, Koizumi Y, et al. Splenic elasticity measured with real-time tissue elastography is a marker of portal hypertension [J]. Radiology, 2011, 261(3): 960-968
- [11] Alisi A, Feldstein AE, Villani A, et al. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a multidisciplinary approach [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2012, 179(3): 152-161
- [12] Williams CD, Stengel J, Asike MI, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study [J]. Gastroenterology, 2011, 140(1): 124-131

(下转第 5305 页)

- Le Jie. Obstetrics and Gynaecology [M]. 6th ed. Beijing: People's Health Publishing House, 2004:330-337
- [4] 刘新民. 妇产科手术学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 207-210
Liu Xin-min. Gynecologic surgery science [M]. Beijing: People's Health Publishing House, 2003: 207-210
- [5] 冯萍, 董淑丽. 彭阳县在职妇女子宫肌瘤患病现状调查[J]. 宁夏医学杂志, 2011, 33(9): 875-876
Feng Ping, Dong Shu-li. Current situation of Uterine fibroids investigation with on-the-job women in pengyang county[J]. Ningxia Medical Journal, 2011, 33(9): 875-876
- [6] 李玲, 谢华, 高元红. 9391例健康查体人群中子宫肌瘤发病情况调查分析[J]. 中国疗养医学, 2007, 7(4): 231-231
Li Ling, Xie Hua, Gao Yuan-hong. A survey on incidence of uterine leiomyoma in 9391 women undergoing health examination [J]. Chinese Journal of Convalescent Medicine, 2007, 7(4): 231-231
- [7] 陆剑锋, 田德虎. 198例子宫肌瘤切除术患者术后肌瘤复发与部分患者妊娠结局分析 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2008, 22(12): 921-923
Lu Jian-feng, Tian De-hu. Analysis of recurrence and pregnancy of 198 cases after myomectomy [J]. Journal of Practical Diagnosis and Therapy, 2008, 22(12): 921-923
- [8] Oridot V, Dubuisson JB, Chapron C, et al. Recurrence of leiomyomata after laparoscopic myomectomy [J]. Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists, 2001, 8(4): 495-500
- [9] 潘雪梅. 子宫肌瘤剔除术后米非司酮预防肌瘤复发的临床分析[J]. 中国当代医药, 2010, 17(10): 13-14
Pan Xue-mei. Clinical research on prevention of mifepristone to recurrence of uterine fibroids after myomectomy [J]. China Modern Medicine, 2010, 17(10): 13-14
- [10] 武卉, 姜丽, 鲁桦. 子宫肌瘤剔除术后 239例复发情况分析[J]. 中国误诊学杂志, 2007, 7(9): 2063-2064
Wu Hui, Jiang Li, Lu Hua. Analysis of myomectomy postoperative recurrence in 239 cases of patients[J]. Chinese Journal of Misdiagnosis, 2007, 7(9): 2063-2064
- [11] 王志华. 手术子宫肌瘤复发的相关危险因素分析[J]. 亚太传统医药, 2009, 5(7): 97-98
Wang Zhi-hua. Analysis of related risk factors of Uterine fibroids recurrence after the operation [J]. Asia-Pacific Traditional Medicine, 2009, 5(7): 97-98
- [12] 龙玲, 陈智慧. 腹腔镜子宫肌瘤挖除术后复发相关危险因素的临床分析[J]. 医学临床研究, 2011, 28(1): 73-75
Long Ling, Chen Zhi-hui. Clinical Analysis on the Related Risk Factors of the Recurrence of Uterine Myoma after Laparoscopic Myomectomy [J]. Journal of Clinical Research, 2011, 28(1): 73-75
- [13] Lumbiganon P, Ruggao S, Phandhu-lung S, et al. Protective effect of depot-medroxyprogesterone acetate on surgically treated uterine leiomyomas: a multicentre case-control study [J]. Br J Obstet Gynaecol, 1996, 103(9): 909-914
- [14] Flake GP, Andersen J, Dixon D. Etiology and pathogenesis of uterine leiomyomas: a review [J]. Environ Health Perspect, 2003, 111(8): 1037-1054
- [15] Hanafi M. Predictors of leiomyoma recurrence after myomectomy[J]. Obstet Gynecol, 2005, 105(4): 877-881
- [16] 郭艳, 郭宏, 郝国栋. 腹腔镜下子宫肌瘤剔除术后复发相关危险因素的临床分析[J]. 当代医学, 2011, 17(17): 116-117
Guo Yan, Guo Hong, Hao Guo-dong. Clinical analysis of related risk factors for myomectomy postoperative recurrence with laparoscopic [J]. Contemporary Medicine, 2011, 17(17): 116-117
- [17] Fauconnier A, Chapron C, Babaki-Fard K, et al. Recurrence of leiomyomata after myomectomy [J]. Hum Reprod Update, 2000, 6(6): 595-602
- [18] 朱俊彦, 李卫平, 刘芳荪. 子宫肌瘤挖除术后复发相关因素分析[J]. 上海交通大学学报·医学版, 2008, 28(2): 203-205
Zhu Jun-yan, Li Wei-ping, Liu Fang-sun. Analysis of related factors of recurrence after myomectomy [J]. Journal of Shanghai Jiaotong University: Medical Science, 2008, 28(2): 203-205
- [19] Sammour A, Tulandi T. Laparoscopic fertility promoting Procedures of the fallopian tube and the uterus [J]. Int J Fertil Womens Med, 2005, 3(50): 145-150
- [20] 田芳芳, 张灵武, 杨彩虹, 等. 子宫肌瘤术后复发及相关因素分析[J]. 宁夏医学杂志, 2010, 32(6): 520-521
Tian Fang-fang, Zhang Ling-wu, Yang Cai-hong, et al. A clinical analysis on the situation and related risk factors of recurrence of uterine myoma after myomectomy [J]. Ningxia Medical Journal, 2010, 32(6): 520-521

(上接第 5267 页)

- [13] Morikawa H, Fukuda K, Kobayashi S, et al. Real-time tissue elastography as a tool for the noninvasive assessment of liver stiffness in patients with chronic hepatitis C[J]. J Gastroenterol, 2011, 46(3): 350-358
- [14] Friedrich-Rust M, Schwarz A, Ong M, et al. Real-time tissue elastography versus FibroScan for noninvasive assessment of liver fibrosis in chronic liver disease[J]. Ultraschall Med, 2009, 30(5): 478-484
- [15] Wang CC, Tseng TC, Hsieh TC, et al. Severity of fatty liver on ultrasound correlates with metabolic and cardiovascular risk[J]. J Med Sci, 2012, 28(3): 151-160
- [16] Fukazawa K. Alcoholic cirrhosis and coronary artery disease[J]. Am J Cardiol, 2012, 109(2): 304-305
- [17] Stine JG, Lewis JH. Drug-induced liver injury: a summary of recent advances[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2011, 7(7): 875-890
- [18] Hayashi PH. Causality assessment in drug-induced liver injury[J]. Semin Liver Dis, 2009, 29(4): 348-356
- [19] Saich R, Chapman R. Primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis and overlap syndromes in inflammatory bowel disease[J]. World J Gastroenterol, 2008, 14(3): 331-337
- [20] Obara N, Ueno Y, Fukushima K, et al. Transient elastography for measurement of liver stiffness measurement can detect early significant hepatic fibrosis in Japanese patients with viral and nonviral liver diseases[J]. J Gastroenterol, 2008, 43(9): 720-728