

土三七致肝小静脉闭塞病临床特点及预后影响因素

董娜^{1,2}, 何丹^{1,2}, 张海霞^{1*}

1. 南京大学医学院附属鼓楼医院 药学部, 南京 210008; 2. 中国药科大学 基础医学与临床药学院, 南京 210008

【摘要】目的 总结分析土三七致肝小静脉闭塞病(hepatic veno-occlusive disease, HVOD)的临床特点及预后影响因素。**方法** 回顾性分析南京大学医学院附属鼓楼医院消化内科2016年1月至2017年12月收治的因服用土三七致HVOD的患者临床资料。按治疗转归分为预后良好组和预后不良组,分析年龄、性别、土三七服用方式、服用时长及是否有饮酒史等因素对预后的影响。**结果** 111例患者中,男性66例,女性45例,平均年龄(64.74±9.45)岁。30例(27.0%)患者土三七泡酒服用,46例(41.4%)患者泡水服用,13例(11.7%)患者粉末冲服,其他服用方法不详(医嘱中未注明)。所有患者均出现腹水表现,57例(51.4%)患者同时出现黄疸症状。经保肝、退黄、抗凝等内科治疗和(或)经颈静脉肝内门体静脉内支架分流术治疗后,86例(77.5%)患者病情得到缓解。单因素分析表明,年龄、白细胞计数、碱性磷酸酶、总胆红素、直接胆红素、凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间与预后不良相关。通过多因素Logistic回归分析发现,凝血酶原时间是预后不良的影响因素。**结论** 土三七致HVOD的主要临床表现为大量腹水,凝血酶原时间的延长可能影响其预后。医务人员应加强对土三七毒性的宣传工作,规范中草药的使用。

【关键词】 土三七;肝小静脉闭塞病;临床特点;预后;影响因素

【中图分类号】 R575;R969.3

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2020)08-0044-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.08.010

Clinical characteristics and influencing factors of prognosis of hepatic veno-occlusive disease caused by *Gynura segetum*

DONG Na^{1,2}, HE Dan^{1,2}, ZHANG Hai-xia^{1*}

1. Department of Pharmacy, Nanjing Drum Tower Hospital Affiliated to Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China; 2. School of Basic Medicine and Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210008, China

【Abstract】Objective To summarize and analyze the clinical characteristics and influencing factors of prognosis of hepatic veno-occlusive disease (HVOD) induced by *Gynura segetum*. **Methods** Retrospectively analyzed the medical records of patients who were diagnosed HVOD in Gastroenterology of Nanjing Drum Tower Hospital Affiliated to Nanjing University Medical School from January 2016 to December 2017. According to the treatment outcomes, patients were divided into two groups, the group with good prognosis and the group with poor prognosis. Logistic multivariate regression analysis was used to analyze the influencing factors of prognosis, including age, gender, the way of *Gynura segetum* administration, drinking history. **Results** Among 111 cases of HVOD, 66 patients were male, 45 patients were female, and the average age was (64.74±9.45) years old. There were 30 cases (27.0%) who took *Gynura segetum* soaking in wine, 46 cases (41.4%) steeping in water, 13 cases (11.7%) of powder punching and others were not clear (not specified in the doctor's advice). Ascites were present in all patients, with 57 cases (51.4%) of patients showing jaundice symptoms at the same time. After the treatment of liver, deyellow, anticoagulant and other internal medicine and (or) transjugular intrahepatic portosystemic shunt surgery, 86 cases (77.5%) patients were relieved. Univariate analysis showed that age, white blood cell, alkaline phosphatase, total bilirubin,

基金项目:南京市医学科技发展项目(项目编号:YKK16088);南京市科技发展计划项目(项目编号:201503020)

*通信作者:张海霞, E-mail: zhx_510@hotmail.com

direct bilirubin, prothrombin time, activated partial thromboplastin time and prognosis adversely related to recovery. Logistic multivariate regression analysis showed that prothrombin time has a strong correlation with poor prognosis. **Conclusion** *Gynura segetum* leads to the prominent clinical features of HVOD as the large-volume ascites, prothrombin time may effect on the treatment. Health care professors should strengthen the public's awareness of *Gynura segetum* and regulate the use of Chinese herbal medicine.

【Key words】 *Gynura segetum*; hepatic veno-occlusive disease; clinical characteristic; prognosis; influencing factor

肝小静脉闭塞病(hepatic veno-occlusive disease, HVOD),又称肝窦阻塞综合征(hepatic sinusoidal obstruction syndrome, HSOS),是由各种原因导致的肝小叶中央静脉和肝小叶静脉发生病变或肝细胞死亡,而后导致管腔闭塞形成微血栓,最终引起肝功能损伤和门静脉高压的一种肝脏血管病。该病发病原因国内外有所区别,国外主要是由于骨髓造血干细胞移植(matopoietic stem cell transplantation, HSCT)^[1]及肝转移癌的新辅助治疗,而国内大多数是由于服用含吡咯生物碱(pyrrolidine alkaloids, PAs)类中草药,尤其菊科植物土三七(又称菊三七)较多见^[2-5]。临床主要表现为腹胀、腹痛、乏力、纳差、下肢水肿,部分患者出现皮肤巩膜黄染。但由于该病临床少见,具体机制不明确,无特效的治疗方案,且容易与肝硬化、布加综合征(Budd-Chiari syndrome, BCS)及病毒性肝炎混淆而导致延误治疗^[6]。本文对土三七致HVOD患者的土三七服用方法、生化指标、凝血功能、CT影像结果、治疗方法及治疗转归情况进行分析和总结,并分析影响预后的因素,为早期诊断与治疗提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 资料

回顾性分析2016年1月至2017年12月于南京大学医学院附属鼓楼医院消化内科诊治的因服用土三七致HVOD的111例患者临床资料。以《肝衰竭诊治指南(2018年版)》^[3]为参考依据,根据治疗转归情况将患者分为预后良好组(86例)和预后不良组(25例)。预后良好组包括治愈与好转,预后不良组包括恶化。治愈:①乏力、纳差、腹胀、少尿、出血倾向和肝性脑病等临床症状消失;②黄疸消退,血清总胆红素(total bilirubin, TBIL)<2倍正常值上限(upper limit of normal, ULN),肝脏大小恢复正常;③肝功能指标

基本恢复;④凝血酶原活性(prothrombin activity, PTA)与国际标准化比值(international normalized ratio, INR)恢复正常。好转:①乏力、纳差、腹胀、出血等临床症状明显好转,肝性脑病消失;②黄疸、腹水等体征明显好转;③肝功能指标明显好转(TBIL<5倍ULN, PTA>40%或者INR<1.5)。恶化:①乏力、纳差、腹胀、出血等临床症状及体征加重;②肝功能指标异常;③新发并发症和(或)其他脏器功能衰竭,或原有并发症加重。

根据《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)》^[7]中的诊断标准作为本研究纳入标准。包括患者有PAs药物史,且存在以下3项或通过病理确诊为HVOD:①腹胀和(或)肝区疼痛、肝大和腹水;②TBIL升高或其他肝功能异常;③典型CT或MRI表现。排除标准:①其他原因导致的肝损伤,如BCS、病毒性肝硬化、酒精性、自身免疫性、代谢性及遗传性肝病,自身免疫性肝炎等;②肿瘤及其他原因导致的严重腹水的患者;③临床资料缺失的患者。

1.2 方法

分析年龄、性别、土三七服用方式、是否有饮酒史及实验室检查指标如白细胞(white blood cell, WBC)、血小板(platelet, PLT)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、TBIL、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transpeptidase, γ -GT)、白蛋白(albumin, ALB)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)及纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)等因素对预后的影响。

1.3 统计学方法

采用SPSS 20.0软件进行分析。计量资料符合正

态分布和方差齐性以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 t 检验;不符合正态分布和方差齐性采用非参数检验。计数资料采用交叉列联表,用卡方(χ^2)进行检验。应用多因素 Logistic 回归分析预后影响因素。显著水平 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 性别及年龄

男女比例为 22:15(66/45),年龄段为 33~87 岁,平均年龄(64.74 ± 9.45)岁,其中 99% 为 43 岁以上患者。

2.2 病因

111 例患者中有 30 例(27.0%)患者泡酒服用,46 例(41.4%)患者泡水服用,13 例(11.7%)患者粉末冲服,其他患者具体服用方式不详(医嘱中未注明服用方式)。发病时间不固定,最短为用药后 1 周左右,最长者服用土三七半年左右后发病。41 例(36.9%)患者因骨伤科疾病疼痛而服用土三七,包括外伤、腰背疼痛、颈部疼痛、下肢疼痛、腰椎间盘突出、痛风、腰背肩酸痛等,1 例因低血压、1 例因高血压而服用,其他患者将该药作为保健品口服使用。

2.3 临床表现

111 例患者均有腹水表现,25 例(22.5%)患者伴有下肢不同程度的水肿,57 例(51.4%)同时出现黄疸症状,4 例(3.6%)患者出现腹胀、黄疸的同时伴有淤血瘀斑等出血表现。大多数患者伴有食欲下降、乏力、纳差、少尿等症状。有部分患者出现恶心、呕吐,伴有肝区疼痛等症状。

2.4 各项检查情况

2.4.1 实验室检查 实验室检查结果多为凝血功能异常、转氨酶异常、血小板数量下降。其中 ALT 异常升高 71 例(64.0%),检测值 9~1451.2 U/L,AST 异常升高患者 71 例(64.0%),检测值 24~1202 U/L;PT 延长 24 例(21.6%);血小板减少 71 例(64.0%);TBIL 升高 96 例(86.5%);DBIL 升高 42 例(37.8%)。

2.4.2 影像学检查 102 例(91.9%)患者进行了腹部肝胆 B 超检查,大部分显示肝脏弥漫性病变、胆囊壁肿大,符合 HVOD 的基本特征。在腹部 B 超血流速度检查中,大部分患者显示肝、脾静脉变细,血流减

慢。腹部 CT 平扫结果大部分显示有腹水、淤血、肝肿大、肝实质不均匀密度降低及脾脏增大。

2.4.3 病理学检查 12 例(10.8%)患者进行了肝组织活检穿刺术,肝穿刺大部分可见肝窦扩张充血,多伴有肝实质细胞不同程度肿胀、变形、坏死,汇管区纤维组织增生伴炎细胞浸润,部分可见肝内小静脉管壁增厚,管腔狭窄或有闭塞的症状。

2.5 治疗及预后

所有患者均有明确的土三七服用史,结合其临床表现、实验室检查及影像学检查结果等明确为 HVOD。首先立即停止服用土三七,给予内科综合治疗,主要包括退黄、保肝、利尿消肿、防治感染、改善循环、营养支持等治疗,必要时加用抗凝治疗。对于内科治疗效果不佳的患者根据情况采用经颈静脉肝内门体静脉内支架分流术(transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt, TIPSS)治疗。46 例(41.4%)患者进行 TIPSS 治疗,其中有 10 例(9.0%)患者预后不良,其他患者均预后良好,说明必要时采用 TIPSS 治疗可以改善患者的预后。本研究 111 例患者中有 86 例(77.5%)预后良好,25 例(22.5%)预后不良。

2.6 单因素分析

单因素分析表明,年龄 ≥ 60 岁的患者预后不良占比更高,差异有统计学意义($P<0.05$),而其他因素性别、服用方式、临床表现、服用时长、是否有饮酒史等差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表 1。2 组的 WBC、ALP、TBIL、DBIL、PT、APTT 差异有统计学意义($P<0.05$),PLT、ALT、AST、 γ -GT、ALB、FIB 差异无统计学意义($P>0.05$),详见表 2。

2.7 预后影响因素分析

经多因素 Logistic 回归分析,得出 PT 为土三七致 HVOD 预后的影响因素($OR=0.094$, 95%CI=1.000~1.114, $P<0.05$)。

3 讨论

土三七属菊科植物,又称菊三七,功效同三七有止血、化瘀、消肿、止痛,但不同的是其含有 PAs 有严重的肝毒性,可在肝中被肝细胞色素 P450 酶代谢为有活性的脱氢吡咯烷生物碱,其与亲核结构发生反应,生成的产物具有烷化剂作用,可以损伤肝窦和肝

表1 2组患者一般资料比较(例)

| 项目 | 预后良好组 (n=86) | 预后不良组 (n=25) | χ^2 值 | P值 |
|----------|-----------------|-----------------|------------|-------|
| 性别 | | | 0.160 | 0.689 |
| 男 | 52 | 14 | | |
| 女 | 34 | 11 | | |
| 年龄 | | | 4.365 | 0.037 |
| <60岁 | 37 | 5 | | |
| ≥60岁 | 49 | 20 | | |
| 服用方式 | | | 1.092 | 0.579 |
| 泡酒 | 24 | 6 | | |
| 泡水 | 32 | 14 | | |
| 粉末冲服 | 10 | 3 | | |
| 不详 | 20 | 2 | | |
| 临床表现 | | | 3.566 | 0.168 |
| 腹胀 | 45 | 8 | | |
| 腹胀伴黄疸 | 38 | 15 | | |
| 腹胀伴黄疸、出血 | 3 | 2 | | |
| 服用时长 | | | 0.013 | 0.908 |
| ≤3个月 | 42 | 15 | | |
| >3个月 | 15 | 5 | | |
| 不详 | 29 | 5 | | |
| 是否有饮酒史 | | | 0.713 | 0.398 |
| 是 | 24 | 9 | | |
| 否 | 34 | 8 | | |
| 不详 | 28 | 9 | | |

表2 2组患者实验室指标比较

| 项目 | 预后良好组(n=86) | 预后不良组(n=25) | Z/t值 | P值 |
|---|-----------------------|----------------------|--------|-------|
| WBC($\times 10^9/L$) ^{**} | 6.00(4.50,8.00) | 8.50(6.05,11.50) | -2.725 | 0.006 |
| PLT($\times 10^9/L$) [*] | 112.81±42.53 | 121.08±53.29 | -0.806 | 0.422 |
| ALT(U/L) ^{**} | 90.50(26.52,267.25) | 130.00(56.75,318.05) | -0.995 | 0.320 |
| AST(U/L) ^{**} | 101.80(40.77,257.47) | 109.00(80.50,320.25) | -1.214 | 0.225 |
| ALP(U/L) ^{**} | 130.70(109.45,184.80) | 164.40(85.95,133.70) | -2.107 | 0.035 |
| γ -GT(U/L) ^{**} | 132.55(75.72,185.20) | 98.80(55.00,159.00) | -1.221 | 0.222 |
| TBIL($\mu\text{mol/L}$) ^{**} | 35.80(24.55,51.60) | 50.20(29.85,99.80) | -2.778 | 0.005 |
| DBIL($\mu\text{mol/L}$) ^{**} | 19.95(12.67,29.25) | 35.70(18.90,78.10) | -3.089 | 0.002 |
| ALB(g/L) ^{**} | 33.00(29.87,35.60) | 31.20(29.25,35.85) | -0.826 | 0.409 |
| PT(s) ^{**} | 16.05(14.77,19.08) | 18.60(16.15,25.90) | -2.803 | 0.005 |
| APTT(s) ^{**} | 42.45(36.75,49.42) | 47.50(38.00,58.30) | -2.079 | 0.038 |
| FIB(g/L) ^{**} | 2.00(1.70,2.70) | 1.80(1.25,2.55) | -1.711 | 0.087 |

注:^{*}表示符合正态分布和方差齐性,采用t检验,以均值±标准差表示;^{**}表示不符合正态分布及方差齐性,采用非参数检验,以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示;WBC表示白细胞;PLT表示血小板;ALT表示丙氨酸氨基转移酶;AST表示天冬氨酸氨基转移酶;ALP表示碱性磷酸酶; γ -GT表示 γ -谷氨酰转肽酶;TBIL表示总胆红素;DBIL表示直接胆红素;ALB表示白蛋白;PT表示凝血酶原时间;APTT表示活化部分凝血活酶时间;FIB表示纤维蛋白原

小静脉内皮细胞,引起管腔变窄、血流出现障碍,从而导致HVOD^[8-12],但具体分子机制未完全明确,临床上无特效的治疗方案。

本研究发现,老年人是该病的高发人群,平均年龄(64.74±9.45)岁,预后不良组中≥60岁的老年人占较高的比例,差异有统计学意义($P<0.05$)。可能因老年人肝细胞色素P450酶的功能减退,对土三七毒性的代谢降低,从而导致严重肝毒性;也可能是因为老年人容易听信民间偏方,误将土三七当作三七治疗外伤及各种原因导致的疼痛,此分析结果与文献研究一致^[13-14]。

本研究将111例患者按照治疗转归情况分为预后良好组和预后不良组,经过统计学分析,2组的WBC、ALP、TBIL、DBIL、PT、APTT差异有统计学意义($P<0.05$)。表明患者凝血功能的恶化程度与疾病的严重程度有一定的相关性,可能对患者的转归产生影响。通过多因素Logistic回归分析发现,PT为预后的影响因素($OR=0.094, 95\%CI=1.000 \sim 1.114, P<0.05$),进一步说明凝血功能的恶化对转归有相关性。相关文献报道^[6,15-16],土三七泡酒服用比泡水服用的肝毒性更为严重,且高浓度的水煎液肝毒性明显高于低浓度的水煎液^[17]。Neuman等^[18]的研究发现,PAs是通过诱导炎性细胞因子和增强乙醇的凋亡作用,上调乙醇诱导的肝毒性,因此存在肝损伤或同时滥用酒精的

人可能更容易引起PAs诱导的肝毒性。但本研究发现服用方式比较差异无统计学意义,可能是由于样本量少和部分患者未获取到具体使用方法等原因存在一定的局限性,今后需进一步研究。

本研究存在以下不足之处:①本研究为回顾性研究,所有资料获取均来自于病历记录,并非来自于患者描述,导致数据收集可能存在偏差;②样本量较少,存在一定的局限性;③本研究仅纳入具有明显临床症状的患者,可能会遗漏相当数量的有土三七服用史但症状轻微未及时就医的患者。

综上所述,中草药的认知与使用方面存在较多问题,作为药师应加强中草药使用的宣传工作,规范中草药的使用。同时加强中草药不良反应报告的监测工作,加强对PAs类药物的安全监测工作,保障患者的安全用药,减少不良反应的发生。

【参考文献】

- [1] Mohty M, Malard F, Abecassis M, et al. Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease: current situation and perspectives—a position statement from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)[J]. Bone Marrow Transplant, 2015, 50(6): 781–789.
- [2] 郝俊贵, 颜学兵, 季芳. 土三七致肝小静脉闭塞病25例临床特点分析[J]. 肝脏, 2017, 22(2): 108–110.
- [3] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2018年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(1): 38–44.
- [4] 徐静, 郑文凯, 李平, 等. 土三七导致肝窦阻塞综合征20例[J]. 肝脏, 2016, 21(11): 905–907.
- [5] 彭苗苗, 葛卫红, 诸葛宇征. 土三七致肝小静脉闭塞症患者的临床特点分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(8): 938–941.
- [6] 郑可造. 土三七致肝小静脉闭塞病10例临床表现[J]. 肝脏, 2017, 22(11): 1024–1026.
- [7] 中华医学会消化病学分会肝胆疾病协作组. 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]. 临床肝胆病杂志, 2017, 3(9): 1627–1637.
- [8] 王轶, 诸葛宇征, 张峰, 等. 土三七致肝小静脉闭塞病治疗的单中心回顾性研究[J]. 中华消化杂志, 2016, 36(12): 811–815.
- [9] 汪燕燕, 孙旭群, 夏泉, 等. 某院消化内科病房40例药物性肝损伤综合分析[J]. 安徽医药, 2018, 22(3): 579–582.
- [10] 魏霞, 李高升. 28例土三七致肝小静脉闭塞综合征的临床特点分析[J]. 国际医药卫生导报, 2018, 24(5): 649–651.
- [11] 张荣文, 冷爱民. 土三七致肝小静脉闭塞病159例临床分析[C]. 北京: 2015临床急重症经验交流第二次高峰论坛, 2015: 1–2.
- [12] Yang M, Ruan J, Gao H, et al. First evidence of pyrrolizidine alkaloid N-oxide-induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome in humans[J]. Arch Toxicol, 2017(4): 1–13.
- [13] Pelkonen O, Turpeinen M, Hakkola J. Inhibition and induction of human cytochrome P450 enzymes: current status[J]. Arch Toxicol, 2007, 39(4): 699–721.
- [14] Chen Z, Huo J R. Hepatic veno-occlusive disease associated with toxicity of pyrrolizidine alkaloids in herbal preparations[J]. Neth J Med, 2010, 68(6): 252–260.
- [15] Yang M, Ruan J, Fu P P, et al. Cytotoxicity of pyrrolizidine alkaloid in human hepatic parenchymal and sinusoidal endothelial cells: firm evidence for the reactive metabolites mediated pyrrolizidine alkaloid-induced hepatotoxicity [J]. Chem Bio Interact, 2016, 243: 119–126.
- [16] Gao H, Ruan J Q, Chen J, et al. Blood pyrrole-protein adducts as a diagnostic and prognostic index in pyrrolizidine alkaloid-hepatic sinusoidal obstruction syndrome[J]. Drug Des Devel Ther, 2015, 9: 4861–4868.
- [17] 苟小军, 曹健美, 侯立新. 土三七诱导肝小静脉闭塞病大鼠模型研究[J]. 上海中医药大学学报, 2017, 31(5): 86–90, 101.
- [18] Neuman M G, Cohen L B, Steenkamp V. Pyrrolizidine alkaloids enhance alcohol-induced hepatocytotoxicity in vitro in normal human hepatocytes[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21: 53–68.

收稿日期: 2019-11-08 本文编辑: 任洁