

## · 临床病理讨论 ·

## 发热、肝功能损害一例

程丹颖 李玥 邢卉春 王笑梅 欧蔚妮 段英 成军

引起肝功能损害的原因很多,如病毒性肝炎、脂肪肝、肝硬化、肝癌、胆道疾病、血液循环系统疾病、化学中毒等。肝组织病理学检查对不明原因肝损伤患者有重要确诊价值。现报道本科室收治1例以发热、黄疸为主要症状,经肝组织活检明确为胆系感染的病例的诊治过程。

## 一、病历摘要

患者,女性,52岁,农民。因“纳差、尿黄1周,发热4 d”于2013年3月2日入院。患者入院1周前无明显诱因出现纳差、厌油,伴有上腹胀,同时尿色加深,偶有脐周轻微阵发绞痛,未予重视。入院4 d前开始出现发热,最高体温38℃,伴右侧膝关节疼痛,无寒战,无咳嗽、鼻塞、流涕,无恶心、呕吐,无皮疹,无灰白便,无皮肤瘙痒,自服退热止痛药两片,具体药物名称不详,仍有纳差、眼黄、尿黄、发热,就诊于本院门诊,查肝功能异常,为进一步诊治收入院。发病前无暴饮暴食史。

既往有皮肤湿疹病史1年,间断应用外用药物治疗,具体药物名称不详。否认胆囊炎病史。否认肝炎患者密切接触史,无手术外伤史,否认食物、药物过敏史,无烟酒嗜好。

## 二、病例诊治过程

1. 入院后查体: P: 80次/min, R: 20次/min, BP: 110/70 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa), 入院当时体温不高(在家用过退热药)。神志清楚,皮肤、巩膜中度黄染,腹部、右前臂及左侧小腿皮肤可见散在红色斑丘疹,压之退色,伴有脱屑,疹间皮肤正常(皮肤科会诊考虑为湿疹),肝掌(一)、蜘蛛痣(一),心肺无异常,腹部平软,剑突下轻压痛,莫菲氏征(±),肝脾肋下未触及,肝区叩痛(±),移动性浊音(一),扑翼征(一)。

2. 实验室及辅助检查结果: 血常规: WBC  $7.8 \times 10^9/L$ , 中性粒细胞比例77.31%, 嗜酸性粒细胞比例2.1%, RBC  $4.18 \times 10^{12}/L$ , Hb 130 g/L, PLT  $257 \times 10^9/L$ 。尿胆原(3+)。C反应蛋白(CRP) 29.12 mg/L。降钙素原0.3 ng/ml。PTA 95.7%。甲型肝炎病毒、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、丁型肝炎病毒、戊型肝炎病毒血清标志物(一)。EB病毒、巨细胞病毒抗体-IgM(一)。自身抗体(一), ENA谱(一)。结核抗体(一)。血沉79 mm/60 min。异型淋巴细胞7%。肝功能: ALT 226.5 U/L, AST 185.1 U/L, TBil 147.5  $\mu\text{mol/L}$ ,

DBil 110.7  $\mu\text{mol/L}$ , ALB 36.5 g/L, 球蛋白(globulin, GLB) 46.2 g/L,  $\gamma$ -谷氨酰转氨酶( $\gamma$ -glutamyltransferase, GGT) 805.7 U/L, 碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP) 329.5 U/L, 胆碱酯酶(cholinesterase, CHE) 6734 U/L, 总胆汁酸(total bile acid, TBA) 227  $\mu\text{mol/L}$ 。甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP) 4.6 ng/ml, 血清糖链抗原19-9(carbohydrate antigen, CA19-9) 242 U/ml。特种蛋白: 免疫球蛋白IgG 17.1 g/L, IgA 5.21 g/L, 补体C<sub>3</sub> 2.03 g/L, C<sub>4</sub> 0.43 g/L, 铜蓝蛋白0.84 g/L, 抗“O”128 IU/ml。血培养(一)。心电图、胸部X线片未见明显异常。彩色多普勒超声示肝弥漫性病变。腹部增强CT示肝、脾肿大, 胆囊壁增厚, 稍强化, 无肝内、外胆管扩张, 胆囊、胆管内未见异常密度影。

3. 入院后治疗: 给予复方甘草酸苷、还原型谷胱甘肽、多烯磷脂酰胆碱等保肝、退黄治疗。患者入院次日下午发热, T: 38.0~38.2℃, 因患者入院前已发热4 d, 查体莫菲氏征(±), 血常规检查提示中性粒细胞比例升高, 彩色多普勒超声示胆囊壁厚, 考虑不能除外胆系感染, 给予甲磺酸左氧氟沙星抗感染治疗5 d, 发热未改善, 每日下午发热, 最高体温38.5~38.9℃, 持续4 h体温可自行下降, 遂于3月7日将抗菌药物升级为哌拉西林舒巴坦钠, 同时保肝治疗(药物同前)。此期间患者黄疸稍有消退, 体温高峰下降至38.0~38.4℃, 发热持续时间也缩短, 每日2 h左右, 腹部体征好转, 压痛减轻, 莫菲氏征(一), 但GGT、ALP仍进行性升高(GGT 1337.3 U/L、ALP 830.1 U/L)。3月11日复查血常规: WBC较前升高( $8.95 \times 10^9/L$ ), 中性粒细胞比例稍有下降(71.2%), 嗜酸性粒细胞比例5.3%, 轻度贫血(Hb 107 g/L), RBC  $370 \times 10^9/L$ 。CRP升高(68.3 mg/L)。肝功能提示胆红素明显消退, 但转氨酶有所升高(ALT 303.2 U/L, AST 241.5 U/L, TBil 67.3  $\mu\text{mol/L}$ , DBil 48.8  $\mu\text{mol/L}$ )。抗感染、保肝治疗已10 d, 诊断尚不明确, 故提请病例讨论。

4. 临床讨论: (1)内五科主任: 患者以发热、黄疸为主要症状入院, 常见嗜肝病毒病原学指标检查均为阴性, 不能诊断为病毒性肝炎。患者GLB水平明显升高, 血沉快, 但自身抗体阴性, 目前自身免疫性肝病诊断依据不足。入院时查体示胆囊区有压痛, 血常规示中性粒细胞比例升高, 炎症标志物升高, 影像学检查示胆囊壁增厚, 考虑不能除外胆系感染。抗感染治疗后体温有所下降, 但腹部彩色多普勒超声及CT均未显示胆囊急性炎症的迹象, 无胆管扩张及结石存在, 尚无法确定发热是否和胆系感染有关,

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2013.05.032

作者单位: 100015 北京市, 首都医科大学附属北京地坛医院肝病中心

通讯作者: 成军, Email: jun.cheng.ditan@gmail.com 邢卉春, Email: hchxing@sohu.com

GGT、ALP进行性升高,仍需注意胆系疾患,建议行肝组织活检进一步明确诊断。患者已发热2周,其他感染性疾病如布氏杆菌病、伤寒等需进一步除外,已做相关检查、结果尚未回报。另外,患者发热、黄疸、肝脾大,目前出现轻度贫血,必要时行骨穿术进一步除外血液系统疾病。

(2)内三科主任:患者中年女性,有湿疹病史,考虑可能存在过敏体质,既往因湿疹有用药史,此次病程中因关节痛有服药史,化验嗜酸性粒细胞比例略高,保肝治疗后胆红素下降,但GGT、ALP持续升高,提示存在肝内胆汁淤积,病毒标志物阴性,可基本除外病毒感染因素,患者虽发热,但感染中毒症状不重。故该患者诊断考虑为药物性肝损伤可能性大,建议行肝组织活检协助诊断,同时可行MRCP检查排除胆道病变,治疗方面可适当简化用药。

(3)内四科主任:患者先有消化道症状,后出现黄疸,检查结果示异型淋巴细胞升高,CRP升高,IgG升高,提示病毒感染可能性大。因甲型、乙型、丙型、丁型、戊型肝炎病毒标志物均为阴性,故考虑为目前未知的病毒感染导致肝损伤。患者胆系感染存在,但应用抗菌药物后仍发热,不能用胆系感染解释肝损伤。建议行肝组织活检进一步明确病因。

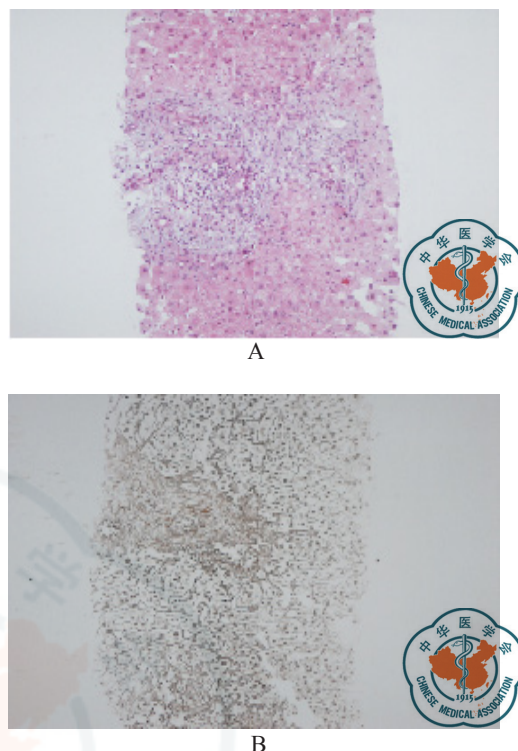
(4)内三科进修医师甲(镇江市第三人民医院):患者发热、黄疸原因未明,CT示肝、脾肿大,考虑不能除外原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC),动态观察胆管、胆道变化,建议行MRCP检查。

(5)内四科进修医师乙(邢台市人民医院):患者无明确服药史,CT示脾大,目前黄疸下降,但仍发热,不能用药物性肝损伤解释。血液系统疾病如恶性组织细胞病早期可仅表现为血色素下降,该患者复查Hb 107 g/L,需要进一步排除该病。患者不能除外血管病变,如下腔静脉病变。患者发热、黄疸,需要除外甲状腺功能亢进导致肝损伤。

(6)肝病中心主任总结:该患者目前诊断考虑以下几个方面:①胆系感染引起肝损伤不能除外;②患者中年女性,GLB明显升高,血沉快,自身抗体阴性,需要除外自身抗体阴性的自身免疫性肝病;③患者病程中有服用退热止痛药史,药物性肝损伤不能完全除外;④常见嗜肝病毒病原学指标检查均为阴性,但不能除外未分型病毒感染可能。建议MRCP检查了解胆系情况,尽快行肝组织活检协助诊断。患者目前存在肝内胆汁淤积,建议加用腺苷蛋氨酸退黄。

患者于病例讨论当日下午行彩色多普勒超声引导下肝组织活检术,过程顺利。甲状腺功能检查未见明显异常,因患者经济困难,拒绝行MRCP检查,继续保肝、抗感染治疗。3月18日肝组织活检结合临床,考虑为急性胆系感染,见图1。因患者仍有发热,最高体温38.0~38.3℃,抗菌药物改为头孢派酮舒巴坦后,患者体温逐渐下降,肝功能各项指标逐渐恢复,病情好转出院。

**讨论** 急性胆系感染泛指胆道系统的急性感染,包括急性胆囊炎和急性胆管炎,是临床常见的急腹症之一。急性



注: A: HE染色, 10 ×; B: 网状纤维染色, 10 ×

图1 肝组织病理学检查

胆囊炎绝大多数与胆管结石有关。急性胆管炎常见原因为胆管结石、胆道蛔虫、胆肠吻合、胆管狭窄、胆道肿瘤、十二指肠憩室等引起的胆管梗阻或侵入性诊治操作(如ERCP或PCT)污染所致<sup>[1]</sup>。肝内或肝外的胆道梗阻引起胆汁引流不畅、淤滞,细菌逆流入血产生内毒素血症、脓毒症,进而引起腹痛、寒战和高热、黄疸典型临床表现,也称作Charcot三联征,常伴有恶心、呕吐、食欲下降、乏力、皮肤瘙痒等。由于胆管梗阻肠道中缺少胆汁,故大便颜色变浅,或似陶土样。查体时,剑突下或右上腹局限性压痛。绝大多数患者血白细胞显著升高,TBil增高,尤以DBil增高为主,尿中胆红素阳性。超声或CT常能发现阳性结石及胆道扩张、胆囊增大表现<sup>[2]</sup>。如病情进展迅速或治疗不当可发展成化脓性胆囊炎或梗阻化脓性胆管炎,出现休克和中枢抑制现象,如:困倦、谵妄、定向力障碍、行为异常、嗜睡或昏迷等,病死率高<sup>[3-5]</sup>。少数为非结石性胆系感染,其发病与物理、化学、生物、体液及神经等众多因素有关,病理基础以胆系组织缺血坏死、细菌感染和胆汁淤积为主,早期不易诊断,容易发生误诊和漏诊<sup>[6]</sup>。

本病例患者有发热、黄疸,但中毒症状不重,血常规示轻微升高,影像学未见胆管扩张及结石存在,是导致病初不能明确诊断的原因。肝组织活检是诊断肝脏疾病最有效手段之一,对不明原因肝损伤患者有重要确诊价值。临床上常规检查无法明确病因的肝损伤患者,若无肝组织活检禁忌症,应在最佳时机行肝组织活检术<sup>[7-9]</sup>。通过肝组织活检结合其他检查,可使94.32%的不明原因肝功能异常患

者得以确诊<sup>[8]</sup>。该患者肝组织病理示汇管区较多中性粒细胞浸润,同时排除其他原因导致的肝损伤,结合临床考虑为急性胆系感染。胆系感染时炎症波及邻近的肝细胞并使之损伤,从而引起肝功能损害。该患者为非结石性急性胆系感染,或可能存在影像学检查不能发现的微小结石或等密度结石<sup>[1]</sup>,需进一步随诊观察。

抗感染治疗是急性胆系感染治疗中的一项重要措施。抗菌药物的选择需考虑胆系感染的常见细菌种类和细菌对抗菌药物的敏感性、在胆汁中的浓度、不良反应及患者经济情况等因素。此外,应依据治疗效果和细菌培养、药敏来调整抗生素。胆系的细菌主要来源于肠道,以革兰阴性菌占多数,最常见的是大肠埃希菌,其次是肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌<sup>[10]</sup>。当胆道梗阻时胆汁的正常排泄受阻,肠道细菌经门脉系统移行或经Vater壶腹逆行入胆道,或经门静脉、淋巴系统入侵引起胆道感染。文献<sup>[11-13]</sup>报道,近年来肠球菌属引起的胆道感染也日益增多。病情较重者或保守治疗后继续恶化,出现腹痛加剧、体温上升,胆囊肿大等,应及时手术<sup>[14]</sup>。胆道梗阻引起的胆系感染原则上应尽快解除胆道梗阻<sup>[15]</sup>。

#### 参考文献

- 1 赵昕,王明锋,金中奎,等.不伴胆道扩张的重症急性胆管炎四例报告.中华肝胆外科杂志,2011,17(8):675-677.
- 2 张利霞,沈云志.急性胆管炎的诊断与非手术治疗进展.国际消化病杂志,2008,28(5):418-420.
- 3 吴阶平,裘法祖,黄家驷.外科学.6版.北京:人民卫生出版社,1999:1287-1290.
- 4 徐周纬,方茂勇,刘雷,等.重症急性胆管炎诊治的研究进展.中国普通外科杂志,2011,20(3):292-294.
- 5 徐周纬.142例急性胆管炎的临床治疗分析.国际外科学杂志,2011,38(8):546-548.
- 6 刘胜,苑敏.急性非结石性胆囊炎临床特点及治疗方法探讨.中国实用医药,2009,4(2):116-117.
- 7 余松远,邓远,屈亚莉,等.超声引导肝穿刺活检并发症及处理对策.中华超声影像学杂志,2011,20(6):496-498.
- 8 庞淑珍,欧晓娟,石晓燕,等.原因不明肝功能异常88例临床及病理分析.中华内科杂志,2011,50(1):36-39.
- 9 林家东,彭齐荣.超声引导肝穿刺活检对不明原因肝性黄疸的诊断价值.中西医结合肝病杂志,2010,20(2):106-107.
- 10 严胜利.急性胆道感染的病原学及其药物敏感性研究.中国药理学,2012,21(2):28-29.
- 11 孟庆玲,黄曙,范志宁,等.胆道良恶性梗阻致胆道感染的菌群分布与耐药状况.中华消化内镜杂志,2010,27(27):649-651.
- 12 杨勇,黄允宁,杨世杰,等.胆道感染的病原菌分布及药敏分析.中华普通外科学文献(电子版),2010,4(5):484-485.
- 13 赵水娣,王敏,林洁,等.急性胆道感染中肠球菌的耐药性检测及临床分析.中国现代医学杂志,2012,14(9):108-109.
- 14 杨文奇,孟翔凌,刘弋,等.开腹胆囊切除严重并发症原因分析及防范.肝胆胰外科杂志,2008,20(5):353-355.
- 15 Lauder CI, Strickland A, Maddern GJ. A novel technique for biliary T-tube fixation. Ann R Coll Surg Engl, 2010, 92(2):169.

(收稿日期:2013-04-09)

(本文编辑:李卓)

程丹颖,李玥,邢卉春,等.发热、肝功能损害一例[J/CD].中华实验和临床感染病杂志:电子版,2013,7(5):741-743.