



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.04.004

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.04.004>

· 综述与讲座 ·

吡咯烷生物碱诱导肝窦阻塞综合征的研究进展

刘少松 周晓东

[关键词] 肝窦阻塞综合征; 土三七; 吡咯烷生物碱; 药物性肝损伤

药物性肝损伤(DILI)是临床上常见疾病,在世界范围内引起较多关注。在我国,DILI常发生于摄入中草药后^[1]。值得注意的是,含吡咯烷生物碱(PAs)的草药或食物引起的DILI病例数量仍然在增加,尤其是服用草药土三七(*Gynura segetum*)引起的肝损伤,也称为PAs诱导的肝窦阻塞综合征(PAs-HSOS)。肝窦阻塞综合征(HSOS)也称肝小静脉阻塞性疾病(HVOD),为一种肝毒性损伤,是以肝窦内和叶间小静脉内皮细胞水肿、坏死、脱落,肝内淤血、门静脉高压和肝功能异常为特征的肝血管疾病^[2-4]。1954年,Bras等^[5]在光镜下观察到肝小静脉闭塞性纤维化的病理特征,故将该疾病命名为HVOD。随着进一步研究,发现毒性损伤的主要部位是肝窦内皮细胞,随后导致小叶中心肝细胞受损等一系列改变,因此,2002年DeLeve等将其更名为HSOS^[6-8]。

HSOS有多种病因,在西方国家,HSOS常与骨髓造血干细胞移植(HSCT)有关,而在国内常与服用含PAs的植物有关,如最常见的中草药土三七^[9-11]。HSCT-HSOS的相关研究较多,诊断及治疗方面比较明确^[12-15],但由于中西方HSOS病因不同,HSCT-HSOS的诊断和治疗方法很难应用于PAs-HSOS患者中。PAs-HSOS患者主要的临床表现为腹水、肝区疼痛、肝肿大、消瘦和黄疸^[16],在临床上易与失代偿期肝硬化、布加综合征等相混淆,由于尚缺乏PAs-HSOS的诊断标准或特定治疗方法,患者常被误诊,病死率约为20%~70%^[17]。本文对PAs-HSOS的发病机制、临床表现、影像学特征及目前的诊断和治疗方法进行综述,旨在为PAs-HSOS患者的治疗提供依据。

一、土三七与 PAs

PAs在植物中分布广泛,大部分存在肝毒性。据统计,6 000余种植物含PAs,PAs种类约有600余种,其中120余种具有肝毒性,称为肝毒性PAs,主要集中于菊科、豆科和紫草科中^[18-19]。土三七不同于三七,是指菊科的菊叶三七,为最常见的含PAs的植物,喜湿润和隐蔽环境,全国大部分地区均有栽培,是一种具有清热解毒功效可内煎外敷的中草药^[20-21]。1980年国内首次报道土三七导致HSOS病例,之后PAs导致HSOS的病例报道逐年增多^[22]。

二、PAs 相关的肝毒性机制

PAs的肝毒性与其结构相关,目前致病机制尚不明确,有动物模型研究结果显示,肝脏细胞色素P450(CYP450)系统发挥至关重要的作用。当人体口服含PAs的草药后,PAs被胃肠道吸收,随后转运至肝脏代谢,经过肝细胞内依赖CYP450的脱氢反应后生成脱氢吡咯烷生物碱,成为高反应活性吡咯代谢物,后者可迅速与细胞蛋白结合形成吡咯-蛋白复合物(PPA)损伤肝窦内皮细胞,导致肝窦内皮细胞转变成圆盘状,同时导致基质金属蛋白酶(MMP)-9的释放,降解细胞外基质,从而使肝窦内皮细胞(HSECs)和窦周间隙的连接松弛,随后血细胞进入窦周间隙,导致HSECs、Kupffer细胞等窦状隙内皮细胞死亡,窦壁完整性受损。死亡的窦状隙内皮细胞形成栓子阻塞窦状隙,肝窦静脉流出受阻,发生肝窦后门静脉高压,由于叶间小静脉阻塞,导致肝脏微循环障碍,可致肝淤血、坏死、纤维化等^[13,23];PPA同时也可与核酸结合,可能有致癌和致突变作用^[24-27]。此外,体外实验数据表明,窦内皮细胞可能对PPA更敏感,这种差异可能与细胞内重要的清除剂谷胱甘肽的水平较低有关^[28]。同时也有研究表明常与PAs共存于植物中的吡咯样衍生物

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81760524、81560395)

作者单位:330006 南昌,南昌大学第一附属医院消化内科

通讯作者:周晓东,E-mail:zhouxdncu@163.com

(PA-N 氧化物)也具有肝毒性^[26,29]。

三、肝窦阻塞综合征的临床表现及实验室检查

HSOS 发病年龄不一,从 1 ~ 81 岁均有报道^[30]。患者服用含 PAs 植物后的发病时间不等,最常见的发病时间为服用土三七后 1 个月内出现症状,最主要的临床表现为腹水,其次为腹胀、黄疸、食欲不振和肝肿大,少部分患者可出现体重增加^[16,31]。体格检查可发现皮肤巩膜黄染、肝区叩击痛、移动性浊音,病情严重者可出现胸腔积液或双下肢水肿,甚至出现上消化道出血、继发感染、肝肾综合征、肝性脑病、多器官功能衰竭等严重并发症导致死亡^[31]。部分患者无典型临床症状。

多数患者血常规检查结果无明显异常,红细胞、白细胞和血小板计数均在正常参考值范围内,部分患者可出现血小板计数轻度下降。肝功能异常主要表现为 ALT(53 ~ 478 U/L)、AST(51 ~ 397 U/L)、碱性磷酸酶(79 ~ 331 U/L)、 γ -谷氨酰转肽酶(61.8 ~ 242.0 U/L)、总胆红素(25.0 ~ 49.2 $\mu\text{mol/L}$)及直接胆红素(26.3 ~ 33.9 $\mu\text{mol/L}$)等指标不同程度升高,血清白蛋白轻度下降(26 ~ 39 g/L),凝血酶原时间(PT)轻度延长(14.4 ~ 19.0 s)^[30]。目前尚无 PAs-HSOS 相关的特异性血液学检查。Gao 与 Ruan 等^[32-33]使用一种新型的基于超高效液相色谱-串联质谱法(UHPLC-MS)的方法定量测量血液中 PPA,该检测对于诊断 PAs-HSOS 的敏感性和特异性分别为 100.0% 和 94.1%,阳性预测值为 95.8%,阴性预测值为 100.0%,阳性似然比为 23.81,表明血液中 PPA 可作为人体 PAs 暴露的特异性生物标志物。同时重度 PAs-HSOS 患者的血液 PPA 水平明显高于恢复/慢性期患者,表明血液中的 PPA 浓度与 PAs-HSOS 的严重程度及预后相关。

四、影像学特征及肝活检

肝脏疾病诊断最常用的影像学技术包括腹部超声、CT 及 MRI 检查等。这些影像学检查可提供特征性图像,对 HSOS 的诊断至关重要。

1. 肝脏超声检查

在非侵入性放射技术中,肝脏超声检查最为常见且经济安全。HSOS 多普勒超声常见影像学表现为肝脏肿大,肝右叶直径中位值为 14.85 cm(13.45 ~ 15.92 cm);由于肝脏增大,肝中静脉变窄,直径中位值为 0.46 cm(0.38 ~ 0.52 cm),但其内膜光滑,管腔通畅。门静脉血流峰值速度降低,中位值为 14.80 cm/s(11.65 ~ 21.60 cm/s)^[34]。超声造影可见动脉期呈斑点状、不均匀强化,门静脉充盈缓慢,血流在肝动、静脉之间通

过时间延长等现象^[35]。

2. 腹部 CT 检查

HSOS 常规腹部 CT 最常见的表现为腹水和肝脏肿大,此外,HSOS 患者还常见胆囊壁增厚和胸膜融合的 CT 征象。增强 CT 检查对于诊断 PAs-HSOS 具有重要价值,最常见的影像学征象为肝脏斑片状强化和不均匀低密度区,门脉期不均匀低密度是 PAs-HSOS 的最重要特征。此外,PAs-HSOS 患者的 CT 检查中常见肝静脉狭窄征象,脾大、食管-胃底静脉曲张等肝硬化典型征象发生率低^[36]。1 例土三七摄入后引发 HSOS 的病例报道显示,患者在 1 个月内摄入土三七后出现腹痛和腹胀,经 CT 和肝脏超声检查诊断为 HSOS,重要的是,检查过程中可观察到门静脉血流逆转的特征性影像学表现,研究者认为可作为 HSOS 的特定诊断标准^[37]。

3. 腹部 MRI 检查

与 CT 相比,MRI 对软组织成像具有优势,且无射线的危害。MRI 最常见表现为腹水、肝脏不均匀低信号、下腔静脉变窄、肝静脉变细、门静脉周围水肿、肝脏肿大^[38]。T2 加权成像可见片状高密度信号。MRI 动态增强扫描表现为动脉期和静脉期不均匀斑片状强化,延迟强化更明显^[39-41]。此外,以钆塞酸作为造影剂时的增强 MRI 肝胆管期可见肝实质的不均匀低信号,分布模式呈不同程度的多灶性分布,同时磁敏感加权成像(SWI)和 T2 加权成像呈低信号分布,在 71.43% 的患者中钆塞酸-MRI 门脉期与 SWI/T2 加权成像低信号分布具有相似性,肝胆管期与 SWI/T2 加权成像肝脏分布相似者占 42.86%。表明低信号在 SWI/T2 加权成像上的分布与门脉期相似。同时研究表明,钆塞酸增强 MRI 肝胆管期按体积分数评分的不均质低信号严重程度与 PT、国际标准化比值(INR)呈正相关,肝胆管期低信号的严重程度是死亡事件的危险因素^[42]。

4. 肝脏活检

肝脏活检是 PAs-HSOS 诊断的金标准,常见的病理征象为小叶结构损伤,不同程度的肝内胆胆汁淤积和肝窦扩张伴出血、充血。肝腺泡 III 区改变以肝板破坏和肝细胞坏死最为显著。部分患者肝窦和中央静脉可见明显胶原沉积。肝静脉窦扩张出血,内皮肿胀、管壁增厚、管腔闭塞不全和肝窦纤维化^[34-43]。但 PAs-HSOS 患者由于大量腹水、凝血功能障碍、血小板减少等原因,肝穿刺活检难以进行。同时 HSOS 病变分布不均降低了组织病理学检查结果的可信度。此外,肝静脉压力梯度(HVPG)测量也可用于诊断 PAs-HSOS,在 Zhuge 等^[34]的临床研究中,7 例 PAs-HSOS 患者接受了

HVPG 测量,观察到其楔形肝静脉压(WHVP)和 HVPG 均显著升高,平均 HVPG 为 (23.50 ± 3.02) mmHg。在肝硬化患者中,HVPG 增加往往导致严重的食管胃底静脉曲张出血或腹水,而在 PAs-HSOS 患者中食管静脉曲张出血少见。

五、PAs-HSOS 的诊断

2019 年中华医学会消化病学分会肝胆病专业委员会制定了 PAs-HSOS 的诊断标准:在有明确服用含 PAs 植物史的前提下,出现腹胀、肝区疼痛、肝脏肿大、黄疸、腹水等表现的患者应怀疑 PAs-HSOS。疑诊患者应进行实验室检查及腹部超声检查初筛,所有患者均应进行腹部增强 CT 和(或)MRI 检查,有典型征象者即可确诊 PAs-HSOS^[35]。对于实验室联合影像学检查仍不能确诊的疑诊患者可进行肝穿刺活检获得病理结果,若患者存在大量腹水,可进行经颈静脉肝穿刺活检,必要时联合 HVPG 测量,HVPG > 10 mmHg 诊断 HSCT-HSOS 的敏感性为 52%,特异性为 91%^[44]。对于凝血功能差、血小板计数低的患者肝穿刺活检仍需结合实际情况考虑。血清 PPAs 对不确定是否有 PAs 摄入史的疑似 PAs-HSOS 患者具有临床价值。

六、PAs-HSOS 的治疗

目前对于 PAs-HSOS 尚无推荐的特异性治疗方法,最常见的治疗方法包括低分子肝素和维生素-K 拮抗剂等抗凝治疗、输注谷胱甘肽、经颈静脉肝内门体分流术(TIPS)、肝移植及对症支持治疗等。

1. 抗凝治疗

一项回顾性、多中心队列研究表明,接受抗凝治疗的 PAs-HSOS 患者完全缓解累积率明显高于接受支持治疗者($HR = 2.44, 95\% CI 1.69 \sim 3.52, P < 0.0001$);累积死亡率显著降低($HR = 0.28, 95\% CI 0.16 \sim 0.48, P < 0.0001$);同时,与支持治疗相比,抗凝治疗的出血事件发生率差异无统计学意义($HR = 1.58, 95\% CI 0.19 \sim 13.16, P = 0.674$)。此外,该研究进一步分析结果显示,抗凝治疗在轻中度 PAs-HSOS 患者中有效,在重度和极重度患者中与支持治疗效果相比无明显差异^[45],与既往研究结果相似,抗凝治疗的患者治愈率高于未抗凝治疗的患者^[34,46]。遗憾的是,目前尚无高质量的前瞻性研究来证实抗凝治疗在 PAs-HSOS 患者中的有效性与安全性。2019 年中华医学会消化病学分会推荐,对于急性/亚急性期 PAs-HSOS 患者,除非存在禁忌证(严重的出血或出血倾向),否则推荐抗凝治疗,且治疗应尽快进行。首选药物为低分子肝素,推荐剂量为 100 IU/kg,每 12 小时 1 次皮下注射,肾功能

衰竭患者慎用。此外,低分子肝素可与华法林或维生素 K 拮抗剂联合使用。长期治疗首选口服抗凝剂华法林,治疗期间监测患者 PT、INR,推荐将 INR 维持在 2.0~3.0。抗凝治疗 2 周后评估治疗效果。如有效,抗凝治疗最长可持续 3 个月;如无效,应停止治疗,可考虑其他治疗方案^[35]。

2. TIPS

TIPS 治疗常用于抗凝治疗无效或顽固性腹水的患者。在一项单中心回顾性研究中,27 例抗凝治疗无效的患者接受了 TIPS 治疗后门静脉压力明显降低,腹水和腹胀症状消失,且长期存活,仅 1 例患者在术中死于腹腔内出血。PAs-HSOS 患者行抗凝-TIPS 阶梯治疗的累积缓解率达 91% (78/86)^[34]。但另一项回顾性研究认为 TIPS 对缓解率无影响^[46]。目前尚无高质量的前瞻性随机对照试验(RCT)评估 TIPS 对 PAs-HSOS 患者缓解率的影响,其疗效仍待进一步研究。此外,对于静脉曲张破裂出血和(或)顽固性腹水等 PAs 相关的失代偿性肝硬化患者,有研究表明直接肝内门静脉分流(DIPS)联合下腔静脉(IVC)支架置入可获得令人满意的临床结果^[47]。

3. 其他治疗

对症治疗包括停止摄入含 PAs 的植物、护肝、利尿、输注白蛋白,必要时行腹腔穿刺。肝移植是各种治疗无效的终末期肝病的一种治疗方法,但至今尚无研究证明肝移植在 PAs-HSOS 患者中的有效性,理论上可用于治疗 PAs-HSOS 合并肝衰竭的患者。此外,某些动物实验结果表明,肝窦内皮细胞谷胱甘肽缺乏及炎症因子水平升高等在发病机制中的作用提示输注谷胱甘肽、抗炎治疗可能有效^[28,43],但仍有待进一步的临床研究证实。

综上所述,PAs-HSOS 患者确诊后应停止含 PAs 植物或药物的摄入,轻度患者采取对症支持治疗,中重度患者可选用抗凝治疗,必要时可联合 TIPS 改善顽固性腹水或静脉曲张破裂出血等失代偿性肝硬化症状,肝衰竭患者可考虑肝移植。

参 考 文 献

- [1] Shen T, Liu Y, Shang J, et al. Incidence and Etiology of Drug-Induced Liver Injury in Mainland China[J]. Gastroenterology, 2019, 156(8): 2230-2241.
- [2] Mohabbat O, Younos MS, Merzad AA, et al. An outbreak of hepatic veno-occlusive disease in north-western Afghanistan[J]. Lancet, 1976, 2(7980): 269-271.
- [3] Tandon HD, Tandon BN, Mattocks AR. An epidemic of veno-occlusive disease of the liver in Afghanistan. Pathologic features[J]. Am J Gastroenterol, 1978, 70(6): 607-613.
- [4] Lin G, Wang JY, Li N, et al. Hepatic sinusoidal obstruction syndrome associated with consumption of Gynura segetum[J]. J Hepatol, 2011, 54(4): 666-673.
- [5] Bras G, Jelliffe DB, Stuart KL. Veno-occlusive disease of liver with non-

- portal type of cirrhosis, occurring in Jamaica[J]. *AMA Arch Pathol*, 1954, 57(4): 285-300.
- [6] DeLeve LD, Shulman HM, McDonald GB. Toxic injury to hepatic sinusoids: sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease) [J]. *Semin Liver Dis*, 2002, 22(1): 27-42.
- [7] DeLeve LD, McCuskey RS, Wang X, et al. Characterization of a reproducible rat model of hepatic veno-occlusive disease [J]. *Hepatology*, 1999, 29(6): 1779-1791.
- [8] Shulman HM, Fisher LB, Schoch HG, et al. Veno-occlusive disease of the liver after marrow transplantation: histological correlates of clinical signs and symptoms [J]. *Hepatology*, 1994, 19(5): 1171-1181.
- [9] 张艳李, 李爽, 周东辉, 等. 肝窦阻塞综合征 35 例临床分析及文献复习 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2013, 29(12): 936-939.
- [10] 朱晚林, 陈韶华, 陈卫星, 等. 肝小静脉闭塞病 50 例临床分析 [J]. *中华消化杂志*, 2012, 32(9): 620-624.
- [11] 吴国琳, 余国友, 陈玖. 中药土三七致肝小静脉闭塞病临床分析 [J]. *中国中药杂志*, 2008, 33(20): 2402-2404.
- [12] Dignan FL, Wynn RF, Hadzic N, et al. BCSH/BSBMT guideline: diagnosis and management of veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) following haematopoietic stem cell transplantation [J]. *Br J Haematol*, 2013, 163(4): 444-457.
- [13] 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.
- [14] Al Jefri AH, Abujazar H, Al-Ahmari A, et al. Veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome after haematopoietic stem cell transplantation: Middle East/North Africa regional consensus on prevention, diagnosis and management [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2017, 52(4): 588-591.
- [15] Mahadeo KM, McArthur J, Adams RH, et al. Consensus Report by the Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators and Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium Joint Working Committees on Supportive Care Guidelines for Management of Veno-Occlusive Disease in Children and Adolescents: Part 2-Focus on Ascites, Fluid and Electrolytes, Renal, and Transfusion Issues [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2017, 23(12): 2023-2033.
- [16] 朱成凯, 张峰, 诸葛宇征, 等. 菊三七相关肝窦阻塞综合征 115 例的临床特征分析 [J]. *中华消化杂志*, 2017, 37(7): 448-452.
- [17] Wang X, Qi X, Guo X. Tusanqi-Related Sinusoidal Obstruction Syndrome in China: A Systematic Review of the Literatures [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(23): e942.
- [18] 王涛, 宋海波. 吡咯里西啶类生物碱肝毒性研究进展及风险分析 [J]. *医药导报*, 2018, 37(9): 1033-1037.
- [19] 汤俊, 服部征雄. 《中国药典》含吡咯里西啶生物碱的中药品种与用药安全 [J]. *药学报*, 2011, 46(7): 762-772.
- [20] 姜敏杰, 宋立莎, 辛桂杰, 等. 低分子肝素钠治疗肝窦阻塞综合征 1 例报告 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(7): 1594-1595.
- [21] 曹娜, 刘杰. 土三七多糖提取分离及其单糖组成分析 [J]. *食品工业*, 2019, 40(6): 128-131.
- [22] 侯景贵, 夏玉亭, 余昌时, 等. 肝小静脉闭塞病——附二例报告 [J]. *中华内科杂志*, 1980, 19(3): 187-191.
- [23] Nakamura K, Hatano E, Narita M, et al. Sorafenib attenuates monocrystal-induced sinusoidal obstruction syndrome in rats through suppression of JNK and MMP-9 [J]. *J Hepatol*, 2012, 57(5): 1037-1043.
- [24] Ebmeyer J, Braeuning A, Glatt H, et al. Human CYP3A4-mediated toxication of the pyrrolizidine alkaloid lasiocarpine [J]. *Food Chem Toxicol*, 2019, 130: 79-88.
- [25] Hessel-Pras S, Braeuning A, Guenther G, et al. The pyrrolizidine alkaloid senecionine induces CYP-dependent destruction of sinusoidal endothelial cells and cholestasis in mice [J]. *Arch Toxicol*, 2020, 94(1): 219-229.
- [26] 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, 91(12): 3913-3925.
- [27] Zhu L, Xue J, Xia Q, et al. The long persistence of pyrrolizidine alkaloid-derived DNA adducts in vivo: kinetic study following single and multiple exposures in male ICR mice [J]. *Arch Toxicol*, 2017, 91(2): 949-965.
- [28] Yang M, Ruan J, Fu PP, 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 Biol Interact*, 2016, 243: 119-126.
- [29] Yang M, Ma J, Ruan J, et al. Intestinal and hepatic biotransformation of pyrrolizidine alkaloid N-oxides to toxic pyrrolizidine alkaloids [J]. *Arch Toxicol*, 2019, 93(8): 2197-2209.
- [30] 郭严, 张世荣, 文良志, 等. 我国吡咯烷生物碱致肝窦阻塞综合征的临床特征分析 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2018, 34(6): 1277-1281.
- [31] Ou P, Liu X, Tang Z, et al. Gynura Segetum Related Hepatic Sinusoidal Obstruction Syndrome: A Liver Disease with High Mortality and Misdiagnosis Rate [J]. *Curr Pharm Des*, 2019, 25(35): 3762-3768.
- [32] Gao H, Ruan JQ, 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.
- [33] Ruan J, Gao H, Li N, et al. Blood Pyrrole-Protein Adducts—A Biomarker of Pyrrolizidine Alkaloid-Induced Liver Injury in Humans [J]. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev*, 2015, 33(4): 404-421.
- [34] Zhuge YZ, Wang Y, Zhang F, et al. Clinical characteristics and treatment of pyrrolizidine alkaloid-related hepatic vein occlusive disease [J]. *Liver Int*, 2018, 38(10): 1867-1874.
- [35] Zhuge Y, Liu Y, Xie W, et al. Expert consensus on the clinical management of pyrrolizidine alkaloid-induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 34(4): 634-642.
- [36] Kan X, Ye J, Rong X, et al. Diagnostic performance of contrast-enhanced CT in pyrrolizidine alkaloids-induced hepatic sinusoidal obstructive syndrome [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 37998.
- [37] Sun Z, Kang J, Zhang Y. Hepatic veno-occlusive disease related to Gynura segetum: A case report [J]. *Medicine*, 2018, 97(17): e0552.
- [38] Li X, Yang X, Xu D, et al. Magnetic Resonance Imaging Findings in Patients With Pyrrolizidine Alkaloid-Induced Hepatic Sinusoidal Obstruction Syndrome [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2017, 15(6): 955-957.
- [39] 裴贻刚, 胡道予, 沈亚琪, 等. 多层螺旋 CT 与核磁共振成像对肝小静脉闭塞病的诊断价值 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2010, 18(2): 150-152.
- [40] 叶天和, 梁惠民, 叶进, 等. 土三七致肝窦阻塞综合征的 CT 及 MRI 诊断 [J]. *中华介入放射学电子杂志*, 2015, 3(1): 27-33.
- [41] Zhou H, Wang YX, Lou HY, et al. Hepatic sinusoidal obstruction syndrome caused by herbal medicine: CT and MRI features [J]. *Korean J Radiol*, 2014, 15(2): 218-225.
- [42] Guo T, Li X, Yang X, et al. Gadoteric Acid-Enhanced Hepatobiliary-Phase Magnetic Resonance Imaging for Pyrrolizidine Alkaloid-Induced Hepatic Sinusoidal Obstruction Syndrome and Association with Liver Function [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 1231.
- [43] Zhang F, Zhou Y, Yang X, et al. Gynura Rhizoma containing pyrrolizidine alkaloids induces the hepatic sinusoidal obstruction syndrome in mice via upregulating fibrosis-related factors [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2019, 40(6): 781-789.
- [44] European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver [J]. *J Hepatol*, 2016, 64(1): 179-202.
- [45] Peng C, Zhang X, Zhang F, et al. Clinical efficacy and safety of anticoagulation therapy for Pyrrolizidine alkaloids-induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome: a retrospective multicenter cohort study [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2019. [Epub ahead of print]
- [46] Wang Y, Qiao D, Li Y, et al. Risk factors for hepatic veno-occlusive disease caused by Gynura segetum: a retrospective study [J]. *BMC Gastroenterol*, 2018, 18(1): 156.
- [47] Luo S, Chu J, Huang H, et al. Direct Intrahepatic Portocaval Shunt for Sinusoidal Obstruction Syndrome Associated with Hepatotoxicity of Pyrrolizidine Alkaloids [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 9804582.

(收稿日期: 2020-03-31)

(本文编辑: 张一冰)