

- 11(2):e040560.
- [6] 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治专家组. 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识(2017年更新版)[J]. 国际呼吸杂志, 2017, 37(14):1041-1057.
- [7] Crisafulli E, Torres A, Huerta A, et al. Predicting In-Hospital Treatment Failure(≤ 7 days) in Patients with COPD Exacerbation Using Antibiotics and Systemic Steroids[J]. COPD, 2016, 13(1):82-92.
- [8] Mushlin AI, Black ER, Connolly CA, et al. The Necessary Length of Hospital Stay for Chronic Pulmonary Disease[J]. JAMA, 1991, 266(1):80-83.
- [9] Chen Z, Wang J, Wang H, et al. Machine learning reveals sex differences in clinical features of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: A multicenter cross-sectional study[J]. Front Med (Lausanne), 2023, 10:1105854.
- [10] Xiao M, Wang X, Wang H, et al. Risk factors for hyponatremia in acute exacerbation chronic obstructive pulmonary disease(AECOPD): a multicenter cross-sectional study[J]. BMC Pulm Med, 2023, 23(1):39.
- [11] 张希春, 刘晓芳, 白澎, 等. 慢性阻塞性肺疾病稳定期患者外周嗜酸性粒细胞表型及临床特征分析[J]. 临床内科杂志, 2023, 40(7):462-465.
- [12] 苏睿, 张丽艳, 高志利, 等. 急性加重期慢性阻塞性肺疾病患者血清 CXCL10 和 CXCL11 水平变化及临床意义[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(4):383-388.
- [13] 谢勇, 杨丽霞, 莫尚尧, 等. N/LPR 对 AECOPD 患者 28 天死亡预测价值研究[J]. 西部医学, 2022, 34(8):1222-1225.
- [14] Li M, Cheng K, Ku K, et al. Factors Influencing the Length of Hospital Stay Among Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in Macao Population: A Retrospective Study of Inpatient Health Record[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2021, 16:1677-1685.
- [15] Yoon YS, Jin M, Sin DD. Accelerated lung aging and chronic obstructive pulmonary disease[J]. Expert Rev Respir Med, 2019, 13(4):369-380.
- [16] Aghali A, Koloko Ngassie ml, Pabelick CM, et al. Cellular Senescence in Aging Lungs and Diseases[J]. Cells, 2022, 11(11):1781.
- [17] Easter M, Bollenbecker S, Barnes JW, et al. Targeting Aging Pathways in Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(18):6924.
- [18] 李然, 刘晓芳, 王玉红, 等. 慢性阻塞性肺疾病稳定期患者共患疾病与死亡风险的关系研究[J]. 临床内科杂志, 2022, 39(4):241-245.
- [19] Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia[J]. Eur Respir J, 2019, 53(1):1801914.
- [20] Gredic M, Blanco I, Kovacs G, et al. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Br J Pharmacol, 2021, 178(1):132-151.
- [21] Adir Y, Harari S. Pulmonary hypertension associated with chronic obstructive lung disease and idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Curr Opin Pulm Med, 2014, 20(5):414-420.
- [22] You L, Niu H, Huang K, et al. Clinical Features and Outcomes of Acute Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients with Pulmonary Heart Disease: A Multicenter Observational Study[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2021, 16:2901-2910.

(收稿日期:2022-10-21)

(本文编辑:余晓曼)

[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2023.09.008

<http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.09.008>

• 病例报告 •

酒精性肝硬化合并广泛肝脂肪浸润病变误诊为肝癌一例

李加欢 姚景宏 易建华

[关键词] 酒精性肝硬化; 肝癌; 误诊

[中图分类号] R575.2 [文献标识码] B

患者,男,33岁,因“腹胀、尿黄3个月,加重伴右上腹疼痛近1月”于2021年4月2日入院。3个月前患者无明显诱因出现腹胀、尿黄,尿色逐渐加深,继而出现肤黄、眼黄,自觉腹围逐渐增加,伴食欲下降及大便稀溏;近1个月自觉腹胀明显加重,并出现右上腹疼痛不适,于我院门诊行肝脏CT平扫+增强检查示肝脏增大并大范围信号异常、考虑恶性肿瘤可能性大,下腔静脉肝段受压变扁,肝周及盆腔少量积液,故以“肝占位性病变:原发性肝癌?”收入我科。起病以来,患者精神、睡眠可,尿量正常,体力、体重无明显变化。既往有右下肢静脉曲张并已行手术治疗,有青霉素过敏史、长期吸烟史(10~20支/日,持续15年)及大量饮酒史(饮白酒500~1000ml/日,折合乙醇量210~420g/日,持续2~3年)。否认慢性病毒性肝炎病史。体格检查:神志清楚,皮肤、巩膜明显黄染,可见肝掌、蜘蛛痣,浅表淋巴结未触及肿大;心肺检查未见明显异常;腹膨隆、腹软,右上腹压痛、无明显反跳痛,右侧脐水平向下2~3指可触及肝脏、

质硬且表面凹凸不平有触痛,脾左肋下未触及,移动性浊音阳性,双下肢无水肿。辅助检查:2021年3月31日肝功能:总胆红素(TBiL)192.0 $\mu\text{mol/L}$ (5.1~19.0 $\mu\text{mol/L}$,括号内为正常参考值范围,以下相同),直接胆红素(DBiL)126.2 $\mu\text{mol/L}$ (1.7~6.8 $\mu\text{mol/L}$),AST 208 U/L(8~40 U/L),白蛋白(Alb)34.5 g/L(35.0~55.0 g/L),谷氨酰转氨酶(GGT)1038 U/L(11~50 U/L),碱性磷酸酶(ALP)289 U/L(40~150 U/L),ALT正常。2021年4月1日肝胆平扫+增强CT检查结果:1.肝脏增大并大范围信号异常,考虑恶性肿瘤可能大,请结合临床;下腔静脉肝段受压变扁,下腔静脉及门脉未见确切充盈缺损;肝周及盆腔少量积液;2.胆囊体积明显增大,疑肝脏病灶局部压迫胆总管所致。入院初步诊断:1.原发性肝癌? 2.酒精性肝病(ALD)? 3.自发性细菌性腹膜炎(SBP)。入院后进一步完善相关检查:2021年4月3日血常规:RBC计数 $2.93 \times 10^{12}/\text{L}$ ($4.30 \sim 5.80 \times 10^{12}/\text{L}$),血红蛋白(Hb)120 g/L(130~175 g/L),WBC及PLT计数均正常;肾功能:尿素氮(BUN)2.11 mmol/L(2.90~8.20 mmol/L),血肌酐(Cr)水平正常;肿瘤标志物:糖类抗原125(CA125)650 U/ml(<35 U/ml),癌胚抗原(CEA)5.9 $\mu\text{g/L}$ (<5.0 $\mu\text{g/L}$),甲胎蛋白(AFP)水平正常;凝血功能:D-二聚体2.36 mg/L(<0.50 mg/L),凝血酶原时间(PT)、国际标准化比值(INR)、活化部分凝血活

基金项目:中国肝炎防治基金会天晴肝病研究基金(TQGB20200137)

作者单位:430022 武汉,华中科技大学同济医学院附属协和医院感染科

通讯作者:易建华, E-mail: doctor_yi2017@163.com

酶时间 (APTT)、纤维蛋白原 (FIB) 水平均正常。成纤维细胞活化蛋白显像 (^{68}Ga -FAPI PET 显像) 结果: 1. 肝脏明显弥漫性肿大膨隆, 未见明显弥散受限, 肝脏显像剂弥漫性不均匀浓聚, 考虑炎症或纤维化改变可能, 建议结合肝穿刺组织学检查; 2. 肝右叶部分反相位信号减低, 考虑脂肪浸润可能。治疗上予保肝降酶 (还原型谷胱甘肽 + 甘草酸制剂)、退黄 (腺苷蛋氨酸)、促肝细胞修复再生 (促肝细胞生长素)、抗感染 (头孢他啶他唑巴坦钠)、抑酸护胃、纠正电解质紊乱、小剂量糖皮质激素 (地塞米松 5 mg) 抗炎等对症治疗后, 患者自觉症状明显好转, 2021 年 4 月 24 日复查 TBil 43.8 $\mu\text{mol/L}$, DBIL 26.8 $\mu\text{mol/L}$, AST 97 U/L, ALT 水平正常、黄疸明显消退, 体格检查肝下缘右肋下回缩 1 横指。虽 ^{68}Ga -FAPI PET 结果示肝脏炎症或纤维化改变可能, 但仍不能排除肝癌, 建议患者行肝组织活检明确诊断。组织病理结果示镜下见肝脏重度脂肪变性, 少数肝细胞内见胆汁淤积, 汇管区纤维化, 小胆管增生, 切片上未见明确肿瘤性病变。特殊染色: 过碘酸雪夫 (PAS, +), 淀粉酶消化后 PAS (D-PAS, -), 未见异常糖原。最终诊断: 1. 酒精性肝硬化 (ALC) 失代偿期; 2. 重度脂肪肝; 3. 小胆管增生。嘱患者出院后戒烟酒、少食多餐、细嚼慢咽、适当锻炼, 保持大便通畅, 定期复查肝肾功能、肝胆胰脾彩色超声等。3 个月后随访, 患者未遵医嘱戒烟酒, 黄疸仍有反复, 于门诊间断就诊。

讨 论

ALD 是长期大量饮酒导致的一系列肝脏疾病谱, 包括轻症 ALD、酒精性脂肪肝、酒精性肝炎、酒精性肝纤维化及肝硬化。其中 ALC 是 ALD 终末期阶段, 占我国肝硬化病因构成的 24%, 且呈逐年上升趋势^[1]。ALC 的临床症状无特异性, 轻者可无症状, 重者可有右上腹胀痛、厌油、食欲不振、乏力、黄疸、体重减轻等不适, 合并肝性脑病者可出现神经精神症状; 体征上可有肝肿大、蜘蛛痣、肝掌、扑翼样震颤等。影像学上, 酒精性脂肪肝多数为弥漫型病变, B 超表现为弥漫性回声增强^[2], CT 上可见广泛低密度影^[3], 易辨别。然而, 少数局灶型脂肪肝病变灶单一, 若病灶中间同时有肝硬化后肝内结节或正常组织的存在, 则表现为密度不均一, 易与肝癌等占位性病变混淆。此外, ALC 还需与其他病因导致的肝硬化相鉴别, 可通过病史询问、病毒学检查、自身免疫性标志物等鉴别。

本例患者高度怀疑肝癌, 误诊原因如下: (1) 男性, 长期大量饮酒史, 有肝硬化, 是肝癌的高危人群; (2) 肝脏增强 CT 结果显示可见大范围低密度肝脏占位压迫下腔静脉。排除肝癌的原因: (1) AFP 水平不高; (2) ^{68}Ga -FAPI PET 检查结果未提示肿瘤。 ^{68}Ga -FAPI PET 是一种新型的 PET 检测手段, 其利用成纤维细胞活化蛋白特异性表达于 90% 以上上皮恶性肿瘤的间质成纤维化细胞表面来示踪肿瘤。当然, 确诊依赖于金标准病理诊断, 患者最终因肝组织活检被证实为 ALC。

针对 ALC 的治疗包括病因及对症治疗。病因治疗主要是戒酒, 需对患者进行长期健康教育及家属监督。被批准用于酒精成瘾的药物包括纳曲酮、双硫仑、阿坎酸、加巴喷丁、巴氯芬和托吡酯等。对症治疗包括保肝降酶、退黄、抗感染、激素抗炎及改善门脉高压等。常规护肝药物对肝内强烈的炎症反应作用有限, 对于酒精性肝炎, 辅助以糖皮质激素治疗往往可取得

理想效果。Louvret 等^[4]对糖皮质激素与己酮可可碱治疗重症酒精性肝炎效果进行 Meta 分析, 结果发现糖皮质激素可显著降低患者的短期 (28 天) 死亡率, 但对半年死亡率无改善。根据 2018 年美国胃肠病学会建议, 对于重症酒精性肝炎, 泼尼松龙以 40 mg/d 的剂量可持续使用 4 周, 甲泼尼龙 32 mg/d 静脉注射可用于治疗无法口服药物的患者^[5], 4 周后激素可直接停用或逐周减量^[6]。然而关于 ALC 的激素使用剂量尚无明确共识。本例患者无明显激素使用禁忌, 经小剂量激素治疗后肝脏体积明显缩小, 说明抗炎治疗有效。然而考虑患者门脉高压显著, 消化道出血风险较高, 患者出院后未继续口服激素治疗。

值得注意的是, 本例患者存在腹腔积液及 SBP, 后者是 ALC 最常见的并发症之一^[7]。长期饮酒可诱发肠道内细菌过度生长, 导致局部炎症和肠道通透性增加。肠道细菌易位可上调 CD14 和 Toll 样受体 (TLR), 并诱导脂多糖暴露引起炎症, 从而引发 SBP。对于肝硬化相关的社区获得性 SBP, 指南推荐需静脉使用第 3 代头孢菌素^[8], 其特点是肝毒性小且覆盖革兰阴性杆菌兼顾革兰阳性球菌。SBP 患者可借助乳果糖使大便通畅减少肠道菌群异位发生, 可静脉输注白蛋白以提高血浆渗透压^[8]。利尿及抗感染治疗有助于消退腹腔积液, 但需注意纠正电解质紊乱, 顽固性腹水可考虑经颈静脉肝内门静脉内支架分流术 (TIPS) 治疗^[9]。其他 ALC 门脉高压相关并发症如消化道出血、肝性脑病的防治与其他病因所致的肝硬化无太大差异。肝移植是终末期 ALC 的唯一治疗手段。

总之, 本文报道了 ALC 合并广泛脂肪肝浸润病变被误诊为肝癌 1 例, 并对该病的发病机理、影像学特征、临床表现及治疗做了相关文献复习, 以期对临床工作提供经验指导。当患者肝脏占位, 但 AFP 水平不高时, 需谨慎决定是否手术, 如有条件可行 ^{68}Ga -FAPI PET 显像甚至肝穿刺组织活检明确诊断, 以减轻患者的心理压力、身体创伤及经济负担。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医师协会脂肪肝病专家委员会. 酒精性肝病防治指南 (2018 更新版) [J]. 中华肝脏病杂志, 2018, 26(3): 188-194.
- [2] Mattos AA, Wiltgen D, Jotz RF, et al. Spontaneous bacterial peritonitis and extraperitoneal infections in patients with cirrhosis [J]. Ann Hepatol, 2020, 19(5): 451-457.
- [3] Brancatelli G, Federle MP, Ambrosini R, et al. Cirrhosis: CT and MR imaging evaluation [J]. Eur J Radiol, 2007, 61(1): 57-69.
- [4] Louvet A, Thursz MR, Kim DJ, et al. Corticosteroids Reduce Risk of Death Within 28 Days for Patients With Severe Alcoholic Hepatitis, Compared With Pentoxifylline or Placebo: Meta-analysis of Individual Data From Controlled Trials [J]. Gastroenterology, 2018, 155(2): 458-468.
- [5] Singal AK, Bataller R, Ahn J, et al. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease [J]. Am J Gastroenterol, 2018, 113(2): 175-194.
- [6] Mathurin P, Abdelnour M, Ramond MJ, et al. Early change in bilirubin levels is an important prognostic factor in severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone [J]. Hepatology, 2003, 38(6): 1363-1369.
- [7] 杨文斌, 许剑, 刘文, 等. 肝硬化失代偿期并发自发性细菌性腹膜炎患者腹腔积液病原菌的分布特点及耐药情况分析 [J]. 临床内科杂志, 2019, 36(2): 112-114.
- [8] Biggins SW, Angeli P, Garcia-Tsao G, et al. Diagnosis, Evaluation, and Management of Ascites, Spontaneous Bacterial Peritonitis and Hepatorenal Syndrome: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases [J]. Hepatology, 2021, 74(2): 1014-1048.
- [9] Neong SF, Adebayo D, Wong F. An update on the pathogenesis and clinical management of cirrhosis with refractory ascites [J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 13(4): 293-305.

(收稿日期: 2022-02-09)

(本文编辑: 余晓曼)