

· 短篇及病例报道 ·

## 肝肺综合征合并腺垂体功能减退症 1 例的报道及文献复习

刘韶华, 杨小东<sup>△</sup>, 王妍亭

(四川大学华西医院呼吸内科, 成都 610041)

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.01.046

文献标识码:C

文章编号:1671-8348(2013)01-0114-02

肝肺综合征(hepatopulmonary syndrome, HPS)是一种并发于肝病和(或)门静脉高压的少见肺部血管异常性疾病,进行性呼吸困难及低氧血症为其主要临床表现。其发病机制复杂,一般认为低氧血症与肺内血管异常导致的气体交换障碍密切相关<sup>[1]</sup>。HPS 预后差,肝移植为其惟一确定有效的治疗措施<sup>[2]</sup>。现将本院收治的 1 例合并腺垂体功能减退症的 HPS 报道如下。

## 1 临床资料

患者,男性,35 岁。因“乏力、纳差 4 年,加重伴呼吸困难 1 年”入院。4 年前患者体检时发现“垂体瘤”,于外院行手术切除。其后逐渐出现乏力、纳差、畏寒等症状,于外院进行相关检查,提示“垂体前叶功能减退”,未予治疗。1 年前患者无明显诱因出现呼吸困难,站立及活动后明显,于外院多次检查未发现心、肺原发疾病,曾按“支气管哮喘”治疗,无效,症状逐渐加重,目前不能耐受轻微活动。遂来本院内分泌科就诊,予补充糖皮质激素及甲状腺激素后,呼吸困难无明显好转,转入呼吸内科继续治疗。追问病史,患者诉 8 年前发现患乙型病毒性肝炎(乙肝),未正规治疗,近 1 年来间断口服保肝药,肝功能波动较大。体格检查:体温 37℃,脉搏 88 次/min,呼吸 22 次/min,血压 110 mm Hg/70 mm Hg;口唇发绀,皮肤、黏膜无黄染;心界正常,各瓣膜听诊区未闻及杂音;双肺叩诊清音,未闻及干、湿性啰音;腹平软,肝、脾肋下未触及,移动性浊音阴性,双下肢无水肿;病理体征未引出。近 1 年来,患者肝功能 Child-Pugh 分级波动在 A~C 级之间,糖皮质激素、甲状腺激素以及除雌二醇外的各项性腺激素均明显降低,雌二醇水平在正常水平或轻微增高。本次入院检查,肝功能:总胆红素 63.1 μmol/L,清蛋白 19.7 g/L,丙氨酸转氨酶 191 IU/L,天冬氨酸转氨酶 287 IU/L;凝血功能:凝血酶原时间 17 s;乙肝两对半:HBsAg、HBeAg、HBcAb 阳性;乙肝病毒 DNA 实时荧光检测 1.07×10<sup>6</sup> copy/mL;血皮质醇(08:00~10:00 am):4.00 nmol/L;甲状腺功能:促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)2.4 mU/L,游离甲状腺素 4(free thyroxin 4, FT4)5.06 pmol/L;性腺激素:黄体生成素 0.3 mIU/mL,卵泡刺激素 8 mIU/mL,雌二醇 10.34 pg/mL,孕酮 0.05 ng/mL,睾酮 0.06 ng/mL;多次进行血气分析提示动脉血氧分压(partial pressure of oxygen in artery, PaO<sub>2</sub>)<50 mm Hg,吸氧状态下立位及卧位血气分析示 PaO<sub>2</sub> 分别为 35、110 mm Hg,其差值为 75 mm Hg。腹部彩色多普勒超声检查提示肝脏形态未见异常,肝脏实质呈不均匀改变,肝外门静脉管径为 15 mm。胸部薄层 CT 示双肺血管影及伴行的细支气管影增多,见图 1。腹部 CT 示肝脏实质不均匀、脾大、食管下段管壁增厚,考虑门静脉高压、侧支循环开放。对比增强超声心动图提示 3~5 个心动周期后,左心房、室内可见 CO<sub>2</sub> 微泡,见图 2。

该患者诊断为:(1)HPS;(2)腺垂体功能减退症;(3)乙型肝炎后肝硬化,Child-pugh C 级。因患者低氧血症严重,肝移植效果差,可能增加死亡风险,暂不考虑。入院后予吸氧、卧床休息、抗病毒、保肝,补充糖皮质激素及甲状腺素等治疗。患者血中病毒拷贝数降低,肝功能改善为 Child-pugh A 级,甲状腺功能及血清皮质醇水平接近正常,患者呼吸困难有所改善,但低氧血症仍存在。肝血管外科会诊后考虑该患者低氧血症明显,可试行肝脏移植治疗,现等待肝源。

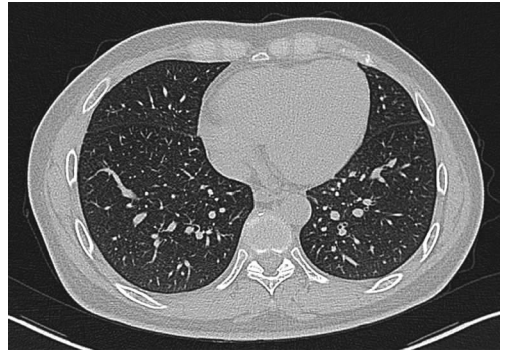


图 1 双肺小血管影及伴行增多的支气管影(胸部薄层 CT)

图 2 左心房、室内的 CO<sub>2</sub> 微泡(对比增强超声心动图)

## 2 讨论

HPS 是指肝脏疾病、低氧血症和肺内血管扩张所构成的临床三联征,其标志性的病理改变为肺内血管扩张,引起通气-血流比例失衡、弥散功能障碍及动-静脉分流增加,产生不同程度的低氧血症<sup>[1]</sup>。不同的临床研究显示 HPS 在肝硬化患者中的发病率为 5.7%~34.0%<sup>[3-5]</sup>。各种急、慢性肝脏疾病均可能并发 HPS,但以肝硬化为最常见原因<sup>[6]</sup>,但亦有无肝硬化的门静脉高压患者并发 HPS 的报道,提示肝功能损害及门静脉高压均参与 HPS 的发病<sup>[7]</sup>。目前关于肝脏疾病严重程度与 HPS 发生的相关性尚存在争议,但普遍认为肝脏疾病严重程度(以 Child-Pugh 评分为标准)与 HPS 的发生有相关性,且门静脉直径是 HPS 的独立预后因子<sup>[4-5]</sup>,肝功能损害轻微的

HPS 患者少见。

HPS 的发病机制目前尚不清楚,一般认为与以下几方面相关<sup>[8-11]</sup>:(1)肺内血管活性物质合成紊乱及比例失调,如肺内 NO、CO 及内皮素-1 等水平增加,目前认为 NO 的表达增加对 HPS 的发生意义较大;(2)肠道内毒素血症及肺内单核/巨噬细胞系统激活,使机体产生一系列炎症因子,如肿瘤坏死因子  $\alpha$ (tumor necrosis factor alpha, TNF- $\alpha$ )、白细胞介素(interleukin, IL)-1、IL-6、IL-8 等,参与 HPS 的发生;(3)肺内血管发生也可能参与 HPS 的形成;(4)雌二醇可能促进肺内血管扩张及 HPS 的发生。

肝肾综合征最常见的临床表现是呼吸困难和发绀<sup>[12]</sup>。直立性低氧血症为 HPS 的特征性表现,人们将其定义为患者由仰卧位改为站立位时,PaO<sub>2</sub> 降低超过 5% 或 4 mm Hg,这是因为肺内血管扩张主要累及肺中叶及下叶,站立时在重力作用下,中、下肺血流量进一步增加,加重通气-血流通气比例失调,低氧血症更加明显<sup>[5]</sup>。蜘蛛痣及杵状指在 HPS 患者中亦常见,且具有较大的诊断价值<sup>[4]</sup>。当患者同时存在肝脏疾病、低氧血症(呼吸空气情况下,PaO<sub>2</sub> < 70 mm Hg 及肺泡动脉氧分压梯度超过 20%)及肺内存在血管分流证据时,即可作出 HPS 诊断,但具体标准尚存在争议<sup>[13]</sup>。对比增强超声心动图及钨(<sup>99</sup>T<sup>m</sup>)标志的大颗粒清蛋白肺灌注扫描都是常用的检查肺内血管分流的非侵入性检查方法,各有其优、缺点<sup>[14-15]</sup>。

目前 HPS 尚无有效药物治疗手段,长期吸氧为其明确的一线治疗方案,原位肝移植是目前治疗 HPS 确切有效的方法,但患者生存率仍低于不合并 HPS 者。研究表明 PaO<sub>2</sub> 越低,HPS 患者行原位肝移植的风险越大,预后越差。肝硬化患者是否合并 HPS 及其严重程度可作为原位肝移植的一个重要指征<sup>[2,16]</sup>。

该患者同时合并腺垂体功能低下,腺垂体功能低下主要表现为肾上腺皮质功能低下及甲状腺功能低下,后者可因黏液性水肿、呼吸肌受累、舌体肥大等造成呼吸困难<sup>[17]</sup>,与肝功能损害及门静脉高压一起同时促进了呼吸衰竭的发生,因此,该患者在肝功能为 Child-pugh A 级时即发生 HPS。治疗上除治疗肝脏疾病外,必须补充甲状腺素以改善甲状腺功能。

一般认为,肝脏疾病时体内雌激素灭活减少,导致皮肤小动脉扩张而造成蜘蛛痣,同时还可能导致肺内血管扩张,使通气-血流比例失调。该患者因腺垂体功能低下,体内睾酮水平低下,雌激素虽因肝脏损害灭活减少而相对增多,但较之其他肝病患者的雌二醇水平仍相对低下。因此,性激素水平是否参与了 HPS 的发病值得深思。关于 HPS 的发病机制及其治疗尚需开展更多的基础及临床研究。在日常工作中,临床医生应对 HPS 有进一步的认识,需尽早作出诊断,以免延误原位肝移植时机。

#### 参考文献:

[1] Herve P, Le Pavec J, Sztrymf B, et al. Pulmonary vascular abnormalities in cirrhosis[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2007, 21(1):141-159.

[2] Ho V. Current concepts in the management of hepatopulmonary syndrome[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2008, 4(5):1035-1041.

[3] Mohammad Alizadeh AH, Fatemi SR, Mirzaee V, et al. Clinical features of hepatopulmonary syndrome in cirrhotic

patients[J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(12):1954-1956.

- [4] Lima BL, França AV, Pazin-Filho A, et al. Frequency, clinical characteristics, and respiratory parameters of hepatopulmonary syndrome[J]. *Mayo Clin Proc*, 2004, 79(1):42-48.
- [5] El Makarem MA, Elakad A, Ali A, et al. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and predictors in Egyptian cirrhotic patients[J]. *Trop Gastroenterol*, 2011, 32(1):25-30.
- [6] Schenk P, Fuhrmann V, Madl C, et al. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and predictive value of various cut offs for arterial oxygenation and their clinical consequences[J]. *Gut*, 2002, 51(6):853-859.
- [7] Kaymakoglu S, Kahraman T, Kudat H, et al. Hepatopulmonary syndrome in noncirrhotic portal hypertensive patients[J]. *Dig Dis Sci*, 2003, 48(3):556-560.
- [8] Wang YW, Han-Chieh L. Recent advances in hepatopulmonary syndrome[J]. *J Chin Med Assoc*, 2005, 68(11):500-505.
- [9] Zhang ZJ, Yang CQ. Progress in investigating the pathogenesis of hepatopulmonary syndrome[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2010, 9(4):355-360.
- [10] Tang L, Luo B, Patel RP, et al. Modulation of pulmonary endothelial endothelin B receptor expression and signaling: implications for experimental hepatopulmonary syndrome[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2007, 292(6):L1467-1472.
- [11] Katsuta Y. Estrogen promotes intrapulmonary vasodilatation in hepatopulmonary syndrome[J]. *Hepatol Res*, 2005, 33(1):1-4.
- [12] Stratakos G, Malagari K, Broutzos E, et al. Dyspnoea and cyanosis in a cirrhotic patient[J]. *Eur Respir J*, 2002, 19(4):780-783.
- [13] Mandell MS. Clinical controversies surrounding the diagnosis and treatment of hepatopulmonary syndrome[J]. *Minerva Anestesiol*, 2007, 73(6):347-355.
- [14] Rollán MJ, Muñoz AC, Pérez T, et al. Value of contrast echocardiography for the diagnosis of hepatopulmonary syndrome[J]. *Eur J Echocardiogr*, 2007, 8(5):408-410.
- [15] Kalambokis G, Tsianos EV. Pitfalls in the assessment of intrapulmonary shunt using lung perfusion scintigraphy in patients with cirrhosis[J]. *Liver Int*, 2011, 31(1):138-139.
- [16] Yi HM, Wang GS, Yi SH, et al. Prospective evaluation of postoperative outcome after liver transplantation in hepatopulmonary syndrome patients[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2009, 122(21):2598-2602.
- [17] Resta O, Guido P, Picca V, et al. The role of the expiratory phase in obstructive sleep apnoea[J]. *Respir Med*, 1999, 93(3):190-195.