

· 短篇及病例报告 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.27.051

腹腔镜辅助诊断肝结节性再生性增生 1 例

蔡浩¹, 黄建钊^{2△}, 赵鹏伟²

(1. 遵义医学院研究生院, 贵州遵义 563000; 2. 贵州省人民医院肝胆外科, 贵阳 550002)

[中图分类号] R657.3

[文献标识码] C

[文章编号] 1671-8348(2016)27-3886-03

现代医学诊疗技术的发展, 虽然提高了肝脏良恶性疾病的诊治水平, 但在临床实践中仍有部分罕见的良性肝脏病变容易被误诊或漏诊。肝结节性再生性增生 (nodular regenerative hyperplasia of liver, NRHL) 以其较低的发病率、不典型的临床症状及影像学表现, 易被误诊为肝脏其他良、恶性肿瘤。本文报道 1 例经腹腔镜活检确诊的 NRHL 病例, 并通过文献复习阐释其发病机制、临床表现、诊断及治疗, 以期提高临床医师对该病的认识。

1 病例资料

患者男, 38 岁, 已婚。反复上腹部胀痛 1 年, 于 2014 年 4 月 21 日入院。患者于入院前 1 年无明显诱因出现上腹部疼痛, 疼痛呈持续性隐痛, 疼痛可以忍受, 不伴有放射痛, 无发热寒战, 无黄疸, 无咳嗽咯痰, 无胸闷心悸, 无血便黑便, 无尿频尿急尿痛等。先后于贵阳医学院附属白云医院、中南大学湘雅医院就诊。个人史: 饮白酒 250 g/d × 20 年, 已戒酒 2 个月。吸烟 20 支/天 × 20 年, 已戒烟 2 年。家族史: 其父其兄均死于肝癌。查体: 皮肤巩膜无黄染, 上腹部轻压痛, 无反跳痛及肌紧张, 肝脾肋下未触及, 墨菲氏征阴性。辅查: 乙型肝炎表面抗原 (+)、乙型肝炎核心抗体 (+)。血常规未见异常。凝血机制示纤维蛋白原 1.61 g/L。肿瘤标记示甲胎蛋白 (AFP)、糖类抗原-199 (CA199)、糖类抗原-125 (CA125)、癌胚抗原 (CEA) 均阴性。生化示三酰甘油 9.17 mmol/L、尿酸 494 μmol/L、谷氨酰转氨酶 (GGT) 131 U/L、前清蛋白 188.0 mg/L。2014 年 3 月 31 日贵阳医学院附属白云医院 CT 肝脾平扫增强三维成像示: 肝右前叶下段包膜下可见点状致密钙化影, 余肝实质内未见明显异常密度灶及强化灶, 肝内胆管未见扩张。胆囊颈部可见环状致密影, 胆囊壁稍增厚, 边缘毛糙。腹膜后未见明显肿大淋巴结。脾脏大小形态及密度未见明显异常 (图 1)。2014 年 4 月 3 日中南大学湘雅医院彩色多普勒超声提示肝内多发实性结节、胆囊多发结石并胆囊炎、脾大 (图 2)。贵州省人民医院 (2014 年 4 月 22 日) 上腹部增强 CT 未见明显异常 (图 3)。

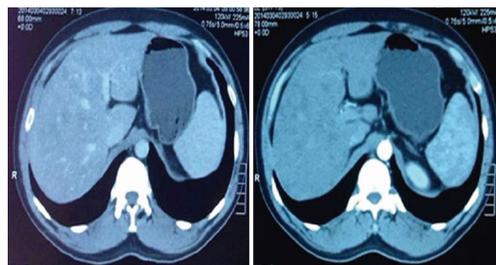


图 1 肝脏平扫 (左)、增强 (右)

2014 年 4 月 22 日在局部麻醉行超声引导下组织切割式活检针活检 (图 4)。穿刺组织病检示: 灰褐组织 2 条, 长约 1.5~2.0 cm, 直径 0.2 cm。肝细胞浑浊伴点灶状坏死, 局灶脂肪变, 汇管区散在炎细胞浸润, 未见肿瘤 (图 5)。穿刺活检

未明确肝内多发实性结节诊断。2014 年 4 月 29 日全身麻醉下行腹腔镜下胆囊切除术 + 肝脏结节活检术, 手术顺利切除胆囊, 并直视下取得肝异常组织送病理检查。腹腔镜下探查见: 肝脏呈棕红色, 表面多发结节; 呈淤血状暗灰色结节, 表面无突出, 大小约 1.5 cm (图 6)。胆囊约 10 cm × 6 cm × 4 cm 大小, 胆囊管直径约 0.3 cm, 胆总管直径 0.7 cm。术后切开胆囊见胆囊黏膜粗糙, 见结石数 5 枚, 最大约 1.2 cm。肝组织腹腔镜下活检病理结果 (图 7): 红褐色结节 1 枚, 大小 0.8 cm × 0.6 cm × 0.4 cm。部分肝细胞浊肿, 排列结构稍紊乱, 可见汇管区, 考虑为结节性再生结节。胆囊病检结果显示: 慢性胆囊炎。手术顺利, 术后患者恢复较好。



实质回声强弱不等, 光点粗, 分布不均匀, 肝内布满多个大小不等稍高回声结节, 边界清, 形态不规则, 内部回声分布不均匀, 较大者约 12 mm × 13 mm, 肝内胆管未见扩张, 内未见明显结石。胆囊大小, 形态正常, 胆囊内透声可, 内见多个强光点伴声影, 较大者直径约 14 mm, 囊壁毛糙。

图 2 腹部彩色多普勒超声图

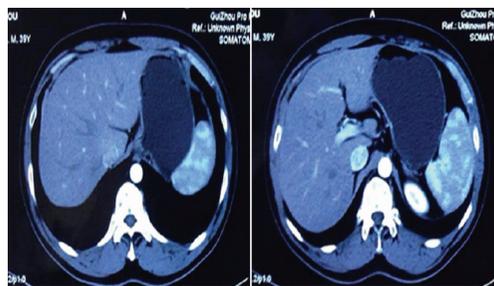


图 3 肝脏增强 CT 扫描



图 4 超声穿刺图

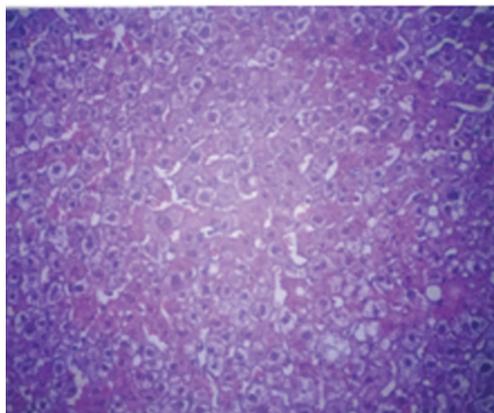


图 5 肝脏结节病灶穿刺活检(HE, ×200)

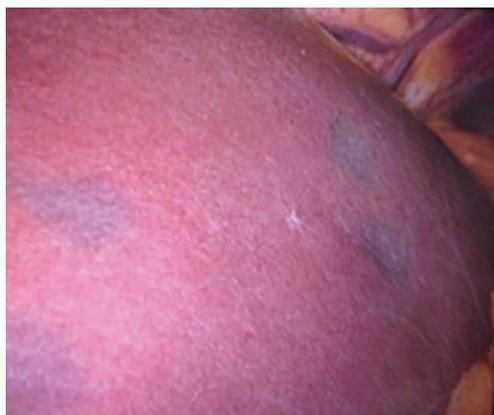
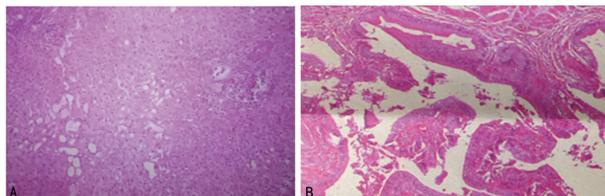


图 6 腹腔镜探查所见



A: 肝结节性再生性增生; B: 慢性胆囊炎。

图 7 肝组织腹腔镜下活检病理结果(HE, ×100)

2 讨 论

NRHL 是慢性非硬化性肝脏疾病,以肝内弥漫分布的、无纤维分隔的小再生性结节为特点,常伴有闭塞性门静脉疾病。本病自 1957 年被 Paule Steiner 定义为结节性再生性增生以来,关于其发生机制有较多的研究,但都未明确。Wanless^[1]在对大量尸体解剖研究时发现 64 例(发病率约 2.6%)NRHL 患者,其中 60 岁以下发病率明显低于 80 岁以上患者,提示本病发病率随年龄的增加有增高趋势。该研究认为 NRHL 的发生与慢性肝血流改变或门静脉损害有关,并指出肝结节可以在门静脉高压发生之前敏感地预测门静脉栓塞。门静脉的末级分支闭塞减少,血管内皮损伤,血供减少的肝细胞萎缩,血供正常的肝细胞增生形成再生结节。门静脉系统的微血栓或阻塞是造成 NRHL 的基本病理改变。肝内血流不均衡分布及微循环障碍导致肝组织非特异性适应性重构。vanden Broek 等^[2]研究直肠癌肝转移合并 NRHL 时发现奥沙利铂对肝窦细胞有毒副作用,可导致肝窦扩张、充血、梗阻,肝窦病变损害了肝脏再生及加重了门静脉压力。由此得出 NRHL 产生的一个重要原因来源于肝脏的门静脉或肝血窦闭塞所导致的不均匀灌注。这种缺血改变与术中探查见肝脏多发淤血暗灰色结节改变符

合。郭涛等^[3]报道 18 例 NRHL 病例中 7 例自身免疫相关性抗体阳性(如 ANA、dsDNA、ssA、sm 等),有 10 例诊断为自身免疫性疾病,得出本病的发生与自身免疫存在关系。De Boer 等^[4]研究表明 IBD 可能是导致 NRHL 的一个独立的因素,进一步提示本病与免疫因素有关。Dubinsky 等^[5]对接受 6-巯基嘌呤治疗的 123 例炎症性肠病患者进行研究,发现 13 例患者存在肝结节状再生的改变,提示免疫抑制剂可导致本病的发生,但具体机制不明确。Ciria-Bru 等^[6]在皮肤 T 淋巴细胞瘤疾病研究中发现血液高凝状态或血栓形成与本病的发生有关,并观察到抗凝治疗对于预防 NRHL 有积极的作用。除此之外,研究者还发现遗传、免疫缺陷、低氧血症等可能与本病的发生有关。

NRHL 主要临床特征为合并门静脉高压,亦可表现为不典型的亚临床肝内胆淤积,食管、胃底静脉曲张和曲张静脉破裂出血,脾肿大,脾功能亢进及腹水等。但本病所导致的门静脉高压与肝硬化有病因、发病机制及病理组织改变的不同,预后亦有较大差别。本病见于全身系统性疾病,如自身免疫性疾病、血液系统疾病、肿瘤及先天性疾病等^[7]。系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、干燥综合征、结节性多动脉炎、硬皮病、抗磷脂综合征、特发性血小板减少性紫癜、原发性胆汁性肝硬化等发现合并有 NRHL。回顾文献,少有报道 NRHL 合并慢性结石性胆囊炎。因此,不典型的临床表现使本病的发现常具有偶然性。正如本病例的诊断,主因胆囊结石引起上腹部胀痛,行腹部超声发现异常回声,进一步行腹腔镜探查才得以明确。

NRHL 与其他疾病同时存在,无特异的临床表现,常在寻找其他疾病病因时被发现,故诊断比较困难。另由于 NRHL 为罕见病,不典型的临床及影像学表现容易导致误诊、漏诊。如本病例外院超声提示肝内多发实性结节,入院辅查乙型肝炎表面抗原阳性,术前考虑肝占位(肿瘤不能除外)。江虹虹等^[8]在总结超声造影在肝内增生性病变中的诊断价值时,发现 NRHL 在超声造影中可表现出动脉相离心型轮辐状强化或团块状强化,门静脉相及延迟相等增强表现,但指出超声造影亦难以区分肝内结节状的 NRHL 与非典型的肝局灶性结节性增生。因此,组织病理学检查是诊断本病的重要手段,而较大块的楔形肝活检更有利于确诊。超声引导下组织活检、腹腔镜下活检、剖腹探查直视活检均可作为获取病理组织的手段,对一种方式不能确诊者,如本病例可考虑联合两种或以上检查手段。Matsuda 等^[9]报道通过腹腔镜诊断 NRHL 1 例,并通过观察静脉注射吲哚菁绿染绿肝脏表面时间的长短区分肝硬化性结节与结节性再生性增生结节。周炜洵等^[10]研究总结了 NRHL 的病理诊断主要有以下表现:(1)肝小叶由弥漫分布的小增生结节取代,结节无粗大纤维包绕;(2)门静脉分支狭窄、闭塞或形状异常、偏位;(3)汇管区炎症表现轻,肝细胞坏死不明显;(4)小胆管增生。Barge 等^[11]研究亦发现不明原因的肝酶学异常(GGT > 60 U/L)患者中有 15% 合并有 NRHL。Wicherts 等^[12]通过多元回归研究分析时发现血清高水平的 GGT(>80 U/L)和血清总胆红素(>15 mmol/L)可以作为 NRHL 发生的独立预测因素。本例患者生化检查 GGT 升高(131 U/L)有提示诊断考虑本病的意义。

NRHL 的治疗以原发疾病或并发症为主,其治疗效果亦取决于原发病及并发症的严重程度。本病的治疗主要以对无症状的食管静脉曲张进行防止出血的一级预防,常用的药物为非选择性 β 受体阻滞剂^[13]。如合并门静脉高压症,可根据病

情采用药物、内镜、介入和外科手术的綜合治疗措施。发生食管胃底曲张静脉破裂出血,可行剖腹探查+门奇静脉断流或分流术和(或)脾脏切除术+肝组织楔形活检,甚至行肝移植。若无消化道出血等严重并发症,则采用保守治疗原发疾病及合并症。Ranucci 等^[14]发现使用熊去氧胆酸治疗 NRHL 合并肝酶学(转氨酶、GGT)异常时,不仅可以有效恢复酶学指标正常,而且可以持续改善门静脉高压症。

综上所述, NRHL 发病罕见,发病机制不明确,临床表现不典型,无特异性影像学表现,临床诊断较困难。尽早获得肝组织活检,行病理检查可明确诊断。本病的预后取决于原发病及合并症的严重程度,积极处理多能获得良好的预后。

参考文献

- [1] Wanless IR. Micronodular transformation (nodular regenerative hyperplasia) of the liver; a report of 64 cases among 2,500 autopsies and a new classification of benign hepatocellular nodules[J]. *Hepatology*, 1990, 11(5): 787-797.
- [2] van den Broek MA, Olde Damink SW, Driessen A, et al. Nodular regenerative hyperplasia secondary to neoadjuvant chemotherapy for colorectal liver metastases[J]. *Cases Rep Med*, 2009; 457975.
- [3] 郭涛, 钱家鸣, 朱丽明, 等. 对肝结节状再生性增生的再认识——附 18 例临床分析[J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2010, 19(4): 326-329.
- [4] De Boer NK, Tuynman H, Bloemena E, et al. Histopathology of liver biopsies from a thiopurine-naïve inflammatory bowel disease cohort; prevalence of nodular regenerative hyperplasia[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2008, 43(5): 604-608.
- [5] Dubinsky MC, Vasiliauskas EA, Singh H, et al. 6-thioguanine can cause serious liver injury in inflammatory bowel disease patients[J]. *Gastroenterology*, 2003, 125(2): 298-303.

(上接第 3880 页)

沟通交流和团队合作、提高其身体心理素质。但护理人才培养是长期而漫长的过程,护理专业中人文素质教育改革和创新,还需要在不断实践中探索与完善。

参考文献

- [1] 穆荣红, 李琼, 李娜娜. 高等护理教育中人文素质教育改革的思考[J]. *中华护理教育*, 2014, 11(2): 149-151.
- [2] 孙萌, 郑蔚, 张利霞. 护士人文素质评价量表的编制及信效度检验[J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2014(2): 47-50.
- [3] 王敏, 孔德润. 人文教育在高职《内科护理学》教学中的渗透[J]. *齐鲁护理杂志*, 2014, 20(7): 116-118.
- [4] 程相红, 岳松芳. 护理教育中人文精神的培养[J]. *中国保健营养*, 2012, 8(8): 465-466.
- [5] 李瑛, 袁伟, 陈俊国. 医学生人文素质评价指标体系的建立与实证研究[J]. *中国社会医学杂志*, 2011, 28(4): 238-

- [6] Ciria-Bru C, Giráldez-Gallego G. Nodular regenerative hyperplasia of the liver and cutaneous T-cell lymphoma: an unreported association[J]. *Rev Esp Enferm Dig*, 2014, 106(4): 289-292.
- [7] Hartleb M, Gutkowski K, Milkiewicz P. Nodular regenerative hyperplasia: evolving concepts on underdiagnosed cause of portal hypertension[J]. *World J Gastroenterol*, 2011(17): 1400-1409.
- [8] 江虹虹, 李安华, 韩峰, 等. 超声造影在肝内增生性病变的诊断价值[J]. *中国超声医学杂志*, 2007, 23(4): 305-307.
- [9] Matsuda E, Kashihara T, Takenaka R, et al. A case of nodular regenerative hyperplasia in diagnosis of which laparoscopic examination was useful [J]. *Gastroenterol Endosc*, 2003, 45(8): 1261-1266
- [10] 周炜洵, 陈杰. 肝结节性再生性增生的临床病理形态观察[J]. *中华病理学杂志*, 2002, 31(1): 34-37.
- [11] Barge S, Grando V, Nault JC, et al. Prevalence and clinical significance of nodular regenerative hyperplasia in liver biopsies[J]. *Liver Int*, 2016, 36(7): 1059-1066.
- [12] Wicherts DA, de Haas RJ, Sebagh, et al. Regenerative nodular hyperplasia of the liver related to chemotherapy: impact on outcome of liver surgery for colorectal metastases[J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(3): 659-669.
- [13] Sood A, Castrejón M, Saab S. Human immunodeficiency virus and nodular regenerative hyperplasia of liver: A systematic review[J]. *World J Hepatol*, 2014, 6(1): 55-63.
- [14] Ranucci G, Cirillo F, Della Corte C, et al. Successful use of ursodeoxycholic acid in nodular regenerative hyperplasia of the liver[J]. *Ann Pharmacother*, 2011, 45(4): e20.

(收稿日期: 2016-02-08 修回日期: 2016-04-06)

240.

- [6] Smith RL, Bailey M, Hydo SK, et al. All the voices in the room: integrating humanities in nursing education [J]. *Nurs Educ Perspect*, 2005, 25(6): 278-283.
- [7] 邓行爱, 郑耀珍. 给予人文关怀, 深化整体护理[J]. *广西中医学院学报*, 2003, 6(1): 71-79.
- [8] 李秋萍, 陈佩珍, 蒋玉宇, 等. 护理课堂中人文教育的探讨[J]. *现代护理*, 2007, 13(6): 519-520.
- [9] 曹国庆. 大力培育人文精神 构建和谐医患关系[C]// *医疗卫生职业精神专题研讨会论文集*, 2012: 10-14.
- [10] 卢维, 贺清明. 护理专业人文课程教学存在的问题及对策研究[J]. *延安大学学报(医学科学版)*, 2014, 12(1): 77-78.

(收稿日期: 2016-02-18 修回日期: 2016-05-24)