



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2020.11.002

<http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.11.002>

· 综述与讲座 ·

重视常规检查在疑难肝病诊断思路中的提示价值

陈淑如 崇雨田 李新华

[关键词] 疑难肝病; 常规检查; 肝功能异常; 黄疸; 门脉高压; 高氨血症

疑难肝病暂无明确定义,临床上少见病、罕见病和(或)临床表现不典型,运用积分系统诊断的肝脏疾病相对诊断难度相对较大,可算作疑难肝病的范畴,如大部分的遗传代谢性肝病、铜蓝蛋白正常的肝豆状核变性、自身免疫性抗体阴性的自身免疫性肝病、因果关系不完全明确的药物性肝损伤、全身系统疾病的肝损伤等。肝组织病理和基因检测在疑难肝病诊断中具有重要价值,但易受专业水平、技术因素和报告解读的影响,如不能结合临床,亦会给疑难肝病的诊断带来混淆。在疑难肝病诊断中,需详细采集病史、完善体格检查和全面分析常规检查,找到蛛丝马迹,并形成完整的临床思维,结合必要的肝组织病理和基因检测,相互补充和印证,最终得出正确的诊断。

疑难肝病大体思路可按症候群进行分析,如黄疸查因、门脉高压症查因、肝硬化查因、肝(脾)肿大查因、胆汁淤积查因、肝衰竭查因、肝占位查因等。或按损伤模式进行分析,如孤立性生化学指标异常、肝细胞损伤型、胆汁淤积型、肝血管损伤型、混合型等。常规检查是实验室检查的基础项目,每一项检查结果均需仔细分析,但部分指标及指标之间的关联容易被忽视,本文将论述常规检查指标在疑难肝病症候群和损伤模式分析中的提示意义,供大家临床参考。由于感染性疾病常具有自身的临床表现特点和特殊的实验室检查,本文未针对感染性疾病导致的中毒性肝损伤进行分析。

一、血常规在疑难肝病诊断中的提示作用

1. 重视网织红细胞计数和红细胞体积分布宽度在

分析溶血及铁过载中的提示意义

高间接胆红素血症是临床比较常见的症候群,按照胆红素的来源与转化,病因包括红细胞破坏和肝脏摄取与转化游离胆红素障碍,其中溶血性疾病与 UGT1A1 基因缺陷病是临床鉴别诊断的重点;另一个症候群为铁超载,分继发性铁超载和原发性血色病,继发性铁超载的最常见病因为溶血性疾病。在高间接胆红素血症和铁超载的分析思路中,血常规红系相关指标为临床鉴别诊断提供了重要依据,除分析是否存在贫血和贫血的类型外,需注意网织红细胞计数和红细胞体积分布宽度,网织红细胞升高和红细胞体积分布宽度增大^[1]常作为溶血状态(不伴贫血的溶血)的重要提示,如血清乳酸脱氢酶(LDH)升高和(或)脾脏增大,可进一步提示患者存在溶血情况。当上述红细胞指标无任何异常时,高间接胆红素血症则重点考虑 UGT1A1 基因缺陷病,需行 UGT1A1 基因(含启动子区域)检测明确病因。婴幼儿期或儿童期发病的高间接胆红素血症和铁超载且存在溶血状态或贫血时,需重点注意红细胞和血红蛋白缺陷性疾病,结合红细胞脆性试验结果,红细胞脆性增加常提示原发性红细胞膜缺陷性疾病,如遗传性球形红细胞增多症^[1];红细胞脆性降低时需注意葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6-PD)缺乏症、地中海贫血和丙酮酸酶缺乏症。另外,溶血性疾病所致高间接胆红素血症和铁超载患者的胆色素结石发病率升高^[2-3],早发的、有家族史的胆石症病史可作为支持依据。

2. 血常规一系或多系异常在门脉高压和肝(脾)肿大查因中的提示意义

门脉高压可分为硬化性门脉高压和非硬化性门脉高压,引起非硬化性门脉高压的病因繁多,血液系统疾病为常见病因之一。肝外门静脉阻塞或肝静脉阻塞所致的肝前性、肝后性门脉高压症病因分析中,易栓症、骨髓增殖性疾病、阵发性睡眠性血红蛋白尿所致的遗

基金项目:国家重点研发计划(2018YFC1315400);中山大学临床医学研究 5010 计划培育项目(2018024)

作者单位:510630 广州,中山大学附属第三医院感染性疾病科

通讯作者:李新华, E-mail: ironman_nhdx@163.com

传或获得性血液高凝为最常见病因^[4]。非硬化性门脉高压患者出现脾肿大但不伴有脾功能亢进,甚至出现“反常”性血细胞增多时,需重点鉴别骨髓增殖性疾病,如真性红细胞增多症、原发性血小板增多症、慢性白血病等;出现一系或多系减少,甚至骨髓衰竭^[5]时,需重点鉴别骨髓增生异常综合征(MDS)、骨髓纤维化、阵发性睡眠性血红蛋白尿和短端粒综合征等。

肝(脾)肿大合并血常规多系异常时,需注意血液系统恶性肿瘤,如白血病、淋巴瘤、组织细胞增多症等;合并中性粒细胞减少或缺乏时,需注意糖原累积病 I b 型^[6]和 Shwachman-Diamond 综合征(SDS)^[7], SDS 表现为胰腺功能不全和中性粒细胞减少,肝脏常呈脂肪变;以贫血为主时,需注意血色病、卟啉病和溶酶体贮积病等,更少见病因如甲基丙二酸血症影响维生素 B₁₂ 代谢,表现为巨细胞性贫血。

血常规的常规指标在疑难肝病症候群鉴别诊断思路中的提示如图 1 所示。本文各幅图中列举的是该思路下需要考虑的较常见的疾病,不能囊括所有疾病,重点在于发散思维,扩展临床思路。

二、生化学检查在疑难肝病诊断中的提示作用

1. 孤立性生化学指标异常

孤立性 AST 升高需考虑肌源性损伤和巨谷草转氨酶血症。大部分肌源性损伤患者同时伴肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)等酶水平的升高,少部分患者仅表现为 AST 升高,且部分遗传性肌病患者 ALT 升高明显高于 AST,因此,对任何 AST 和(或)ALT 升高患者的临床诊断,思路均不能局限于肝病,需结合患者存在运动能力下降、体检肌肉压痛等情况来仔细甄别,避免长期误诊。体内有多个脏器可生成和分泌谷氨酰转氨酶(GGT),但血清中检测的 GGT 主要为肝脏来源,GGT 独酶升高或缺乏需重点考虑 GGT1 基因缺

陷病^[8-9]。另外,吸烟患者可存在轻度 GGT 增高,临床需注意。与 GGT 不同,血清碱性磷酸酶(ALP)可为肝源性或非肝源性,ALP 独酶升高需鉴别非肝源性 ALP 升高(如骨源性)和巨碱性磷酸酶血症。孤立性高胆汁酸血症常见于钠牛磺胆酸共转运多肽(NTCP)缺陷病^[10],该病为常染色体隐性遗传性疾病,SLC10A1 基因缺陷导致钠牛磺胆酸共转运多肽功能障碍,影响血清中的胆汁酸转运进入肝细胞内。孤立性高结合胆红素血症病因主要为 Dubin-Johnson 综合征和 Rotor 综合征。低胆碱酯酶血症无其他肝脏合成和储备能力下降的相应依据时,需注意先天性丁酰胆碱酯酶缺乏症(BCHE 基因缺陷)^[11]。

2. 多项肝生化学检查指标异常

当存在多项肝生化学检查指标异常时,可结合《药物性肝损伤诊治指南(2015 年)》中提出的动态 R 值 $[R = [ALT \text{ 实测值}/ALT \text{ 正常值上限(ULN)}]/(ALP \text{ 实测值}/ALP \text{ ULN})]$,可用于判断肝损伤模式及演变。在具体分析中,生化学常规检查常不能直接提示病因,需结合病毒学标记物、免疫学指标、铜铁代谢、影像学等各种实验室检查结果进行综合判断。

胆汁淤积型是临床上疑难肝病相对集中的损伤模式,生化学指标建议 ALP 水平高于 1.5 倍 ULN、且 GGT 水平高于 3 倍 ULN 时可诊断胆汁淤积性肝病,而临床上恰可通过“反常”性持续性低 GGT 来提示胆汁生成或分泌异常的遗传缺陷疾病。结合胆汁酸水平,低 GGT 伴高胆汁酸血症在成人中最常见的病因为 ATP8B1 和 ABCB11 基因缺陷病,表现为良性复发性肝内胆汁淤积症(BRIC)或进行性家族性肝内胆汁淤积(PFIC)1 和 2 型;儿童患者疾病谱较广,包含 ATP8B1(PFIC 1 型)、ABCB11(PFIC 2 型)、TJP2(PFIC 4 型)、NR1H4(PFIC 5 型)、MOY5B(PFIC 6 型)、VPS33B 或 VIPAS39(关节挛缩、肾功能不全和胆汁淤积综合征)ARC 和 USP53^[12]

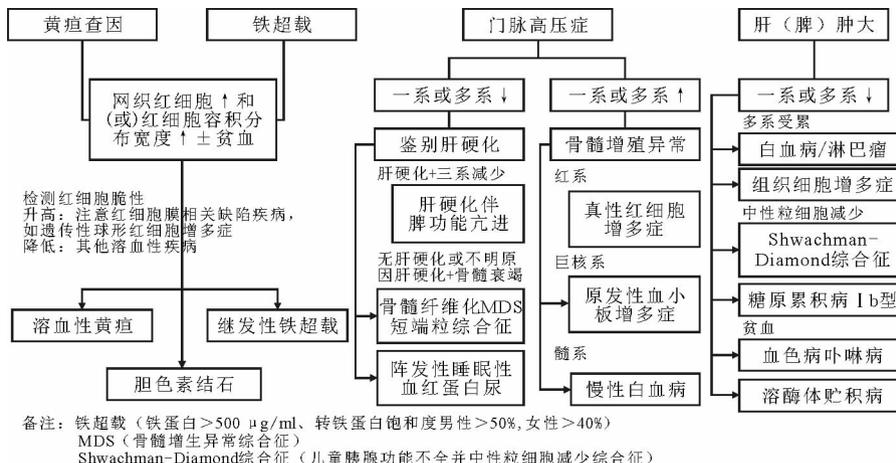


图 1 血常规在相关症候群鉴别诊断思路中的提示

等基因缺陷病。低 GGT 不伴高胆汁酸血症需考虑先天性胆汁酸合成障碍 (CBAS)^[13], 除胆汁淤积性肝病外, 常伴有脂肪泻、脑病和脂溶性维生素缺乏表现。

孤立性生化学指标异常的诊断思路和根据 R 值判断损伤模式如图 2 所示。

3. 肝损伤合并营养物质代谢障碍

氨基酸代谢病、碳水化合物代谢异常、脂肪酸氧化障碍、线粒体病、希特林蛋白缺乏症等疾病均影响能量代谢, 此类疾病多于新生儿期、婴幼儿期发病, 常表现为急性脑病、严重低血糖、代谢性酸中毒、肝衰竭或多器官功能损伤。部分患者受遗传缺陷、临床外显率和环境因素等多重影响, 呈慢性、反复发作或缓慢进展型, 于儿童期、青少年期甚至成人期发病。青少年期和成人期发病患者临床表现常不典型, 医护人员对疾病认知程度较低, 且成人医院普遍未开展质谱和相关酶活性检查, 极易被漏诊、误诊。分析空腹能量代谢指标 (包括空腹血糖、血酮、血脂、游离脂肪酸、 β -羟丁酸、乙酰乙酸、乳酸等) 异常对青少年期和成人期发病的疑难肝病诊断思路具有提示意义, 因此推荐不明原因肝病患者进行空腹生化全套 (包括肝肾功能、血脂、肌酶等)、血乳酸、血酮体及血尿质谱分析, 以获得足够的信息用于遗传代谢性肝病的诊断。

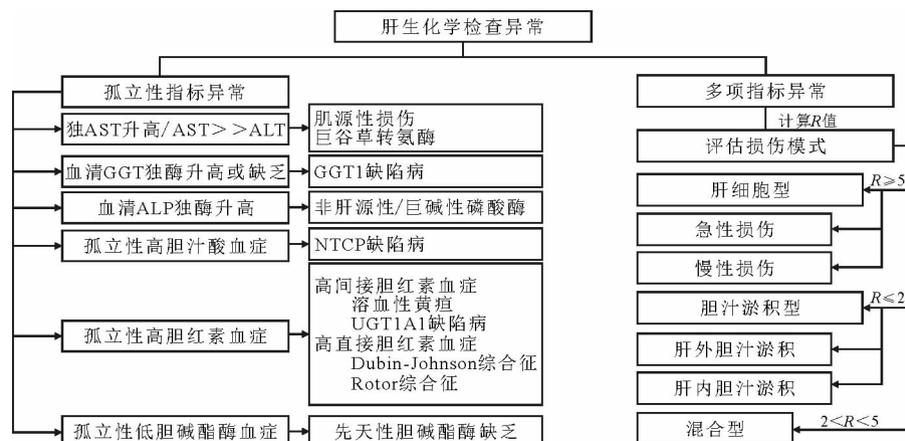
不明原因肝肿大、肝硬化合并空腹低血糖需注意糖原累积病, 糖原累积病 III、VI、IX 型在成人期发病并不罕见, 常合并混合型高脂血症、高尿酸血症、空腹高酮和高乳酸血症等代谢紊乱。临床进食大量果糖 (蔗糖) 诱因下出现发作性低血糖合并肝肾损伤, 需考虑遗传性果糖不耐受症。严重低血糖合并肝脏、肌肉、神经系统、心脏等能量代谢活跃的器官损伤时, 需注意脂肪酸氧化障碍和线粒体病, 低酮性低血糖可作为脂肪酸氧化障碍的重要提示, 线粒体病常合并严重的乳酸

酸中毒。另外, 升糖和降糖激素水平的异常亦可导致低血糖, 当合并不明原因胆汁淤积或肝硬化时, 需注意垂体柄阻断综合征 (PSIS)^[14], 该病以婴幼儿期发病为主, 但也有成人病例报道。

高脂血症可分为继发于胆汁淤积性肝病的高脂血症和脂类代谢紊乱, 继发于胆汁淤积性肝病的高脂血症其血脂变化与胆汁淤积病程直接相关, 可按胆汁淤积性肝病鉴别诊断思路进行分析, 脂蛋白 X 的升高可影响胆汁淤积性肝病患者的血脂检查结果, 引起假性低密度脂蛋白升高^[15]。遗传性或代谢综合征引起的脂代谢紊乱常合并脂肪肝、皮肤黄色瘤及早发的心脑血管事件。遗传性脂代谢异常患者往往存在与 BMI 不相称的高脂血症 (BMI 偏低), 血脂水平常显著升高, 容易继发急性胰腺炎, 病因需考虑鉴别家族性高甘油三酯血症、家族性高乳糜颗粒血症和胆固醇酯沉积病等。肝损伤与能量代谢指标异常的诊断思路如图 3 所示。

4. 肝损伤合并其他脏器或系统损伤

生化学检查除肝功能和能量代谢指标外, 还有肾功能、肌酶、胰酶等指标, 当肝损伤合并其他脏器或系统损伤时, 分为独立疾病、并发症和一元论三种关系, 由于肝损伤常为全身疾病的首发或部分表现, 且此类疾病容易漏诊误诊, 诊断时需要有整体观, 用一元论分析肝损伤合并其他脏器或系统损伤的可能病因。肝脏和肾脏是人体重要的代谢器官, 且胆管板和肾小管发育存在部分共同信号通路, 因此, 肝脏和肾脏损伤在遗传代谢性疾病中常共同发生, 如肝肾纤维囊性病变^[16-17] (纤毛病, 常见疾病有先天性肝纤维化、多囊肝多囊肾)、淀粉样变性、糖原累积病 (I 型最常见肝肾损伤)、肝豆状核变性、Alagille 综合征、遗传性果糖不耐受症、Zellweger 综合征 (肝脑肾综合征) 等。肝脏和



备注: GGT1缺陷病 (GGT1基因编码GGT的功能性蛋白)
 NTCP缺陷病 (钠牛磺酸共转运多肽缺陷病, 由SLC10A1基因变异引起的常染色体隐性遗传性疾病)
 UGT1A1缺陷病 (尿苷二磷酸葡萄糖苷酶缺陷病, 由UGT1A1基因变异引起的常染色体隐性遗传性疾病)

图 2 孤立性生化学指标异常的诊断思路和 R 值判断损伤模式

肌肉为能量代谢活跃器官,容易受能量代谢影响,同时细胞器丰富,在贮积病中容易受累。肝脏和肌肉损伤需考虑肌炎和糖原累积病(Ⅲ型最常见肝脏和肌肉损伤),罕见病因需考虑脂肪酸氧化障碍和线粒体病。肌肉损伤以心肌为主时,常见病因为心脏病合并淤血性肝病,罕见病因需考虑糖原累积病和溶酶体贮积病,如糖原累积病、Hunter 病、Danon 病等。肝和胰腺损伤常见的病因有 IgG4 相关性疾病、囊性纤维化、血色病、希特林蛋白缺乏症、乳糜泻、遗传性脂代谢异常、SDS

等,其中 IgG4 相关性疾病、囊性纤维化和 SDS 运用一元论整体观分析常可避免误诊。

三、凝血功能异常

大部分凝血因子由肝脏合成,且半衰期较短,因此凝血功能异常在肝脏疾病的早期判断和病情严重性评估中具有重要价值。相较于心血管疾病中对活化部分凝血活酶时间(APTT)的监测,在肝脏疾病的诊断和评估中,凝血酶原时间(PT)和纤维蛋白原(Fib)更为重

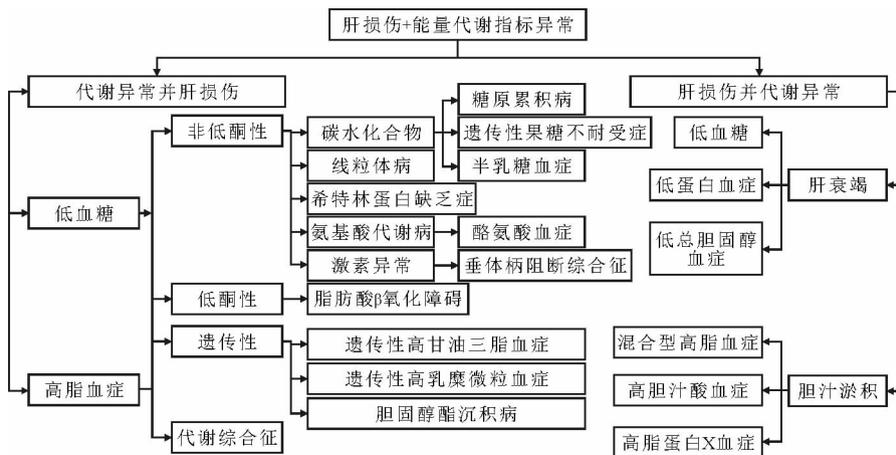


图3 肝损伤与能量代谢指标异常的诊断思路

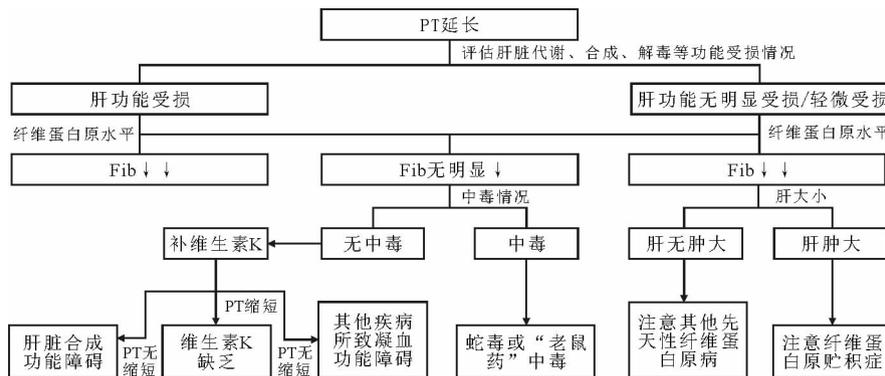


图4 凝血功能异常与肝损伤的诊断思路

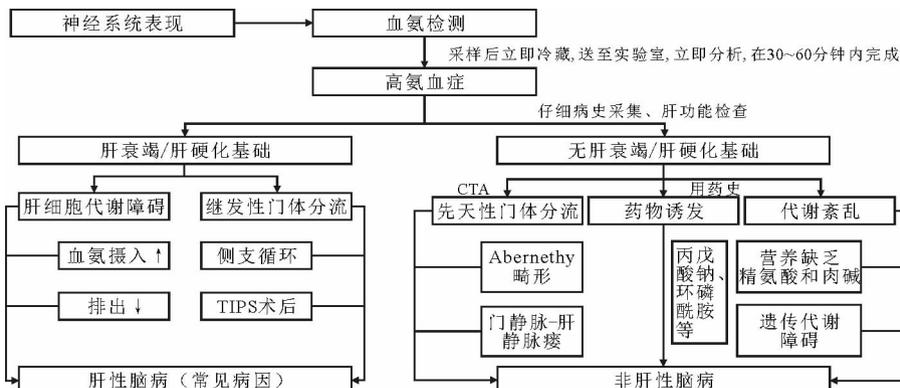


图5 高氨血症的诊断思路

要。当 PT 延长、Fib 明显下降,同时伴其他肝功能指标异常时,常提示肝脏合成能力下降,补充维生素 K 可让 PT 稍缩短,但常不能纠正凝血障碍。当 PT 延长、Fib 无明显下降时,需注意胆汁淤积和蛇毒、老鼠药中毒,补充维生素 K 常可有效改善凝血功能。当 PT 轻度延长,Fib 呈现出与其他肝功能不相匹配的显著下降时,需注意先天性纤维蛋白原贮积病,其中个别基因特殊位点突变(如 FGG 基因 284 ~ 375 位氨基酸的错义突变和缺失突变)^[18]可表现为纤维蛋白原贮积病,常伴有肝肿大。同时我们也要重视 D-二聚体增高对血栓性疾病[如血栓性血小板减少性紫癜(TTP)及抗磷脂抗体综合征]及肝窦阻塞综合征的提示作用。诊断的大体思路如图 4 所示。

四、高氨血症

空腹静脉或动脉血氨可作为常规检查为部分脑病和肝病诊断提供重要依据。在肝衰竭和肝硬化基础上出现的高氨血症最常见病因为各型肝性脑病。在无肝衰竭和肝硬化基础疾病的患者中出现高氨血症需重点鉴别先天性门体分流、药物诱发和代谢紊乱。先天性门体分流分为 Abernethy 畸形和门静脉-肝静脉瘘,超声血管或 CTA 检查常可作出诊断。代谢紊乱引起的高氨血症的病因较多,包括尿素循环障碍、有机酸血症、氨基酸代谢障碍、脂肪酸代谢障碍等,常发生于新生儿期、婴幼儿期或儿童期,但部分患者如尿素代谢障碍^[19]、希特林蛋白缺乏症^[20]可于青少年期或成人期发病。嗜食豆类、花生和高蛋白饮食等、厌食甜食及谷类的特殊饮食嗜好常提示希特林蛋白缺乏症,高蛋白饮食诱发高氨血症而血清尿素氮水平低则提示尿素循环代谢障碍性疾病,而其他遗传代谢性疾病常需结合发病时的质谱和尿有机酸检查进行综合分析。高氨血症的诊断思路如图 5 所示。

综上,本文简要分析了常规检查在疑难肝病诊断思路中的提示价值,强调在疑难肝病的诊断中需要完整的病史和体格检查信息、详尽的实验室检查指标,并形成系统的临床思维。在此基础上,结合质谱、肝组织病理、基因检查等特殊检查,争取让大部分患者得到确诊,及时进行精准治疗,从而使疑难肝病不断被发现和认知,使医护人员管理患者的经验不断积累成熟。

参 考 文 献

- [1] Ciepiela O. Old and new insights into the diagnosis of hereditary spherocytosis[J]. *Ann Transl Med*, 2018, 6(17):339.
- [2] Oliveira MC, Fernandes RA, Rodrigues CL, et al. Clinical course of 63 children with hereditary spherocytosis: a retrospective study[J]. *Rev Bras Hematol Hemoter*, 2012, 34(1):9-13.
- [3] Tannuri AC, Leal AJ, Velhote MC, et al. Management of gallstone disease in children; a new protocol based on the experience of a single center[J]. *J Pediatr Surg*, 2012, 47(11):2033-2038.
- [4] Khanna R, Sarin SK. Idiopathic portal hypertension and extrahepatic portal venous obstruction[J]. *Hepatol Int*, 2018, 12(Suppl 1):148-167.
- [5] Bezzerri V, Api M, Allegrì M, et al. Nonsense Suppression Therapy: New Hypothesis for the Treatment of Inherited Bone Marrow Failure Syndromes[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(13):4672.
- [6] Jun HS, Weinstein DA, Lee YM, et al. Molecular mechanisms of neutrophil dysfunction in glycogen storage disease type Ib[J]. *Blood*, 2014, 123(18):2843-2853.
- [7] Lawal OS, Mathur N, Eapi S, et al. Liver and Cardiac Involvement in Shwachman-Diamond Syndrome: A Literature Review[J]. *Cureus*, 2020, 12(1):e6676.
- [8] Heisterkamp N, Groffen J, Warburton D, et al. The human gamma-glutamyltransferase gene family[J]. *Hum Genet*, 2008, 123(4):321-332.
- [9] Darin N, Leckström K, Sikora P, et al. γ -glutamyl transpeptidase deficiency caused by a large homozygous intragenic deletion in GGT1[J]. *Eur J Hum Genet*, 2018, 26(6):808-817.
- [10] Karpen SJ, Dawson PA. Not all (bile acids) who wander are lost: the first report of a patient with an isolated NTCP defect[J]. *Hepatology*, 2015, 61(1):24-27.
- [11] On-Kei Chan A, Lam CW, Tong SF, et al. Novel mutations in the BCHE gene in patients with no butyrylcholinesterase activity[J]. *Clin Chim Acta*, 2005, 351(1-2):155-159.
- [12] Zhang J, Yang Y, Gong JY, et al. Low-GGT intrahepatic cholestasis associated with biallelic USP53 variants: Clinical, histological and ultrastructural characterization[J]. *Liver Int*, 2020, 40(5):1142-1150.
- [13] Heubi JE, Setchell KDR, Bove KE. Inborn Errors of Bile Acid Metabolism[J]. *Clin Liver Dis*, 2018, 22(4):671-687.
- [14] Kriegermeier A, Green R. Pediatric Cholestatic Liver Disease: Review of Bile Acid Metabolism and Discussion of Current and Emerging Therapies[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2020, 7:149.
- [15] Kattah L, Gómez A, Gutiérrez S, et al. Hypercholesterolemia Due to Lipoprotein X: Case Report and Thematic Review[J]. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*, 2019, 12:1179551419878687.
- [16] Fabris L, Fiorotto R, Spirli C, et al. Pathobiology of inherited biliary diseases: a roadmap to understand acquired liver diseases[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(8):497-511.
- [17] Gunay-Aygun M. Liver and kidney disease in ciliopathies[J]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2009, 151C(4):296-306.
- [18] Asselta R, Robusto M, Braidotti P, et al. Hepatic fibrinogen storage disease: identification of two novel mutations (p. Asp316Asn, fibrinogen Pisa and p. Gly366Ser, fibrinogen Beograd) impacting on the fibrinogen γ -module[J]. *J Thromb Haemost*, 2015, 13(8):1459-1467.
- [19] Bigot A, Tcham MC, Thoreau B, et al. Liver involvement in urea cycle disorders: a review of the literature[J]. *J Inher Metab Dis*, 2017, 40(6):757-769.
- [20] Okano Y, Ohura T, Sakamoto O, et al. Current treatment for citrin deficiency during NICCD and adaptation/compensation stages: Strategy to prevent CTLN2[J]. *Mol Genet Metab*, 2019, 127(3):175-183.

(收稿日期:2020-10-11)

(本文编辑:余晓曼)