

- 疑难肝病、罕见肝病、遗传代谢性肝病病例
- 精准诊断和治疗
- 完整严谨的诊疗记录



潘晨 李芹◎主编

疑难肝胆病临床思维

YINAN GANDANBING LINCHUANG SIWEI

深入分析，抽丝剥茧，揭示诊断依据
客观点评，细致讨论，趋于精准治疗



海峡出版发行集团 | 福建科学技术出版社

主编简介



潘晨

- 原福州市传染病医院院长，二级教授，主任医师，硕士研究生导师
- 国务院政府特殊津贴专家
- 中国中西医结合学会肝病分会副主任委员
- 中国中西医结合学会肝病分会福建省主任委员
- 中华医学会感染病学会原全国委员兼福建省主任委员
- 中国医师协会感染科医师分会原全国常委
- 福建省医学会原常务理事
- 从事肝病、感染性疾病临床、教学、科研工作 50 年。先后主持与参与国家自然科学基金及“十一五”“十二五”国家传染病重大专项



李芹

- 福建医科大学孟超肝胆医院副院长，二级教授，主任医师，硕士研究生导师
- 国务院政府特殊津贴专家
- 中华中医药学会急诊分会副主任委员
- 中华中医药学会肝病分会副主任委员
- 中国中西医结合学会传染病分会副主任委员
- 中国民族医药学会传染病分会副会长
- 福建省中医药学会感染病分会主任委员
- 福州市中医药学会会长
- 参与国家“十一五”“十二五”重大科技专项 8 项，主持 1 项子课题



©潘晨教授与翁心华教授合影©



序言 PREFACE

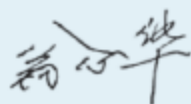
肝胆系统疾病病种繁多，诊断纷繁复杂。近年来，随着分子生物学、分子病理、影像学和基因测序技术等相关学科和技术的发展，实验室的检查方法更加多样化和精准化，肝胆疾病的临床诊断和治疗水平得以提高。但是，尽管临床医生对大多数常见肝胆疾病的诊断治疗都很熟悉，具体到特定患者，依然不乏云遮雾绕、水复山重，难理头绪，临床上常常出现误诊或漏诊。其次，一些肝胆系统的少见病、罕见病，甚至其他系统疾病累及肝胆系统，由于实验检查结果的多样化、不一致性等也可能带来解读的困惑和混淆，也一定程度上增加了诊断的困难。在面对疑难肝胆疾病时，如何从千丝万缕、迷惑重重中寻找有益的线索、拨乱反正，最终拨云见雾、发现真相，对临床医生来说，是永远的挑战。

在感染病和肝病专家潘晨教授带领下，本书汇集了近年来福建医科大学孟超肝胆医院收治的疑难肝胆疾病病例。潘晨教授团队在疑难肝病诊治中临床经验丰富，所有病例都是通过临床各级医生对病情认真细致的观察，以及肝脏病理检查、影像学、免疫学检查和基因检测等多种手段进行综合分析、严谨缜密论证后，最终得以明确诊断。这些病例经

过精心挑选，并经过各级医师的再次推敲、论证，通过再次的多学科疑难病例讨论后，最终汇集、整理、编辑成书，凝聚着医生们的心血和智慧。这些病例借用“福尔摩斯”循证推理破案的形式，提出了诊断线索和思维程序，叙述了疑难肝胆疾病的诊断与鉴别诊断技巧。

本书有以下特点：第一，选择的疑难病例具有重要参考价值，特别注重合理利用肝胆疾病的各种技术，多数病例附有病理、影像和基因检查结果，针对大部分临床医生仍不太熟悉和容易混淆的问题进行深入解读分析。第二，重视诊治思路，层层深入，引出诊断。多数病例均经过2~3个阶段，其中有初步考虑的诊断与治疗、后续考虑的诊断、进一步检查与治疗及最后确定性的诊断与疗效，病例步步深入、层层剥茧，引导读者思维。第三，每个案例的讨论、评析、体会都十分深入。每一节均结合病例和国内外最新进展开展讨论，同时对该病例诊治疗的一些感想、经验教训与体会进行总结，使读者既了解该病例的诊断经过，共享诊断与治疗成功的经验，又可从中吸取失败的教训，引以为戒。

“山重水复疑无路，柳暗花明又一村。”许多医生在疑难病的诊疗过程中不乏这种感受。在临床医学实践过程中，病例讨论是种重要的学习方法，尤其对年轻医生是个很好的提升途径。希望该书对读者提高疑难肝胆疾病的诊治起到积极有益的作用！



复旦大学附属华山医院终生教授



前言 PREFACE

近年来，随着分子生物学、分子病理学、影像学和基因测序技术等相关学科的发展，使得一些在临床见到的疑难罕见或者其他系统疾病累及到肝脏的疾病，均得到明确的诊断和精准的治疗。

这些疑难疾病，是临床医生面临的一个挑战。我国著名的感染病界、肝病界“白求恩式大夫”翁心华教授曾说过：“对临床医生来讲，经验在于积累，每一例疑难病例解决了并总结出来，你的经验就多了。”我从医近50年，与肝病患者打了一辈子交道。每当垂危的病人抢救成功之余，心中有说不出的高兴，还有一丝丝自豪感和成就感。但在临床上我们也会碰到一些疑难杂症，甚至是从未见过或听说过的疾病。它也会困扰着我们，让我们去翻资料、查文献、找线索、找病因，精准治疗。

本书收集了近几年来具有代表性的疑难肝胆疾病病例，每个病例都有着各自的典型性和复杂性。幸运的是，这些患者均得到明确的诊断，并接受相应的治疗。书中每一个病例背后都有一个小故事，它充满着每个患者求医过程的艰辛也凝聚着医生的心血和精力。

本书选择的病例均有参考价值，每个病例都附有血液检查、病理、

影像和基因检测结果，针对大部分临床医生不太熟悉、容易混淆的问题进行深入分析，突出诊治思路，层层抽丝剥茧，显露庐山真面目。同时每个病例都参考国内外最新文献进行讨论和鉴别诊断，同时归纳经验教训等。

总之，我们通过这本书能够起到举一反三、抛砖引玉、融会贯通的作用。希望各位年轻的医生，在今后碰到疑难病例时，能从这本书中得到启发和帮助，并使患者最终康复，那将是万幸之事。

在此衷心感谢为这本书作出贡献的学生和我的团队。我们将不负韶华，不忘初心，在新的征程中阔步前进。

潘晨

原福州市传染病医院院长

二级教授



目录 CONTENTS

第一章 非硬化门静脉高压症 1

- 遗传性易栓症继发门脉高压性胆管病（F5 基因突变） / 2
- 肝硬化患者腹痛——追本溯源 / 9
- 原发性骨髓纤维化致非肝硬化性门脉高压 / 21
- 以反复腹水伴门脉血栓为主要表现的真红细胞增多症 / 30

第二章 肝硬化门脉高压罕见并发症 39

- 以行走障碍为主要表现的获得性肝脑变性 / 40
- 反复乳糜腹水的肝硬化 / 48

第三章

59

以黄疸为主要表现的疑难病

- 黄疸皮肤瘙痒的“基因元凶” / 60
- 以肝功能异常为主要表现的 Alagille 综合征 / 74
- 以黄疸伴肝内胆管扩张为表现的自身免疫性肝炎重叠 IgG4 相关硬化性胆管炎 / 84
- 黄疸、光过敏、腹痛一例——卟啉病 / 92

第四章

103

肝血管病及胆管病

- Abernethy 畸形 / 104
- 揭开“肝硬化”患者长期鼻出血的迷雾 / 114
- 一点红致肝窦阻塞综合征 / 124
- 表现为肝功能异常、腹水的肝窦阻塞综合征 / 132
- 肝硬化合并肝动脉——门静脉瘘 / 140
- 不明原因肝硬化确诊 Caroli 综合征 / 147
- 5年内反复发生脓毒血症的 Caroli 病合并胆管感染 / 158

第五章

165

发热疑难感染病例

- 巴贝虫感染 / 166
- 肝衰竭合并少见真菌感染——肺部米根菌感染 / 178
- 发热伴肝功能异常 / 195
- 一波多折的肝衰竭 / 205

第六章 213

少见遗传代谢性疾病

- PKLR c.1403C > G p.A468G 突变致重型丙酮酸激酶缺乏症 / 214
- 误诊为肝占位性病变的原发性血色病 / 224
- 以儿童反复肝功能异常、肝肿大为表现的肝糖原贮积病 / 233
- 不明原因肝功能异常伴低纤维蛋白原血症 / 245
- 先天性糖基化病 1b 型 / 249
- 特纳综合征伴肝损伤 / 257
- 以正常铜蓝蛋白和低碱性磷酸酶为特征的肝豆状核变性相关肝衰竭 / 265
- 以肝肿大伴肝功能异常为表现的原发性肝淀粉样变性 / 272
- 伪装肝硬化的遗传代谢性疾病——rotor 综合征 / 282

第七章 289

以肝病为首发症状的血液病

- 以脾大为主要表现的毛细胞白血病 / 290
- 以黄疸及全血细胞减少为表现的巨幼细胞性贫血 / 300

第八章 307

自身免疫性肝病

- 慢乙肝合并 AIH-PBC 重叠综合征 / 308
- 胰腺弥漫性肿大及肝门区胆管强化影查因 / 314

第九章 其他 327

以腹水为首发症状的胃癌 / 328

以肝功能异常为首表现的血管瘤 / 334

附 常见缩略词中外文对照 345

第一章

非硬化门静脉高压症



遗传性易栓症继发门脉高压性胆管病 (F5 基因突变)

病史摘要

◎患者基本信息

男性，61岁。

◎主诉

乏力、食少、腹胀、尿黄1月余。

◎现病史

入院前1月余出现乏力、食少、腹胀、尿黄伴发热，具体体温未测，伴持续性中上腹闷痛，自觉腹围增大。就诊于当地医院查肝功能：ALB 40g/L，TBIL 71.2 μmol/L，DBIL 58.5 μmol/L，ALT 23U/L，AST 28U/L，GGT 28U/L。全腹CT示：①肝硬化门静脉置入术后改变，伴食管下段静脉曲张、脾大。②胆囊炎伴胆囊窝积液，考虑腹膜炎。给予“抗感染、保肝”等治疗9天后，腹胀、腹痛缓解，未再发热，但黄疸加深，自动出院。出院后自行服用“中草药”（具体不详）治疗，黄疸进一步加深。再次于当地医院复查肝功能：ALB 36g/L，TBIL 506.9 μmol/L，DBIL 362.5 μmol/L，ALT 46U/L，AST 68U/L，GGT 399U/L。现为求进一步诊治，转入我院，门诊拟“慢加亚急性肝衰竭 C型(?)病因未明”收入院。

◎既往史

10余年前因“腹痛”就诊外院考虑“自发性脾梗死”。2年余前因“腹胀”就诊省立医院，查上腹部MRI平扫+增强示：①考虑门脉、肠系膜上静脉及脾静脉多发血栓形成伴门脉海绵样变。②门脉高压伴胃底-食管下段静脉曲张。③脾大，予行TIPS术。1年余前因“呕血”就诊外院行“食管静脉套扎术”，术后予“普萘洛尔 10mg qd 口服”至今。

◎系统回顾

无特殊。

◎个人史

无特殊。

◎入院查体

T 36.2℃, P 72次/分, R 18次/分, BP 111/52mmHg。神志清楚, 皮肤、巩膜重度黄染, 未见肝掌、蜘蛛痣。心肺听诊无异常。腹围 81cm, 腹部膨隆, 全腹无压痛及反跳痛, 未触及肿物及包块, 肝脾肋缘下未触及, 墨菲征阴性。腹部移动性浊音阴性, 双下肢无水肿, 扑翼样震颤阴性, 病理征未引出。

◎实验室及辅助检查

血常规: WBC $8.05 \times 10^9/L$, Hb 130g/L, PLT $206 \times 10^9/L$, N% 72%, CRP 23.82mg/L, PCT 0.29ng/ml。肝功能: ALB 39g/L, TBIL $631.7 \mu\text{mol/L}$, DBIL $322.0 \mu\text{mol/L}$, ALT 43U/L, AST 83U/L, GGT 347U/L, ALP 326U/L。凝血功能: PT 20.2s, PTA 46%, INR 1.73, DDU 0.2mg/L, FDP $0.92 \mu\text{g/ml}$ 。病毒标志物: HBsAg (-), HBsAb $> 1000.00\text{mU/ml}$, 甲、丙、丁、戊肝病原学均阴性, HIV 抗体阴性, 梅毒螺旋体抗体阴性。免疫性指标: 肝病自身抗体 (-), ANA 谱 (-), IgG4 (-), IgG 17.4g/L, IgA 4.06g/L, IgM 正常。肿瘤标志物: CA199 $325.7 \uparrow \text{U/ml}$; AFP 及异质体、CEA、CA125 均未见异常。其他: 铜蓝蛋白, FT₃、FT₄、TSH 均正常, 心、肾功能、血脂正常。

腹部彩超: ①胰腺实质回声增粗伴胰头处略偏低回声区伴主胰管扩张、肝内胆管扩张、胆总管腔内透声差, 建议进一步检查。②肝内声像呈弥漫性病变, 请结合临床。③ TIPS 术后伴其内无血流信号, 请结合临床。④门静脉海绵样变, 请结合临床。⑤胆囊肥大伴沉积物。⑥未见腹水。心脏彩超: ①房室大小结构及室壁运动未见明显异常。②左心室整体收缩功能正常。上腹部平扫+MRCP: ① TIPS 术后改变, 门静脉左右支内可疑信号影, 栓子形成(?)。门静脉海绵

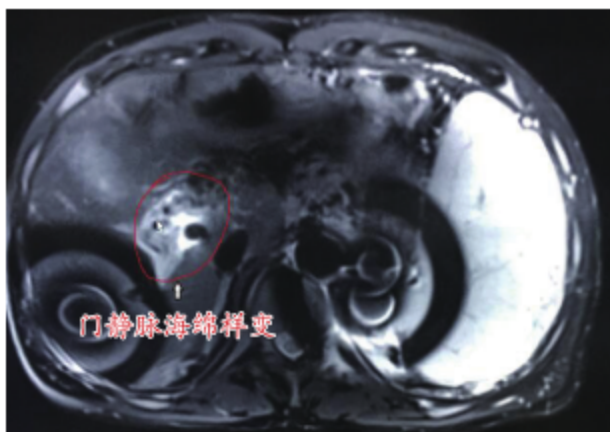


图 1-1 门静脉海绵样变

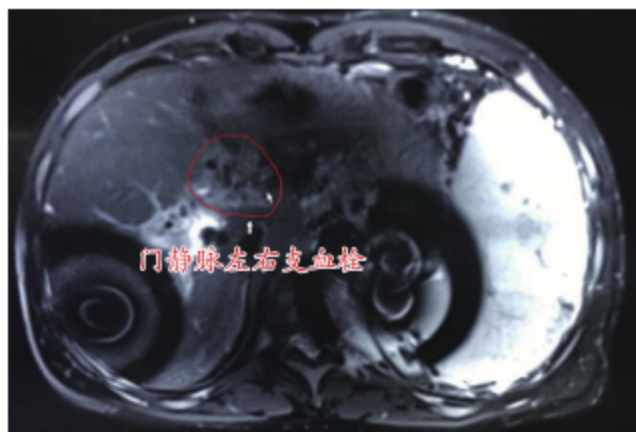


图 1-2 门静脉左右支可疑血栓

样变。②胆总管下段异常信号影，伴肝内外胆管稍扩张，泥沙样结石(?)。③胆囊增大，壁增厚，考虑胆囊炎。④胆囊结石(?)。⑤脾脏增大，脾内异常信号影，考虑梗死灶。⑥少许腹水。全腹CTA：①TIPS术后改变，门静脉显示不清，门静脉海绵样变。②符合肝硬化改变，食管下段-胃底静脉、脾静脉及脐静脉曲张，脾脏增大。③肝内囊肿，肝右叶钙化灶。④胆囊增大，壁增厚，胆汁淤积(?)。左右肝内胆管扩张，详请结合临床。⑤脾内稍低密度影，考虑梗死灶。⑥少许腹水。(见图1-1、图1-2)

◎入院诊断

①慢加亚急性肝衰竭C型(?)。病因未明。②门静脉高压症(门静脉海绵样变、食管胃底静脉、脾静脉及脐静脉曲张)。

◎治疗经过

入院后予“思美泰、复方甘草酸苷、还原型谷胱甘肽、门冬氨酸鸟氨酸”保肝退黄、人血白蛋白支持、“维生素K₁及新鲜冰冻血浆”改善凝血功能，“普萘洛尔”降低门脉压力治疗。

2018年11月9日在内镜下行ERCP术，内镜下见：胆总管下段狭窄(炎性)，胆总管可见泥沙样结石，食管静脉重度曲张，完成ERCP+十二指肠柱状气囊扩张+取石球囊取石术+胆道塑料支架置入术。治疗后肝功能变化如图1-3。

日期	TBIL	DBIL	ALB	GLO	ALT	AST	GGT	ALP	PT	PTA	INR	NH ₃
11月1日	631.7	322.0	39	32	43	83	347	326	20.2	46	1.73	67
11月5日	629.3	419.3	34	25	30	54	168	182	22.6	39	2.0	67
11月9日	574.7	296.0	33	19	30	55	95	154	15.7	70	1.26	76
11月10日	561.2	290.7	32	20	30	53	92	158	16.8	62	1.37	
11月13日	516.3	262.9	34	20	36	70	117	171	16.8	62	1.37	96
11月19日	319.9	161.6	34	35	39	71	121	191	15.2	74	1.21	79
11月24日	221.4	107.4	33	23	42	80	95	200	15.7	70	1.26	59
11月30日	170.9	128.2	34	26	47	73	123	195	16.6	63	1.36	53
12月7日	130.5	100.0	33	29	23	37	109	166	15.9	68	1.29	52
12月13日	114.9	49.1	34	23	21	34	101	169	16.8	62	1.37	

图1-3 治疗后的肝功能变化

2018年12月25日查肝功能基本恢复正常后出院。

◎治疗结果及随访

ERCP 术后 3 个月（2019 年 3 月 25 日）常规取出胆道支架。2019 年 5 月 18 日外院查肝功能：ALB 37g/L，TBIL 37.8 μ mol/L，DBIL 8.9 μ mol/L，ALT 36U/L，AST 34U/L，GGT 34U/L，ALP 66U/L。彩超示：胆总管下段管腔透声差（？）结石（？）。2019 年 5 月 22 日就诊于我院查上腹部 MR 平扫+MRCP 示：① TIPS 术后改变，门静脉左右支显示不清，门静脉海绵样变，详请结合临床。② 肝内异常信号影，囊肿（？）。③ 胆总管下段狭窄（？）炎症（？）结石（？）。④ 脾脏增大，脾内异常信号影，考虑梗死灶。⑤ 少许腹水。行肝穿刺，肝组织病理：轻度慢性肝炎（G1S1），可见个别胆管扩张伴淤胆，部分小叶间静脉扩张并疝入周围肝组织，结合临床病史符合非硬化性门脉高压，具体病因请结合临床。免疫组化结果：HBsAg（-），HBcAg（-），CK7（胆管上皮+、祖细胞-），CK19（胆管上皮+），CD34（血管+），GS（肝 3 区部分肝细胞+）。

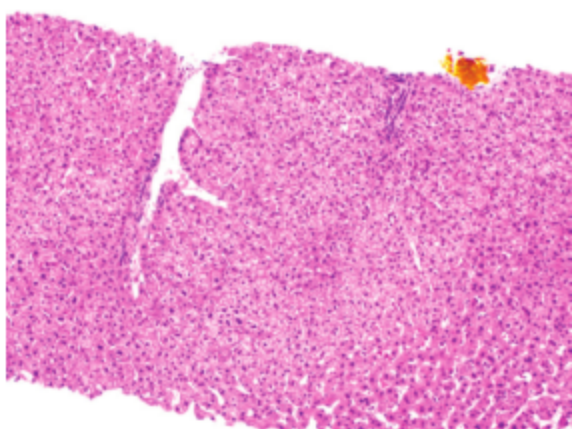


图 1-4 肝穿刺组织病理（一）

低倍镜显示肝小叶炎症轻微，无明显肝纤维化，个别汇管区门静脉分支扩张伴疝入现象。

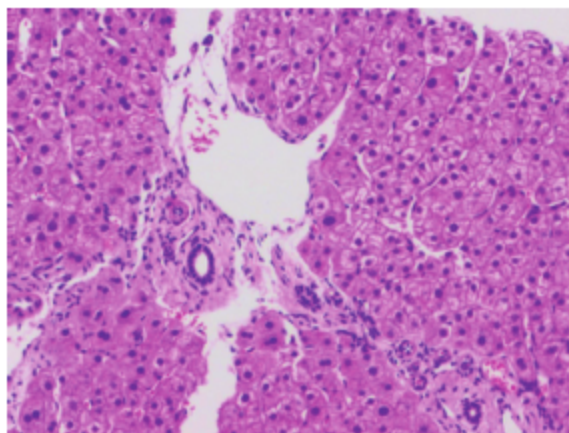


图 1-5 肝穿刺组织病理（二）

显示汇管区炎症轻微，门脉分支扩张伴疝入。

肝组织未见肝硬化、大块肝坏死等表现，相反肝组织炎症及纤维化程度均很轻，病理可见部分小叶间静脉扩张并疝入周围肝组织，符合非硬化性门脉高压的表现（见图 1-4、图 1-5）。结合患者病史中“自发性脾梗死”病史、门脉及肠系膜上静脉多发血栓，考虑易栓症继发门脉高压可能，此时基因回报进一步证实我们的诊断（见图 1-6）。“活化性蛋白 C 抵抗相关易栓症”诊断明确，患者长期口服“利伐沙班 15mg qd”治疗，定期复查腹部 CT 未见新发血栓。

01 受检者及家系遗传检测结果

基因	遗传方式	突变信息	翁某某	受检者父亲	受检者母亲
F5	AR/AD	C.2893G > A chr1-169511435 P.D965N	杂合突变	未送检	未送检

02 基因详细检测结果					
基因	转录版本 Exon 编号	突变比例 参照 / 突变	纯合 / 杂合 / 半合子 Hom/Het/Hem	gnomAD 携带测评	ACMG 变异评级
F5	NM_000130.4 exon13	69/74 (0.52)	Het	0.000032	VUS
Pathogenic	Likely Pathogenic	VUS	Likely benign	Benign	
致病突变	疑似致病突变	临床意义未明突变	疑似良性突变	良性突变	

图 1-6 全外显子组测序结果

蛋白 C 测定：22.8% ↓（正常参考值：70% ~140%）。蛋白 S 测定：44.6% ↓（正常参考值：75% ~130%）。

◎ 出院诊断

①活化性蛋白 C 抵抗相关易栓症。②非硬化性门静脉高压症。

临床思维

一、不同科室医生眼中的肝硬化

影像科医生：食管下段 - 胃底静脉、脾静脉及脐静脉曲张，脾脏增大，我们从侧面找依据说明是肝硬化。

内科医生：存在门脉高压，但肝硬化患者肝功能 ALB、ALT、AST 基本正常，APRI 指数 0.65，MR 未见典型肝硬化结节样改变，肝硬化依据不足。

病理科：肝组织炎症及纤维化程度均很轻，未见假小叶，确定没有肝硬化，但确实存在门脉高压，小叶间静脉扩张并疝入周围肝组织。

所以本例患者考虑“非硬化性门脉高压”。

二、非硬化性门脉高压的病因

非硬化性门脉高压特征为门脉高压征象重（脾大、脾功能亢进和食管胃静脉曲张及破裂出血等），但肝脏合成功能受损轻（如白蛋白、凝血酶原活动度等基本正常或仅轻度异常）。病因包括肝（窦）前性门脉高压症如门静脉系统血栓形成、门静脉闭锁、先天性肝纤维化及特发性非肝硬化性门脉高压等，和肝（窦）后性门脉高压症如肝小静脉闭塞综合征、急性肝静脉血栓形成、巴德 - 吉亚利综合征（BCS）、充血性心力衰竭及缩窄性心包炎等^[1]。本例患者病史中有明确的门静脉系统血栓病史，根据文献报告，门静脉血栓常见原如下图 1-7^[2]：