

检验医师病例辨析

铁蛋白升高时药物性肝损伤和恶性肿瘤的鉴别诊断

金环 杨朵 张曼

作者单位:100027 北京市,北京市朝阳区左家庄社区卫生服务中心(金环)

100038 北京市,北京市世纪坛医院(张曼 杨朵)

患者,男,69岁,主因“发现肝功能异常两月”入院。

临床医生请检验医师解决的问题是:铁蛋白明显升高是否可以怀疑伴有其他恶性肿瘤发生。

1 病程情况

1.1 现病史 患者于两个月前出现肝功能异常,转氨酶、胆红素升高(ALT:205 U/L,AST:101 U/L,TBIL:23.7 umol/L,DBIL:7.2 umol/L,IBIL:16.5 umol/L),有咽部和胃部不适。一月前复查肝功,转氨酶又有上升,ALT:526 U/L,AST:316 U/L,胆红素降至正常,为进一步查明病因,收入院。患者自发病以来有吞咽困难,进食固体食物时为著,进食流食时不明显,与体位变化无关,伴食欲下降、呛咳、嗝气,无厌油腻食物,无恶心、呕吐,无反酸、烧心,无胸痛,偶有咳嗽,无咳痰、咳血,无发热,无尿频、尿急、尿痛、尿黄,无便秘、腹泻,睡眠可,体重下降约3公斤。

1.2 既往史 腔隙性脑梗病史两年半,脑血管病晚期效应,曾服“氟哌啶醇”、“安坦”、“阿司匹林”、“立普妥”等药物治疗,已停药。目前服用“美多巴”、“欧来宁”治疗。无高血压、冠心病、糖尿病病史,无肝炎、结核等传染病病史,无外伤、手术、输血史,无药物、食物过敏史。

1.3 体格检查 体温36.8℃,血压115/70 mmHg,神情、精神可,口、舌、双肩不自主运动,全身皮肤、黏膜无黄染,无肝掌、蜘蛛痣,口唇不绀,颈静脉无怒张,肺部叩诊呈过清音,双肺呼吸音低,未闻及干、湿啰音,心界不大,心率:72次/min,律

齐,心音可,各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音,腹平软,无压痛、反跳痛及肌紧张,肝脾肋下未触及,肠鸣音3~5次/min。双下肢无浮肿。

2 实验室检查

2.1 既往检查见表1

表1 实验室既往检查结果

项目	2009-12-02	2009-12-28	参考范围
ALT(U/L)	205.0	526.0	0.0-45.0
AST(U/L)	101.0	316.0	0.0-35.0
铁蛋白(ng/ml)		1236.0	男:23.9-336.2 女:11.0-306.8
维生素 B ₁₂ (pg/ml)		>1516.0	180.0-940.0

注:2009-12-02:CA72-4、CA-199、CA-125、CA-153、AFP、CEA 均在参考范围内;2010-01-28:ENA 谱:阴性

2.2 入院后相关实验室检查 结果见表2

2.3 影像学检查 因铁蛋白显著升高,为进一步排除与铁蛋白升高相关的肿瘤,进行部分影像学检查。针对胃部不适进行了上腹核磁共振平扫+核磁增强(2010年2月5日):提示肝内多发囊肿;胃镜(2010年2月8日):提示慢性浅表性胃炎。针对患者咽部不适进行了甲状腺CT平扫+增强(2010年2月24日):提示结节性甲状腺炎。

3 临床治疗经过

表2 入院后相关实验室检查结果

项目	2010-02-04	2010-02-08	2010-02-14	2010-02-20	2010-02-22	2010-03-18	参考范围
ALT(U/L)	269.0	78.0	20.0	18.0		10.0	0.0-45.0
AST(U/L)	103.0	57.0	45.0	36.0		28.0	0.0-35.0
铁蛋白(ng/ml)			384.0		434.3	291.0	男:23.9-336.2 女:11.0-306.8
维生素 B ₁₂ (pg/ml)			815.0		659.0		180.0-940.0

注:2010-02-04:CA-199、CA-125、CA-153、AFP、CEA、TPSA、IPSA 均在参考范围内;2010-02-08:神经元特异性烯醇化酶在参考范围内

(下接第233页)

CD4 T-cell depletion, high interleukin-7 levels and CD28 down-regulation in HIV infected patients. AIDS, 2005, 19: 2077-2086.

10 Kaech SM, Tan JT, Wherry EJ, et al. Selective expression of the inter-

leukin 7 receptor identifies effector CD8 T cells that give rise to long-lived memory cells. Nat Immunol, 2003, 4: 1191-1198.

(收稿日期: 2010-04-26)

(本文编辑: 陈淑莲)

(上接第 250 页)

入院后应用各项检查进行了病毒性肝炎、肝硬化、自身免疫性肝病和肿瘤等可造成肝功异常和铁蛋白异常的相关疾病的鉴别, 结合病史最后诊断为“药物性肝损伤”。经过有效的针对性治疗, 患者转氨酶恢复正常, 铁蛋白及维生素 B₁₂ 亦恢复正常出院。

4 病例分析

患者主因肝功异常入院, 可引起肝功异常的病因包括胆流异常、自身免疫性疾病、代谢和遗传性肝病、病毒性肝炎、酒精性肝病、血流动力学改变(低血压、休克、心力衰竭、脉管闭塞)等^[1]。该患者入院后经腹部超声、抗核抗体、抗平滑肌抗体、抗 HAV IgM、HBsAg、抗 HCV、抗 HEV 等检查, 均未提示异常, 基本排除胆流异常疾病、自身免疫性疾病及病毒性肝炎。结合患者既往病史、饮酒史、家族史等基本可排除酒精性肝病、代谢遗传性肝病, 同时患者有明确的服用“安坦”、“立普妥”等可造成肝损伤药物的病史, 故结合检验结果初步诊断为“药物性肝损伤”。

根据 1989 年国际医学科学组织理事会确立的药物性肝损伤标准^[2], 药物性肝损伤可分为肝细胞性、胆汁淤积性和混合性。最近, 食品药品监督管理局药物肝毒性指导委员会修订的上述三型诊断标准如下^[3]: 肝细胞损伤型: ALT ≥ 3 ULN (3 倍正常上限) 且 ALT/ULN 与 ALP/ULN 比值 ≥ 5。胆汁淤积型: ALP ≥ 2 ULN 且 ALT/ULN 与 ALP/ULN 比值 ≤ 2; 混合型: ALT ≥ 3 ULN, ALP ≥ 2 ULN 且 2 < ALT/ULN 与 ALP/ULN 的比值 < 5。

4.1 主管医生分析 患者老年男性, 主因肝功异常 2 月入院。入院后经各类检查并结合病史初步诊断为药物性肝损伤。患者同时有铁蛋白和维生素 B₁₂ 的显著升高, 为鉴别诊断拟进行影像学及肿瘤标志物相关检查, 并与相关科室会诊, 以鉴别患者铁蛋白及维生素 B₁₂ 显著升高是否伴有其他肿瘤发生。

4.2 会诊医生分析 普外会诊医生: 根据患者甲状腺结节的质地及活动度, 考虑结节性质为肿瘤可能性不大, 建议可进一步行甲状腺亲肿瘤显像排除肿瘤。内分泌会诊医生: 患者甲状腺超声检查虽提示甲状腺单发结节伴钙化性质待查, 但临床上铁蛋白升高与甲状腺肿瘤一般无相关性。

4.3 检验医师分析 铁蛋白升高可见于肝脏病变、部分血液病(急性和慢性粒细胞性白血病、淋巴细胞性白血病、单核细胞性白血病)、白细胞增多症、真性红细胞增多症及部分恶性细胞肿瘤(多见于肝癌、肺癌、胰癌)等^[4]。

肝脏含铁蛋白约占体内贮存铁的 1/3, 而血液循环中的铁蛋白又被肝细胞清除, 所以肝病可造成血清铁蛋白升高。铁蛋白与肝损伤情况密切相关, 其在肝损伤评估中有重要的临床意义。姚中吉等^[5]在评价甲型、乙型病毒性肝炎及药物性肝损伤中铁蛋白和转氨酶变化情况时发现, 高水平的血清铁蛋白可作为肝损害存在的证据, 特别是药物性肝损伤初期铁蛋白可比参考人群升高 5~10 倍, 表明血清铁蛋白是肝损害的敏感指标。血清铁蛋白在这些疾病状态下异常增高的可能机理为^[6]: (1) 铁蛋白是参与炎性反应的协同因子, 由于肝细胞炎性反应, 使铁蛋白合成明显增加。(2) 由于部分肝细胞坏死, 使胞浆内铁蛋白释放入血。(3) 肝细胞炎性反应时对循环血中铁蛋白清除能力的下降, 导致血清铁蛋白含量升高。

同时恶性肿瘤时, 如患肝癌、肺癌、胰癌、白血病等时, 癌细胞合成的铁蛋白增加, 亦可使血清铁蛋白升高, 故而铁蛋白也可作为恶性肿瘤的标志物之一^[5]。可结合其他肿瘤标志物及患者的临床症状、体征和影像学资料加以鉴别。

5 小结

铁蛋白升高与肝细胞的受损有密切关系, 肿瘤、药物、病毒性肝炎等所致肝损伤都可出现铁蛋白升高, 而肿瘤中以肝癌、肺癌、胰癌等多见。该患者肝功异常同时出现铁蛋白的明显升高, 经鉴别诊断排除其他疾病, 确诊为“药物性肝损伤”, 经一系列保肝治疗后, 肝功能、铁蛋白、维生素 B₁₂ 等逐渐恢复正常, 痊愈出院。

6 参考文献

- 1 Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. N Engl J Med, 2006, 354: 731-739.
- 2 Larrey D. Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver. Semin Liver Dis, 2002, 22: 145-155.
- 3 Navarro V. Hepatic adverse event nomenclature document [EB/OL]. 2005.
- 4 Yao DF, Huang ZW, Chen SZ, et al. Diagnosis of hepatocellular carcinoma by quantitative detection of hepatoma-specific bands of serum gamma-glutamyltransferase. Am J Clin Pathol, 1998, 110: 743-749.
- 5 姚中吉, 夏吉荣. 检测血清铁蛋白在肝损伤评估中的意义. CHINA TROPICAL MEDICINE, 2004, 3: 336-338.
- 6 李立青, 董振南, 田亚平. 血清铁蛋白及其他四种肿瘤标志物检测对肺癌的诊断价值标记. 免疫分析与临床, 2009, 2: 68-70.

(收稿日期: 2010-10-09)

(本文编辑: 陈淑莲)