

## · 临床病理讨论 ·

## 第 3 例 黄疸、腹胀、尿少

第一附属医院消化内科 外科 传染病科 病理解剖教研室

## 病 历 摘 要

患者 男性, 57 岁, 住院号 169235。1980 年 5 月 24 日入院。主诉胃纳减退、腹胀、黄疸一个月; 尿少、神志不清一周。既往健康、入院前 50 天因“感冒”服扑热息痛几片, 半月后巩膜发黄, 胃纳明显下降, 厌油腻、腹胀、尿色深黄、黄疸日渐加重、粪由陶土色变为黄色。外院检查肝、脾肋下二横指、胆囊肿大、腹部有移动性浊音、血红蛋白 8.5g/dl、白细胞 5000/cu.mm、中性 66%、血小板 8.8 万/cu.mm, 黄疸指数 110~120u., 凡登白试验双相—立即反应、胆红素 12.5mg/dl, 谷丙转氨酶 408~>500u., 麝浊 15~18u., 锌浊 13~16u., 白蛋白 1.5g/dl、球蛋白 4.33g/dl、血浆硷性磷酸酶 12.4~8.3u., 凝血酶原时间 18.5 秒(正常对照 15.5 秒)、胆固醇 372mg/dl、尿氮 22mg/dl、血糖 181mg/dl、超声波检查胆囊 5×7cm 脂餐后 2 小时胆囊收缩 25%。

入院前一周、尿量减少、腹胀加重、神志不清、嗜睡。1978 年肝炎普查时 HBsAg 阳性, 同期发现糖尿病、尿糖卅, 服中药后好转。对退热药无过敏史、无烟酒嗜好。

体格检查: 肥胖体型、神志不清、血压 124/70mmHg、无肝臭味、巩膜及全身皮肤深度黄染、面颊部毛细血管扩张、无血管痣及肝掌。心、肺正常, 腹部高度膨隆、无浅表静脉怒张、腹水征阳性。肝脾无法触诊、腹围 116cm。两下肢轻度凹陷性浮肿、两腕有扑击样震颤。

实验室及辅助检查: 血红蛋白 11.5g/dl、白细胞 6400/cu.mm, 中性 73%、血小板 7.5 万~11.9 万/cu.mm, 尿糖及酮体阴性、尿胆红素阳性、尿胆原弱阳性、尿常规阴性。粪黄稀、潜血试验阴性。黄疸指数 110~250u., 凡登白试验立即反应、胆红素 12~26mg/dl、麝浊 14~20u., 麝絮卅, 锌浊 18u., 谷丙转氨酶正常、血清硷性磷酸酶 12~

15u., 血浆白蛋白 2.4g/dl、球蛋白 4.8g/dl、胆固醇 72mg/dl、甘油三酯 206mg/dl、磷酸己糖异构酶 216u., 乳酸脱氢酶 410u., r 谷氨酰转肽酶 142u., 尿氮 69mg/dl、肌酐 11.6mg/dl、甲胎血凝试验 1:10 卅、1:100 卅、1:1000 ±、对流—, 血钾在病程末期为 6.6mEq/L A. B 型多晶体超声波检查: 肝上界第 5 肋间、肋下及剑突下未探及、有腹水, 肋缘下有 6×4cm 暗区、拟为扩大的胆囊, 肝区未见明显扩张之管道。心电图提示窦性心动过缓、I 度房室传导阻滞: 左前半束支传导阻滞。胸透正常。腹水黄、微混。李凡他氏反应阳性: 细胞计数 3000, 白细胞 43、分类: 淋巴 58%、内皮 10%、分叶核 32%。腹水细菌培养阴性。

住院经过: 入院后护肝利尿、抗肝昏迷, 第二天神志完全清楚。但黄疸加深、尿量逐日减少、腹胀加重、腹围增到 120cm、病情迅速恶化、尿闭、血钾增高、血压下降、出现休克, 经多方抢救无效、于入院后第八天死亡。

## 临 床 讨 论

徐公富(内科): 病人 57 岁、既往身体健康、本次发病较突然、黄疸进行性加重、胆囊肿大, 首先考虑胆道系统阻塞性病变、如壶腹部肿瘤等; 但肝功损害明显, 转氨酶病初期增高、絮状试验阳性, 凝血酶原时间延长, 白、球蛋白倒置、很难以阻塞性黄疸解释, 且病情进展迅速、故考虑肝脏实质性病变可能性大。1978 年 HBsAg 阳性、以往无肝病及腹壁静脉曲张, 故不象晚期肝硬化。病初有腹胀、胃纳减少、黄疸、厌油、转氨酶增高说明有活动性肝炎的存在、之后黄疸指数愈来愈高、而白陶土粪便转变黄色, 血清硷性磷酸酶仅稍高, 难以用阻塞性黄疸解

释。最后病人进行性尿少、尿闭、血钾增高、肾功能衰竭、死于肝肾综合征。

仲剑平(外科):要鉴别的是肝内胆汁郁积与肝外阻塞所引起的黄疸。肝内胆汁郁积是黄疸的一种类型,肝细胞、毛细胆管和小胆管内有胆汁郁积,而肝外胆道是通畅的。血中结合胆红素增高。肝内胆汁郁积分为急性、慢性二种:急性肝内胆汁郁积的病因主要是病毒性肝炎、药物损害、酒精中毒等;慢性肝内胆汁郁积的病因有原发性胆汁性肝硬化,原发性硬化性胆管炎和胆管细胞癌等。肝外阻塞性黄疸常见的原因是胆道系统或胰腺的结石、炎症和肿瘤。本患者过去 HBsAg 阳性,家属中有肝炎病人,起病时食欲减退、厌油、腹胀,无腹痛。有畏寒而不发热,病程进展迅速,很快出现腹水和肝性脑病,肝功能严重受损害。大便黄稀、尿胆原弱阳性,硷磷酸酶增加不明显,胆固醇减少,肝不大、B型超声在胰、肝胆区未发现肿块,也未发现肝内胆管扩张。这些资料表明病变主要在肝而不象在胆道。所以我认为患者的黄疸是肝内胆汁郁积的一种表现,很可能是由肝炎、肝硬化等病引起。因肝不肿大,甲胎蛋白阴性,所以不象肝癌。也不象壶腹癌。(1)壶腹周围癌病程发展不会这样快、肝功能损害不应该这样严重、而且肝脏不大,肝、胆及胰区没有发现肿块。(2)黄疸指数高达 250 单位、胆道阻塞应该为完全性,肿瘤不会太小,粪不应该呈黄色,尿胆原也不应该弱阳性。(3)硷性磷酸酶增加不明显、胆固醇减少,不符合壶腹周围癌引起的阻塞性黄疸。胆囊为什么肿大?胆囊肿大的原因可有以下几种:壶腹周围癌、慢性胆囊炎、胆石症、壶腹部良性狭窄。壶腹周围癌不象,上面已谈到。肥大性慢性胆囊炎胆囊是肿大的,但肿大的胆囊体积常无变化。而本患者在服脂餐后胆囊收缩 25%,故不象慢性胆囊炎。壶腹部良性狭窄确诊比较困难,但应想到这种可能性。奥狄氏括约肌处不能通过 3mm

直径的探棒是壶腹部良性狭窄的诊断依据。因此本患者的黄疸很可能是肝硬化、肝炎引起的,同时在壶腹部还有良性狭窄的可能性。

徐振武(传染病科):本病例有进行性腹水、肝功能不佳,白、球蛋白倒置,说明肝硬化存在。黄疸增高,病程进展迅速,不能以一般肝硬化解释、应考虑有亚急性肝坏死。本病例 1978 年 HBsAg 阳性,本次发病临床上不象是暴发型肝炎,入院后 1~3 天患者神志完全清楚。此外从毒肝性药物方面考虑,本病例曾服用过扑热息痛。有人报道服用此药可引起暴发型肝炎死亡。此药在体内 80%集中于肝脏,故本病例很可能在原有慢性肝脏受损情况下,对此药的敏感性高而耐受性低,更易引起中毒,最后导致死亡。

张丽云(内科):本例的特点有:(1)黄疸指数增高 110~250 单位,凡登白立即反应,尿胆红素阳性。(2)肝功能明显损害;(3)血清硷性磷酸酶正常。结合病史体征考虑:(1)晚期肝硬化:本病人既往体健、无门静脉高压症和脾功能亢进,因此不符合一般晚期肝硬化。(2)病毒性肝炎:本次起病急、进展快、病初有乏力、胃纳减少、厌油、腹胀等前驱症状,转氨酶高达 405~7500 单位。均符合病毒性肝炎的特征。(3)药物引起的肝病:本例病初曾服用过扑热息痛 1~2 片,此药系非那西汀代谢产物,在体内排泄迅速,85%以结合型由尿排出,常规剂量下毒性很低,有人报道口服 10~15g 可引起肝损害,或一次口服 25g 致死。本病人仅服 1~2 片,不存在过量中毒的问题。同时,药物性肝坏死,一般不应有前驱症状,黄疸轻微,病程短暂,肝脏病理学的检查常以多形核细胞浸润门脉区为主。故本病例可以除药物引起的肝坏死。加之患者以黄疸起病,迅速加深,纳减、厌油、肝不大,短期出现腹水,肝功显著减退,谷丙转氨酶短期升高迅速下降,与血中胆红素呈分离现象,胆固醇减少等,均说明是在慢性肝炎或早期肝硬

化的基础上发生亚急性肝坏死而死亡。

### 病理解剖

男性、57岁，尸检号A-1780(腹部解剖)

外表检查：身高1.66米，发育正常，营养良好，巩膜、皮肤显著黄染、腹围119cm，腹部膨隆，脐凹消失，阴囊及下肢水肿，左下肢可见-2.5×5cm的慢性溃疡，表浅淋巴结不肿大、腹腔积液2000ml，淡黄色，较清，肝脏上界在第五肋间，下界肋下2cm，肠系膜与各器官位置均正常。

各脏器检查：

肝脏：重1550g，24×17×6cm，质较硬，表面呈结节状、黄绿色，有胆汁淤积。结节周围有纤维组织增生，灰白色(图1)肝内未见胆石、肝门静脉无血栓形成。

胆囊、胆管：胆囊稍增大，10×6×4cm，内充满棕褐色、清亮的胆汁。未见结石。胆囊粘膜尚光滑，胆囊壁不增厚。

胰腺：重140g，质地稍变软、切面小叶结构不清楚，部分呈灰白色，部分呈暗红色，有灶性坏死。

胃和肠：胃粘膜明显充血，有片块状出血、糜烂、十二指肠乳头明显肿胀水肿，空肠、回肠及盲肠有出血点。

心脏：重420g，心包膜光滑，心肌厚度：右心0.5cm，左心1.5cm，心瓣膜及腱索未见异常。主动脉及冠状动脉均有轻度粥样硬化。

肺脏：两肺共重1000g，表面光滑、暗红色、轻度水肿，两肺可见散在的出血斑点。

脾脏：重500克，15.5×7.5×4cm，包膜紧张、部分包膜增厚、质中等，切面呈暗红色，脾小体尚可辨认。

肾脏：右肾250g，左肾200g，稍增大，表面光滑，包膜易剥离。表面、切面呈黄绿色、皮质增厚、皮髓质分界尚清楚。肾盂粘膜光滑，稍充血。输尿管、膀胱粘膜无明显异常。

显微镜检查

肝脏：正常肝组织结构被破坏，有多数新生的肝细胞团形成。残存的肝小叶和新生的肝细胞团内肝细胞呈片块状坏死(图2)。网状纤维染色见部分网状支架断裂或塌陷、肝细胞内有胆汁郁积，毛细胆管内有胆栓形成，部分肝细胞有脂肪变性。假小叶内有灶性炎细胞浸润及架桥形成，肝窦充血，小

灶性出血，门管区纤维组织增生，有充血、水肿及多数炎细胞浸润，小胆管显著增生(图3)。大部分假小叶尚未有胶原纤维包绕，但个别假小叶已有纤维组织及胶原纤维包围。

胆囊：胆囊壁薄，轻度充血，水肿，无明显纤维组织增生及炎症反应。总胆管管壁未见明显炎症反应。十二指肠壶腹部的粘膜下血管明显扩张充血，水肿。总胆管和胰管的开口处受压，后者的管壁及奥狄氏括约肌亦见充血水肿，并有少数淋巴细胞浸润。

胰腺：部分腺泡呈小灶性坏死，周围有少数中性白细胞，淋巴细胞浸润，并有小灶性脂肪坏死。间质纤维组织增生，有淋巴细胞聚集或散在浸润，部分胰岛组织萎缩，呈均匀红染的小体，淀粉染色阳性(淀粉样变性)(图5)，部分胰岛代偿肿大，细胞增生。

胃肠：胃粘膜轻度糜烂，胃肠粘膜下毛细血管扩张充血、出血、粘膜、粘膜下均可见炎细胞浸润。

心脏：部分心肌细胞变性，胞浆内可见脂褐素，心肌间质小血管扩张、充血，有少量炎细胞浸润，冠状动脉内膜增厚，纤维增生。

肺脏：各肺的肺泡壁毛细血管显著扩张充血，部分肺泡腔扩张，内有水肿液，少数有单核细胞，部分肺泡腔有渗出性出血。

脾脏：脾窦扩张充血，灶性出血，网状内皮细胞增生，部分脾小体中央动脉有透明变性。

肾脏：部分肾小球肿大，毛细血管充血，肾小管上皮细胞肿胀，水样变性，部分上皮细胞坏死，脱落，尤以小管内有大量胆色素管型者的病变为显著。此外，管腔内尚有蛋白质管型以及脱落的上皮细胞(图4)。间质毛细血管扩张、充血。淋巴细胞成堆或散在浸润，有轻度灶性纤维组织增生，肾小动脉和个别肾小球有轻度透明变性。

病理诊断：(1)亚急性肝坏死伴早期轻度肝硬化，致巩膜及全身皮肤黄疸，胆汁性肾病；脾淤血肿大；胃肠淤血水肿，脾、胃肠粘膜灶性出血，腹水及下肢、阴囊水肿，轻度肺淤血水肿，灶性肺出血。(2)十二指肠壶腹显著水肿致胆囊轻度扩大，急性灶性胰坏死，脂肪坏死。(3)临床有糖尿病史，胰岛淀粉样变性；慢性间质性胰腺炎。(4)主动脉，冠状动脉粥样硬化。

死因：(1)亚急性肝坏死致肝功能衰竭。

(2)胆汁性肾病致肾功能衰竭。

詹镕洲(病理解剖学教研室):关于肝的病变根据尸检发现确有慢性肝炎的基础,如间质有纤维组织和明显的小胆管增生,以及有少数淋巴细胞浸润;有的有架桥形成,少数假小叶周围有纤维组织,尤其是胶原纤维包绕,表明已向早期肝硬化过渡。这与临床上所见腹水和白蛋白降低出现较早是一致的。正是在慢性肝病的基础上,而出现这次亚急性肝坏死的发作。镜下可见肝细胞有片块状坏死,有的伴出血,多数炎细胞浸润,网状支架断裂及塌陷,毛细胆管内多数胆栓形成等。故临床上出现进行性黄疸,肝功能严重障碍和肝昏迷。

至于此次亚急性肝坏死的发作是肝炎复发抑或是扑热息痛中毒,仅根据尸检发现尚难断然下结论。根据病人有HBsAg阳性史,尸检中可见慢性肝炎之表现,故亚急性重型肝炎的可能为大,但又缺乏典型肝细胞的嗜酸性变,气球样变,毛玻璃样肝细胞,地依红染色阴性,似乎缺乏直接证据。至于扑热息痛中毒,结合临床仅服了几片,又在停药约二周后才出现黄疸,故中毒的可能似不太大。至于镜下所见肝内病变,炎细胞中嗜中性白细胞确比通常的病毒性肝炎为多,但也不能凭这点就断定是药物中毒。

关于胆囊肿大的问题,胆囊壁未见增厚,粘膜光滑,胆汁清亮,无胆石,镜下也未见纤维组织增生或明显炎症反应,胆囊管也未见纤维组织增生或明显炎症反应,胆囊管也未见阻塞;壶腹周围未见癌肿;胆管壁不厚,腔不大、未见纤维增生也无疤痕狭窄,而发现的病变是十二指肠壶腹显著水肿,奥狄氏括约肌水肿及少数炎细胞浸润。故胆囊扩大可能是壶腹水肿,奥狄氏括约肌受压,痉挛收缩致胆汁排泄不畅所引起的功能性扩大。

关于胰腺问题,临床讨论较少。患者无胰头癌,但有间质性胰腺的慢性改变。临床

曾发现有糖尿病史,而本次住院期间尿糖阴性。尸检发现胰岛组织为透明物质所代替,淀粉染色阳性,故称之为淀粉样变性,这是糖尿病常见的病变。由于患者尚存留许多胰岛组织,有的发生明显的代偿肥大,故功能尚能代偿,此次糖尿阴性也是可以解释的。

尸检中发现尚有灶性急性胰坏死和脂肪坏死的表现,但临床表现不明显。其发生可能与壶腹水肿、括约肌痉挛、十二指肠液和胆汁返流入胰管及胰管内压升高有关,患者死前之休克是否也与此有关?

肾脏之改变,肉眼上看是典型的黄疸肾,镜下看肾小管上皮变性坏死,有大量胆色素管型,故诊断为胆汁性肾病。临床上肾功能衰竭与此有关。至于镜下见到的少数药物结晶,虽也致肾小管上皮细胞坏死,但并不严重。这些结晶未必是扑热息痛,因临床服药时间已近二月,似已排泄完全。患者脾重500g,明显慢性淤血水肿,也表明有慢性肝病、门脉压力升高之病史。

何德华(病解教研室):根据尸检发现慢性肝炎的基础是存在的,是慢性活动性肝炎,可见门管区增宽,纤维组织增多,胆管增生明显,碎屑状坏死,小叶内有小灶性坏死,尤其是中央静脉周围有纤维组织增生,在某种诱发因素下而发作亚急性肝坏死,药物中毒起一个诱发因素的作用虽有可能,但扑热息痛量不大,若是直接中毒作用,则停药二周后出现黄疸是不可能的;是否引起一种过敏性的改变而在二周后出现肝坏死?肝内嗜中性白细胞较多,与病毒性肝炎不一致,但总的来看,患者有HBsAg阳性史及尸检所见仍以病毒性肝炎可能为大。

尸检时十二指肠壶腹显著水肿,镜下见粘膜下层明显充血、水肿,奥狄氏括约肌水肿,少数炎细胞浸润,从而引起胆汁排泄不畅而致胆囊扩大。

患者有慢性间质性胰腺炎的改变,部分区域见纤维组织明显增生,该区胰腺腺泡萎

缩、消失、仅残留胰岛组织，并有炎细胞浸润，部分胰岛淀粉样变性，部分胰岛代偿性肥大，可解释患者曾一度有糖尿病。现在由于代偿，故不出现糖尿。

龚念慈(内科)：本例主要因亚急性肝坏死而死亡，临床诊断与尸检结果一致。患者二年前已知有糖尿病，此次血糖检查为181mg%，病理检查有慢性间质性胰腺炎，胰岛呈淀粉样变性，临床与病理亦属一致。没有解决的问题是本例肝坏死究竟是病毒性肝炎引起或是由于服用扑热息痛(paracetamol、Acetaminophen)所致。

关于扑热息痛可以引起肝坏死，近年英国有较多报道。该药治疗剂量不会损害肝脏，

因为即使其代谢产物可能有毒性，但迅即被谷胱甘肽(Glutathione)所结合而变为无毒。只有当滥用大剂量时由于体内谷胱甘肽均被结合，多余的毒性产物才能引起肝细胞微粒体的损害，从而导致肝坏死。本例病史中只服过几片该药，似乎不可能就能造成肝细胞损害，而且服药与出现黄疸相隔已半个月之久，“潜伏”期似也太长，因此认为本例肝坏死不是由于扑热息痛所致。尸检看到胃肠道水肿明显，甚至使壶腹部肿胀与引流不畅而致胆囊肿大，病毒性肝炎时常可引起肠粘膜水肿，所以本例是病毒性肝炎似无疑问。

(本文图见76页)

## 要素饮食的研究通过技术鉴定

我校第一附属医院营养室根据国外要素饮食的配方，结合我国具体情况，于1979年初与上海东海制药厂协作，以食用鱼蛋白作原料研制国产要素饮食。经有关方面分析测定，这种要素饮食所含氨基酸比较稳定，无毒性，营养价值高，对肿瘤细胞无促进生长作用，符合药用要求。于1979年6月开始临床应用。经上海、北京、天津、南京和沈阳14所医院，用于烧伤、消化道瘘和手术后营养不良等病症共155例，取得良好效果。

1980年9月由上海市卫生局、上海市水产局和我校联合召开了技术鉴定会。与会代表认为国产要素饮食配方比较合理，质量比较稳定，所含氨基酸等人体必需的营养素丰富，是一种安全有效的支持治疗剂。它的研究成功，填补了我国一项空白。利用鱼蛋白为原料，资源丰富，产品价格较进口同类商品低廉，一致通过鉴定，并建议扩大生产，推广应用。

(学报编辑室)

# ACADEMIC JOURNAL OF SECOND MEDICAL COLLEGE OF PLA

Volume 2 Number 1

## Content

Observations of the Therapeutic Effect of the Hydroxypiperaquine Phosphate on Chloroquine-resistant Falciparum Malaria .....	<i>Li Yutang, et al</i> (1)
Observations of Hydroxypiperaquine Phosphate in Prophylaxis Against Vivax Malria.....	<i>Li Yutang, et al</i> (5)
Studies on the Synthetic Antimalaria Drugs V. The Synthesis of 5-p-Flurophenoxy Primaquine Citrate .....	<i>Xu Deyu, et al</i> (8)
Studies on Antimalarial Drugs IV. Experimental Observation on the Antimalaria Activity of 5-p-Flurophenoxy Primaquine Citrate Against Rodent and Simian Malaria Infections .....	<i>Chen Lin, et al</i> (11)
An Experimental Study on the Comparative Hemolytic Effect of 5-p-Flurophenoxy Primaquine Citrate and Primaquine .....	<i>Liao Xilin, et al</i> (14)
Preclinical Toxicologic Studies on New Antimalarial Agents V. The Acute and Subacute Toxicities of 5-p-Flurophenyloxy-Primaquine Citrate .....	<i>Shen Nianci, et al</i> (19)
Preclinical Toxicological Studies on New Antimalarial Agents VI. Observations of the Pathological Changes of the Subacute Toxic Effect of 5-p-Flurophenoxy Primaquine Citrate on Dog and Monkey .....	<i>He Dehua, et al</i> (26)
The Cultivation of Plasmodium Falciparum in-Vitro with Fresh Rabbit Serum .....	<i>Guan Weibin, et al</i> (29)
Observations of Synchronuos Development of Plasmodium Falciparum in Culture.....	<i>Zhou Yuanchang, et al</i> (31)
The Ultrastructure of FCC-1/HN Plasmodium Falciparum Line and the Changes of Host Cells .....	<i>Jiang Luli, et al</i> (36)
Preclinic Toxicologic Studies on New Antimalarial Agents II. A Study on Preclinic Toxicology of Piperaquine Phosphate and its Combination with Finasil .....	<i>Shen Nianci, et al</i> (40)
Preclinic Toxicologic Studies on New Antimalarial Agents IV. A Study of Hepatocytic Ultrastructure Induced by Piperaquine Phosphate .....	<i>Zhao Huijuan, et al</i> (47)
The Red Cells Frozen in Liquid Nitrogen for the Cultivation of Plasmodium Falciparum in Vitro .....	<i>Zhou Yuanchang, et al</i> (49)
Observations of An in-Vitro Microtechnique for Screening Antimalarial Drugs .....	<i>Huang Wenjin</i> (52)
Improvement on Determination of Chloroquine-resistant Strain of Plasmodium Falciparum in Vitro .....	<i>Guan Weibin, et al</i> (55)