·临床病理讨论·

原发胆汁淤积性肝硬变合并乳糜胸老年患者1例

薛 嫱,田 巍*,邓晓慧
(北京积水潭医院干部保健科,北京 100035)

【摘 要】 本文回顾了1例88岁男性原发胆汁淤积性肝硬变合并乳糜胸患者的诊治。患者以发热、咳嗽、咯痰伴喘憋为首发症状,入院后发现胸水并确诊为真性乳糜胸。排除了肿瘤、结核等乳糜胸的常见病因后,结合腹部CT及抗线粒体抗体M2亚型阳性,考虑为原发胆汁淤积性肝硬变导致乳糜胸形成。在内科保守治疗效果不佳的情况下,积极采取手术治疗,术后患者恢复好,多次复查胸片未见胸水生长。希望通过本病例,提高临床医师对老年乳糜胸的认识,做到早期诊断、综合治疗,以延长患者生存时间。

【关键词】 乳糜胸;原发胆汁淤积性肝硬变;诊断;治疗
【中图分类号】 R561.7;R575.2;R592 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.03.051

One elderly case of primary biliary cirrhosis complicated with chylothorax

XUE Qiang, TIAN Wei*, DENG Xiao-Hui
(Department of Cadres' Healthcare, Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China)

【Abstract】 In this article, we retrospectively reported the successful diagnosis and treatment for a 88-year-old primary biliary cirrhosis patient with chylothorax. He initially presented with fever, cough, hemoptysis and shortness of breath, then he was found with pleural effusion and diagnosed with real chylothorax after admission. After exclusion of some common reasons, such as tumor, tuberculosis and so on, he was considered to be diagnosed as chylothorax secondary to primary biliary cirrhosis with the aids of abdominal CT scanning and positive anti-mitochondrial antibody M2. Surgical treatment was given in the case that conservative treatment of internal medicine was not effective. After surgical treatment, the patient recovered well and chylothorax was not recurrent in multiple chest X-ray examinations. This report aims to promote the physician's awareness for chylothorax in the elderly, so that the early diagnosis and general treatment is performed to prolong the patient's survival time.

【Key words】 chylothorax; primary biliary cirrhosis; diagnosis; treatment

Corresponding author: *TIAN Wei*, *E-mail*: *13811435413@163.com*

1 病历资料

患者,男性,88岁,主因发热、咳嗽、咯痰伴喘息、憋气1 d入院。患者入院前无明显诱因出现发热,体温最高38.5℃,咳嗽,咯较多白黏痰;伴有喘息、憋气,活动后加重。既往有陈旧性肺结核25年;3个月前诊断为慢性阻塞性肺疾病;高血压病史6年余,血压控制可;脑梗死、脑动脉硬化症3年余,无明显后遗症;重度骨质疏松病史3年,2个多月前因左髋部粗隆间骨折接受手术治疗;有输血史;对磺胺过敏。无吸烟、饮酒史。否认家族遗传病史。

体格检查 体温38.3℃,呼吸20次/min,脉搏80次/min,血压130/70 mmHg。右侧中下肺野呼吸音低,未闻及明显干、湿性啰音;心音低钝,心律齐;腹软,无压痛、反跳痛;双下肢无水肿。

实验室及辅助检查 血常规:白细胞(white blood cells, WBC)4.06×10^9/L,血红蛋白(hemoglobin,Hb)122 g/L,血小板(platelet,PLT)88×10^9/L,中性粒细胞(neutrophil,NEUT)54.4%,嗜酸性粒细胞(eosinophils,EOS)1.7%;C-反应蛋白(C-reactive protein,CRP)17.7 mg/L。血生化:丙氨酸转氨酶(alanine transaminase, ALT)92 U/L,天冬氨酸转氨酶(aspartate transaminase, AST)146 U/L,白蛋白(albumin, ALB)33 g/L,乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase,LDH)177 U/L,胆固醇(cholesterol,CHOL)3.65 mmol/L,甘油三酯(triglycerides,TG)1.02 mmol/L,总胆红素(total bilirubin, TBIL)19.6 μmol/L;凝血像正常;肿瘤标志物:癌抗原125(cancer antigen,CA-125)261.5 U/ml,其他为阴性;血气分析:酸碱度(pH)7.409,氧分压(PO_2)60.4 mmHg,二氧化碳分压(PCO_2)32.5 mmHg,氧饱和度(SO_2)91.6%。多次痰细菌培

收稿日期:2016-12-14;修回日期:2017-01-14
通信作者:田 巍,E-mail:13811435413@163.com

养、痰结核菌试验及结核抗体均为阴性;多次痰真菌培养回报为大量热带假丝酵母菌;痰病理未找到肿瘤细胞。胸部 CT 示:右肺中叶局部不张,右肺下叶肺不张,右侧胸腔积液;双肺气肿;双肺多发纤维条索及小结节影,部分结节钙化;双肺间质改变;双侧胸膜增厚;纵隔左移,纵隔内未见肿大淋巴结影;心包积液(图 1)。

诊疗经过 入院后首先考虑感染因素,经验性予患者二代头孢抗炎治疗,同时辅以祛痰、止咳及调节免疫等。后患者痰涂片及培养结果提示仅为真菌感染,故改为大扶康抗真菌治疗。为进一步明确胸水性质,行 3 次胸腔穿刺术,共抽出胸水约 2300 ml,标本送检结果见表 1,表 2。多次送胸水病理,可见增生间皮细胞及淋巴细胞,未见恶性肿瘤细胞。多次胸水细菌培养,结核分枝杆菌涂片及培养均为阴性。胸水 CHOL 0.44 mmol/L,TG 1.38 mmol/L。苏丹Ⅲ染色阳性。考虑为乳糜胸并行胸腔闭式引流术引流胸水。

为明确乳糜胸病因,进一步完善其他化验检查:抗核抗体(antinuclear antibodies, ANA)、可提取核抗原(extracted nuclear antigens, ENA)、抗中性粒细胞胞浆抗体(antineutrophil cytoplasm antibodies, ANCA)均为阴性;抗线粒体抗体 M2 亚型(antimitochondrial antibody-M2, AMA-M2)阳性。乙肝、丙肝抗原及抗体检查为阴性。腹部 B 超示:肝脏体积略小,回声增粗不均,提示肝硬变可能性大;肝多发囊肿;肝内多发强回声,疑钙化灶? 脾大,脾静脉稍增宽(0.8 cm);双肾结构欠清楚;双肾囊肿;腹盆腔游离液。腹部 CT 示:肝内多发囊肿;肝硬变,腹水,肝内钙化灶;双肾囊肿,部分为复杂囊肿(图 2)。因腹水量少,留取标本困难,未进一步明确腹水性质。患者高龄,综合评估后未行肝脏穿刺活检明确病理情况。患者经过抗炎、抗真菌治疗 2 周后,咳嗽、咯痰好转。确诊真性乳糜胸后,予患者禁食,静脉营养以补充多种氨基酸、维生素、电解质等,维持水、电解质平衡以减少乳糜胸生成。但经上述治疗 2 周后,每日胸水引流量仍为 600 ~ 800 ml,患者进行性消瘦,体质量下降 4 kg。

鉴于患者高龄,既往有慢性肺病病史,此次因发热、咳嗽、咯痰伴喘息入院,经过抗炎、抗真菌等治疗后症状可改善。但入院后发现大量胸腔积液,性质为真性乳糜胸。目前引起乳糜胸的病因尚不明确,且经内科保守治疗效果不佳,故就此次感染和乳糜胸是否相关提交多科会诊,探讨对患者的治疗策略。

表 1 胸水常规检查结果

Table 1 Results of routine hydrothorax examination

Time point	Color	WBC(cells/mm^3)	Monocyte(%)	Polykaryocyte(%)	Protein
2014 – 05 – 23	Yellow and turbid	145	75	25	Positive
2014 – 05 – 26	Yellow and turbid	205	68	32	Positive
2014 – 05 – 30	Milky and turbid	272	64	36	Positive

表 2 胸水生化、免疫结果

Table 2 Biochemical and immunological results of hydrothorax

Time point	Glucose (mg/dl)	Protein (mg/dl)	Chlorine (mg/dl)	LDH (IU/L)	Adenosine deaminase (U/L)	CA-125 (U/ml)
2014 – 05 – 23	132	1580	665	63	4	1037.0
2014 – 05 – 26	124	1285	670	53	3	644.3
2014 – 05 – 30	116	1540	669	78	4	263.4

LDH: lactate dehydrogenase

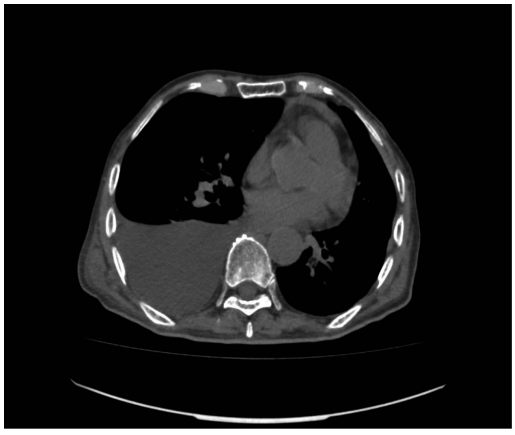


图 1 肺 CT 示右侧胸腔积液

Figure 1 Pulmonary CT shows right-sided pleural effusion

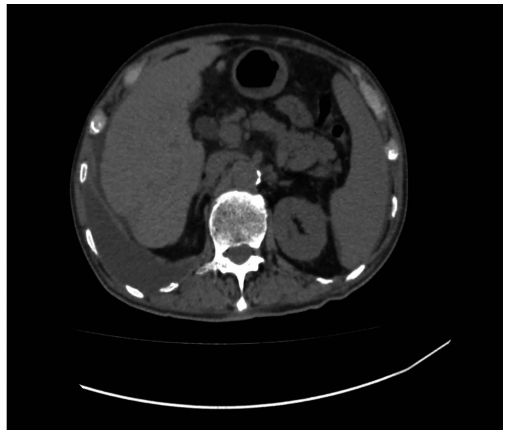


图 2 腹部 CT 示肝内多发囊肿和腹水

Figure 2 Abdominal CT shows multiple intrahepatic cysts and ascites

2 临床病理讨论

邓晓慧主治医师(干部科) 患者老年男性,以发热、咳嗽咯痰伴喘息、憋气入院。既往有陈旧性肺结核及慢性阻塞性肺疾病病史。结合患者病史及起病特点,首先考虑社区获得性感染,予患者二代头孢抗炎及止咳、祛痰等治疗。入院后发现患者血常规及CRP无明显升高,多次痰培养为真菌,未见细菌,故将二代头孢更换为大扶康,后患者体温正常,咳嗽、咯痰症状明显减轻。胸部影像学检查发现右侧大量胸腔积液,为进一步明确胸腔积液的性质,共行胸腔穿刺3次,每次抽出胸水600~800 ml,为黄色乳状。引起胸腔积液的常见病因为炎症、结核及肿瘤。多次送检胸水,病理均未见恶性肿瘤细胞,且细菌培养、结核杆菌涂片及培养均为阴性,可初步排除炎症、结核及肿瘤引起胸水可能性。结合患者胸水CHOL 0.44 mmol/L,TG 1.38 mmol/L,苏丹Ⅲ染色阳性,考虑为乳糜胸。遂行胸腔闭式引流术引流胸水,并予禁食,静脉营养补充多种氨基酸、维生素、电解质等,维持水、电解质平衡。完善化验检查及腹部CT等,进一步明确乳糜胸病因。但目前病因尚未完全明确,且内科保守治疗效果欠佳。

田 巍主任医师(干部科呼吸专业) 乳糜胸是指各种原因造成的乳糜液漏入胸膜腔。慢性起病,常表现为胸闷、气促、咳嗽等不适,急性大量的乳糜液流失可导致水电解质紊乱、低蛋白血症、机体免疫功能下降或呼吸循环系统衰竭等威胁生命的严重病理状态。乳糜胸临床及影像学表现无特异性,确诊主要依靠胸水检查。胸水一般外观呈乳白色,也可呈浅黄色,创伤性乳糜胸可呈粉红色或血性。乳糜胸的诊断依赖胸液的生化、常规检查及乳糜试验,而苏丹Ⅲ染色是诊断的金标准。乳糜胸分为真性乳糜胸和假性乳糜胸,两者从外观上常难以鉴别。真性乳糜胸有以下特点[3]:(1)高脂饮食时乳糜液量多且混浊,低脂饮食则量少且清亮;(2)比重为1.012~1.025,pH偏碱,细胞数少,以淋巴细胞为主,静置后可见奶油层;(3)苏丹Ⅲ染色阳性;(4)胸水TG>1.24 mmol/L,且同时CHOL<5.18 mmol/L[4];(5)细菌培养阴性。而假性乳糜胸的特点是离心后可见胆固醇结晶。胸水CHOL>5.18 mmol/L,TG<0.56 mmol/L[4]。本例患者胸水苏丹Ⅲ染色阳性,胸水CHOL 0.44 mmol/L,TG 1.38 mmol/L,细菌培养阴性,诊断为真性乳糜胸。成人乳糜胸病因较复杂,分为创伤性和非创伤性两种。本例患者发病前无相关手术及外伤史,为非创伤性乳糜胸。国内外近10余年文献报道[5],非创伤性乳糜胸病因中,恶性肿瘤居首位(18/97),其次为结核病。该患者目前均无肿瘤及结核证据,故具体病因还需进一步明确。此次以感染症状发病,考虑与大量胸水导致限制性通气困难影响肺脏功能、不利于分泌物清除有关。针对乳糜胸水的治疗大致可以分为保守治疗和手术治疗[6,7]。保守治疗主要包括限制饮食,以低脂、低钠、高蛋白、高维生素饮食为主。低脂可减少乳糜液生成,降低胸导管压力,从而减少乳糜漏出,对于乳糜液漏出较快的患者可禁食,静脉或胃肠外营养。有报道中链甘油三酯对乳糜胸水的治疗有一定的作用,因其分解为脂肪酸,不经淋巴转运,而经门脉血管由肠道转运,从而可减少乳糜液的生成[8]。对于胸闷、呼吸困难较严重的患者,可通过胸腔穿刺术放胸水或是胸腔闭式引流治疗。而该患者经上述内科保守治疗2周效果不佳,是否可考虑手术。

宋 慧主任医师(风湿免疫科) 成人乳糜胸病因较复杂,创伤性常见于颈胸术后胸导管损伤[9]和外伤;非创伤性常见于炎症、结核、肿瘤(尤以淋巴瘤多见)、甲状腺功能减退、自身免疫性疾病、肝硬变、肾病综合征、丝虫病、肺淋巴管肌瘤病及艾滋病相关卡波济肉瘤等疾病;先天性包括淋巴管畸形、发育不全或异常等。非创伤性乳糜胸病因中,恶性肿瘤及结核病多见。患者老年男性,首先考虑肿瘤因素,且既往有结核病史,亦不能排除结核复发。但患者肿瘤标志物正常,多次病理及相关化验均不支持合并有恶性肿瘤及结核可能。此外,患者AMA-M2阳性,腹部B超及CT提示肝硬变,故可诊断为原发性胆汁淤积性肝硬变,应完善肝脏穿刺活检进一步证实。但考虑患者高龄,该检查创伤性较大,风险高,故未进行。该患者乳糜胸目前考虑与原发性胆汁淤积性肝硬变有关。肝硬变引起乳糜胸水在临床上较为罕见,对其发病机制、临床表现及治疗方法等均未明了。目前关于肝硬变乳糜胸水的形成机制有两种观点。一是因门静脉高压时肝静脉回流受阻[10],血浆自肝窦壁渗透至窦房间隙致肝脏淋巴液生成增多,淋巴管内压力增加,超过胸导管引流能力,使胸膜淋巴管扩张、淤滞和破裂,淋巴液溢出导致乳糜胸水形成。二是有可能来源于乳糜腹水[11],胸腔内负压使乳糜腹水通过膈肌上的小通道进入胸腔,进而积聚形成乳糜胸水。横膈裂孔是由于腹水使腹腔内压力增高,腹膜变薄,向上折返形成大泡,腹压持续升高导致大泡破裂,腹水进入胸腔形成胸水。本例患者检查发现同时合并腹水,但因量少穿刺困难,无法明确其性质。故该患者发病机制考虑第一种观点可能性较大。此外,自身免疫性疾病本身的炎症反应也可能直接导致淋巴管和乳糜池的炎症,从而引发其腔内的压力以及管壁通透性的增加,导致乳糜外渗形成乳糜胸、腹水,但仍需进一步病理证实。

沈文彬主任医师(外院淋巴外科) 乳糜胸是由于胸内淋巴管、胸导管通路受损伤破裂或受压迫阻塞引起淋巴液或乳糜液在胸腔内积聚而成,当第5胸椎以下损伤或受压可引起右侧乳糜胸。第5胸椎以上损伤或受压迫可引起左侧乳糜胸,第3~6胸椎水平损伤可引起双侧乳糜胸。本例患者胸水仅限于右侧胸腔,考虑病变位于第5胸椎以下。通过胸水的范围初步判断病变位置,对确定影像学检查尤其是有创检查的重点观察部位具有一定的指导意义,特别是对不能耐受有创性淋巴管造影术检查患者的病变部位判断,具有很大的辅助价值。综合评估该患者一般情况,建议应尽量完善淋巴管造影,进一步明确病变部位。对溢出量大的乳糜胸患者,经胸穿引流或闭式引流、低脂饮食及营养支持等内科保守治疗2周疗效不佳,应及早手术治疗。手术治疗指征[12]:(1)成人乳糜胸水引流量>1500 ml/d、持续5 d以上,或者引流量>500 ml/d、持续2周以上;(2)非手术治疗2周无效;(3)出现急性营养不良并发症;(4)引流后胸膜腔仍有大

量乳糜液积聚。1996年至2011年国内文献所收录的关于肝硬变合并乳糜胸水的15例患者中,10例接受保守治疗,死亡7例,仅2例患者疗效维持时间较长,1例老年患者病情反复[13]。提示保守治疗及放胸水治疗仅能短期使胸腹水减少,并不能改善患者预后。本例患者经过禁食,静脉营养支持等治疗2周后,每日胸水引流量仍>600 ml,考虑内科保守治疗不佳,应行手术治疗。

3 处置与随访

将患者转往外院行淋巴管造影示:右下肢、右髂、腰干及胸导管顺序显影,右髂、腰干及腹膜后淋巴管明显纤细、稀少,脊柱左缘胸导管间断显影,纤细,至末端走形略显僵直,出胸锁关节可见造影剂向左锁骨下干及左颈干返流,返流支明显增宽充盈。遂行胸导管末端狭窄扩张、胸导管出口瓣膜切除术及颈内静脉瓣膜切除术。术后患者恢复好,胸水量无明显增长,恢复低脂饮食。多次门诊复查胸片未见胸水生长。

4 结 论

老年胸腔积液患者应尽快明确积液性质,乳糜胸虽罕见,但确诊后应尽快明确引起乳糜胸的病因。除考虑肿瘤、结核、外伤等常见病因外,还应考虑其他罕见疾病如自身免疫性肝病等。在内科保守治疗效果不佳的情况下,综合评估患者状态,如可耐受应考虑积极手术治疗,这对改善患者预后、减少死亡率具有积极的意义。

【参考文献】

[1] Kant S, Verma SK, Anand SC, *et al*. Development of bilateral chylothorax in a younger female secondary to tuberculosis[J]. Lung India, 2011, 28: 56-59. DOI: 10.4103/0970-2113.76303.

[2] Hillerdal G. Chylothorax and pseudochylothorax[J]. Eur Respir J, 1997(10): 1157-1162.

[3] 李晓燕, 朱森林, 陈旻湖, 等. 肝硬化所致乳糜性胸水的临床分析——附4例报告[J]. 临床消化病杂志, 2011, 23(4): 195-197. DOI:10.3870/lcxh.j.issn.1005-541X.2011.04.01.
Li XY, Zhu SL, Chen MH, *et al*. Clinical analysis of chylothorax complicating hepatic cirrhosis[J]. Chin J Clin Gastroenterol, 2011, 23(4): 195-197. DOI: 10.3870/lcxh.j.issn.1005-541X.2011.04.01.

[4] Mcgrath EE, Blades Z, Anderson PB. Chylothorax: etiology, diagnosis and therapeutic options[J]. Respir Med, 2010, 104(1): 1-8.

[5] 张 捷, 张 军, 柳仓生, 等. 非创伤性乳糜胸的电视胸腔镜外科治疗(附4例报告及文献复习)[J]. 中国内镜杂志, 2004, 10: 30-32. DOI: 10.3969/j.issn.1007-1989.2004.08.013.
Zhan J, Zhang J, Liu CS, *et al*. Use of video-assisted thoracic surgery in treatment of non-traumatic chylothorax (four cases report and history references review)[J]. China J Endoscopy, 2004, 10: 30-32. DOI: 10.3969/j.issn.1007-1989.2004.08.013.

[6] 卢小容. 肝硬化失代偿期合并肝性胸水30例临床观察[J]. 黑龙江医学, 2011, 35(3): 199-200. DOI:10.3969/j.issn.1004-5775.2011.03.017.
Lu XR. Clinical investigation on decompensated cirrhosis with hepatic hydrothorax in 30 cases[J]. Heilongjiang Med J, 2011, 35(3): 199-200. DOI: 10.3969/j.issn.1004-5775.2011.03.017.

[7] 咸洪震, 张明亮. 肝性胸水的研究进展[J]. 医学综述, 2005, 11(2): 161-162. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2005.02.033.
Xian HZ, Zhang ML. Research progress of hepatic pleural effusion[J]. Med Rev, 2005, 11(2): 161-162. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2005.02.033.

[8] 陈 聆, 李 敏, 万欢英. 12例非创伤性乳糜胸诊治总结[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2010, 9(3): 320-321. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6205.2010.03.028.
Chen L, Li M, Wan HY. Summary of diagnosis and treatment of 12 cases of non-traumatic chylothorax[J]. Chin J Respir Crit Care Med, 2010, 9(3): 320-321. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6205.2010.03.028.

[9] Narayan P, Rahaman N, Molnar TF, *et al*. Chylothorax following cardiac surgery caused by unusual lymphatic anatomy[J]. Asian Cardiovasc Thorac Ann, 2007, 15(5): 58-59.

[10] 曲 明, 王 营, 史艳芬, 等. 晚期肝硬化合并乳糜胸腹水的肝脏移植治疗(附1例报告)[J]. 实用医药杂志, 2009, 26(12): 32-33. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4008.2009.12.016.
Qu M, Wang Y, Shi YF, *et al*. Liver transplantation in patients with advanced liver cirrhosis and chylous ascites (report of 1 case)[J]. Pract J Med Pharm, 2009, 26(12): 32-33. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4008.2009.12.016.

[11] 张艳敏. 肝硬化腹水合并自发性细菌性腹膜炎的临床分析[J]. 实用医学杂志, 2008, 24(6): 1015-1016. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2008.06.055.
Zhang YM. Clinical analysis of cirrhotic ascites with spontaneous bacterial peritonitis[J]. J Pract Med, 2008, 24(6): 1015-1016. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2008.06.055.

[12] Monaco M, Mule V, Barresi P, *et al*. Hacmothorax chylothorax: surgical approach[J]. G Chir, 2004, 25(8-9): 297-300.

[13] 付 裕, 林世德. 肝硬化并发乳糜胸水1例报告并文献复习[J]. 遵义医学院学报, 2012, 35(5): 438-440. DOI: 10.3969/j.issn.1000-2715.2012.05.022.
Fu Y, Lin SD. Chylous pleural effusion with liver cirrhosis in patients — a case report and literature review[J]. Acta Acad Med Zunyi, 2012, 35(5): 438-440. DOI:10.3969/j.issn.1000-2715.2012.05.022.

(编辑: 王雪萍)