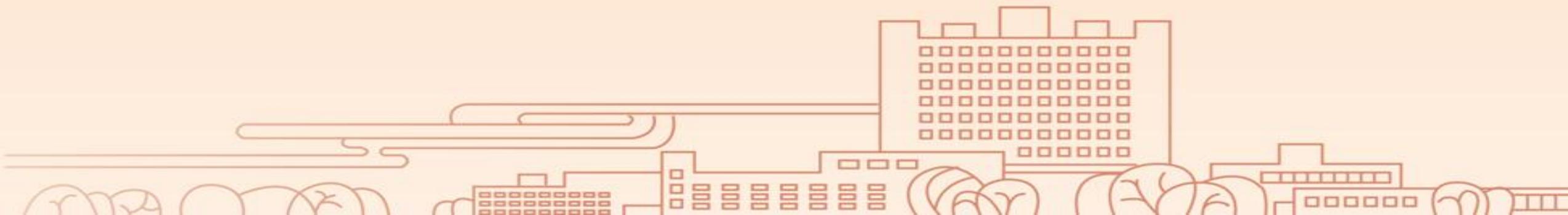


当肝病遇到支气管扩张

中日友好医院感染科 郭新珍



01 基本情况

患者男性，49岁，主因“发现HBsAg阳性10年，肝区不适半月”于2014年2月入院。

现病史：

- 10年前体检发现HBsAg阳性，乙肝五项系“小三阳”，肝功能正常，无自觉症状，未予特殊治疗。此后每年体检一次。
- 一年前B超发现“肝脏回声较粗糙，脾大”，肝功能正常，继续观察。
- 半月前自觉右上腹隐痛不适，食欲略差

01

基本情况

既往史：反复咳嗽、咯痰30余年，偶有痰中带血，多在季节变换、受凉后出现。偶吸烟，已戒烟十余年，偶饮酒。

家族史：母亲有“慢性支气管炎”，父母已故。

02

入院后进一步评估

查体：皮肤无黄染，浅表淋巴结无肿大，双肺呼吸音粗，未及明显湿罗音。腹软，肝脾肋下未触及。

血常规： WBC $9.06 \times 10^9/L$ ，GR 81.4%，PLT $167 \times 10^9/L$ ，HGB 120g/L

肝功能： ALT 17U/L，AST 18U/L，ALP 60U/L，GGT 17U/L，TBil 12.4 $\mu\text{mol/L}$ ，DBil 3.3 $\mu\text{mol/L}$ ，TP 81g/L，ALB 43g/L

血脂： 正常； **血糖：** 5.9mmol/L

02

入院后进一步评估

乙肝五项：HBsAg (+)、抗HBc (+)、抗HBe (+)； HBV DNA： 4.3×10^6 IU/ml；

抗HCV抗体：阴性； 免疫球蛋白：IgG、IgA、IgM、IgD均在正常范围；

血清铁蛋白：正常； AFP：正常； 自身免疫性肝病谱：阴性



胸片： 两侧胸廓对称，
双肺纹理增粗、紊乱，
可见网状、点状及多发
小囊状影，边缘模糊

03

影像学

肺部CT：双肺纹理增粗，双下肺卷发征，提示双肺支气管扩张。

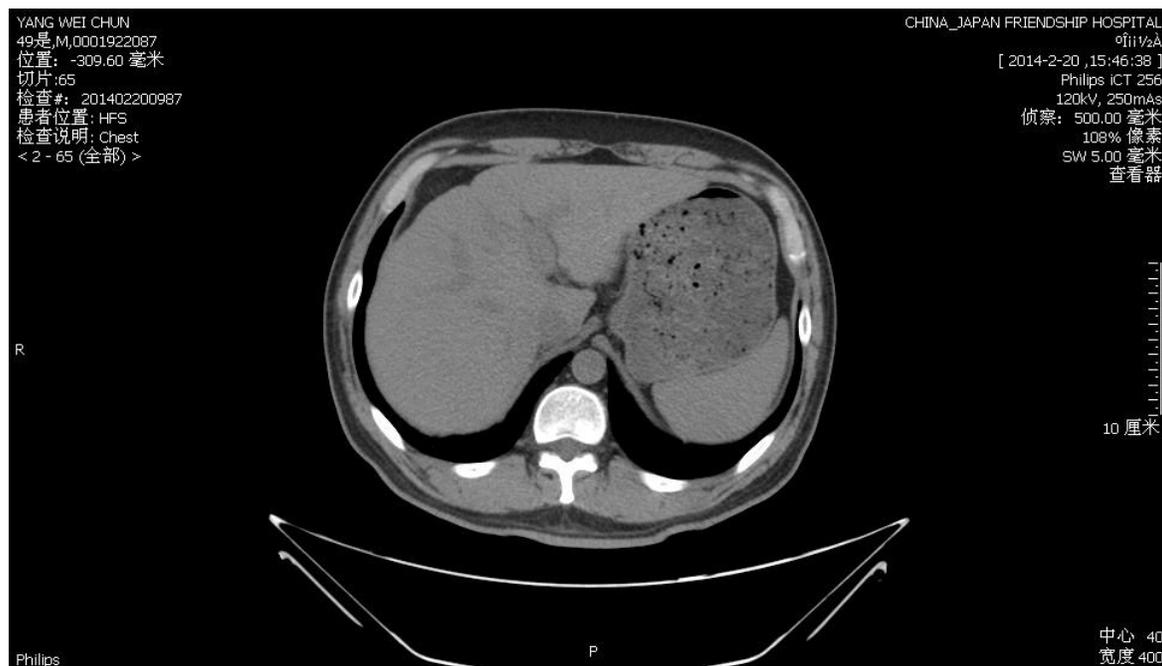


03

影像学

腹部超声：肝内钙化灶、脂肪肝、脾大

腹盆CT：脂肪肝、脾大



病例特点

- 中年男性，慢性病程；
- 乙肝病毒携带多年，肝功能正常，没有乙肝相关肝硬化或肝癌的家族史；有支气管扩张
- 出现肝、脾影像学变化：肝脏回声粗糙，脾脏增大

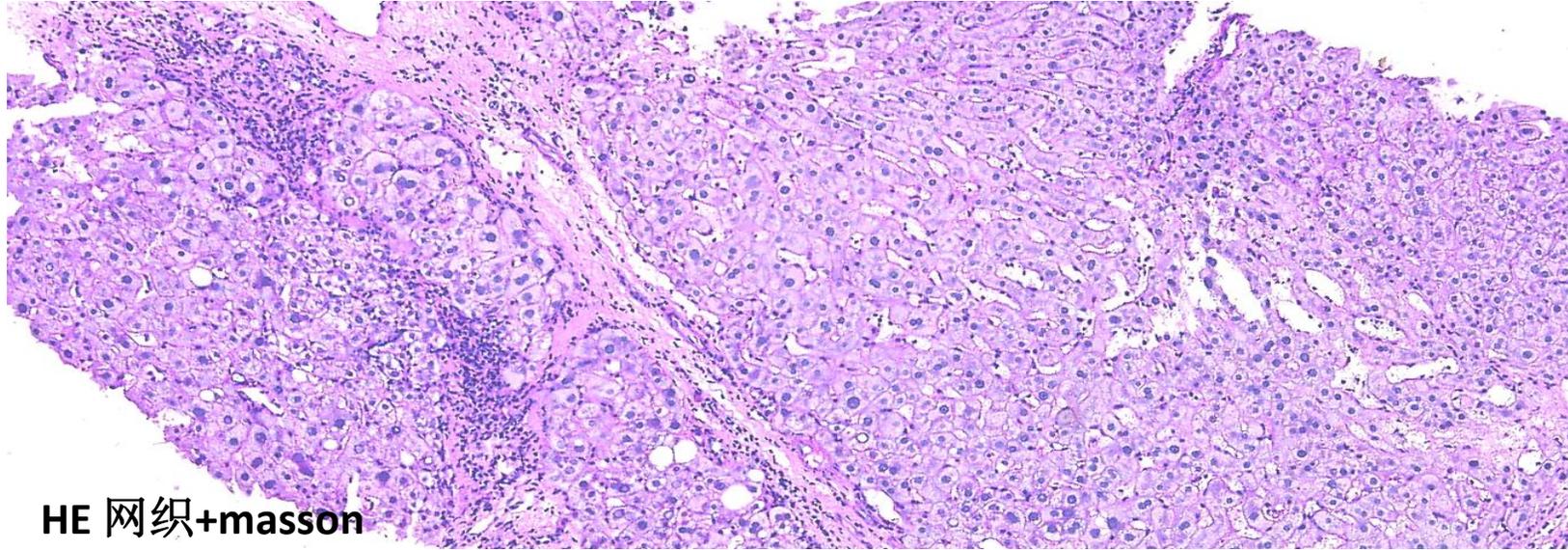


是否需要抗病毒治疗？



肝穿刺

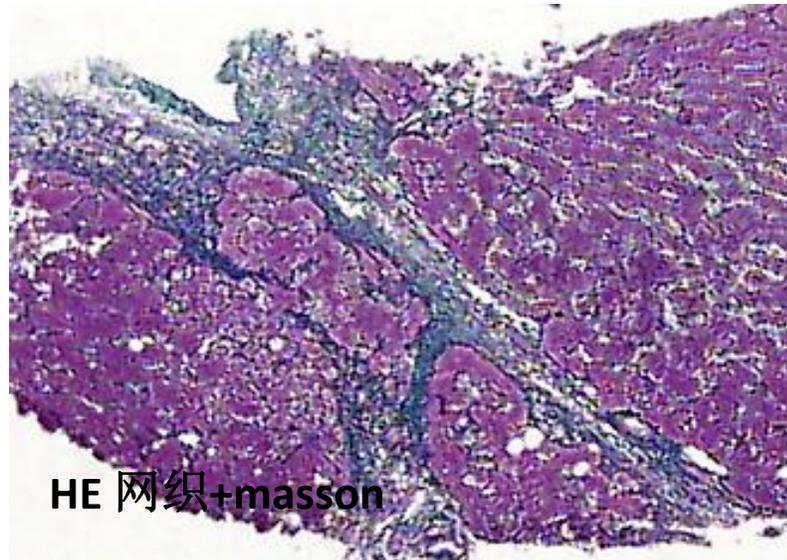
肝脏病理



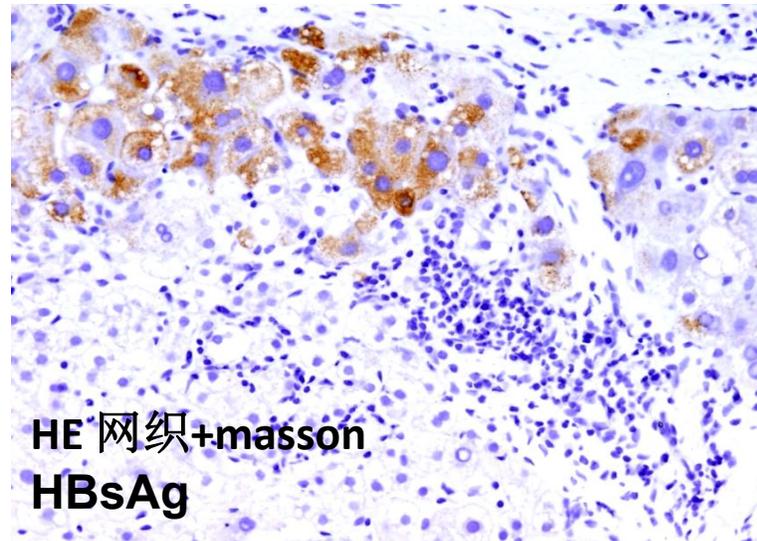
HE 网织+masson

低倍视野下，经HE染色、
Masson染色及HBsAg免疫组化：

符合慢性乙型肝炎，G2/S2-3



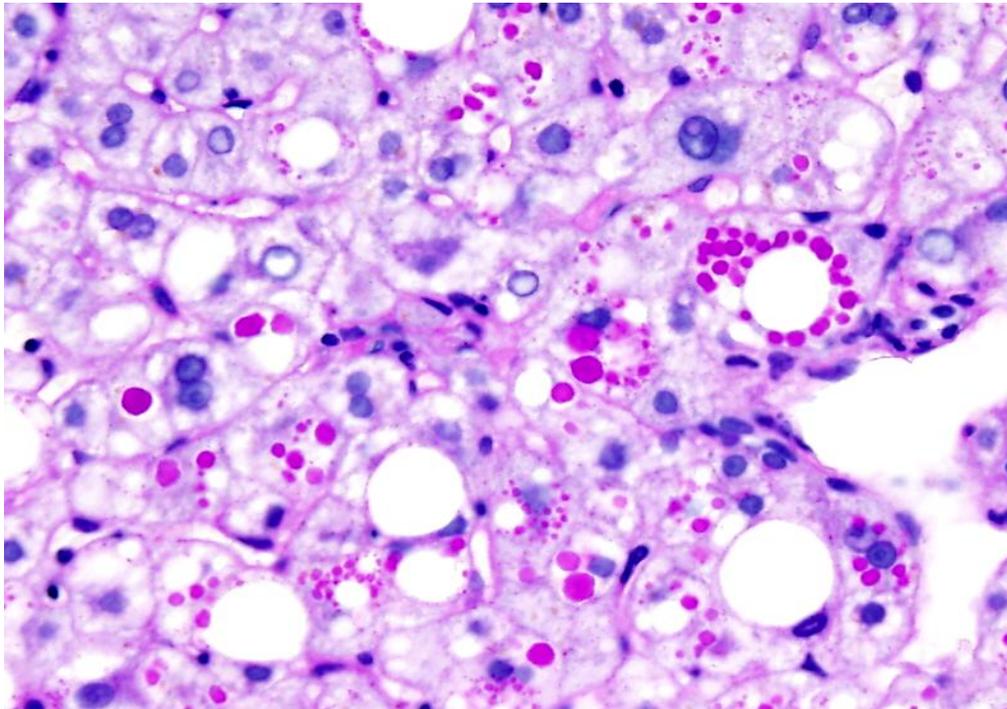
HE 网织+masson



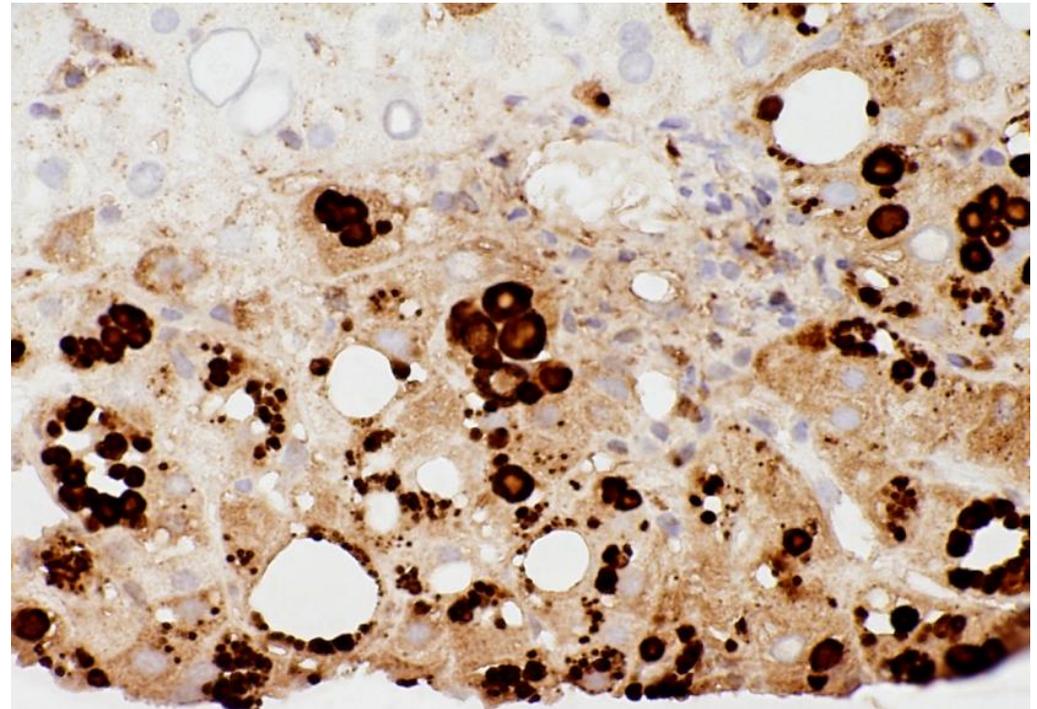
HE 网织+masson
HBsAg

意料之外

当镜头转至高倍视野下→*发现肝细胞胞浆内存在圆形小体*，进一步特染：



肝细胞可见脂肪变，胞浆内存在圆形小体，
DPAS染色阳性， α 1AT蛋白酶免疫染色证明
为 α 1AT抗体 **D-PAS**



肝细胞胞浆内见染色阳性之圆形或长圆形小体
 α 1-AT抗体

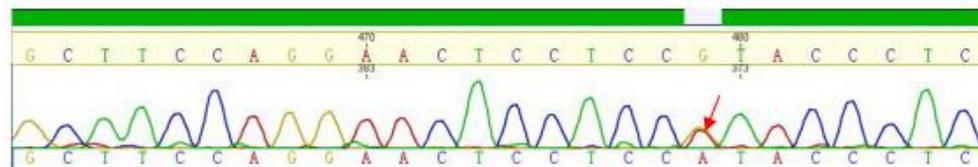
病理诊断：1. 慢性乙型肝炎，G2/S2-3
 2. 肝细胞内 $\alpha 1$ -AT 蓄积 建议结合临床并
 做基因检测除外 $\alpha 1$ -AT 缺乏症

基因检测

患者姓名		年龄	48 岁	性别	男
样本编号		电子邮箱		送样日期	2014-2-12
检测项目	α -胰蛋白酶缺失 SERPINA1 基因 exon3-6				
送检医院	中日医院		主治医生	马医生	

检测结果

外显子编号	检测位点	检测结果
Exon 3	编码区	CGT-CAT, Arg125His (G/A 杂合, CM900182, 异常)
Exon 4	编码区	正常
Exon 5	编码区	正常
Exon 6	编码区	GAA-GAC, Glu400Asp, A/C 杂合, rs1303 SNP, 异常)



解释：CGT-CAT, Arg125His (G/A 杂合, CM900182, 异常)



解释：GAA-GAC, Glu400Asp, A/C 杂合, rs1303 SNP, 异常)



结论：

编码 $\alpha 1$ -AT 基因 SERPINA1

Exon 3 杂合突变

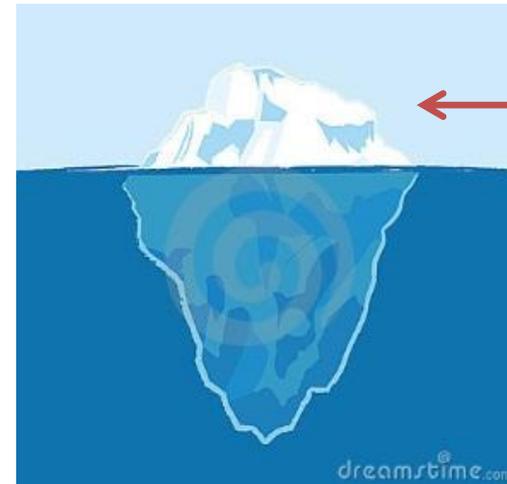
Exon 6 杂合突变

证实该患者是 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶缺乏症

α 1-抗胰蛋白酶缺乏症

(alpha-1 antitrypsin deficiency)

- 简称AATD
- 血中 α 1-抗胰蛋白酶缺乏引起的一种先天性遗传代谢病
- 好发人群：白种人（北欧），北美：1/2000-5000新生儿
- 最容易受累器官：肺部及肝脏

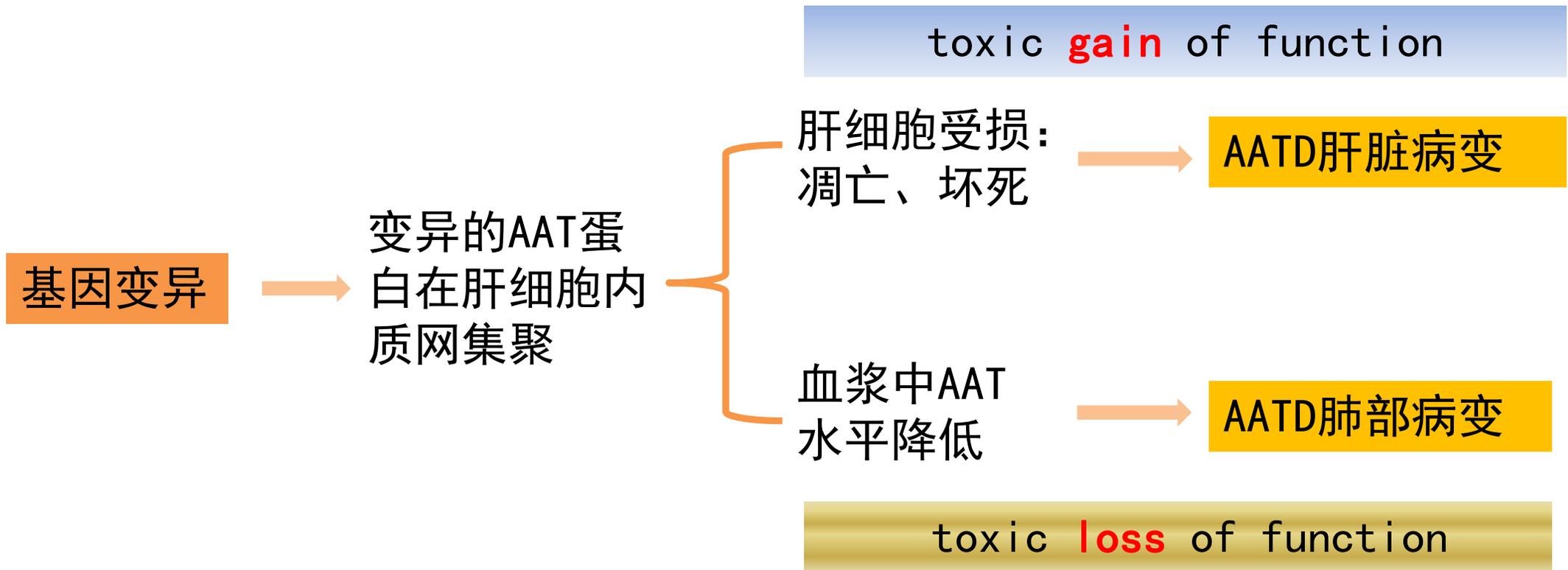


← 诊断率 < 10%

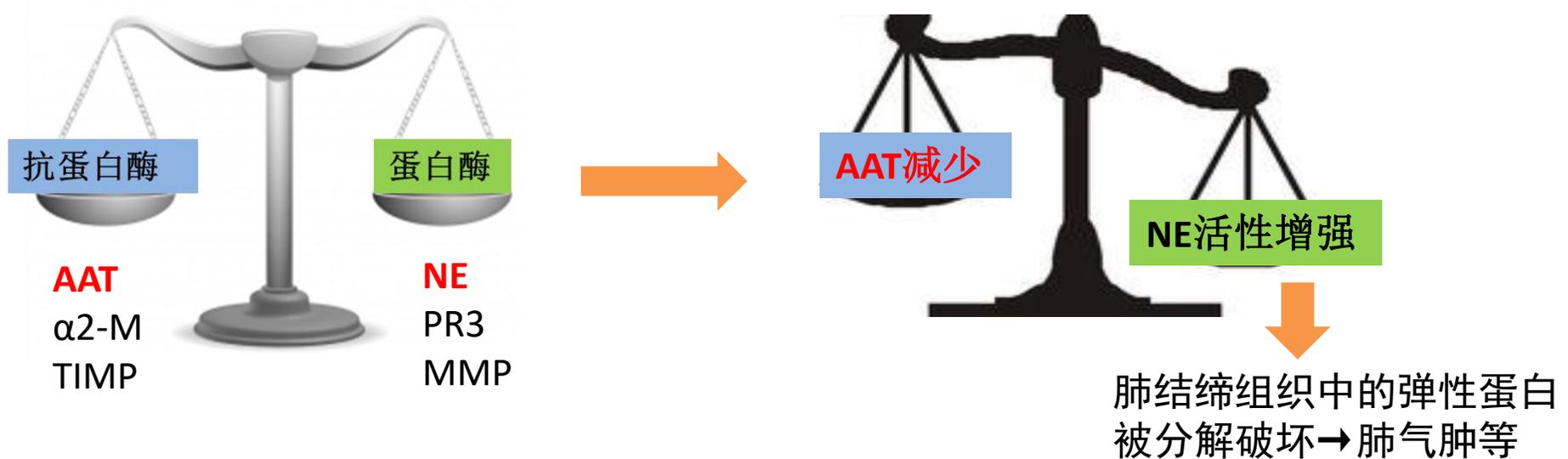
α 1-抗胰蛋白酶 (α 1- antitrypsin, α 1-AT/AAT)

- 分子量52KD的单链糖蛋白，是一种丝氨酸蛋白水解酶抑制剂
 - 主要由肝细胞合成并分泌，功能：随血循环到达肺部，抑制中性粒细胞弹力蛋白酶（NE）的活性，保护组织免受蛋白酶破坏，维持内环境稳定。
 - 还是一种急性期反应蛋白，感染、炎症、肿瘤时可升高3-4倍
 - 由SERPINA1编码
 - SERPINA1基因高度多态性，超过150个等位基因，M、S、Z三种变体最常见
- PiMM：正常人血中AAT的表型，血浆AAT水平正常
- PiZZ：此型血浆中AAT严重缺乏（AAT在正常值的10-20%）
- 中间表现型：PiMS、PiMZ、PiSZ（AAT分别在正常值的80%、50%、37%以下），携带者通常健康，但易发生靶器官损害

AATD的发病机理



AATD之肺部病变



肺部：主要表现为肺气肿，支气管扩张、罕见支气管哮喘等

外在因素：吸烟、粉尘等是AATD患者发生肺气肿的附加危险因素

AATD之肝脏病变

异常的AAT折叠形成高分聚合物，堆积在肝细胞，导致肝细胞凋亡坏死，引起肝损害

- 新生儿：典型表现为胆汁淤积性肝病（腹胀，纳差、黄疸、体重不增、肝脾肿大）
- 儿童：不明原因肝损害、肝硬化
- 成人：慢性肝炎、肝硬化、肝癌等

AATD之肝脏病理

- HE染色：肝细胞浆内嗜伊红小体，界清，直径1-40 μ m，主要见于汇管区周围带肝细胞。
- D-PAS染色：肝细胞内染成红色的小体
- AAT免疫组化：阳性
- 其它：轻度汇管区周围纤维化，大泡性脂变，慢性肝炎改变，小胆管增生，肝硬化

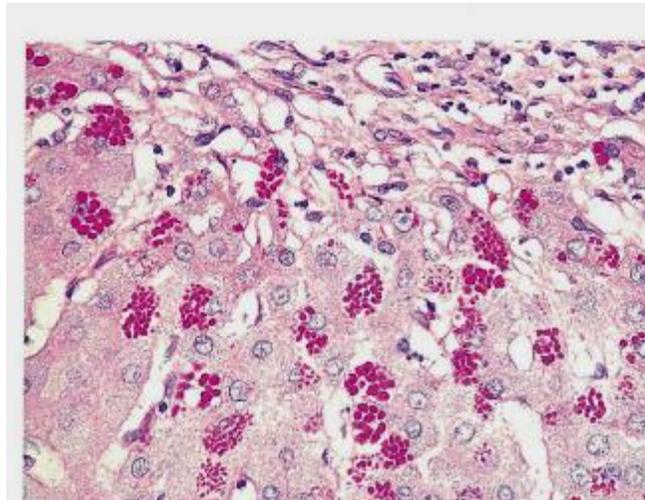


FIGURE 8-39 α_1 -Antitrypsin deficiency. The inclusions show strong positive staining (DiPAS).

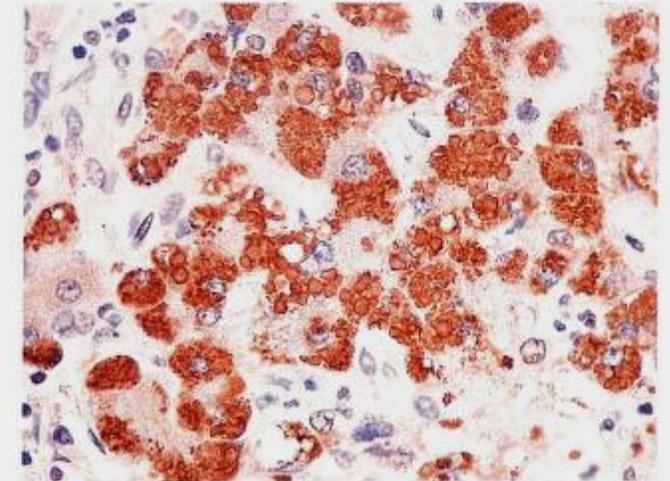


FIGURE 8-40 α_1 -Antitrypsin deficiency. Confirmation of the inclusions as α_1 -antitrypsin is shown in this image. The inclusions frequently have a more intense staining at their rim (immunoperoxidase stain for α_1 -antitrypsin).

AATD的诊断与相关疾病风险的检测

➤ 血浆AAT水平检测：AAT降低有助于诊断

➤ 表型测定

➤ 基因型测定

等位基因变异	蛋白表型	血清AAT水平	COPD风险	肝病风险
ZZ (PiZZ)	Z	非常低	非常高	高
Z+无效基因	Z	非常低	非常高	不清楚
MZ	MZ	中度	可能增加	可能增加
M+无效基因	M	中度	不清楚	无
SZ	SZ	低	增加	可能增加
无效基因+无效基因	无	无	非常高	无

AATD的治疗

➤ AATD肺病：基本治疗同COPD的治疗相同；可外源性补充AAT（静脉、雾化吸入）

➤ AATD肝病

① 外源性补充AAT无效

② 肝移植：表型正常的健康肝脏可以产生抗胰蛋白酶，故肝移植可治疗AATD相关肝病

肝移植的时机：出现并发症，如上消化道出血、难治性腹水、肝性脑病等

AATD检测指征

- 婴儿：胆汁淤积性黄疸
- 儿童：不明原因的生长迟滞或纳差
- 成人：<45岁或任何年龄非吸烟者的肺气肿、家族性肺气肿、支气管扩张、严重哮喘、坏死性脂膜炎、PR3阳性血管炎
- 任何年龄：原因不明的无症状肝大或AST/ALT升高

早期诊断的重要性

- 告诫患者避免有可能加重病情的不良习惯：如吸烟、酒精摄入
- 阻止、认识及治疗并发症：包括门脉高压、肝性脑病等