

• 病例报道 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.24.032

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20241205.1022.004\(2024-12-05\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20241205.1022.004(2024-12-05))

高泌乳素血症并发肝紫癜病例报道 1 例并文献复习

李 寻¹, 吕 洋², 夏 玉¹, 赖玉莲¹, 陈尚斌¹, 谢烟姿¹, 唐紫薇¹, 程庆丰^{1△}

(1. 重庆医科大学附属第一医院内分泌科, 重庆 400016; 2. 梧州医学高等专科学校, 广西梧州 543199)

【关键词】 高泌乳素血症; 肝紫癜; 紫癜性肝病; 肝功能不全

【中图分类号】 R584

【文献标识码】 B

【文章编号】 1671-8348(2024)24-3850-05

高泌乳素血症(hyperprolactinemia, HPRL)是指由于各种原因导致外周血泌乳素(prolactinemia, PRL)水平持续升高的一种状态,其病因有生理性、病理性、药物性及特发性四大类,高水平的PRL可引起机体月经紊乱或停经、不孕、不育、溢乳、体重增加等一系列变化^[1]。目前报道的HPRL可伴有甲状腺功能减退、骨质疏松、醛固酮增多症等,但尚无HPRL并发肝紫癜(peliosis hepatis, PH)的报道。

1 临床资料

患者,女,30岁。因“月经紊乱2年,停经2个月,伴体重增加、黄疸1个月”于2023年7月11日就诊。2年前患者无明显诱因出现月经紊乱,表现为月经稀发、量少。近2个月无月经来潮,近1个月出现体重增加,增加体重约10 kg,伴双下肢水肿、巩膜黄染,无发热、寒战,无头痛、头昏、视野缺损,无溢乳等,1周前服用中药治疗后无好转。既往月经规律,量及颜色正常,无血凝块,无痛经,末次月经时间为2023年5月1日。个人史:患者既往体健,4年前体检上腹部CT未见异常,1年前体检肝功能正常。婚育史:有性生活,未婚未育。家族史无特殊。

2023年7月12日患者实验室检查提示PRL升高、性腺轴激素水平低下、血脂升高及肝功能损伤,而其他指标未见明显异常见表1、图1,因当时有服用中

药史,故考虑:1. 药物性肝损伤? 2. HPRL? 嘱患者停用中药。10 d后(2023年7月22日)复查肝功能未恢复正常,予以甘草酸二铵胶囊联合多烯磷脂酰胆碱保肝治疗。2个月后(2023年9月28日)随访肝功能仍未恢复正常,且胆红素[总胆红素(TB)和直接胆红素(DB)]水平较前升高,复查PRL水平较前升高,进一步完善影像学检查,见表2,结合各项检查结果考虑诊断:HPRL、垂体PRL瘤、PH,暂继续保肝治疗。2周后(2023年10月13日)随访肝功能仍然持续异常,遂加用甲磺酸溴隐亭5 mg/d,治疗1个月后月经来潮;继续治疗2个月后(2023年12月20日)复查PRL恢复正常,肝功能基本恢复正常,调整甲磺酸溴隐亭为1.25 mg/d治疗。期间于2024年1月15日自行停药,停药3 d后(2024年1月18日)随访PRL再次升高,予以甲磺酸溴隐亭5 mg/d,治疗近1个月后(2024年2月14日)复查PRL下降,且随访垂体MRI增强提示病灶较前稍缩小。治疗近1个月后(2024年3月10日)随访PRL水平恢复正常,调整为甲磺酸溴隐亭1.25 mg/d维持治疗。后续随访PRL水平持续正常。此外,经过治疗后于2024年5月20日随访肝脏MRI增强提示PH病灶缩小(图2),并且在未服用降脂药物的情况下血脂恢复正常,见表1。

表 1 实验室检查结果

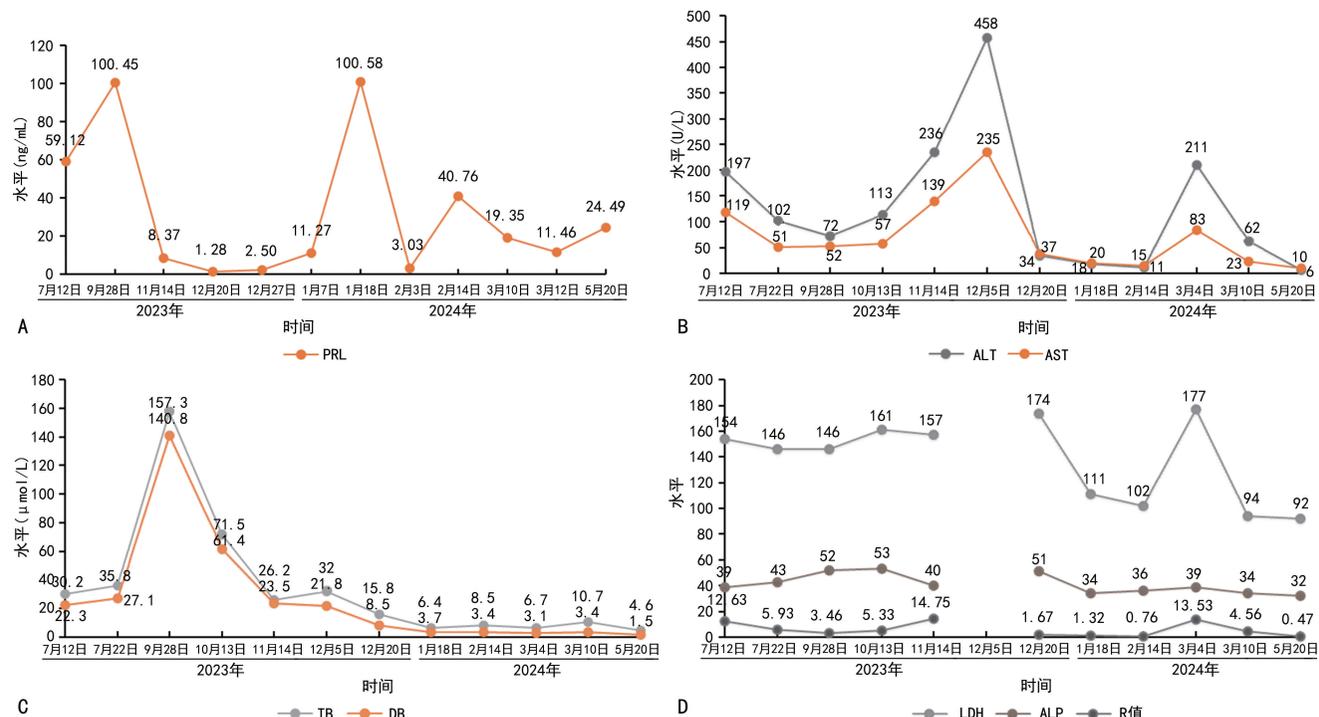
项目	2023年7月12日	2023年9月28日	2023年11月14日	2023年12月20日	2024年3月12日	2024年5月20日	参考范围
ACTH(pg/mL)	16.03		35.40				7.00~65.00
GC(nmol/L)	550.15						124.20~662.40
FSH(ng/mL)	0.17	0.60	1.03	0.08	0.20		a
LH(mIU/mL)	<0.20	<0.20	0.40	0.08	0.05		b
E ₂ (pg/mL)	10.06	<15.00	11.60	13.58	11.64		c
P(ng/mL)	0.74	0.45	1.46	0.35	0.58		d
T(ng/mL)	0.19	0.37	0.18	<0.10	<0.10		<0.75
TC(mmol/L)		12.13				4.06	2.80~5.20
TG(mmol/L)		4.08				1.39	0.35~1.70

△ 通信作者, E-mail: cqf19760516@163.com。

续表 1 实验室检查结果

项目	2023 年 7 月 12 日	2023 年 9 月 28 日	2023 年 11 月 14 日	2023 年 12 月 20 日	2024 年 3 月 12 日	2024 年 5 月 20 日	参考范围
HDL(mmol/L)		0.43				1.08	1.04~1.55
LDL(mmol/L)		6.36				2.63	0~3.37

2024 年 7 月 11 日,人绒毛膜促性腺激素阴性,血常规、尿常规、肾功能、甲状腺功能及自身抗体、乙型病毒性肝炎未见异常。2024 年 7 月 22 日,凝血功能、空腹血糖、CA125、人附睾蛋白 4、抗核抗体谱、自身免疫性肝病检测、病毒性肝炎 9 项、铜蓝蛋白未见异常。ACTH:促肾上腺皮质激素释放激素;GC:皮质醇;FSH:促卵泡激素;LH:黄体生成素;E₂:雌二醇;P:黄体酮;T:睾酮;TC:总胆固醇;TG:甘油三酯;HDL:高密度脂蛋白;LDL:低密度脂蛋白。a:黄体期:1.79~5.12 ng/mL,排卵期 4.54~22.51 ng/mL,卵泡期 3.85~8.78 ng/mL,绝经期 16.74~113.59 ng/mL;b:黄体期 1.20~12.86 mIU/mL,排卵期 19.18~103.03 mIU/mL,卵泡期 2.12~10.89 mIU/mL,绝经期 10.87~58.64 mIU/mL;c:黄体期 30.34~274.24 pg/mL,排卵期 29.42~442.62 pg/mL,卵泡期 5.16~148.13 pg/mL,绝经期<38.90 pg/mL;d:黄体期 5.15~18.56 ng/mL,卵泡期 0.31~1.52 ng/mL,绝经期<0.78 ng/mL。



A: PRL 随时间变化折线图(参考范围 2.74~25.72 ng/mL);B:丙氨酸氨基转移酶(ALT,参考范围 7.00~40.00 U/L)及天门冬氨酸氨基转移酶(AST,参考范围 13.00~35.00 U/L)随时间变化折线图;C:TB 及 DB 随时间变化折线图;D:乳酸脱氢酶(LDH,参考范围 120.00~250.00 U/L)、碱性磷酸酶(ALP,参考范围 35.00~100.00 U/L)、R 值随时间变化折线图。TB 参考范围 0~21.00 μmol/L;DB 参考范围 0~8.00 μmol/L;R 值:ALT/ULN 与 ALP/ULN 的比值(ULN 为正常值上限)。

图 1 指标变化折线图

表 2 影像学检查结果

时间	项目	内容
2020 年 7 月 21 日	上腹部 CT 增强	肝脏、胆囊、胰腺、脾脏形态大小及实质密度未见异常
2023 年 7 月 12 日	上腹部 CT 平扫	肝内钙化灶;胆囊、胆管、胰腺未见异常;左侧肾上腺点状钙化,左肾小血管平滑肌瘤
2023 年 9 月 28 日	腹部超声	肝脏回声稍密集增强,欠均质,肝钙化灶,门脉高限;饮水后胆囊,胆囊息肉样病变;脾偏大;左肾稍高回声结节(错构瘤?)
	肝脏弹性成像	肝脏硬度值:6.9 Kpa
	妇科超声	子宫后位,大小 105 mm×78 mm×81 mm,形态欠规则,肌层回声欠均匀,宫腔内见不均质等低回声,间有稍高回声,大小约 82 mm×33 mm,边界欠清,CDFI 显示其内见血流信号,RI 为 0.60
	上腹部+盆腔 MRI 增强	肝脏大小、形态正常,肝实质内散在结节状 T2 稍高信号,部分结节边缘模糊,ADC 信号不低,增强呈延迟强化,考虑炎性病变可能;肝内外胆管、胆囊、胰腺及脾脏未见异常。子宫内膜增生伴息肉形成可能,宫腔内见少量积液,盆腔少许积液
2023 年 10 月 1 日	垂体 MRI 增强	垂体形态饱满,上缘向上膨隆,动态早、中、晚期强化欠均匀,垂体瘤可能

续表 2 影像学检查结果

时间	项目	内容
2023 年 11 月 18 日	上腹部 MRI 增强(钆塞酸二钠)	肝脾肿大,肝实质内散在结节状异常信号,T1WI 呈稍低信号,T2WI 呈稍高信号,病灶肝右叶包膜下最为明显,大者长径约为 2.0 cm,增强填充样强化,考虑良性病变,PH 可能,肝腺瘤病(炎症型)? 肝内外胆管、胆囊、胰腺未见异常;双侧肾上腺萎缩,结合前片垂体及子宫改变,不除外激素内分泌改变
2024 年 1 月 19 日	垂体 MRI 增强	垂体形态饱满,上缘向上稍膨隆,动态早、中、晚期强化欠均匀,较 2023 年 10 月 1 日病灶稍缩小
2024 年 1 月 23 日	宫腔镜	子宫内膜病变,宫颈息肉,宫内组织病理:子宫内膜息肉
2024 年 3 月 13 日	双能 X 射线骨密度检查	骨质减少
2024 年 4 月 20 日	肝脏 MRI 增强(4Dflow)	肝脾增大,肝实质内散在结节状异常信号,T1WI 呈低信号,T2WI 呈稍高信号,病灶多集中在肝包膜下,较大者长径约为 1.6 cm,增强持续强化,较 2023 年 11 月 18 日 MRI 增强片部分病灶稍缩小;肝内外胆管、胆囊、胰腺未见异常;左肾小囊肿可能

CDFI:彩色多普勒血流显像;ADC:表观弥散系数。

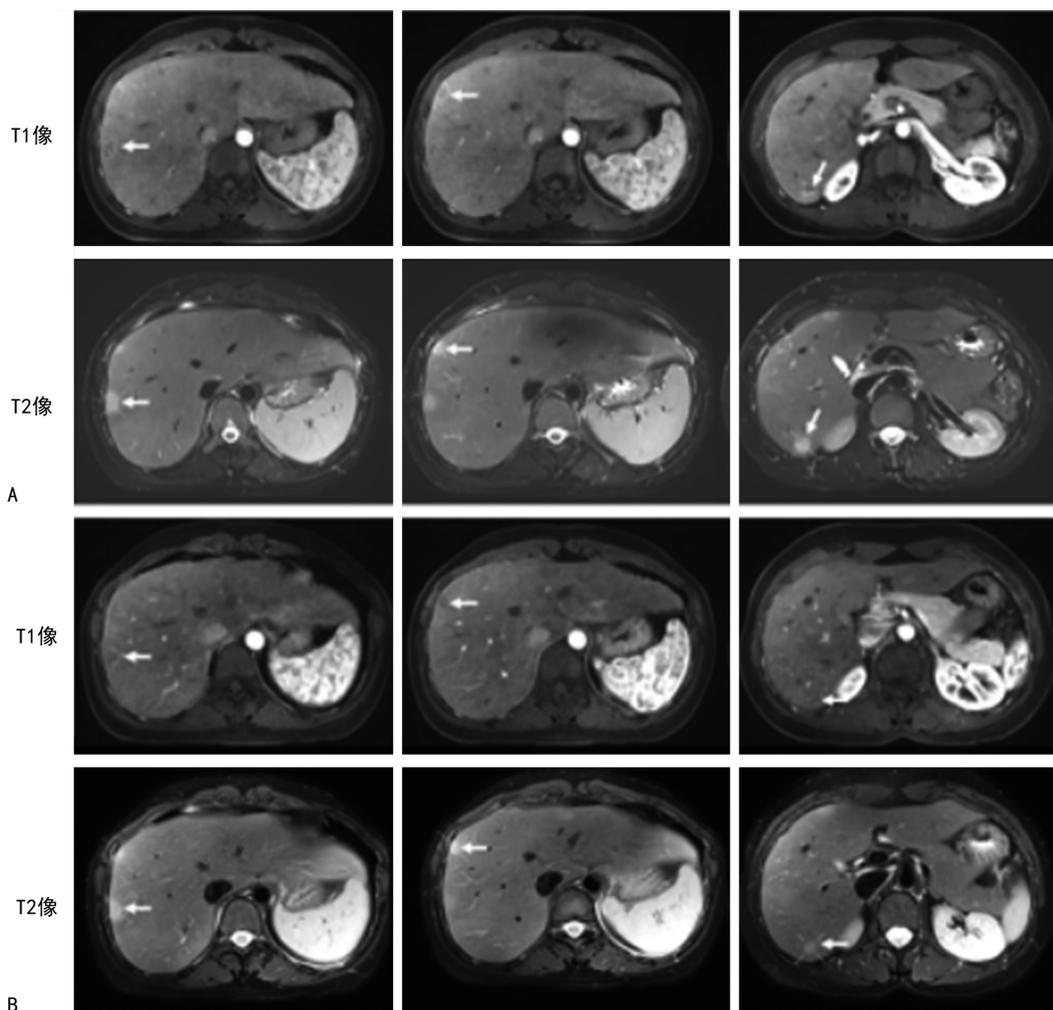


图 2 肝脏 MRI 增强检查结果
A:2023 年 11 月 18 日上腹部钆塞酸二钠 MRI 增强:T1WI 动脉增强期和 T2WI 非动脉增强期图像;B:2024 年 4 月 20 日肝脏 4Dflow MRI 增强:T1WI 动脉增强期和 T2WI 非动脉增强期图像;箭头所指为病灶。

图 2 肝脏 MRI 增强检查结果

2 讨 论

该患者在发现 PRL 升高后进一步完善了垂体 MRI 增强扫描,发现垂体微腺瘤的存在,结合患者停经、体重增加、性腺轴激素水平低下、骨质丢失,而促肾上腺激素释放激素、皮质醇水平正常,考虑垂体 PRL 瘤导致的 HPRL,在经过药物甲磺酸溴隐亭治疗

后 PRL 水平下降,随访垂体 MRI 增强扫描提示病灶缩小,月经来潮,进一步验证了垂体 PRL 瘤的临床诊断。此例患者除 HPRL 外,还合并肝功能损伤,对于肝功能损伤可依据 R 值分为 3 种类型:肝细胞损伤型($R \geq 5$)、混合型($R > 2 \sim < 5$)和胆汁淤积型($R \leq 2$)^[2],首次就诊时 R 值为 12.63,考虑为肝细胞损

伤,因为有中药服用史,不排除药物性可能,但在停用中药后随访肝功能仍持续异常,且 R 值仍 >5 ,使用保肝药物治疗后效果不佳,反而出现了胆酶分离现象,导致胆酶分离的常见原因是肝细胞大量坏死,此外,梗阻性黄疸也可导致胆酶分离^[3],但患者胆道系统未见确切异常,所以考虑病因与肝实质病变相关,结合上腹部 MRI 增强扫描提示肝内良性病变:PH。PH 又称紫癜性肝病,是一种罕见的肝脏实性占位性病变,其病理表现为肝脏多发的充血小囊腔^[4],根据肝脏受累情况可分为局灶型和弥漫型两种。临床上可出现胆汁淤积、肝脾肿大、肝区叩击痛、移动性浊音、双下肢水肿,严重者可出现病灶破裂出血、出血性休克、肝衰竭及肝性脑病等;实验室检查部分患者可出现转氨酶、胆红素及低密度脂蛋白升高,而部分患者的肝功能可无异常改变^[5-6]。影像学检查虽然可为该疾病的诊断提供部分线索,但缺乏特异性,病灶在腹部超声上多为低回声,部分合并肝脏或脾脏增大、肝回声增粗等;增强 CT 上多为低密度病灶,增强后出现轻度不均匀强化,多为中心低密度,门脉期呈“向心性”或“离心性”强化,延迟期病灶密度逐渐均匀,密度高于或低于周围组织,若病灶较大则可出现周围脏器或血管受压的表现^[6];在 MRI 增强上为 T1 低信号、T2 高信号影,动脉期呈环状强化,可见典型的“靶征”,延迟期病灶呈“向心性”强化^[7-8],但需与肝癌、肝炎性假瘤、肝血管瘤、肝局灶增生性结节等疾病鉴别^[6]。结合此例患者临床表现上有黄疸、双下肢水肿,实验室检查提示转氨酶、胆红素水平升高,上腹部 MRI 增强符合 PH 表现,因此临床诊断 PH。关于 PH 的病因目前并不明确,有学者提出了一些可能相关的病因,涉及免疫、肿瘤、感染、药物等多种因素^[5,9]。发病机制也包括多种理论:(1)先天血管发育畸形;(2)肝窦与中央静脉连接部梗阻导致肝窦扩张;(3)肝细胞灶性坏死后导致囊腔的形成;(4)毒性物质对肝窦壁的破坏;(5)网状支架破坏后导致肝窦间隙扩张^[10-11]。

进一步进行发病机制的分析,患者无 PH 相关合并疾病史,而且在 HPRL 规范治疗下肝功能逐渐恢复正常、PH 病灶缩小,说明 HPRL 与 PH 的发生具有相关性,但目前尚无 HPRL 导致 PH 的报道,因此具体发病机制不详,只能做以下推测:(1)结合患者肝功能的 R 值提示肝细胞损伤,推测发病机制与肝细胞坏死相关。既往有研究报道指出 PRL 分泌到循环系统后可在多种组织中调节能量代谢平衡,如肝脏、脑、胰腺和脂肪组织等。在肝脏中,生理状态下的 PRL 水平具有保护作用,但在病理性升高的状态下可调控肝酶活性,导致肝脏胰岛素抵抗、甘油三酯沉积、脂肪生成增加等,导致血脂异常、非酒精性脂肪性肝病等疾病的发生^[12]。结合患者存在血脂异常,以及腹部超声提示肝脏回声密集增强,是肝脏脂肪变性的一种表

现^[13],同时,这种代谢异常在进行病因治疗后得到缓解,这与 PH 的治疗原则一致,可能 PRL 通过对肝酶活性的调控,引起了肝细胞线粒体受损和脂质沉积,在病因未得到纠正的情况下进一步发展脂肪变性和坏死,导致 PH 的发生;此外,PRL 分子中含有 3 个二硫键,其受体分子泌乳素受体(prolactinemia receptor,PRLR)在肝脏中高度表达^[14],结合硫唑嘌呤的肝细胞毒性与 PH 相关的结论^[5,9],可能病理性升高的 PRL 在肝脏蓄积后引起了细胞损伤和坏死。(2)考虑到血清中 PRL 分子主要有 3 种不同的存在形式,即单体 PRL(23×10^3)、大 PRL($40 \times 10^3 \sim 60 \times 10^3$)和与免疫球蛋白 G(IgG)结合的巨大 PRL 分子($>150 \times 10^3$)^[15],当血清中巨大 PRL 水平超过总 PRL 水平的 60% 时为巨 PRL 血症^[16],其在 HPRL 患者中的患病率可高达 35%^[17]。本例患者不排除合并巨 PRL 血症的可能,由于巨大 PRL 的相对分子量较大,可在血管中积聚和沉积,引起肝血窦流出道栓塞,导致 PH 的发生。

PH 的诊断金标准为肝脏病理活检,但由于穿刺过程中及穿刺术后存在较高的出血风险,需要谨慎进行,因此该患者未进行肝脏病理活检,只能通过病史资料临床诊断 PH。PH 的治疗原则包括消除诱因、对症治疗、预防并发症等,当病灶 <5 cm 且无症状时可暂不干预,进行随访观察;当病灶 >5 cm 时,可采用微波、射频消融等技术治疗;当病灶较大且有存在明显压迫症状或单发病灶有破裂出血倾向时,可行手术切除治疗;当病灶呈弥漫性且伴肝衰竭时,可行原位肝移植或肝移植术^[18]。本例患者为局灶型 PH,最大病灶为 2.0 cm,因合并有黄疸、肝功能受损、肝脾肿大,所以积极进行原发疾病 HPRL 的治疗,并在治疗后得到缓解,从治疗上佐证了 PH 的临床诊断。通过此例患者,在临床中对于 HPRL 合并肝功能不全患者,在排除常见原因后,需要考虑 PH 的可能,并且在条件允许情况下可采用聚乙二醇沉淀法进行巨大 PRL 的检测^[15]和肝脏病理活检了解肝脏病变情况,进一步明确诊断,避免延误治疗。

参考文献

- [1] 袁帅,李甜,唐润薇,等.泌乳素对肉芽肿性小叶性乳腺炎的促炎作用研究[J].重庆医学,2021,50(1):30-33.
- [2] 刘双庆,杨建中,杨婷,等.成人急性肝损伤诊疗急诊专家共识[J].中国急救医学,2024,44(1):5-12.
- [3] 李永纲,杨大国.“酶胆分离”作为判断重度肝损害指标的再探讨[J].中西医结合肝病杂志,1995(1):15-17.
- [4] ATILA K, COKER A, UÇAR D, et al. A rare

- clinical entity misdiagnosed as a tumor: peliosis hepatis[J]. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*, 2007, 13(2): 149-153.
- [5] 王小燕, 徐大毅. 紫癜性肝病[J]. *国外医学(消化系统疾病分册)*, 1991(1): 21-23.
- [6] 陆旭, 刘沛. 国内肝紫癜病临床特点分析[J]. *肝脏*, 2013, 18(11): 725-727.
- [7] TÓTH P, TAKÁCS I, KERÉKES L, et al. Surgical treatment of intraabdominal hemorrhage in peliosis hepatis[J]. *Chirurg*, 2002, 73(1): 83-85.
- [8] DAI Y N, REN Z Z, SONG W Y, et al. Peliosis hepatis: 2 case reports of a rare liver disorder and its differential diagnosis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(13): e6471.
- [9] 田锦林, 张金山. 弥漫性肝紫癜病 1 例并文献复习[J]. *罕见疾病杂志*, 2011, 18(4): 26-28.
- [10] ATILA K, COKER A, UÇAR D, et al. A rare clinical entity misdiagnosed as a tumor: peliosis hepatis[J]. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*, 2007, 13(2): 149-153.
- [11] BATTAL B, KOCAOGLU M, ATAY A A, et al. Multifocal peliosis hepatis: MR and diffusion-weighted MR-imaging findings of an atypical case[J]. *Ups J Med Sci*, 2010, 115(2): 153-156.
- [12] LOPEZ-VICCHI F, DE WINNE C, BRIE B, et al. Metabolic functions of prolactin: physiological and pathological aspects[J]. *J Neuroendocrinol*, 2020, 32(11): e12888.
- [13] 李亚雪, 薛红元, 武晓静. 超声诊断代谢功能障碍相关性脂肪肝病的研究进展[J]. *疑难病杂志*, 2022, 21(7): 772-775.
- [14] SIMON-HOLTORF J, MÖNIG H, KLOMP H J, REINECKE-LÜTHGE A, et al. Expression and distribution of prolactin receptor in normal, fibrotic, and cirrhotic human liver[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2006, 114(10): 584-589.
- [15] KASUM M, ORESKOVIC S, ZEC I, et al. Macroprolactinemia: new insights in hyperprolactinemia[J]. *Biochem Med (Zagreb)*, 2012, 22(2): 171-179.
- [16] VILAR L, VILAR C F, LYRA R, et al. Acromegaly: clinical features at diagnosis[J]. *Pituitary*, 2017, 20(1): 22-32.
- [17] SHIMATSU A, HATTORI N. Macroprolactinemia: diagnostic, clinical, and pathogenic significance[J]. *Clin Dev Immunol*, 2012, 2012: 167132.
- [18] 李妹, 安薪宇, 胡灵溪, 等. 溶血性贫血导致肝紫癜病和继发性含铁血黄素沉积症 1 例及文献复习[J]. *实用肝脏病杂志*, 2023, 26(5): 754-756.

(收稿日期: 2024-04-16 修回日期: 2024-09-20)

(编辑: 姚雪)

(上接第 3840 页)

- [6] HAKVOORT L, DIKKEN J, CRAMER-KRUIT J, et al. Factors that influence continuing professional development over a nursing career: a scoping review[J]. *Nurse Educ Pract*, 2022, 65: 103481.
- [7] 韦欣, 章雅青. 护士创新行为相关理论模型综述[J]. *上海护理*, 2019, 19(7): 53-56.
- [8] 包玲, 王琳, 章雅青. 护士创新行为量表的研制及信度和效度检验[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2012, 32(8): 1079-1082.
- [9] LU K Y, CHANG L C, WU H L. Relationships between professional commitment, job satisfaction, and work stress in public health nurses in Chinese Taiwan[J]. *J Prof Nurs*, 2007, 23(2): 110-116.
- [10] 叶颖, 王红, 李翔忠. “双一流”背景下地方医学院校医学生创新能力调查与分析[J]. *重庆医学*, 2019, 48(24): 4303-4305.
- [11] 彭会珍, 赵文利, 张红梅, 等. 河南省介入手术室专科护士创新能力与自我超越现状及其相关性研究[J]. *中华全科医学*, 2023, 21(2): 345-349.
- [12] 解红. 高职护生的人文关怀能力现状及其影响因素研究[D]. 济南: 山东大学, 2021.
- [13] 周兰姝. 护理学科发展现状与展望[J]. *军事护理*, 2023, 40(1): 1-4.
- [14] CHA C, BAEK G. Factors influencing the burnout dimensions among nurses: a cross-sectional study in South Korea[J]. *Nurs Open*, 2023, 10(12): 7725-7737.
- [15] ZHANG S, HUANG W, LI H. Perceived organizational support and occupational commitment: a study among male kindergarten teachers[J]. *Heliyon*, 2023, 9(9): e20369.
- [16] 庞晨, 耿荣娟, 樊宽鲁. 临床护士品格优势和工作重塑在职业认同与创新行为间的链式中介效应[J]. *护理学杂志*, 2023, 38(12): 63-66.
- [17] WYMER J A, STUCKY C H. Trust and nursing: delivering effective change management and driving a culture of innovation[J]. *Nurs Adm Q*, 2023, 47(1): 13-19.

(收稿日期: 2024-03-28 修回日期: 2024-09-14)

(编辑: 姚雪)