based impedimetric DNA sensor for single-nucleotide polymorphism associated with metabolic syndrome[J]. Electrochimica Acta, 2006, 51(28): 6367 – 6372.
[9] Feng K, Li J, Jiang J, *et al*. QCM detection of DNA targets with single-base mutation based on DNA ligase reaction and biocatalyzed deposition amplification[J]. Biosens Bioelectron, 2007, 22(8): 1651 – 1657.
[10] 徐清华,陈鸣,陈伟,等. 乙型脑炎病毒靶序列浓度对 LSAW 基因传感器检测系统的影响[J]。第三军医大学学报,2009, 31(9): 765 – 767.
[11] Zhang P, Chu X, Xu X, *et al*. Electrochemical detection of point mutation based on surface ligation reaction and biometallization[J]. Biosens Bioelectron, 2008, 23(10): 1435 – 1441.
[12] Mao X, Jiang J, Xu X, *et al*. Enzymatic amplification detection of DNA based on "molecular beacon" biosensors[J]. Biosens Bioelectron, 2008, 23(10): 1555 – 1561.
[13] 王云霞,张立群,罗阳,等. 漏声表面波传感器生物信号放大系统的研究[J]. 第三军医大学学报,2009, 31(11): 1013 – 1016.
[14] 王丰, 府伟灵, 夏涵, 等. 应用"酶生物信号放大系统"放大 DNA 压电传感器检测信号的研究[J]. 重庆医学, 2007, 36(7): 599 – 600, 603.
[15] Patolsky F, Lichtenstein A, Willner I. Detection of single-base DNA mutations by enzyme-amplified electronic transduction [J]. Nat Biotechnol, 2001, 19(3): 253 – 257.
[16] Di-Giusto D, King G C. Single base extension (SBE) with proofreading polymerases and phosphorothioate primers: improved fidelity in single-substrate assays [J]. Nucleic Acids Res, 2003, 31 (3): e7.
[17] 王丰, 夏涵, 陈鸣, 等. 应用压电生物传感器检测 HBV 感染相关 SNP 位点的实验研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2008, 18(3): 305 – 308, 352.

(**收稿**:2009-07-17;**修回**:2009-09-10)
(编辑 张 维)

文章编号:1000-5404(2010)03-0213-01

个案与短篇

妊娠合并肝血管瘤破裂出血 1 例

曾 毅,王 琳 (400038 重庆,第三军医大学西南医院妇产科)

[关键词] 妊娠;肝血管瘤破裂;肝癌;诊断;治疗
[中图法分类号] R714.25 **[文献标志码]** B

妊娠合并肝脏的包块的病因众多,其中血管瘤是最常见的肝脏良性肿瘤,精确发病率很难界定,很多人无症状或者将症状误以为是妊娠引起,妊娠增加肝血管瘤并发症的发生率,却限制了诊断和干预的方式,极易造成误诊或漏诊,出现不良结局[1]。我科于 2009 年 2 月收治 1 例妊娠合并肝血管瘤破裂的患者,现报告如下。

1 临床资料

孕妇 23 岁,孕 2 产 0,因"孕 6 月余,左上腹不适 20 d"于 2009 年 2 月 10 日入本院肝胆外科,入院前 20 d ,患者进食油腻食物后突发左上腹及中上腹不适,咳嗽、活动时明显,伴肩背部放射及恶心呕吐。在外院查血尿淀粉酶正常,腹部超声及 CT 均发现肝左叶占位性病变;AFP:216.5 ng/ml。查体:皮肤巩膜无黄染,无肝掌蜘蛛痣。腹壁静脉无曲张,下腹部膨隆,腹软,全腹无压痛反跳痛及肌紧张,剑突下可扪及一约 4 cm × 5 cm大小质硬包块,表面光滑,界清,轻压痛,未闻及血管杂音。入院检查:上腹部增强 CT:①左肝血肿?(前方病灶);②左肝血管性病变或者富血供肿瘤合并血肿形成;③腹膜后淋巴结无肿大。肿瘤标志物:CA125 103.2 kU/L, CA19-9 232.1 kU/L, CA242 > 200 kU/L , AFP 134.5 ng/ml;血常规示中度贫血;肝功、肾功、电解质、PT、APTT、OGTT 等基本正常。乙肝两对半阴性;初步诊断:原发性肝癌伴包膜下出血,并因孕 6 余月要求引产转至产科,给予阴道后穹窿上米索前列醇及宫颈扩张棒引产,于 2009 年 2 月 14 日行臀牵引术产出一死婴。于 2 月 16 日转回肝胆科,2009 年 3 月 4 日在全麻下行左肝外叶切除术,术中见腹腔内无腹水及积血,肝脏色红润,质地软,无纤维化,左肝外叶与膈肌有少许炎性粘连,分离后见左肝外叶膈面一约 8 cm × 5 cm 大小略突出于肝表面呈囊性包块,边界清楚。肝左外下叶脏面可见一约 6 cm × 5 cm 大小类圆形包块,质硬,边界尚清。探查胆囊未见异常,肝十二指肠韧带内无肿大淋巴结。术后标本剖视见囊性包块为一包裹性陈旧性血肿,其下方为肿瘤,瘤内有陈旧性出血。病理结果示:(左肝外叶)血管瘤伴出血、坏死。术后白细胞及转氨酶轻度升高后逐渐恢复至正常,治愈出院。

2 讨论

妊娠合并肝脏包块的病因众多,其中血管瘤是最常见的肝脏良性肿瘤。妊娠期合并肝血管瘤破裂极少见,易与肝癌混淆。妊娠期肝血管瘤及肝癌均有长大的趋势,正常妊娠妇女的甲胎蛋白(AFP)也可高于正常,使两病难以鉴别。在孕期分泌大量性激素的刺激下以及增大的子宫的压迫的作用下,两者均可以发生破裂出血,更易导致诊断困难[1,2]。本例患者有疼痛及消化道症状,查体剑突下可扪及一约 4 cm × 5 cm 大小质硬包块,部分肿瘤标志物升高,故术前临床拟诊为妊娠合并肝癌破裂,但患者无乙肝病史,AFP < 400 ng/ml, CT 提示左肝占位为血管性病变,而肝癌患者的症状较重,除了肝区疼痛、消化道症状外,常有乏力、消瘦、发热,可合并转移灶的症状和伴癌综合征。肝血管瘤与肝恶性肿瘤的治疗和预后有本质的区别,因此正确的诊断极其重要。大部分妊娠合并肝血管瘤可观察随访,若为妊娠合并肝血管瘤破裂,可行手术治疗切除部分肝组

(下转 219 页)

[通信作者] 王 琳,电话:(023)68765399,E-mail:drwangl@yahoo.com.cn

号通路重叠,并且 TGF-β1 参与了此通路的信号传导。而 TGF-β1 可拮抗紫杉醇诱导巨噬细胞表达细胞因子的作用[16]。TGF-β 家族通过 Smads 也可以影响微管网状系统。在胆囊上皮细胞培养中加入紫杉醇抗纤维化的作用是通过抑制胆囊上皮下的肌纤维母细胞内 TGF-β1 的释放以及直接阻断 GBMF1 型胶原蛋白的合成等多种渠道,以抑制胆囊壁上皮下层肌纤维母细胞的胶原合成[4]。我们所观察到紫杉醇阻断 TGF-β1 或 siRNA Smad2/3 后,其下游间叶标志物的表达下调,上皮标志物表达上调,导致 EMT 发生逆转。本实验同时还观察到紫杉醇阻断 TGF-β1 后,其下游基因 Smad2/3 下降不是很明显,可能在 TGF-β 与 Smad2/3 之间存在另外一条通路。提示 Smad2/3 是预防肝胆管结石患者胆管周围纤维化的潜在靶点。

LPS 可使胆管上皮细胞发生 EMT,并可能是通过 TGF-β1/Smads 信号转导的。通过阻断或干扰该信号通路,可使 EMT 发生逆转。本研究为临床上对以纤维化为主的胆道疾病,如胆囊结石病、原发性肝胆管结石病以及原发性硬化性胆管炎的治疗提供参考。

参考文献:

[1] Kubo S, Kinoshita H, Hirohashi K, *et al*. Hepatolithiasis associated with cholangiocarcinoma[J]. World J Surg, 1995, 19(4): 637 – 641.
[2] Nakai A, Imano M, Takeyama Y, *et al*. An immunohistochemical study of osteopontin in hepatolithiasis[J]. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2008, 15(6):615 – 621.
[3] Ramadori G, Saile B. Portal tract fibrogenesis in the liver[J]. Lab Invest, 2004, 84 (2):153 – 159.
[4] Choi H S, Savard C E, Choi J W, *et al*. Paclitaxel interrupts TGF-beta1 signaling between gallbladder epithelial cells and myofibroblasts [J]. J Surg Res, 2007, 141(2):183 – 191.
[5] Rygiel K A, Robertson H, Burt A D, *et al*. Demonstration of the transition of intrahepatic biliary epithelial cells to fibroblasts during chronic inflammatory liver diseases[J]. J Hepatol, 2006, 44 (Suppl 2): S241.
[6] Gressner A M, Weiskirchen R. Modern pathogenetic concepts of liver fibrosis suggest stellate cells and TGF-beta as major players and therapeutic targets[J]. J Cell Mol Med, 2006, 10 (1) : 76 – 99.
[7] Kitamura Y, Ninomiya H. Smad expression of hepatic stellate cells in liver cirrhosis *in vivo* and hepatic stellate cell line *in vitro*[J]. Pathol Int, 2003, 53(1): 18 – 26.
[8] Schiffer M, von-Gersdorff G, Bitzer M, *et al*. Smad proteins and transforming growth factor-beta signaling[J]. Kidney Int Suppl, 2000, 77: S45 – S52.
[9] ten-Dijke P, Hill C S. New insights into TGF-beta-Smad signalling [J]. Trends Biochem Sci, 2004, 29 (5) :265 – 273.
[10] Vongwiwatana A, Tasanarong A, Rayner D C, *et al*. Epithelial to mesenchymal transition during late deterioration of human kidney transplants: the role of tubular cells in fibrogenesis[J]. Am J Transplant, 2005, 5(6):1367 – 1374.
[11] Zeisberg M, Hanai J, Sugimoto H, *et al*. BMP-7 counteracts TGF-beta1-induced epithelial-to-mesenchymal transition and reverses chronic renal injury [J]. Nat Mad, 2003, 9(7):964 – 968.
[12] Robertson H, Ali S, McDonnell B J, *et al*. Chronic renal allograft dysfunction: the role of T cell-mediated tubular epithelial to mesenchymal cell transition[J]. J Am Soc Nephrol, 2004, 15(2):390 – 397.
[13] Tyler J R, Robertson H, Booth T A, *et al*. Chronic allograft nephropathy: intraepithelial signals generated by transforming growth factor-beta and bone morphogenetic protein-7[J]. Am J Transplant, 2006, 6(6):1367 – 1376.
[14] Xia J L, Dai C, Michalopoulos G K, *et al*. Hepatocyte growth factor attenuates liver fibrosis induced by bile duct ligation[J]. Am J Patgol, 2006, 168(5):1500 – 1512.
[15] Robertson H, Kirby J A, Yip W W, *et al*. Biliary epithelial-mesenchymal transition in posttransplantation recurrence of primary biliary cirrhosis [J]. Hepatology, 2007, 45(4): 977 – 981.
[16] Mullins D W, Martins R S, Burger C J, *et al*. Tumor cell-derived TGF-beta and IL-10 dysregulate paclitaxel-induced macrophage activation[J]. J Leukoc Biol, 2001, 69(1): 129 – 137.

(**收稿**:2009-09-27;**修回**:2009-10-28)
(编辑 吴培红)

(上接 213 页)

织,手术后可继续妊娠,若合并肝癌,应先终止妊娠后尽量行手术切除及化疗。目前的诊断肝血管瘤的诊断无特异性指标,与肝癌相混淆时,后者多依靠 AFP 测定(AFP > 400 ng/ml)、B 超、CT 扫描、MRI 等影像学资料发现肝脏实性占位、肝脏细针穿刺活检发现癌细胞等确立[2],结合我国国情,若患者无肝炎背景且 AFP 等肿瘤指标阴性,则诊断血管瘤的准确率会进一步提高[3]。对血管瘤的治疗原则、方法,目前的看法是:小的诊断明确的肝海绵状血管瘤无需任何治疗,仅注意定期复查观察病变进展。而当血管瘤直径 > 5 cm 时, 合并有以下情况者宜手术治疗:有很明确的症状;肿块临近第一、二肝门;瘤体生长速度快,每年增长直径 > 2 cm;合并有局部凝血功能障碍,血小板减少;瘤体位于肝脏前缘至肋弓以下,易挤压破裂;并发破裂;患者精神负担过重;不能排除其他肿瘤者[4]。

参考文献:

[1] Cobey F C, Salem R R. A review of liver masses in pregnancy and a proposed algorithm for their diagnosis and management[J]. Am J Surg, 2004, 187(2):181 – 191.
[2] 张雪梅,刘兴会. 妊娠合并肝癌 1 例[J]. 中国现代医药杂志, 2006, 8(4):103.
[3] 耿小平. 肝血管瘤外科治疗的现状、问题和看法[J]. 国际外科学杂志, 2007,34(2):73 – 75.
[4] 欧迪鹏,杨连粤. 肝脏常见良性病变的外科治疗[J]. 中国医刊, 2008,43(3):16 – 18.

(**收稿**:2009-06-04;**修回**:2009-07-20)
(编辑 吴培红)