



# 肝脏局灶性结节性增生临床诊治分析

孙翎洋, 高恒军, 卢俊

(山东省立医院肝胆外科, 山东 济南 250014)

**[摘要]** **目的** 分析肝脏局灶性结节性增生(focal nodular hyperplasia, FNH)的临床诊断及治疗效果。**方法** 收集山东省立医院 2010 年 1 月至 2018 年 12 月收治的 78 例 FNH 病例的临床资料, 结合临床病理结果及随访分析临床诊断及手术治疗效果。**结果** 78 例 FNH 病人中, 64 例病人初诊时即行手术切除治疗, 术后病理诊断证实临床诊断; 14 例病人通过典型影像学表现临床诊断, 后临床密切随访, 其中 3 例病人病灶增大, 行进一步手术切除治疗, 其余病人未见明显变化甚至病灶缩小。在总共 67 例手术治疗病人中, 45 例病人行腹腔镜手术切除, 22 例病人行开腹手术切除, 总体术后并发症发生率为 4.48%, 腹腔镜手术相对于开放手术, 其可以显著降低手术并发症和减少住院时间( $P < 0.05$ )。术后中位随访时间 2.1 年, 未见病灶复发。**结论** FNH 是临床常见肝脏良性肿瘤, 典型 FNH 经 CT、MRI 等影像学检查可确诊, 手术切除是临床治疗 FNH 有效治疗方法。对于病灶较小、临床无明显症状、临床诊断明确的 FNH, 观察随访则不失为一种合理的处理方式。

**[关键词]** 肝脏良性肿瘤; 局灶性结节性增生; 诊断; 治疗

**[中图分类号]** R657.3 **DOI:** 10.3969/j.issn.1003-5591.2019.06.005

**[文献标识码]** A

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



## Clinical diagnosis and treatment of focal nodular hyperplasia of the liver

Sun Liyang, Gao Hengjun, Lu Jun

(Department of Hepatobiliary Surgery, Shandong Provincial Hospital, Shandong Jinan 250014, China)

Corresponding author: Lu Jun, Email: sunliyang921@126.com

**[Abstract]** **Objective** To analyze the clinical diagnosis and management of focal nodular hyperplasia (FNH) of the liver. **Methods** The clinical data of 78 cases of FNH of the liver were collected, so as to analyze the clinical diagnosis and surgical treatment effect. **Results** Of the 78 patients with FNH, 64 patients underwent surgical resection at the time of initial diagnosis. The clinical diagnosis was proved by the postoperative pathological result. Fourteen patients were diagnosed through the typical imaging features, and then were closely followed up. Three patients underwent further surgical resection due to enlargement of the lesion. The rest of the patients did not show significant changes or even reduction in lesion size. Of the total 67 patients treated surgically, 45 patients underwent laparoscopic resection and 22 patients underwent open resection, with an overall postoperative complication rate of 4.48%. Laparoscopic surgery significantly reduced surgical complications and hospital stay compared with open surgery ( $P < 0.05$ ). After a median follow-up of 2.1 years, no recurrence of the lesion was observed. **Conclusion** FNH is a common benign tumor of the liver. Typical FNH can be diagnosed by CT and MRI imaging. Surgical resection is an effective treatment for FNH. For FNH with small lesion, no obvious clinical symptoms and definite clinical diagnosis, observation and follow-up is a reasonable management.

**[Key words]** Liver benign tumor; Focal nodular hyperplasia; Diagnosis; Therapy

基金项目: 国家自然科学基金(81802379)

作者简介: 孙翎洋, 硕士研究生, 主要从事肝脏肿瘤方面的研究, E-mail: 564988681@qq.com

通信作者: 卢俊, E-mail: sunliyang921@126.com

肝脏局灶性结节性增生 (focal nodular hyperplasia, FNH) 是临床常见的肝脏良性肿瘤之一。在良性肝脏肿瘤中, FNH 发病率仅次于肝血管瘤, 占所有肝脏原发肿瘤的 8%<sup>[1]</sup>。1958 年 Edmondson 第一次报告了 FNH 病例。FNH 为肝脏局部反应性增生引起的非肿瘤性病变, 其可能的病因主要有: 先天性血管发育畸形、长期口服避孕药、药物性肝损害等<sup>[2]</sup>。发病机制主要是由于肝脏局部血管灌注异常导致的肝细胞反应性增生形成。目前典型 FNH 在临床中通过 CT、MRI 等影像学检查即可诊断, 而非典型性 FNH 由于与肝腺瘤、肝恶性肿瘤鉴别困难, 临床中常需要引起我们特别关注, 在临床决策中制定适合于不同病人的治疗方案具有重要意义。现通过 78 例 FNH 临床病例资料进行分析总结。

### 资料与方法

#### 一、临床资料

回顾性分析 2010 年 1 月至 2018 年 12 月在山东省立医院就诊的 FNH 病人的临床病例资料。收集临床病例变量包括性别、年龄、临床症状、影像学资料、有无口服避孕药史、有无肝病背景、肝功能情况、病灶大小及数目、手术时间、肝切除手术方式、手术出血量、术后并发症情况以及临床随访时间等。

#### 二、诊断方法

所有病人按照我院 FNH 临床诊疗流程就诊

(图 1)。

1. 影像学检查 病人完善相关实验室检查, B 超发现肝内占位性病变后, 常规行增强 CT、MRI 检查进一步明确诊断。FNH 典型 CT 表现为: 平扫呈低密度或等密度, 部分病例中央可有更低密度的纤维瘢痕。增强后呈现“快进慢出”特点, 可与肝癌鉴别。动脉期见中心星状瘢痕区明显强化的供血动脉, 门脉期或延迟期可见瘢痕延迟强化呈等或高密度, 且面积逐渐减小或消失, 是与其他瘤样病变鉴别的主要依据。除中央瘢痕组织以外的病灶快速强化, 门静脉期及延迟期缓慢减退。非典型 FNH 缺乏中央星状瘢痕结构, 增强后门脉期或延迟期不能明确显示中央瘢痕的强化, 以纤维间隔内有较多扩张的血管为主要表现的 FNH, 影像上很难与肝血管瘤相鉴别。典型 MRI 表现为: T<sub>1</sub>WI 为等信号或低信号, T<sub>2</sub>WI 为等信号或稍高信号, 中央瘢痕 T<sub>1</sub>WI 呈低信号, T<sub>2</sub>WI 呈高信号。增强扫描动脉期病灶呈显著强化, 门静脉期及延迟期病灶呈等信号或略高信号; 中央瘢痕组织延迟期强化且超过病灶实质部分。对于与其他肿瘤或瘤样增生的鉴别, 也主要依靠 FNH 中央瘢痕组织增强后表现。

2. 肝穿刺活检 而对于非经典型 FNH, 由于缺乏典型的中央瘢痕结构, 影像学检查常难以确诊。因此建议病人行肝穿刺活检, 肝穿刺活检取材一般根据不同病灶位置, 至少取三点以上, 以提高病理诊

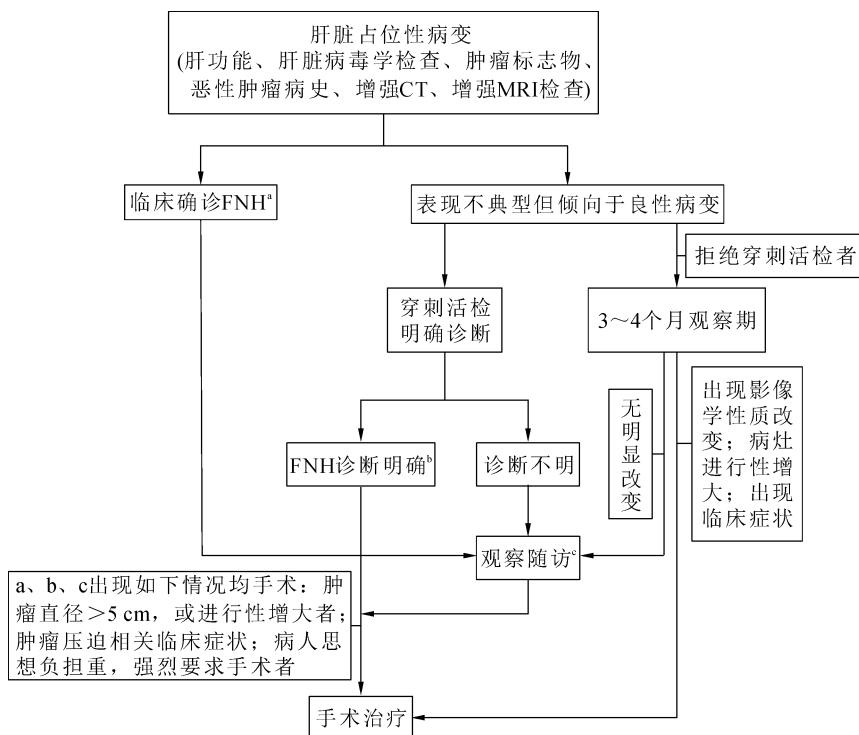


图 1 肝脏局灶性结节性增生(FNH)临床诊疗流程

断率。典型 FNH 的大体病理主要表现为肿块与周围肝组织分界清楚,以星状纤维结缔组织为核心,向周围辐射,将肿块包绕成大小不等、形状不一的分房状结构。镜下病理见被间隔的肿块实质内具有大量正常功能的肝细胞、巨噬细胞、Kupffer 细胞、大小不同的畸形血管、增生的小胆管。中央星状纤维瘢痕、畸形厚壁血管及增生的毛细胆管可视为典型 FNH 的诊断三要素。

### 三、临床随访治疗

对于典型影像学表现的 FNH,临床诊断后根据情况选择随访观察或手术治疗。随访观察原则:①病灶直径<5 cm 者;②临床无明显症状者;③病人拒绝行任何治疗者。随访观察过程中,既往有口服避孕药史者,建议停用。手术治疗适应证:①临床诊断不明,不能除外肝脏恶性肿瘤或肝腺瘤者;②临床症状较为明显且肿瘤直径>5 cm 者;③随访观察期发现肿瘤进行性增大者;④病人强烈要求手术切除治疗者。随访方式:病人术后 2 年内每 3 个月复查,2 年后每 6 个月复查 B 超和肝功能,必要时做 CT 检查。

### 四、统计学方法

临床病例数据统计采用  $\bar{x} \pm s$  表示,计量资料采用独立样本 *t* 检验,计数资料采用  $\chi^2$  检验,采用 SPSS(20.0 版)统计软件进行分析, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、一般资料

共入组 FNH 病人 78 例,其中男性 45 例,女性 33 例,男女比例约 1.36 : 1,年龄 22~66 岁,中位年龄 37 岁。62 例为体检时发现,无明显症状;16 例存在临床症状:12 例上腹隐痛不适或腹胀,3 例乏力、纳差,1 例可扪及右上腹部包块。病人入院后均行相关实验室检查,肿瘤大小根据既往文献报告按 5 cm 界定大病灶与小病灶。相关临床病例资料见表 1。

### 二、影像学检查及穿刺活检病理表现

本组 78 例病人都行 CT 及 MRI 检查。其中 CT 平扫病灶呈低密度者 65 例,高密度者 2 例,等密度影者 11 例。增强后动脉期病灶呈均匀或不均匀强化 75 例,3 例无明显强化;门脉期及延迟期病灶仍强化者 70 例,6 例病人强化消退,2 例病人病灶在注射造影剂后一直未出现强化表现。其中 14 例可见中央瘢痕组织(图 2)。67 例病人行手术切除病灶后根据术后病理诊断分析 CT 诊断符合率,诊断率为 67.16%(45/67);误诊为肝癌 18 例,误诊率

为 26.87%(18/67);3 例拟诊为肝腺瘤,1 例误诊为肝血管瘤。

表 1 78 例 FNH 病人一般临床资料

临床变量	例数
性别(男/女)	45/33
口服避孕药史(有/无)	4/74
肝病背景(无/HBV/HCV/酒精性肝病)	63/11/1/3
临床症状(有/无)	16/62
丙氨酸转氨酶(<40 U/L/≥40 U/L)	55/23
天冬氨酸转氨酶(<40 U/L/≥40 U/L)	61/17
γ-谷氨酰转氨酶(<60 U/L/≥60 U/L)	54/24
碱性磷酸酶(<140 U/L/≥140 U/L)	48/30
血清总胆红素(<23 μmol/L/≥23 μmol/L)	67/11
甲胎蛋白(<20 μg/L/≥20 μg/L)	73/5
癌抗原 19-9(<39 U/ml/≥39 U/ml)	75/3
癌胚抗原(<10 μg/L/≥10 μg/L)	77/1
肿瘤大小(<5 cm/≥5 cm)	23/55

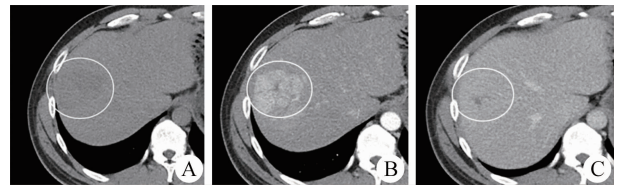


图 2 典型肝脏局灶性结节性增生 CT 表现 A. 平扫; B. 动脉期; C. 静脉期

在 MRI 检查 T<sub>1</sub> 加权像病灶为均匀等信号者 44 例,低信号者 28 例,高信号者 6 例;T<sub>2</sub> 加权像呈均匀略高信号 68 例,等信号 10 例。注射造影剂后,动脉期有 74 例出现强化,4 例未见明显强化;静脉期及延迟期强化者有 72 例,其中 20 例可见 T<sub>1</sub> 加权均为低信号, T<sub>2</sub> 加权均为高信号的中央瘢痕组织(图 3)。在 67 例行手术切除病人结合病理诊断分析 MRI 诊断率为 86.57%(58/67);7 例误诊为肝恶性肿瘤,误诊率 10.45%(7/67),1 例误诊为肝腺瘤,1 例误诊为肝血管瘤。由此可见,增强 MRI 检查与 CT 检查比较,其诊断率高。

穿刺活检病理分析,10 例行肝穿刺活检病理结果,4 例确诊为 FNH,诊断阳性率为 40.00%,穿刺活检在有创操作的前提下,诊断阳性率并未有明显优势。

### 三、手术治疗分析

对 67 例行手术切除病灶病人的手术情况进行回顾性分析,手术详细情况见表 2。根据手术方式,我们分为开放组和腹腔镜组,并比较两者之间不同。结果显示,开放手术组与腹腔镜手术组在手术出血量和手术时间上差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。开放组 22 例病人中,术后并发切口感染者 1 例,胸腔积液者 1 例;腹腔镜组 45 例病人中术后并发胸腔积

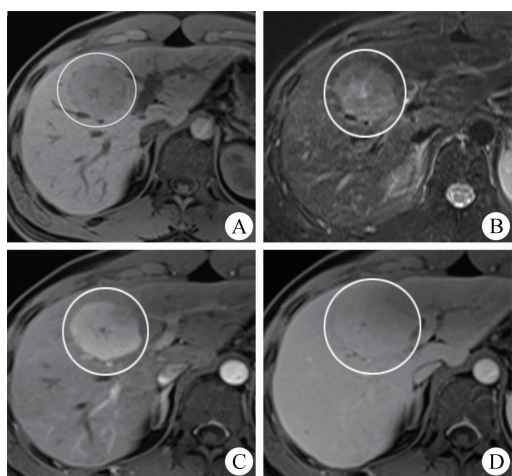


图 3 典型肝脏局灶性结节性增生的 MRI 表现

A. T<sub>1</sub> 期; B. T<sub>2</sub> 期; C. 动脉期; D. 延迟期

液者 1 例。可以看出,腹腔镜手术在治疗 FNH 具有明显优势,在不增加出血量和手术时间的基础上,可以显著减少因伤口较大、恢复较慢而带来的并发症发生率( $P < 0.05$ ),降低住院时间( $P < 0.05$ )。

表 2 67 例手术切除病人手术情况比较

项目	开放组(22 例)	腹腔镜组(45 例)	P 值
肿瘤大小(cm)	6.5 ± 1.2	5.3 ± 2.5	0.15
手术方式(例)			0.08
半肝切除术	5	5	
解剖性肝段切除	10	22	
肿瘤局部切除	7	18	
手术出血量(ml)	221.5 ± 32.5	189.4 ± 55.2	0.10
手术时间(min)	80.3 ± 23.4	92.5 ± 44.2	0.13
术后并发症发生率(%)	9.09	2.22	0.04
住院时间(d)	8.1 ± 2.3	5.2 ± 2.1	0.03

#### 四、随访结果

78 例中,14 例病人在临床诊断 FNH 后,未行手术治疗,密切随访观察,其中 3 例病人在随访期内出现病灶增大,遂改行手术切除治疗;9 例病人病灶未见明显变化;2 例病人在随访期内病灶出现缩小情况,且为女性停用避孕药者。64 例经手术切除治疗后病人 2 年内每 3 个月复查、2 年后每 6 个月复查 B 超和肝功能,必要时做 CT 检查,中位随访时间 2.1 年,未见复发情况。

#### 讨 论

随着近年来影像诊断技术的发展, FNH 的发病率逐渐增加,2014 年统计数据约占有原发性肝占位性病变的 2%,现已上升至 8%,在肝脏良性占位性病变中仅次于肝血管瘤。FNH 病因尚未明确,相关研究显示,女性病人服用避孕药与 FNH 的发病无密切联系,但停用避孕药可能与肿瘤缩小有

关<sup>[3]</sup>。还有学者认为, FNH 是肝细胞对先天存在的动脉血管畸形的局部增生性反应,或与炎症、创伤等引起的局部血供减少有关,而非真正意义上的肿瘤,极少出现恶变、坏死、自发性破裂出血等<sup>[4]</sup>。

大多数 FNH 病人无明显临床表现,多为体检发现。少数病人可表现为上腹隐痛不适或腹胀,乏力、纳差,肿瘤巨大者可扪及右上腹部包块。FNH 本身不会引起肝功能变化,肿瘤标志物等实验室检查多为阴性。少数病人因有病毒性肝炎、脂肪肝、或长期大量饮酒,导致肝硬化进而引起肝功能异常,与 FNH 的发病无明显相关性。

FNH 的术前诊断主要依靠腹部影像学检查及肝肿瘤穿刺活检,常用的检查有 B 超、CT 或 MRI。超声检查对于 FNH 的诊断及鉴别作用有限,主要依赖 CT 或 MRI。非典型的 FNH 约占 20%,在影像学上很难与肝腺瘤鉴别,在平扫 CT 下通常表现为均匀的等密度或稍低密度肿块,边界清楚;增强 CT 下,动脉期强化明显,门脉期强化程度逐渐降低,并最终呈较低密度,表现为“快进慢出”。另一部分典型的 FNH 较易诊断,其病灶中央可出现不规则低密度区,其为纤维瘢痕组织,称为中央星芒状瘢痕区,动脉期无强化,门脉期、延迟期逐渐强化,最终呈等密度或高密度。文献报道, MRI 的敏感性和特异性均高于 B 超和 CT<sup>[5]</sup>。一般认为,中央瘢痕区为 FNH 特征性表现,在 T<sub>1</sub>WI 呈低信号, T<sub>2</sub>WI 呈等或高信号。针对无典型中央瘢痕区表现的 FNH,相关研究显示,肝细胞特异性对比剂钆贝葡胺<sup>[6]</sup>和钆塞酸二钠<sup>[7]</sup>,不仅经血液系统排泄,还可经胆道排泄,与其他非肝细胞特异性对比剂比较,在增强 MRI 扫描中显示出了更为准确和丰富的病灶特征信息,对 FNH 的诊断有重要价值。对于高度怀疑 FNH,但影像学表现不典型的病人,可选择穿刺活检。不能排除恶性肿瘤者,穿刺可能造成肿瘤播散,或穿刺检查本身带来的出血、其他脏器损伤的风险,我中心数据显示,穿刺活检的诊断阳性率较影像学检查并无明显优势,在临床治疗中应谨慎选择。

我中心认为,对于影像诊断明确的 FNH,且肿瘤体积不大,无明显临床症状的病人,可定期观察。一般出现以下几种情况时考虑行外科治疗:① FNH 诊断不明确,特别是病人本身有肝炎肝硬化病史的,在影像学上无法与肝癌、肝腺瘤相鉴别;② 肿瘤直径 > 5 cm,或进行性增大者;③ 因肿瘤压迫脉管或毗邻器官时出现相关临床症状时;④ 病人思想负担过重,强烈要求手术者。我中心数据显示,在不增加出血



量和手术时间的基础上,腹腔镜微创手术可以显著减少术后并发症发生率、降低住院时间<sup>[8]</sup>。对于一部分经过活检仍无法确诊的存在不同程度心理压力的病人;一部分具备手术指征,但考虑手术创伤及风险拒绝手术切除的病人;及肿瘤本身不大,但因其在肝内位置的特点,行手术切除风险大或必须一同切除大部分正常肝组织的病人,可采用 B 超引导下肝肿瘤射频消融术治疗<sup>[9]</sup>,已有研究表明,7 cm 以下的 FNH,射频消融术后 1 个月,结节缩小率可达 76.92%,术后 1 年病灶消失率达 72.73%<sup>[10]</sup>。射频消融术具有微创、效果确切、并发症少、安全性高、病人恢复快等优点。但对于体积较大的 FNH,射频消融术的应用尚无明确的标准。

对于肿瘤进行性增大是否是手术指征,有研究提出了不同的观点:Bröker 等<sup>[11]</sup>认为, FNH 的生长并不是进行手术治疗的必要指征,该研究纳入 2002 年至 2015 年间应用 ≥2 种影像学方法诊断为 FNH 的病人,将肿瘤体积连续 6 个月增长的病人与没有增长的病人进行比较分析,评估 FNH 的生长是否应该对临床管理产生影响,结果显示肿瘤体积增长组与非增长组的相关特征及临床表现无差异,认为单纯的 FNH 病灶体积增长并非穿刺活检及手术切除的指征。但我们在长期随访观察中发现,对于肿瘤病灶进行性增大者,在随访后期,病灶增大到一定程度,会压迫肝内脉管,导致梗阻性症状的出现,产生肝功能异常表现。且行手术过程中大病灶增加了手术难度和手术风险,因此我们建议:对于病灶进行性增大者,临床需尽早干预。

综上所述, FNH 在肝脏良性占位性病变中较为常见,预后较好。诊断方法主要依靠影像学检查,需不断提高对其诊断的敏感性及特异性,合理选择治疗方案。对于具备外科治疗指征的病人,推荐采用腹腔镜手术。

参 考 文 献

[1] Kuo YH, Wang JH, Lu SN, et al. Natural course of hepatic fo-

cal nodular hyperplasia: a long-term follow-up study with sonography[J]. *J Clin Ultrasound*, 2009, 37(3): 132-137. DOI: 10. 1002/jcu. 20533.

[2] Mathieu D, Kobeiter H, Maison P, et al. Oral contraceptive use and focal nodular hyperplasia of the liver[J]. *Gastroenterology*, 2000, 118(3): 560-564. DOI: 10. 1016/s0016-5085(00) 70262-9.

[3] Fukahori S, Kawano T, Obase Y, et al. Fluctuation of hepatic focal nodular hyperplasia size with oral contraceptives use[J]. *Am J Case Rep*, 2019, 20: 1124-1127. DOI: 10. 12659/AJCR. 916398.

[4] Cho HD, Hwang S, Lee YJ, et al. Changes in the types of liver diseases requiring hepatic resection: a single-institution experience of 9016 cases over a 10-year period[J]. *Korean J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2016, 20(2): 49-52. DOI: 10. 14701/kjhbps. 2016. 20. 2. 49.

[5] Kitao A, Matsui O, Yoneda N, et al. Differentiation between hepatocellular carcinoma showing hyperintensity on the hepatobiliary phase of gadoteric acid-enhanced MRI and focal nodular hyperplasia by CT and MRI[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2018, 211(2): 347-357. DOI: 10. 2214/AJR. 17. 19341.

[6] 石慧, 全显跃, 孙希杰. MRI 特异性对比剂钆贝葡胺对 FNH 的诊断价值[J]. *中国 CT 和 MRI 杂志*, 2014, 12(3): 111-114. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-5131. 2014. 03. 32.

[7] van Kessel CS, Veldhuis WB, van den Bosch MA, et al. MR liver imaging with Gd-EOB-DTPA: a delay time of 10 minutes is sufficient for lesion characterisation[J]. *Eur Radiol*, 2012, 22(10): 2153-2160. DOI: 10. 1007/s00330-012-2486-2.

[8] Virgilio E, Cavallini M. Managing focal nodular hyperplasia of the liver: surgery or minimally-invasive approaches? A review of the preferable treatment options[J]. *Anticancer Res*, 2018, 38(1): 33-36. DOI: 10. 21873/anticancer. 12188.

[9] Campos Amico E, de Souza IK, Grigório Trigueiro JR, et al. Should focal nodular hyperplasia still be operated upon? analysis of a case series[J]. *Dig Dis*, 2019, 37(4): 309-314. DOI: 10. 1159/000496430.

[10] 陈建雄, 詹世林, 霍枫, 等. 肝脏局灶性增生结节的射频治疗[J]. *中国普通外科杂志*, 2012, 21(1): 112-114.

[11] Bröker MEE, Klompenhouwer AJ, Gaspersz MP, et al. Growth of focal nodular hyperplasia is not a reason for surgical intervention, but patients should be referred to a tertiary referral centre[J]. *World J Surg*, 2018, 42: 1506-1513.

(收稿日期: 2019-09-16)