

• 诊治指南 •

自身免疫性肝病诊断和治疗指南

中华医学会风湿病学分会

1 概 述

自身免疫性肝病与病毒感染、酒精、药物、遗传等其他因素所致肝病不同，是一组由于自身免疫异常导致的肝脏疾病，突出特点是血清中存在自身抗体，包括原发性胆汁性肝硬化（primary biliary cirrhosis, PBC）、自身免疫性肝炎（autoimmune hepatitis, AIH）、原发性硬化性胆管炎以及其他自身免疫病[如系统性红斑狼疮（SLE）、干燥综合征（SS）等]肝脏受累等。本章重点介绍 PBC 和 AIH。

2 PBC

PBC 是一种自身免疫性肝脏疾病，好发于 50 岁以上女性，是由于肝内小叶间胆管肉芽肿炎症导致小胆管破坏减少、胆汁淤积，最终出现纤维化、肝硬化甚至肝功能衰竭。多数病例明确诊断时可无临床症状。血清抗线粒体抗体（AMA）阳性率很高，但并非 100%。尽管 PBC 通常进展缓慢，但其生存率较同性别及同龄人群为低。近年来诊断为 PBC 越来越多，但其发病机制至今仍未完全阐明，治疗上也缺乏特异手段。

2.1 临床表现

2.1.1 临床症状

可表现为乏力、皮肤瘙痒、门静脉高压、骨质疏松、黄疸、脂溶性维生素缺乏、复发性无症状尿路感染等。此外，尚可伴有其他自身免疫病，如 SS、系统性硬化、自身免疫性甲状腺炎等。

2.1.2 辅助检查

2.1.2.1 生化检查：肝源性血清碱性磷酸酶和 γ 谷氨酰转肽酶升高是 PBC 最常见的生化异常。尽管诊断时少数患者有以直接胆红素为主的血清胆红素升高，但高胆红素血症升高多为 PBC 晚期的表现，并提示 PBC 预后不佳。血清总胆固醇可升高。

2.1.2.2 胆管影像学检查：对所有胆汁淤积患者均应进行肝胆系统的 B 超检查。B 超提示胆管系统正常而 AMA 阳性的患者，一般不需进行胆管成像来排除原发性硬化性胆管炎。如果 PBC 的诊断不明确或有血清胆红素的突然升高，则需进行胆管成像检查。

2.1.2.3 自身抗体：血清 AMA 阳性是诊断 PBC 的重要免疫指标。通常以大鼠肾组织为底物进行间接免疫荧光法测定。在 PBC 患者，AMA 通常呈现为高滴度（ $>1:40$ ），而低滴度（ $<1:40$ ）AMA 阳性对 PBC 诊断并无特异性。AMA 的 M_2 亚型对 PBC 诊断的特异性可高达 95%。

PBC 可出现血清抗核抗体和抗平滑肌抗体（SMA）阳性，间接免疫荧光法抗核抗体表型可出现核被膜型、核点型以及着丝点型等。如合并其他自身免疫病，如 SS、自身免疫性甲状腺炎血清也可出现抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体、抗甲状腺抗体等。

2.1.2.4 免疫球蛋白：PBC 患者免疫球蛋白的升高以 IgM 为主，IgA 通常正常。合并其他自身免疫病如 SS 较易出现 IgG 升高。

2.1.2.5 肝活检：PBC 组织学上分为 4 期：I 期为门管区炎伴有胆小管肉芽肿性破坏；II 期为门静脉周围炎伴胆管增生；III 期可见纤维间隔和桥接坏死形成；IV 期为肝硬化期。肝活检见肝纤维化和肝硬化提示预后不良。由于 PBC 组织学表现主要为胆管破坏，因此标本必须具有足够数量的汇管区组织。尽管 PBC 在组织学上明确分为 4 期，但在同一份活检标本上，可同时具有不同时期表现的典型特征。有学者认为对 AMA 阳性并具有 PBC 典型临床表现和生化异常的患者，肝活检对诊断并非必需。

2.2 诊断要点

PBC 诊断基于 3 条标准：血清 AMA 阳性，血清胆汁淤积、酶升高超过 6 个月，以及肝脏组织病理提示或支持 PBC。一般符合 2 条标准高度提示 PBC 诊断，符合 3 条标准则可确诊。诊断时需要排除其他肝病，如血清 AMA 阴性，需行胆管成像排除原发性硬化性胆管炎。如患者有难以解释的碱性磷酸酶升高（超声示胆管正常），需警惕 PBC，可进行 AMA 检查，如 AMA 阴性，应进行抗核抗体、SMA 和免疫球蛋白的测定，必要时肝活检组织学检查。AMA 阳性而碱性磷酸酶正常的患者，应随访并每年进行肝功能检查。

部分患者具有 PBC 的典型临床症状、生化特征和组织学的所有表现，但 AMA 持续阴性。这些患者常被描述为“自身免疫性胆管炎”，需与 AIH 进行鉴别诊断。这些患者血清中可能存在其他自身抗体，如抗 gp210 抗体、抗 P62 抗体和抗 sp100 抗体等，现被认为是 PBC 的亚型。抗 gp210 抗体阳性的 PBC 预后相对较差。

2.3 治疗方案及原则

所有肝功能异常的患者均应进行治疗。至今尚无应用免疫抑制剂治疗延长 PBC 患者寿命的报道，熊去氧胆酸（UDCA）可全面改善胆汁淤积的血清生化指标，延缓患者需要进行肝移植的时间，并有可能延长患者寿命。

2.3.1 UDCA

胆管破坏导致的疏水胆酸在肝细胞内滞留可能是 PBC

病变进展的主要原因。UDCA 可促进 PBC 患者肝内的胆汁从肝细胞分泌到胆总管,从而降低细胞内疏水胆酸的水平,起到保护细胞膜的作用。另外 UDCA 还具有免疫调节作用。UDCA 治疗可以明显改善患者胆汁淤积的生化指标,延缓患者门静脉高压的发生,降低食管胃底静脉曲张的发生率,可能对瘙痒有效,但对乏力和骨质疏松似乎无效。UDCA 不良反应少见,主要为腹泻。有报道 UDCA 联合甲氨蝶呤、秋水仙碱或泼尼松治疗 PBC 的效果并不优于单用 UDCA。对肝功能异常的 PBC 患者应用 UDCA 治疗,剂量 $13\sim 15\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,分次或 1 次顿服。如果同时应用考来烯胺散(消胆胺),二者应间隔 4 h 以上。

2.3.2 免疫抑制治疗

由于 PBC 是一种自身免疫病,已有数个随机对照实验来研究免疫抑制药物的疗效。但尚无足够的证据支持免疫抑制剂治疗 PBC 有效,包括糖皮质激素、环孢素 A、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤等。有研究报道提示对于合并 SS 或 AIH 伴 IgG 升高患者,可合并应用免疫抑制剂,但需警惕药物不良反应。秋水仙碱有抗炎、抗纤维化作用,但研究并未发现它与 UDCA 联用对延缓病情进展优于单用 UDCA。

2.3.3 肝移植

终末期 PBC 可进行肝移植,肝移植后部分 PBC 可能复发。

2.3.4 PBC 并发症

2.3.4.1 皮肤瘙痒:目前对皮肤瘙痒尚无非常有效的治疗方法。UDCA 可能减轻瘙痒,另外可选用口服阴离子交换树脂考来烯胺散。如果患者不能耐受考来烯胺散的不良反应,可考虑利福平。利福平并非对所有患者均有效,起效多在用药 1 个月后才显著。但因其潜在肝毒性,不主张长期应用。其他如 nalmephe, naltrexone 等鸦片类药物、紫外线、光照和血浆置换疗法可能对 PBC 瘙痒症状的控制有效,但缺乏很好的循证医学证据。

2.3.4.2 脂溶性维生素缺乏:高胆红素血症可以并发脂溶性维生素缺乏和钙质吸收不良,应警惕骨质疏松,定期检测骨密度。教育患者养成良好的生活习惯(如正常作息、戒烟),并可补充维生素 D 和钙。绝经后女性患者可应用激素替代疗法。如果骨质疏松很明显,可应用双膦酸盐治疗。每月皮下注射维生素 K 可以纠正继发于维生素 K 缺乏所致的凝血病。

2.3.4.3 SS:对所有 PBC 的患者均应询问有无口干眼干燥症状,可疑患者应行口腔科、眼科 SS 相应检查,并进行血清抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体检测,如确诊应给予相应的治疗措施。

2.3.4.4 雷诺征:应避免将手和脚暴露于寒冷的环境中,吸烟者应戒烟。必要时可应用钙离子拮抗剂,但有可能会加重食管下段括约肌功能不全。

2.3.4.5 门静脉高压:PBC 患者可在肝硬化前出现窦前性门静脉高压,PBC 门静脉高压的处理同其他类型的肝硬化。 β 受体阻滞剂对于非肝硬化性窦前性门静脉高压的疗效有待证实,必要时可考虑进行分流手术。建议 PBC 筛查有无食管胃

底静脉曲张的存在,并定期复查。如发现存在静脉曲张,应采取预防措施预防消化道出血。

2.3.4.6 甲状腺疾病:部分 PBC 患者可合并甲状腺疾病,在 PBC 起病前即可存在。有提示症状和体征的 PBC 患者,应测定其血清甲状腺激素水平,并进行必要的甲状腺影像学检查。

2.3.4.7 妊娠:妊娠可导致患者出现瘙痒症状或加重瘙痒。由于针对 PBC 的所有治疗措施在妊娠中的安全性尚不明,因此在妊娠的前 3 个月最好停用所有的治疗措施。

3 AIH

AIH 是一种慢性进展性自身免疫性肝病,女性患者多见,主要临床表现为血清转氨酶升高、高丙种球蛋白血症和自身抗体阳性等,组织病理学检查主要表现为界面性肝炎和门管区浆细胞浸润。若未予有效治疗,可逐渐进展为肝硬化,最终致肝功能失代偿导致死亡或需要进行肝移植。随着对 AIH 认识加深以及有关实验室检查的普及,AIH 的诊断率较前明显增加,但目前尚没有关于我国 AIH 的流行病学调查资料。

3.1 临床表现

3.1.1 临床症状:AIH 大多隐袭性起病,临床症状及体征各异。大部分患者临床症状及体征不典型。常见症状包括乏力、恶心、呕吐、上腹部不适或疼痛、关节痛、肌痛、皮疹等。部分患者无明显临床症状及体征,只有在生化检查出肝功能异常后才发现。少数患者表现为急性、亚急性甚至暴发性起病。部分患者伴发其他自身免疫性疾病,如自身免疫性甲状腺炎、格雷夫斯病、SS、类风湿关节炎等。

3.1.2 实验室检查:AIH 的实验室检查可有血清转氨酶升高,早期患者胆红素水平正常或仅有碱性磷酸酶水平轻度升高;高丙种球蛋白血症,主要表现为 IgG 水平升高;血清中主要自身抗体为抗核抗体和(或)SMA 和(或)抗肝肾微粒体-1 抗体阳性(滴度 $\geq 1:80$),其他可能出现的自身抗体还包括核周型抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)、抗可溶性肝抗原抗体/肝胰抗原抗体、抗肌动蛋白抗体、抗肝细胞质 I 型抗体和抗唾液酸糖蛋白受体抗体等。

3.1.3 病理学:AIH 的病理学表现以界面性肝炎为主要特征,在较严重的病例可发现桥接坏死、肝细胞玫瑰花结样改变、结节状再生等组织学改变。随着疾病的进展,肝细胞持续坏死,肝脏出现进行性纤维化,最终可发展为肝硬化。

3.2 诊断要点

3.2.1 诊断标准:参照国际 AIH 小组诊断建议,见表 1。确诊主要取决于血清丙种球蛋白或 IgG 的升高水平以及抗核抗体、SMA 或抗肝肾微粒体-1 抗体的滴度,并排除酒精、药物、肝炎病毒感染等其他肝损害因素。如血中没有抗核抗体、SMA 或抗肝肾微粒体-1 抗体,则血中存在核周型 ANCA、抗可溶性肝抗原抗体/肝胰抗原抗体、抗肌动蛋白抗体、抗肝细胞质 I 型抗体和抗唾液酸糖蛋白受体抗体支持 AIH 的诊断。肝脏病理尽管不特异,但对鉴别诊断和判断病情严重程度很重要。

3.2.2 分型:根据自身抗体可分为 2 型。I 型 AIH 患者血清

表 1 自身免疫性肝炎的诊断标准

先决条件	确诊	疑似
无遗传性肝脏疾病	正常 α_1 -抗胰蛋白酶表型 正常血浆铜蓝蛋白、铁和铁蛋白水平	部分 α_1 -抗胰蛋白酶缺乏 非特异性血清铜、血浆铜蓝蛋白、铁和铁蛋白异常
无活动性病毒感染	无甲、乙、丙型肝炎病毒现症感染的标记	无甲、乙、丙型肝炎病毒现症感染的标记
无毒性或酒精性损伤	酒精摄入 <25 g/d 且近期内未服用肝毒性药物	酒精摄入 <50 g/d 且近期内未服用肝毒性药物
实验室检查	肝酶异常主要是血清转氨酶异常 球蛋白、丙种球蛋白或 IgG 的水平 $\geq$ 正常值 1.5 倍	肝酶异常主要是血清转氨酶异常 任何程度的高丙种球蛋白血症
自身抗体	抗核抗体、SMA 或抗肝肾微粒体-1 抗体 $\geq 1:80$ (成人), $\geq 1:20$ (儿童); AMA 阴性	抗核抗体、SMA 或抗肝肾微粒体-1 抗体 $\geq 1:40$ (成人), 或存在其他自身抗体*
组织病理学	界面型肝炎 无胆管病变、肉芽肿或者其他疾病的明显改变	界面型肝炎 无胆管病变、肉芽肿或者其他疾病的明显改变

注: * 包括核周型 ANCA、抗可溶性肝抗原抗体/肝胰抗原抗体、抗肌动蛋白抗体、抗肝细胞质 I 型抗体和抗唾液酸糖蛋白受体抗体

中主要自身抗体为抗核抗体和(或)SMA 和(或)抗肌动蛋白抗体阳性,其他可能出现的自身抗体还包括核周型 ANCA、抗可溶性肝抗原抗体/肝胰抗原抗体,后者对于 I 型 AIH 特异性很高。II 型 AIH 患者血清中主要自身抗体为抗肝肾微粒体-1 抗体和(或)抗肝细胞质 I 型抗体。

3.3 治疗方案及原则

单独应用泼尼松或联合硫唑嘌呤治疗 AIH 能明显缓解症状,改善生化指标异常及组织学改变,延缓病情进展并提高生存率,有效率可达 80%~90%。起始剂量一般为泼尼松或泼尼松龙 20~60 mg/d,或泼尼松或泼尼松龙 15~30 mg/d 联合硫唑嘌呤 1 mg·kg⁻¹·d⁻¹,单用硫唑嘌呤一般无效。如患者治疗有效(即血清转氨酶恢复正常或 <2 倍上限水平,IgG 恢复正常,如行肝脏病理检查无活动性炎症),此时激素剂量逐步减少。一般认为免疫抑制剂应予最小剂量维持肝功能正常水平至少 2 年或以上。大多数患者停药后病情复发。对于复发患者有建议予终身小剂量激素或硫唑嘌呤维持治疗。需注意的是,AIH 中血清转氨酶具有一定波动性,血清转氨酶的水平并不能作为判断疾病活动性的唯一指标,对于判断困难的患者

有时需行肝脏病理活检以决定是否进行治疗以及判断对治疗的反应。

目前 AIH 倾向于使用联合方案,以减少激素相关性不良反应,尤其是对于绝经后妇女或患有骨质疏松、高血压、糖尿病、肥胖或精神状况不稳定的患者建议使用联合方案。但需警惕患者存在硫嘌呤甲基转移酶缺陷或对硫唑嘌呤不耐受,需密切监测患者血白细胞。由于糖皮质激素可加重肝性骨病的严重性,应适当补充维生素 D 及钙,绝经后妇女可使用激素替代治疗。骨质疏松或进行性骨密度下降的患者还应加用双膦酸盐。凝血功能较差的患者可补充维生素 K。长期治疗的患者应注意激素的其他各种不良反应。对上述联合治疗方案无效或效果不明显的 AIH 患者,可试用环孢素 A、甲氨蝶呤和霉酚酸酯治疗,有报道有效。

对于急性起病表现为暴发性肝功能衰竭经激素治疗无效,及慢性起病在常规治疗中或治疗后出现肝功能衰竭表现的患者应行肝移植手术。

(收稿日期:2011-03-08)
(本文编辑:臧长海)

自身免疫性肝病诊断和治疗指南

作者: [中华医学会风湿病学分会](#)
作者单位:
刊名: [中华风湿病学杂志](#) 
英文刊名: [CHINESE JOURNAL OF RHEUMATOLOGY](#)
年, 卷(期): 2011, 15 (8)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zhfsbx98201108011.aspx