

83例原发性胆汁性肝硬化的临床分析

肖琳¹, 张韬¹, 肖钧刚², 沙尼亚¹, 刘浩¹, 鲁晓攀¹, 张跃新¹ (1. 新疆医科大学第一附属医院 感染科, 乌鲁木齐 830054; 2. 武警新疆总队医院, 乌鲁木齐 830091)

摘要: 目的 探讨原发性胆汁性肝硬化(PBC)的临床特点及肝脏组织学病理特征。方法 回顾性分析83例PBC患者的病例资料。结果 83例PBC患者男女比例约为7:76。临床表现依次为乏力、纳差、黄疸、脾脏肿大、腹水、皮肤瘙痒、干燥综合征及肝脏肿大。血清碱性磷酸酶(ALP)和 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)水平分别为 (330.58 ± 255.03) U/L和 (255.58 ± 234.65) U/L。抗线粒体抗体(AMA)和抗-线粒体抗体M2亚型(AMA-M2)阳性率分别为88%和71.1%。21例PBC患者肝组织病理检查提示小胆管改变最为突出。I、II期和III、IV期两组患者病程及总胆红素水平差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 PBC好发于女性, 临床表现缺乏特异性, 血清ALP及GGT水平明显升高, 自身抗体AMA和AMA-M2阳性为主要特征, 病程和总胆红素水平与肝组织学进展有关。

关键词: 原发性胆汁性肝硬化; 临床特征; 自身抗体; 病理学改变

The clinical analysis on 83 cases of primary biliary cirrhosis

XIAO Lin¹, ZHANG Tao¹, XIAO Jun-gang², SHA Ni-ya¹, LIU Hao¹, LU Xiao-bo¹, ZHANG Yue-xin¹ (1. Department of Infectious Diseases, The First Affiliated Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China; 2. Xinjiang Armed Police Corps Hospital, Urumqi 830091, China)

Abstract: Objective To explore the clinical and pathological features of primary biliary cirrhosis (PBC).

Methods Clinical data of 83 patients with PBC has been analyzed retrospectively. **Results** All 83 patients, the male to female ratio was 7 : 76. The manifestation were fatigue, anorexia, jaundice, splenomegaly, ascites, pruritus, Sjögren's syndrome and hepatomegaly in order. The levels of serum alkaline phosphatase (ALP) and serum γ glutamyl transpeptidase (GGT) were significantly elevated at level of (330.58 ± 255.03) U/L and (255.58 ± 234.65) U/L respectively. The positive rate of anti-mitochondrial antibody (AMA) and anti-mitochondrial antibody M2 subtype (AMA-M2) were 88% and 71.1%, respectively. The results of 21 cases with liver histopathological examination indicated that the main changes focus on small bile duct. There were significant difference in course of disease and total bilirubin between I, II stage and III, IV stage ($P < 0.05$).

Conclusions PBC most often occur in women. Clinical manifestations lack of specificity. The levels of serum ALT and GGT were increased significantly, and the positive AMA/AMA-M2 are key feature. The course of disease and the total bilirubin are relate to histopathological progression.

Key words: Primary biliary cirrhosis; Clinical feature; Autoantibody; Pathological changes

原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)是由免疫介导的慢性进行性胆汁淤积性肝脏疾病,以肝内小叶间胆管和中隔胆管的非化脓性炎性损伤为病理特征,最终导致肝硬化和肝功能衰竭^[1]。其发生机制目前尚不清楚,

认为与环境因素及个体易感性密切相关^[2,3]。本病呈世界性分布,人群患病率为2/10万~24/10万,年发病率为0.4/10万~3/10万^[4]。过去认为亚洲的东方民族中PBC发生率低,近几年我国PBC的检出率逐年增加,新疆地区PBC的检出率也呈上升趋势。为进一步加深对该病的认识,提高临床诊治水平,本文回顾性分析83例PBC患者的临床及病

理特征,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 研究对象为2006年4月~2008年3月在新疆医科大学第一附属医院感染科住院确诊的原发性胆汁性肝硬化患者83例,男:女为7:76,年龄28~72岁,平均年龄(53.48 ± 11.8)岁。女性中 ≤ 40 岁11例(占13.3%),40~60岁37例(占44.6%), ≥ 60 岁28例(占33.7%)。少数民族7例(占8.4%),其中维吾尔族4例,回族2例,蒙古族1例。发病至确诊时间1~168个月,平均(31.2 ± 31.8)个月。

1.2 诊断标准 PBC的诊断按照2000年美国肝病学会(AASLD)指导建议^[5]:碱性磷酸酶等反映胆汁淤积的生化指标升高;影像学(B超或胆管造影)检查显示肝脏胆管系统正常;血清抗线粒体抗体(AMA)或抗线粒体抗体M2亚型(AMA-M2)阳性;如果血清AMA/AMA-M2阴性,病理检查符合PBC改变。排除肥胖、病毒、药物、酒精等因素引起的肝脏损伤。

1.3 方法

1.3.1 一般资料分析 回顾性分析患者的性别、年龄、临床症状、体征、并发症、发病至确诊的时间。

1.3.2 生化指标的检测 生化指标包括丙氨酸转氨酶(ALT)、天门冬氨酸转氨酶(AST)、总胆红素(TBil)、直接胆红素(DBil)、碱性磷酸酶(ALP)、 γ -谷氨酰转肽酶(GGT),采用日立公司7170A型全自动生化分析仪检测。

1.3.3 自身抗体的检测 非特异性自身抗体抗核抗体(ANA)等采用间接免疫荧光法检测。特异性自身抗体抗线粒体抗体M2(AMA-M2)等采用免疫印迹杂交技术检测。

1.3.4 肝组织学检查 肝组织活检前与患者签署知情同意书,在B超引导下用活检枪穿刺,标本长1.5~2.0 cm,用10%甲醛固定,石蜡包埋切片,常规HE染色,由本院病理科资深医师阅片。

1.4 统计学方法 采用SPSS 13.0统计软件包进行统计分析。计数资料以例数或百分率表示,计量

资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,连续变量的组间比较采用 t 检验。

2 结果

2.1 临床表现 83例PBC患者的临床表现依次为乏力63例(75.9%)、纳差53例(66.3%)、黄疸43例(51.8%)、脾脏肿大41例(49.4%)、腹水22例(26.5%)、皮肤瘙痒18例(21.7%)、干燥综合征6例(7.2%)、肝脏肿大4例(4.8%)、合并慢性胆囊炎和(或)胆囊息肉61例(73.5%)。

2.2 生化指标 肝功能检查显示61例(73.5%)血清ALP水平明显升高,平均(330.58 ± 255.03) U/L;69例(83.1%)血清GGT水平升高,平均(255.58 ± 234.65) U/L;44例(53%)血清总胆红素水平 $\geq 34.2 \mu\text{mol/L}$,平均(66.14 ± 72.84) $\mu\text{mol/L}$;52例(62.7%)血清直接胆红素水平升高,平均(32.80 ± 39.22) $\mu\text{mol/L}$;血清ALT、AST水平轻、中度升高,分别为(85.58 ± 72.84) U/L和(93.24 ± 63.15) U/L。

2.3 自身抗体 抗线粒体抗体(AMA)阳性者73例(88%),抗-线粒体抗体M2亚型(AMA-M2)阳性者59例(71.1%),其中AMA/AMA-M2均阳性者27例,抗核抗体(ANA)阳性者3例,ANA/AMA/AMA-M2均阴性者2例。

2.4 其他实验室指标 83例患者中57例行免疫球蛋白检查,其中IgM升高37例(64.9%),IgG升高21例(36.8%),IgA升高18例(31.6%)。83例患者中56例行红细胞沉降率检查,其中52例升高(92.9%),平均(54.04 ± 29.85) mm/h。

2.5 肝组织病理检查 肝组织病理检查显示有21例患者小胆管改变最为明显,其中小胆管消失8例,小胆管增生13例;胆管周围细胞浸润16例,伴淤胆4例。另一特点为汇管区细胞浸润,其中淋巴细胞浸润20例,浆细胞浸润18例,中性粒细胞浸润4例和嗜酸性粒细胞浸润12例。肝细胞改变情况包括碎屑状坏死4例,点状坏死15例,灶状坏死6例,肝细胞水肿18例,部分嗜酸性变4例,肉芽肿5例,纤维组织增生17例,假小叶形成4例。

这21例患者按照病理分期分为早期(I、II期)和晚期(III、IV期)两组,比较病程及生化

指标，结果显示两组病程、总胆红素水平差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），其余指标均无统计学差异（见表1）。

2.6 治疗效果 确诊PBC的患者均使用熊去氧胆酸（UDCA）[（13~15）mg/（kg•d）]及常规护肝治疗，多数患者临床症状明显缓解，ALP、GGT、TBil等指标在治疗3个月后较治疗前下降至少一半，其中2例Ⅰ期和1例Ⅱ期患者肝功能完全恢复正常。Ⅳ期患者疗效较差，1例死于上消化道出血和肝功能衰竭。

3 讨论

本研究结果显示PBC患者的男女比为7：76，好发人群为40岁以上中老年患者，这与文献报道基本相符^[6]。该疾病也可见于年轻患者，本文报道年龄最小者为28岁，临床上亦不容忽视。病程即确诊PBC的时间差异较大，平均为（31.2 ± 31.8）个月，表明早期诊断率较低，临床医生需要加强对本病的认识，以便早发现、早诊断、早治疗。本组资料中少数民族占7例，PBC是否存在种族易感性值得今后进一步研究。

本研究提示PBC临床表现多样，与慢性肝病相同，主要为乏力、纳差、黄疸，与任慧琼等^[7]报道（乏力、黄疸、纳差）略有出入，与李新民等^[1]报道（乏力、腹胀、黄疸）相似。皮肤瘙痒及干燥综合征发生率较低，这些表现易被临床医生及患者忽略，值得今后多加关注。慢性胆囊炎及胆囊息肉是PBC患者最常见的并发症（占73.5%），认为与该病的发病机理有一定关系。

生化检查以血清ALP、GGT水平升高最为突出，ALT和AST水平仅为轻至中度升高，多数患者伴有血清胆红素升高，且以直接胆红素升高为主，以上特征与PBC是以非化脓性损伤性胆管

炎或肉芽肿性胆管炎引起肝内胆汁淤积有关。2例患者无明显临床表现，仅表现为单纯的ALP、GGT升高，最终经肝组织病理学检查确诊为早期PBC。此外高IgM、IgG血症及血沉增快也是诊断PBC的参考指标。

血清AMA尤其是AMA-M2亚型被视为PBC的标志性抗体，其敏感性和特异性均超过95%，为本病最重要的诊断依据。本研究发现AMA及AMA-M2亚型阳性率较高，但低于文献报道水平，分析原因可能与病情进展的不同阶段和检测方法的差异有关。本组资料有2例血清AMA及AMA-M2阴性，但有典型的肝内胆汁淤积的症状和生化改变，经肝组织病理检查证实为PBC，另有1例仅ANA阳性的患者也经肝活检后确诊为PBC，提示临床上不能忽视AMA阴性的PBC^[8]。

肝组织病理学检查是诊断PBC重要及可靠的依据之一。根据病理特征可分为4期^[9]：Ⅰ期为门管区炎伴有胆小管肉芽肿性破坏，Ⅱ期为门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。本研究中，有21例患者主要病理改变为小胆管损伤，这与文献报道相符^[9]，同时伴有胆管周围及汇管区炎细胞浸润，81%的患者有纤维化改变，个别出现肝硬化。病程及总胆红素水平与肝组织学进展明显相关。

83例PBC患者均使用熊去氧胆酸（UDCA）治疗，多数患者临床症状缓解，生化指标恢复正常，少数出现肝硬化或伴有严重黄疸的病例效果较差。关于UDCA对PBC患者远期预后的影响尚缺乏足够的临床数据，有待于今后继续探讨。

参考文献

[1] 李新民, 马雄, 邱德凯. 原发性胆汁性肝硬化临床特征分析[J]. 现代消化及介入诊疗, 2006, 11: 196-198, 244.
[2] Arbour L, Rupps R, Field L, et al. Characteristics of

表 1 小胆管改变的21例PBC患者Ⅰ、Ⅱ期和Ⅲ、Ⅳ期病程及生化指标的比较

	病程（月）	总胆红素（μmol/L）	ALP（U/L）	GGT（U/L）	ALT（U/L）	AST（U/L）
早期组（n = 11）	17.4 ± 26.1	18.8 ± 7.12	448.5 ± 286.9	428.0 ± 272.6	145.6 ± 104.2	110.8 ± 68.8
晚期组（n = 10）	41.7 ± 21.1	50.9 ± 36.8	552.1 ± 251.7	448.0 ± 329.5	97.3 ± 55.1	105.1 ± 45.0
统计量	0.029	0.023	0.539	0.882	0.198	0.823
P	< 0.05	< 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05

- primary biliary cirrhosis in British Columbia's first nations population[J]. Can J Gastroenterol, 2005, 19: 305-310.
- [3] Fan LY, Zhong RQ, TU XQ, et al. Genetic association of tumor necrosis factor (TNF)-Alpha polymorphisms with primary biliary cirrhosis and autoimmune liver diseases in a Chinese population[J]. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi, 2004, 12: 160-162.
- [4] 汪磊, 谢渭芬, 蔡雄. 70例原发性胆汁性肝硬化的临床表现[J]. 中华消化杂志, 2005, 25: 391-393.
- [5] Heathcote EJ. Management of primary biliary cirrhosis. The America association for the study liver disease guidelines[J]. Hepatology, 2000, 31: 1005-1013.
- [6] Crosignani A, Battezzati PM, Invernizzi P, et al. Clinical features and management of primary biliary cirrhosis[J]. World J Gastroenterol, 2008, 14: 3313-3327.
- [7] 任慧琼, 彭国林, 邹晓平, 等. 78例原发性胆汁性肝硬化的临床分析[J]. 肝脏, 2006, 11: 33-35.
- [8] Lacerda MA, Ludwig JL, Dickson ER, et al. Antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis[J]. Am J Gastroenterol, 1995, 90: 247-249.
- [9] Talwalkar JA, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis[J]. Lancet, 2003, 362: 53-61.

收稿日期: 2010-01-11

• 会议报道 •

ESBLs、MRSA、VRE专家共识研讨会

2010年5月22日, “ESBLs、MRSA、VRE专家共识”研讨会在北京顺利召开。会议由中华医学会《中华实验和临床感染病杂志(电子版)》编辑部、医学参考报感染病学频道编辑部联合主办, 中国医学前沿网(<http://www.chinesefms.com>)独家网络报道。

研讨会由中华医学会感染病学分会副主委、首都医科大学北京地坛医院副院长成军教授主持, 北京大学第一医院临床药理研究所肖永红教授、复旦大学上海市公共卫生中心副主任卢洪洲教授、北京大学第一医院临床药理研究所所长助理郑波教授、北京协和医院感染病科刘晓清教授等20余位来自全国抗感染领域的专家当天会议里进行了热烈讨论, 对3个共识提出了许多中肯的修改意见和建议。

“ESBLs(产超广谱 β -内酰胺酶细菌感染防治专家共识)”、“MRSA(耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染防治专家共识)”、“VRE(耐万古霉素肠球菌感染防治专家共识)”, 由国内近30位知名感染病专家参与制订, 共识详细内容敬请关注《中华实验和临床感染病杂志(电子版)》2010年第4卷第2期。