

淤胆型肝炎的病因病机及诊疗概况

尹延重¹, 邵铭² (1.南京中医药大学第一临床医学院, 南京 210029; 2.南京中医药大学第一附属医院江苏省中医院 感染科, 南京 210029)

淤胆型肝炎又称胆汁淤积型肝炎或胆小管型肝炎, 占黄疸型肝炎的2%~8%^[1], 急性淤胆型肝炎虽较重, 病程较长, 但一般预后较好, 而慢性淤胆型肝炎较易转为重型肝炎及胆汁淤积性肝硬化, 预后差, 严重威胁着患者的生存质量。因此如何提高淤胆型肝炎的临床疗效, 减缓肝硬化的进程及其并发症的出现是目前亟待解决的问题。

淤胆型肝炎又称胆汁淤积性肝病, 是各种原因引起的胆汁形成、分泌和(或)胆汁排泄异常而导致的肝脏病变。胆汁淤积持续超过6个月称为慢性胆汁淤积。

1 淤胆型肝炎的病因

淤胆型肝炎占黄疸型肝炎的2%~8%^[1], 根据病因可分为病毒性、药物性、酒精性、自身免疫性、妊娠性等。

1.1 病毒性肝炎 甲型、乙型、戊型肝炎均可引起胆汁淤积, 丙型肝炎出现者少见。急性病毒性淤胆型肝炎以甲型、戊型肝炎多见, 病程相对较短, 预后良好; 慢性病毒性淤胆型肝炎以乙型肝炎多见, 预后较差。

1.2 药物性肝炎 药物性肝损伤是目前导致淤胆的重要原因。某些中草药, 如雷公藤、何首乌、土茯苓等常可导致肝损伤出现胆汁淤积。其他常见的可致肝损伤的药物有: 抗结核药、抗菌药物、抗肿瘤药、减肥药等。

1.3 酒精性肝病 各型酒精性肝病均可发生胆汁淤积。大约25%慢性酒精性肝病可合并肝内胆汁淤积, 且往往提示预后不良^[2]。

1.4 妊娠性胆汁淤积 妊娠期胆汁淤积(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)是一种在妊娠期以出现瘙痒及黄疸为特点的妊娠特有疾病, 常于妊娠中晚期出现。现阶段, ICP病因尚不清楚, 可能与激素、免疫因素、硒缺乏、遗传等因素有关。其可能是由多个基因决定肝脏对雌激素代谢反应异常或应答敏感性过强的基础上, 多种环境因素诱发其发生并决定患病的严重程度^[3]。

1.5 自身免疫性肝病 自身免疫性肝病导致的淤胆型肝炎正逐渐增多, 主要包括自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)、原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)、原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)及其相互重叠综合征。在重叠综合征中, 以AIH-PBC最为多见, 在AIH或PBC患者中占10%^[4]。

1.6 长期全胃肠外营养 长期全胃肠外营养(total parenteral nutrition, TPN)可诱发胆汁淤积, TPN导致胆汁淤积的机制尚不明确, 可能与毒性胆汁酸的形成增加、肠道菌群移位及TNP的热卡量和成分有关^[5]。

2 发病机制

从胆汁的生成、分泌到排泄, 任何一个环节出现问题都可能导致胆汁淤积。正常胆汁的形成和分泌是一个复杂的过程, 其并不是依靠流体静压的作用, 而是一个需要耗能的主动分泌过程, 历经肝细胞水平的摄入与分泌、胆管内皮细胞水平的分泌及肠内皮细胞水平的重吸收过程^[6]。目前发病机制已基本明确, 大致包括: 肝窦基侧膜和毛细胆管膜的改变、肝细胞骨架的改变、胆汁分泌调节异常、紧密连接损伤、毛细胆管和肝内胆管的阻塞等^[7]。

3 淤胆型肝炎的诊断

诊断胆汁淤积可参照以下思路^[8]: ①明确是肝内胆汁淤积还是肝外胆汁淤积? 胆汁淤积确定后可根据超声和计算机断层扫描(computed tomography, CT)等影像学检查明确有无胆管梗阻、肝内胆管扩张, 进而确定是肝内还是肝外的胆汁淤积。对肝外胆汁淤积可进一步通过磁共振胰胆管成像(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)/诊断性内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)/超声内镜等检查以明确病因; ②明确是遗传性还是获得性的胆汁淤积? 遗传性胆汁淤积的识别都是基于排除获得性的病因才得以明确。在排除肝外胆汁淤积后, 可做肝穿刺以探索肝实质性病变。

3.1 PBC的诊断 PBC以女性多见, 主要累及中年女性, 疲劳和瘙痒为主要症状。根据2009年美国肝病研究学会(American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD)PBC诊疗指南以及欧洲肝脏研究学会(European Association for the Study of the Liver, EASL)胆汁淤积性肝病诊疗指南^[9,10], 实验室检查血清碱性磷酸酶(alkaline phosphatase in serum, ALP)升高及血清抗线粒体抗体(anti-mitochondrial antibody, AMA)尤其是M2亚型阳性对诊断该病具有特异性, AMA高滴度阳性($\geq 1:40$), 影像学检查排除胆道梗阻则可明确PBC的诊断。若血清AMA阴性或其他诊断不确定的患者, 或者对确诊的患者进行组织学分期, 可选择肝组织活检。

3.2 PSC的诊断 PSC主要影响30~40岁的男性, 多数患者

伴有炎症性肠病。临床症状不明显或仅表现为乏力、瘙痒及腹胀等消化道症状。实验室检查可见ALP、谷氨酰转肽酶(γ -glutamyltranspeptidase in serum, γ -GT)等反映胆汁淤积的指标升高,自身抗体可见抗中性粒细胞胞浆抗体(perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody, pANCA)阳性,但特异性较差。特征性PSC的诊断多依赖于胆道系统的影像学或胆道造影检查^[11],表现为肝内外胆管受累。在组织学方面,PSC多表现为胆管周围向心性纤维化,形成洋葱状纤维化或纤维化性胆管炎。当临床表现及实验室、影像学检查不典型时,可考虑肝组织活检。

3.3 AIH的诊断 AIH发病以中青年为主,也可发病于60岁后,以女性居多。临床症状多不明显或为非特异性消化系统症状,实验室检查多以血清转氨酶增高为主、血清免疫球蛋白G(IgG)升高及多种自身抗体阳性,肝脏组织活检多表现为界面性肝炎并伴有浆细胞浸润^[12]。目前AIH可分为两大类,以抗核抗体(anti-nuclear antibody, ANA)、平滑肌肌动蛋白(smooth muscle actin, SMA)阳性多为第一类AIH;肝肾微粒体抗体(liver-kidney microsomal antibodies, LKM)和肝细胞胞质型抗体(anti-liver cytosol antibody type, LC)阳性患者多为第二类^[13]。在未来的AIH及其重叠综合征研究中,可溶性肝胰腺抗体(soluble liver/liver-pancreas antibodies, SLA/LP)的检测和进一步验证意义重大。

3.4 自身免疫性肝病相互重叠的诊断

3.4.1 AIH-PBC重叠综合征的诊断 目前主要根据Chazouilleres等^[14]提出的PBC-AIH重叠综合征的诊断标准(即巴黎标准)。

(1)PBC: ①ALP $\geq 2 \times$ 正常值上限(upper limit of normal, ULN)或者 γ -GT $\geq 5 \times$ ULN; ②血清AMA阳性; ③肝脏组织学显示明显的胆管损害。

(2)AIH: ①ALT $\geq 5 \times$ ULN; ②IgG $\geq 2 \times$ ULN或者血清SMA阳性; ③肝脏组织学提示中重度界面肝炎或者碎屑样坏死。

(3)AIH-PBC: PBC三项诊断标准中的两项以及AIH诊断标准中两项同时或者相继出现即可诊断。

3.4.2 AIH-PSC重叠综合征的诊断 AIH-PSC重叠综合征主要发生在中青年男性,儿童发病率也较高。其诊断主要通过以下几点: ①临床表现: 疲劳、黄疸、腹痛和复发性胆道感染; ②血清学表现: ALP和 γ -GT以及氨基转移酶和血清免疫球蛋白明显升高,同时AST/ALP比值升高; ③自身抗体滴度: 主要为ANA和(或)SMA滴度的升高; ④组织学特征: 主要为胆管消失、界面性肝炎、淋巴细胞浸润和玫瑰花结等^[15]。

3.4.3 其他 临床上少见PBC-PSC重叠综合征及AIH-AIC重叠综合征,需要进一步的研究证实。

3.5 ICP的诊断 主要依靠以下几点: ①妊娠期瘙痒严重; ②ALT升高,胆汁酸(bile acid, BA)升高明显; ③分娩后症状和体征多可自行缓解^[16]。

3.6 药物性胆汁淤积的诊断 药物性胆汁淤积起病多隐匿,服药时间多在1个月以上。诊断主要通过以下几点: ①临床表现: 包括黄疸、皮疹和厌食、上腹痛、肝大、瘙痒等症

状; ②实验室检查以ALP、 γ -GT和BA升高为特征,转氨酶有轻度升高,病毒学指标、自身免疫性指标阴性,其特点主要为ALP $> 2 \times$ ULN或R值(R为ALT/ULN与ALP/ULN的比值) ≤ 2 ^[17]。中华医学会消化病学分会肝胆疾病协作组根据急性药物性肝损伤的主要临床特点,将其诊断线索归纳为: ①排除肝损伤的其他病因; ②具有急性药物性肝损伤血清学指标改变的时序特征; ③肝损伤符合该药已知的不良反应特征^[18]。

3.7 各型病毒性肝炎所致胆汁淤积性肝病的诊断 诊断主要通过以下几点: ①临床表现: 病初可有发热、食欲下降、恶心等类似急性黄疸型肝炎的症状,黄疸加深可出现皮肤瘙痒、灰白便; ②实验室检查: TBil、DBil、ALP、 γ -GT增高明显,相关病毒标志物阳性。

3.8 酒精性肝病合并胆汁淤积的诊断 诊断标准如下^[19]: ①有长期饮酒史,一般超过5年,乙醇摄入量男性 ≥ 40 g/d,女性 ≥ 20 g/d,或2周内有大量饮酒史,乙醇摄入量 > 80 g/d; ②临床症状为非特异性,可无症状,或有右上腹胀痛、食欲不振、黄疸等; 随着病情加重,可有神经精神症状和蜘蛛痣、肝掌等表现; ③血清ALT、AST、 γ -GT、TB、PT、平均红细胞体积(mean corpuscular volume, MCV)等指标升高。其中AST/ALT > 2 、 γ -GT升高、MCV升高为酒精性肝病的特点。禁酒后这些指标可明显下降,通常4周内基本恢复正常(但 γ -GT恢复较慢),有助于诊断; ④肝脏超声或CT检查有典型表现; ⑤排除嗜肝病毒现症感染以及药物、自身免疫性肝病等。符合前3项和第5项或第①、②、④项和第5项可诊断酒精性肝病。

4 淤胆型肝炎的治疗

4.1 PBC的治疗

4.1.1 熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA): 目前UDCA是治疗PBC的一线药物,推荐剂量为13~15 mg/(kg·d)^[20]。

4.1.2 UDCA应答欠佳患者的治疗: 2009年EASL的指南建议对UDCA生物化学应答欠佳的无肝硬化(组织学分期1~3期)患者,可考虑给予UDCA联合布地奈德6~9 mg/d治疗^[16]。

4.1.3 肝移植术: 肝移植术可显著改善晚期PBC患者的生存期^[21]。

4.2 AIH的治疗

4.2.1 AIH的标准治疗 包括两个阶段,归纳为用大剂量糖皮质激素治疗的缓减期和用最小维持量糖皮质激素及硫唑嘌呤治疗的维持期。糖皮质激素可起诱导缓解治疗作用,硫唑嘌呤可起维持治疗作用^[22]。

4.2.2 治疗失败和替代治疗: ①替代药物可选择布地奈德,地夫可特,环孢霉素和他克莫司,环磷酰胺,UDCA等; ②生物制剂: 其具有免疫调节性,已用于AIH和其他自身免疫性疾病,但临床应用较少,需进一步研究探讨。

4.3 PBC-AIH重叠综合征的治疗

已经明确诊断PBC-AIH重叠综合征的患者治疗方案有两种,第一种方案: UDCA联合糖皮质激素治疗,其可能是最佳的治疗方案^[18]。第二种方案: 开始单独使用UDCA治疗,3个月如未出现理想的生物化学应答,可以加用糖皮质激素

泼尼松使用的初始剂量为0.5 mg/(kg·d),直到ALT水平出现下降开始逐渐减量,一般总疗程应在6个月以上^[18]。

4.4 PSC的治疗 目前治疗主要针对本病的并发症,如脂溶性维生素缺乏、骨质疏松、大胆管狭窄、胆管癌等。UDCA治疗本病临床效果有限,但研究表明UDCA治疗联合内镜下胆管扩张术可延长患者生存期^[23]。大约50%的PSC患者在可出现胆管显著狭窄,可行内镜治疗。经内镜治疗等治疗效果不佳的显著狭窄患者(排除肝硬化患者),可行手术治疗。肝移植是治疗终末期PSC患者的惟一手段,但有一定的复发率。

4.5 ICP的治疗 ICP治疗目标主要是缓解瘙痒症状,降低总胆汁酸指标,改善肝功能,延长孕周,改善妊娠结局。药物治疗主要包括:①UDCA:为目前治疗ICP的重要药物,妊娠中晚期使用安全性良好。推荐剂量10~20 mg/(kg·d),分3次口服^[24];②S-腺苷-L-蛋氨酸(S-adenosyl-L-methionine, SAME):SAME是国家食品药品监督管理局批准的用于治疗ICP的药物。对于改善某些妊娠结局,如降低剖宫产率,延长孕周等有一定作用。经UDCA标准治疗后效果不佳者,可选择SAME或联合治疗。

4.6 药物性胆汁淤积性肝病的治疗 治疗关键是停用和防止重新给予引起肝损伤的药物,同时促进体内药物快速清除和排泄。保肝药物可选择SAME、UDCA、还原型谷胱甘肽、多稀磷脂酰胆碱等^[18]。

4.7 病毒性肝炎所致胆汁淤积性肝病的治疗 主要针对病因治疗,如CHB患者应积极抗病毒治疗,在此基础上进行保肝、改善胆汁淤积治疗。可选择甘草酸制剂及SAME、UDCA、改善肝循环的中药制剂等^[18]。

4.8 酒精性肝病合并胆汁淤积的治疗 治疗酒精性肝病引起的胆汁淤积主要针对治疗酒精性肝病为主,其治疗原则为戒酒和营养支持,减轻酒精性肝病的严重程度,改善已存在的继发性营养不良和对症治疗酒精性肝硬化及其并发症^[25]。药物治疗可选择多稀磷脂酰胆碱、甘草酸制剂等。必要时可选择激素治疗。

4.9 TPN相关胆汁淤积的治疗 UDCA可持续改善长期TPN引起的严重黄疸患者高胆红素血症,另外SAME可增加胆汁流、降低肝细胞脂肪变性、改善TPN患者的血清生化学改变^[5]。

综上所述,胆汁淤积是由多种原因引起的一种综合征,找准胆汁淤积的病因是目前的难点,也是治疗的关键;淤胆型肝炎发生肝内胆汁淤积的机理已大致明确,但甚为详细的发病机制尚不十分清楚,需进一步深入研究,以更好的指导临床。目前临床上对肝内胆汁淤积的药物治疗还不满意,如UDCA用于治疗PBC、PSC、ICP等相关肝病中,其对疾病的病程及生存率的积极作用尚未明确,有待进一步评价;某些研究表明,肝组织活检对比中发现UDCA除对患者肝功能有一些改善外,并未发现其可延缓或扭转患者进行肝移植的进程;研究者认为除此以外,在对UDCA和安慰剂治疗的对比中发现,两组患者的临床症状,如瘙痒、乏力等的发生并无明显差异^[26]。肾上腺皮质激素长期应用不良反应较多,其中最重要的是免疫抑制作用,可

出现各种院内感染,对于乙型肝炎患者,甚至可使肝炎病毒大量复制,从而加重肝病,引起黄疸反跳。目前中药对部分胆汁淤积的确有改善作用,如何运用现代分子生物学手段对这些药物作用的具体分子机制进行阐明,运用循证医学的观念设计更加精良的随机对照试验来进一步验证临床疗效,应是我国学者利用自身优势在胆汁淤积药物治疗方面的主攻方向之一。此外,针对特异性基因异常或缺陷进行靶向治疗也是未来治疗的趋势。相信随着科学技术的不断进步和医疗水平的不断提高,将为胆汁淤积性肝病患者带来更好的治疗效果。

参考文献

- [1] 陈曦,刘钊,杨世忠.淤胆型肝炎中西医结合治疗概况[J].吉林中医药,2005,25:59-60.
- [2] O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ, et al. Alcoholic liver disease[J]. Hepatology,2010,51:307-328.
- [3] 陈妍.妊娠期肝内胆汁淤积症综合治疗进展[J].中国当代医药,2012,19:13-16.
- [4] Rust C, Beuers U. Overlap syndromes among autoimmune liver disease[J]. World J Gastroenterol,2008,14:3368-3373.
- [5] 马雄,邱德凯.胆汁淤积性肝病的诊断和治疗进展[J].临床消化病杂志,2009,21:141-143.
- [6] Kullak-ublick GA, Stieger B, Meier PJ. Enterohepatic bile salt transporters in normal physiology and liverdisease[J]. Gastroenterology, 2004,126:322-342.
- [7] 陆伦根.胆汁淤积的发生机制和诊治略[J].胃肠病学,2005,10:188-191.
- [8] 王吉耀,涂传涛.重视胆汁淤积性肝病的诊断与治疗[J].临床消化病杂志,2009,21:131-132.
- [9] Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, et al. AASLD practice guidelines: primary biliary cirrhosis[J]. Hepatology,2009,50:291-308.
- [10] European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL clinical practice guidelines:management of cholestatic liver diseases[J]. J Hepatol,2009,51:237-267.
- [11] Broome U, Olsson R, Loof L, et al. Natural history and prognostic factors in 305 swedish patients with primary sclerosing cholangitis[J]. Gut,1996,38:610-615.
- [12] Krawitt EL. Autoimmune hepatitis[J]. N Engl J Med,2006,354:54-66.
- [13] Eyraud V, Chazouilleres O, Ballot E, et al. Significance of antibodies to soluble liver antigen/liver pancreas:a largeFrench study[J]. Liver Int,2009,29:857-864.
- [14] Silveira MG, Lindor KD. Overlap syndromes with autoimmune hepatitis in chronic cholestatic liver diseases[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol,2007,1:329-340.
- [15] 卞兆连,尤征瑞,马雄.自身免疫性肝病重叠综合征的诊断与治疗[J].临床肝胆病杂志,2011,27:601-604.
- [16] EASL. Clinical Practice Guidelines:management of cholestatic liver diseases[J]. J Hepatol,2009,51:237-267.
- [17] 吴晓宁,尤红,贾继东.2003-2007年国内药物性肝损伤临床特点文献综合分析[J].肝脏,2008,13:463-466.

- [18] 胆汁淤积性肝病诊断治疗专家委员会. 胆汁淤积性肝病诊断治疗专家共识2013[J]. 中国肝脏病杂志(电子版),2013,5:53-64.
- [19] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 酒精性肝病诊疗指南(2010年修订版)[J]. 中华肝脏杂志,2010,18:167-170.
- [20] Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis[J]. Hepatology,2008,48:871-877.
- [21] 张福奎. 原发性胆汁性肝硬化研究进展[J]. 中国医学前沿杂志(电子版),2012,4:6-51.
- [22] 李艳丽, 赵艳, 闫惠平. 自身免疫性肝炎: 发病机制、诊断及治疗的新规范[J]. 北京医学,2012,34:230-233.
- [23] Stiehl A, Rudolph G. Efficacy of ursodeoxycholic acid treatment and endoscopic dilation of major duct stenoses in primary sclerosing cholangitis. An 8 year prospective study[J]. J Hepatol,1997,26:560-566.
- [24] Sentilhes L, Bacq Y. Intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris),2008,37:118-126.
- [25] Barve A, Khan R, Marsano L, et al. Treatment of alcoholic liver disease[J]. Ann Hepatol,2008,7:5-15.
- [26] 王娜莉, 张顺财. 原发性胆汁性肝硬化治疗进展[J]. 肝脏,2006,11:201-203.

收稿日期: 2013-05-18

· 消息 ·

《中国肝脏病杂志(电子版)》征稿启事

《中国肝脏病杂志(电子版)》为卫计委主管、人民卫生出版社主办的肝脏病学专业学术电子期刊,是一本在载体形式上与纸媒体相互补充的多媒体光盘期刊(CD-ROM)。本刊以电子期刊特有的表现形式,运用影视语言和多媒体技术登载有关肝脏病的专业论著、专家讲坛、临床病理讨论及学术会议等,图文声像并茂,是广大肝脏病工作者了解当前学科前沿、掌握最新技术的有效工具。本刊内容主要包括各种肝脏病的病原学、流行病学、免疫学、临床诊断及预防的实践经验和研究成果,以及本领域新技术、新方法的重要进展。本刊常设的主要栏目有述评、专家讲座、论著、指南、继续医学教育、经验交流、短篇报道、综述、临床病理讨论、设备技术介绍、国内外学术动态等。

本刊特色栏目:

- (1)继续医学教育(视频);
- (2)临床病理讨论(病例分析、典型图像分析、专家点评)。

本刊的办刊宗旨是:

贯彻党和国家的卫生工作方针政策,贯彻理论与实践、普及与提高相结合的办刊方针,紧跟国际医学发展趋势,及时反映我国肝脏病临床和科研工作的重大进展,促进国内外肝脏病学学术交流。

本杂志为季刊,16开,逢季末月20日出版。每期定价20元,全年定价80元。本刊已被收录为“中国科技论文统计源期刊”(中国科技核心期刊)。

通讯地址:北京市朝阳区京顺东街8号《中国肝脏病杂志(电子版)》编辑部

邮编:100015

电话:010-84322058

传真:010-84322059

网址:www.j-ditan.com

Email:editordt@163.com