

# 胆汁淤积性肝病诊断中存在的若干问题

孙凤霞<sup>1</sup>, 左璐<sup>1</sup>, 刘龙<sup>1</sup>, 王晓静<sup>1</sup>, 成军<sup>2,3</sup> (1.首都医科大学附属北京地坛医院, 北京 100015; 2.首都医科大学附属北京地坛医院 传染病研究所, 北京 100015; 3.新发突发传染病研究北京市重点实验室, 北京 100015)

胆汁淤积性肝病是介于普通型肝炎和肝衰竭之间的一种临床类型, 以病程长、治疗困难、预后相对较好为特征。关于胆汁淤积性肝病的病名和诊断长期以来较为混乱, 给临床医生的日常工作及胆汁淤积性肝病相关的临床研究带来困扰, 现将其中的一些问题汇总分析, 希望引起肝病领域同行的重视并及早确立符合我国国情的清晰、明确的诊断标准。

## 1 胆汁淤积性肝病的定义

国内关于胆汁淤积性肝病的定义可见于各种肝脏病学专著, 也可见于实用内科学, 其定义基本一致, 国内最新的定义见于2013年“胆汁淤积性肝病诊断治疗专家委员会”发布的《胆汁淤积性肝病诊断治疗专家共识》<sup>[1]</sup>, 定义如下: 胆汁淤积性肝病是各种原因引起的胆汁形成、分泌和(或)胆汁排泄异常引起的肝脏病变。根据病因可分为肝细胞性胆汁淤积、胆管性胆汁淤积及混合性胆汁淤积。胆汁淤积持续超过6个月称为慢性胆汁淤积。生物化学指标方面, 建议AKP水平高于1.5倍ULN, 并且 $\gamma$ -GT水平高于3倍ULN可诊断胆汁淤积性肝病。

## 2 关于“胆汁淤积性肝病”概念的外延

广义的胆汁淤积应包括肝内胆汁淤积和肝外胆汁淤积<sup>[2]</sup>, 通常意义上所说的胆汁淤积一般指肝内胆汁淤积, 并且排除了肝内较大胆管引起的机械性梗阻, 如肝内胆管结石、肝内胆管的占位性病变。而把肝外的因素导致的肝内胆汁淤积通常归入肝外梗阻性黄疸的范畴。如2013年由胆汁淤积性肝病诊断治疗专家委员会发布的《胆汁淤积性肝病诊断治疗专家共识》中所涉及的胆汁淤积性肝病分为两类: 一类是肝细胞性胆汁淤积, 另一类是胆管细胞性胆汁淤积, 其中并不包含肝外胆管的结石或占位性病变。2011年由吴孟超、李梦华编写的《实用肝脏病学》<sup>[3]</sup>中指出: 胆汁淤积是胆酸由肝脏到肠内运输过程的障碍, 可分为肝内胆汁淤积和肝外胆汁淤积两大类。肝内胆汁淤积是指所有原发于肝内的胆汁分泌障碍, 其原因可能是肝细胞功能不全或者肝内末梢毛细胆管阻塞。肝内较大胆管(及肉眼可见的胆管)病变导致的胆汁淤积应属于肝外梗阻的范畴。2007

年陆伦根和曾民德教授编著的《胆汁淤积性肝病》<sup>[4]</sup>中主要涉及的疾病是肝内胆汁淤积性肝病, 同时也涉及了胰腺癌所致的肝外胆汁淤积, 但并未提到其他更多的肝外梗阻性黄疸如肝外胆管的结石等, 故不同的作者在胆汁淤积性肝病的外延上存在一些分歧, 但能够看出, 多数学者在提到胆汁淤积性肝病的时候通常还是倾向于特指肝内胆汁淤积。为了避免造成概念上的理解差异, 建议更清晰地区分肝内胆汁淤积和肝外梗阻性疾病。如果所指的疾病范畴是指肝内胆汁淤积, 应直接冠以“肝内胆汁淤积性肝病”。

在肝内胆汁淤积性肝病中, 仍存在一些关于命名的问题, 如在国内通常把病毒性肝炎导致的肝内胆汁淤积称为“淤胆型肝炎”, 这在2000年中华医学会传染病与寄生虫分会制定的《病毒性肝炎防治方案》<sup>[5]</sup>中有统一的定义。而在酒精性肝病中, 对于并发胆汁淤积这一现象者, 却未单独给出一个病名。对于药物所致的肝损伤, 其中一个临床类型称为“胆汁淤积型”<sup>[6]</sup>。但是临床医生很少诊断“胆汁淤积型药物性肝炎”这样的病名。所以临床医生在诊断上存在一些疑惑, 比如酒精性肝病患者即使合并有胆汁淤积, 临床医生在出院诊断中也很少进行诊断, 因为不清楚其诊断标准及如何书写这一病名。在药物性肝炎中也是如此。这样的后果是临床诊断中往往漏写了肝内胆汁淤积相关的诊断, 这不利于医学界对胆汁淤积性肝病的认识和研究。

肝内胆汁淤积是各种原因导致的一种临床综合征, 这是一种共识, 并无分歧。既然是一种综合征, 建议不管是何种病因引起的, 都应该采用统一的名称, 以便于临床医生的操作和日后临床研究的进行。临床诊断可参照如下模式: 肝内胆汁淤积, 病毒型肝炎, 戊型; 肝内胆汁淤积, 药物性肝炎。

## 3 肝内胆汁淤积性肝病诊断中存在的问题

3.1 不同原因导致的肝内胆汁淤积是否应有统一的诊断标准 肝内胆汁淤积作为一种临床综合征, 可以由不同原因引起, 如病毒、药物、酒精、自身免疫、遗传代谢等因素。回顾现有的文献, 存在多个不同的诊断标准。药物性肝炎

所致的肝内胆汁淤积的生物化学标准为 $ALT/ALP \leq 2^{[7]}$ 。我国2000年中华医学会传染病与寄生虫病分会颁布的《病毒性肝炎防治方案》<sup>[8]</sup>中提出了病毒性肝炎所致的肝内胆汁淤积的诊断标准,也即“淤胆型肝炎”的诊断标准:起病类似急性黄疸型肝炎,但自觉症状常较轻。起病类似急性黄疸型肝炎,但自觉症状常较轻,皮肤瘙痒,大便灰白,常有明显肝肿大,肝功能检查血清胆红素明显升高,以DBil升高为主,凝血酶原活动度 $> 60\%$ 或应用维生素K肌注后一周可升至 $60\%$ 以上,血清胆汁酸、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶、碱性磷酸酶、胆固醇水平可明显升高,黄疸持续3周以上,并除外其他原因引起的肝内外梗阻性黄疸者,可诊断为急性淤胆型肝炎。酒精性肝病所致胆汁淤积未见统一诊断标准。妊娠所致的胆汁淤积症另有单独的标准,目前较常用的是Reyes推荐的诊断标准<sup>[9]</sup>:①妊娠期间皮肤瘙痒是突出的症状;②肝功能试验血清氨基转移酶轻到中度升高(2~10倍),特征性的指标是血清胆汁酸浓度显著升高,可达正常值的10~100倍,且在出现皮肤瘙痒与其他实验室指标改变前已升高;③黄疸患者血清TBil及DBil升高,但TBil波动在20~85  $\mu\text{mol/L}$ ,如TBil  $> 170 \mu\text{mol/L}$ 则可排除ICP;④妊娠是皮肤瘙痒、黄疸及生物化学指标异常的惟一原因;⑤患者无剧烈呕吐、食欲不振、衰弱、精神异常或出血症状及肾功能衰竭表现,如出现上述症状则应考虑其他疾病;⑥所有症状、体征及生物化学指标异常在分娩后迅速消退。这一标准和其他原因所致的胆汁淤积均有很大区别。因为不同原因所致的胆汁淤积发病机制并不相同,所以临床表现和生物化学特征也表现出很大的差异本在情理之中。但当把胆汁淤积定义为一种临床综合征时应有共同的标准,否则就无提出综合征概念的必要。比如肾病综合征同样可以由多种原因引起,如肾小球肾炎、高血压肾病、IGA肾病等多种疾病导致,发病机制也不相同,但是肾病综合征有一个统一的诊断标准,不管是什么原因引起的诊断都遵从统一的标准,这有助于临床医生的实践及科学研究的进行,因此建议肝内胆汁淤积的诊断也应制定统一的标准。

**3.2 肝内胆汁淤积诊断相关的生物化学指标** 在既往的内科教材及胆汁淤积性肝病相关专著中有关胆汁淤积的指标通常包括血清TBil、DBil、DBil与TBil的比值、 $\gamma$ -GT、碱性磷酸酶、胆汁酸、胆固醇等。但是2009年EASL颁布的《胆汁淤积性肝病诊疗指南》<sup>[10]</sup>和2013年中国颁布的《胆汁淤积性肝病诊疗专家共识》<sup>[11]</sup>中关于胆汁淤积性肝病诊断的生物化学标准时仅关注了两个指标,就是 $\gamma$ -GT和碱性磷酸酶。肝内胆汁淤积的概念从字面上理解,至少应该有胆汁流的淤滞,如果血清生物化学指标不能反映出胆汁主要成分如胆红素、胆汁酸成分的升高,似乎并不合理。但事实上由于不同的疾病在病理机制上差距很大,所以在疾病早期,不同的疾病生物化学表现不同,如病毒性肝炎并发胆汁淤积,往往在早期即出现血清胆红素的明显升高,而胆管酶的升高并不十分突出。原发性胆汁性肝硬化和妊娠期胆汁淤积在早期仅表现为胆管酶的升高而血清胆红素仅

在晚期或者重度患者身上才有表现。在欧美国家通常所指的胆汁淤积性肝病主要是指自身免疫性肝病如原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎。这两类疾病血清生物化学指标突出表现为 $\gamma$ -GT和ALP的升高,且出现较早,所以2009年EASL发布的《胆汁淤积性肝病诊疗指南》中的生物化学标准为GGT大于正常值上限的3倍,ALP大于正常值上限的2倍。以此标准套用到病毒性肝炎和药物型肝炎所致的胆汁淤积并不恰当,因为对于这两类疾病,即使肝内胆汁淤积已经十分明显, $\gamma$ -GT和ALP的升高幅度仍很难达到此标准。笔者认为产生这样差异的原因主要看病因是原发于胆管还是原发于肝细胞,如果是原发于胆管,往往早期出现显著的胆管酶(如 $\gamma$ -GT、ALP)升高,而原发于肝细胞的肝内胆汁淤积往往会表现为血清胆红素的显著升高,而胆管酶的升高幅度相对较低。但是根据肝内胆汁淤积的定义来看,一定是患者已经在病理上出现了胆汁流淤滞方可诊断“肝内胆汁淤积”,一些疾病如原发性胆汁性肝硬化(PBC)<sup>[11]</sup>和原发性硬化性胆管炎(PSC)<sup>[12,13]</sup>在早期仅为胆管的炎性损伤并未造成胆汁流的淤滞,所以不应该诊断肝内胆汁淤积,只有当伴有胆红素和胆汁酸等胆汁成分逆流入血表现的时候再做诊断更符合临床实际。因此肝内胆汁淤积作为一种临床综合征,诊断相关的生物化学标准不应该仅涉及 $\gamma$ -GT和ALP,而应考虑到血清胆红素和胆汁酸等指标。

**3.3 血清生物化学诊断标准中指标幅度的界定** 各种原因的肝病均可以引起各种肝酶及血清胆红素和胆汁酸一定程度的升高,但是升高幅度各不相同,出现肝内胆汁淤积时血清生物化学指标的升高应该有一个统一的标准,2009年欧洲肝病学会(EASL)关于“胆汁淤积性肝病临床实践指南”和我国“胆汁淤积性肝病诊疗专家共识2013”中明确指出 $\gamma$ -GT大于正常值上限3倍、同时ALP大于正常值上限2倍即可诊断。欧洲指南之所以这样确立标准是因为欧洲指南中所提及的胆汁淤积性肝病主要是指自身免疫性肝病尤其是PBC和PSC,因为这两类疾病是原发于胆管的疾病,所以生物化学指标的异常以胆管酶的升高为主<sup>[14,15]</sup>,往往升高的幅度很大,多数患者都可以达到指南中所提到的标准。这个标准照搬到中国使用并不合适,因为我国所见到的胆汁淤积以病毒、药物、酒精因素为主,以此标准进行诊断,会使临床医生很难确诊,因为多数患者即使胆汁淤积很严重而 $\gamma$ -GT和ALP却达不到以上标准。因此建议重新确立生物化学指标的幅度,或者将其分为两类进行处理,一类是原发性肝内胆汁淤积(即病因为原发于胆管的疾病),另一类是继发性肝内胆汁淤积即继发于肝细胞损伤的疾病),这两类疾病的生物化学指标在幅度上可以不同,原发性肝内胆汁淤积可以定的较高,而继发性肝内胆汁淤积的标准应根据临床实际适当降低。这样更便于临床操作。

**3.4 肝内胆汁淤积的分度** 不同的患者所发生的胆汁淤积在程度上差异很大,轻度胆汁淤积预后良好,只是病程较普通型肝炎相对要长,而重度胆汁淤积一直是临床医生治疗

上非常棘手的难题。因为这类患者往往在初始就诊时病情并不严重,而随着治疗的进行、时间的延长病情会越来越重,重度肝内胆汁淤积的患者有可能发生肝细胞的液化坏死、甚至发生肝衰竭。大家通常认为胆汁淤积性肝病的预后是良好的,所以患者及家属对于胆汁淤积性肝病预后的预期也很高。这给临床医生的工作带来一定的困扰。为了让临床医生能够更好地把握疾病,建议对肝内胆汁淤积进行临床分度。比如分为轻、中、重度。并建立相应的诊断标准。这既有利于临床工作,也有利于日后的科学研究。

综上所述,国内关于肝内胆汁淤积性肝病的病名及诊断方面存在一些问题,希望大家关注并尽早解决,以便临床医生在诊治过程中遵从统一的标准,为深入研究这一临床综合征打下基础、提供方便。

#### 参考文献

- [1] 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]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2013,7:134-144.
- [2] 王吉耀, 涂传. 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.
- [3] 吴孟超, 李梦华. 实用肝病学[M]. 北京: 人民卫生出版社,2011:466-476.
- [4] 陆伦根, 曾民德. 胆汁淤积性肝病[M]. 北京: 人民卫生出版社,2007: 1,166.
- [5] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 肝病学会. 病毒性肝炎的诊断标准[J]. 中西医结合肝病杂志,2001,11:56-60.
- [6] 田丽艳, 陆伦根, 陈成伟, 等. 药物性胆汁淤积[J]. 肝脏,2012,17:41-43.
- [7] 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.
- [8] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 肝病学会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华传染病杂志,2001,19:56-62.
- [9] Reyes H. The spectrum of liver and gastrointestinal disease seen in cholestasis of pregnancy[J]. Gastroenterol Clin North Am,1992,21:905-921.
- [10] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases[J]. J Hepatol,2009,51:237-267.
- [11] 黄国进, 祝卫东, 陆志平. 早期原发性胆汁性肝硬化诊治探讨[J]. 实用肝脏病杂志,2012,15:356-357.
- [12] 韩英, 时永全. 原发性硬化性胆管炎的临床诊治进展[J]. 中华肝病病杂志,2010,18:329-331.
- [13] 姚佳燕, 钟碧慧, 龚晓蓉, 等. 原发性硬化性胆管炎28例临床特征及疗效回顾分析[J]. 胃肠病学和肝病杂志,2012,21:1069-1072.
- [14] 周双男, 张宁, 苏海滨. 原发性胆汁性肝硬化93例临床及病理特点分析[J]. 肝脏,2013,18:664-666.
- [15] 姚定康. 462例原发性胆汁性肝硬化临床特点分析[J]. 实用肝病病杂志. 2013,16:105-107.

收稿日期: 2013-11-28

#### · 消息 ·

### 本刊对来稿中名词术语的要求

医学名词应该使用全国科学技术名词审定委员会公布的名词。尚未审定的学科名词,可选用最新版医学名词应使用全国科学技术名词审定委员会公布的名词。尚未通过审定的学科名词,可选用最新版《医学主题词表(MeSH)》、《医学主题词注释字顺表》、《中医药主题词表》中的主题词。对无通用译名的名词术语于文内第一次出现时应注明原词。冠以外国人名体的体征、病名、试验、综合征等,人名可以用中译文,但人名后不加“氏”(单字名除外);也可用外文,但人名后不加“’s”。

文中尽量少用缩略语。已被公知公认的缩略语可以直接使用,如CT、CDFI等。尚未被公知公认的缩略语以及原词过长、在文中多次出现者,若为中文可于文中第一次出现时写出全称,在圆括号里写出缩略语;若为外文可于文中第一次出现时写出中文全称,在圆括号内写出外文全称及其缩略语。不超过4个汉字的名词不宜使用缩略语。西文缩略语不得拆开转行。

本刊编辑部