

# 原发性胆汁性胆管炎合并肝外自身免疫性疾病研究进展

刘雨薇, 杨松, 成军 (首都医科大学附属北京地坛医院 肝病中心肝病三科 北京 100015)

**摘要:** 原发性胆汁性胆管炎(肝硬化)是一种进行性胆汁淤积性肝脏疾病,血清学以胆汁淤积和特异性自身抗体为特点;组织学以慢性非化脓性胆管炎和肉芽肿为特征。原发性胆汁性胆管炎患者常伴随其他自身免疫性疾病,包括干燥综合征、系统性硬化和类风湿关节炎等。现就原发性胆汁性胆管炎合并自身免疫性疾病的发病机制、流行情况、诊疗以及预后进行综述。

**关键词:** 原发性胆汁性胆管炎;自身免疫性疾病;干燥综合征

## Extrahepatic autoimmune diseases in primary biliary cholangitis

LIU Yu-wei, YANG Song, CHENG Jun (Division 3 of Center of Liver Diseases, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

**Abstract:** Primary biliary cholangitis (PBC) is a progressive cholestatic liver disease characterized serologically by cholestasis and specific autoimmune antibodies and histologically by chronic nonsuppurative cholangitis and granulomata. PBC patients often have concomitant autoimmune diseases, including Sjogren's syndrome, Systemic sclerosis, Rheumatoid arthritis and so on. In this review we highlight pathogenesis, prevalence, diagnosis, treatment and prognosis in primary biliary cirrhosis patients with extrahepatic autoimmune diseases.

**Key words:** Primary biliary cholangitis, Autoimmune diseases, Sjogren syndrome

原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)又称原发性胆汁性肝硬化,多发生于中年女性,是一种慢性胆汁淤积性自身免疫性肝脏疾病,在临床上以肝内小胆管慢性进行性非化脓炎性损伤为特征,最终可导致肝硬化和(或)肝衰竭<sup>[1]</sup>。超过80%的PBC患者常合并至少1种自身免疫性疾病,常见的有干燥综合征(Sjogren syndrome, SS),系统性硬化症(systemic sclerosis, SSc),类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)和桥本甲状腺炎等<sup>[2]</sup>。这些肝外合并症可改变PBC的疾病进展及预后,增加其诊断治疗的难度<sup>[3]</sup>。近年来关于PBC患者合并其他自身免疫性疾病的问题逐渐引起关注,现就PBC合并肝外自身免疫性疾病的疾病谱、发生机制、诊疗以及预后的研究进展进行综述。

## 1 PBC 合并其他自身免疫性疾病的疾病谱

现有研究表明, PBC患者可合并的自身免

疫性疾病包括SS、SSc、RA、系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)与自身免疫性甲状腺炎等<sup>[4]</sup>。不同国家和地区报道的PBC合并其他自身免疫性疾病的比率存在一定差异。Gershwin等<sup>[4]</sup>报道在1032例美国PBC患者中, 32%合并有其他自身免疫性疾病。Watt等<sup>[5]</sup>纳入的160例英国PBC患者中, 53%合并至少1种自身免疫性疾病。此外Floreni等<sup>[6]</sup>纳入的361例美国PBC患者中, 221例(61.2%)合并至少1种肝外自身免疫性疾病。而我国Wang等<sup>[3]</sup>纳入的322例PBC患者中155例(46.6%)合并1种甚至多种自身免疫性疾病。

现有研究表明SS是PBC最常见的并发症, 发病率为33.3%~72%<sup>[7]</sup>。有研究称72%的美国PBC患者合并SS<sup>[8]</sup>; Watt等<sup>[9]</sup>报道PBC患者合并SS的比率高达25%(40/160)。Floreni等<sup>[6]</sup>研究提示PBC合并SS比率为34.3%(124/361); 我国的一项研究表明PBC患者合并SS的比率为37.6%(121/322)<sup>[3]</sup>。

SSc是第1例被报道的PBC合并的自身免疫性疾病<sup>[10]</sup>, 是以皮肤纤维化和内脏器官受累为特点的多系统自身免疫性疾病。但由于多数SSc患者有皮肤累及时会于皮肤科就诊而非风湿科, 将会导致

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2017.04.004

基金项目: 北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养计划(2015-3-108); 北京市医院管理局重点医学专业发展计划项目(ZYLX201402); 北京市医管局“登峰”人才培养计划项目(DFL20151701); 新发突发传染病研究北京市重点实验室开放课题

通讯作者: 杨松 Email: sduyangsong@163.com

PBC合并SSc的比率被低估<sup>[11]</sup>。Marasini等<sup>[9]</sup>报道了170例意大利PBC患者中,合并SSc的比率达12.3% (21/170), Rigamonti等<sup>[12]</sup>报道的英国PBC患者中合并SSc比率为7.4% (43/580), 而我国PBC患者中合并SSc的比率约为2.5% (43/1700)。PBC合并SSc的患者中多表现为CREST综合征。CREST是SSc的一个特殊亚型, 患者表现为由5个主要症状组成的综合征, 分别为钙质沉着、雷诺现象、食管运动功能障碍、指端硬化和毛细血管扩张。Powell等<sup>[13]</sup>回顾性分析了558例PBC患者, 结果表明至少22例 (3.9%) 患者合并CREST综合征, 这些患者均为女性。同样Metcalf等<sup>[7]</sup>报道了1000例PBC患者, 结果表明合并SSc的患者占2.7%, 其中合并CREST综合征的患者达1.2%。

除SS与SSc外, PBC患者还可合并自身免疫性甲状腺炎、RA、SLE、皮炎和风湿性多肌痛等。Heathcote等<sup>[14]</sup>报道20%的PBC患者合并桥本甲状腺炎。Marasini与Assassi等报道1.8%~5.6%的PBC患者合并RA<sup>[9,15]</sup>。Gershwin等<sup>[4]</sup>调查了1032例PBC患者的家系, 发现26% PBC患者的一级亲属患有RA, 其中患者母亲患病率最高 (13.8%), 其次为姐妹 (11%)。Corpechot等<sup>[16]</sup>通过标准化调查问卷表发现, 3%的PBC患者合并RA, 其一级亲属中RA发病率可达2%。PBC和SLE并存的病例相对罕见<sup>[17]</sup>, 现有报道提示PBC患者合并SLE的发生率为0%~3.7%。Gershwin等<sup>[4]</sup>回顾性分析了1032例PBC患者, 其中27例 (2.61%) 患者合并SLE<sup>[4]</sup>。PBC合并多发性肌炎、皮炎以及风湿性多肌痛也有少见病例报道<sup>[3]</sup>。

## 2 PBC 合并其他自身免疫性疾病的发病机制

从发病机制而言, 自身免疫性疾病的实质为对自身抗原组分过度的免疫反应, 不同自身免疫疾病在遗传背景或致病机制上存在交叉<sup>[18,19]</sup>。因此, 一名患者常常罹患不止一种自身免疫性疾病。这种1例患者罹患2种或2种以上自身免疫性疾病的情况被称为自身免疫重叠现象<sup>[1]</sup>。自身免疫重叠现象与遗传背景和环境因素均有关, 其中环境诱因可分为感染和非感染因素<sup>[20]</sup>。PBC合并的不同自身免疫性疾病在发病机制上存在差异。

就PBC合并RA而言, 最近全基因组关联研究 (genetic and genome-wide association studies, GWAS) 分别分析了PBC和RA的易感基因。将两种疾病的易感基因对比分析发现, PBC与RA存在多种共同的易感基因, 具体包括HLA-DQB1、STAT4、IRF5、MMEL1、CTLA4和CXCR5等<sup>[21-30]</sup>。这些共

同的易感基因可能是PBC与RA重叠现象的遗传背景。

就PBC合并SS而言, 遗传与环境因素导致的共同免疫致病机制是导致PBC合并SS的主要原因。SS和PBC均以上皮组织渐进性的破坏为特点。SS主要累及唾液腺和泪腺, 而PBC主要累及小胆管<sup>[31]</sup>。环境诱因引起唾液和胆道上皮细胞凋亡, 导致自身抗原组分未经翻译后修饰而直接暴露于凋亡小泡, 而引起机体的免疫攻击。在这个过程中, 唾液和胆道上皮细胞表达的多种细胞因子、HLA II类分子以及黏附分子等均参与了这一免疫致病过程<sup>[7]</sup>。虽然在临床上47%~73%的PBC患者表现为眼干、口干, 且26%~93%的PBC患者唇腺活检有淋巴细胞灶的浸润<sup>[3]</sup>, 但PBC合并SS的患者与单纯SS患者在肝脏的临床表现上存在一定差异。PBC合并SS的患者往往干燥症状较轻, Selmi等报道PBC合并SS患者虽然表达与单纯SS患者致病相关的HLA-B8、DR3、DRW52基因, 但PBC合并SS患者这些基因的表达水平较低<sup>[31]</sup>。

SSc和PBC均可以导致组织纤维化, Wang等<sup>[3]</sup>推测这两种疾病中影响纤维化途径的靶抗原具有相似的表位或序列, 此外有研究发现, 在基因水平PBC合并SSc的患者与单独PBC患者相比, TCRBV3表达明显增多, 因此推测这类患者高表达TCRBV3可能是疾病的发病机制<sup>[32]</sup>。

部分研究提示PBC合并SLE可能与其共同的遗传背景与免疫致病机制有关, PBC合并SLE可能与患者携带STAT4、IRF5、CXCR5和TYK2基因有关<sup>[33]</sup>。另外GWAS研究提示IRF5-TNPO3位点与SLE和PBC的共同遗传易感性有关。从免疫致病机制来讲, 骨桥蛋白 (osteopontin, OPN) 参与SLE和PBC共同的发病机制。OPN作为趋化因子参与免疫反应中巨噬细胞和T淋巴细胞的募集以及自身抗体的产生<sup>[17]</sup>。

## 3 PBC 合并自身免疫性疾病的发病机制

熊去氧胆酸 (ursodeoxycholic acid, UDCA) 是目前PBC治疗的主要的药物。UDCA是一种亲水性的胆汁酸, 其可改善胆汁流、缓解氧应激损伤、抗凋亡和调节免疫。UDCA可显著改善PBC患者的生物化学指标, 但对于患者预后的改善尚存在一定争议<sup>[34,35]</sup>。对于PBC合并其他自身免疫性疾病的患者, UDCA同样是主要的治疗药物<sup>[34]</sup>。

PBC合并的其他自身免疫性疾病需配合使用免疫抑制剂和肿瘤坏死因子拮抗剂进行治疗。甲氨蝶呤是RA治疗的一线用药, 对于PBC合并RA的部分患者, 需采用甲氨蝶呤联合UDCA的方案治疗<sup>[36-38]</sup>。

此外, 类风湿关节炎发病机制中有多种炎性细胞因子参与, 针对炎症通路的生物制剂在RA的治疗中不断推广, 可能会改善合并肝外自身免疫性疾病患者的生活质量<sup>[6,39]</sup>。Spadaro等报道2例PBC合并RA的患者使用依那西普治疗RA后肝功能指标有所改善, 提示部分PBC合并其他自身免疫性疾病患者合并使用的免疫抑制等药物可能会对PBC有一定影响, 但病例数尚少, 需进一步研究<sup>[40,41]</sup>。PBC合并SS时, 患者往往需要大剂量的激素和(或)免疫抑制剂治疗, 部分患者的糖皮质激素和免疫抑制剂治疗对于患者PBC病情有一定缓解作用<sup>[3]</sup>, 同样PBC合并多发性肌炎的患者采用UDCA联合大剂量激素治疗, 对病情有一定的缓解作用<sup>[42]</sup>。

#### 4 PBC 合并自身免疫性疾病患者的预后

关于PBC合并自身免疫性疾病对于患者预后的影响尚存在争议。Floreani等<sup>[6]</sup>报道肝外自身免疫性疾病常与PBC联系起来, 合并肝外自身免疫性疾病的患者有相似的生物化学、组织学和免疫谱方面的表现。PBC合并任何一种肝外自身免疫性疾病与导致终末肝病、肝细胞癌或肝外肿瘤无关, 也不会影响患者的生存期<sup>[6]</sup>。Rigamonti等<sup>[12]</sup>发现合并SS的PBC患者比单独PBC患者的疾病进展更加缓慢; 该研究显示, PBC合并SS的患者肝脏疾病进展缓慢, 表明这两种疾病共存时可能会产生某些积极的反应。此外还有一些小样本报道称PBC合并SSc有更好的预后<sup>[12]</sup>, 但也有研究提示PBC合并SSc会增加患者的病死率<sup>[43]</sup>。Regamonti等<sup>[12]</sup>研究发现, 尽管PBC合并SSc患者血清胆红素浓度增加不明显, 但更易发生自发性细菌性腹膜炎和败血症。PBC合并SLE时机体表达低水平的 $\gamma$ -GT和IgM, 大多不会出现显著的肝损伤, 这些发现表明SLE可能会减缓PBC的恶化, 使肝硬化和肝移植时间推迟<sup>[44,45]</sup>。

临床上相当比率的PBC患者合并SS、SSc、RA和SLE等自身免疫性疾病。不同研究报道的PBC合并自身免疫性疾病的患病率存在差异。PBC合并其他自身免疫性疾病的发病机制尚需进一步探讨。PBC合并其他自身免疫性疾病会影响患者的临床表现及预后, 增加了治疗难度。目前关于我国PBC患者合并其他自身免疫性疾病的疾病谱、治疗以及预后数据尚不充分, 仍需进一步研究提高PBC合并其他自身免疫性疾病患者的诊断率并改善这类患者的疗效与预后。

#### 参考文献

[1] Smyk DS, Bogdanos DP, Mytilinaiou MG, et al. Rheumatoid arthritis

- and primary biliary cirrhosis: cause, consequence, or coincidence?[J]. *Arthritis*, 2012;39:1567. DOI: 10.1155/2012/391567.
- [2] Culp KS, Fleming CR, Duffy J, et al. Autoimmune associations in primary biliary cirrhosis[J]. *Mayo Clin Proc*, 1982;57(6):365-370.
- [3] Wang L, Zhang FC, Chen H, et al. Connective tissue diseases in primary biliary cirrhosis: a population-based cohort study[J]. *World J Gastroenterol*, 2013;19(31):5131-5137.
- [4] Gershwin ME, Selmi C, Worman HJ, et al. Risk factors and comorbidities in primary biliary cirrhosis: a controlled interview-based study of 1032 patients[J]. *Hepatology*, 2005;42(5):1194-1202.
- [5] Watt FE, James OF, Jones DE. Patterns of autoimmunity in primary biliary cirrhosis patients and their families: a population-based cohort study[J]. *QJM*, 2004;97(7):397-406.
- [6] Floreani A, Franceschet I, Cazzagon N, et al. Extrahepatic autoimmune conditions associated with primary biliary cirrhosis[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2015;48(2-3):192-197.
- [7] Floreani A, Franceschet I, Cazzagon N. Primary biliary cirrhosis: overlaps with other autoimmune disorders[J]. *Semin Liver Dis*, 2014;34(3):352-360.
- [8] Bach N, Odin JA. Primary biliary cirrhosis: a Mount Sinai perspective[J]. *Mt Sinai J Med*, 2003;70(4):242-250.
- [9] Marasini B, Gagetta M, Rossi V, et al. Rheumatic disorders and primary biliary cirrhosis: an appraisal of 170 Italian patients[J]. *Ann Rheum Dis*, 2001;60(11):1046-1049.
- [10] Sherlock S, Scheuer PJ. The presentation and diagnosis of 100 patients with primary biliary cirrhosis[J]. *N Engl J Med*, 1973;289(13):674-678.
- [11] Norman GL, Bialek A, Encabo S, et al. Is prevalence of PBC underestimated in patients with systemic sclerosis?[J]. *Dig Liver Dis*, 2009;41(10):762-764.
- [12] Rigamonti C, Shand LM, Feudjo M, et al. Clinical features and prognosis of primary biliary cirrhosis associated with systemic sclerosis[J]. *Gut*, 2006;55(3):388-394.
- [13] Powell FC, Schroeter AL, Dickson ER. Primary biliary cirrhosis and the CREST syndrome: a report of 22 cases[J]. *Q J Med*, 1987;62(237):75-82.
- [14] Heathcote J. The clinical expression of primary biliary cirrhosis[J]. *Semin Liver Dis*, 1997;17(1):23-33.
- [15] Assassi S, Fritzler MJ, Arnett FC, et al. Primary biliary cirrhosis (PBC), PBC autoantibodies, and hepatic parameter abnormalities in a large population of systemic sclerosis patients[J]. *J Rheumatol*, 2009;36(10):2250-2256.
- [16] Corpechot C, Chrétien Y, Chazouillères O, et al. Demographic, lifestyle, medical and familial factors associated with primary biliary cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2010;53(1):162-169.
- [17] Shizuma T. Clinical Characteristics of Concomitant Systemic Lupus Erythematosus and Primary Biliary Cirrhosis: A Literature Review[J]. *J Immunol Res*, 2015;2015:713728.
- [18] Dieudé P, Boileau C, Allanore Y. Immunogenetics of systemic sclerosis[J]. *Autoimmun Rev*, 2011;10(5):282-290.
- [19] Peeva E. Reproductive immunology: a focus on the role of female sex hormones and other gender-related factors[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2011;40(1):1-7.
- [20] Lin MN, Tsai CC, Hung TH, et al. The risk of cellulitis in cirrhotic patients: a nationwide population-based study in taiwan[J]. *Gut Liver*, 2012;6(4):482-485.
- [21] Hirschfield GM, Invernizzi P. Progress in the genetics of primary

- biliary cirrhosis[J]. *Semin Liver Dis*,2011,31(2):147-156.
- [22] Invernizzi P. Human leukocyte antigen in primary biliary cirrhosis: an old story now reviving[J]. *Hepatology*,2011,54(2):714-723.
- [23] Invernizzi P, Ransom M, Raychaudhuri S, et al. Classical HLA-DRB1 and DPB1 alleles account for HLA associations with primary biliary cirrhosis[J]. *Genes Immun*,2012,13(6):461-468.
- [24] Invernizzi P, Selmi C, Poli F, et al. Human leukocyte antigen polymorphisms in Italian primary biliary cirrhosis: a multicenter study of 664 patients and 1992 healthy controls[J]. *Hepatology*, 2008,48(6):1906-1912.
- [25] Selmi C, Torok NJ, Affronti A, et al. Genomic variants associated with primary biliary cirrhosis[J]. *Genome Med*,2010,2(1):5.
- [26] Tanaka A, Invernizzi P, Ohira H, et al. Replicated association of 17q12-21 with susceptibility of primary biliary cirrhosis in a Japanese cohort[J]. *Tissue Antigens*,2011,78(1):65-68.
- [27] Tanaka A, Ohira H, Kikuchi K, et al. Genetic association of Fc receptor-like 3 polymorphisms with susceptibility to primary biliary cirrhosis: ethnic comparative study in Japanese and Italian patients[J]. *Tissue Antigens*,2011,77(3):239-243.
- [28] Mells GF, Floyd JA, Morley KI, et al. Genome-wide association study identifies 12 new susceptibility loci for primary biliary cirrhosis[J]. *Nat Genet*,2011,43(4):329-332.
- [29] Danoy P, Wei M, Johanna H, et al. Association of variants in MME1 and CTLA4 with rheumatoid arthritis in the Han Chinese population[J]. *Ann Rheum Dis*,2011,70(10):1793-1797.
- [30] Okada Y, Terao C, Ikari K, et al. Meta-analysis identifies nine new loci associated with rheumatoid arthritis in the Japanese population[J]. *Nat Genet*,2012,44(5):511-516.
- [31] Selmi C, Meroni PL, Gershwin ME. Primary biliary cirrhosis and Sjögren's syndrome: autoimmune epithelitis[J]. *J Autoimmun*, 2012,39(1-2):34-42.
- [32] Mayo MJ, Jenkins RN, Combes B, et al. Association of clonally expanded T cells with the syndrome of primary biliary cirrhosis and limited scleroderma[J]. *Hepatology*,1999,29(6):1635-1642.
- [33] Carbone M, Lleo A, Sandford RN, et al. Implications of genome-wide association studies in novel therapeutics in primary biliary cirrhosis[J]. *Eur J Immunol*,2014,44(4):945-954.
- [34] Mousa HS, Carbone M, Malinverno F, et al. Novel therapeutics for primary biliary cholangitis: Toward a disease-stage-based approach[J]. *Autoimmun Rev*,2016,15(9):870-876.
- [35] Floreani A, Caroli D, Variola A, et al. A 35-year follow-up of a large cohort of patients with primary biliary cirrhosis seen at a single centre[J]. *Liver Int*,2011,31(3):361-368.
- [36] Lindor KD, Dickson ER, Jorgensen RA, et al. The combination of ursodeoxycholic acid and methotrexate for patients with primary biliary cirrhosis: the results of a pilot study[J]. *Hepatology*,1995,22(4 Pt 1):1158-1162.
- [37] Bach N, Bodian C, Bodenheimer H, et al. Methotrexate therapy for primary biliary cirrhosis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2003,98(1):187-193.
- [38] Kaplan MM, Cheng S, Price LL, et al. A randomized controlled trial of colchicine plus ursodiol versus methotrexate plus ursodiol in primary biliary cirrhosis: ten-year results[J]. *Hepatology*, 2004,39(4):915-923.
- [39] Modi S, Soejima M, Levesque MC. The effect of targeted rheumatoid arthritis therapies on anti-citrullinated protein autoantibody levels and B cell responses[J]. *Clin Exp Immunol*, 2013,173(1):8-17.
- [40] Kubo S, Iwata S, Saito K, et al. Successful treatment of primary biliary cirrhosis with etanercept in a patient with rheumatoid arthritis[J]. *Joint Bone Spine*,2011,78(5):535-536.
- [41] Spadaro A, Scrivo R, Ricciari V, et al. Effect of tumor necrosis factor alpha antagonists in a patient with rheumatoid arthritis and primary biliary cirrhosis[J]. *Joint Bone Spine*,2008,75(1):87-89.
- [42] Marie I. Morbidity and mortality in adult polymyositis and dermatomyositis[J]. *Curr Rheumatol Rep*,2012,14(3):275-285.
- [43] Beswick DR, Klatskin G, Boyer JL. Asymptomatic primary biliary cirrhosis. A progress report on long-term follow-up and natural history[J]. *Gastroenterology*,1985,89(2):267-271.
- [44] 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(3):871-877.
- [45] Zhang LN, Shi TY, Shi XH, et al. Early biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis of primary biliary cirrhosis: results of a 14-year cohort study[J]. *Hepatology*, 2013,58(1):264-272.

收稿日期: 2017-07-06

刘雨薇, 杨松, 成军. 原发性胆汁性胆管炎合并肝外自身免疫性疾病研究进展[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2017,9(4):27-30.