

自身免疫性肝病合并肝细胞癌1例 并文献复习

徐广超¹, 安松², 孙立娜¹, 王剑³, 孙雪珊¹ (1. 保定市第一医院 检验科, 河北 保定 071000; 2. 望都县中医院 检验科, 河北 保定 072450; 3. 河北北方学院 预防医学系, 河北 张家口 075000)

摘要: 我国肝硬化病因仍以乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒感染为主, 但非病毒性病因逐年上升。自身免疫性肝病导致肝硬化的报道有所增加, 而合并肝细胞癌病例相对少见, 其发病机制尚不明确, 临床病例资料及流行病学数据匮乏。本文报道1例自身免疫性肝病继发肝细胞癌患者, 对其发病机制、诊断、防治进行探讨, 以提高临床医师对该病的深入认识。

关键词: 自身免疫性肝病; 肝硬化; 肝细胞癌

A case of autoimmune liver disease combined with hepatocellular carcinoma and literature review

Xu Guangchao¹, An Song², Sun Lina¹, Wang Jian³, Sun Xueshan¹ (1. Department of Clinical Laboratory, Baoding Frist Hospital, Hebei Baoding 071000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Wangdu County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hebei Baoding 072450, China; 3. Department of Preventive Medicine, Hebei North University, Hebei Zhangjiakou 075000, China)

Abstract: The etiology of liver cirrhosis in China is still dominated by hepatitis B virus and hepatitis C virus infection, and the non-viral causes are increasing year by year. Reports of liver cirrhosis due to autoimmune liver disease have increased, while related cases with hepatocellular carcinoma were relatively rare in clinical practice, its pathogenesis was not clear, and clinical and epidemiological data were scarce. In this paper, one case of hepatocellular carcinoma secondary to autoimmune liver disease was reported, and the pathogenesis, diagnosis and prevention of hepatocellular carcinoma were discussed so as to improve clinicians' in-depth understanding of this disease.

Keywords: Autoimmune liver disease; Liver cirrhosis; Hepatocellular carcinoma

我国肝硬化患者中, 病毒性肝炎占79.27%, 酒精性肝病占11.27%, 自身免疫性肝病(autoimmune liver disease, AILD)占5.88%, 其他病因引起的肝硬化占3.58%, 病因与地域密切相关^[1]。乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)和丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染仍是肝硬化的主要病因, 而AILD引起的肝硬化逐年上升^[2]。AILD是由自身免疫性抗体异常攻击肝细胞和(或)胆管上皮细胞引起的以慢性炎症性肝组织损伤和肝功能异常为主要表现的一类自身免疫性疾病^[3], 部分可进展为肝硬化甚至肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)^[4]。本文报道1例AILD患者7年后继发HCC, 联合肝动脉灌注化疗栓塞及射频消融治疗后生存期延长, 现对其

发病机制、诊断标准、预防与治疗对策进行探讨并文献复习, 以提高AILD并发HCC的诊治水平。

1 病例资料

1.1 主诉 患者女, 82岁, AILD 7年, 因“间断腹部不适1个月”于2023年5月25日入院。

1.2 现病史 患者2016年无诱因出现上腹部不适, 诊断为AILD, 间断口服硫酸羟氯喹片0.3 g/d。于2020年出现“肝硬化、门静脉高压、脾功能亢进、食管胃底静脉曲张”, 间断口服“熊去氧胆酸胶囊每次0.25 g、每日2次, 地榆升白片每次0.2 g、每日3次, 螺内酯片每次20 mg、每日3次, 呋塞米片每次40 mg、每日1次”治疗。入院前1个月患者出现腹部不适, 伴有胀痛并逐渐加重, 间断性黑便。

1.3 既往史 患者25年前因胆囊结石、胆囊炎行胆囊切除, 18年前因胆管结石行经内镜逆行性胆管造影术治疗, 无传染病史。

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2025.01.002

基金项目: 河北省重点研发计划项目(223777105D); 保定市科技计划项目(214ZF227)

通信作者: 王剑 Email: 1346993309@qq.com

1.4 入院后诊疗经过

1.4.1 专科查体 体温36℃, 脉搏93次/min, 呼吸20次/min, 血压152/72 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)。神志清, 精神差, 轻度贫血貌, 全身皮肤未见黄染及出血点。心肺未见异常, 腹部饱满, 未见胃肠型及蠕动波, 未见腹壁静脉曲张, 腹软, 全腹无压痛、反跳痛及肌紧张。肝未触及, 脾大, 肋下1 cm, 质硬, 肝脾无叩击痛, 移动性浊音阴性, 双下肢轻度指凹性水肿。

1.4.2 辅助检查 血常规: 白细胞 $3.45 \times 10^9/L$, 血红蛋白100 g/L, 血小板 $53 \times 10^9/L$ 。肝功能: 丙氨酸氨基转移酶42 U/L, 天冬氨酸氨基转移酶60 U/L, 总蛋白55.4 g/L, 白蛋白29.0 g/L, γ -谷氨酰转氨酶54 U/L, 碱性磷酸酶89 U/L, 血清总胆汁酸48.0 $\mu\text{mol/L}$, 总胆红素27.2 $\mu\text{mol/L}$, 直接胆红素11.8 $\mu\text{mol/L}$, 间接胆红素15.4 $\mu\text{mol/L}$ 。免疫球蛋白: IgA 0.13 g/L, IgG 18.92 g/L, IgG4 1.01 g/L, IgM 1.12 g/L。血糖、血脂水平正常。HBV血清学标志物、抗甲型肝炎病毒抗体、抗HCV抗体阴性; HBV DNA、HCV RNA均阴性。AILD抗体: 抗线粒体抗体-M2型(anti-mitochondrial antibody type M2, AMA-M2)(+++)、抗线粒体抗体(anti-mitochondrial antibody, AMA)(+++)、抗平滑肌抗体(anti-smooth muscle antibody, SMA)(+++)、抗1型肝细胞溶质抗原抗体(antibodies to liver cytosol antigen type 1, LC1)(-)、抗肝肾微粒体抗体1(anti-liver kidney microsome antibody type 1, LKM1)(-)、抗可溶性肝抗原抗体/肝胰腺自身抗体(soluble liver antigen/liver-pancreas, SLA/LP)(+)。间接免疫荧光抗核抗体(antinuclear antibody, ANA) Ig-G型阳性: 胞浆颗粒型1:3200、着丝点型1:3200。可提取的核抗原: 抗Ro-52抗体阳性(+++), 抗着丝点B抗体阳性(+++), AMA-M2阳性(+++), 抗Jo-1抗体阳性(+), 其余阴性。抗中性粒细胞胞浆抗体阴性。肿瘤标记物: 甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP) 1336.0 $\mu\text{g/L}$, 糖类抗原125 47.7 U/ml, 其余均阴性。肝脏磁共振示: 肝脏体积明显缩小, 边缘呈波浪状, 各叶比例失调, 肝左叶增大, 肝左叶内缘可见类圆形异常信号; 肝门结构清楚; 肝总管、胆总管未见异常; 门静脉、脾静脉增宽; 脾脏体积明显增大, 内未见异常信号。考虑肝硬化, 肝左叶占位性病变。增强磁共振示: 肝左叶占位病变, 直径约2.8 cm, 呈快进、快出强化征象, 门静脉扩张, 肝左叶门静脉扩张较明显。考虑: ①门静脉高压, 脾大; ②肝硬化, 肝左叶占位性病变, 考虑HCC(图1)。

1.4.3 临床诊断及治疗方案 诊断肝硬化肝功能失代偿期, AILD [原发性胆汁性胆管炎(primary

biliary cholangitis, PBC) 合并自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)可能] 并发HCC, 食管胃底静脉曲张, 门静脉高压, 脾功能亢进, 低蛋白血症。入院后给予还原性谷胱甘肽1.2 g/d, 甘草酸单胺半胱氨酸100 ml/d护肝治疗, 斑蝥酸钠维生素B6注射液0.05 mg/d静脉滴注抗肿瘤。考虑患者高龄, 不宜手术切除肿瘤, 于5月27日行肝动脉灌注化疗栓塞术, 术中可见肝左动脉伸出纤细、迂曲血管球样包绕、进入瘤体, 呈球形染色。先后注入奥沙利铂50 mg, 利多卡因50 mg, 吡柔比星碘油乳剂4 ml及明胶海绵颗粒栓塞剂混悬液1 ml进行栓塞, 术后瘤体无明显染色, 呈类圆形碘油沉积(图2)。术后5 d, 于2023年6月1日在计算机体层成像(computed tomography, CT)引导下射频消融治疗(图3A)。经CT扫描: 行消融病灶1处, 位于肝左叶(最大截面2.8 cm)。CT扫描确认肿瘤消融完好, 覆盖全部肿瘤病灶。术后第2 d上腹部CT示: 肝脾周缘可见液体密度影; 肝实质可见结节样异常密度影, 局部可见栓塞物沉积; 脾脏体积增大。增强CT示: 肝内除栓塞病灶未见异常强化征象, 余未见明显异常强化征象。符合肝硬化、脾大、腹水、门静脉高压影像表现, 肝癌栓塞术后改变(图3B)。术后3 d内出现吸收热, 对症治疗后好转。

1.4.4 治疗效果 术后3个月(2023年9月20日): 丙氨酸氨基转移酶29 U/L, 天冬氨酸氨基转移酶41 U/L, 总蛋白59.7 g/L, 白蛋白34.9 g/L, γ -谷氨

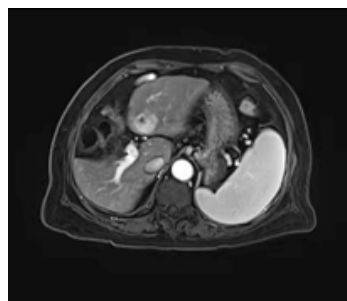


图1 肝脏磁共振 T1 压脂序列、增强扫描动脉期, 肝左叶内缘可见类圆形异常信号, 肝左叶占位病变



图2 数字减影血管造影引导下肝动脉灌注化疗栓塞术后瘤体无明显染色, 呈类圆形碘油沉积

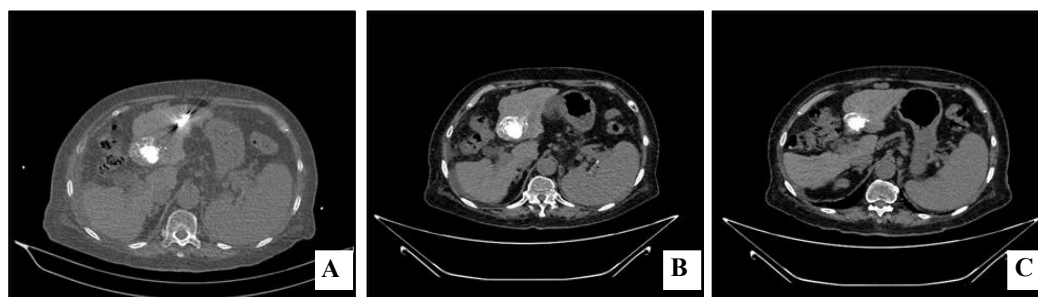


图3 CT引导下射频消融治疗术中及术后

注: A 为术中, 肿瘤消融完好, 覆盖全部肿瘤病灶; B 为术后1 d, 肝脾边缘可见液体密度影, 肝实质可见结节样异常密度影, 局部可见栓塞物沉积; C 为术后3个月, 肝癌栓塞术后改变, 肝内除栓塞病灶未见异常强化征象。

酰转移酶21 U/L, 碱性磷酸酶: 78 U/L, 血清总胆汁酸28.6 $\mu\text{mol/L}$; 总胆红素7.3 $\mu\text{mol/L}$; 直接胆红素3.1 $\mu\text{mol/L}$; 间接胆红素4.2 $\mu\text{mol/L}$ 。肿瘤标记物: AFP 3.2 $\mu\text{g/L}$, 糖类抗原125 36.9 U/ml, 余未见异常。上腹部增强CT: 符合肝硬化、脾大、腹水、门静脉高压影像表现, 腹水较前减少; 肝癌栓塞术后改变, 肝内除栓塞病灶未见异常强化征象(图3C)。术后6个月(2024年1月29日)生物化学指标: 丙氨酸氨基转移酶20 U/L; 天冬氨酸氨基转移酶32 U/L; 总蛋白62.3 g/L; 白蛋白39.7 g/L; γ -谷氨酰转移酶19 U/L; 碱性磷酸酶: 65 U/L; 血清总胆汁酸22.9 $\mu\text{mol/L}$; 总胆红素8.1 $\mu\text{mol/L}$; 直接胆红素3.2 $\mu\text{mol/L}$; 间接胆红素4.9 $\mu\text{mol/L}$ 。肿瘤标记物: AFP (2.8 $\mu\text{g/L}$)、糖类抗原125 (28.7 U/ml) 均阴性。患者肝功能较治疗前好转, 胆红素及肿瘤标记物恢复正常, 腹胀、食欲不振、水肿明显好转。目前追踪随访过程中AFP持续正常。

2 讨论

AILD主要包括AIH、PBC、原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)、IgG4相关硬化性胆管炎以及上述任意2种疾病症状同时出现的重叠综合征^[3]。成年I型AIH患者常伴ANA、SMA抗体阳性, 儿童II型AIH以LKM1和LC1抗体阳性多见, 此外AIH亦可出现SLA阳性, Ro-52抗体与SLA/LP抗体同时出现提示疾病严重及预后较差^[5-7]。AILD相关自身抗体滴度可作为儿童AILD疾病活动性及疗效观察指标, 而成人AILD不适用^[5]。AMA-M2是PBC典型抗体, PBC患者ANA间接免疫荧光核型可见胞浆颗粒型、核点型、核膜型、着丝点型等^[5]。有研究表明, 抗着丝点抗体与全身性硬化相关, 亦可在无系统性硬化征PBC患者中出现, 并与门静脉高压及预后不良密切相关^[6,8]。本例患者为高龄女性, AILD ANA及多项可提取的核抗原阳性, 包括抗Ro-52抗体、抗着丝点B抗体、AMA、AMA-M2、SMA抗体、SLA抗体, 可提示AILD。依

据国际自身免疫性肝炎组(International Autoimmune Hepatitis Group, IAIHG)评分系统简化诊断标准^[9]: ANA和SMA抗体滴度 $> 1:80$ (2分); 抗可溶性肝抗原抗体阳性 (2分); 免疫球蛋白IgG $>$ 正常值上限 (1分); 排除病毒性肝炎 (2分), 评分7分, 可明确诊断为AIH。该患者免疫球蛋白IgG4正常, γ -谷氨酰转移酶升高, 碱性磷酸酶为正常值上限, 提示存在胆汁淤积, 且磁共振可除外肝外及肝内大胆管梗阻, 同时AMA及AMA-M2亚型阳性, 可诊断PBC^[8]。有研究发现, 胞浆颗粒型是AIH-PBC重叠综合征患者ANA的主要荧光模型^[10], 此病例胞浆颗粒型1:3200, 并且AIH、PBC两种自身免疫性肝病同时或相继出现, 提示该患者存在AIH-PBC重叠综合征^[11], 肝硬化病情进展加快。AMA与系统性硬化症等自身免疫性疾病的相关性已被充分证实, 并存在于重叠综合征患者中^[12]。有研究表明HCC是PBC的少见并发症^[4,13]。该患者抗Ro-52抗体及SLA/LP抗体同时阳性, 进一步加速了AILD向肝硬化肝癌进展。HCC在原发性肝癌中最为常见, 占四分之三以上^[14]。AILD患者中AIH合并HCC发病率为3.06/1000人年, 而发生AIH肝硬化后HCC发病率增加2倍, 肝硬化超过10年、门静脉高压、持续性炎症均是HCC的危险因素^[9,13]。

血清AFP是原发性肝癌诊断和疗效观察的重要指标。《原发性肝癌诊疗指南(2024版)》建议, 自身免疫性肝硬化患者每6个月进行1次肝脏超声和血清AFP检测^[15]。在排除生殖胚胎源性肿瘤及消化道肿瘤后, 血清AFP升高且 $\geq 400 \mu\text{g/L}$ 高度提示HCC, 明确诊断首选增强CT和磁共振^[15]。本例患者增强CT示肝内病灶强化低于肝实质呈“快进快出”的HCC典型强化方式特征^[16], 且自身抗体阳性, 已排除其他肝病所致HCC, 故考虑为AILD并发HCC。研究表明, 病毒感染、酒精、自身免疫性疾病等均存在不同程度ANA表达, 进而引起肝纤维化, 纤维化程度与ANA阳性率密切相关, 提示

ANA可导致肝纤维化及肝损伤^[17,18],可能与免疫监视减弱及免疫耐受相关。因自身抗体对肝脏细胞异常攻击,致肝细胞变性坏死,同时自身抗体识别炎性或坏死肝细胞,引起抗原抗体反应,导致持续炎症发生,并招募活化肝脏免疫细胞群,引起肝星状细胞激活,转为肌成纤维细胞,合成肝组织细胞外基质蛋白和胶原蛋白增多,降解减少并沉积,形成肝纤维化^[19,20]。纤维组织大量增生形成假小叶,进展为肝硬化。持续的慢性损伤使肝脏产生免疫耐受性,免疫监视机制减弱^[21],逐步进展为HCC。

HCC治疗方式包括肝切除术、肝移植术、消融治疗、经导管动脉化疗栓塞、放射治疗等^[15]。对不耐受外科手术的HCC患者,可联合经导管动脉化疗栓塞和射频消融局部治疗,如肿瘤直径<3 cm可取得与肝癌切除术和肝移植相当的治疗效果,但需警惕经导管动脉化疗栓塞对门静脉高压和肝功能损伤的风险^[22-24]。HCC含有浸润的肿瘤特异性T细胞淋巴细胞及其他各种免疫细胞,因此免疫疗法可通过诱导癌细胞中的肿瘤特异性免疫反应提供更有效和更具鉴别性的肿瘤细胞靶向,并降低HCC术后复发率^[10,25,26]。

本例患者为82岁高龄女性,因患AILD多年,未规律诊治,进展为肝硬化门静脉高压后发生HCC,不宜行肝切除术或肝移植,故选择肝动脉灌注化疗栓塞及射频消融局部治疗。术后3个月血清AFP由1336.0 μg/L降至3.2 μg/L,各项肝功能指标好转,目前各项指标稳定,生活质量有所提高。本病例提示临床医师应重视AILD的规律诊治,定期筛查HCC。本患者虽然未行肝活检,不能明确肝癌病理分型,但通过动态增强CT和多参数磁共振图像比对及血清AFP检测仍可准确诊断HCC,治疗后此患者的生存期和生活质量得以改善。

参考文献

- [1] 戴二黑,郭心如,王继涛,等.肝硬化的病因及防治现状调查[J].中华医学杂志,2023,103(12):913-919.
- [2] 中华医学会消化病学分会.中国肝硬化临床诊治共识意见[J].临床肝胆病杂志,2023,43(4):2057-2073.
- [3] 连敏,马雄.自身免疫性肝病的免疫调节治疗[J].中华肝脏病杂志,2021,29(7):622-624.
- [4] 王雪鑫,李颖霞,姜利彬,等.实时剪切波弹性成像对自身免疫性肝炎纤维化的诊断价值[J].临床肝胆病杂志,2023,39(1):97-103.
- [5] 中国医师协会风湿免疫科医师分会自身抗体检测专业委员会,国家风湿病数据中心,国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心.自身免疫性肝病相关自身抗体检测的临床应用专家共识[J].中华内科杂志,2021,60(7):619-625.
- [6] 刘智成,王资隆,郑佳睿,等.我国一般人群原发性胆汁性胆管炎患病率及其影响因素的系统综述[J].临床肝胆病杂志,2023,39(2):325-332.
- [7] MERCADO L A, GIL-LOPEZ F, CHIRILA R M, et al. Autoimmune hepatitis: a diagnostic and therapeutic overview[J]. Diagnostics (Basel),2024,14(4):382.
- [8] 中华医学会肝病学分会.原发性胆汁性胆管炎的诊断和治疗指南(2021)[J].中华肝脏病杂志,2022,30(3):264-275.
- [9] 马雄,王绮夏,肖潇,等.自身免疫性肝炎诊断和治疗指南(2021)[J].临床肝胆病杂志,2022,38(1):42-49.
- [10] 田爱平,李琼,毛永武,等.ANA阳性的AIH-PBC重叠综合征与单纯AIH患者抗体特征比较及激素应答影响因素分析[J].兰州大学学报(医学版),2023,49(5):41-46.
- [11] 孔祥云,朱玉侠,韩者艺,等. AIH-PBC重叠综合征患者的免疫学、炎症因子特征及其与肝功能的相关性[J].海南医学,2022,33(23):2993-2996.
- [12] KOHUT T, SHAH A, RUSSO P, et al. Autoimmune antibodies in children and adolescents with nonalcoholic fatty liver disease[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr,2022,75(3):264-268.
- [13] LLEO A, DE BOER Y S, LIBERAL R, et al. The risk of liver cancer in autoimmune liver diseases[J]. Ther Adv Med Oncol,2019,11:1758835919861914.
- [14] LADD A D, DUARTE S, SAHIN I, et al. Mechanisms of drug resistance in HCC[J]. Hepatology,2024,79(4):926-940.
- [15] 中华人民共和国国家卫生健康委员会.原发性肝癌诊疗指南(2024年版)[J].临床肝胆病杂志,2024,40(5):893-918.
- [16] 章赟杰,杨俊辉,夏景林.肝细胞癌国内外临床实践指南的比较与解读[J].现代肿瘤医学,2024,32(13):2446-2456.
- [17] 刘静,王俭,樊霞,等.不同纤维化进展肝病血清抗核抗体差异研究[J].临床军医杂志,2019,47(7):714-715.
- [18] 茹平,于彤波,兰爱侠.自身抗体与自身免疫性肝病的相关性研究[J].贵州医药,2022,46(12):1972-1973.
- [19] 李贵芝,刘莎,张艳,等. RhoA/ROCK信号转导通路介导高糖诱导的大鼠肝星状细胞的增殖和胶原合成[J/CD].中国肝脏病杂志(电子版),2023,15(2):28-35.
- [20] 李亚菊,郭闪,魏飞力.花旗松素对转化生长因子β1诱导肝星状细胞的激活作用及基因表达谱分析[J/CD].中国肝脏病杂志(电子版),2023,15(3):34-42.
- [21] GONZALZ H, HAGERLING C, WERB Z. Roles of the immune system in cancer: from tumor initiation to metastatic progression[J]. Genes Dev,2018,32(19-20):1267-1284.
- [22] 中国医师协会肝癌专业委员会.肝细胞癌全程管理中国专家共识(2023版)[J].中华消化科杂志,2023,22(7):824-842.
- [23] 中华医学会外科学分会脾及门静脉高压外科学组.门静脉高压合并肝细胞癌临床诊断与治疗中国专家共识(2022版)[J].中华消化外科杂志,2022,21(4):444-455.
- [24] MOON A M, SINGAL A G, TAPPER E B. Contemporary epidemiology of chronic liver disease and cirrhosis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol,2020,18(12):2650-2666.
- [25] LAWAL G, XIAO Y, RAHNEMAI-AZAR A A, et al. The immunology of hepatocellular carcinoma[J]. Vaccines (Basel),2021,9(10):1184.
- [26] 窦婷,朱向高,杨昊.铁死亡在肝细胞癌中的研究进展[J/CD].中国肝脏病杂志(电子版),2023,15(4):6-10.

收稿日期:2024-04-02

徐广超,安松,孙立娜,等.自身免疫性肝病合并肝细胞癌1例并文献复习[J/CD].中国肝脏病杂志(电子版),2025,17(1):8-11.