

# 2010年美国肝病学会自身免疫性肝炎指南解读

王绮夏, 邱德凯, 马雄 (上海交通大学医学院附属仁济医院 消化内科; 上海市消化疾病研究所, 上海 200001)

自身免疫性肝炎 (autoimmune hepatitis, AIH) 以血清转氨酶升高、循环中存在自身抗体、高 $\gamma$ -球蛋白血症、肝组织学特征性改变 (界面性肝炎、汇管区淋巴浆细胞浸润和玫瑰花结样变) 以及对免疫抑制治疗应答为特点。近年来由于相关临床经验的累积、实验室诊断技术的发展以及肝活检的普及, 使得我国AIH检出率逐年增高。2010年美国肝病学会 (AASLD) 进一步更新了AIH的诊断和治疗指南<sup>[1]</sup>。笔者结合我国患者特点尝试对该指南进行解读, 解读内容为个人观点, 仅供参考。(注: 黑体部分为推荐意见, 其余部分为解读)。

## 1 自身免疫性肝炎的诊断标准与方法

1.1 AIH的诊断基于其相应临床症状与体征、实验室生化、免疫指标异常[血清天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 或丙氨酸氨基转移酶 (ALT), 免疫球蛋白IgG或 $\gamma$ -球蛋白升高)、血清自身抗体阳性 [抗核抗体 (ANA)、抗平滑肌抗体 (SMA)、抗肝肾微粒体 I 型抗体 (LKM-1) 或抗肝细胞胞浆 I 型抗体 (LC-1)] 以及肝脏组织学 (界面性肝炎) 等依据。此外, 诊断AIH前需排除其他可导致慢性肝炎的病因, 如: 病毒性、遗传性、代谢性、胆汁淤积性及药物损伤性等 (表1) (I 类, B级)。

## 1.2 诊断那些临床表现、实验室生化、血清免疫学

表 1 国际自身免疫性肝炎工作组 (IAIHG) 1999年自身免疫性肝炎描述性诊断标准<sup>[2]</sup>

特征	明确	可能
肝组织学	中度或重度的界面性肝炎, 伴或不伴小叶性肝炎或中央区-汇管区桥接坏死, 但需不伴胆管病变或明确的肉芽肿或其他提示不同病因的主要病变	同“明确”栏
血清生化检查	血清转氨酶的任何异常, 特别是 (非排除性的) 血清碱性磷酸酶不显著升高。血清 $\alpha$ 1-抗胰蛋白酶、血清铜和铜蓝蛋白浓度正常	同“明确”栏, 但如果Wilson病被排除后, 可包括血清铜和铜蓝蛋白浓度异常的患者
血清免疫球蛋白	总血清球蛋白或 $\gamma$ -球蛋白或IgG浓度超过正常上限的1.5倍	血清球蛋白或 $\gamma$ -球蛋白或IgG浓度超过正常上限的任何升高
血清抗体	血清ANA、SMA或抗LKM-1抗体滴度大于1:80。较低的滴度 (特别是抗LKM-1) 在儿童中有显著意义	同“明确”栏, 但滴度为1:40或以上。这些血清抗体阴性, 但也包括其他特定的抗体阳性者
病毒标志物	现正感染的甲、乙和丙型肝炎病毒标志物阴性	同“明确”栏
其他致病因素	平均酒精摄入量少于25 g/d。最近无已知的肝毒性药物服用史	酒精摄入量少于50 g/d, 最近无肝毒性药物史。如果有确切的证据表明在戒酒和停用药物后持续存在肝损害, 摄入较多酒精的患者或最近服用肝毒性药物的患者也可包括在内

注: ANA: 抗核抗体; SMA: 抗平滑肌抗体; LKM-1: 抗肝肾微粒体 I 型抗体

或肝组织学非典型的病例时，建议使用AIH诊断评分系统进行综合评估（表2）（IIa类，B级）。

国际自身免疫性肝炎小组（IAIHG）1999年更新的AIH诊断积分系统具有良好的敏感性和特异性，尤其适用于具有复杂表现、非典型性AIH患者的诊断。但该系统过于复杂，难以在临床实践中全面推广。2008年IAIHG提出的AIH简化诊断积分系统则可方便地在日常临床工作中使用。一项总数为405例慢性肝病患者的（其中1型AIH 127例）的临床研究显示简化积分系统在中国1型AIH人群中的敏感性、特异性分别达到90%和95%。但对自身抗体滴度和（或）IgG水平低的患者容易漏诊，因此，建议在不典型患者中联合使用复杂和简化标准进行诊断<sup>[3]</sup>。另一个重要方面是，AIH的诊断既

是排除性诊断，又是综合性诊断，需结合患者临床特点、自身抗体、免疫球蛋白水平和组织学特点进行综合考虑。肝脏组织学检查对于AIH的确诊至关重要。在日常临床工作中须加强与检验医师和病理科医师的沟通，这将有损于AIH的诊断和治疗。

1.3 对于那些常规自身抗体阴性却仍疑诊AIH的患者，建议检测至少包括抗可溶性肝抗原（SLA）和非典型核周型抗中性粒细胞胞浆抗体（pANCA）的其他血清学指标（I类，B级）。

1.4 对于AIH合并多种内分泌功能障碍的患者，建议检测其自身免疫调节因子（AIRE）基因是否存在特征性突变以排除自身免疫性多内分泌障碍—念珠菌病—外胚层营养不良（APECED）综合

表 2 IAIHG 1999年修正的自身免疫性肝炎诊断积分系统<sup>[2]</sup>

性别	女性	+2	HLA	DR3或DR4	+1
ALP（正常上限倍数）：AST（或ALT）（正常上限倍数）的比值	>3	-2	其他免疫性疾病	甲状腺炎、结肠炎等	+2
	<1.5	+2			
血清γ-球蛋白或IgG与正常值的比值	>2.0	+3	其他特异性自身抗体阳性	SLA，LC-1，ASGPR，pANCA	+2
	1.5~2.0	+2			
	1.0~1.5	+1			
	<1.0	0			
ANA，SMA或LKM-1滴度	>1:80	+3	肝脏组织学检查	界面性肝炎	+3
	1:80	+2		主要为淋巴浆细胞浸润	+1
	1:40	+1		肝细胞呈玫瑰花结样改变	+1
	<1:40	0		无上述表现	-5
AMA	阳性	-4	对治疗的反应	胆管改变	-3
肝炎病毒标志物	阳性	-3		其他改变	-3
	阴性	+3			
	有	-4		完全	+2
	无	+1		复发	+3
	<25 g/d	+2	治疗前评分	确诊 >15	可能 10~15
	>60 g/d	-2	治疗后评分	确诊 >17	可能 12~17

注：ALP：碱性磷酸酶；AST：天冬氨酸氨基转移酶；ALT：丙氨酸氨基转移酶；IgG：免疫球蛋白G；ANA：抗核抗体；SMA：抗平滑肌抗体；LKM-1：抗肝肾微粒体I型抗体；AMA：抗线粒体抗体；SLA：抗可溶性肝抗原；LC-1：抗肝细胞胞浆I型抗体；ASGPR：抗去唾液酸糖蛋白受体抗体；pANCA：核周型抗中性粒细胞胞浆抗体；HLA：人类白细胞抗原

征(I类, C级)。

## 2 依据自身抗体的AIH分类

AIH根据自身抗体不同被分为两型: ANA和SMA阳性者为1型AIH; 抗LKM-1和LC-1阳性者为2型AIH。分型的意义在于临床观察中总结相应特征或血清学同质性。建议常规检测抗LKM-1, 从而避免漏诊2型AIH(IIa类, C级)。

2型AIH多见于儿童, 而1型AIH可见于各年龄段。我国AIH患者以中老年女性为多, 病情相对较轻。而年轻女性患者病情较重, 治疗应答相对较差, 病情进展较快, 初诊时肝硬化发病率较高。

## 3 诊断难点

3.1 对于所有病因不明的急性或慢性肝炎患者, 包括急性重症肝炎在内均需考虑AIH的可能(I类, C级)。

3.2 糖皮质激素治疗12周无应答的成人患者建议行胆管造影检查以排除原发性硬化性胆管炎(PSC)(IIb类, C级)。

3.3 所有儿童AIH患者及AIH合并炎症性肠病(IBD)的成人患者均建议行胆管造影以排除PSC(I类, C级)。

AIH诊断困难的关键是缺乏一个敏感性和特异性的自身抗体。ANA广泛见于AIH的临床表现谱, 从慢性肝炎到急性重症肝炎均可发生。诊断时不需24周以上的病程。以急性和暴发性发病时, 免疫抑制剂的使用至关重要。大多数AIH对免疫抑制治疗应答良好, 因此, 在应答不佳时需回顾病史, 排除其他可能的诊断, 如PSC等。临床上需注意, 1/3的非酒精性脂肪性肝炎(NASH)患者存在低滴度的ANA, 须注意鉴别, 肝活检可明确诊断。

## 4 治疗指征

4.1 AIH免疫抑制治疗指征包括: ①血清AST或ALT水平>10倍正常上限(ULN); ②AST或ALT至少>5 ULN且 $\gamma$ -球蛋白至少>2 ULN; ③肝组织学存在桥接样坏死或多小叶坏死表现(I类, A级)。

4.2 对于无症状、实验室和组织学轻度异常的成人AIH患者可考虑行免疫抑制治疗, 但治疗方案应

个体化并权衡潜在的治疗风险。建议治疗前转诊至肝病专科(IIa类, C级)。

4.3 对于轻微或无疾病活动的AIH患者和非活动性肝硬化AIH患者, 无需免疫抑制治疗, 但应长期密切随访(如每隔12~24周随访1次)(IIa类, C级)。

大多数AIH患者对免疫抑制治疗应答良好, 而免疫抑制治疗可显著改善重度AIH患者的预后。总体原则是, 患者肝内炎症(界面性肝炎甚至桥接样坏死)越重, 越易进展至肝硬化, 这些患者越需要治疗。临床倾向于对病情较轻的患者也进行免疫抑制治疗, 有资料表明, 这些患者也可进展至肝硬化。当然, 对于非活动期AIH, 密切随访是关键。血清转氨酶水平并不是判断AIH患者病情轻重的敏感指标。因此, 肝组织学对于判断治疗指征非常重要。针对121例成人AIH患者的治疗应答进行了3年以上的随访, 发现2年和3年的生化应答率(血清转氨酶和免疫球蛋白恢复正常)分别达67.9%和86.5%。血清转氨酶水平在治疗12周内恢复正常者获得生化缓解的概率为其他患者的5.9倍(未发表资料)。

4.4 对于已存在严重伴发情况(椎体压缩、精神疾病、脆性糖尿病、控制不佳的高血压)的AIH患者或已知不能耐受泼尼松者不应给予免疫抑制治疗。但上述AIH患者若肝病进程加剧、病情严重, 则在控制伴发情况的前提下可给予免疫抑制治疗(III类, C级)。

4.5 硫唑嘌呤在以下患者中禁用: 治疗前存在严重血细胞减少者( $WBC < 2.5 \times 10^9/L$ 或血小板 $< 50 \times 10^9/L$ ), 或已知有巯基嘌呤甲基转移酶活性完全缺乏者(III类, C级)。

4.6 无论临床症状严重与否, 儿童AIH患者应在确诊后立即启动免疫抑制治疗(I类, C级)。

糖皮质激素和硫唑嘌呤作为AIH的标准治疗药物均有不同程度的不良反应, 也是需要进行治疗风险评估和个体化治疗的关键所在。应注意观察硫唑嘌呤的不良反应, 特别是骨髓抑制的发生。本指南中关于仅在严重血细胞减少者( $WBC$

$< 2.5 \times 10^9/L$ 或血小板 $< 50 \times 10^9/L$ )中禁用硫唑嘌呤的建议,需小心掌握。临床上对于WBC $< 4.0 \times 10^9/L$ 的患者应考虑慎用硫唑嘌呤。另外,肝硬化患者也容易在使用硫唑嘌呤后发生骨髓抑制。硫唑嘌呤所致骨髓抑制一般在停药后可自行恢复,但应避免因随访疏忽造成粒细胞缺乏和重症感染的发生。关于硫唑嘌呤使用后如何随访血细胞检查尚未达成一致,临床建议使用硫唑嘌呤后每周检测血常规连续4次,每2周检测血常规检查连续4次,然后以每3~4周的间隔进行血常规监测。

## 5 治疗方案

5.1 成人AIH患者治疗方案:①泼尼松联合硫唑嘌呤治疗:其中,泼尼松初始剂量为30 mg/d,并于4周内逐渐减量至10 mg/d;硫唑嘌呤为50 mg/d或欧洲学者习惯按1~2 mg/kg体重计算用量。优先推荐联合治疗方案,特别适用于同时存在下述情况的AIH患者:绝经后妇女、骨质疏松、脆性糖尿病、肥胖、痤疮、情绪不稳及高血压患者;②大剂量泼尼松单用:初始剂量为40~60 mg/d,并于4周内逐渐减量至20 mg/d。单药治疗适用于合并血细胞减少、巯基嘌呤甲基转移酶缺乏、妊娠、恶性肿瘤以及疗程小于24周的AIH患者。

注:泼尼松龙可等剂量替代泼尼松(I类,A级)。

5.2 儿童AIH患者治疗方案:泼尼松联合硫唑嘌呤治疗。其中,泼尼松剂量为1~2 mg/(kg·d),最大剂量60 mg/d;硫唑嘌呤为1~2 mg/(kg·d)或6-巯基嘌呤1.5 mg/(kg·d)(I类,B级)。

5.3 需长期接受糖皮质激素治疗的AIH患者,建议治疗前做基线骨病检测并每年监测随访(IIa类,C级)。

5.4 骨病的辅助治疗包括:坚持规律的负重锻炼、补充维生素D和钙质,以及适时给予骨活性制剂如二磷酸盐治疗(IIa类,C级)。

5.5 未行甲肝、乙肝疫苗接种或对上述病毒易感的AIH患者均应在治疗前接种上述疫苗(IIa类,C级)。

通常提倡泼尼松龙和硫唑嘌呤的联合治疗,

从而减低糖皮质激素的用量和不良反应。泼尼松龙单剂治疗时也可选择起始剂量30~40 mg/d。治疗应强调个体化处理。总体原则是,糖皮质激素剂量较大时可每周减量10 mg,至20 mg/d以下时,每周减量2.5~5.0 mg为宜。另一方面,应注意观察患者的治疗反应,如患者应答良好,可按计划减量。如在某一剂量水平患者血清转氨酶水平下降不明显时,可以该剂量延长治疗1~2周再考虑减量。硫唑嘌呤的剂量一般以50 mg/d为宜,偶可加量至75 mg/d,注意观察血象改变。

## 6 治疗相关的不良反应

6.1 治疗前需与患者共同评估糖皮质激素治疗可能带来的潜在不良反应(Ia类,C级)。

6.2 鉴于妊娠期间服用硫唑嘌呤的风险尚不明确,建议孕妇尽可能停用(III类,C级)。

6.3 美国食品药品监督管理局(FDA)将硫唑嘌呤定为妊娠D级,故建议尽量在妊娠期间停用(III类,C级)。

6.4 鉴于产后AIH病情可能发生恶化,可在分娩前2周重新予以标准化治疗。并且产后每3周监测1次血清AST或ALT水平,至少随访12周(IIa类,C级)。

6.5 硫唑嘌呤治疗前或治疗过程中出现血细胞减少的AIH患者,建议检测其血巯基嘌呤甲基转移酶活性(IIa类,C级)。

临床上确有妊娠后初发AIH的患者,对于AIH患者妊娠分娩的处理尚缺乏系统观察。在准备妊娠和妊娠期的育龄期患者应避免使用硫唑嘌呤。巯基嘌呤甲基转移酶活性检测尚未在临床常规开展。

## 7 治疗终点和效果评价(表3)

7.1 疗程中每12~24周检测1次血清AST或ALT、总胆红素和γ-球蛋白或IgG水平,以观察是否有所改善(IIa类,C级)。

7.2 治疗应维持AST或ALT、总胆红素、γ-球蛋白或IgG水平降至正常值,并且肝组织学恢复正常、无炎症活动的表现(IIa类,C级)。

7.3 建议免疫抑制治疗至少持续96周,停药前一



表 3 初始免疫抑制治疗终点与相应措施

治疗终点	标准	相应措施
缓解	症状消失，血清转氨酶、胆红素和 $\gamma$ -球蛋白恢复正常水平，肝组织学复常或处于非活动性肝硬化状态	在大于6周的时间内逐渐停用泼尼松龙； 撤药期间每3周检测1次血清天冬氨酸氨基转移酶或丙氨酸氨基转移酶、总胆红素和 $\gamma$ -球蛋白的水平，停药后每12周复查1次；之后的1年内甚至终生，建议每半年复查1次相关实验室指标
治疗失败	尽管考虑到存在治疗相关并发症，但临床表现、实验室指标和肝组织学仍进一步恶化；进行性升高的黄疸、腹水或肝性脑病	泼尼松60 mg/d或泼尼松龙30 mg/d + 硫唑嘌呤150 mg/d联合治疗至少4周； 指标改善后每4周将泼尼松减量10 mg，硫唑嘌呤减量50 mg直至达到标准化治疗剂量
应答不完全	经2~3年治疗后，尽管考虑到存在相关并发症，但临床表现、实验室指标和肝组织学并无或仅轻微改善；上述指标并无进一步恶化	泼尼松龙剂量每4周减少2.5mg直至最低维持剂量（ $\leq 10$ mg/d）以防血清AST或ALT的恶化；激素耐受时，硫唑嘌呤[（2 mg/（kg·d））]可作为替代疗法
药物毒性	进行性发展的容貌严重变化、症状性骨质疏松、情绪不稳、控制不佳的高血压、脆性糖尿病或进展性血细胞减少	药物减量或停用； 使用可耐受的药物以合适剂量维持治疗

段时间内患者的生化指标应已达到缓解（IIa类，C级）。

AIH的治疗是一个较长期过程，最短疗程为2年。对于多次复发的患者，推荐长期维持治疗。由于很少患者能接受肝活检复查，使停药指征较难把握。血清IgG水平在一定程度上反映了体内免疫应答的强度，应注意观察，可作为停药时的参考。

7.4 常规治疗过程中出现临床症状、实验室检查或组织学恶化，即治疗失败的患者，建议给予大剂量泼尼松龙（60 mg/d）单药或泼尼松龙（30 mg/d）+硫唑嘌呤（150 mg/d）联合治疗（IIa类，C级）。

7.5 对于已接受至少36个月连续治疗但临床、实验室和组织学的改善未达到治疗终点的不完全应答患者，建议泼尼松龙或硫唑嘌呤调整至适合剂量以长期维持治疗，使此类患者处于无症状、实验室指标稳定的状态（IIa类，C级）。

7.6 不能耐受药物（药物毒性）的患者应减量或停用（IIa类，C级）。

AIH患者应答不完全或治疗失败时，可适当加大糖皮质激素或硫唑嘌呤剂量。但应注意国人对于糖皮质激素和硫唑嘌呤的耐受性可能不如欧美人群，需酌情掌握，并和患者及其家属充分沟通有关治疗的利弊和潜在风险。

## 8 撤药后的复发

8.1 撤药后初次复发患者，建议再次以初始治疗的剂量给予泼尼松龙+硫唑嘌呤联合治疗，减量并以硫唑嘌呤[（2 mg/（kg·d））]单药维持治疗；而硫唑嘌呤不能耐受的患者可给予泼尼松龙小剂量（ $\leq 10$  mg/d）长期维持治疗（IIa类，C级）。

8.2 对于有AIH复发史、以硫唑嘌呤或小剂量泼尼松龙长期维持治疗的患者，建议至少治疗96周且血清AST或ALT持续正常，经充分权衡利弊后才可尝试逐渐停药（IIa类，C级）。

撤药后复发是AIH的临床特点之一，因此，AIH患者即使在停药后还需严密监测肝功能。复发患者对于标准方案仍有较好的应答。对于多次复发患者可考虑小剂量免疫抑制剂长期维持治疗。

## 9 应答不完全患者的替代性药物治疗

9.1 治疗失败的成人AIH患者在考虑换用其他药物如：环孢素、他克莫司或吗替麦考酚酯之前，应先予以大剂量泼尼松龙（60 mg/d）或泼尼松龙（30 mg/d）+硫唑嘌呤（150 mg/d）联合治疗（IIa类，B级）。

9.2 吗替麦考酚酯或环孢素是在治疗失败的患者中应用最多的试验性替代免疫抑制剂。目前吗替麦考酚酯（2 g/d）的应用前景最佳（IIa类，C级）。

9.3 病情恶化的、依从性良好的初治AIH儿童

患者,建议增加其泼尼松龙和硫唑嘌呤的服用剂量。此类患者有可能成为肝移植的候选者(IIa类,C级)。

AIH的补救治疗往往是经验性的,多为个案或小病例组报道。需等待大样本随机对照试验的结果验证疗效。

## 10 肝细胞癌

一如其他病因所致肝硬化,AIH肝硬化患者同样需每6个月随访1次肝脏超声以防肝细胞癌的发生(IIa类,C级)。

## 11 肝移植

11.1 下列AIH患者需考虑肝移植:急性肝功能衰竭、失代偿期肝硬化且MELD $\geq$ 15分,或符合肝移植标准的肝癌患者(I类,C级)。

11.2 AIH复发的肝移植患者建议以泼尼松龙+硫唑嘌呤联合治疗,相关剂量应根据AST或ALT被抑制的水平来调整,或者可增加激素用量并同时优化钙调磷酸酶抑制剂的剂量(推荐他克莫司)(IIa类,C级)。

11.3 若复发患者长期AST或ALT无法复常,建议在激素+钙调磷酸酶抑制剂的治疗方案基础上加用吗替麦考酚酯(2 g/d)(IIa类,C级)。

11.4 若复发患者长期治疗应答不完全,建议将他克莫司替换为环孢素,或将钙调磷酸酶抑制剂替换为西罗莫司(IIa类,C级)。

11.5 肝移植后的难治性复发性AIH患者,当进展至移植肝功能丧失时应考虑再次肝移植(IIa类,C级)。

11.6 当移植肝出现功能异常时,无论之前是由于AIH还是其他病因而进行肝移植的儿童及成人患者,均需考虑发生AIH的可能性(IIa类,C级)。

11.6.1 再发AIH患者建议予以足量糖皮质激素治疗,或增加激素剂量并将钙调磷酸酶抑制剂调整至最佳剂量(IIa类,C级)。

11.6.2 治疗应答不完全的再发患者,建议在糖皮质激素+钙调磷酸酶抑制剂的方案基础上加用硫唑嘌呤[1~2 mg/(kg·d)]或吗替麦考酚酯(2 g/d)(IIa类,C级)。

11.7 若持续应答不完全,建议将他克莫司改为环孢素,或将钙调磷酸酶抑制剂改为西罗莫司(IIa类,C级)。

11.8 肝移植后的难治性再发AIH患者,当进展至移植肝功能丧失时应考虑再次肝移植(IIa类,C级)。

## 参考文献

- [1] Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis[J]. Hepatology,2010,51:2193-2213.
- [2] Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis[J]. J Hepatol,1999,31:929-938.
- [3] Qiu D, Wang Q, Wang H, et al. Validation of the simplified criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis in Chinese patients[J]. J Hepatol,2011,54:340-347.

收稿日期:2011-01-21

(转自《中国医学前沿杂志(电子版)》2011年第3卷第1期)