

2010年美国肝病学会原发性硬化性胆管炎指南解读

段维佳, 贾继东 (首都医科大学附属北京友谊医院 肝病研究中心, 北京 100050)

原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)是慢性胆汁淤积性疾病,其特征为肝内外胆管炎症和纤维化,进而导致多灶性胆管狭窄。大多数患者最终发展为肝硬化、门静脉高压和肝功能失代偿。目前尚无有效的治疗药物,肝移植为终末期PSC的惟一有效治疗手段。

2002年美国胃肠病学会(AGA)发表了关于PSC的诊疗指南^[1]。随着更多研究结果的出现,欧洲肝病学会(European Association for the Study of the Liver, EASL)和美国肝病学会(American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD)分别于2009年及2010年发表了胆汁淤积性肝病和PSC的指南^[2,3],本文将结合临床实践中的常见问题对其进行简要解读。

1 关于诊断

有碱性磷酸酶(ALP)和谷氨酰转肽酶(GGT)升高、胆汁淤积生化特征的患者,如果胆管造影[核磁共振胆管造影(MRC)、内镜逆行胆管造影(ERC)、经皮肝穿刺胆管造影]显示典型的多灶性狭窄和节段性扩张的胆管改变,并除外继发性硬化性胆管炎,即可以诊断PSC。

1.1 MRC在PSC诊断中的价值 MRC与ERC诊断PSC的准确性相似。Moff等^[4]对36例PSC和5例对照组进行随机、盲法研究,结果表明MRC和ERC对于诊断PSC以及判断是否存在肝内胆管狭窄具有相似的诊断价值,但ERC更有助于判断肝外胆管梗阻及严重程度。Berstad等^[5]也报道MRC与ERC诊

断PSC的准确性分别为83%和85%、敏感性分别为80%和89%、特异性分别为87%和80%。

MRC为无创检查并且可以避免接受放射线。ERC为有创检查,有可能发生多种潜在的严重的并发症如胰腺炎、细菌性胆管炎、穿孔、出血等。有研究显示^[6]超过10%的PSC患者因ERC相关并发症住院治疗。

尽管MRC具有较好的诊断准确性及安全性,但可能漏诊仅有早期改变的PSC。对于MRC显示不理想的大胆管病变,ERC仍有较好的诊断价值。此外,对于严重的肝纤维化患者,MRC会表现为轻度的肝内胆管改变,从而导致误诊为PSC。

因此,EASL建议对于怀疑为PSC的患者首先行MRC,不能确诊时可考虑内镜下逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)。AASLD推荐:有胆汁淤积生化特征的患者,建议行间接的(MRC)或直接的(ERCP)胆管造影以明确PSC诊断。

1.2 PSC变异形式的诊断

1.2.1 IgG4相关性胆管炎 无论是AASLD还是EASL的指南均把IgG4相关性胆管炎列为继发性胆管炎。IgG4相关性胆管炎是一种免疫发病机制不详、生化学特点以及胆管影像学表现与PSC相似,但是对糖皮质激素应答良好的疾病。伴有其他纤维化疾病如自身免疫性胰腺炎,血清和组织学IgG4升高对诊断有特异性。Ghazale等^[7]认为如果患者存在肝内胆管、肝外近端胆管和(或)胰胆管狭窄,需考虑IgG4相关性胆管炎的诊断。

EASL建议IgG4相关性胆管炎的诊断标准包括:胆管造影有典型的硬化性胆管炎的表现同时具有①组织学上有自身免疫性胰腺炎(AIP)或IgG4相关性胆管炎的表现;②或影像学上典型的身免疫性胰腺炎表现及IgG4升高;③或满足下列标准中的两条(血清IgG4升高;提示性的胰腺影像学表现;其他脏器的表现包括硬化性唾液腺炎、腹膜后纤维变性、胃肠道受累、腹腔淋巴结有IgG4阳性浆细胞浸润;胆管活检每高倍镜视野可见大于10个IgG4阳性浆细胞)同时对糖皮质激素治疗有应答,治疗4周后可以取出胆管支架而无梗阻性胆汁淤积、肝功能试验结果小于2倍正常上限。

AASLD建议对所有疑似PSC的患者,检测血清IgG4水平以除外IgG4相关性硬化性胆管炎。IgG4升高($>135\text{ mg/dl}$)具有诊断特异性。然而,近期的一项队列性研究表明^[8],127例PSC患者血清IgG4升高($>140\text{ mg/dl}$)的比例为9%。此外有报道显示^[9],PSC患者肝组织IgG4免疫染色阳性率为23%。因此,如何鉴别Ig4相关性胆管炎与PSC仍需进一步研究。

1.2.2 小胆管PSC 小胆管PSC是PSC的一种变异形式,其特征为具有典型的胆汁淤积和PSC组织学改变,但胆管造影正常。具有PSC临床和生化特点但胆管造影正常的患者,AASLD和EASL均推荐肝活检除外小胆管PSC。曾有报道认为小胆管PSC诊断需包括合并炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD),但其他研究认为仅有部分小胆管PSC合并IBD,因此两个协会的指南均认为合并IBD并非诊断所必需。但是EASL强调如果不包括IBD存在误诊其他胆管疾病为小胆管PSC的可能,比如ABCB4缺乏与小胆管PSC有相似的组织学表现,容易误诊。因此,EASL提出未来小胆管PSC的诊断:如果合并IBD、MRC阴性即可,如果不合并IBD需要ERCP正常、ABCB4变异分析阴性。小胆管PSC的诊断标准仍需进一步探讨。

1.2.3 PSC-自身免疫性肝炎(AIH)重叠综合征 PSC-AIH重叠综合征的特点为:胆管造影表现为PSC的患者中具有AIH的临床、生化以及组

织学特点。其诊断需行肝活检。不同文献中报道PSC-AIH的发生率波动于1.4%~25%。PSC患者如果转氨酶异常升高,尤其是抗核抗体和(或)抗平滑肌抗体阳性,伴或不伴有IgG升高,需行肝活检明确是否存在PSC-AIH重叠综合征。

2 关于治疗

目前尚无治疗PSC的有效药物。治疗的主要目标为PSC的相关并发症,包括脂溶性维生素缺乏、骨质疏松、大胆管狭窄、胆管癌。肝移植是终末期PSC惟一有效的治疗手段。

2.1 药物治疗

2.1.1 熊去氧胆酸(UDCA) 目前最大样本量的3个随机安慰剂对照研究,分别使用UDCA $13\sim15\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ^[10]、 $17\sim23\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ^[11]和 $28\sim30\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ^[12],结果表明UDCA可以改善PSC的生化指标,但对于病死率及肝移植率无改善。此外,最近的荟萃分析^[13]同样表明UDCA对于PSC的病死率及肝移植率无改善。

值得注意的是,Lindor等^[12]关于大剂量UDCA $[28\sim30\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})]$ 治疗PSC的多中心、随机、双盲、对照研究表明,UDCA组发生主要终点事件的风险是安慰剂组的2.3倍($P<0.01$),其中发生死亡、肝移植或达到列入肝移植名单最低标准者是安慰剂组的2.1倍($P=0.038$);UDCA组的严重不良事件多于安慰剂组(63%:37%, $P<0.01$)。该文作者认为:结肠内的细菌作用于未被吸收的UDCA,从而产生导致肝毒性的胆汁酸,如石胆酸(LCA)。为验证这一观点,近期Sinakos^[14]等检测了56例PSC患者基线和治疗后的血清中胆汁酸成分,结果发现UDCA组治疗后的UDCA、总胆汁酸、LCA显著升高。

对于UDCA是否适用于PSC患者,AASLD的推荐意见为成年PSC患者,不推荐使用UDCA作为药物治疗(1A);EASL的建议为由于数据有限,目前无法对UDCA用于PSC给予具体推荐意见。

2.1.2 免疫抑制剂及其他药物 目前的研究尚未证实糖皮质激素、其他免疫抑制剂及其他药物对PSC治疗有效^[2]。因此,AASLD及EASL均不推荐

糖皮质激素和其他免疫抑制剂用于PSC患者,除非合并有重叠综合征。

2.2 内镜治疗 “显著狭窄”定义为胆总管狭窄至直径 ≤ 1.5 mm或肝胆管狭窄至直径 ≤ 1.0 mm。45%~58%的PSC患者在随访中出现显著狭窄^[15-17]。当胆管存在显著狭窄导致胆管炎、黄疸、瘙痒、右上腹痛或生化指标恶化时,需考虑行内镜治疗。内镜治疗的常用的方法有括约肌切开、导管或球囊扩张、支架置入等。EASL和AASLD均推荐首选胆管扩张治疗,但是目前缺乏临床随机对照研究评估内镜治疗的疗效,因此,最佳的治疗策略尚存在争议。EASL建议有主要胆管狭窄伴有明显胆汁淤积者,需行胆管扩张治疗,只有对于经扩张治疗和胆汁引流效果欠佳的患者才考虑行胆管支架置入术。AASLD建议对胆管显著狭窄的PSC患者,建议以内镜扩张为初始治疗,可同时放置或不放置支架。需要强调的是良性的胆管狭窄与早期胆管癌很难鉴别,因此在内镜治疗显著狭窄之前应进行细胞学刷检和(或)内镜活检,以除外同时合并恶性肿瘤。

2.3 手术治疗 经内镜和(或)经皮治疗效果不佳的显著狭窄患者,如果无肝硬化,建议行手术治疗。外科手术常见的术式包括胆道旁路术(胆肠吻合术)、切除肝外狭窄胆管、肝管空肠Roux-Y吻合术。尽管单纯的胆道旁路术仍在使用的,但肝外胆管切除联合肝管空肠Roux-Y吻合术是更好的术式。近期的研究表明^[18],对尚未进展至肝硬化的PSC行肝外胆管切除联合肝管空肠Roux-Y吻合术,5年和10年的生存率分别为83%和60%。

2.4 肝移植 由于缺乏有效的药物,肝移植是终末期PSC惟一有效的治疗手段。PSC肝移植的适应证与其他肝病相似,主要为门脉高压并发症、慢性肝衰竭、生活质量减低。但是有些PSC特异性的指征,包括难治性细菌性胆管炎、皮肤瘙痒、早期胆管癌。PSC患者肝移植后5年生存率可达85%^[19],但有20%~25%的患者在术后5~10年复发^[19-21]。对于肝移植术后患者,建议在诊断PSC复

发前,首先除外其他导致胆管狭窄的原因。

尽管PSC的研究取得了很重要的进展,但是仍有一些问题尚未解决,包括PSC的发病机制、如何在影像学出现胆管狭窄前早期诊断PSC、对胆管显著狭窄的患者是否应定期行内镜下球囊扩张、如何早期诊断胆管癌等,需要科研人员及医务工作者进一步研究探索。

参考文献

- [1] Lee YM, Kaplan MM, Practice Guideline Committee of the ACG, et al. Management of primary sclerosing cholangitis[J]. Am J Gastroenterol, 2002, 97: 528-534.
- [2] Chapman R, Fevery J, Kalloo A, et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis[J]. Hepatology, 2010, 51: 660-678.
- [3] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases[J]. J Hepatol, 2009, 51: 237-267.
- [4] Moff SL, Kamel IR, Eustace J, et al. Diagnosis of primary sclerosing cholangitis: a blinded comparative study using magnetic resonance cholangiography and endoscopic retrograde cholangiography[J]. Gastrointest Endosc, 2006, 64: 219-223.
- [5] Berstad AE, Aabakken L, Smith HJ, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance and endoscopic retrograde cholangiography in primary sclerosing cholangitis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2006, 4: 514-520.
- [6] Bangarulingam SY, Gossard AA, Petersen BT, et al. Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in primary sclerosing cholangitis[J]. Am J Gastroenterol, 2009, 104: 855-860.
- [7] Ghazale A, Chari ST, Zhang L, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy[J]. Gastroenterology, 2008, 134: 706-715.
- [8] Mendes FD, Jorgensen R, Keach J, et al. Elevated serum IgG4 concentration in patients with primary sclerosing cholangitis[J]. Am J Gastroenterol, 2006, 101: 2070-2075.
- [9] Webster GJ, Pereira SP, Chapman RW. Autoimmune pancreatitis/IgG4-associated cholangitis and primary sclerosing cholangitis--overlapping or separate diseases[J]? J Hepatol, 2009, 51: 398-402.
- [10] Lindor KD. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. Mayo Primary Sclerosing Cholangitis-Ursodeoxycholic Acid Study Group[J]. N Engl J Med, 1997, 336: 691-695.
- [11] Olsson R, Boberg KM, de Muckadell OS, et al. High-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: a 5-year multicenter, randomized, controlled study[J]. Gastroenterology, 2005, 129: 1464-1472.

- [12] Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA, et al. High-dose ursodeoxycholic acid in the treatment of primary sclerosing cholangitis: throwing the urso out with the bathwater[J]. Hepatology, 2009, 50: 808-814.
- [13] Shi J, Li Z, Zeng X, et al. Ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Hepatol Res, 2009, 39: 865-873.
- [14] Sinakos E, Marschall HU, Lindor K, et al. Bile acid changes after high-dose ursodeoxycholic acid treatment in primary sclerosing cholangitis: Relation to disease progression[J]. Hepatology, 2010, 52: 197-203.
- [15] Tischendorf JJ, Hecker H, Kruger M, et al. Characterization, outcome, and prognosis in 273 patients with primary sclerosing cholangitis: A single center study[J]. Am J Gastroenterol, 2007, 102: 107-114.
- [16] Stiehl A, Rudolph G, Kloters-Plachky P, et al. Development of dominant bile duct stenoses in patients with primary sclerosing cholangitis treated with ursodeoxycholic acid: outcome after endoscopic treatment[J]. J Hepatol, 2002, 36: 151-156.
- [17] Okolicsanyi L, Fabris L, Viaggi S, et al. Primary sclerosing cholangitis: clinical presentation, natural history and prognostic variables: an Italian multicentre study. The Italian PSC Study Group[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 1996, 8: 685-691.
- [18] Pawlick TM, Olbrecht VA, Pitt HA, et al. Primary sclerosing cholangitis: role of extrahepatic biliary resection[J]. J Am Coll Surg, 2008, 206: 822-830.
- [19] Graziadei IW, Wiesner RH, Marotta PJ, et al. Long-term results of patients undergoing liver transplantation for primary sclerosing cholangitis[J]. Hepatology, 1999, 30: 1121-1127.
- [20] Campsen J, Zimmerman MA, Trotter JF, et al. Clinically recurrent primary sclerosing cholangitis following liver transplantation: a time course[J]. Liver Transpl, 2008, 14: 181-185.
- [21] Alabraba E, Nightingale P, Gunson B, et al. A re-evaluation of the risk factors for the recurrence of primary sclerosing cholangitis in liver allografts[J]. Liver Transpl, 2009, 15: 330-340.

收稿日期: 2011-01-04

(转自《中国医学前沿杂志(电子版)》2011年第3卷第1期)

• 消息 •

《中华实验和临床感染病杂志(电子版)》征稿启事

《中华实验和临床感染病杂志(电子版)》为中华医学会主办、首都医科大学附属北京地坛医院承办的感染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感染病的专业论著、专家讲坛、临床病理讨论及学术会议等,图文声像并茂,是广大感染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感染病的病原学、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、基础研究、临床研究、继续教育园地、经验交流、病例报告、疑难病例分析、综述、临床病例荟萃、设备技术介绍、国内外学术动态等。

本刊特色栏目:

(1)继续教育园地(视频);

(2)临床病例荟萃(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,反映我国感染病临床和科研工作的重大进展,促进国内外感染病学学术交流。

目前,杂志的网络版已经开通,网址为<http://www.j-ditan.org.cn/>,欢迎您点击。您只需简单登陆,即可免费下载期刊的PDF版文章和视频讲座。

本杂志为季刊,16开,64页,逢季中月15日出版。每期定价28元,全年定价112元。编辑部常年办理邮购,邮发代号:80-729,欢迎订阅。

通讯地址:北京市朝阳区京顺东街8号《中华实验和临床感染病杂志(电子版)》编辑部

邮编:100015 电话:010-84322058 传真:010-84322059 Email: editor.ditan@gmail.com

网址: <http://www.j-ditan.com>