

# 自身免疫性胆管炎与原发性胆汁性肝硬化的临床病理比较

马安林, 侯俊珍, 徐蒙, 徐潜, 王泰龄(中日友好医院 感染疾病科, 北京 100029)

**摘要:** 目的 分析比较自身免疫性胆管炎与原发性胆汁性肝硬化的临床表现、血清学和病理学特点, 探讨自身免疫性胆管炎的临床特征。方法 回顾性分析1998年3月至2006年12月中日友好医院门诊和住院的原发性胆汁性肝硬化患者的临床病理资料。结果 自身免疫性胆管炎(AIC)与原发性胆汁性肝硬化(PBC)发病均以中老年女性为主, 但AIC发病平均年龄较PBC年轻约10岁, 而且各种临床症状及体征均较PBC轻; AIC患者血清 $\gamma$ -球蛋白及血清雌二醇水平平均较PBC高, 而IgM水平较低; 免疫学指标AIC以ANA阳性为主(79.59%), PBC患者以AMA阳性为主(86.67%); 病理学检查AIC可见胆管缺失或损伤伴有汇管区的炎症和坏死, 还可见细小胆管增生, PBC可见间隔或桥接纤维化或再生结节。结论 自身免疫性胆管炎是自身免疫性肝病的一个组成部分, 可能是PBC的一个发展阶段或者是仅以胆管损伤为主的独立疾病, 病情相对较轻。

**关键词:** 自身免疫性胆管炎; 原发性胆汁性肝硬化; 临床特征

## Comparison of the clinical and pathologic characteristics of autoimmune cholangitis and primary biliary cirrhosis

MA An-lin, HOU Jun-zhen, XU Meng, XU Qian, WANG Tai-ling. (Department of Infectious Diseases, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China)

**Abstract: Objective** To compare the clinical and pathologic characteristics of autoimmune cholangitis (AIC) and primary biliary cirrhosis (PBC) and to investigate the clinical feature of autoimmune cholangitis (AIC). **Methods** Data of 79 cases with primary biliary cirrhosis (PBC) from 1998 to 2006 were retrospectively reviewed. **Results** Autoimmune cholangitis and primary biliary cirrhosis mainly involved women in 40-60 years old, but the patients with AIC were about 10-year-younger than those with PBC. A variety of clinical symptoms and physical signs were less serious in patients with AIC than PBC. The level of serum gamma globulin and estradiol of patients with AIC was higher than those with PBC, while the level of IgM was lower than that of patients with PBC. Antibodies test showed 79.59 % patients with AIC presented significant titer of antinuclear antibodies (ANA), while 86.67 % patients with PBC presented AMA/AMA-M2. Hepatic histology examination showed ductal and periductal inflammation with cholangiolar proliferation in patients with AIC, while periportal and septal fibrosis or cirrhosis in patients with PBC. **Conclusions** AIC may be a part of autoimmune liver disease (ALD) with relatively slighter degree. Perhaps it is the early stage of primary biliary cirrhosis or a distinct entity mainly with ductal injury.

**Key words:** Autoimmune cholangitis; Primary biliary cirrhosis; Clinical feature

自身免疫性肝病(ALD)是一组以肝脏为靶器官的自身免疫性疾病, 通常包括以肝细胞实质损害为主的自身免疫性肝炎(AIH)和以胆管病变为主的原发性胆汁性肝硬化(PBC)和原发性硬化性胆管炎(PSC)。2000年, Czaja等<sup>[1]</sup>提出自

身免疫性胆管炎(AIC)的诊断标准: ①ANA和(或)SMA阳性和(或)高丙种球蛋白血症; ②具有胆汁淤积和肝细胞损伤的生物化学和(或)组织学特点; ③免疫荧光法检测AMA阴性; ④除外慢性病毒感染、代谢性或中毒性肝病。本研究对大量自身免疫性肝病患者的临床和组织学特点进行分析后, 将早期尚未出现PBC典型的临床特

通讯作者: 马安林 Email: maanlinjc@tom.com

点,但生物化学指标ALT、AST、AKP、 $\gamma$ -GT等增高,血清学自身抗体指标阳性,组织学检查发现汇管区胆管周围出现淋巴细胞浸润、小胆管破坏、消失或增生但未见胆管周围纤维包绕定义为自身免疫性胆管炎(AIC)<sup>[2]</sup>。本研究回顾性总结8年来中日友好医院收治的79例原发性胆汁性肝硬化患者的临床病理资料,分析自身免疫性胆管炎与原发性胆汁性肝硬化的临床及组织学特点,并探讨自身免疫性胆管炎的临床特征,以提高对该类疾病的认识水平。

## 1 材料与方法

### 1.1 病例选择

筛选1998年3月至2006年12月中日友好医院门诊和住院的原发性胆汁性肝硬化患者79例(包括自身抗体AMA阴性的PBC患者),其中女75例(95%),男4例(5%),年龄为20~72岁,所有入选患者均符合美国肝病学会2000年发表的PBC诊断指南<sup>[3]</sup>:①与胆汁淤积相关的生物化学改变,如ALP、GGT升高且无其他解释,同时抗线粒体抗体 $>1:40$ ,则可基本确诊为PBC;②对于血清ALP升高无其他解释者,如果血清AMA阴性,则行抗核抗体、抗平滑肌抗体及免疫系统检查。③入选患者行HBsAg、抗-HCV、抗-EBV-IgM、抗-CMV-IgM等病毒学检查均为阴性;除外药物、酒精、代谢等肝脏疾病。④行腹部B超、CT或逆行胰胆管造影排除其他胆道梗阻因素;同时除外肝癌、胆管细胞癌等恶性肿瘤。所有患者均行肝穿刺病理活组织检查,其中:可见胆管缺失或损伤伴有汇管区的炎症、坏死及细小胆管增生,无间隔或桥接纤维化及再生结节者(传统PBC的1、2期,即汇管区炎症期、汇管区周围炎症期<sup>[4]</sup>)定义为自身免疫性胆管炎(AIC),共49例;除胆管缺失或损伤伴有汇管区的炎症、坏死外,还可见间隔或桥接纤维化,或再生结节者(传统PBC3、4期,即纤维化期、肝硬化期<sup>[4]</sup>)定义为原发性胆汁性肝硬化(PBC),共30例。留取患者血清5 ml,  $-20^{\circ}\text{C}$ 冻存待检。

### 1.2 观测指标

#### 1.2.1 临床特征 包括一般情况、临床症状

1.2.2 实验室指标 生物化学指标:血清总胆红素(TBil)、结合胆红素、球蛋白、 $\gamma$ -GT、ALP、ALT、AST;免疫学指标:免疫球蛋白(IgG、IgA、IgM)、AMA及AMA-M2亚型、抗平滑肌抗体(SMA)、抗肝肾微粒体抗体、抗核抗体,其中AMA采用间接免疫荧光法检测(滴度 $>1:40$ 判断为阳性),AMA-M2、抗肝肾微粒体抗体采用ELISA法(Euroimmun公司检测试剂盒),抗核抗体、平滑肌抗体采用间接免疫荧光法检测(滴度 $>1:100$ 为阳性);血清激素水平:雌二醇水平(电化学发光法,美国强生ECI分析仪)。

1.2.3 骨质疏松程度判定指标 按照WHO推荐的诊断标准:骨密度T值 $>-1.0$  SD为正常,T值 $<-1.0$  SD而 $>-2.5$  SD为骨量减少,T值 $<-2.5$  SD为骨质疏松,T值 $<-2.5$  SD合并骨质疏松骨折为严重骨质疏松[T值=(所测骨密度值-正常年轻人群平均骨密度)/正常年轻人群骨密度的标准差(SD)]。

1.2.4 病理组织学指标 患者肝组织行HE、Masson多重染色观察纤维化情况,CK19免疫组织化学观察胆管损伤、消失和增生情况;病理切片由本院病理科王泰龄教授观察,诊断标准及分期参照Neuberger<sup>[5]</sup>的标准进行,对肝脏病理的纤维化、小叶间胆管损伤、胆管消失、胆管增生、单核细胞炎症、小叶肝细胞坏死、小叶肉芽肿等指标进行了观察。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 13.0统计软件,剂量资料以均数 $\pm$ 标准差表示,组间比较采用 $t$ 检验;计数资料以例数百分比表示,组间比较采用卡方检验。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

患者的年龄在20~72岁,平均年龄为 $(51.42 \pm 12.89)$ 岁。女性75例,占95%。PBC与AIC两组患者的性别构成比无明显差异,但年龄差异显著(表1)。

### 2.2 临床特征

两组患者症状体征比较,无论是乏力、皮肤瘙痒、色素沉着、骨质疏松程度,还是黄疸、上

消化道出血以及腹水阳性比例均有差异显著 $P < 0.01$  (表1、2)。

### 2.3 实验室指标

两组患者比较, AIC组血清 $\gamma$ -球蛋白(%)水平(均值为 $24 \pm 0.50$ )与PBC组均值为( $28.53 \pm 0.28$ )比较差异显著( $P < 0.05$ ); AIC组IgM水平(mg/dl)均值为( $203.77 \pm 28$ )与PBC组均值为( $303.94 \pm 17.47$ )相比较 $P < 0.05$ , 有显著差异; AIC患者血清E2(pmol/L)水平均值为( $45.91 \pm 4.49$ )与PBC组均值为( $10.4 \pm 3.16$ )相比差异显著 $P < 0.05$ 。两组其他生物化学指标如ALT、AST、AKP、 $\gamma$ -GGT、IgG比较差异无显著性。

### 2.4 免疫学指标

两组比较, PBC组以AMA阳性为主26/30(86.67%), 部分ANA阳性5/30(16.67%); AIC组以ANA阳性为主39/49(79.59%), 部分AMA阳性5/49(10.20%)或SMA阳性9/49(18.37%), 两组比较差异显著( $P < 0.05$ )。

### 2.5 组织学特点

AIC组可见汇管区炎症, 淋巴细胞及浆细胞浸润, 间隔胆管和叶间胆管破坏, 胆管周围可见上皮样细胞肉芽肿, 细小胆管增生; PBC组除汇管区炎症, 淋巴细胞及浆细胞浸润, 间隔胆管和叶间胆管破坏, 胆管周围上皮样细胞肉芽肿及细小胆管增生外, 还可见间隔或桥接纤维化, 部分出

现再生结节。

### 3 讨论

自身免疫性胆管炎是一种病因不明的慢性肝内胆汁淤积性疾病, 自1987年由Brunner和Klingsho首次提出以来, 随着世界各国学者研究的不断进展, 人们对其临床及病理特点认识逐渐提高<sup>[1, 6]</sup>: 自身免疫性胆管炎具有独特的临床生物化学和组织学特点, 被认为是自身免疫性肝病的一个组成部分, 或者是自身免疫性肝病发展中的一个阶段, 或者是变异了的PBC<sup>[1, 8-13]</sup>、变异了的AIH<sup>[8]</sup>、PBC与AIH的杂合体的一种<sup>[14, 15]</sup>, 但也有文献报道自身免疫性胆管炎并不是单纯AMA/AMA-M2阴性的PBC或变异了的PBC<sup>[12, 13, 17, 18]</sup>, 而是自身免疫性肝病的一个独立组成部分。目前对自身免疫性胆管炎尚缺乏统一的诊断标准, 国际上多采用2000年Czaja等<sup>[1]</sup>提出的诊断标准。笔者对大量自身免疫性肝病患者的临床和组织学特点进行分析后, 将早期尚未出现PBC典型的临床特点, 但生物化学指标ALT、AST、AKP、 $\gamma$ -GT等增高, 血清学自身抗体指标阳性, 组织学检查发现汇管区胆管周围出现淋巴细胞浸润、小胆管破坏、消失或增生但未见胆管周围纤维包饶定义为自身免疫性胆管炎(AIC)<sup>[2]</sup>。

本研究回顾性分析了8年来本院门诊和住院的79例原发性胆汁性肝硬化患者的临床病理资料, 根据上述标准, 其中定义为PBC患者30例

表1 PBC 与AIC的临床特征比较

组别	年龄 ( $\bar{x} \pm s$ )	黄疸	上消化道出血	腹水
PBC	$57.23 \pm 3.76^*$	18/30 (60%) *	13/30 (43.33%) *	7/49 (14.29%) *
AIC	$45.97 \pm 4.39$	5/49 (10.20%)	0/49 (0%)	0/49 (0%)

注: 两组比较\* $P < 0.05$

表2 PBC 与AIC的临床特征比较 (例)

组别	乏力			瘙痒			色素沉着			骨质疏松		
	轻	中	重	轻	中	重	轻	中	重	轻	中	重
PBC	1	21	8	5	19	5	17	8	1	9	18	3
AIC	32	2	0	25	3	0	4	2	0	23	3	0

(37.97%)，AIC患者49例(62.03%)。分析结果显示：自身免疫性胆管炎(AIC)与原发胆汁性肝硬化(PBC)均以中老年女性发病为主，但AIC平均年龄较PBC年轻约10岁，而且各种临床症状如乏力、瘙痒、色素沉着、骨质疏松程度均较轻，黄疸、上消化道出血以及腹水发生率较PBC低。针对骨质疏松的治疗有利于肝组织病理损伤的恢复以及患者生活质量的改善。实验室检查AIC与PBC均具有高丙种球蛋白血症，但AIC血清 $\gamma$ -球蛋白水平较PBC更高；PBC血清IgM水平较AIC高；而PBC血清雌二醇水平较AIC低，这与文献报道的原发性胆汁性肝硬化(特别是肝纤维化期、肝硬化期)患者血清雌二醇水平较正常同龄人低相一致，但雌二醇是雌激素的主要成分，随月经周期和年龄而变化，故其在AIC诊断中的作用有待进一步研究。

免疫学指标：AIC以ANA阳性为主(79.59%)，部分AMA阳性(10.20%)，这与既往关于AMA阴性PBC(传统定义的自身免疫性胆管炎)的报道<sup>[1,9]</sup>有相吻合之处，另有文献<sup>[16]</sup>报道ANAs的疾病特异性差，约50%的自身免疫性肝病ANAs阳性，故尚不能肯定ANA阳性是AIC的标志性抗体，ANAs在自身免疫性肝病不同发展阶段有一定变化，可能在胆管炎期或者说PBC早期更多表达ANAs阳性。PBC组以AMA阳性为主(86.67%)，AMA/AMA-M2是自身免疫性肝病中疾病特异性最强的自身抗体，90%~95%的PBC患者AMA/AMA-M2阳性，是PBC的标志性抗体<sup>[16]</sup>，但Kadokawa等人研究发现PBC患者血循环中AMA/AMA-M2的滴度随病程及检测方法的不同而变化<sup>[7]</sup>。

自身免疫性胆管炎(AIC)组织学检查可见胆管缺失或损伤伴有汇管区的炎症和坏死，细小胆管增生，但未见典型的界面炎、肝细胞内大量的淋巴细胞和浆细胞浸润，由此推断胆管上皮细胞是本病免疫损伤的主要靶细胞。

综上所述，笔者认为自身免疫性胆管炎是自身免疫性肝病的一个组成部分，可能是PBC的一个发展阶段或者是仅以胆管损伤为主的独立疾病，病情相对较轻，对自身免疫性肝病的早期诊断和预后可

能有一定帮助。总结AIC的诊断特征如下：①临床症状有轻度乏力、纳差等表现，伴或不伴有瘙痒、黄疸，无典型的肝硬化表现；②伴或不伴有其他器官自身免疫性疾病；③生物化学检查：AKP、 $\gamma$ -GGT较正常升高2倍左右，ALT/AST轻度升高，伴或不伴有轻度胆红素升高；④免疫球蛋白IgM/IgG轻度升高；⑤超声检查：无肝外胆管梗阻表现；⑥血清自身抗体检查：抗核抗体和(或)抗平滑肌抗体阳性；⑦组织学检查：胆管缺失或损伤伴有汇管区的炎症和坏死。⑧除外慢性病毒感染、代谢性或中毒性肝病。与Czaja等<sup>[1]</sup>的诊断标准相比：血清自身抗体检测AMA部分阳性，推测可能与地理、人种不同有关，其他特征基本相吻合。但本研究总结的诊断特征具有下述优点：①以组织学特点为基准；②病情相对较轻，对自身免疫性肝病的早期诊断和预后可能有一定帮助。③具体，适用于临床操作。

如果在实际临床工作中能对这部分自身免疫性肝病的患者进行治疗、管理和随访，将有望改善自身免疫性肝病患者的预后，提高生活质量，并减少误诊。

#### 参考文献

- [1] Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, et al. Autoimmune cholangitis within the spectrum of autoimmune liver disease[J]. *Hepatology*, 2000, 6: 1231-1238.
- [2] 马安林, 王泰龄. 自身免疫性胆管炎[J]. *中华肝脏病杂志*, 2004, 12: 703-704.
- [3] Heathcote EJ. Management of primary biliary cirrhosis. The American Association for the Study of Liver Disease practice guidelines[J]. *Hepatology*, 2000, 31: 1005-1010.
- [4] 王宝恩, 张定凤主编. 现代肝脏病学[M]. 北京: 科学出版社, 2003: 366.
- [5] Neuberger JM. Primary biliary cirrhosis[J]. *Lancet*, 1997, 350: 875-879.
- [6] Vierling JM. Primary biliary cirrhosis and autoimmune cholangiopathy[J]. *Clin Liver Dis*, 2004, 8: 177-194.
- [7] Kadokawa Y, Omagari K, Ohba K, et al. Does the diagnosis of primary biliary cirrhosis or autoimmune cholangitis depend on the 'phase' of the disease[J]? *Liver Int*, 2005, 25: 317-324.
- [8] Taylor SL, Deam PJ, Riely CA. Primary autoimmune cholangitis: an alternative to antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis[J]. *Am J Surg Pathol*, 1994, 18: 91-99.
- [9] Kinoshita H, Omagari K, Whittingham S, et al. Autoimmune cholangitis: a unique entity? cirrhosis-an autoimmune enigma[J]. *Liver*, 1999, 19: 122-128.
- [10] Czaja AJ. The variant forms of autoimmune hepatitis[J]. *Ann*

- Intern Med,1996,125:588-598.
- [11] Sherlock S. Ludwig symposium on biliary disorders. Autoimmune cholangitis: a unique entity[J]? Mayo Clin Proc,1998,73:184-190.
- [12] Gordon SC, Longe TM, Kham BA, et al. Antibodies to carbonic anhydrase in patients with immune cholangiopathies[J]. Gastroenterology,1995,180:1802-1809.
- [13] Stone J, Wade Ja, Cauch Dudek K, et al. Human leukocyte antigen Class II associations in serum antimitochondrial antibodies (AMA)-positive and AMA-negative primary biliary cirrhosis[J]. J Hepatol,2002,36:8-13.
- [14] Czaja AJ. Frequency and nature of the variant syndromes of autoimmune liver disease[J]. Hepatology,1998,28:360-365.
- [15] Joshi S, Cauch Dudek K, Wanless IR, et al. Primary biliary cirrhosis with additional features of autoimmune hepatitis: response to therapy with ursodeoxycholic acid[J]. Hepatology,2002,35:409-413.
- [16] Terjung B, Spengler U. Role of auto-antibodies for the diagnosis of chronic cholestatic liver diseases[J]. Clin Rev Allergy Immunol,2005,4:115-134.
- [17] Michieletti P, Wanless IR, Katz A, et al. Antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis: a distinct syndrome of autoimmune cholangitis[J]. Gut,1994,35:260-265.
- [18] Shimizu Y, Higuchi K, Kashii Y, et al. Clonal accumulation V beta 5.1-positive cells in the liver of a patient with autoimmune cholangiopathy[J]. Liver,1997,17:7-12.

收稿日期: 2007-07-20

---

• 消息 •

### 第三届地坛国际感染病会议

由北京地坛医院主办,并得到中华医学会感染病学分会、中华医学会肝病学分会、中华医学会热带病与寄生虫学分会、中华医学会检验学分会、中华医学会皮肤性病学分会、中华医学会呼吸病学分会和欧洲临床微生物及感染病学学会(ESCMID)支持的“第三届地坛国际感染病会议”定于2009年7月30至8月2日在北京国际会议中心举行。

本次会议的征稿内容:感染病的病原学、发病机理、检测与诊断、治疗、疫苗与预防以及相关的新理论和新技术;征稿要求:请发送全文,包括格式化的中英文摘要(包括文题、作者、单位、联系电话、Email、目的、方法、结果、结论、关键词等),具体格式参照《中华实验和临床感染病杂志(电子版)》,内容以半个印刷版面为宜,以便出版会议的论文集。来稿请发送至[info@bjditan.org](mailto:info@bjditan.org)。

截稿日期:2009年3月31日

大会网站: [www.bjditan.org](http://www.bjditan.org)

第三届地坛国际感染病会议组委会

2008年12月10日