

原发性硬化性胆管炎研究进展

李蕴铷 (首都医科大学北京地坛医院 综合科, 北京 100015)

原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)是一种慢性胆汁淤积性肝胆疾病,其特征为肝内外胆管弥漫性炎症和纤维化破坏,胆管变形和节段性狭窄,病情呈进行性发展,最终可能导致肝功能衰竭和胆管癌。本病病因尚未明确,可能和遗传、免疫、感染、肠毒素吸收、胆管缺血、毒性胆酸等致病因子有关。现就近年有关原发性硬化性胆管炎的病因、诊断和治疗等方面的研究进展作一介绍。

1 原发性硬化性胆管炎的流行病学

世界范围内PSC的流行率尚不清楚。据估计,美国PSC的年发病率和患病率分别为0.9/10万和1/10万~6/10万^[1]。加拿大曾调查2000~2005年卡尔加里健康社区居民,结果显示发病率为0.92/10万,其中小胆管病变发病率为0.15/10万,儿童发病率为0.23/10万,成人发病率为1.11/10万,Crohn's病和溃疡性结肠炎中PSC的发病率相似。少数伴有并发症:6.1%合并胆管癌,4.1%合并胰腺炎,4.1%合并Crohn's病^[2]。西班牙报道PSC的发病率为0.07/10万人,患病率为0.22/10万人,这些数据远低于美国、英国与加拿大,提示可能存在地域差异。Kingham等^[3]描述的53例PSC中,33人(62%)合并炎症肠病(30人溃疡性结肠炎,3人Crohn's病),发病率为0.91/10万人,患病率为12.7/10万人。

2 病因和发病机制

本病的病因和发病机制尚不完全清楚,有多种学说解释本病的发生和发展,但尚不能作出最后的结论,现分述如下。

2.1 遗传因素 家族成员集中发病现象、PSC与

人类白细胞抗原(HLA)密切相关的事实提示遗传因素在PSC发病中的重要作用。与PSC相关的HLA等位基因有多种,它们在PSC的发生、发展中可能各自发挥不同作用。Wiencke等^[4]报道延长的HLA DRB3单倍体可能与PSC有关,发现携带HLA DR6的个体在连锁不平衡区域存在D6S265者更易发生PSC,他们还发现携带HLA DR11对PSC的病情进展有保护作用。另有报道PSC与TNF-2 α 受体基因的多态性有关,TNF-2 α 基因第308位上的碱基G取代A与PSC的易感性明显相关。基质金属蛋白酶的多态性可能同时影响本病的易感性和疾病的发展。以上众多事实提示PSC的发生和发展有其内在的遗传基础。

2.2 免疫因素 自身免疫异常导致发病已得到较多支持,与大多数自身免疫性疾病一样,虽然免疫介导的损伤有一定的理论基础,但尚无直接证据显示能导致PSC。现有资料显示PSC患者存在多种自身免疫异常,包括体液免疫异常和细胞免疫异常。前者表现为血中 γ 2球蛋白增高、IgM比例增高、循环免疫复合物增多、补体C3代谢加快及外周血出现多种自身抗体等。细胞免疫异常表现为B细胞数量和百分比明显增加、T细胞总数减少和Leu23 α /Leu22 α 比值明显增加。免疫学研究发现PSC患者胆管上皮细胞内黏附分子21(ICAM-21)和肝内淋巴细胞功能相关抗原(LFA21)表达增强,两者促使T淋巴细胞和抗原表达细胞连接,从而介导胆管细胞的损伤。虽然PSC患者胆管内皮细胞出现HLA2 II类抗原HLA-2DR/HLA-2DP的表达,但这种异常表达是非特异性的,可见于多种原发引起的胆汁淤积性疾病,被认为是一种继发现象。

通讯作者:李蕴铷 Email:yunrui2002@yahoo.com

近来, Karrar等^[5]报道PSC体内可检测到抗胆管上皮细胞抗体(BEC-Ab), BEC-Ab结合胆管上皮细胞后, 诱导Toll样受体(TLR)表达, 启动细胞外信号调节激酶, 从而诱导胆管上皮细胞产生并分泌大量细胞因子和炎症趋化因子, 包括IL-1 β 、IL-8、IFN- γ 、TNF- α 、粒-巨噬细胞集落刺激因子等, 这些细胞因子可募集大量炎症细胞到达胆管组织, 因此认为胆管上皮细胞不仅是免疫攻击的靶组织, 同时也是这一反应的积极参与者和调节者。

某些细胞因子可能参与病情的进展, Mendes等^[6]报道PSC患者外周血IL-4水平较对照组高, 且高IL-4者同时伴有高胆红素、高ALP、从发病到肝移植时间短等特点。

2.3 感染和肠毒素吸收 PSC和炎症性肠病(IBM)有密切的相关性, IBM作为潜在的致病因素早已引起广大研究者的注意。据推测, 发炎肠道的黏膜屏障通透性增高, 细菌内毒素、毒性胆酸吸收增多, 激活肝内Kupffer细胞使肿瘤坏死因子(TNF)产生增多, 过多的TNF可导致类似PSC病理变化的胆管破坏和增生。但也有不支持的证据, 如25% PSC患者结肠正常, PSC可发生于结肠病之前, 切除结肠后对PSC病程并无显著影响等。虽有报道巨细胞病毒可使获得性免疫缺陷患者发生PSC, 但尚无证据证明其能引起免疫力正常患者的PSC。新近有报道幽门螺杆菌可能参与PSC发病, 56例患者中有9例PSC胆汁中可检测到幽门螺杆菌DNA, 还有报道在PSC患者中可培养出念珠菌, 因此推测是否与PSC发病有关, 当然这些报道尚需大量临床的证实, 不能除外这些病毒和细菌也可能只在继发性损害中起作用^[7,8]。

2.4 其他 儿童PSC的发病可能与囊性纤维病有关, 特别是囊性纤维病患者并发氯离子细胞内外转运功能失调时更易患PSC^[9]; 近来, Fickert等^[10]认为鉴于PSC患者小胆管硬化和动脉硬化相似, 提出“胆管动脉硬化”学说, 认为可能是胆汁的有毒成份对胆管壁破坏导致胆管炎症、硬化的发生, 与动脉硬化是由于血液中脂质、脂蛋白大量累积

引起血管硬化类似, 但这个学说还需更多的证据支持。

3 临床表现和诊断

PSC患者以男性为多(男女之比约2:1), 中位发病年龄小于40岁, 虽可见儿童发病, 但较为少见。

3.1 临床表现 典型症状有黄疸和瘙痒, 非特异性症状如疲乏、纳差、恶心、体重下降等。由于很多患者没有特异性症状, 所以PSC的误诊较常见, 平均误诊时间为8.4个月, 晚期有肝硬化、肝功能衰竭、门脉高压等表现。大多数患者伴有IBM, 其中以溃疡性结肠炎多见。

值得注意的是随着内镜技术的发展, 越来越多的无症状病例得以诊断, PSC与IBM的强相关性促使医师对肝功能异常的IBM患者进行筛查, 从而使越来越多的患者得到早期诊断。最新报道的无症状PSC患者占45%, 与早期报道的10%~25%有所差异。总体而言, 有症状与无症状的PSC患者在IBM发生率、起病平均年龄与男女比值方面并无显著差异。然而, Broome等对134名无症状患者与171名有症状患者进行比较发现, 前者相对年轻, 多见于男性, 与IBM的关系更为密切, 肝外胆管的累及较少。

3.2 生化检查 大多数患者肝功能检查显示ALT、AST轻度增高, 胆红素和AKP升高明显。ALT和AST的比值对判断PSC预后意义更大, 如ALT/AST比值大于1, 常提示PSC发生肝硬化和肝功能衰竭的时间更短^[11]。随着病情进展可出现胆红素进一步升高, 出现肝硬化的表现。

3.3 免疫性检查 高球蛋白血症, 其中以IgM升高为多, 自身抗体滴度也可增高, 如ANA等, 但无特异性抗体, 以前曾认为核周型抗中性粒细胞胞浆抗体对诊断PSC有一定价值, 但目前发现其他肝病如自身免疫性肝炎、原发性胆汁性肝硬化等患者的阳性率更高, 其诊断价值不大。

3.4 组织学改变 由于PSC患者肝脏组织学改变呈非特异性, 故肝活检对PSC诊断价值不大。本病组织学改变包括胆管周围纤维化、汇管区炎症、

汇管周围性肝炎和肝实质改变。随着疾病进展,汇管区纤维化增加、小叶间胆管减少、小叶间隔形成及最终形成胆汁性肝硬化表现。根据异常程度,组织学上可分为I~IV期。第IV期为胆汁淤积性肝硬化。

3.5 影像学检查 逆行性胆管造影(ERCP)是最常见的检查方法,经皮肝穿刺胆道造影(PTC)一般用于内镜检查失败者。磁共振胆道造影(MRCP)是一项越来越普及的检查方法,与ERCP比较,其痛苦小、患者更易于接受,但大多数学者认为MRCP不如ERCP,新近Berstad等^[12]比较了二者在诊断PSC的区别,发现二者的灵敏性、特异性和准确性并无显著性差异,但ERCP的影像更清楚。

PSC特征性的放射学表现为胆管不规则、多发局部狭窄和扩张、胆道弥漫性狭窄伴正常扩张段形成典型的“串珠状”或“枯树枝”样改变。最近欧洲5个医学中心对394例PSC患者进行研究,其中73%可累及肝内和肝外胆管,仅有肝内胆管改变者低于1%,仅有肝外胆管改变者为20%。有一种被称为“小胆管”的PSC,其诊断非常困难,因为受累胆管太少,以致ERCP不能显示其异常。这种患者常伴有IBD,肝功能检查显示淤胆表现,肝活检通常与PBC相似。儿童PSC诊断比较困难,因为其许多表现更像自身免疫性肝炎,在与后者鉴别时,应多进行ERCP检查。

影像学检查对于PSC和PSC合并胆管癌的鉴别非常重要,但应用ERCP和MRCP较为困难,包括内镜下组织学检查都不易发现,Tischendorf等^[13]应用管腔内超声成像术鉴别胆管狭窄是良性还是恶性时,显示出此检查手段比常规方法有更高的灵敏性(87.5%)、特异性(90.6%)和准确性(90%)。Prytz等^[14]应用正电子断层扫描术动态观察胆管狭窄的变化,也可较早的发现胆管癌。还有学者应用胆管镜或在ERCP下应用胆管刷进行脱落细胞学检查也可以明显提高胆管癌的诊断率^[15,16]。

4 治疗

4.1 对症治疗

4.1.1 皮肤瘙痒 治疗皮肤瘙痒可根据瘙痒程度和病情选择药物,如局部性的可以局部皮肤用药,如全身的皮膚瘙癢可以选择应用胆汁酸结合树脂、考来烯胺、消胆胺等,这些药物可减少胆盐的重吸收,治疗瘙痒十分有效;利福平介导微粒体药物氧化系统的酶类,可促进内源性致痒性物质代谢,其在肠腔内也有直接的抗微生物作用,从而改变次级胆汁酸的合成,对淤胆导致瘙痒有效,但其较强的肝损害使其失去应用价值;抗过敏药物如扑尔敏、氯雷他定也可以缓解皮肤瘙痒,但对于较重的患者效果欠佳;阿片类拮抗剂能阻止淤胆时过多的内源性阿片类激动剂的作用,对淤胆相关性瘙痒有效,但要注意其戒断反应。

4.1.2 乏力 由于目前乏力的原因尚不清楚,所以还没有针对这一症状的药物,早期有学者认为PSC的乏力没有想象的严重,可能与PSC后抑郁有关,但新近研究显示虽然PSC合并抑郁表现者高达42%,但真正达到抑郁症者仅为3.7%,和普通人群患病率相似^[17]。

4.1.3 骨质疏松 严格的说,骨质疏松并非PSC特有的并发症,许多慢性肝病,尤其到了肝硬化阶段都会有不同程度的骨质疏松,PBC患者的骨质疏松也特别明显,存在各种骨质疏松的危险因素如肝硬化、胆汁淤积的程度以及皮质激素的使用等。尚无特效的药物治疗。患者应注意自己的生活习惯,如限制饮酒、定期进行负重练习、戒烟、合理饮食避免低体重指数,补充钙与维生素D等。

4.2 熊去氧胆酸(UCDA) 正常生理情况下,UDCA约占胆汁酸成分的3%,该含量随用药剂量的增加而增加,在剂量为22~25 mg/(kg·d)时达到平台。胆汁流量增加、胆汁及尿中胆酸排泄增加,能稳定细胞膜,减少胆管异常HLA表达,改善T细胞反应,减少免疫球蛋白以及细胞因子产生,取代更多有毒的疏水性内源性胆汁酸。各种指南推荐UCDA治疗PBC的剂量为13~15 mg/(kg·d),但治疗PSC的用药剂量尚无统一标准,分为两个剂量组,一个为标准剂量[8~15 mg/(kg·d)],一

个为高剂量组[20~30 mg/(kg·d)],高剂量组对改善患者的生化指标和肝脏病理学优于标准剂量组,但对于阻止和延缓患者发生肝硬化、门脉高压和肝移植的时间无显著影响^[18],对于是否能降低胆管癌的发病率目前尚有分歧^[19]。

4.3 免疫抑制剂 较常用的免疫抑制剂有糖皮质激素、硫唑嘌呤、环孢素、甲氨蝶呤等,但这些药物无论是单独应用还是联合应用,虽有报道可改善患者的生化指标,但都无明确的循证医学证据证实其疗效,最近有报道应用他克莫司治疗PSC(0.05 mg/kg),每日2次,治疗1年,AST、ALP、TBil都有明显下降,但31%患者出现不同程度的不良反应^[20]。

4.4 内镜治疗 治疗方法包括经十二指肠镜切开Oddi's括约肌,探条或气囊管扩张胆管狭窄,狭窄扩张放置支架术、胆管取石、内镜下鼻胆管引流及灌洗术等。目的是解除胆道梗阻,减轻继发性损害。实践证明,这是缓解主要胆管狭窄所致黄疸和感染的有效方法,但对高位胆管狭窄无多大意义,仅作扩张、冲洗或引流,引起再狭窄机会多,疗效较差。文献报道内镜治疗可以改善临床、生化指标和胆管影像学异常,但对患者的生存期却无明显的影响。

4.5 姑息性外科治疗 姑息性手术常采用胆管切开取石、扩张及T形管或U形管引流术、狭窄切除或未切除的胆-肠吻合术、缓解门脉高压的各种术式等。目的是解除胆道梗阻及治疗其他并发症。但手术治疗有两个最大弊端:一是手术本身增加了患者的风险,尤其是术后的胆系感染,且对于高位梗阻的患者手术基本无效,其次是手术对肝移植设置了障碍,使肝移植的难度和风险增加。故目前多主张采用内镜治疗胆管梗阻和感染,尽可能避免手术,为肝移植术创造有利条件。

4.6 肝移植治疗 目前已公认肝移植是晚期PSC治疗的唯一和最佳的选择。由于手术成功率高,疗效满意,许多移植中心已将PSC列为最佳移植对象之一。肝移植后5年生存率可达80%左右,但何时是肝移植的最佳时机尚无定论,适用于失代偿

期肝硬化、门脉高压和高位胆管广泛狭窄所致复发性胆管炎患者。但也有人认为患者如果出现顽固性瘙痒、严重消瘦、持续性胆红素升高等情况时,虽然肝活检证实尚未发展为肝硬化,也可建议患者进行肝移植。

胆管癌是影响肝移植成功的关键。PSC一旦发生癌变则肝移植疗效锐减,5年生存率仅为26.7%,胆管癌是PSC严重的并发症,有报道胆管癌患者同时伴有PSC者占20%~30%,一年内可达50%,很多PSC和胆管癌患者没有发生肝硬化,但胆管狭窄存在,如果单发或癌病较小者肝移植3~5年存活率为35%,移植前给予5-FU或缓释铋192放疗可明显提高疗效^[21]。应用该方案的生存率第1年为79%,3年为61%,5年为58%,明显优于切除术,新联合化疗与肝移植有望成为局限于门脉的胆管癌的治疗手段。

复发是PSC患者肝移植后公认的并发症,发生率为6%~37%。巨细胞病毒性肝炎、男性、结肠未受累、受供体性别错配、使用鼠单克隆抗体2CD3以及激素抵抗性排斥反应与复发呈正相关。实际上无论哪类自身免疫性肝病的晚期在进行肝移植后都面临着同样的问题,有报道在AIH、PBC和PSC晚期的患者肝移植后的复发率分别为22%、18%和11%^[22],但对于复发后的PSC治疗尚无太多报道。

参考文献

- [1] Vacca M, Krawczyk M, Petruzzelli M, et al. Current treatments of primary sclerosing cholangitis[J]. Curr Med Chem, 2007, 14: 2081-2094.
- [2] Kaplan GG, Laupland KB, Butzner D, et al. The burden of large and small duct primary sclerosing cholangitis in adults and children: a population-based analysis[J]. Am J Gastroenterol, 2007, 102: 1042-1049.
- [3] Kingham JG, Kocher N, Gravenor MB. Incidence, clinical patterns, and outcomes of primary sclerosing cholangitis in South Wales, United Kingdom. [J]Gastroenterology, 2004, 126: 1929-1930.
- [4] Wiencke K, Karlsen TH, Boberg KM, et al. Primary sclerosing cholangitis is associated with extended HLA-DR3 and HLA-DR6 haplotypes[J]. Tissue Antigens, 2007, 69: 161-169.
- [5] Karrar A, Broome U, Sodergren T, et al. Biliary epithelial cell antibodies link adaptive and innate immune responses in

- primary sclerosing cholangitis[J]. Gastroenterology,2007,132:1504-15014.
- [6] 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.
- [7] Krasinskas AM, Yao Y, Randhawa P, et al. Helicobacter pylori may play a contributory role in the pathogenesis of primary sclerosing cholangitis[J]. Dig Dis Sci,2007,52:2265-2270.
- [8] Kulaksiz H, Rudolph G, Kloeters-Plachky P, et al. Biliary candida infections in primary sclerosing cholangitis[J]. J Hepatol,2006,45:711-716.
- [9] Pall H, Zielenski J, Jonas MM, et al. Primary sclerosing cholangitis in childhood is associated with abnormalities in cystic fibrosis-mediated chloride channel function[J]. J Pediatr,2007,151:255-259.
- [10] Fickert P, Moustafa T, Trauner M. Primary sclerosing cholangitis--the arteriosclerosis of the bile duct[J]? Lipids Health Dis,2007,6:3.
- [11] Nyblom H, Nordlinder H, Olsson R. High aspartate to alanine aminotransferase ratio is an indicator of cirrhosis and poor outcome in patients with primary sclerosing cholangitis[J]. Liver Int,2007,27:694-699.
- [12] 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.
- [13] Tischendorf JJ, Meier PN, Schneider A, et al. Transpapillary intraductal ultrasound in the evaluation of dominant bile duct stenoses in patients with primary sclerosing cholangitis[J]. Scand J Gastroenterol,2007,42:1011-1017.
- [14] Prytz H, Keiding S, Bjornsson E, et al. Dynamic FDG-PET is useful for detection of cholangiocarcinoma in patients with PSC listed for liver transplantation[J]. Hepatology,2006,44:1572-1580.
- [15] Tischendorf JJ, Kruger M, Trautwein C, et al. Cholangioscopic characterization of dominant bile duct stenoses in patients with primary sclerosing cholangitis[J]. Endoscopy,2006,38:665-669.
- [16] Moff SL, Clark DP, Maitra A, et al. Utility of bile duct brushings for the early detection of cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis[J]. J Clin Gastroenterol,2006,40:336-341.
- [17] Krasinskas AM, Yao Y, Randhawa P, et al. Helicobacter pylori may play a contributory role in the pathogenesis of primary sclerosing cholangitis[J]. Dig Dis Sci,2007,52:2265-2270.
- [18] Tamura S, Sugawara Y, Kaneko J, et al. Recurrence of primary sclerosing cholangitis after living donor liver transplantation[J]. Liver Int,2007,27:86-94.
- [19] Rudolph G, Kloeters-Plachky P, Rost D, et al. The incidence of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis after long-time treatment with ursodeoxycholic acid[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol,2007,19:487-491.
- [20] Talwalkar JA, Gossard AA, Keach JC, et al. Tacrolimus for the treatment of primary sclerosing cholangitis[J]. Liver Int,2007,27:451-453.
- [21] Fevery J, Verslype C, Lai G, et al. Incidence, diagnosis, and therapy of cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis[J]. Dig Dis Sci, 2007,52:3123-3135.
- [22] Gautam M, Cheruvattath R, Balan V. Recurrence of autoimmune liver disease after liver transplantation: a systematic review[J]. Liver Transpl,2006,12:1813-1824.

收稿日期: 2008-02-20

• 会议通知 •

第十二届全国肝癌学术会议征文通知

由中华抗癌协会肝癌专业委员会举办、中国医科大学附属盛京医院及复旦大学肝癌研究所承办的“第十二届全国肝癌学术会议”于2009年9月17日~19日在辽宁沈阳召开。征文内容:有关肝癌的基础和临床研究,包括病理学、流行病学、病理、诊断与治疗等方面的原创性研究。已经发表的论文和综述不在征文范围。征文要求:①投稿内容无著作权争议,无一稿两投。②投稿需要附500字或800字的中文摘要,请用Word文档格式。中文摘要请按目的、方法、结果、结论等部分撰写。无中文摘要者将不被大会论文集收录。请用E-mail投稿,会议不接受其他形式的投稿。③投稿时请注明作者姓名、单位、邮政编码、联系电话和E-mail。

联系人:戴朝六 中国医科大学附属盛京医院肝胆外科

联系电话:024-83955232 024-83955220