

· 论 著 ·

236 例自身免疫性肝病的临床分析*

梁珍珍, 曾维群[△]

(重庆医科大学附属第二医院感染科 400010)

摘要:目的 探讨自身免疫性肝病早期诊断及相应规范治疗方案。方法 对 170 例自身免疫性肝炎(AIH, AIH 组)、39 例原发性胆汁性肝硬化(PBC, PBC 组)及 27 例 AIH-PBC 重叠综合征患者(AIH-PBC 组)的临床症状、实验室指标及相应治疗进行回顾性分析。结果 3 组患者均有不同程度的消化道症状及乏力等非特异性临床症状和体征, 免疫指标各有不同程度的异常, 其中 AIH 以抗核抗体(ANA)阳性为主, PBC 以抗线粒体抗体 M₂ 亚型(AMA-M₂)阳性为主, 而 AIH-PBC 重叠综合征兼有二者特征, 三者均可合并其他自身免疫性疾病。AIH 患者诊断后早期给予糖皮质激素治疗, 预后较好。结论 早期诊断和及时、恰当治疗对自身免疫性肝病患者的预后具有重要意义。

关键词: 肝炎, 自身免疫性; 肝硬化, 胆汁性; 早期诊断; 糖皮质激素类

doi: 10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2011. 36. 004

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)36-3650-02

Clinical analysis of 236 cases of autoimmune liver disease*

Liang Zhenzhen, Zeng Weiqun[△]

(Department of Infectious Disease, the Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

Abstract: Objective To explore the early diagnosis and corresponding standard therapeutic schedule of autoimmune liver disease. **Methods** Retrospective analysis was conducted to investigate clinical symptoms, laboratory indicators and corresponding treatment of 170 cases of autoimmune hepatitis(AIH) (AIH group), 39 cases of primary biliary cirrhosis(PBC) (PBC group) and 27 cases of AIH-PBC overlap syndrome (AIH-PBC group). **Results** All patients in 3 groups developed varying degrees of non-specific clinical symptoms and signs including gastrointestinal symptoms and fatigue. Their immune indicators showed different degrees of abnormality with positive anti-nuclear antibody(ANA), anti-mitochondrial antibody M₂ subtype(AMA-M₂) mainly founded in AIH and PBC group, respectively. Features of both ANA and AMA-M₂ existed in AIH-PBC group. All the three could be associated with other autoimmune diseases. Prognosis of patients with AIH was good when glucocorticoid therapy was administrated early after diagnosis. **Conclusion** Early diagnosis and prompt, appropriate treatment is of great significance for the prognosis of patients with autoimmune liver disease.

Key words: hepatitis, autoimmune; liver cirrhosis, biliary; early diagnosis; glucocorticoids

近年来,随着检验水平的提高,自身免疫性肝病尤其是自身免疫性肝炎(AIH)和原发性胆汁性肝硬化(PBC)的检出率逐年升高,文献报道 AIH 在北欧白种人中的年发病率为 1.9/10 万^[1];PBC 在人群中发病率约为 2~24/10 万,而且呈逐年增长的趋势^[2]。中国尚无类似的流行病学资料,本文对 AIH、PBC 及 AIH-PBC 重叠综合征的相关临床症状、生化指标及肝脏穿刺活检的情况进行分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2002 年 3 月至 2009 年 9 月在本院住院的自身免疫性肝病患者 236 例,其中 AIH (AIH 组)170 例,男 67 例,女 103 例,年龄(50±18)岁;PBC (PBC 组)39 例,男 9 例,女 30 例,年龄(54±13)岁;AIH-PBC 重叠综合征(AIH-PBC 组)27 例,男 3 例,女 24 例,年龄(51±12)岁。

1.2 诊断标准 AIH 诊断符合国际 AIH 小组 2010 年修订的 AIH 诊断标准^[3];PBC 诊断符合美国肝病学会 2000 年发表的 PBC 诊断指南^[4];AIH-PBC 重叠综合征参照文献^[5-6]诊断标准。

1.3 观察指标 包括临床表现、实验室检查指标(肝功能生化、免疫指标)、病理学检查、糖皮质激素治疗及治疗效果的观察。

1.4 治疗缓解的标准 采用 Czaja 和 Freese 推荐标准为近期缓解的标准^[7]。其余为未明显缓解。

1.5 统计学处理 应用 SPSS16.0 进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以例或百分比表示,对样本进行 t 、 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般项目及临床表现 AIH、PBC 及 AIH-PBC 重叠综合征以中年女性患者多见。3 组患者都有不同程度的腹胀、食欲缺乏、乏力及皮肤瘙痒等症状,肝、脾肿大,双下肢水肿及黄疸等体征。47 例合并其他自身免疫性疾病,其中以 AIH 比例最高,见表 1。

2.2 肝功能生化指标 AIH 组 ALT、AST 及 GGT 与 PBC 组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),AIH 组 ALP 与 PBC、AIH-PBC 组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。AIH 以 ALT 及 AST 升高为主,主要为肝炎样改变,PBC 以 ALP 及 r-GT 升高为主,而 AIH-PBC 重叠综合征兼有二者特点。

2.3 免疫学指标 3 组免疫球蛋白,相关自身抗体,如抗核抗体(ANA)、抗线粒体抗体(AMA)、抗平滑肌抗体(抗 SMA)及抗肝肾微粒体抗体(抗 LMK)阳性情况见表 2。

表 1 各组合并其他自身免疫性疾病比例比较[n(%)]

组别	n	甲状腺功能亢进症	干燥综合征	系统性红斑狼疮	类风湿关节炎	慢性肾小球肾炎	1 型糖尿病
AIH 组	37/170	8(4.71)	4(2.35)	4(2.35)	9(5.29)	4(2.35)	8(4.70)
PBC 组	6/39	0(0.00)	1(2.56)	1(2.56)	1(2.56)	2(5.13)	1(2.56)
AIH-PBC 组	4/27	2(7.41)	0(0.00)	0(0.00)	1(3.70)	0(0.00)	1(3.70)

表 2 236 例自身免疫性肝病患者的免疫学特征

组别	n	免疫球蛋白($\bar{x}\pm s, g/L$)			自身抗体[n(%)]			
		IgG	IgA	IgM	ANA	AMA/AMA ₂	抗 LMK	抗 SMA
AIH 组	170	19.47±9.63	3.22±1.74	2.54±2.36	145(85.29)	3(1.76)	3(1.76)	10(5.88)
PBC 组	39	17.41±5.03	2.29±1.04	4.37±1.93*	28(71.79)	34(87.18)	0(0.00)	0(0.00)
AIH-PBC 组	27	14.95±5.28	3.27±2.26	3.61±2.08	24(88.89)	25(92.59)	0(0.00)	0(0.00)

*: $P < 0.05$, 与 AIH、AIH-PBC 组比较。

表 3 170 例 AIH 患者激素和非激素治疗组治疗前、后肝生化指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	ALT(U/L)	AST(U/L)	ALP(U/L)	GGT(U/L)	TB($\mu mol/L$)	DB($\mu mol/L$)
非激素治疗组 (n=88)	治疗前	417±492	388±421	229±146	195±204	141±188	107±151
	治疗后	84±85*	58±42*	139±85	191±288	88±159	66±122
激素治疗组 (n=82)	治疗前	397±443	366±361	223±151	238±218	118±145	92±115
	治疗后	83±103*	73±59*	205±199	163±164*	45±70* [△]	39±59*

*: $P < 0.05$, 与同 1 组治疗前比较; [△]: $P < 0.05$, 与非激素治疗组同时间点比较。

表 4 82 例激素治疗 AIH 患者以发病到治疗时间分组肝生化指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	ALT(U/L)	AST(U/L)	ALP(U/L)	GGT(U/L)	TB($\mu mol/L$)	DB($\mu mol/L$)
0~6 个月组 (n=37)	治疗前	416±450	373±359	222±141	225±193	134±145	105±114
	治疗后	79±67* [△]	68±51* [△]	149±71* [△]	155±180* [△]	47±61* [△]	36±43* [△]
>6~12 个月组 (n=21)	治疗前	414±479	365±397	313±303	283±272	91±155	69±125
	治疗后	65±52*	71±71*	254±301	158±752*	45±97	47±107
>12 个月组 (n=24)	治疗前	319±325	307±282	209±158	295±281	79±127	58±100
	治疗后	133±216*	83±55*	310±271	224±238	79±161	54±102

*: $P < 0.05$, 与同组治疗前比较; [△]: $P < 0.05$, 与大于 12 个月组同时间点比较。

2.4 肝脏穿刺活检 行肝脏穿刺活检的患者共 58 例, AIH 组 48 例, 以肝界面炎和汇管区周围炎症细胞浸润最常见; PBC 组 6 例, 表现为胆管增生和破坏性胆管炎, 未见其他病理损伤类型; AIH-PBC 组 4 例, 兼有肝炎性损害及胆管损伤, 可见肝界面炎、汇管区周围炎症细胞浸润和破坏性胆管炎。

2.5 治疗方法和疗效评价 (1) 82 例 AIH 患者使用了泼尼松治疗(48.24%)1 个月, 近期缓解率为 82.85%, 较非激素治疗组缓解率高, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 3; 激素治疗组按从发病到治疗时间分为 3 组(0~6 个月, >6~12 个月, >12 个月), 治疗效果与使用泼尼松治疗时间早迟差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 4。(2) AIH-PBC 组经激素联合熊去氧胆酸治疗后近期缓解 18 例(66.67%), 治疗后 ALT、ALP 与治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。236 例患者中死亡 4 例, 均未使用糖皮质激素治疗。

3 讨 论

自身免疫性肝病包括 AIH、PBC、硬化性胆管炎(PSC)及 AIH-PBC 重叠综合征等, 可合并其他自身免疫性疾病, 本研究合并肝外自身免疫性疾病的发病情况以 AIH 最高, PBC 其次, AIH-PBC 重叠综合征最低。

AIH 的血生化学指标以 ALT 及 AST 升高为主, 免疫球蛋白以 IgG 升高为主, 而 PBC 以 ALP 及 γ -GT 升高为主, 免疫

球蛋白以 IgM 升高为主^[8-9], AIH-PBC 重叠综合征兼有二者特征。自身免疫性肝病有不同程度的免疫球蛋白的升高, 提示免疫球蛋白的增高是诊断自身免疫性肝病的一个重要实验室指标。

在免疫学检查指标中 AIH 主要表现为 ANA 阳性, 除 ANA 阳性外, AIH 还可有 LKM-1、SMA、抗肝细胞质抗原 1 型及抗可溶性肝抗原/肝胰抗原抗体阳性^[10]。PBC 的特异性及敏感免疫学指标是 AMA, 尤其是 AMA₂ 对诊断更有价值^[11]。AIH-PBC 重叠综合征可同时 ANA 及 AMA 阳性, 本研究结果与国内外相关文献报道相符。

由于自身免疫性肝病与其他肝病相比症状、体征及影像学检查具有多样性^[12-13], 且无明显特异性常导致误诊, 故应重视经治疗后效果不佳或反复肝炎活动患者的自身免疫性肝病相关指标的筛查, 必要时行肝穿刺肝组织病理检查, 力求早期诊断。

对于 AIH 治疗现在共识是以糖皮质激素为基础用药, 可联合硫唑嘌呤治疗^[14]。本研究结果显示, 早期恰当的糖皮质激素治疗近期临床缓解率高。PBC 的治疗以熊去氧胆酸片为基础用药, 该药是惟一经临床双盲实验证实确切有效的药物^[15-16], 本研究应用熊去氧胆酸治疗的患者大部分获得缓解。对于 AIH-PBC 重叠综合征的治疗现仍没有(下转第 3654 页)

for the risk assessment of health and environmental effects of endocrine disruptors: a report of the U. S. EPA-sponsored workshop[J]. Environ Health Perspect, 1996, 104 Suppl 4: S715-740.

- [2] 胡家会. 持久性有机污染物(POPs)的研究进展[J]. 科技导报, 2006, 7(24): 27-29.
- [3] 赵晓民, 徐小民. 雌激素受体及其作用机制[J]. 西北农业科技大学学报, 2004, 32(12): 83-84.
- [4] 周景明, 秦占芬, 徐晓白, 等. 多氯联苯内分泌干扰作用及机理研究进展[J]. 科学通报, 2004, 49(1): 34-39.
- [5] 李剑, 徐飞, 李少旦, 等. 环境雌激素研究进展[J]. 现代预防医学, 2006, 33(8): 1355-1359.
- [6] 常青, 赵泽文, 李泽桂, 等. PCB153 诱导小鼠胚胎细胞凋亡对胚胎生长发育的影响[J]. 第三军医大学学报, 2007, 29(19): 1838-1840.
- [7] 周强, 许鹏飞, 赵晓娥, 等. Aroclor1254 对小鼠胚胎植入的影响[J]. 动物医学进展, 2009, 30(7): 60-63.
- [8] White R, Lees JA, Needham M, et al. Structural organization and expression of the mouse estrogen receptor[J]. Mol Endocrinol, 1987, 1(10): 735-744.
- [9] Shen ES, Hardenburg JL, Meade EH, et al. Estradiol induces galanin gene expression in the pituitary of the mouse in an estrogen receptor alpha-dependent manner[J]. Endocrinology, 1999, 140(6): 2628-2631.
- [10] Zhang QY, Dunbar D, Kaminsky LS. Characterization of

mouse small intestinal cytochrome P450 expression[J]. Drug Metab Dispos, 2003, 31(11): 1346-1351.

- [11] 李杰, 司纪亮. 环境内分泌干扰物质简介[J]. 环境与健康杂志, 2002, 19(1): 154-158.
- [12] 安胜军, 张永祥. 雌激素受体亚型及其配体调节基因转录机制的研究[J]. 生理科学进展, 2002, 33(4): 309-312.
- [13] Lazennec G. Estrogen receptor beta, a possible tumor suppressor involved in ovarian carcinogenesis[J]. Cancer Lett, 2006, 231(2): 151-157.
- [14] 李杰萍, 张浩, 叶棋浓. 雌激素受体 β 与乳腺癌[J]. 生物技术通讯, 2006, 17(4): 637-639.
- [15] Guo YL, Hsu PC, Hsu CC, et al. Semen quality after prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans[J]. Lancet, 2000, 356(9237): 1240-1241.
- [16] Mol NM, Sørensen N, Weihe P, et al. Spermaturia and serum hormone concentrations at the age of puberty in boys prenatally exposed to polychlorinated biphenyls[J]. Eur J Endocrinol, 2002, 146(3): 357-363.
- [17] Rozati R, Reddy PP, Reddanna P, et al. Role of environmental estrogens in the deterioration of male factor fertility[J]. Fertil Steril, 2002, 78(6): 1187-1194.
- [18] 杨絮, 韩为冬, 赵亚力. 乳腺癌与雌激素及有关内分泌治疗[J]. 现代肿瘤学, 2007, 15(5): 729-730.

(收稿日期: 2011-03-09 修回日期: 2011-08-12)

(上接第 3651 页)

达成共识, 但大部分学者仍认为激素联合熊去氧胆酸治疗效果优于单用激素或熊去氧胆酸治疗。

总之, 对于不明原因肝脏功能损害的患者, 除了嗜肝病病毒感染、药物损伤等因素外, 一定要反复多次筛查相关免疫指标, 并鼓励患者行肝脏穿刺肝组织病理学检查, 高度重视自身免疫性肝病早期诊断和及时恰当的相应治疗, 对自身免疫性肝病预后具有重要意义。

参考文献:

- [1] 李蕴伽. 自身免疫性肝病的诊断和治疗[J]. 继续教育, 2006, 20(7): 52-55.
- [2] 吴传勇, 邓安梅, 仲人前. 原发性胆汁性肝硬化基因易感性的研究进展[J]. 肝脏, 2007, 12(3): 207-209.
- [3] Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis[J]. Hepatology, 2010, 51(6): 2193-2213.
- [4] Heathcote EJ. Management of primary biliary cirrhosis. The American Association for the Study of Liver Diseases practice guidelines[J]. Hepatology, 2000, 31(4): 1005-1013.
- [5] Czaja AJ. Overlap syndrome of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis: a foray across diagnostic boundaries[J]. J Hepatol, 2006, 44(2): 251-252.
- [6] Beuers U. Hepatic overlap syndromes[J]. J Hepatol,

2005, 42 Suppl 1: S93-99.

- [7] Czaja AJ, Freese DK. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis[J]. Hepatology, 2002, 36(2): 479-497.
- [8] Czaja AJ. Current concepts in autoimmune hepatitis[J]. Ann Hepatol, 2005, 4(1): 6-24.
- [9] Kumagi T, Heathcote EJ. Primary biliary cirrhosis[J]. Orphanet J Rare Dis, 2008(3): 1.
- [10] 王绮夏, 马雄. 自身免疫性肝病自身抗体研究进展[J]. 肝脏, 2008, 13(6): 507-510.
- [11] Leung PS, Van de Water J, Coppel RL, et al. Molecular aspects and the pathological basis of primary biliary cirrhosis[J]. J Autoimmun, 1996, 9(2): 119-128.
- [12] Manns MP, Strassburg CP. Autoimmune hepatitis: clinical challenges[J]. Gastroenterology, 2001, 120(6): 1502-1517.
- [13] 邱德凯, 马熊. I 型自身免疫性肝炎患者的临床病理分析[J]. 中华消化杂志, 2002, 22(5): 275-278.
- [14] 邱德凯, 马熊. 自身免疫性肝病的基础和临床[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2006: 103-116.
- [15] 王宝恩. 重视原发性胆汁性肝硬化的研究[J]. 肝脏, 2002, 7(3): 145.
- [16] 刘良余. 原发性胆汁性肝硬化研究进展[J]. 亚太传统医药, 2009, 5(6): 151-152.

(收稿日期: 2011-05-09 修回日期: 2011-07-12)