

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.22.033

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210924.0542.002.html>(2021-09-24)

PBC 临床对症治疗及“亚临床”PBC 的研究进展*

程茗菀¹, 李 民², 李 晗¹, 刘一村¹综述, 卞兆连^{2△}审校

(1. 南通大学医学院, 江苏南通 226001; 2. 南通大学附属南通第三医院消化内科, 江苏南通 226001)

[摘要] 原发性胆汁性胆管炎(PBC)是一种以肝内小胆管非化脓性炎症为特征的器官特异性自身免疫性疾病。早期干预治疗对 PBC 患者的预后及生活质量提升都有极为重要的作用,但由于疾病本身临床表现的非典型性及各种肝内、肝外常见并发症的干扰,如何对 PBC 患者进行早期诊断仍是目前临床上亟待解决的问题。该文结合最新研究进展,对经典 PBC 的临床表现及对症处理进行归纳和总结,重点讨论了如何对“亚临床”PBC 患者诊断处理,以期为该疾病的早期鉴别与治疗提供依据。

[关键词] 原发性胆汁性胆管炎;临床表现;对症治疗

[中图分类号] R320 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)22-3927-04

Clinical symptomatic treatment of primary biliary cholangitis and research progress of "subclinical" PBC*

CHENG Shaochun¹, LI Min², LI Han¹, LIU Yicun¹, BIAN Zhaolian^{2△}

(1. Medical College, Nantong University, Nantong, Jiangsu 226001, China;

2. Department of Gastroenterology, Affiliated Nantong Third Hospital of Nantong University, Nantong, Jiangsu 226001, China)

[Abstract] Primary biliary cholangitis (PBC) is an organ-specific autoimmune disease characterized by non-suppurative inflammation of the small bile ducts in the liver. Early intervention therapy is of great importance to the prognosis and quality of life in the PBC patients. However, due to the atypical clinical manifestations of the disease itself and the interference of various common intrahepatic and extrahepatic complications, how to make early diagnosis of PBC patients is still an urgent clinical problem to be solved. This review combines the latest research progress to summarize the clinical manifestations and symptomatic treatment of classic PBC, focusing on how to diagnose and treat the patients with "subclinical" PBC, hoping to provide a basis for the early identification and treatment of the disease.

[Key words] primary biliary cholangitis; clinical manifestations; symptomatic treatment

随着我国临床医师对原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)认识的增加,自身抗体和肝活检等技术的广泛开展,该病的检出率明显上升,已经成为我国非病毒性肝病的重要组成部分。熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)作为食品药品监督管理局批准的一线药物,近 40 年来在 PBC 的治疗中占据了绝对的主导地位。多项研究表明长期服用 UDCA 可改善 PBC 患者肝脏生化指标、肠道菌群及脑缺血缺氧,同时具有延缓组织学进展及提高无移植生存率的作用^[1-2]。其他关于 PBC 的药物疗法较为有限,临床治疗更倾向于在原发病治疗的基础上对

一些临床症状进行干预,改善患者生活质量和预后^[3-4]。早期 PBC 患者的临床表现并不典型,无力和瘙痒是最常见的初始症状,治疗目标包括缓解症状、减少或推迟并发症、延长患者寿命等。早期对 PBC 患者进行干预治疗可以改善患者预后及生活质量,因此,本文归纳总结了 PBC 的一些临床表现及对症处理方法,以期对 PBC 的鉴别和对症治疗提供依据。

根据血清碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)升高和抗线粒体抗体(anti-mitochondrial antibody, AMA)阳性可对大多数 PBC 患者进行临床诊断,但该诊断标准并没有囊括 PBC 表现的全部范围。

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81600449);江苏省“青年医学人才”项目(QNRC2016400)。 作者简介:程茗菀(1997-),在读硕士,主要从事自身免疫性肝病方面的研究。 △ 通信作者, E-mail:bianzhaolian1998@163.com。

AMA 是诊断 PBC 灵敏度和特异度最高的血清抗体,尤其以 AMA-M2 亚型诊断价值最高,但 5%~10% PBC 患者的 AMA 为阴性^[5]。具有典型肝内胆汁淤积生化变化及肝活检符合 PBC 的病理特征,但 AMA 为阴性的患者被定义为 AMA 阴性 PBC 患者。抗糖蛋白 210(gp210)抗体及抗核蛋白体 100(sp100)抗体对 AMA 阴性 PBC 患者的诊断具有重要意义,2018 年美国肝病研究协会指南推荐将 gp210 抗体或 sp100 抗体阳性作为 AMA 阴性 PBC 患者的诊断标准之一^[6]。研究人员发现,AMA 阴性的女性患者更容易合并自身免疫疾病,在预后和生存方面,AMA 阴性患者也比阳性患者差,因此,对 AMA 阴性的 PBC 患者进行早期诊断尤为重要^[5]。在 ALP 异常的 PBC 患者中,AMA 被认为是高度特异性($\geq 95\%$)的,无须进行肝活检就可以可靠地诊断 PBC^[7],但到目前为止,还没有大规模的前瞻性研究来评估在缺乏 PBC 临床指征的情况下 AMA 的具体意义。对于血清 AMA 阳性而 ALP 水平正常者是否存在胆管损伤、是否会进展为 PBC、是否需要早期 UDCA 治疗、是否需要肝穿刺以明确诊断及如何确定肝穿刺时机等是目前的研究重点。

1 PBC 患者瘙痒、乏力症状的治疗

有 20%~70% 的 PBC 患者存在瘙痒症状,并且瘙痒程度与某些实验室指标的异常程度,疾病的持续时间及组织学严重程度无关^[8-9]。瘙痒的病理生理机制可能与胆汁酸和胆汁盐的积累,内源性阿片受体的失衡,自身抗体水平,性腺皮质类固醇等有关^[10-11]。尽管 UDCA 是 PBC 治疗的核心药物,但是其对瘙痒症状的改善无明显帮助^[12]。胆汁酸结合树脂作为治疗瘙痒的一线药物,具有丰富的临床经验佐证和良好的安全性,是目前唯一被批准用于治疗胆汁淤积性瘙痒的药物^[13]。利福平作为二线治疗药物,在治疗慢性胆汁淤积继发性瘙痒方面卓有成效,特别是对不能耐受或对胆汁酸结合受体应答不佳的瘙痒症患者作用良好。纳曲酮是阿片类药物的拮抗剂,作为治疗胆汁淤积性瘙痒的三线药物,其在 PBC 中控制瘙痒的疗效已在 2 项随机对照试验中得到证实^[14]。舍曲林和加巴喷丁属于选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂,作为胆汁淤积性瘙痒的经验治疗药物,通常在瘙痒患者对其他药物无反应的情况下应用^[15]。在一项小型安慰剂对照试验中,舍曲林已被证明可有效改善患者瘙痒症状,但其缓解瘙痒与其抗抑郁作用无关^[16]。目前,需要更多的多中心安慰剂对照试验对加巴喷丁的安全性及有效性进行验证。

乏力是另一种常见症状,会影响约 80% 的 PBC 患者,其主要生物学特征包括白天嗜睡和自主神经系

统功能障碍^[17-19]。有研究表明,乏力通常与焦虑症、抑郁症和睡眠障碍同时发生,被患者视为最影响生活质量的症状^[20-22]。与常规疲劳不同,PBC 所引起的乏力与运动无关,不能通过休息来缓解,并且其严重程度与疾病的组织学阶段和自身抗体水平无关^[23-24]。尽管 PBC 患者乏力的具体机制尚未被完全阐明,但研究人员认为,结构性脑异常,自主神经系统功能异常,心理因素及周围肌肉线粒体功能异常程度等可能在发病机制中占很大比例^[25-28]。目前尚无针对 PBC 乏力的特定治疗方法,临床评估应先从排除可能引起乏力的其他疾病(如贫血,甲状腺功能减退和抑郁)开始。如果乏力症状严重影响了患者的日常生活,可以尝试使用莫达非尼(一种批准用于发作性睡病的兴奋剂)来帮助患者缓解虚弱症状^[29-30]。

2 “亚临床”PBC 的临床特征

AMA 阳性而 ALP 正常,并且肝活检符合 PBC 肝组织诊断者被定义为“亚临床”PBC 患者。法国一项多中心、前瞻性队列研究发现,在 AMA 阳性但 ALP 正常的人群中,5 年内 PBC 的发生率仅为 16%^[31]。GULAMHUSEIN 等^[32]的研究成果佐证了上述发现:在 PBC 患者的一级亲属中,单纯 AMA 阳性者随访 8 年后无一例发展为 PBC。但与上述发现不同的是,MITCHISON 等^[33]曾对 29 例 AMA 阳性而 ALP 正常者进行了肝脏活检,发现 27 例患者显示了 PBC 的组织学特征。METCALF 等^[34]在 1996 年同样对一组由 29 例无症状的 AMA 阳性患者组成的队列进行了研究,肝活检筛查发现 24 例患者的组织学病变与 PBC 相符。在平均 17.8 年的随访期间,76% 的患者出现 PBC 症状,83% 的患者肝脏检查显示胆汁淤积。然而,没有患者发展为门脉高压或肝硬化,也没有患者死于 PBC,研究人员指出这些患者的疾病进展非常缓慢。一项来自瑞士的队列研究发现,80% AMA 阳性且 ALP 水平正常的患者具有典型的或与 PBC 相一致的肝脏组织学表现。同时该项研究发现在 22 例接受 UDCA 治疗的“亚临床”PBC 患者中有 14 例在治疗前谷氨酰转氨酶(γ -glutamyl-transferase,GGT)水平高于正常值,提出了 GGT 可以作为“亚临床”PBC 患者潜在的生物标志物^[35]。GERUSSI 等^[36]进行的大型国际研究也报告了 GGT 水平在预测 PBC 肝移植或死亡中的可靠预后价值。这些结果的差异可能是由于各项研究所使用的技术和诊断阈值及筛查人群的类型、年龄和性别结构不同造成的,因此,对于单纯 AMA 阳性患者,是否需要行肝活检进一步明确诊断,目前尚缺乏足够的临床证据,仍然需要多中心、前瞻性的大样本研究进一步明确。

近期上海仁济医院的研究人员在 60 例 AMA 阳性而 ALP 正常的试验组中发现了 49 例“亚临床”PBC 患者,并且其存在明显胆管反应及胆管细胞衰老的表现,但轻于典型 PBC 组,提示“亚临床”PBC 患者确实存在一定程度的胆管损伤。AMA 阳性可在患者出现临床症状、生化异常和组织学变化之前出现,及早行 AMA 检查可及时发现患者并有助于检测有 PBC 家族史的人群^[37]。同时建议该类患者尤其 AMA \geq 1:320 和 ALP $>$ 0.475 ULN 者及时进行肝穿刺活检术,以明确诊断^[38]。进一步的随访发现所有接受 UDCA 治疗的“亚临床”PBC 患者均未出现症状或肝功能持续异常,证明了终身服用 UDCA 的临床指南可能也同样适用于“亚临床”PBC 患者。

而日本之前的一项全国范围研究比较了早期 PBC 患者治疗组(UDCA 在诊断后 1 年内开始)和延期/不治疗组(UDCA 在诊断后 1 年开始或未给予 UDCA 治疗)的总生存率、失代偿症状的发生率和非肝脏相关病死率,发现延迟/不接受 UDCA 治疗并不影响早期 PBC 患者终点事件的发生率^[39]。并且提出早期 PBC 患者可能不需要 UDCA 的及时治疗干预,而是受益于“观察和等待”的治疗方法。尽管这里研究的早期对象是指那些无症状、ALP $<$ 1.67 \times 正常上限、正常胆红素和肝脏组织学处于 I~II 期的患者,但是其与“亚临床”PBC 患者肯定存在一定的交叉性。

仁济医院及日本研究结果之间的差异性值得进一步深究与挖掘。“亚临床”PBC 患者的疾病进展非常缓慢,而仁济医院的研究随访时间不足且样本量较小,可能并没有追踪到研究对象出现生化学异常。而来自日本的大数据研究在样本的选择上存在一定问题,延迟/不进行 UDCA 治疗组的患者明显更年轻,且 ALP 水平更低,另外一些 UDCA 治疗中断的患者被错误地记录为从未接受过 UDCA 治疗,这些可能对研究结果产生了一定的影响。具体这种“亚临床”PBC 患者是否需要在诊断初期即进行 UDCA 治疗仍然值得商榷,需要更加有效和持续时间和更长的临床试验进行辅助判断。

PBC 作为典型的肝脏特异的自身免疫性疾病,肝内免疫失衡是其重要发病机制,目前尚不能被完全治愈。该病的发作具有隐匿性,早期难以被发现。掌握 PBC 患者的临床特点对疾病的诊断和预后具有重要的指导意义。

参考文献

- [1] TANG R, WEI Y, LI Y, et al. Gut microbial profile is altered in primary biliary cholangitis and partially restored after UDCA therapy[J]. *Gut*, 2018, 67(3):534-541.
- [2] HARMS M, VAN BUUREN H, CORPEchot C, et al. Ursodeoxycholic acid therapy and liver transplant-free survival in patients with primary biliary cholangitis[J]. *J Hepatol*, 2019, 71(2):357-365.
- [3] SHAH R A, KOWDLEY K V. Mechanisms and treatments of pruritus in primary biliary cholangitis[J]. *Semin Liver Dis*, 2019, 39(2):209-220.
- [4] GATSELIS N K, GOET J C, ZACHOU K, et al. Factors Associated with progression and outcomes of early stage primary biliary cholangitis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18(3):684-692.
- [5] CAREY E J, ALI A H, LINDOR K D. Primary biliary cirrhosis[J]. *Lancet*, 2015, 386(10003):1565-1575.
- [6] LINDOR K, BOWLUS C, BOYER J, et al. Primary biliary cholangitis: 2018 practice guidance from the American association for the study of liver diseases[J]. *Hepatology*, 2019, 69(1):394-419.
- [7] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of cholestatic liver diseases[J]. *J Hepatol*, 2009, 51(2):237-267.
- [8] RISHE E, AZARM A, BERGASA N V. Itch in primary biliary cirrhosis: a patients' perspective[J]. *Acta Derm Venereol*, 2008, 88(1):34-37.
- [9] KREMER A E, NAMER B, BOLIER R, et al. Pathogenesis and management of pruritus in PBC and PSC[J]. *Dig Dis*, 2015, 33 Suppl 2:164-175.
- [10] CARRION A F, ROSEN J D, LEVY C. Understanding and treating pruritus in primary biliary cholangitis[J]. *Clin Liver Dis*, 2018, 22(3):517-532.
- [11] TRIVEDI H D, LIZAOLA B, TAPPER E B, et al. Management of Pruritus in primary biliary cholangitis: a narrative review[J]. *Am J Med*, 2017, 130(6):744. e1-744. e7.
- [12] NEVENS F, ANDREONE P, MAZZELLA G, et al. A placebo-controlled trial of obeticholic acid in primary biliary cholangitis[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(7):631-643.

- [13] INVERNIZZI P, FLOREANI A, CARBONE M, et al. Primary biliary cholangitis: advances in management and treatment of the disease [J]. *Dig Liver Dis*, 2017, 49(8): 841-846.
- [14] TERG R, CORONEL E, SORDÁ J, et al. Efficacy and safety of oral naltrexone treatment for pruritus of cholestasis, a crossover, double blind, placebo-controlled study [J]. *J Hepatol*, 2002, 37(6): 717-722.
- [15] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis [J]. *J Hepatol*, 2017, 67(1): 145-172.
- [16] MAYO M, HANDEM I, SALDANA S, et al. Sertraline as a first-line treatment for cholestatic pruritus [J]. *Hepatology*, 2007, 45(3): 666-674.
- [17] NEWTON J L, GIBSON G J, TOMLINSON M, et al. Fatigue in primary biliary cirrhosis is associated with excessive daytime somnolence [J]. *Hepatology*, 2006, 44(1): 91-98.
- [18] JONES D E, NEWTON J L. An open study of modafinil for the treatment of daytime somnolence and fatigue in primary biliary cirrhosis [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 25(4): 471-476.
- [19] NEWTON J L, HUDSON M, TACHTATZIS P, et al. Population prevalence and symptom associations of autonomic dysfunction in primary biliary cirrhosis [J]. *Hepatology*, 2007, 45(6): 1496-1505.
- [20] MELLE G F, PELLE G, NEWTON J L, et al. Impact of primary biliary cirrhosis on perceived quality of life: the UK-PBC national study [J]. *Hepatology*, 2013, 58(1): 273-283.
- [21] STANCA C M, BACH N, KRAUSE C, et al. Evaluation of fatigue in U. S. patients with primary biliary cirrhosis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2005, 100(5): 1104-1109.
- [22] TALWALKAR J A, DONLINGER J J, GOSARD A A, et al. Fluoxetine for the treatment of fatigue in primary biliary cirrhosis: a randomized, double-blind controlled trial [J]. *Dig Dis Sci*, 2006, 51(11): 1985-1991.
- [23] BJÖRNSSON E, SIMREN M, OLSSON R, et al. Fatigue is not a specific symptom in patients with primary biliary cirrhosis [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2005, 17(3): 351-357.
- [24] CHALIFOUX S L, KONYN P G, CHOI G, et al. Extrahepatic Manifestations of primary biliary cholangitis [J]. *Gut Liver*, 2017, 11(6): 771-780.
- [25] JONES D E, GRAY J C, NEWTON J. Perceived fatigue is comparable between different disease groups [J]. *QJM*, 2009, 102(9): 617-624.
- [26] LEE J Y, DANFORD C J, TRIVEDI H D, et al. Treatment of fatigue in primary biliary cholangitis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Dig Dis Sci*, 2019, 64(8): 2338-2350.
- [27] KHANNA A, LEIGHTON J, LEE WONG L, et al. Symptoms of PBC-Pathophysiology and management [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2018, 34: 41-47.
- [28] YAGI M, TANAKA A, ABE M, et al. Symptoms and health-related quality of life in Japanese patients with primary biliary cholangitis [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 12542.
- [29] HARDY T, MACDONALD C, JONES D E, et al. A follow-up study of modafinil for the treatment of daytime somnolence and fatigue in primary biliary cirrhosis [J]. *Liver Int*, 2010, 30(10): 1551-1552.
- [30] IAN GAN S, DE JONGH M, KAPLAN M M. Modafinil in the treatment of debilitating fatigue in primary biliary cirrhosis: a clinical experience [J]. *Dig Dis Sci*, 2009, 54(10): 2242-2246.
- [31] DAHLQVIST G, GAOUAR F, CARRAT F, et al. Large-scale characterization study of patients with antimitochondrial antibodies but nonestablished primary biliary cholangitis [J]. *Hepatology*, 2017, 65(1): 152-163.
- [32] GULAMHUSEIN A, JURAN B, ATKINSON E, et al. Low incidence of primary biliary cirrhosis (PBC) in the first-degree relatives of PBC probands after 8 years of follow-up [J]. *Liver Int*, 2016, 36(9): 1378-1382.
- [33] MITCHISON H, BASSENDINE M, HENDRICK A, et al. Positive antimitochondrial antibody but normal alkaline phosphatase: is this primary biliary cirrhosis [J]. *Hepatology*, 1986, 6(6): 1279-1284. (下转第 3936 页)

- [27] NEGRONI A, COLANTONI E, PIERDOMENICO M, et al. RIP3 and pMLKL promote necroptosis-induced inflammation and alter membrane permeability in intestinal epithelial cells [J]. *Dig Liver Dis*, 2017, 49(11):1201-1210.
- [28] LEE K H, KANG T B. The molecular links between cell death and inflammasome [J]. *Cells*, 2019, 8(9):1057.
- [29] 陈鑫. 超高分辨率显微成像研究 MLKL 依赖的细胞坏死机制 [D]. 厦门: 厦门大学, 2013.
- [30] SHULGA N, PASTORINO J G. GRIM-19-mediated translocation of STAT3 to mitochondria is necessary for TNF-induced necroptosis [J]. *J Cell Sci*, 2012, 125(12):2995-3003.
- [31] KIM H, ZAMEL R, BAI X H, et al. Ischemia-reperfusion induces death receptor-independent necroptosis via calpain-STAT3 activation in a lung transplant setting [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2018, 315(4):595-608.
- [32] SMITH A D, LU C, PAYNE D, et al. Autocrine IL6-mediated activation of the STAT3-DNMT axis silences the TNF α -RIP1 necroptosis pathway to sustain survival and accumulation of myeloid-derived suppressor cells [J]. *Cancer Res*, 2020, 80(15):3145-3156.
- [33] WANG S, NI H M, DORKO K, et al. Increased hepatic receptor interacting protein kinase 3 expression due to impaired proteasomal functions contributes to alcohol-induced steatosis and liver injury [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(14):17681-17698.
- [34] ZHANG L, WANG X, CHEN S, et al. Medium-chain triglycerides attenuate liver injury in lipopolysaccharide-challenged pigs by inhibiting necroptotic and inflammatory signaling pathways [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11):3697.
- [35] ZHUANG Y, XU H C, SHINDE P V, et al. Fragile X mental retardation protein protects against tumour necrosis factor-mediated cell death and liver injury [J]. *Gut*, 2020, 69(1):133-145.
- [36] CHEN L, CAO Z, YAN L, et al. Circulating receptor-interacting protein kinase 3 are increased in HBV patients with acute-on-chronic liver failure and are associated with clinical outcome [J]. *Front Physiol*, 2020, 11:526.

(收稿日期:2021-02-18 修回日期:2021-07-08)

(上接第 3930 页)

- [34] METCALF J, MITCHISON H, PALMER J, et al. Natural history of early primary biliary cirrhosis [J]. *Lancet*, 1996, 348(9039):1399-1402.
- [35] TERZIROLI BERETTA-PICCOLI B, STIRNIMANN G, MERTENS J, et al. Primary biliary cholangitis with normal alkaline phosphatase: a neglected clinical entity challenging current guidelines [J]. *J Autoimmun*, 2020, 116:102578.
- [36] GERUSSI A, BERNASCONI D, O'DONNELL S, et al. Measurement of gamma glutamyl transferase to determine risk of liver transplantation or death in patients with primary biliary cholangitis [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2021, 19(8):1688-1697.
- [37] HEATHCOTE E. Management of primary biliary cirrhosis. The American association for the study of liver diseases practice guidelines [J]. *Hepatology*, 2000, 31(4):1005-1013.
- [38] SUN C, XIAO X, YAN L, et al. Histologically proven AMA positive primary biliary cholangitis but normal serum alkaline phosphatase: is alkaline phosphatase truly a surrogate marker [J]. *J Autoimmun*, 2019, 99:33-38.
- [39] TANAKA A, HIROHARA J, NAKANO T, et al. Effect of deferred or no treatment with ursodeoxycholic acid in patients with early primary biliary cholangitis [J]. *Hepatol Res*, 2018, 48(9):727-734.

(收稿日期:2021-03-18 修回日期:2021-07-28)