

防治指南

《2018年美国肝病学会原发性胆汁性胆管炎实践指导》摘译

王璐, 韩英

(空军军医大学西京医院 消化内科, 西安 710032)

关键词: 原发性胆汁性胆管炎; 美国; 诊疗准则

中图分类号: R575.22

文献标志码: B

文章编号: 1001-5256(2018)11-2300-05

An excerpt of primary biliary cholangitis: 2018 practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases

WANG Lu, HAN Ying. (Department of Digestive Diseases, Xijing Hospital, Air Force Military Medical University, Xi'an 710032, China)

Key words: primary biliary cholangitis; United States; practice guideline

本实践指导是对2009年美国肝病学会(AASLD)发布的首发性胆汁性胆管炎(PBC)指南的更新。2018年的更新内容包括病因和诊断、成像的作用、临床表现和治疗。本指导为PBC患者的筛查、诊断和临床管理提供了数据支持,与2009年AASLD实践指南不同的是,2018年指南未行系统评价,亦未应用GRADE分级系统评价证据质量和推荐强度,而是基于专家小组的共识和对已发表文献综述的陈述、分析。证据的质量(水平)和每个指导声明的强度没有评级。

1 PBC的病因

PBC是一种以血清线粒体抗体(AMA)升高和胆管特异性损伤为病理特征的自身免疫性疾病。AMA是PBC的特异性自身抗体,其识别的抗原主要是位于线粒体内膜上的丙酮酸脱氢酶复合体E2亚单位(PDC-E2)。PBC肝组织中亦可见CD4⁺CD8⁺ PDC-E2特异性T淋巴细胞浸润。

PBC的病因和发病机制不清,目前认为可能是遗传背景与环境因素相互作用导致的异常自身免疫反应。同卵双胞胎PBC共患率高于双卵双胞胎,以及人类白细胞抗原等位基因与PBC密切相关均为PBC遗传风险提供了证据。其次,泌尿系感染、激素替代治疗、染指甲和吸烟可能是PBC发病的高危因素。

2 PBC的自然史

PBC呈全球分布,可发生于所有种族和民族。据估计PBC总体患病率为1.9/10万~40.2/10万。

PBC进程可持续数十年,但个体差异大。由于PBC诊断

和管理的进步,更多患者在疾病早期被发现,且药物治疗反应良好。目前欧洲和北美的PBC肝移植率均下降,但PBC的总体患病率仍呈上升趋势。

AMA可见于肝功能正常的无症状患者,且不同人群AMA阳性率不同。有研究认为意大利普通人群AMA阳性率为0.5%,日本人群为0.64%。一项对229例AMA阳性者长达7年的随访研究发现PBC 5年发病率为16%。

PBC患者一级亲属(first-degree relative, FDR)的AMA阳性率约为13.1%,且女性高于男性。

2.1 前熊去氧胆酸(UDCA)时代

2.1.1 无症状与有症状患者 来自英国、北美和瑞典的系列研究发现,无症状患者从诊断到症状出现的平均时间为2~4.2年。无UDCA时代,PBC患者生存期明显较短,无症状患者10年生存率为50%~70%,有症状患者,自症状出现生存期5~8年不等。

2.1.2 疾病进展 组织学分期可预测生存。在未进行有效治疗的情况下,PBC患者发展为广泛纤维化的平均时间为2年,平均每1.5年组织学进展1期。

英格兰东北部和欧洲的数据显示,PBC患者5年随访期内进展为失代偿期[腹水、出血、肝性脑病或高胆红素血症(>6 mg/dl)]的发生率为15%,但两项研究患者入组时均有半数已进展为肝硬化。

一项纳入了256例患者(28%有肝硬化)的回顾性研究发现,31%发展为食管静脉曲张,静脉曲张发生后的3年生存率为59%,而第1次出血后生存率降为46%。

2.2 UDCA时代(约1990年) UDCA是美国批准用于PBC治疗的首选药物。研究认为UDCA可显著改善患者的生化指标,延缓组织学进展,提高非肝移植生存率。但一项纳入了180例患者的回顾性研究表明UDCA并不能降低食管静脉曲张的出血率。

doi:10.3969/j.issn.1001-5256.2018.11.007

收稿日期:2018-10-06;修回日期:2018-10-06。

作者简介:王璐(1985-),女,主治医师,主要从事自身免疫性肝病的基础和临床研究。

通信作者:韩英,电子邮箱:hanying@fmmu.edu.cn。

[本文首次发表于Hepatology, 2018]

3 生存情况

3.1 预后模型 前 UDCA 时代,1983 年 Roll 提出了第 1 个 PBC 特异性模型(the Yale model),认为年龄、血清胆红素、肝肿大和进展期纤维化或肝硬化是预后较差的独立危险因素,但由于该模型需要进行肝活组织检查而限制了其应用。1985 年 Christensen 提出的欧洲模型也需要肝活组织检查。后续提出的 Mayo 模型,评估预后无需行肝活组织检查。

UDCA 治疗后出现的一系列模型,大多数是基于血清 ALP 等变化。GLOBE 评分和 UK-PBC 评分是 2 个最新的、基于多中心、较大样本量获得的预后评估模型。尽管仍需要在其他种族和人群中验证,但 GLOBE 和 UK-PBC 优于先前的模型。

3.2 其他预后评价指标 胆红素水平是生存的最佳预测因子,是所有 PBC 预后数学模型中最重要的组成部分。血清 ALP < 2 倍正常值上限(ULN)是治疗应答的可靠预测因子。瞬时弹性成像是一种评估预后和疗效的新技术。

4 PBC 的诊断

排除其他原因导致的慢性胆汁淤积,尤其是不明原因引起的血清 ALP 升高的中年女性,应该怀疑 PBC 可能,诊断主要通过检测血清 AMA,肝活组织检查可提供进一步证据,但非必需。

4.1 肝生化检测 大多数 PBC 患者肝功能显示 ALP 升高,转氨酶(ALT 或 AST)轻度升高,免疫球蛋白(主要是 IgM)升高,高水平的转氨酶(ALT 或 AST)可能与 IgG 升高相关。生化指标水平与疾病严重程度密切相关。无肝硬化患者,ALP 升高程度与胆管损害和炎症程度密切相关。转氨酶活性和 IgG 升高主要反映汇管区小叶坏死和炎症程度,高胆红素血症反映胆管炎症和碎片状坏死的严重程度。血清胆红素、 γ -球蛋白和透明质酸的增加以及血清 Alb 和 PLT 水平的下降是肝硬化和门静脉高压症的早期指标。

4.2 自身抗体 PBC 患者 AMA 阳性率为 95%,约 50% 的患者抗核抗体(ANA)和抗平滑肌抗体(SMA)阳性,5%~10% 的患者 AMA 阴性或滴度 $\leq 1/80$ 。AMA 存在与否对诊断非常重要,但 AMA 水平与疾病严重程度无关。抗 gp210 和(或)抗 sp100 为 PBC 的特异性抗核抗体,可能与疾病预后相关,几乎所有 AMA 阴性的 PBC 患者都有 PBC 特异性抗核抗体。近期研究表明,抗 kelch 样 12 和抗己糖激酶 1 在 AMA 阴性 PBC 中的阳性率分别为 35% 和 22%,但该检测尚未广泛开展。

4.3 组织学检查 肝活组织检查不是 PBC 诊断必需。活组织检查标本至少应包含 10~15 个汇管区。组织学病变分为 4 期。AMA 阴性患者肝活组织检查有助于排除其他肝脏疾病。

4.4 影像学检查 所有具有胆汁淤积生化证据的患者都应该进行肝脏和胆管的无创成像。优先推荐 MRI 和内镜检查,以排除原发性硬化性胆管炎或其他胆道疾病。瞬时弹性成像是一种非侵入性检测,在诊断纤维化方面具有高度准确性,肝硬度进展提示预后不良。

推荐意见:

(1)满足下列 3 条标准中 2 条即可诊断 PBC:①血清生化提示 ALP 升高;②AMA 阳性,或 AMA 阴性时其他 PBC 特异性自身抗体,如 sp100、gp210 阳性;③组织学证据提示非化脓性破坏性胆管炎和小叶间胆管损伤。

5 临床表现

乏力和瘙痒是 PBC 最常见的症状,症状严重程度与疾病进展无显著相关性。

5.1 乏力 乏力症状相对持久或进展缓慢,严重乏力可能与生存率降低有关。导致其原因尚不清楚,可能与体位性低血压、嗜睡、认知缺陷、酸中毒引起的肌肉受损有关。

5.2 瘙痒 早期研究报道瘙痒可见于 20%~70% 的患者,由于早期无症状患者诊断数量的增加,瘙痒症状已不常见。然而,晚期患者瘙痒症状减轻的原因尚不清楚。

5.3 腹痛 约 17% 的患者出现右上腹疼痛,可自行消失。

5.4 其他自身免疫性疾病的表现 PBC 患者可合并多种自身免疫性疾病,其中最常见的是干燥综合征、CREST 综合征(钙质沉着-雷诺氏现象-食道功能障碍-指端硬化-毛细血管扩张)、硬皮病(系统性硬化症)。

6 体征

早期患者可无异常体征,亦可见肝肿大、抓痕、黄色斑和黄色瘤。晚期患者可见黄疸、色素沉着和门静脉高压症的相关表现。

7 特殊类型的 PBC

7.1 AMA 阴性 PBC AMA 阴性 PBC 的诊断只有在缺乏 PBC 特异性自身抗体(如 sp100、gp210、抗 kelch 样 12 和抗己糖激酶 1)时需要借助肝穿刺活组织检查。AMA 阴性 PBC 与 AMA 阳性 PBC 几乎相同,但也有一定差异,如 ANA、SMA 水平稍高, IgM 水平稍低,胆管损伤更重,非肝脏自身免疫性疾病发生更多,但两者的治疗尚无差异。

7.2 PBC/自身免疫性肝炎(AIH)重叠综合征 PBC/AIH 重叠综合征尚无确切定义,通常是指 AMA 阳性的 PBC 患者同时诊断患有 AIH。亦有报道认为 PBC 患者可能相继发生 AIH,而 AIH 患者相继发生 PBC 则相对少见。

目前使用的 PBC/AIH 重叠综合征诊断标准分别来自国际自身免疫性肝炎研究组(IAIHG)和巴黎研究组。IAIHG 建议,对 PBC 患者使用 AIH 评分标准来判断是否存在重叠综合征。但由于该评分系统诊断 AIH 需除外其他肝脏疾病,故将 AMA 阳性和(或)生化、组织学胆管改变记为负分项目以除外 PBC。因此,IAIHG 评分系统可能并不适用于 PBC/AIH 重叠综合征的诊断。2008 年 IAIHG 提出了简化标准,其中并未包含 AMA 和胆管改变,其诊断 PBC/AIH 重叠综合征的诊断率为 12%(旧标准为 4%)。最常用的标准为巴黎标准,满足以下标准中的 3 项即可作出诊断:(1)血清 ALT > 5 × ULN;(2)IgG ≥ 2 × ULN 或血清 SMA 阳性;(3)肝组织学提示中-重度界面性肝炎。

仅有小样本报道认为,重叠综合征患者发生门静脉高压、死亡和对肝移植的需求率更高。但重叠综合征患者的治疗尚无明确的一致性建议。

尚不能确定 PBC/AIH 重叠综合征患者是否是一个独特的临床群体,有限数据表明该类患者对 UDCA 的生化应答反应与单纯 PBC 无异,而加用免疫抑制治疗的临床益处和危害还需进一步研究。

7.3 延续 PBC/AIH 是指对 UDCA 应答良好的 AMA 阳性 PBC 患者,随着治疗进展逐渐出现 AIH 的临床特征。这些患者血清 AMA 可能转阴,肝组织学出现典型的 AIH 改变且对免疫抑制剂应答良好。

7.4 AMA 阳性 AIH 即血清 AMA 阳性的 AIH 患者,此类患者相关研究数据较少。

推荐意见:

(2)如果满足其他标准,包括胆汁淤积性表现和 PBC 特异性自身抗体如 sp100 或 gp210 阳性,AMA 阴性 PBC 的诊断不需要进行肝活组织检查。

(3)当 ALT 活性超过 $5 \times \text{ULN}$ 时,PBC 患者应考虑肝活组织检查以排除伴随的 AIH 或其他肝病。

(4)在疑似 PBC/AIH 重叠的情况下,治疗应针对主要的组织学损伤模式。

8 PBC 治疗

8.1 熊去氧胆酸(UDCA) UDCA 是 PBC 的一线治疗药物,推荐剂量为 $13 \sim 15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,分次或1次顿服,其作用机制包括:促进胆汁分泌、细胞保护、抗炎和免疫调节作用。研究表明 UDCA 治疗可显著改善患者的生化指标,提高生存率。然而,也有一些荟萃分析对此结论提出了质疑,可能与其纳入了短期研究以及 UDCA 剂量不足的研究有关。

UDCA 可以减少 PBC 患者对肝移植的需求。一项纳入了 4845 例患者的大型国际荟萃分析发现,UDCA 可显著改善 PBC 患者 5、10 和 15 年的非肝移植生存率。UDCA 可用于任何阶段 PBC 的治疗,但组织学早期患者获益更大。

UDCA 治疗剂量非常重要。有研究表明 $13 \sim 15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 明显优于 $5 \sim 7 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 和 $23 \sim 25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。消胆胺、胆汁酸螯合剂以及一些抗酸剂可能干扰 UDCA 吸收,同时服用时需间隔 1 h 以上。肝、肾疾病患者无需调整剂量。

血清 ALP 和 TBil 是评价预后的重要指标。肝生化改善可出现在治疗后数周,90% 发生于治疗后 6~9 个月内,约 20% 患者 2 年后肝功能正常。目前有多种评价 UDCA 生化应答的二元标准,约有 40% 的患者对 UDCA 治疗应答不佳。其次,基于连续变量的评分系统也相继被开发用于预后评估。此外,瞬时弹性成像也可用于 PBC 患者的风险分层。一项研究表明,肝硬度 $>9.6 \text{ kPa}$ 者进展为失代偿期、死亡或肝移植的风险升高 5 倍。肝活组织检查不推荐作为评价疗效的指标。

UDCA 治疗可降低血清低密度脂蛋白水平,降低静脉曲张

发生风险,减缓组织学进展,但不能改善乏力、瘙痒、自身免疫相关表现和骨病。

UDCA 的不良反应该较少,体质量增加、腹泻、脱发均不常见。

8.2 奥贝胆酸(OCA) 2016 年 5 月 OCA 被批准用于 UDCA 治疗 1 年后应答不佳或不能耐受的患者。OCA 是一种法尼醇 X 受体(FXR)激动剂,其效力是内源性配体鹅去氧胆酸的 100 倍,通过 FXR 激活调节胆汁酸的合成、吸收、转运和分泌。动物研究中发现 FXR 活化具有抗纤维化和抗炎作用。

OCA 可显著降低血清 ALP 水平,其他肝生化指标和炎症指标也有一定改善,但瘙痒是 OCA 最严重的不良反应,且瘙痒发生呈剂量依赖性。

有数据表明 UDCA 联合 OCA 可降低失代偿期肝硬化、肝细胞癌、肝移植和肝脏相关死亡的 15 年累积发病率。

OCA 的推荐起始剂量为 5 mg/d ,治疗 3 个月后,如果肝生化指标仍然异常且患者耐受良好,剂量可增加至 10 mg/d 。

OCA 在失代偿期肝硬化中的益处尚未确定。此外,2017 年 9 月美国食品和药物管理局发布了关于 OCA 在中度至重度肝损伤(Child-Pugh-Turcotte B 或 C 级)患者中给药的警告。因此,不建议在失代偿期 PBC 患者中使用 OCA。

8.3 食物和草药 对于 PBC 患者的饮食没有具体建议,但不推荐使用未经烹煮的海鲜或未经巴氏杀菌的牛奶。

水飞蓟素与 UDCA 联用,未发现额外受益。尚无其他草药产品的临床安全性或疗效性证据。

8.4 具有前景的新药 非诺贝特和苯扎贝特可显著降低血清 ALP 水平。但老年患者和肝纤维化评分较低的患者使用苯扎贝特可能更易获益。此外,大多数瘙痒患者使用苯扎贝特后瘙痒症状显著改善。

UDCA 联合苯扎贝特可显著改善肝生化指标,尤其是血清 ALP 水平,并且瘙痒和肝纤维化也有一定改善。贝特类药物治疗瘙痒的研究仍在进行中(NCT02701166)。

贝特类药物的不良反应有肌痛、胃灼热,血清肌酸酐、胆红素和转氨酶升高,但这些症状通常是可逆的。尚无失代偿期患者使用贝特类药物的相关研究,应予以避免。

尚未发现单用其他药物对 PBC 有效,包括苯丁酸氮芥、青霉胺、环孢菌素、皮质类固醇、硫唑嘌呤、霉酚酸酯、沙利度胺、甲氨蝶呤、马来酸盐和秋水仙碱。

正在研究的新药包括选择性过氧化物酶体增殖物激活受体 δ 激动剂(seladelpar)和其他 FXR 激动剂。

推荐意见:

(5)对于肝酶异常的 PBC 患者,无论组织学阶段如何,均建议口服剂量为 $13 \sim 15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的 UDCA。

(6)对于需要服用胆汁酸螯合剂的患者,应该在服用胆汁酸螯合剂前至少 1 h 或 4 h 后服用 UDCA。

(7)应在开始治疗后 12 个月评估患者对 UDCA 的生化反应,

以确定是否需要进行治疗。

(8)对 UDCA 应答不佳的患者应考虑联合 OCA 治疗,OCA 起始剂量为 5 mg/d。

(9)贝特类药物可被用作 PBC 患者和 UDCA 应答不佳者的替代治疗。

(10)失代偿性肝病患者(Child-Pugh-B 或 C 级)不鼓励使用 OCA 和贝特类药物。

9 PBC 的症状管理

PBC 患者的症状严重影响生活质量,且这些症状通常不会因接受 UDCA 或 OCA 得以改善,因此需要单独评估和治疗。

9.1 乏力的管理 乏力是多种因素的,应考虑 PBC 以外的原因。5-羟色胺神经递质可能与乏力症状相关,但昂丹司琼(5-羟色胺受体拮抗剂)和氟西汀(选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂)均未发现对乏力有效。尚无治疗 PBC 乏力的具体推荐意见。难治性乏力不是肝移植的有效指征,因为移植后乏力持续存在。

9.2 瘙痒的管理

避免穿着紧身或容易引起瘙痒的衣服,保持皮肤湿润,温水洗澡,冰袋冷敷可能对瘙痒有效。

9.2.1 阴离子交换树脂 消胆胺、考来替泊等治疗瘙痒效果有限。消胆胺的推荐剂量为:每顿 4 g,饭前 20 min 服用,最大剂量为 16 g/d,服用其他药物后 1 h 或前 4 h 服用。不良反应包括:腹胀、便秘、腹泻。

9.2.2 利福平 多个小规模临床试验认为利福平治疗 PBC 瘙痒有效,推荐剂量为 150~300 mg/d,但有利福平引起药物性肝损伤(可进展为急性肝衰竭)、溶血、肾损害和药物代谢改变报道。胆红素高于 2.5 mg/dl 的患者应避免使用。此外,利福平是一种肝药酶诱导剂,与多种药物有相互作用,联合治疗时应谨慎使用。

9.2.3 阿片类拮抗剂 可能有助于改善瘙痒,但可能会出现戒断症状,需有经验的医师由小剂量开始,逐渐调整至最佳剂量。如纳洛酮 12.5 mg/d 开始,每 3~7 d 增加 12.5 mg,直至瘙痒得到改善,或先静脉注射纳洛酮,而后转为口服。纳洛酮诱发的肝损伤虽不常见,但有可能,应定期监测肝功能。

9.2.4 其他药物 5-羟色胺系统可能与瘙痒有关,因此,舍曲林和昂丹司琼可被用于治疗皮肤瘙痒。苯巴比妥虽可改善胆汁淤积性瘙痒,但可能诱发或加重乏力、维生素 D 缺乏和牙龈增生。抗组胺药可能对瘙痒有效,但有干燥症状的患者可能不能耐受抗组胺药的口干症状。此外,血浆置换、胆管引流、光疗等均可能对瘙痒有效。

推荐意见:

(11)对于有瘙痒症的 PBC 患者应使用阴离子交换树脂作为初始治疗。

(12)对离子交换树脂不耐受的患者可考虑使用以下药物:①利福平 150~300 mg,2 次/d;②口服阿片类拮抗剂如纳曲酮,

50 mg/d;③舍曲林 75~100 mg/d。

9.3 干燥综合征的管理

9.3.1 干眼症 轻度干眼症可使用羟丙基甲基纤维素或羧甲基纤维素眼药水。中度至重度患者应由眼科专家酌情考虑使用免疫抑制剂如环孢菌素或立他司特。毛果芸香碱和西维美林等胆碱能药物也可能有效。除此之外,手术、热疗或光疗也可能对眼干有一定作用。

9.3.2 口干 口干患者龋齿风险增加,应定期进行口腔清洁。轻度口干可咀嚼无糖口香糖、使用口腔喷雾剂、唾液替代品。中度至重度患者可酌情使用胆碱能药物。

推荐意见:

(13)干眼症的处理可采用以下方法:①最初应该使用人工泪液;②毛果芸香碱或西维美林可用于对人工泪液疗效不好的患者;③环孢菌素或立他司特眼用乳剂可用于对其他药物疗效不佳的患者,推荐在眼科医生的监督下使用。

(14)下列治疗可用于口干症和吞咽困难:①可以尝试非处方唾液替代品;②使用唾液替代品但仍有症状的患者,可以使用毛果芸香碱或西维美林。

10 预防保健

避免过量饮酒、肥胖和吸烟。对于有肝硬化的患者应充分告知使用非甾体类抗炎药、苯二氮卓类和氨基糖苷类的潜在风险。

11 一般建议

11.1 激素替代和怀孕 雌激素可加重胆汁淤积,因此口服避孕药或雌激素制剂可能诱发或加重瘙痒。此外,怀孕期间,即使怀孕初期,瘙痒症状也可能加重,而且分娩后瘙痒可能无法完全消退。

对于有肝硬化的 PBC 孕妇,建议在血容量明显增加的妊娠中期检查静脉曲张。孕期使用 β 受体阻滞剂是安全的。

11.2 家庭成员筛选 PBC 患者家庭成员患病风险增加,尤其是女性 FDR。建议年龄大于 30 岁的女性 FDR 均应进行筛查。通过血清 ALP 进行初筛;如果 ALP 升高,进行 AMA 筛查;若 AMA 阴性,每隔 5 年重复筛查。

11.3 长期随访 PBC 患者长期口服 UDCA,应每 3 个月或 6 个月复查肝功能。每年监测甲状腺功能。对于 Mayo 风险评分 >4.1 分或瞬时弹性成像 ≥ 17 kPa 的肝硬化患者,每 2~3 年复查胃镜,评估静脉曲张。骨密度每 2 年评估 1 次。黄疸患者每年监测脂溶性维生素水平。

12 肝硬化并发症

12.1 肝细胞癌 PBC 患者肝细胞癌风险略有增加,尤其是男性患者和晚期患者最易发生肝细胞癌。对 UDCA 应答不佳是发生肝细胞癌的重要危险因素。因此,男性患者和肝硬化患者每 6 个月行超声筛查肝细胞癌。对未行肝活组织检查的患者,应对血小板计数降低、Mayo 风险评分 >4.1 分,或瞬时弹性成像 ≥ 17 kPa 者进行肝细胞癌筛查。

12.2 门静脉高压的管理 门静脉高压症的处理同其他类型

肝硬化。

推荐意见:

(15)疑似肝硬化患者应在诊断时接受内镜下静脉曲张筛查。

(16)目前建议对男性患者和肝硬化患者定期进行肝细胞癌筛查,每6个月进行1次横断面成像。

13 胆汁淤积症相关表现

13.1 骨质疏松/骨质疏松症 有纤维化的PBC患者发生骨质疏松的风险增加,应每2年行骨密度检测。所有围绝经期和绝经后女性,如果没有肾结石病史,建议每日补充钙(1500 mg/d)和维生素D(1000 IU/d)。晚期患者应每年监测维生素D水平。有研究显示阿仑膦酸盐可显著改善骨质疏松症,依替膦酸盐则无效。鉴于安全考虑,激素替代治疗很少用于改善骨密度。

推荐意见:

(17)PBC患者每日饮食应提供1000~1500 mg钙和1000国际单位维生素D,并在需要时及时补充。

(18)如果患者伴有骨质疏松症,应考虑口服阿仑膦酸盐(每周70 mg)或其他有效的双膦酸盐。如果伴有胃酸反流或静脉曲张,应避免口服双膦酸盐。

13.2 高脂血症 PBC患者常伴有高脂血症,通常不需要治疗,但当患者存在其他心血管危险因素时,应在适当监测下应用他汀类及贝特类药物。

推荐意见:

(19)血脂水平升高且有心血管疾病风险的患者可考虑降脂治疗。

13.3 脂溶性维生素 大多数患者不会产生脂溶性维生素A、D、E和K明显缺乏。对于黄疸患者,建议常规监测维生素水平。发现缺陷者应口服补充维生素A、D、E和K。如果国际标准化比值延长,且对维生素K试验有反应,应给予维生素K皮下注射。

推荐意见:

(20)脂溶性维生素缺乏症应使用肠外或水溶性补充剂治疗。

14 肝移植

PBC患者肝移植的适应证与其他肝病相似,肝硬化失代偿期患者MELD评分 ≥ 15 分,TBil > 6 mg/dl, Mayo评分 > 7.8

分,应考虑行肝移植。难治性瘙痒是PBC患者肝移植的有效适应证。由于肝移植后可能再次出现乏力,因此乏力不作为肝移植的指征。

20世纪80年代中期,PBC是美国肝移植的主要指征,但目前PBC肝移植率逐渐下降。一项研究表明,尽管过去10年美国移植手术数量有所增加,但PBC患者肝移植数量下降约20%。一项研究表明,PBC患者肝移植的疗效优于其他肝脏疾病,1、3、5和10年的移植物存活率分别为85%、80%、78.1%和71.9%,1、3、5和10年的生存率分别为90.2%、86.7%、84.4%和79%。

肝移植术后6个月骨质疏松症可能恶化,但12个月后可能恢复和改善。阿仑膦酸盐治疗骨质疏松疗效优于依替膦酸盐,但缺乏长期疗效评价数据。然而,相比于阿仑膦酸盐的每周给药方案,依替膦酸盐的每月给药方案可能具有更好的依从性。

PBC肝移植后,10年内的复发率为20%~30%,20年复发率高达50%,平均复发时间为3~6年。PBC复发很少影响患者生存或移植物存活。加速PBC复发的因素可能有:使用他克莫司治疗、供体年龄较高,以及肝移植前MELD评分较高。肝移植后接受UDCA治疗的患者复发率可能较低。

肝移植能改善瘙痒症状,但不能改善干燥综合征。肝移植后AMA可能持续或再次出现,但不表示PBC复发。肝移植虽可改善乏力症状,但约一半患者在肝移植后2年出现中度至重度乏力。

推荐意见:

(21)终末期PBC患者,当MELD评分 > 14 分时,应行肝移植治疗。

引证本文:WANG L, HAN Y. An excerpt of primary biliary cholangitis: 2018 practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases[J]. J Clin Hepatol, 2018, 34(11): 2300-2304. (in Chinese)

王璐,韩英.《2018年美国肝病学会原发性胆汁性胆管炎实践指导》摘译[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(11): 2300-2304.

(本文编辑:邢翔宇)

读者·作者·编者

勘 误

本刊2018年第34卷第10期“肝硬化肝性脑病诊疗指南”一文,第2083页中“推荐意见14:合并代谢性碱中毒的肝硬化HE患者可使用盐酸精氨酸、谷氨酰胺等药物治疗(C2)”应为“推荐意见14:合并代谢性碱中毒的肝硬化HE患者可使用盐酸精氨酸等药物治疗(C2)”,特此更正。