

## · 指南与规范 ·

## 原发性硬化性胆管炎诊断及治疗指南(2021)

中华医学会肝病学分会

**摘要:**2015年我国第一个原发性硬化性胆管炎(PSC)的专家共识颁布。近年来PSC的临床研究提供了PSC新的研究数据和资料。为此,中华医学会肝病学分会自身免疫性肝病学组组织专家组对近年来的文献证据进行了评估,制定了本指南。本指南共有PSC推荐意见21条。为了利于鉴别PSC和IgG4相关性硬化性胆管炎(IgG4-SC),也附有IgG4-SC的10条推荐意见。本指南的目的是为临床PSC和IgG4-SC的诊治提供参考和指导。

**关键词:**原发性硬化性胆管炎; IgG4相关性硬化性胆管炎; 诊断; 治疗; 实践指南

**Guidelines on the diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis (2021)**

Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association

**Abstract:** In 2015, the first Chinese consensus on the diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis was issued. In the past years, more data have emerged from the literature. Herein, the Autoimmune Liver Disease Group of the Chinese Society of Hepatology organized an expert group to review the evidence and updated the recommendations to formulate the guidelines. There are 21 recommendations on PSC clinical practice. To facilitate the differentiation between PSC and IgG4-related sclerosing cholangitis, 10 recommendations on IgG4-SC are also attached. These guidelines aim to provide a working reference for the management of PSC and IgG4-SC.

**Key words:** Primary Sclerosing Cholangitis; IgG4-related Sclerosing Cholangitis; Diagnosis; Therapeutics; Practice Guideline

## 1 概述

原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)是一种多灶性胆管狭窄和进展期肝病为特征的少见疾病。PSC临床表现多样,病程多变,在排除其他病因后,PSC诊断主要依赖胆管影像学 and 肝脏组织病理学。PSC患者常合并炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD),且患胆管癌和结直肠癌风险显著增加。目前尚无有效治疗PSC的药物,肝移植是唯一有效的治疗方法。由于治疗手段有限,PSC患者的早期诊断、评估和监测具有重要意义。

**1.1 指南涵盖的范围和目的** 2015年我国第一个《原发性硬化性胆管炎诊断及治疗专家共识》发布。近年来,PSC的研究进展为该病的临床诊治提供了一些新的证据。中华医学会肝病学分会自身免疫性肝病学组组织相关专家对近年来的研究证据进行评估,在2015年共识意见基础上制定了本指南。本指南涵盖的临床问题包括:PSC的定义、流行病学、病理生理学、临床诊断、治疗、特殊情况处理、预后等问题,也包括IgG4相关性硬化性胆管炎(IgG4-SC)的诊治原则(附件1)。本指南旨在为我国医务工作者在诊治时提供参考和指导,不应作为患者诊治的强制性规范。医师应根据患者的具体情况、医疗资源可及性、患者的治疗意愿等制定个体化合理诊疗方案。本指南不适用于无临床医学教育背景的普通公众。

**1.2 制定指南的人员和方法** 参与本指南撰写的专家专业领

域包括:消化病学、肝病学、风湿免疫学、外科学、传染病学、病理学及循证医学等。指南制定过程未征集患者、医疗保险人士、社会公众的观点及意愿。本指南发布之前邀请国内消化病学、内镜学、肝病学、免疫学、病理学、影像学、检验学、药学以及循证医学等专家进行了外部评审。

参与本指南制定的专家对2021年8月以前的PubMed、Medline、Cochrane、Embase等外文数据库、中国知网(CNKI)、维普等中文数据库进行了检索。检索采用英文主题词为“primary sclerosing cholangitis, autoimmune pancreatitis, IgG4, autoimmune overlap syndrome, cholangiocarcinoma”等。流行病学、诊断、治疗等方面的关键词为“prevalence, incidence, ursodeoxycholic acid, serum marker, ERCP, MRCP, immunosuppressant, steroids, liver transplantation”等。中文关键词为“胆管炎、硬化性胆管炎、IgG4”等。指南制定相关专家对检索文献进行了系统性评估。将Meta分析、随机对照研究、非对照研究、观察研究、队列研究、病例报告、共识意见、专家观点纳入本指南的参考文献。

指南制定过程遵循Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (AGREE) instrument II(www.agreetrust.org)标准。证据等级评估采用GRADE标准(表1)。指南的推荐意见基于最高等级的研究数据。当无高质量研究或者研究结论不确定时,本指南的推荐意见基于已发表的专家共识意见和本指南制定专家组的一致意见,同时也结合我国临床诊治现状,考虑了相关诊疗措施在我国的有效性和可及性。本指南的推荐意见主要基于欧美国家的资料,我国和亚洲其他国家的相关研究资料较少,因此具有一定局限性。临床研究在不断更新,新的药物和临床试验结果将不断出现,建议每5年左右对指南进行更新。

收稿日期:2021-12-25;修回日期:2021-12-25

通信作者:韩英,空军军医大学第一附属医院消化内科, hanying@fmmu.edu.cn

[本文首次发表于中华内科杂志, 2021, 60(12): 1050-1074. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20211109-00786]

表1 推荐意见的证据等级和推荐强度等级

级别	详细说明
证据质量	
高(A)	进一步研究不可能改变对该疗效评估结果的可信度
中(B)	进一步研究有可能影响该疗效评估结果的可信度,且可能改变该评估结果
低或非常低(C)	进一步研究很有可能影响该疗效评估结果的可信度,且很可能改变该评估结果
推荐强度	
强(1)	明确显示干预措施利大于弊或者弊大于利
弱(2)	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当

## 2 流行病学和发病机制

**2.1 流行病学** PSC 患病率和发病率存在区域差异性。最早 PSC 的流行病学资料来源于北美(1976 年—2000 年)发病率为 0.9/10 万~1.3/10 万,其中女性 0.54/10 万,男性 1.25/10 万<sup>[1]</sup>。2019 年英国胃肠病学会(BSG)报道北欧的 PSC 发病率与北美比较接近,为 0.91/10 万~1.3/10 万,小胆管型 PSC 发病率约为 0.15/10 万<sup>[2]</sup>。近年来的数据显示,北欧和北美的 PSC 患病率达 3.85/10 万~16.2/10 万,有逐年增高趋势<sup>[3]</sup>。亚洲的流行病学资料来源于新加坡和日本,分别报道 PSC 患病率为 1.3/10 万、0.95/10 万,低于欧洲和北美国家<sup>[4-5]</sup>。PSC 好发于男性,约占 2/3,PSC 平均确诊年龄为 20~57 岁,发病年龄呈双峰性,两个发病高峰分别为 15 岁和 35 岁左右<sup>[6]</sup>。我国尚缺乏 PSC 的流行病学资料。

**2.2 发病机制及分类** PSC 是一种以特发性肝内外胆管炎症及胆管纤维化改变导致多灶性胆管狭窄、慢性胆汁淤积的自身免疫性疾病,发病机制尚不明确。目前认为,PSC 是遗传、环境、免疫、胆汁酸代谢及肠道菌群等多种因素共同参与所致<sup>[7-15]</sup>。PSC 具有遗传易感性,目前已经确定有 20 多个 PSC 遗传易感位点,但遗传因素对 PSC 发病的影响仅不到 10%,环境因素的影响高达 50%以上;肠肝轴的交互作用在 PSC 发病中也发挥一定作用,其中肠黏膜屏障障碍、菌群失调、免疫交互作用等参与了 PSC 发病;胆汁酸稳态失衡、胆管黏膜屏障受损、反应性胆管细胞激活等是胆管损伤的病理生理基础;PSC 患者胆管周围存在反应性 T 淋巴细胞、巨噬细胞和中性粒细胞,以 T 淋巴细胞为主,免疫紊乱也是 PSC 的发病机制之一。以上多种因素导致胆管慢性炎症、纤维化,肝脏星状细胞、肌纤维母细胞激活,并与胆管细胞交互作用进一步加重胆管损伤和肝脏纤维化,胆管长期慢性炎症可导致胆管狭窄、肝内胆汁淤积、肝脏纤维化、肝硬化甚至胆管癌。

依据胆管受损的部位可将 PSC 分为以下几种。(1)大胆管型:损伤肝外较大胆管,约占 PSC 患者的 90%;(2)小胆管型:损伤较小胆管,胆管影像学无异常发现,少数患者可发展为大胆管型 PSC;(3)全胆管型:肝内外大小胆管均受损伤。

## 3 诊断

PSC 是一种持续进展性疾病,从肝内外胆管炎症、胆管纤维化、肝硬化、肝功能衰竭直至死亡。诊断主要依据影像学检查:胆管系统呈多灶性狭窄、节段性扩张、串珠状及枯树枝样改变,碱性磷酸酶(ALP)和  $\gamma$ -谷氨酰转氨酶(GGT)等相关肝酶指标升高和/或胆汁淤积症状等表现。对于经典 PSC 患者,肝脏组织学检查并非必须。诊断小胆管型 PSC 需要肝脏组织学,病理表现包括小胆管周围纤维组织增生,呈同心圆性洋葱皮样改变。

**3.1 临床表现** PSC 临床表现多样,早期多无症状,部分患者体检或因 IBD 进行肝功能筛查时诊断 PSC。约 50% 患者表现为间断右上腹疼痛、黄疸、瘙痒、乏力、发热和体质量下降<sup>[2,4,16]</sup>。黄疸呈波动性、反复发作,可伴有中低热或高热及寒战。

PSC 临床表现多样,常见以下表现。(1)无症状,仅体检时偶然发现 ALP/GGT 升高;(2)IBD 患者行肝功能筛查时发现 ALP 升高;(3)胆汁淤积引起的黄疸、瘙痒等;(4)进展期肝病、肝硬化所致症状:可出现门静脉高压引起静脉曲张出血、腹水等;(5)反复发作的胆管炎,表现为发热、寒战、右上腹痛、黄疸等;(6)肝衰竭:表现为进行性黄疸加重及凝血障碍;(7)癌变:PSC 患者易患胆管癌,PSC 确诊后 5 年、10 年、终生患胆管癌的风险分别为 7%、8%~11%、10%~20%<sup>[17-18]</sup>。发生胆管癌的患者肝功能迅速恶化,黄疸加重,可伴有体质量减轻。PSC 合并溃疡性结肠炎(UC)患者结肠肿瘤风险增加,以右半结肠癌多见,可出现体质量减轻、不全肠梗阻等症状。

PSC 可并发脂溶性维生素缺乏症、代谢性骨病等,还可伴有与免疫相关的疾病,如甲状腺炎、红斑狼疮、风湿性关节炎等。

### 3.2 实验室检查

**3.2.1 血清生化学** PSC 的血清生化异常主要表现为胆汁淤积型改变,通常伴有 ALP、GGT 升高,目前尚无明确诊断标准的临界值。ALP 升高是诊断的敏感指标,但无特异性。对于骨生长中的青少年患者,需血清 GGT 辅助诊断。出现血清胆红素升高,提示疾病进展或预后不良。血清转氨酶通常正常,部分患者也可升高 2~3 倍。转氨酶显著升高者需鉴别是否重叠自身免疫性肝炎(AIH)、并发急性胆管梗阻或药物性肝炎等可能。疾病晚期可出现低蛋白血症及凝血功能异常。

**3.2.2 免疫学检查** PSC 缺乏特异性的自身抗体。部分患者血清中可检测出多种自身抗体,包括抗核抗体(ANA)、抗中性粒细胞胞浆抗体(pANCA)、抗平滑肌抗体(抗 SMA)、抗内皮细胞抗体、抗磷脂抗体等。但上述抗体一般为低滴度阳性,对 PSC 诊断无特异性。部分患者可出现高  $\gamma$ -球蛋白血症,约半数伴免疫球蛋白 IgG 或 IgM 水平轻至中度升高。欧洲及美洲报道约 50% 的 PSC 出现 IgM 升高<sup>[19]</sup>,而亚洲日本报道 24% 患者出现高 IgM,且多出现于年轻患者<sup>[20-21]</sup>。

**3.2.3 影像学检查** PSC 典型的影像学表现为肝内外胆管多灶性、短节段性、环状狭窄,胆管壁僵硬缺乏弹性、似铅管样,狭窄上端的胆管可扩张呈串珠样表现,进展期患者可显示长段狭窄和胆管囊状或憩室样扩张,当肝内胆管广泛受累时可表现为枯树枝样改变。

(1)腹部超声:是用于对PSC疾病初步筛查的常规手段。其可显示肝内散在片状强回声及胆总管管壁厚度、胆管局部不规则狭窄等变化,并可显示胆囊壁增厚程度、胆汁淤积及胆管扩张情况。结合病史可协助进行肝内外胆管结石、胆管癌、继发性胆管炎及术后胆管狭窄等疾病的鉴别。

(2)腹部CT:不是用于PSC诊断的常规手段。PSC患者腹部CT可出现胆管扩张、胆管内占位、脾大、门静脉增宽、静脉曲张等门静脉高压的表现以及腹腔淋巴结肿大等。CT主要用于疑似胆管癌患者的鉴别诊断和胆管癌分期。

(3)磁共振胰胆管成像(MRCP):在临床及生化诊断证据存在时,MRCP对PSC的诊断具有非常高的特异性。已成为PSC诊断的首选非侵入性影像学检查方法,准确性与ERCP相当,敏感性和特异性分别为80%~100%、89%~100%<sup>[2,22-24]</sup>。MRCP还可提供肝实质、静脉曲张、肝癌和淋巴结等信息,但其对小胆管型PSC或早期疾病的诊断敏感性较低。

(4)经内镜逆行胰胆管造影(ERCP):ERCP既往被认为是诊断PSC的“金标准”,但由于可能导致严重并发症,如胰腺炎、胆管炎、穿孔、出血等,因此除非有治疗需要或需胆管取样,一般不行诊断性ERCP。存在以下情况可考虑行ERCP:①MRCP和肝脏组织检查仍疑诊PSC或MRCP存在禁忌时;②在MRCP检查后可疑存在显性狭窄且其临床症状可能在内镜治疗后好转,需行ERCP内镜治疗和胆管活检(细胞刷检、胆管组织检查);③在疑似胆管癌的患者,应考虑ERCP和胆管活检(细胞刷检、胆管组织检查)。ERCP应由经验丰富的内镜医师进行,建议ERCP前常规给予预防性抗菌药物治疗,既可以降低菌血症的发生率,也可以预防胆管炎和败血症的发生。可在ERCP期间行胆汁取样进行细菌培养,以指导胆管炎发生后抗菌药物的选择<sup>[25]</sup>。在无禁忌情况下,ERCP前后应立即直接给予100mg的双氯芬栓或吲哚美辛栓直肠给药。此外,在ERCP术后胰腺炎风险较高的情况下,应考虑置入胰管支架预防术后胰腺炎。

(5)其他内镜检查:疑似肝外疾病和MRCP检查发现不能确定的病例,超声内镜和弹性成像可能会有助于胆总管狭窄、管壁增厚和肝纤维化情况的判断。导管内超声检查和激光共聚焦内镜也有助于胆管病变的评估和鉴别诊断(详见IgG4相关硬化性胆管炎部分,附件1)。

3.2.4 肝脏病理 PSC大体病理上可见肝外胆管管壁增厚,管腔狭窄。组织学上PSC表现为胆管系统的纤维化改变,可累及整个肝内外胆管系统,少数仅累及肝内或肝外胆管系统,后期肝实质细胞可受损。肝内胆管周围纤维组织围绕小胆管呈同心圆样排列的“洋葱皮样”改变是PSC的典型病理学改变。但由于肝脏活检较难获取较大的胆管,当PSC无肝内小胆管累及时,PSC患者的肝脏组织学可表现为正常或者非特性的肝内胆管胆汁淤积改变。仅有不足20%的PSC患者肝组织检查发现这种典型改变<sup>[26]</sup>。一项对138例PSC患者的回顾性分析显示,对于具有典型影像学表现的PSC患者,肝脏组织学检查并不能获取更多的诊断信息<sup>[27]</sup>。因此具有典型临床和影像学特征的PSC患者,诊断无需肝脏组织学检查。

PSC在病理组织学上可分为4期,分别为I期(即门静脉期)、II期(即门静脉周围期)、III期(即纤维间隔形成期)及IV期(即肝硬化期)。利用肝脏组织检查可以对PSC患者进行分期,也可以进行肝脏炎症和纤维化评分。两项分别包括64例和119例PSC患者的回顾分析显示,肝脏组织学评分系统对于PSC具有良好的预后评估价值<sup>[28-29]</sup>。

感染、缺血、中毒、肿瘤、遗传、手术等导致的继发性硬化性胆管炎影像学检查和生化检查与PSC类似<sup>[30]</sup>。对不能确诊的患者,肝脏组织学有助于鉴别。

极少数PSC患者病变只累及肝内小胆管,胆管成像无异常发现,此类患者被称为小胆管型PSC。PSC患者可同时合并AIH,也有少数PSC合并原发性胆汁性胆管炎的报道,但非常少见。一项包括7931例PSC患者的多中心长期随访研究显示,约3.6%的PSC患者为小胆管型PSC,6.6%为PSC-AIH重叠综合征<sup>[31]</sup>。对于胆管影像正常的小胆管型PSC和重叠其他肝脏疾病的患者,肝组织学检查对于诊断是必需的。

3.3 诊断标准 目前尚无公认的PSC诊断标准。2016年日本非感染性肝胆疾病小组制定了日本的PSC诊断标准,但该诊断标准未纳入小胆管型PSC<sup>[32]</sup>。2021年,国际PSC研究小组的PSC共识意见分别制定了大胆管型PSC和小胆管型PSC的诊断标准<sup>[33]</sup>。

本指南推荐的大胆管型PSC诊断标准为:(1)胆管成像具备PSC典型特征;(2)以下标准至少满足一条:①胆汁淤积的临床表现及生物化学改变(成人ALP升高、儿童GGT升高);②IBD临床或组织学证据;③典型PSC肝脏组织学改变;(3)除外其他因素引起继发性硬化性胆管炎。对于胆管成像无PSC典型表现,如果满足以上标准第2条中2条以上或仅有PSC典型胆道影像学特征可疑诊PSC。

本指南推荐的小胆管型PSC诊断标准为:(1)近期胆管影像学无明显异常改变;(2)典型PSC肝脏组织病理学改变;(3)除外其他因素所致胆汁淤积。如果患者胆管影像学无异常,但肝脏组织学具有PSC特点但不典型时,若患者同时存在IBD临床或组织学证据及胆汁淤积的生物化学证据时,也可诊断小胆管型PSC。

3.4 鉴别诊断 PSC需要与继发性硬化性胆管炎进行鉴别诊断,见表2<sup>[34-35]</sup>。PSC与IgG4相关硬化性胆管炎(IgG4-SC)胆管影像学表现相似,鉴别困难。由于IgG4-SC对糖皮质激素治疗应答良好且具有更好的临床预后,所以临床上要特别注意PSC和IgG4-SC的鉴别。IgG4-SC的诊断主要根据典型胆管影像学改变、血清IgG4升高,同时存在胆管外IgG4相关疾病表现和典型的组织学改变<sup>[36]</sup>。虽然血清IgG4升高是IgG4-SC的特征性血清学改变,但约10%的患者血清IgG4处于正常水平。此外,9%~27%PSC患者也可以出现血清IgG4升高,血清IgG4升高的PSC患者比血清IgG4正常的PSC患者临床预后更差<sup>[37-38]</sup>。因此,对于PSC患者检测血清IgG4水平不仅有助于鉴别诊断,也有助于预后判断。

**推荐意见1:**对疑诊PSC的胆汁淤积患者,胆管影像学检查应首选MRCP。(A1)

表2 继发性胆管炎的病因分类

病因分类	常见病因
慢性梗阻	胆道结石 胆管狭窄(手术或慢性胰腺炎继发) 肝移植后吻合口狭窄 良恶性肿瘤
感染性疾病	寄生虫感染 病毒感染(HIV、巨细胞病毒等)
药物、毒物	意外在胆管内注入酒精或福尔马林 药物性损伤(氯胺酮、塞来昔布、七氟烷、阿莫西林克拉维酸、阿托伐他汀、英夫利昔单抗等)
免疫性	IgG4 相关自身胰腺炎或 IgG4 相关硬化性胆管炎 嗜酸性粒细胞性胆管炎 肥大细胞性胆管疾病 淀粉样变性 Bechet's 病
缺血性胆管疾病	肝移植后肝动脉血栓 肝移植排斥反应 肝动脉内插管化疗 肝动脉栓塞化疗 系统性血管炎 放射损伤
缺血样胆管疾病	危重症患者继发性硬化性胆管炎(创伤、烧伤、心胸手术、呼吸系统疾病、HELLP 综合征、胰腺炎、急性心肌梗死、蛛网膜下腔出血、脑出血等)

**推荐意见 2:**对疑诊 PSC 患者,应进行血清 AMA 和 IgG4 检测,以除外原发性胆汁性胆管炎(PBC)和 IgG4-SC。(C2)

**推荐意见 3:**对诊断不明确、可疑小胆管型 PSC 或可疑重叠其他疾病的患者可行肝脏活组织检查,不建议将肝活检作为 PSC 的常规诊断手段。(B1)

**推荐意见 4:**对于胆汁淤积并具有枯树枝、串珠样等典型胆管影像学改变的患者,排除继发性胆管炎后可诊断为大胆管型 PSC。(A1)

**推荐意见 5:**胆管影像学无异常的胆汁淤积患者,若肝脏病理显示典型“洋葱皮”样胆管纤维化或硬化,可诊断为小胆管型 PSC;胆管影像学无异常的胆汁淤积患者,肝脏组织学提示小胆管纤维化,同时合并 IBD 者也可诊断小胆管型 PSC。(B1)

**推荐意见 6:**对于疑诊 PSC,MRCP 联合肝脏组织学仍不能确诊、胆管狭窄需内镜治疗或需胆管活检以排除胆管癌者,可行 ERCP;ERCP 术前应预防性使用抗菌药物。(C2)

### 3.5 合并症和并发症

**3.5.1 IBD PSC 与 IBD 共患率的报道差异较大。**荟萃分析显示北美和欧洲 PSC 患者中 IBD 共患率分别为 70% 和 63%<sup>[39]</sup>。日本的流行病学研究显示 34% 的 PSC 同时伴发 IBD,青年 PSC 患者 IBD 共患率为 57%,基本接近欧美国家。老年 PSC 与 IBD 共患率则显著低于欧美(12%)<sup>[40-41]</sup>。一般情况下,IBD 的临床症状先于 PSC 出现,但也有越来越多的患者在 PSC 诊断后才发现同时患有 IBD。在伴发 IBD 的 PSC 中,

80% 以上的患者为 PSC-UC,约 10% 患者为 PSC-克罗恩病(CD),另有 10% 为不确定性结肠炎。PSC-UC 的患者中全结肠炎、倒灌性回肠炎和直肠豁免更常见<sup>[42]</sup>。与单纯的 IBD 相比,PSC-IBD 患者常无明显症状或症状轻微,内镜下结肠黏膜表现可为正常,但肠黏膜活组织检查常可发现显微性结肠炎<sup>[43]</sup>。因此,结肠镜下多部位多点活检对于 PSC 患者的 IBD 筛查具有重要意义。与单纯 IBD 患者相比,PSC-IBD 共患者结肠癌风险显著升高。最近的两项荟萃分析<sup>[44-45]</sup>进一步证实了 PSC-IBD 与进展期结直肠癌的相关性。大样本的回顾性研究显示 PSC-IBD 患者肝胆系统肿瘤、肝移植及死亡风险也显著升高<sup>[31,46-47]</sup>。定期进行结直肠癌筛查可以改善 PSC-IBD 患者临床结局<sup>[31,48]</sup>。

**推荐意见 7:**对于确诊 PSC 的患者,建议行结肠镜检查并活检以评估是否合并 IBD(A1);对于 PSC 伴发 IBD 患者,建议每年进行 1 次结肠镜检查;PSC 不伴发 IBD 者每 3 年复查 1 次结肠镜。(C1)

**3.5.2 脂溶性维生素缺乏、代谢性骨病** PSC 所致的胆汁淤积可导致脂溶性维生素的吸收不良,以维生素 A、D、E 的缺乏最为常见<sup>[49]</sup>。应对 PSC 患者进行脂溶性维生素水平的检测,如缺乏可予以相应补充。代谢性骨病是慢性胆汁淤积时常见的并发症。PSC 患者体内成骨活动降低,骨吸收增加,出现骨质疏松的风险是正常人群的 24 倍<sup>[50-51]</sup>。年龄较大、BMI 较低及长期合并 IBD 时,骨质疏松症的危险性增加<sup>[50-52]</sup>。PSC 疾病的严重程度可能与骨质疏松的程度无明显相关性,双能 X 线在诊断微小骨密度变化时,比 MRI 等技术更具优势<sup>[53-54]</sup>。合并骨质疏松的 PSC 患者可按照骨质疏松相关指南进行治疗<sup>[55]</sup>。

**推荐意见 8:**并发脂溶性维生素缺乏的 PSC 患者,可予补充脂溶性维生素治疗。(C2)

**推荐意见 9:**PSC 患者应接受骨密度检查并评估骨质疏松风险,必要时给予治疗。(C1)

**3.5.3 肝胆肿瘤** PSC 患者易患各种肝胆恶性肿瘤,其中以胆管癌为主。3.3%~36.4% 的 PSC 患者可发展为胆管癌,且有研究认为 PSC 确诊后 1 年内胆管癌的发生率最高<sup>[31,48,56-57]</sup>。PSC 患者发生胆管癌的危险因素主要包括年龄、性别及是否合并 IBD 等<sup>[31]</sup>。随着年龄的增加,PSC 发生胆管癌的风险显著升高。年龄>60 岁的 PSC 患者,其胆管癌的发生率是年龄<20 岁患者的近 20 倍。且 PSC 患者中男性胆管癌的发生率明显多于女性。此外,当 PSC 合并 IBD,尤其是溃疡性结肠炎时,胆管癌的发病率显著升高<sup>[31]</sup>。

可用于监测胆管癌的影像学技术主要包括超声、MRI/MRCP/CT 和 ERCP 等。CA19-9 是临床上应用最广的胆管癌相关肿瘤标志物。影像学检查联合 CA19-9 可提高胆管癌筛查的灵敏度<sup>[58-59]</sup>。因此,建议对所有 PSC 患者每 6~12 个月行超声、CT/MRI/MRCP 及 CA19-9 检查来筛查胆管癌。考虑到 ERCP 术后胰腺炎、胆管炎、出血等并发症的风险,不推荐将 ERCP 作为 PSC 患者筛查胆管癌的常规检查手段。但对于出现严重胆管狭窄、占位改变、CA19-9 渐进性升高的患者,可考虑行 ERCP 进行刷检、活检等,进一步判断有无胆管癌<sup>[60-61]</sup>。

约2%的PSC患者最终罹患胆囊癌,10%~17%PSC患者伴发胆囊息肉<sup>[61]</sup>。腹部超声对胆囊息肉的检出具有较高的灵敏度和特异度。曾有观点认为PSC患者可考虑行胆囊切除,以预防胆囊癌的发生<sup>[62]</sup>。但有研究表明,将胆囊息肉超过8mm作为标准,可准确区分胆囊良性及恶性病变<sup>[63]</sup>。故也有国外学会主张胆囊息肉超过8mm的PSC患者接受胆囊切除治疗<sup>[64]</sup>。由于尚缺乏更可靠的循证依据,PSC患者是否需行胆囊切除应结合患者个体情况,并充分考虑患者的获益/风险比。

肝细胞癌(HCC)在PSC患者中的发病率较低。当疾病进展至肝硬化后,HCC的发生率是否升高也尚无定论。根据我国肝硬化诊治指南,对于确诊的肝硬化患者,应密切筛查和监测HCC指标,方案可考虑每3~6个月行B超联合甲胎蛋白(AFP)检测<sup>[65]</sup>。

**推荐意见10:**确诊PSC的成年患者,可每6~12个月行影像学 and/或CA19-9检查,进行胆管癌和胆囊癌筛查。(B2)

**推荐意见11:**合并胆囊息肉的PSC患者,若息肉存在高危因素(>8mm),可行胆囊切除术。(C2)

**推荐意见12:**对于进展为肝硬化的PSC患者,应每3~6个月行腹部超声检查和AFP检测,进行HCC筛查。(C1)

## 4 PSC 的治疗

### 4.1 PSC 的治疗药物

**4.1.1 熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid,UDCA)** 早期非对照临床研究显示,UDCA可以改善PSC患者的临床和生物化学指标<sup>[66]</sup>。随后的一些随机对照临床研究(RCT)进一步评估了UDCA治疗PSC的效果<sup>[67-85]</sup>。这些临床研究评估了不同剂量UDCA的治疗作用,小剂量UDCA( $10 \sim 15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )可以改善患者的肝脏生化指标,但无法改善患者的肝移植、死亡等长期临床终点<sup>[73-74,79-85]</sup>;大剂量UDCA不仅无获益,反而增加死亡、肝移植风险,严重不良事件发生率明显增加<sup>[69-71,78]</sup>。两项中等剂量UDCA( $17 \sim 23 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )治疗PSC的RCT研究<sup>[72,77]</sup>显示,中等剂量UDCA可以改善患者肝脏组织学,并有降低肝移植率、死亡率及胆管癌发生率的趋势。但随后的研究则显示中等剂量UDCA不能提高患者的5年生存率。UDCA治疗PSC荟萃分析也显示UDCA虽然可以改善患者的肝脏生化指标,但不能提高患者长期预后<sup>[86-90]</sup>。在预防结直肠癌(CRC)和胆管癌(CCA)方面,RCT研究和荟萃分析显示UDCA不能降低PSC患者的CCA和CRC的发病风险,高剂量的UDCA甚至会增加CRC发病率<sup>[68-69,76,90-93]</sup>。最近一项包括161例PSC患者的多中心RCT研究<sup>[94]</sup>显示norUDCA可以剂量依赖方式降低PSC患者的ALP,且安全性好,其长期临床获益还有待进一步研究确定。虽然UDCA不能改善PSC的长期预后,但一项前瞻性临床研究则显示已经使用UDCA治疗的PSC患者UDCA停用3个月后,患者肝脏生化指标显著恶化,部分患者瘙痒加重<sup>[95]</sup>。目前尚无法确定UDCA停用后患者的肝功能及临床症状变化是否是停药反弹效应,其长期影响也不能确定。

**4.1.2 糖皮质激素和免疫抑制剂** 糖皮质激素治疗PSC的研究较少。单臂前瞻性临床研究显示布地奈德可以改善PSC患者的肝脏生化指标<sup>[96]</sup>,而泼尼松和布地奈德的随机对照临床

研究则发现只有泼尼松可改善PSC肝脏生化指标<sup>[79]</sup>。荟萃分析<sup>[97-98]</sup>结果无法对糖皮质激素在PSC的治疗中做出推荐或反对。一项回顾性研究<sup>[99]</sup>和一项前瞻性研究<sup>[100]</sup>显示部分合并AIH或者具有AIH特征的患者使用糖皮质激素治疗可能会获益。免疫抑制剂如他克莫司、吗替麦考酚酯、甲氨蝶呤、英夫利昔单抗等在PSC治疗中的研究多为小样本研究<sup>[73,101-105]</sup>。有研究显示,他克莫司可以改善PSC患者肝脏生化指标<sup>[102,105]</sup>。总之,荟萃分析显示免疫抑制剂不能降低PSC患者死亡或肝移植风险<sup>[106]</sup>。

**4.1.3 其他药物** 除上述提到的药物之外,也有一些抗菌药物治疗PSC的临床研究,包括万古霉素、甲硝唑、利福昔明等<sup>[107-110]</sup>。万古霉素可以显著降低PSC患者的ALP、丙氨酸转氨酶(ALT)等生化指标,并且可降低PSC患者Mayo PSC评分(MRS),荟萃分析结果显示万古霉素可能对PSC患者有益<sup>[111]</sup>;甲硝唑的临床研究结论存在差异;利福昔明则疗效不明显。近年来一些新的药物如FGF19类似物、FXR激动剂等也被用于PSC治疗,但目前临床证据尚不充分。

**推荐意见13:**对PSC患者可给予UDCA  $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 治疗。(C2)

**推荐意见14:**糖皮质激素不应作为PSC患者的常规用药,仅可用于重叠AIH或具有AIH特征的PSC患者。(B1)

**4.2 PSC 瘙痒的治疗** 瘙痒是PSC患者最常见的临床症状之一,20%~60%PSC患者可以出现瘙痒症状<sup>[112-114]</sup>。瘙痒严重影响患者的生活质量<sup>[115]</sup>。英国胃肠病学会PSC指南推荐的治疗PSC瘙痒的药物为考来烯胺,二线药物为利福平 and 纳曲酮,但是其推荐级别和证据等级都相对较低<sup>[2]</sup>。一项包括14例PBC和14例PSC患者的随机对照研究显示考来烯胺与安慰剂相比不能有效改善胆汁淤积患者的瘙痒症状,而考来烯胺吸附胆汁的作用要比考来烯胺强7倍<sup>[116]</sup>。另外两项小样本包括PSC患者的RCT研究显示舍曲林可以有效地改善PSC患者瘙痒,与利福平相比对肝脏生化指标影响更小<sup>[117-118]</sup>。最近的一项随机双盲安慰剂对照研究显示苯扎贝特治疗PBC或PSC患者瘙痒的效果优于安慰剂<sup>[119]</sup>。

**推荐意见15:**对于伴有严重瘙痒的PSC患者,可用舍曲林、利福平、纳曲酮或考来烯胺等药物治疗。(C1)

**4.3 胆管狭窄的内镜治疗** 胆管显性狭窄(dominant stricture,DS)的定义为:ERCP胆管造影时,胆总管直径 $\leq 1.5 \text{ mm}$ 或左右肝管汇合处2cm范围内肝管直径 $\leq 1 \text{ mm}$ <sup>[25]</sup>。前瞻性研究显示,44%的PSC患者随着随访时间的延长会发生胆管显性狭窄<sup>[120]</sup>。一项单中心25年的回顾性分析显示,63%的PSC患者发生胆管显性狭窄<sup>[121]</sup>。另外一项回顾性研究显示,45%的PSC患者发生胆管显性狭窄,但与无胆管显性狭窄的患者相比,胆管显性狭窄患者在诊断后2个月到1年的肝脏生化改变与无胆管显性狭窄患者无显著差异,这提示胆管显性狭窄对于患者短期预后无显著影响<sup>[122]</sup>。长期随访则发现胆管显性狭窄与胆管癌发生风险增加相关,胆管显性狭窄患者生存期明显短于无胆管显性狭窄患者(13.7年 vs 23年),生存期差异主要原因是胆管显性狭窄患者的胆管癌发生率更高<sup>[121]</sup>。PSC患者

出现有症状或肝脏生化学恶化的胆管显性狭窄可能是胆管癌的临床表现,良性的胆管显性狭窄也会增加PSC患者胆管癌的风险。

针对PSC患者胆管显性狭窄的内镜治疗方式主要为ERCP下球囊扩张、支架置入或二者联合。早期研究显示,支架置入后2~3个月内患者支架堵塞发生率较高<sup>[123]</sup>。因此,后续的研究一般都采用短期支架置入(1~2周)。PSC患者胆管显性狭窄内镜下治疗的研究多数为前瞻性或回顾性非随机对照研究,且样本量相对较小<sup>[121,123-126]</sup>。这些研究的结果显示,球囊扩张或支架置入可以在短期内改善患者的症状及肝脏生化学指标,且根据预后评分模型评估可提高无肝移植生存。一项随访2年的多中心随机对照临床研究显示,在胆管再通率方面,短期支架置入与单纯球囊扩张相比无显著差异,且严重不良事件发生率显著高于球囊扩张(45% vs 7%)<sup>[127]</sup>。荟萃分析显示,在症状改善、狭窄再发率、肝移植率、5年生存率方面,短期支架置入与球囊相比无显著差异,支架置入后胰腺炎、出血、穿孔等不良事件发生率高于球囊扩张,仅在胆管炎/菌血症方面优于球囊扩张<sup>[128]</sup>。虽然球囊扩张和短期支架相比在临床效果方面无显著差异,但是并非所有患者球囊扩张都能成功,对于球囊扩张失败的患者,短期支架置入是合理的治疗方式。目前球囊扩张的时机和间隔尚无统一的规范。一项286例PSC患者的回顾性分析显示,对于胆管显性狭窄的PSC患者定期ERCP下球囊扩张的长期效果优于按需ERCP下球囊扩张,患者无肝移植生存期明显延长(17.8年 vs 11.1年)<sup>[129]</sup>。

PSC患者胆管癌风险显著增加,大多数PSC相关胆管癌都是在胆管显性狭窄的基础上发生<sup>[17]</sup>。胆管癌早期或局部进展期患者临床预后显著优于晚期患者,而不可切除的胆管癌患者化疗或不化疗的平均中位生存期只有5~12个月<sup>[130]</sup>。多数PSC患者的胆管显性狭窄是良性病变,约5%的胆管显性狭窄者存在胆管癌<sup>[25]</sup>。胆管造影对于区分胆管癌和胆管显性狭窄作用有限,ERCP下胆管刷检细胞学、原位荧光杂交、胆管活检组织检查、激光共聚焦探头、胆管镜活检等对于诊断胆管癌具有重要作用<sup>[131]</sup>。对于胆管显性狭窄的PSC患者进行ERCP治疗时,对胆管可疑部位取材进行组织学检查有助于诊断或排除胆管癌。

**推荐意见 16:** PSC患者发生胆管显性狭窄,可以行内镜下球囊扩张或者短期支架置入进行胆管引流治疗,应首选ERCP下胆管球囊扩张。(B1)

**推荐意见 17:** PSC患者行ERCP治疗时,需对胆管可疑恶性病变取材进行组织学检查以排除胆管癌。(A1)

**4.4 肝移植** 肝移植是PSC唯一有效的治疗方法。肝移植广泛开展之前,多数PSC患者因肝衰竭死亡,肝移植改变了PSC的临床结局,目前PSC患者首位的死亡原因是胆管癌<sup>[31,48]</sup>。一般情况下,PSC患者肝移植后的长期预后良好,欧美国家PSC患者肝移植后的5年生存率可达到85%<sup>[132]</sup>。我国PSC患者肝移植术后的研究较少。一项15例PSC患者的回顾性研究显示,肝移植治疗PSC总体预后良好,但同时也伴随着疾病复发、胆管并发症、排异反应等影响预后的危险因素<sup>[133]</sup>。另外一项147例自身

免疫性肝病(PSC患者14例)的研究也显示自身免疫性肝病患者肝移植术可获得良好的长期临床结局<sup>[134]</sup>。部分PSC患者肝移植后可出现PSC复发。荟萃分析显示10%~40%的PSC患者肝移植后复发,总体复发率为17.7%,复发的高危因素为合并IBD、胆管癌、高终末期肝病模型(MELD)评分等<sup>[135]</sup>。

PSC患者肝移植的适应证与其他慢性肝病类似,包括严重生活质量受损、门静脉高压并发症和肝功能衰竭等。不同指南推荐的PSC患者肝移植的指征不同。2015年美国胃肠病学学会推荐的PSC患者肝移植指征为:药物或外科引流难以控制的胆管炎、失代偿期肝硬化、MELD评分>14分<sup>[64]</sup>。2017年日本胃肠病学学会推荐的PSC肝移植指征为:失代偿期肝硬化患者Child-Turcotte-Pugh(CTP)评分C级、反复发作胆管炎(每月至少复发1次)、难治性腹水和无法控制的瘙痒<sup>[4]</sup>。2019年英国胃肠病学学会推荐的PSC患者肝移植指征为:肝硬化和/或门静脉高压并发症、英国终末期肝病模型评分>49分、终末期肝病模型评分>15分、顽固性瘙痒症、复发性胆管炎<sup>[2]</sup>。我国卫生部2010年发布《中国人体器官分配与共享基本原则和肝脏与肾脏移植核心政策》规定应根据等待肝移植患者医疗紧急度和等待时间排序,除暴发性肝衰竭、原发性移植肝无功能、移植肝肝动脉血栓形成、急性失代偿肝豆状核变性等外,应该按MELD或PELD评分进行排序<sup>[136]</sup>。美国一项大样本调查显示肝移植的PSC患者在等待期间的死亡率低于其他原因所致的终末期肝病,原因可能是患者门静脉高压并发症较低,等待期间死亡的主要原因是胆管癌<sup>[137]</sup>。另一项回顾性分析显示复发性胆管炎与等待肝移植的PSC患者的死亡风险无关<sup>[138]</sup>。本指南推荐对于MELD评分≥15或CTP评分C级的肝硬化失代偿PSC患者进行肝移植评估。

**推荐意见 18:** MELD评分≥15分或CTP评分C级的肝硬化失代偿期的PSC患者应行肝移植评估。(A1)

**推荐意见 19:** PSC患者肝移植术后仍应密切监测其疾病复发。(A1)

## 5 特殊情况

**5.1 小胆管PSC** 5%~13%的PSC患者表现为孤立的小胆管病变,称之为小胆管PSC<sup>[31,139]</sup>。患者的胆管成像无特异性改变,但临床症状及生化指标提示胆汁淤积表现。对于疑诊小胆管PSC的患者,肝组织学检查是必要的,可观察到典型的胆管周围洋葱皮样向心性纤维组织增生样组织学改变。小胆管PSC在确诊时间早的患者中更为常见<sup>[140]</sup>。同时,多项研究显示部分小胆管PSC最终可发展为大胆管PSC<sup>[141-142]</sup>,但其是否为大胆管PSC的早期阶段或变异,目前尚无定论。只有极少数的小胆管PSC最终会出现胆管癌<sup>[139,141]</sup>,其总生存期或无肝移植生存期均显著长于大胆管PSC<sup>[31,139,141-142]</sup>,这提示小胆管PSC可能是一类长期预后较好的PSC。

**5.2 PSC-AIH重叠** 1.4%~17%的PSC患者合并AIH,且多见于儿童及年轻人,称为PSC-AIH重叠综合征<sup>[100,143-144]</sup>。PSC-AIH患者的胆管影像学通常表现为较为典型的PSC,但在临床表现、生化指标及组织学上的表现提示AIH,包括显著升高的转氨酶和IgG以及提示自身抗体(ANA、SMA、肝肾微粒



体抗体等)阳性。由于合并 AIH, PSC - AIH 患者对免疫抑制治疗通常是敏感的, 且其预后优于经典的 PSC<sup>[100, 144-147]</sup>。大、小胆管 PSC - AIH 似乎比小胆管 PSC - AIH 对免疫抑制治疗更为敏感<sup>[147]</sup>。由于 AIH 需要肝组织学确定诊断, 因此对于具有 AIH 特征的 PSC 患者, 通常需行肝组织学检查。一旦确诊, 即可启动免疫抑制剂治疗。

**5.3 儿童 PSC** 由于儿童骨骼生长发育常出现血清 ALP 的升高, 故可通过检测 GGT 判断是否存在胆汁淤积。绝大部分的儿童 PSC 合并 IBD, 尤以 UC 为主, 在儿童 PSC 中重叠 AIH 也较为常见<sup>[148-153]</sup>。儿童 PSC 发生肝胆恶性肿瘤者非常罕见, 故不常规进行胆管癌或胆囊癌监测。小胆管 PSC 或 PSC - IBD 的患者比大、小胆管 PSC 预后更佳<sup>[148]</sup>。确诊时升高的胆红素、GGT、天冬氨酸转氨酶 (AST) 和血小板 (PLT) 比率指数 (APRI) 可提示疾病进展高风险<sup>[148, 154]</sup>。儿童 PSC 的治疗原则与成人 PSC 一致, 目前尚无有效的药物<sup>[155]</sup>, 合并 AIH 者可考虑糖皮质激素或免疫抑制剂治疗。确诊 1 年内 GGT 复常或较基线下降 75% 可提示更长的 5 年无疾病生存期<sup>[156-157]</sup>。

**推荐意见 20:** 对于疑似 PSC 的儿童患者, GGT 可替代 ALP 作为胆汁淤积的生化指标; 儿童 PSC 无需常规进行肝胆恶性肿瘤的监测。(B1)

## 6 预后

**6.1 PSC 的自然病史** PSC 的自然病史多变, 性别、发病年龄、是否合并 IBD, 胆管累及部位等都可能影响患者疾病进程<sup>[158]</sup>。与成人 PSC 相比, 儿童 PSC 患者进展更慢, 10 年生存率也高于成人<sup>[148, 159]</sup>。10%~60% 的 PSC 患者初诊时并无明显的临床症状, 这些患者临床预后相对较好, 但也可能是由于疾病诊断阶段早晚导致的差异。PSC 患者的临床进程异质性很高, 一些患者很快进展至肝硬化等终末期肝病, 而有些患者的疾病状态则长期保持稳定。PSC 患者可最终发展为肝硬化, 出现门静脉高压、腹水、食管胃底静脉曲张和肝衰竭。PSC 患者从诊断到死亡或肝移植的平均时间为 10~22 年。荷兰一项包括 422 例患者的回顾性分析显示 PSC 患者从诊断到死亡或肝移植的平均时间为 21.3 年<sup>[48]</sup>。最近一项大样本 PSC 患者的多中心观察研究显示 PSC 患者 5 年、10 年、20 年肝移植或死亡率分别为 37.0%、52.3% 和 63.6%, 平均无肝移植生存期为 14.5 年<sup>[31]</sup>。PSC 患者的主要死亡原因为胆管癌、肝衰竭、静脉曲张出血、肝移植并发症和结肠癌。

**6.2 预后风险评估** PSC 患者病情进展速度差异很大, 准确预测患者的临床进程对于临床实践具有重要意义。以往研究根据患者年龄、血液生化学指标、肝脏组织学指标、胆管影像学特征、病史及并发症等建立了一些 PSC 预后评估模型<sup>[7]</sup>。肝脏组织学在 PSC 中应用有限, 且存在取样误差, 因此包含肝脏组织学指标的预后模型 (如: 最初的 MRS 评分系统) 逐渐被弃用。同样, 基于胆管 ERCP 影像学特征的预后评估方法也在 PSC 风险评估中应用受限。修订的 MRS 评分去除了肝脏病理学指标, 是目前应用最广泛的非侵入性评估方法, 可以在疾病早期阶段预测 PSC 的临床结局, 但是在初次应用 4~5 年后预测准确度显著降低。随着 PSC 进展, 患者的临床生化指标会不断变

化, 时间依赖的预后评估模型能更好地进行预后评估。近年来, 多中心研究建立了一些新的时间依赖的非侵入性 PSC 预后模型, 如 UK - PSC 风险评估模型、Amsterdam - Oxford Model (AOM 模型)、PREsTo 模型等<sup>[160-163]</sup>。其中 UK - PSC 风险评估可以用来预测 PSC 患者短期及长期肝移植和全因死亡率, 其预测效能优于 MRS 和 APRI 评分。AOM 模型可预测 PSC 相关死亡和肝移植结局, 已被多中心大样本研究验证, 该模型预测效能随着时间延长而提高, 但是在疾病早期其预测效能一般。PREsTo 模型是基于机器学习建立的 PSC 风险模型。此模型调整了血清 ALP 的权重, 可以准确预测肝硬化失代偿风险, 且优于 MELD 评分和 MRS 评分。

需要指出的是, PSC 的临床分期缓慢进展。各种临床指标和评分模型在不同阶段有不同的预测价值, 应对患者进行长期的随访, 在疾病不同临床阶段选择不同的预后评估模型, 以更好地对患者预后及风险进行预测。

**推荐意见 21:** 可采用 UK - PSC、AOM、PREsTo 等非侵入性评分模型对 PSC 患者的长期预后进行动态评估。(B1)

## 7 总结和展望

目前, PSC 研究多为小样本的非随机对照研究, 本指南的推荐意见仅基于目前的临床研究证据, 推荐证据等级仍有待提高。我国 PSC 的流行病学、疾病特征、长期预后仍缺乏足够的资料。为提高我国 PSC 的诊治水平, 应尽早建立我国全国性的自身免疫性疾病数据库并开展多中心随机对照研究。PSC 诊治中需要进一步研究的问题包括: 如何提高 PSC 的诊断准确度和特异度; PSC 患者胆管显性狭窄的最佳治疗时机和方法; 如何准确判断 PSC 患者的临床预后; 寻找或研发 PSC 的治疗药物等。随着我国自身免疫性肝病数据库的建立和新研究的开展, 这些重要临床问题将会有更多的证据出现。期待国际、国内的研究为 PSC 的诊治带来新的和突破性进展, 最终改善患者的临床结局。

## 附件 1 IgG4 相关硬化性胆管炎的诊断治疗指南

### 1 概述

在 20 世纪 70 年代, 有学者报道合并慢性胰腺炎的硬化性胆管炎。随后病例报道显示合并胰腺炎的硬化性胆管炎虽然符合 PSC 的诊断标准, 但是预后明显好于 PSC, 此类硬化性胆管炎被命名为非典型 PSC。非典型 PSC 的特点是老年高发, 糖皮质激素或胆管引流反应良好, 不合并 IBD, 常伴有慢性胰腺炎。此后又有孤立性硬化性胆管炎对糖皮质激素治疗反应良好的病例被报道。随着对 IgG4 相关疾病和自身免疫性胰腺炎的认识, 此类疾病被称为 IgG4 相关硬化性胆管炎 (IgG4 - SC)。IgG4 - SC 是系统性 IgG4 相关疾病 (IgG4 - RD) 的胆管表现, 是一种自身免疫性硬化性胆管炎, 对糖皮质激素治疗反应良好, 与 PSC 相比临床预后相对良好。

### 2 流行病学和分型

**2.1 流行病学** 日本的流行病学资料显示, IgG4 - SC 发病率为 2.18/10 万; 男女比例约为 4:1, 发病高峰年龄为 60~80 岁<sup>[164]</sup>。IgG4 - SC 常伴有其他器官累及, 约 80% 以上患者同时

患有自身免疫性胰腺炎(AIP),仅约10%的IgG4-SC患者诊断时无AIP表现<sup>[164-165]</sup>。Mayo诊所的研究显示,89例IgG4-SC患者中,81%为男性,中位诊断年龄为67岁<sup>[166]</sup>。我国缺乏IgG4-SC的流行病学资料。中国上海一项57例患者的回顾性研究显示,IgG4-SC的发病年龄为(49.38±16.71)岁,男女比例为1.4:1,其中单纯IgG4-SC患者比例为59.6%,合并AIP者为28.1%<sup>[167]</sup>。该团队的另外一项回顾性分析显示19例孤立性IgG4-SC患者的发病年龄为(46.06±19.03)岁,而合并AIP的IgG4-SC患者的平均发病年龄为(62.60±15.11)岁<sup>[168]</sup>。中国北京的一项回顾性研究显示,39例IgG4-SC患者中80%为男性,且90%以上患者合并AIP<sup>[169]</sup>。以上研究的结果差异可能是由于取样差别所致,我国IgG4-SC患者临床特点仍需要大规模流行病学调查进一步确定。

**2.2 IgG4-SC的分型** 根据是否合并AIP,IgG4-SC可以分为孤立性IgG4-SC或合并AIP的IgG4-SC。孤立性IgG4-SC与胆管癌鉴别困难。

按照胆管影像学表现,IgG4-SC可以分为4型<sup>[170]</sup>。1型主要表现为胆总管下段狭窄,因此需要与胆管癌和胰腺癌鉴别;2型表现为肝内外胆管弥漫性狭窄,需要与PSC鉴别;3型主要为肝门部病变和胆管下段狭窄;4型仅表现为肝门部胆管狭窄。3型和4型也需要与胆管癌鉴别。一项针对12例病例报道的系统性分析显示部分IgG4-SC患者可以表现为局限性的肝内胆管受累<sup>[171]</sup>。

### 3 临床表现和疾病进程

IgG4-SC多见于60岁以上的老年男性,约20%的患者合并支气管哮喘、鼻窦炎、药物过敏等过敏性疾病。IgG4-SC临床表现多样,约75%的患者表现为慢性或反复发作的梗阻性黄疸,其他非特异性症状包括皮肤瘙痒、腹痛、体质量下降以及继发胆管炎症所致的发热、寒战等。约1/4患者可能无症状,因偶然发现肝功能或影像学异常,或因其他组织、器官IgG4-RD行系统性筛查时确诊<sup>[164]</sup>。我国报道的IgG4-SC患者的症状主要为黄疸和腹痛。

IgG4-SC的自然病程尚不清楚。美国、英国、日本报道的IgG4-SC的临床结局存在差异<sup>[165,172,173]</sup>。美国和英国报道的进展为肝硬化患者的比例显著高于日本(7.5%、5.2% vs 0.8%)。我国报道的IgG4-SC患者发生肝硬化的比例则高达35.1%,其临床预后与PSC-AIH重叠综合征患者相似<sup>[167]</sup>。英国研究显示IgG4-SC患者的全因死亡风险增加,但是癌症相关死亡风险未发生变化。Mayo诊所的随访研究显示IgG4-SC患者肝胆系统不良事件发生率低于PSC患者,总体生存状况优于PSC<sup>[166]</sup>。最近日本包括121例患者的回顾性研究显示IgG4-SC发生胰腺、胆管系统癌症风险显著升高<sup>[174]</sup>。以往研究报道的随访时间均相对较短,仍需要大规模的长期随访研究才能确定IgG4-SC的临床预后。

### 4 诊断和鉴别诊断

**4.1 实验室检查** PSC的血清生化异常主要表现为胆汁淤积型改变,多数患者血清胆红素、ALP、GGT升高,但无明确界定标准,部分患者可以出现转氨酶轻度升高<sup>[175]</sup>。

血清IgG4水平升高是IgG4-SC的重要特征,但约10%的IgG4-SC患者血清IgG4水平可无明显升高<sup>[176]</sup>。需要特别注意的是部分与IgG4-SC影像表现相似的疾病,包括8%~14%的胆管癌、9%~22%的PSC血清IgG4水平也可见升高<sup>[40,176-184]</sup>。另外,5%的健康人可以出现血清IgG4水平升高<sup>[177,179,185]</sup>。因此,不能单独依据血清IgG4升高诊断IgG4-SC。

其他血清学异常还包括:IgG升高(60%)、高 $\gamma$ -球蛋白血症(50%)、抗核抗体阳性(40%)、嗜酸性粒细胞和/或IgE升高(30%)及类风湿因子升高(20%)等<sup>[186-188]</sup>。

### 4.2 影像学检查

**4.2.1 腹部超声** 腹部超声多用于疑诊IgG4-SC患者的初筛。可以显示肝内/外胆管管壁增厚以及肝内胆管扩张。日本学者Koyama等<sup>[189]</sup>根据胆管壁增厚的超声表现,将IgG4-SC分为两种类型:三层型,明显增厚的胆管壁呈高-低-高回声超声三层;实质回声型,增厚的管壁占据整个胆管腔,在胆管内出现实质性回声。腹部超声还可以同时检查胰腺,以明确是否合并AIP。但由于腹部超声敏感性和特异性均较差,无法准确鉴别IgG4-SC与胆管癌和PSC。

**4.2.2 超声内镜(EUS)** 以往研究中,超声内镜主要用于IgG4-SC与胆管占位性疾病的鉴别。Du等<sup>[190]</sup>报道了18例IgG4-SC患者和10例胆管癌的EUS特征,结果发现与胆管癌相比,IgG4-SC患者胆管EUS特征主要以胆管壁增厚为主(94.4% vs 30%),胆管占位少见(5.6% vs 80%)。另外一项66例IgG4-SC患者和44例胆管癌患者的研究显示IgG4-SC的EUS特点包括:胆管壁环形对称性增厚(>1mm);胆管壁内部回声低于胰头;胆管壁层次可见;胆囊壁增厚。以此为基础建立的胆管炎症评分鉴别IgG4-SC和胆管癌的敏感度、特异度和准确度分别为86%、95%和90%<sup>[191]</sup>。但EUS对IgG4-SC的诊断价值还需进一步研究。

**4.2.3 CT和MRI** CT和MRI可以显示胆管壁增厚及胆管扩张,MRCP还可以显示和重建胆胰管系统,发现胆管狭窄的部位和程度。IgG4-SC相关的影像学特征包括:(1)沿胆管长轴延伸的向心性胆管壁增厚;(2)平滑的内/外边缘;(3)胆管狭窄处管腔存在,近端胆管轻度扩张;(4)肝内外胆管的连续性胆管壁增厚<sup>[36,192-195]</sup>。

**4.2.4 ERCP** 虽然MRCP可以提供胆管狭窄和扩张的信息,但ERCP仍然是诊断IgG4-SC最为有效的手段,同时还可以进行组织活检确定诊断。

**4.2.5 IDUS** IDUS是一种将微超声探头置入胆管或胰管内,获得高分辨率图像,从而进行胆胰疾病诊断的方法。IgG4-SC的IDUS表现为环形、对称性的管壁增厚、内外边缘光滑以及胆管狭窄处的均匀内部回声<sup>[196-197]</sup>。最典型的表现是胆管非狭窄处的管壁增厚<sup>[196-197]</sup>,有助于与胆管癌和PSC相鉴别。胆管癌表现为不对称的管壁增厚、外缘有缺口、内缘粗糙和狭窄处胆管壁内部低回声,在非狭窄部位观察不到胆管壁增厚<sup>[196,198-203]</sup>。PSC的典型表现为不对称的管壁增厚、内缘不规则、外缘不清、憩室样外翻、内部回声不均匀、管壁的三层结构消失<sup>[204-205]</sup>。非狭窄区域胆管壁厚超过0.8mm高度提示



IgG4-SC(敏感度95.0%,特异度90.9%,准确度93.5%)<sup>[196]</sup>。IgG4-SC的管壁增厚与胆管壁间质中大量淋巴细胞和浆细胞浸润和纤维化的增生有关,胆管上皮层完整无损。大多数IgG4-SC的管壁增厚表现为从下向上的连续性增厚。IDUS观察到的非狭窄区域壁增厚明显高于EUS(80.9% vs 73.8%,  $P=0.045$ )<sup>[206]</sup>。

**4.2.6 经口胆管镜(POCS)** 应用POCS可以对胆管黏膜表面的详细结构进行观察。当与窄带成像相结合时,使用POCS观察血管可以辅助诊断<sup>[207]</sup>。有研究比较了PSC、胆管炎和IgG4-SC的胆管镜下表现,结果发现少数IgG4-SC胆管可表现出特征性的胆管壁血管扩张和迂曲,大部分IgG4-SC患者胆管没有纤维瘢痕组织形成<sup>[208]</sup>,IgG4-SC胆管炎症主要发生在黏膜下,炎症相对较少的黏膜血管会出现肉眼可见的充血。而在PSC中,血管分布很差,并且经常看到具有假憩室样变化的疤痕。在胆管癌中,经常观察到不规则的黏膜变化和大的新生血管(特别是扩张的血管)<sup>[209]</sup>。仅基于POCS图像难以准确鉴别胆管癌、PSC和IgG4-SC,但POCS下胆管活检有助于排除胆管恶性病变。

#### 4.3 病理诊断

**4.3.1 胆管组织学** 通过胆管活检明确诊断IgG4-SC需要包含胆管黏膜下层或更深组织结构在内的样本。由于内窥镜下使用活检钳难以获取含有胆管黏膜下层或更深胆管结构的样本,因此,既往报道成功率差别极大(0~88%)<sup>[172,196,210-211]</sup>。IgG4-SC胆管的上皮组织通常是正常的,胆管的病理表现为从胆管黏膜延伸至浆膜的弥漫性淋巴浆细胞浸润、IgG4阳性浆细胞>10个/高倍视野(HPF),同时IgG4/IgG阳性浆细胞比例>40%。席纹状纤维化、闭塞性静脉炎和嗜酸性粒细胞浸润。同时,胆管活检应注意排除胆管癌。

**4.3.2 Vater壶腹部活检** Vater壶腹与胰腺和胆管解剖上临近。AIP诊断国际共识推荐对Vater壶腹部行内镜下活检及IgG4免疫染色用于辅助AIP诊断。Vater壶腹肿胀和IgG4阳性浆细胞大量浸润等特征与AIP累及胰头相关<sup>[212-214]</sup>。Kawa等<sup>[215]</sup>证实Vater壶腹的内镜和免疫组化特征同样可以用于辅助IgG4-SC的诊断。

**4.3.3 肝脏组织学** 肝脏组织学可以为诊断IgG4-RD提供有用的信息。日本IgG4-SC的临床诊断标准<sup>[216]</sup>和IgG4-RD中国专家共识中,肝组织中IgG4阳性浆细胞>10个/HPF,同时IgG4/IgG阳性浆细胞比例>40%。19例IgG4-SC和22例PSC患者的肝组织学回顾性研究结果显示,约25%的IgG4-SC患者存在小胆管的受累,并且在肝内胆管狭窄的IgG4-SC患者中,每个HPF的IgG4阳性浆细胞数量显著高于PSC(13.4 vs 0.4个/HPF,  $P<0.001$ )<sup>[30,203]</sup>。然而,大多数情况下,IgG4-SC患者肝脏组织学缺乏特征性,可表现为汇管区的淋巴细胞、浆细胞和偶见的嗜酸性粒细胞浸润,有时伴有门静脉周围、小叶内和中央静脉周围炎症细胞浸润<sup>[30,203,217]</sup>。IgG4-SC患者肝脏汇管区也可出现基于门静脉的纤维炎性结节,类似于IgG4相关性炎症假瘤的表现,对诊断具有一定的特征性<sup>[217]</sup>,但很少能观察到。虽然在胆管癌中也可以观察到一些IgG4阳

性浆细胞,但在IgG4-SC肝组织中IgG4阳性浆细胞的数量明显更多。在肝组织样本中,仅在PSC中可观察到第3~4期的晚期纤维化,而在IgG4-SC中几乎见不到,这也有助于二者鉴别<sup>[218-219]</sup>。

#### 4.4 其他器官表现

IgG4-SC作为IgG4-RD累及胆管的表现类型,可以合并任何类型的IgG4-RD,最为常见的是I型AIP,其他相对常见的合并疾病包括IgG4相关性泪腺炎/唾液腺炎(Mikulicz病)、IgG4相关的腹膜后纤维化、IgG4相关的肾脏病变(IgG4-RKD)。

**4.4.1 I型AIP** I型AIP是IgG4-SC最为常见的合并症,87%~92%的IgG4-SC合并I型AIP。反之,胆管也是I型AIP最为常见的胰腺外累及脏器<sup>[165,170,172,210,220-221]</sup>。AIP表现为胰腺弥漫或局部肿大,可累及胰头及整个胰腺,压迫胆管导致梗阻性黄疸。局灶性病变需要与胰腺癌鉴别诊断。

**4.4.2 IgG4相关性泪腺炎/唾液腺炎(Mikulicz病)** 通常没有症状,或仅有轻度眼干、口干。与干燥综合征通常累及腮腺不同,IgG4相关性唾液腺炎多累及颌下腺。抗SS-A抗体和抗SS-B抗体通常阴性<sup>[222]</sup>。

**4.4.3 IgG4相关的腹膜后纤维化** 由于腹膜后及其周围纤维结缔组织的弥漫性增生和炎症,腹部CT/MRI图像显示腹膜后腹主动脉周围软组织肿块。通常会导致输尿管梗阻及肾积水<sup>[223]</sup>。

**4.4.4 IgG4-RKD** IgG4-RKD组织学上通常表现为肾小管间质性肾炎,伴有轻度尿检异常和低补体血症,肾小球受累时可能出现蛋白尿。大多数IgG4-RKD通常不影响或仅轻度影响肾功能,但有可能发展为严重肾功能不全的晚期阶段。增强CT的特征性影像表现包括肾实质病变,表现为多处增强减弱区域(小的外周皮质结节、圆形或楔形病变)、孤立性肿块(血管不足)或肾盂壁增厚而无不规则管腔。平扫CT也可能显示弥漫性肾肿大<sup>[224]</sup>。

**4.5 诊断标准** 目前尚无公认的IgG4-SC的严格诊断标准。2008年美国学者提出了基于组织学、影像学、血清学、其他器官受累及对治疗反应的HISORT诊断标准<sup>[172]</sup>。2012年日本提出了IgG4-SC临床诊断标准,该标准纳入了特征性的胆管影像学表现、血清IgG4水平、其他IgG4-RD以及特征性病理表现<sup>[225]</sup>。2020年日本学者对上述标准进一步修订、细化(表3)<sup>[226]</sup>。

#### 4.6 鉴别诊断

**4.6.1 胆管癌** 1、3、4型IgG4-SC需要与胆管癌鉴别,由于IgG4-SC和胆管癌鉴别困难,需要综合影像、血清IgG4水平、并发疾病及组织学等结果综合判断。ERCP联合CT或MRI诊断IgG4-SC的灵敏度和特异度分别为70%~90%和73%~87%<sup>[227-228]</sup>。增强CT有明显的优势,动脉期胆管壁均匀强化、胆管内外壁光滑是IgG4-SC的重要特点。导管内超声(IDUS)也是鉴别IgG4-SC和胆管癌的重要手段,非狭窄阶段胆管壁增厚是IgG4-SC的重要特征,研究显示非狭窄阶段胆管壁厚度>0.8mm诊断IgG4-SC的灵敏度、特异性和准确度分别为95%~100%、91%和94%<sup>[196,229]</sup>。POCS在胆管内发现扭曲扩张的动脉也往往提示IgG4-SC<sup>[208]</sup>。血清IgG4在IgG4-SC和

表3 IgG4-SC 诊断标准(2020版)

诊断指标		
I. 肝内/外胆管狭窄		
a. ERC		
b. MRCP		
II. 胆道壁增厚		
a. EUS/IDUS		
b. CT/MRI/US		
III. 血清学		
血清 IgG 水平升高(>135 mg/dL)		
IV. 病理学:满足(i)-(v)的不同组合		
a. 观察到(i)、(ii)和(v)		
b. 观察到(v)		
c. 观察到(i)、(ii)、(v)以及(iii)和/或(iv)		
(i) 明显的淋巴浆细胞浸润和纤维化		
(ii) IgG4+浆细胞≥10个/HPF		
(iii) 席纹状纤维化		
(iv) 闭塞性静脉炎		
(v) 未观察到肿瘤细胞		
V. 其他脏器受累		
a. I型自身免疫性胰腺炎		
b. IgG4 相关性泪腺炎/唾液腺炎(Mikulicz 病)、IgG4 相关的腹膜后纤维化、IgG4 相关的肾脏病变		
VI. 糖皮质激素治疗有效		
诊断		
I. 确诊	胆道成像 1,2 型	Ia/b + IIa/b + III/VI
(1) Va +	胆道成像 3,4 型	Ia + IIa + IVb + III/VI
(2) Va -	胆道成像 1,2,3,4 型	Ia + IIa + III + IVa/VI
(3) 明确病理诊断		IVc
II. 拟诊	胆道成像 1,2 型	Ia/b + IIa/b
(1) Va +	胆道成像 3,4 型	Ia + IIa + IVb
(2) Va -	胆道成像 1,2,3,4 型	Ia/b + IIIb + VI
		Ia + IIa + IVa
		Ia + IIa + III + VI
		Ib + IIa + III + VI
III. 疑诊	胆道成像 3,4 型	Ia/b + IIa
(1) Va +	胆道成像 1,2,3,4 型	Ib + IIIb + III
(2) Va -		Ia + IIa + III/IVb/VI
		Ib + IIIb + III + VI

胆管癌鉴别中的价值受截断值的影响,以 140 mg/dL 为截断值,诊断 IgG4-SC 的灵敏度和特异性分别为 64%~100% 和 81%~88%<sup>[228,230]</sup>,以 560 mg/dL 为截断值诊断 IgG4-SC 的灵敏度和特异性分别为 17% 和 99%<sup>[177]</sup>。同时合并累及其他脏器的 IgG4-RD,特别是 I 型 AIP,多提示 IgG4-SC。胆管活检诊断 IgG4-SC 和胆管癌的灵敏度均较低,分别为 18%~52% 和 55%~72%<sup>[196,211]</sup>。同时行胆管刷检细胞学检测可以提高诊断的价值。

4.6.2 PSC PSC 在发病年龄、血清 IgG4 水平、并发疾病、影像学特征、肝脏组织学改变、对糖皮质激素治疗反应和临床病程等方面与 IgG4-SC 存在明显不同。IgG4-SC 与 PSC 鉴别的要点见表 4。

**推荐意见 1:**对于黄疸、胆汁淤积、肝内外胆管扩张的患者,在排除结石和肿瘤后,应进行血清 IgG4 的检测。(C1)

表4 IgG4-SC 与 PSC 鉴别要点

指标	PSC	IgG4-SC
临床特征		
男性多发	+	++
青年发病	++	+
血清 IgG4 水平升高	-/+	++
合并 IBD	++	-
合并 AIP 或其他 IgG4-RD	-	++
糖皮质激素治疗有效	-	+++
组织学		
肝脏胆道组织学		
“洋葱皮样”胆管纤维化	+	-
席纹样胆管纤维化	-	+
闭塞性血管炎	-	+
>10 个 IgG4+浆细胞/HPF	-/+	+++
壶腹部活检组织	-	
>10 个 IgG4+浆细胞/HPF		+++
影像学特征		
MRCP		
胆管狭窄长度	+( <5 mm)	++( >10 mm)
狭窄近端胆管扩张	++	+
外周胆管枯树枝样改变	++	-
胆管假憩室样改变	++	-
IDUS		
胆管狭窄处管壁非对称增厚	++	+/-
胆管狭窄处以外管壁增厚	-	++
胆管壁层次消失	++	+/-
胆管内壁不规则	+	-
PCOS		
胆管黏膜表面血管密度	+	++
胆管黏膜表面血管迂曲扩张	-	++
胆管黏膜表面纤维瘢痕组织	++	-

**推荐意见 2:**对疑诊 IgG4-SC 者,应行 CT、MRCP 等影像学检查,必要时可行 EUS、ERCP、IDUS、PCOS 等。(C1)

**推荐意见 3:**对拟诊 IgG4-SC 者,应检查患者是否合并胆管外其他器官 IgG4-RD。(C1)

**推荐意见 4:**对疑诊 IgG4-SC 者,可行胆管、十二指肠乳头(或 Vater 壶腹)和/或肝脏活检;胆管活检时需注意排除胆管癌。(C1)

## 5 治疗

5.1 诊断性治疗 目前尚无糖皮质激素诊断性治疗 IgG4-SC 的随机对照研究。日本 IgG4-SC 诊治指南推荐诊断性糖皮质激素试验应在排除潜在恶性肿瘤后,由胆胰专科医师进行<sup>[231]</sup>。合并 AIP 或其他 IgG4-RD 可以帮助 IgG4-SC 诊断,无需胆管的组织学证据<sup>[209]</sup>。对于不合并 AIP 和/或其他器官受累的难以确诊的 IgG4-SC 患者,可以进行诊断性糖皮质激素试验。诊断性糖皮质激素试验也适用于血清 IgG4 水平升高且胆管造影结果提示 IgG4-SC 的患者<sup>[170]</sup>。应用泼尼松诊断性治疗的剂量一般为 0.4~0.6 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,治疗 1 或 2 周后通过 ERCP/MRCP 影像学来评估疗效。Mayo 诊所<sup>[172]</sup> 和 Iwasaki

等<sup>[232]</sup>应用糖皮质激素对 IgG4-SC 进行了诊断性治疗验证,建议在1周左右进行血清学评估,包括转氨酶、胆红素、ALP 等指标,1~2周时评估 CT 和 MRCP 或 ERCP 影像结果。如没有改善,应建议重新评估患者的诊断。

**推荐意见 5:**难以确诊但高度怀疑 IgG4-SC 的患者,可行诊断性糖皮质激素治疗,并在1周后进行血清学评估,1~2周后进行 MRCP 等胆管影像学检查评估。(C1)

**推荐意见 6:**对拟诊 IgG4-SC 者,应根据胆管影像学改变、血清 IgG4 水平、其他器官 IgG4-RD、组织学检查以及对糖皮质激素诊断性治疗的反应进行综合判断。(B1)

**5.2 诱导缓解治疗** 糖皮质激素是治疗 IgG4-RD 的基石,亦是公认的一线药物。日本 AIP 临床指南<sup>[233]</sup>推荐的标准治疗方案是口服泼尼松( $0.6\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ )作为初始治疗,2~4周病情有效控制后可逐渐减量,每1~2周减5 mg,至维持剂量。Mayo Clinic 的方案为:泼尼松 40 mg/d,口服4周,然后每周减5 mg,直到第11周停药<sup>[172,234]</sup>。日本一项多中心研究结果显示,达到缓解所需的时间与泼尼松龙的初始剂量(30 mg/d vs 40 mg/d)无关<sup>[235]</sup>。由于糖皮质激素有使糖尿病恶化的风险,有研究报道使用低剂量糖皮质激素( $\leq 20\text{ mg/d}$ )也对 IgG4-SC 合并糖尿病的患者有效<sup>[165,236]</sup>。也有报道如需要在短时间内获得疗效,静脉糖皮质激素冲击疗法比口服糖皮质激素能更有效地早期改善胆管病变<sup>[237-238]</sup>。IgG4 相关性胆管病中国专家共识推荐的糖皮质激素常用起始剂量为中等剂量,相当于泼尼松 30~40 mg/d,但需要根据患者病情、体重合并症等适当调整剂量。

**推荐意见 7:** IgG4-SC 患者应口服糖皮质激素(相当于泼尼松 30~40 mg/d)2~4周,用于诱导缓解治疗。(B1)

**5.3 维持治疗** 随机对照试验显示,AIP 患者诱导缓解后使用 5.0~7.5 mg 糖皮质激素维持治疗3年的复发率显著低于维持治疗26周(23.3% vs 57.9%),且未发生严重的糖皮质激素相关不良事件<sup>[239]</sup>。另一项510例 AIP 患者的多中心回顾性研究显示 2.5~10.0 mg 的糖皮质激素剂量维持治疗组的总体复发率显著低于停药组(30.3% vs 45.2%),最低复发风险用量为 5 mg/d(26.1%),且 5.0 mg、7.5 mg 和 10.0 mg 之间无显著差异<sup>[240]</sup>。一项前瞻性研究纳入了21例在维持治疗3年后停药的 AIP 患者,约48%的患者在43个月的随访期间疾病复发<sup>[241]</sup>。一项30例 IgG4-SC 患者的回顾性研究表明,初始口服泼尼松 40 mg/d,共4周,随后每周减量5 mg,直到第11周停药,3个月的复发率为53%,6个月内的复发率可达71%<sup>[172]</sup>。英国一项 IgG4-SC 前瞻性研究中,患者初始使用30 mg 泼尼松治疗2周,后每2周减量5 mg,3~4个月后停药,57%的 IgG4-SC 患者停药后出现疾病复发<sup>[242]</sup>。最近,澳大利亚一项69例 IgG4-SC 患者的全国多中心回顾性研究显示,47%的患者在停用糖皮质激素后疾病复发。基于以上结果,建议 IgG4-SC 患者应长期维持治疗,且维持治疗至少要超过3年。目前关于 IgG4-SC 患者是否可以停药尚无充分的研究数据,但是长期维持治疗可能存在糖皮质激素相关并发症的风险。日本一项 AIP 患者糖皮质激素维持治疗研究显示,长

期服用糖皮质激素10 mg患者感染风险增加,并且当糖皮质激素总剂量达到或超过 6405 mg 时,糖皮质激素相关骨质疏松症的风险显著增加<sup>[240]</sup>。

**推荐意见 8:** IgG4-SC 患者糖皮质激素诱导缓解后应逐渐减量,但需要维持治疗,糖皮质激素维持剂量应相当于泼尼松 5~10 mg/d。(B1)

**推荐意见 9:** IgG4-SC 患者糖皮质激素维持治疗3年后,若病情稳定,可考虑减停;长期小剂量维持治疗可减少复发风险。(C1)

**5.4 复发的治疗** IgG4-SC 复发是指症状消失后再次出现,伴随胆管狭窄的进展或加重,和/或影像学提示其他器官受累,和/或血清 IgG4 水平升高。单纯血清 IgG4 水平再次升高而无症状或仍存在胆管狭窄但无进展或加重不应定义为疾病复发<sup>[243-244]</sup>。特别是在最初几年,30%~57% 的 IgG4-SC 患者在糖皮质激素维持治疗期间或停用糖皮质激素后复发<sup>[173,245]</sup>。一项对507例 IgG4-SC 患者的回顾性队列研究显示,104例患者(19%)出现胆管狭窄再狭窄,1年、3年和5年的累积复发率分别为1.6%、7.6%和16.5%<sup>[165]</sup>。预测复发的已知危险因素包括诊断时的高血清 IgG4 水平、肝外/肝内近端或多处胆管狭窄的存在,以及初次发作时胆管壁较厚<sup>[172,243,245-246]</sup>。研究显示,对于激素减量或维持治疗过程中复发的患者,重新使用甲泼尼龙 30~40 mg/d 治疗仍然有效<sup>[172,233,242]</sup>。

除单一使用糖皮质激素外,也可联合免疫调节药物如硫唑嘌呤、6-巯基嘌呤、吗替麦考酚酯和甲氨蝶呤用于 IgG4-SC 患者复发的治疗。然而,增加免疫调节剂在减少进一步的复发方面,益处尚不确定。由于这些药物具有严重的副作用,因此应谨慎考虑使用<sup>[38]</sup>。利妥昔单抗是一种导致 B 淋巴细胞耗竭的单克隆抗 CD20 抗体,其治疗 PSC 的临床研究较少,有限的数据显示,80%~90% 的 IgG4-SC 患者妥昔单抗治疗有效,包括难治性疾病<sup>[247-249]</sup>。

**推荐意见 10:** IgG4-SC 患者在减停糖皮质激素治疗后,仍应密切监测是否复发。如疾病复发可用初始剂量糖皮质激素再次诱导缓解(C1)。

虽然多数 IgG4-SC 患者对糖皮质激素治疗反应良好,临床预后优于 PSC。但是,IgG4-SC 患者的临床病程有待进一步确定,预后仍需要较长时间的观察。IgG4-SC 患者的最佳药物治疗方案也需要更多深入研究确定。

**执笔人:**郭长存、时永全、尚玉龙、董加强、崔丽娜、郭冠亚、郑林华、尤红、陆伦根、马雄、韩英、南月敏、徐小元、段钟平、魏来、贾继东、庄辉

**指南制定专家(以姓氏拼音排序):**蔡晓波(上海交通大学附属第一人民医院消化内科)、陈莎(首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心)、陈煜(首都医科大学附属北京佑安医院肝病中心)、陈红松(北京大学人民医院肝病研究所)、崔丽娜(空军军医大学第一附属医院消化内科)、董加强(空军军医大学第一附属医院消化内科)、窦晓光(中国医科大学附属盛京医院感染科)、段维佳(首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心)、段钟