

《2013 年胆汁淤积性肝病诊断治疗专家共识》解读

王艳斌, 谢雯* (首都医科大学附属北京地坛医院 肝病中心, 北京 100015)

中图分类号: R575 文献标识码: B 文章编号: 1008-1070(2014)12-0104-04

doi:10.3969/j.issn.1008-1070.2014.12.042

近年来,关于胆汁淤积性肝病的研究进展迅速,2009 年欧洲肝病学会(EASL)发布了胆汁淤积性肝病诊治指南,同年美国肝病学会(AASLD)发布原发性胆汁性肝硬化诊疗指南,2010 年 AASLD 发布自身免疫性肝炎诊疗指南,2011 年英国胃肠病学会发布自身免疫性肝炎诊疗指南,同年中华医学会妇产科学会发布妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南。针对我国具体国情,2009 年曾经组织国内相关专业部分专家编写了胆汁淤积性肝病诊治专家共识。随着对疾病认识的不断深入,2013 年再次组织专家对其进行了修改与补充,形成了 2013 版新的胆汁淤积性肝病专家共识。在此,结合我国的实际情况与个人经验,对该共识进行简单解读。

1 胆汁淤积性肝病的定义及分类

胆汁淤积性肝病是一组以胆汁淤积为主要表现的临床常见疾病,它是由各种原因引起的胆汁形成、分泌和(或)胆汁排泄异常引起的肝脏病。根据病因可分为肝细胞性胆汁淤积、胆管性胆汁淤积及混合性胆汁淤积^[1]。推荐诊断胆汁淤积性肝病的碱性磷酸酶(AP)水平为高于 1.5 倍正常值上限,并且 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT)水平高于 3 倍正常值上限。持续超过 6 个月考虑为慢性病变。

胆汁淤积性肝病早期的无症状患者通常仅表现为血清 γ -GT 及 AP 水平的升高,进展期可以出现血清结合胆红素的升高。肝内胆汁淤积常见病因为肝细胞功能障碍或肝内胆管梗阻性病变,但也可见到混合性机制所导致的胆汁淤积性肝病,如淋巴瘤^[2]。大多数慢性胆汁淤积性肝病病变仅累及肝内,但硬化性胆管炎可以同时影响到小胆管及肝内外的大胆管。需要注意的是,单独 γ -GT 升高对胆汁淤积性肝病诊断作用有限,也可以由酒精或药物摄入所致。单独 AP 升高可以见于家族性良性肝内胆汁淤积症(PFIC)1 型及 2 型、胆酸合成障碍,但需注意在儿童 AP 升高可由生长过快引起,成人可由骨科的 Paget 病引起或见于妊娠妇女。

2 肝内胆汁淤积的诊断流程

胆汁淤积性肝病诊断流程见图 1。成人胆汁淤积

性肝病的诊断流程,需要强调的是详细的追问病史及体检会对诊断提供重要帮助,用药史应追踪到病前 6 个月,需要注意中草药、维生素及营养保健品服用史。还应当重视既往胆系手术、近期发热及右上腹痛等病史,此外家族中类似病患的存在也可以预示一些遗传性疾病的可能,最后要注意是否是一些特殊类型患者,比如儿童、孕妇、肝移植患者及 HIV 感染者等。

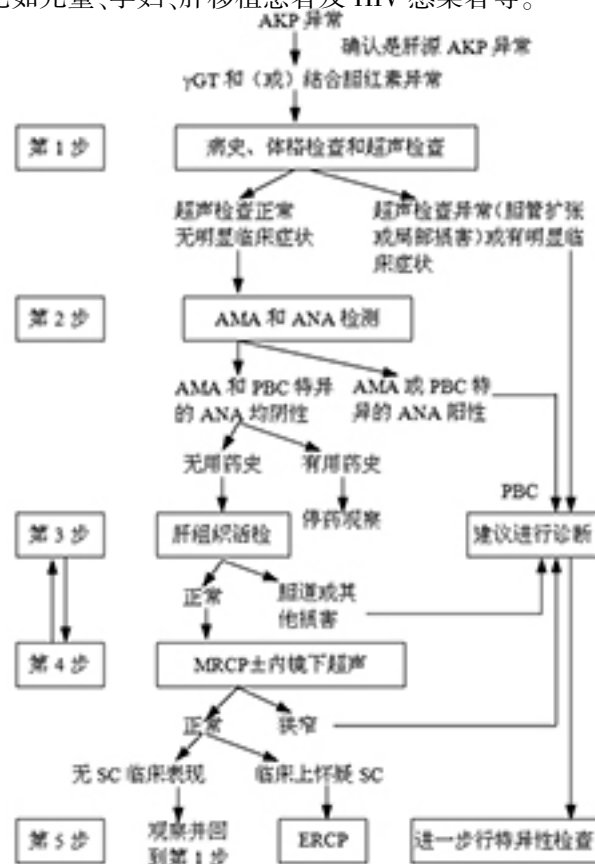


图 1 成人胆汁淤积性肝病的诊断流程

注: AKP: 碱性磷酸酶, γ GT: γ -谷氨酰转肽酶, AMA: 抗线粒体抗体, ANA: 抗核抗体, PBC: 原发性胆汁性肝硬化, MRCP: 磁共振胰胆管成像, ERCP: 胰胆管造影

超声被认为是首选鉴别肝内、肝外胆汁淤积的一线无创、简便易行的检查方法,但是依赖于检测者的水平,此外对于硬化性胆管炎这样的胆管病变检测能力

* 通讯作者

有限,CT 虽然对检测者要求不高,但存在射线暴露的风险,而且其对胆管树的勾画并不优于超声。MRCP 检查对于胆管的描绘作用堪比诊断性内镜下逆行胰胆管造影(ERCP),而且无创,可以作为超声检查异常后的下一步选择。超声内镜(EUS)在一些有经验的内镜中心,在检测胆管结石及肝外梗阻性黄疸方面与 MRCP 作用相当。ERCP 即使在有经验的医师检查时依然可以导致一定的并发症,比如胰腺炎,当伴随治疗时,并发症发生概率及类型会进一步升高,因此,除非当 ERCP 必需时,建议首选磁共振胰胆管成像(MRCP)或 EUS。肝组织活检对伴有肝内胆汁淤积但抗线粒体抗体(AMA)阴性者可以考虑。对 AMA 阴性及肝活检无异常的患者应当进行 ABCB4 遗传学检测。

3 常见胆汁淤积性肝病的诊断与治疗

3.1 原发性胆汁性肝硬化(PBC) PBC 患者可以有疲乏、瘙痒和黄疸表现,但大多发现时无症状。一些进展期患者可以有门脉高压的相关表现。

通常 PBC 的诊断可以结合正常肝功能(仅 AP 升高 6 个月以上)及血清 AMA $\geq 1:100$ 而做出,(美国肝病学会 2009PBC 诊疗指南认为只要 AMA 阳性即可^[3],欧洲肝病学会的标准为 $\geq 1:40$,主要因为检测试剂的灵敏度存在差异)以上诊断如果伴有特征性的旺炽性胆管病变这一组织学特征则诊断更加确凿。AP 正常的 AMA 阳性患者随访有很大发展到 PBC 的风险^[4]。如果 AP 及 γ -GT 正常,但 PBC 血清标志物阳性,应当每年定期检测临床和生化指标。

作为 PBC 诊断的标志,AMA 在超过 90% 的 PBC 患者中为阳性,特异性超过 95%^[5]。如果可能,应当选择 AMA-M2 代替。非特异性抗核抗体(ANA)可以在至少 30% 的 PBC 患者中发现,但是 ANA 直接对抗核小体或者衣壳蛋白,比如分别表现为多点状核的抗 Sp-100 及核周边缘的抗-gp210,在非直接免疫荧光染色时显示对 PBC 诊断的高度特异性(>95%),故在 AMA 缺乏时可以作为 PBC 诊断的标志物。组织学方面,肝穿刺并非诊断所必须,但是对于评估疾病的活动度和分期有所帮助。现在沿用的仍为 Ludwig^[6]和 Scheuer^[7]建议的 1~4 期分期标准。

熊去氧胆酸(UDCA) 13~15mg/(kg·d) 仍为 PBC 患者的治疗选择,长期治疗可以提高患者的长期生存率^[8]。(AASLD 2009 认为 I 类 A 级)仅有少例患者无效。对于 UDCA 疗效欠佳者,应当注意与自身免疫性肝病(AIH)重叠的可能。

糖皮质激素和其他免疫抑制剂尽管糖皮质激素对于肝功能及组织学都有较好改善作用,但因可导致 PBC 患者严重骨密度减低而限制其长期应用^[9,10]。在疾病早期阶段可以考虑对一些单独应用 UDCA 效果欠佳者联合应用布地奈德及 UDCA,改善生化及组织学。但晚期伴有门脉高压的患者应用会导致门脉血栓形成^[11]。

肝移植可以显著提高晚期 PBC 患者的生存率。血清胆红素超过 60mg/L 的疾病晚期患者或者生活质量不能够保障的失代偿期肝硬化患者、因为严重并发症导致存活期短于 1 年的患者,均为适应证。

AASLD 2009 中认为应当应用胆汁酸螯合剂作为对 PBC 患者瘙痒的初始治疗(I 类 B 级),应当从膳食中给予 1000~1500mg 钙剂和 1000IU 维生素 D(I 类 C 级)。对于骨质减少、无胃酸或已知静脉曲张的患者,应当考虑口服阿仑膦酸钠 70mg/周(I 类 A 级)^[12]。

3.2 PBC-AIH(AIH)重叠综合征 目前发病机制仍未明,诊断见表 1。欧洲肝病学会胆汁淤积性疾病 2009 指南认为患有 PBC 或 AIH 的成人中大约有 10% 患有 PBC-AIH 重叠综合征,较单独 PBC 患者,此类患者往往疾病更加严重,预后更差。

表 1 PBC-AIH 重叠综合征诊断标准

PBC 标准	AIH 标准
1. AP>2×ULN 或 γ GT>5×ULN	1. ALT>5×ULN
2. AMA $\geq 1:100$ (ASMA) 阳性	2. IgG>2×ULN 或者抗平滑肌抗体
3. 肝组织活检标本显示中度或以上胆管损害或淋巴细胞碎屑样坏死	3. 肝组织活检显示中到重度汇管区周围炎

注:符合上述 PBC 及 AIH 条件中的两条或两条以上者诊断为 PBC-AIH 重叠综合征。另外还需要注意 AMA 阴性的 PBC-AIH 重叠综合征的存在

需要说明的是组织学证据中的中至重度淋巴细胞碎屑样坏死(界面炎)对诊断是必需的。

UDCA 联合糖皮质激素治疗在 PBC-AIH 重叠综合征患者中被推荐^[13],另外的治疗方案则是初始给予 UDCA 单独治疗,在 3 个月时评价若无明显生化应答则可以加用糖皮质激素^[14,15]。在需要长期使用免疫抑制剂的患者中类固醇助减剂(如硫唑嘌呤 50mg,每日 1 次)则应当被考虑^[16,17]。

3.3 原发性硬化性胆管炎(PSC) PSC 发病原因未明,但目前认为与遗传易感性有关^[18]。男:女约 2:1,诊断平均年龄约 40 岁,超过 80% 的 PSC 患者合并有炎症性肠病(IBD),其中大多是溃疡性结肠炎^[19]。

PSC 诊断要点:有 AP 和 γ -GT 升高等胆汁淤积生化特征的患者,MRCP、ERCP、经皮肝穿刺胆管造影显示典型的多灶性狭窄和节段性扩张的胆管改变,并除外继发性硬化性胆管炎,即可以诊断 PSC^[19,20]。具有 PSC 临床和生化特点但胆管造影正常的患者,推荐肝组织活检以除外小胆管 PSC。

其中有 2 种情况需要进行 ERCP 检查:①高质量的 MRCP 不能确诊,但若有典型 ERCP 表现,也可诊断 PSC。②患者有 IBD,虽然高质量 MRCP 正常仍高度怀疑 PSC 时^[21,22]。

现有证据提示 UDCA 治疗对生存率改善无效,有

提示性但有限的证据表明,PSC 患者中 UDCA 可用于结肠直肠癌的化学预防^[23-25]。糖皮质激素及其他免疫抑制剂除非在有重叠综合征表现时才有使用适应证,有主要胆管狭窄伴明显胆汁淤积者,需行胆管扩张治疗,对于经扩张治疗和引流效果欠佳患者才考虑行胆管支架置入术。晚期 PSC 患者推荐肝移植。

西方国家 PSC 患者中 IBD 的患病率可以高达 60%~80%^[20,21],然而在亚洲国家比如日本,391 例 PSC 患者中仅有 125 例合并 IBD^[23]。因为大多结肠炎并无明显临床症状,因此,伴有活检的全结肠镜检查就很必要。诊断合并 IBD 后,因为其不典型增生及结肠癌的高发率,应当定期随访检测。每年应当进行腹部超声检查以发现胆囊异常改变。当有临床倾向时,应当进行 ERCP 检查同时进行细胞刷检以确诊。

3.4 妊娠期间的胆汁淤积性肝病(ICP) ICP 是一种严重的妊娠期并发症,是导致围产儿病死率升高的主要原因之一^[26],其发生有明显的地域和种族差异。2011 年中华医学会妇产科学会组织部分国内专家,制定了 ICP 诊疗指南。其发生的预测因素包括:生产年龄>35 岁,有基础肝脏疾病,家族中有 ICP 患者,前次妊娠有 ICP 史,其他有双胞胎、人工授精等。

诊断要点:①妊娠中晚期、皮肤瘙痒为主要表现,部分患者可出现黄疸,多为轻度;其他可伴有轻度消化道症状;分娩后瘙痒及黄疸可迅速消失。②血中总胆汁酸水平可用来评估 ICP 严重程度,甘胆酸敏感性强,可作为筛查和随访指标。一般空腹检测血甘胆酸水平升高 $\geq 10.75\mu\text{mol/L}$,总胆汁酸水平升高 $\geq 10\mu\text{mol/L}$ 可诊断 ICP。③肝胆超声无明显变化。治疗目标是缓解瘙痒症状,降低总胆汁酸水平,改善肝功能,最终达到延长孕周,改善妊娠结局目的。

治疗要点:①治疗一线药物包括 UDCA,推荐剂量 10~20mg/(kg·d)分 3 次口服,但停药可反跳^[27,28]。②S-腺苷蛋氨酸(SAMe)治疗 ICP,国内荟萃分析显示,可以改善妊娠结局,停药也存在反跳,建议作为 ICP 治疗二线用药或联合治疗^[29-31]。③地塞米松主要用于妊娠 34 周前,预计在 7 天内可能发生早产的患者,或者因为疾病严重而计划提前终止妊娠者促进胎肺成熟之用^[29]。④联合治疗目前缺乏循证医学证据,目前多采用 UDCA 250mg(每日 3 次)联合 SAMe 500mg 静点(每日 2 次),建议用于重症、进展性、难治性 ICP 患者。⑤其他治疗:不建议使用过多保肝药物,外用擦剂可减轻瘙痒症状,维生素 K 产前应用可减少出血风险。⑥掌握好产科情况,根据具体情况决定是否提前终止妊娠及选择何种生产方式。

3.5 药物导致的胆汁淤积性肝病 药物导致的胆汁淤积性肝病预后优于肝细胞性肝损害,仅在少数药物中其不良反应是可以预测的及与剂量相关的。药物性肝损害的发病率在 1/10000~1/100000 人次之间,其中 1/3 表现胆汁淤积。环境及遗传因素都与易感性

相关。

诊断要点:①排除其他原因,有短暂的药物摄入与临床症状间先后关系,AP $>2\times\text{ULN}$ 或 ALT($\times\text{ULN}$)/AP($\times\text{ULN}$)比值 <2 ,可以考虑药物性胆汁淤积^[32]。②当药物与肝损害时序关系不明确,但找不到其他导致肝损害的病因或者药物与肝损害的时序关系明确,但不能排除同时存在其他原因导致的肝损害时,考虑可疑病例,建议使用 RUCAM 评分系统进行量化评估^[33-36]。治疗上应立即停止可疑药物治疗。保肝治疗药物应当选择疗效确切的药物,或者既往曾经应用无不良反应的药物;国内常用保肝药物包括 SAMe、还原性谷胱甘肽、多烯磷脂酰胆碱、UDCA 等。糖皮质激素可以在有免疫高敏感性证据患者中短期应用,应用时检测处理其不良反应^[37-40]。人工肝血液净化治疗可以用于药物治疗效果欠佳者。

3.6 病毒性肝炎导致的胆汁淤积性肝病 各型肝炎病毒均可导致胆汁淤积性肝病,成人以乙型肝炎病毒(HBV)、戊型肝炎病毒(HEV)多见;临床表现有黄疸、恶心、厌油、皮肤瘙痒、灰白便表现。化验肝功能直接胆红素比例升高,占到 60%以上,AP、 γ -GT 可明显升高,相关病毒学标志阳性。慢性淤胆性肝炎是指在慢性肝炎或肝硬化基础上出现胆汁淤积的表现,以 HBV、HEV 重叠感染为多见。

强调病因治疗,如慢性乙肝的抗病毒治疗。其他保肝药物的治疗,可以选择不同作用机制的保肝药物联合治疗,例如甘草酸制剂、还原性谷胱甘肽、肝细胞膜修复剂多烯磷脂酰胆碱。SAMe 是存在于人体组织的一种生理活性分子,其在肝脏内通过转甲基作用增加膜磷脂的生物合成,同时通过转巯基作用,增加肝细胞的解毒作用和对自由基的保护作用,此外,SAMe 还具有情绪调节作用,增加神经递质的合成,以缓解慢性疾病患者的情感障碍。每日 1000mg 静脉点滴,安全性良好。糖皮质激素短期治疗对于黄疸消退作用良好,但长期应用易并发细菌、真菌感染及出血等,应用当慎重^[41-45]。

3.7 酒精性肝病合并胆汁淤积症 酒精性肝病是长期大量饮酒所致的肝脏疾病,初期常表现为脂肪肝,进而可发展为酒精性肝炎、酒精性肝纤维化和酒精性肝硬化。各型均可发生胆汁淤积。急性酒精性胆汁淤积少见。大约 25%慢性酒精性肝病合并肝内胆汁淤积,且往往提示预后不良^[46]。诊断要点:符合酒精性肝病酒精摄入标准,有慢性肝病相关临床表现,门冬氨酸转氨酶(AST)/丙氨酸转氨酶(ALT) >2 、 γ -GT 升高、平均血红蛋白体积(MCV)升高为酒精性肝病的特点,禁酒后这些指标可明显下降,超声与 CT 有典型表现,排除嗜肝病毒感染及药物、中毒和自身免疫性肝病者,若伴有肝内胆汁淤积相关表现则考虑酒精性肝病合并胆汁淤积症。

戒酒、营养支持是最主要的治疗措施。适当应用