

《原发性硬化性胆管炎诊断和治疗专家共识(2015)》 推荐意见解读

韩英, 朱疆依

(第四军医大学第一附属医院 消化内科, 西安 710032)

关键词: 胆管炎, 硬化性; 诊断; 治疗; 共识

中图分类号: R575.7

文献标志码: B

文章编号: 1001-5256(2016)03-0420-03

An interpretation of recommendations for expert consensus on the diagnosis and treatment of primary sclerosing cholangitis (2015)

HAN Ying, ZHU Jiangyi. (Department of Gastroenterology, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China)

Key words: cholangitis; sclerosing; diagnosis; therapy; consensus

为规范我国自身免疫性肝病诊断和治疗,中华医学会肝脏病学分会和消化病学分会组织国内有关专家针对三种自身免疫性肝病分别制订诊断和治疗专家共识。旨在帮助临床医师充分了解疾病的临床特点和诊断要点,进而制订出全面合理的诊疗方案。在此之前我国并无针对原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)单独的共识意见或指南,2010年胆汁淤积性肝病的诊治共识中仅提及部分有关PSC的少许推荐意见。因此本版是第一个真正单独针对PSC制订的我国诊治共识,具有特殊的意义。PSC是相对少见的疾病,现有的流行资料主要来源于北美和欧洲等西方国家^[1-3]。我国目前尚缺乏其自然史及流行病学资料,且受到医疗条件及诊治能力等多方面限制,我国PSC的研究进展尚处于初级阶段。因此共识多参考欧美、日本等国研究结果,同时结合我国医疗现状,提出符合国人的推荐意见。共识分为七部分,分别包括概述、流行病学和自然史、发病机制、诊断、诊断标准、鉴别诊断及治疗。推荐意见共有14条,主要针对PSC的诊断、治疗及随访方面向临床提出有用的参考意见。具体推荐意见及其相关解读如下:

推荐意见1:对于具有胆汁淤积生化学表现的患者,若胆道成像具备PSC典型表现,且除外其他原因所致者可诊断PSC(1A)。

推荐意见2:对于疑诊PSC患者,应进行胆道成像检查,且首选磁共振胰胆管造影(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)(1B)。

推荐意见3:肝活组织检查对于诊断胆道影像学检查无异常的小胆管型PSC患者是必需的(1B)。

推荐意见4:对于诊断PSC,肝活组织检查不是必须的,但可以评估疾病的活动度和分期,还可用于协助判断是否重叠其他疾病如自身免疫性肝炎等(2B)。

上述4条均是针对PSC的诊断给出的具体推荐意见。PSC的诊断主要基于胆汁淤积型血清生化指标的异常、典型的影像学表现及除外其他胆汁淤积的原因。生化的改变通常为ALP及GGT升高,但并无明确诊断标准的界值。ALP波动范围可以很广,部分PSC在病程中甚至维持在正常水平,还有研究^[4]认为ALP低水平与PSC较好预后间存在一定相关性。免疫球蛋白(Ig)水平可有升高,但Ig的异常与其治疗过程中的转归对预后的提示并无明确意义;约超过50%的PSC患者可检测出多种自身抗体,但对PSC的诊断价值并不大,目前也尚未发现PSC特异性的自身抗体。因此并不依据免疫球蛋白的升高及检测自身抗体去诊断PSC。而影像学检查对于PSC诊断的确立至关重要,其中主要包括经内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)和MRCP。ERCP是诊断PSC的金标准,尤其对诊断肝外胆管及一级肝内胆管等大胆管型PSC意义较大,但其毕竟为有创检查,可能发生多种潜在并发症如胰腺炎、胆管炎、穿孔及出血等^[5-6];MRCP属于非侵入性检查,具有经济、无放射性等优势,在具备先进技术且经验丰富的医疗中心,高质量的MRCP显示胆道系统梗阻的准确性与ERCP相当^[7-8],目前已成为诊断PSC的首选影像学检查方法。但仍有部分MRCP无法诊断早期PSC或MRCP显示不理想的大胆管病变,需要ERCP协助确诊,且MRCP无法用于狭窄胆管的细胞刷检或活组织检查取样,也无法对机械性梗阻(如结石、狭窄或肿瘤)进行治疗性干预。约

doi:10.3969/j.issn.1001-5256.2016.03.003

收稿日期:2016-02-01;修回日期:2016-02-11。

作者简介:韩英(1965-),女,主任医师,教授,博士生导师,主要从事自身免疫性肝病的发病机制及干预研究。

5%~10%的PSC患者表现为孤立的小胆管病变,胆管造影正常,但仍是一个进展性疾病^[9-10]。疑似诊断小胆管PSC时肝活组织检查是必要的,同时肝穿病理对于指导是否重叠有其他肝病也有重要意义。

推荐意见 5:对于疑似PSC患者应检测抗线粒体抗体,以除外原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)(2B)。

推荐意见 6:对于疑似PSC患者应至少检测一次血清IgG4,以除外IgG4相关硬化性胆管炎(immunoglobulin G4 related sclerosing cholangitis, IgG-SC)(2B)。

PSC需与继发性硬化性胆管炎相鉴别。其中与具有相似硬化性胆管炎表现的IgG4-SC的鉴别诊断难度较大,鉴别的目的在于二者在治疗、并发症及预后等方面存在差异,明确诊断甚至可以避免不必要的手术。绝大部分IgG4-SC患者血清中可检测出高水平的IgG4,PSC患者也可出现IgG4升高但多处于轻度升高水平^[11]。目前认为血清IgG4 ≥ 135 mg/dl可作为IgG4-SC的血清学诊断标准之一,故对于疑似PSC患者建议筛查血清IgG4水平以除外IgG4-SC。因PSC的血清生化改变主要以胆汁淤积为主,因此需与另一种表现为胆汁淤积的自身免疫性肝病鉴别,PBC特异性的自身抗体抗线粒体抗体在PSC中较为少见,对于疑似PSC患者建议检测抗线粒体抗体以除外PBC。

推荐意见 7:确诊PSC患者,可尝试使用熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)治疗(2C),但不建议给予大剂量UDCA治疗(超过 $28\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)(1A)。

UDCA是PSC治疗方面研究最广泛的药物。早期非对照的研究^[12]显示小剂量UDCA可以改善PSC生化指标及临床症状,但后续多项研究^[13-14]又驳斥了上述结论,认为UDCA治疗并不能改善患者的病死率、肝移植及胆管相关恶性肿瘤的发生率,尤其高剂量还会增加不良事件发生几率。迄今最大的一项多中心随机对照研究^[15]认为中剂量UDCA也许可令部分患者获益,但纳入样本量不足,结果未达到统计学意义。最近的一项研究^[16]显示停用UDCA后生化指标显著恶化。综合上述多项研究结果,加之目前肝移植治疗在我国广泛使用尚存在困难,因此共识建议可以对PSC患者尝试进行UDCA经验性治疗,但不推荐高剂量治疗。

推荐意见 8:对于主胆管显著狭窄、伴有明显胆汁淤积和(或)以胆管炎为主要症状的PSC患者,可行ERCP球囊扩张治疗以缓解症状(1C)。

推荐意见 9:不建议明显胆管狭窄的PSC患者支架置入常规治疗,严重狭窄患者可采用短期支架(2C)。

推荐意见 10:PSC患者胆管成像显示明显狭窄者,需行ERCP细胞学检查、活组织检查等以排除胆管癌(1C)。

推荐意见 11:PSC患者行ERCP需预防性使用抗生素,以减少胆管炎发生几率(2C)。

推荐意见 12:条件允许的情况下,PSC肝硬化失代偿期患者应

优先考虑行肝移植治疗以延长患者生存期(1B)。

PSC患者易频发胆管狭窄和结石,出现主肝胆管狭窄患者的平均生存期显著降低,也增加罹患胆管癌的风险,因此内镜治疗尤为重要。对于处理严重胆道狭窄的内镜技术尚未建立统一的标准,目前研究多为回顾性的,缺乏前瞻随机对照研究。大部分患者可通过应用ERCP下的球囊扩张术或支架置入术来改善症状,其中以球囊扩张为基础,常规支架的置入以及联合支架置入相比于单纯球囊扩张而言并无明显优势,反而可增加胆管炎等并发症发生的几率^[17-18],因此不建议明显胆管狭窄的PSC患者常规支架置入治疗,只有对于经球囊扩张治疗和胆汁引流效果欠佳患者才考虑胆管支架置入术。短期支架植入可以减少支架闭塞和胆管炎的风险,建议对于有严重狭窄的患者,可以使用短期支架改善症状。

推荐意见 13:对于确诊PSC的患者,建议行结肠镜检查并活组织检查评估结肠炎情况(1B);伴发结肠炎者,建议每年复查一次结肠镜检查(2B),无结肠炎表现者每3~5年复查一次(2C)。

推荐意见 14:每6个月~1年对PSC患者行影像学及糖类抗原199检查以筛查肝胆管恶性肿瘤(2D)。

PSC与炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)间存在密切关系,尤其以溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)为主,PSC患者合并UC可高达70%~86%。PSC患者中的IBD临床表现较为独特^[19-20],相较于无PSC的IBD患者常无明显症状或症状轻微,直肠出血较为罕见,好发于右侧结肠及横结肠,反流性回肠炎较为常见,虽然结肠黏膜在病理诊断中存在结肠炎,但在内镜检查中可表现为正常,因此病理学家认为PSC患者IBD的发病率可能被低估,因此建议对PSC患者进行常规结肠活组织检查。PSC患者还易患各种肝胆恶性肿瘤,其中以胆管癌为主。约3.3%~36.4%PSC患者发展为胆管癌,与无PSC患者相比,其风险升高数百倍,因此建议对所有PSC患者,可每6~12个月行超声或CT、磁共振成像及糖类抗原199检查以筛查胆管癌。

参考文献:

- [1] LINDKVIST B, BENITO de VALLE M, GULLBERG B, et al. Incidence and prevalence of primary sclerosing cholangitis in a defined adult population in Sweden [J]. *Hepatology*, 2010, 52(2): 571-577.
- [2] BOONSTRA K, BEUERS U, PONSIOEN CY. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: a systematic review [J]. *J Hepatol*, 2012, 56(5): 1181-1188.
- [3] MOLODECKY NA, KAREEMI H, PARAB R, et al. Incidence of primary sclerosing cholangitis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Hepatology*, 2011, 53(5): 1590-1599.
- [4] STANICH PP, BJORNSSON E, GOSSARD AA, et al. Alkaline phosphatase normalization is associated with better prog-