

# 2013 胆汁淤积性肝病诊断治疗专家共识 解读

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

胆汁淤积性肝病是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变, 随着更多研究结果的出现, 国内外相关指南及共识也陆续发表, 欧洲肝病学会(European Association for the Study of the Liver, EASL)和美国肝病学会(American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD)分别于2009年及2010年发表了胆汁淤积性肝病和原发性硬化性胆管炎(PSC)、酒精性肝病的诊疗指南, 2010年中华医学会修订了慢性乙型肝炎防治指南、酒精性肝病诊疗指南, 2011年发布了妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南。2009年《中华实验和临床感染病杂志(电子版)》与《中国肝脏病杂志(电子版)》编辑部组织国内部分专家对相关资料进行整理分析, 形成了《胆汁淤积性肝病诊断治疗专家共识》(以下简称“《共识》”)。随着相关临床证据的不断积累, 2013年专家委员会对《共识》的部分内容进行更新, 形成了2013胆汁淤积性肝病诊断治疗专家共识(以下简称“2013《共识》”)。本文在已发表的胆汁淤积性肝病相关指南及2013《共识》的基础上, 结合临床实践中的常见问题对其进行简单解读。

## 1 关于胆汁淤积性肝病的诊断

1.1 胆汁淤积性肝病的定义 胆汁淤积性肝病是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变<sup>[1]</sup>。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。胆汁淤积持续超过6个月称为慢性胆汁淤积。生化指标方面, 建议碱性磷酸酶(AKP)水平高于1.5倍

ULN, 并且 $\gamma$ -GT水平高于3倍ULN可诊断胆汁淤积性肝病。

1.2 常见成人胆汁淤积性肝病的病因分类<sup>[2]</sup>(见表1)

1.3 成人胆汁淤积性肝病的诊断流程<sup>[3,4]</sup>:

(1) 询问病史、既往史、家族史、药物治疗史和酒精摄入情况;

(2) 体格检查;

(3) 腹部超声、CT检查, 以除外肝外胆管阻塞, 必要时可行EUS检查以评价远端是否存在胆道梗阻;

(4) MRCP对于未能解释的胆汁淤积患者可

表1 常见成人胆汁淤积性肝病的病因分类

肝细胞性胆汁淤积	胆管细胞性胆汁淤积
脓毒血症、内毒素血症	原发性胆汁性肝硬化
各型病毒性肝炎	原发性硬化性胆管炎
酒精或非酒精性脂肪性肝病	PBC、PSC与AIH重叠综合征
药物或胃肠外营养介导的胆汁淤积	IgG4相关性胆管炎
遗传性疾病: 良性复发性肝内胆汁淤积(BRIC)	特发性成人肝内胆管缺失症
进行性家族性肝内胆汁淤积(PFIC)	胆管板畸形: 胆管错构瘤、Caroli综合征
ABCB4基因缺陷	囊性纤维化
妊娠期肝内胆汁淤积(ICP)	药物介导胆管病
红细胞生成性原叶淋病	移植物抗宿主病
恶性浸润性疾病: 如血液病、转移癌	继发性硬化性胆管炎: 如各种形式的胆管结石症、缺血性胆管病(遗传性出血性毛细血管扩张症、结节性多发性动脉炎及其他形式的脉管副肿瘤综合征: 如Hodgkin病、肾癌)
良性浸润性疾病: 如淀粉样变性、肝结节病和	抑制相关的感染性胆管炎
其他肉芽肿病、糖元累积病	
副肿瘤综合征: 如Hodgkin病、肾癌	
胆管板畸形: 如先天性肝纤维化	
结节性再生性增生	
血管病: 如Budd-Chiari综合征、	
静脉闭塞性肝病、充血性肝病	
肝硬化(任何原因)	

注: PBC: 原发性胆汁性肝硬化; PSC: 原发性硬化性胆管炎; AIH: 自身免疫性肝炎

以进行, ERCP 应该用于高度选择的病例, 如果预期没有治疗需要, MRCP 或 EUS 应优先于 ERCP, 这是由于 ERCP 相关并发症的发生率和病死率高于 EUS 及 MRCP;

(5) 实验室检查包括肝功能、肝炎病毒血清学标志物检查以及筛查肝病自身抗体等;

(6) 对于未能解释的肝内胆汁淤积或 AMA 阴性患者可考虑肝组织活检术。

特别强调详细的病史和体格检查是重要的, 超声是鉴别肝内、肝外胆汁淤积的一线无创性成像方法, 对于慢性肝内胆汁淤积的成人患者肝炎病毒血清学标志物检查以及筛查肝病自身抗体是必需的, 磁共振胰胆管成像(MRCP)、超声内镜(EUS)、诊断性内镜逆行胰胆管造影(ERCP)等是可以考虑的更进一步检查。不能解释的肝内胆汁淤积患者需要考虑肝组织活检术。

## 2 关于胆汁淤积性肝病的治疗

2.1 病因治疗 针对导致胆汁淤积性肝病的不同原因进行有针对性的治疗。

2.2 症状治疗 熊去氧胆酸(UDCA)、糖皮质激素和其他免疫抑制剂、S-腺苷-L-蛋氨酸、ERCP 和内镜下治疗、肝移植和血液净化治疗等都是临床上针对胆汁淤积性肝病患者不同阶段可采用的相关治疗方法。不同的疾病, 同种疾病的不同阶段应该进行个体化选择。

## 3 关于常见胆汁淤积性肝病的治疗

3.1 原发性胆汁性肝硬化(PBC) 过去的十余年间, PBC 诊断和处理方面发生了很多变化。更多的患者于早期即被确定, 这些患者有许多对内科治疗反应良好。典型的 PBC 不难诊断, 需要特别指出的是部分患者抗线粒体抗体(AMA)阴性, 但临床表现、肝脏组织学及自然史基本与典型 AMA 阳性 PBC 一致, 称之为 AMA 阴性 PBC。这些患者几乎抗核抗体(ANA)和(或)抗平滑肌抗体(ASMA)均阳性。AMA 阳性与阴性人群在组织病理学、免疫学等方面存在轻微差别。线粒体抗原表达于个别 AMA 阴性及阳性 PBC 患者胆管上皮细胞的顶侧膜, 提示其发病机制相似<sup>[5]</sup>。AMA 阴性 PBC 的诊断需要肝脏活检证实有 PBC 典型的胆管

损害特点。如果存在肉芽肿则诊断更确切。最近日本的一项大型回顾性研究显示 AMA 阴性 PBC 患者瘙痒较少见, 而肝脏以外的自身免疫性疾病(如类风湿性关节炎和硬皮病)多见。AMA 阴性 PBC 患者 IgM 水平较阳性患者的低。

PBC 患者, 包括无症状患者, 应使用 UDCA [13 ~ 15 mg/(kg·d)] 长期治疗。在疾病早期患者和生物化学应答良好的患者, 可观察到 UDCA 良好的长期效果; 这种生物化学应答应在治疗 1 年后评估。

对于如何治疗对 UDCA 生化学应答欠佳的患者, 目前还没有达成共识, 有研究提示应答欠佳组患者可能处于疾病进展期<sup>[6]</sup>, 还应考虑重叠自身免疫性肝炎(AIH)的可能<sup>[7]</sup>。对 UDCA 应答不佳的 PBC 患者的治疗尚在探索之中。有研究者试用阿托伐他汀、莫西普利、吗替麦考酚酯、甲氨蝶呤及水飞蓟素等进行治疗, 但均为小样本量研究, 且疗效尚不确定。2009 年 EASL 指南建议对 UDCA 生物化学应答不佳的无肝硬化(组织学分期 1 ~ 3 期)患者, 可考虑给予 UDCA 联合布地奈德(6 ~ 9 mg/d)治疗<sup>[2]</sup>。此外, 有研究表明表明对于早期的对 UDCA 应答不佳的 PBC 患者, 联合应用苯扎贝特治疗可以改善胆汁淤积。另一项中国的研究表明联合应用非诺贝特治疗 UDCA 应答不佳的患者可以改善肝脏生化指标<sup>[8,9]</sup>。

除外其他原因, 表现为血清胆红素水平超过 6 mg/dl (103  $\mu$ mol/L) 的疾病晚期患者或生活质量不能耐受的失代偿期肝硬化患者, 或由于难治性腹水和自发性细菌性腹膜炎、反复静脉曲张破裂出血、肝性脑病或肝细胞癌而预期寿命短于 1 年的患者, 应强烈建议行肝移植术。

3.2 PBC-AIH 重叠综合征 关于 PBC-AIH 重叠综合征的标准化诊断标准仍未确定。AIH-PBC 重叠综合征的诊断参照文献<sup>[7,8]</sup>标准: ① ALT  $\geq 5 \times$  正常值上限(ULN); ② IgG  $\geq 2 \times$  ULN; ③ SMA 阳性和(或) ANA 滴度  $\geq 1: 1000$ ; ④治疗前肝活组织检查显示中到重度的汇管区周围炎和(或)小叶性肝炎。PBC 患者 ALP 和 GGT 明显升高, AMA/AMA-M2 阳性和(或)肝活组织学检查结果

显示有中度或以上胆管损害或减少,符合上述条件中的两条或两条以上者诊断为PBC-AIH重叠综合征。

一旦确诊PBC,就应当考虑是否存在PBC-AIH重叠综合征,因为对治疗方案存在重要影响,对PBC-AIH重叠综合征患者,联合应用UDCA和糖皮质激素是推荐治疗观点,另一可选方案是:开始单独使用UDCA治疗,在一个适当的时间(如3个月时),如果没有出现理想的生化应答,可以加用糖皮质激素。对于需要长期治疗患者,应当考虑小剂量类固醇治疗。

**3.3 PSC** PSC是一种慢性、胆汁淤积性肝脏疾病。其特点是胆管炎症性、纤维化性过程,肝内外胆管均可受累。此疾病可以导致不规则的胆道毁坏,包括多部位胆道狭窄形成。PSC是一种进展性疾病,最终可以发展到肝硬化和肝功能衰竭。有胆汁淤积生化学特征的患者行MRC或ERCP胆管造影明确PSC诊断,MRC或ERCP正常的患者推荐肝活检以诊断小胆管PSC。

**PSC的治疗:**目前尚无治疗PSC的有效药物。治疗的主要目标为PSC的相关并发症,包括:脂溶性维生素缺乏、骨质疏松、大胆管狭窄、胆管癌。肝移植是终末期PSC惟一有效的治疗手段。血清胆红素升高和(或)瘙痒加重伴有进行性胆管扩张和(或)胆管炎的患者,建议立即行ERCP以除外显著狭窄。胆管显著狭窄的患者,建议内镜扩张或放置支架,对于内镜治疗不成功应考虑经皮胆管造影扩张胆道或放置支架;内镜和(或)经皮治疗效果不理想的显著狭窄患者如无肝硬化,建议行手术治疗;肝移植在晚期PSC患者中可推荐,而且在有胆管细胞不典型增生证据的患者或严重复发性细菌性胆管炎时都应当考虑。

**3.4 妊娠期肝内胆汁淤积(ICP)** ICP为妊娠特有疾病,常发生于妊娠中晚期,诊断的基本要点:①起病大多数在妊娠晚期,少数在妊娠中期;②以皮肤瘙痒为主要表现,程度轻重不等,无皮疹,少数孕妇可出现黄疸;③患者全身状况联合,无明显消化道症状;④可伴肝功能异常,主要是血清ALT、AST轻、中度升高;⑤可伴血清胆红素水平

升高,以直接胆红素为主;⑥分娩后瘙痒及黄疸迅速消退,肝功能迅速恢复正常<sup>[10]</sup>。确诊ICP可根据临床表现结合血清甘胆酸及总胆汁酸2个指标,血甘胆酸升高 $\geq 10.75 \mu\text{mol/L}$ 或总胆汁酸升高 $\geq 10 \mu\text{mol/L}$ 可诊断ICP<sup>[11]</sup>。ICP诊断要求排除其他疾病,包括皮肤疾病、肝胆系统其他疾病,并且通过产后访视复查做出最后诊断。需要排除肝炎病毒、EB病毒、巨细胞病毒和ABCB4缺陷症等导致的肝损害,以及自身免疫性慢性活动性肝病。超声检查有助于排除其他严重肝病及肝胆系统结石。

**ICP的治疗:**治疗的目标是缓解瘙痒症状,降低血清总胆汁酸水平,改善肝功能,最终达到延长孕周,改善妊娠结局的目的。UDCA可减轻瘙痒症状,改善肝功能,可用于妊娠中晚期有症状的患者,但无足够证据表明可以减少胎儿的并发症;SAmE可以降低剖宫产率,延长孕周,改善肝脏生化指标,尚未发现对胎儿的毒副作用和对新生儿的远期不良影响;地塞米松在改善症状和生化指标、改善妊娠结局方面疗效不确切,主要应用在妊娠34周前,估计在7天之内可能发生早产的ICP患者,或病情严重需计划终止妊娠的促胎肺成熟;强调治疗过程中加强胎儿监护,把握终止妊娠时机。

**3.5 药物性胆汁淤积性肝病** 药物是引起肝细胞性胆汁淤积的常见原因。药物引起的肝损伤可分为肝细胞损伤型、胆汁淤积型及混合型,其中大约20%~25%为胆汁淤积型,特点是AKP $> 2 \times \text{ULN}$ 或R值(R为ALT/ULN与AKP/ULN的比值) $\leq 2$ <sup>[12]</sup>。药物几乎可以引起所有类型的肝损伤<sup>[13]</sup>。

**药物性胆汁淤积性肝病的治疗:**治疗关键是停用和防止重新给予引起肝损伤的药物、属于同一生化家族的药物(以防止有相关化学结构的药物间的交叉毒性反应)。同时应尽快清除和排泄体内药物。保肝药物应尽量简化,应用疗效确切的药物,可选择的药物包括S-腺苷-L-蛋氨酸(SAmE)、UDCA、还原型谷胱甘肽、多烯磷脂酰胆碱等。皮质激素在药物诱导的胆汁淤积性肝病中可考虑使用,特别是那些有免疫高敏感性证据者<sup>[2]</sup>,但应监测其相关不良反应。对于药物治疗效果欠佳、病情

迁延不愈者,可以酌情考虑人工肝支持治疗<sup>[14]</sup>。

**3.6 各型病毒性肝炎所致胆汁淤积性肝病** 各型病毒性肝炎均可引起胆汁淤积型肝炎,分为急性、慢性两型。急性淤胆型肝炎中,以乙型肝炎病毒(HBV)、戊型肝炎病毒(HEV)较为常见。临床表现病初类似急性黄疸型肝炎,如发热、食欲下降、恶心、厌油、乏力,随着症状减轻,黄疸加深并出现皮肤瘙痒、灰白便,化验肝功直胆比例占TBil 60%以上,AKP、GT可明显增高,相关病毒标志物阳性。慢性淤胆型肝炎是指在慢性肝炎或肝炎肝硬化基础上出现胆汁淤积的表现,以HBV、HEV重叠感染多见。长时间重度黄疸不退,可导致继发性胆汁性肝硬化,甚至可因肝损伤加重而引起肝衰竭。

病毒性肝炎所致胆汁淤积性肝病的治疗:治疗方面首先强调病因治疗,如慢性乙型肝炎患者应积极抗病毒治疗,在此基础上进行保肝、改善胆汁淤积治疗。除常规保肝药物外,可选择SAmE、UDCA、托尼蔡酸、活血化瘀中药制剂,在排除禁忌证情况下,可短程使用肾上腺皮质激素,但要密切监测其不良反应。

**3.7 酒精性肝病合并胆汁淤积** 酒精性肝病是因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。各型酒精性肝病均可发生胆汁淤积。急性酒精性胆汁淤积罕见,酒精性脂肪肝患者也极少发生胆汁淤积。而大约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<sup>[15]</sup>。

酒精性肝病的治疗原则:戒酒和营养支持,减轻酒精性肝病的严重程度,改善已存在的继发性营养不良和对症治疗酒精性肝硬化及其并发症<sup>[16,17]</sup>。戒酒是酒精性肝病最主要的治疗措施,同时应重视营养支持治疗。常规药物治疗可选择多烯磷脂酰胆碱、甘草酸制剂、水飞蓟类<sup>[18]</sup>、腺苷蛋氨酸<sup>[19-22]</sup>。多烯磷脂酰胆碱对酒精性肝病患者有防止组织学恶化的趋势;腺苷蛋氨酸可以改善酒精性淤胆性肝病的临床症状和生化指标,长期治疗可延长生存期或延迟肝移植;甘草酸制剂,水飞蓟素类、多烯磷脂酰胆碱和还原型谷胱甘肽等药物有不同程度的抗

氧化,抗炎、保护肝细胞膜及细胞器等作用,临床应用可改善肝脏生物化学指标。

在酒精性肝病中研究最广泛的是激素的使用,但要排除严重肝炎,以及并发胰腺炎、消化道出血、肾衰竭或活动性感染的患者。对于合并胆汁淤积的重症病例<sup>[23,24]</sup>,推荐使用肾上腺皮质激素治疗,如果使用激素7天内黄疸无消退,提示无应答,应停用激素,避免不良反应发生。AASLD的酒精性肝病诊疗指南<sup>[15]</sup>中推荐的预后评估方法是Maddrey判别函数(maddrey discriminant function, MDF), $MDF = 4.6 \times (\text{患者的凝血酶原时间} - \text{对照凝血酶原时间}) + \text{总胆红素}(\text{mg/dl})$ 。激素使用的阈值(MDF评分 $\geq 32$ 定义为高风险病死率患者)可能存在一个最大限度,超过这个阈值,以减少炎症级联反应的内科治疗可能弊大于利。当MDF $> 54$ 的患者比起不处置的患者,使用激素有更高的病死率。

## 参考文献

- [1] Heathcote EJ. Diagnosis and management of cholestatic liver disease[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2007, 5(7):776-782.
- [2] 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.
- [3] Chapman R, Fevery J, Kalloo A, et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis[J]. Hepatology, 2010, 51(2):660-678.
- [4] Invernizzi P, Lleo A, Podda M. Interpreting serological tests in diagnosing autoimmune liver diseases[J]. Semin Liver Dis, 2007, 27(2):161-172.
- [5] Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R. Primary biliary cirrhosis[J]. Hepatology, 2009, 50(1):291-308.
- [6] 段维佳, 张福奎, 欧晓娟, 等. 原发性胆汁性肝硬化患者对熊去氧胆酸应答欠佳的影响因素[J]. 中华肝病杂志, 2011, 19(2): 118-120.
- [7] Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis[J]. Hepatology, 2008, 48(3):871-877.
- [8] Honda A, Ikegami T, Nakamuta M, et al. Anticholestatic effects of bezafibrate in patients with primary biliary cirrhosis treated with ursodeoxycholic acid[J]. Hepatology, 2012, 57(5):1931-1941.
- [9] Han XF, Wang QX, Liu Y, et al. Efficacy of fenofibrate in Chinese patients with primary biliary cirrhosis partially responding to ursodeoxycholic acid therapy[J]. J Dig Dis, 2012, 13(4):219-224.