

2015 年美国胃肠病学会临床实践指南：原发性硬化性胆管炎

高沿航 译, 牛俊奇 审校

(吉林大学第一医院 肝病科, 长春 130061)

关键词: 胆管炎, 硬化性; 美国; 指南

中图分类号: R575.7

文献标志码: B

文章编号: 1001-5256(2015)08-1198-04

ACG clinical guideline: primary sclerosing cholangitis (2015) – an excerpt of recommendations

GAO Yanhang, NIU Junqi. (The First Hospital of Jilin University, Changchun 130061, China)

Key words: cholangitis, sclerosing; United States; guidelines

原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)是一种慢性胆汁淤积性肝病,可缩短生存期,并可能需要进行肝移植治疗。迄今为止,虽然通常认为该病与结肠炎有关,但其病因仍然未知;治疗方面,熊去氧胆酸(UDCA)作为经验性用药已使用多年,但目前尚无被批准的药物或较为成熟的治疗方案;并发症主要包括门静脉高压、脂溶性维生素缺乏症、骨代谢疾病以及日后可能发展的胆管癌或结肠癌。

1 概述

PSC 是一种慢性胆汁淤积性肝胆疾病,具有高度变异的自然史。该病发病机制仍不清楚,可导致肝内外胆管的纤维化和狭窄。临床上,既可以表现为长期无症状,也可以出现病情进行性加重,导致反复胆管梗阻和胆管炎症,并可能发展为终末期肝病。诊断方面,最常使用的方法为磁共振造影(magnetic resonance cholangiography, MRCP),但其敏感性可能逊于直接胆管造影,较为典型的胆管造影征象包括局限性胆管狭窄和胆管囊状扩张,呈“串珠”样改变。主要与其他可以导致胆管狭窄的进行鉴别诊断,如细菌性胆管炎、动脉内使用氟尿苷、早先的胆管手术史、艾滋病(AIDS)相关性胆管病变。

1.1 定义 PSC 是肝内和(或)肝外胆管特发性的串珠样改变及狭窄形成,这些改变用目前可查的任何继发因素都无法予以解释,因此需与继发性硬化性胆管炎相鉴别,相当一部分 PSC 可伴发炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)。

1.2 流行病学 PSC 的发病率在世界不同地区并不相同,溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)总体合并 PSC 的比例不超过 5%,PSC 在男性以及全结肠炎的患者中较为常见。在亚洲和南欧,IBD 合并 PSC 的人群比例预计在 30%~50%。由于胆管造影并非常规操作以及许多 PSC 患者血清 ALP 水平正常,易导致某些病例漏诊或误诊,因此,PSC 的实际患病率可能

会比目前预测水平更高或更低。

在 PSC 与 UC 同时存在的人群中,男性比例接近 60%~70%,疾病诊断年龄通常是 30~40 岁。在单纯 PSC 患者中,女性略占优势。

1.3 发病机制 PSC 的发病机理至今仍不清晰,由于 PSC 与 IBD 具有较强的关联,自身免疫可能发挥一定的作用,其他被认可的可能病因还有编码囊性纤维化跨膜受体基因发生突变以及反复发生的细菌感染。目前,对于 PSC 发病机理最合理的解释为发生基因突变的个体在外界环境的作用下,通过免疫学机制产生特定的表型而导致疾病的发生。

2 诊断

推荐意见

(1) MRCP 的诊断价值优于经内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)。(强烈推荐,证据质量中等)

(2) 对于诊断性胆管造影疑似的 PSC,肝活组织检查是不必要的。(条件性推荐,证据质量低)

(3) 对于涉及小胆管病变的疑似 PSC 或除外其他诸如重叠自身免疫性肝炎等特殊情况,建议通过肝活组织检查进一步明确诊断。(条件性推荐,证据质量中等)

(4) 检测抗线粒体抗体有助于除外原发性胆汁性肝硬化。(条件性推荐,证据质量中等)

(5) 诊断 PSC 的患者,其血清中升高的 IgG4 至少被检出一次。(条件性推荐,证据质量中等)

PSC 的诊断一般依据肝功能检测提示慢性胆汁淤积的指标出现异常变化(尤其是血清 ALP 的升高)以及胆管成像显示肝内、肝外胆管的多灶性狭窄,既可单纯累及肝内胆管或肝外胆管,也可二者均累及。肝活组织检查不作为 PSC 诊断所必需的检查项目。

2.1 症状和体征 多数患者就诊时无症状,而仅仅发现肝功能持续异常;当出现症状时,乏力或许最常见,但并非 PSC 特异性表现;突发的瘙痒提示胆管系统有阻塞的可能;疾病进展期还可出现黄疸或消化道出血等表现。许多 PSC 患者合并有

doi:10.3969/j.issn.1001-5256.2015.08.004

收稿日期:2015-05-12;修回日期:2015-05-15。

作者简介:高沿航(1975-),女,主要从事慢性肝病的基础与临床研究。

IBD,因此,结肠出血既可能是由于门静脉高压所致的曲张静脉破裂,也可能是来源于 IBD。疾病晚期还可出现腹水、昏迷以及黄疸等。有一部分患者还可因发生胆管炎而出现发热和慢性右上腹不适。

2.2 生化检测 提示胆汁淤积的指标 ALP 和 GGT 显著升高,转氨酶只是中度升高。胆红素与白蛋白水平通常在疾病诊断时正常,但随着病情的进展逐渐出现异常变化。有近 50% 的患者出现 IgM 水平升高,但高球蛋白血症并不常见。在未进行治疗干预的情况下,IgG4 升高的患者疾病进展更快。与典型的 PSC 患者不同,IgG4 相关性的 PSC 以及其他疾病对皮质类固醇治疗有应答。所有 PSC 患者应至少有一次检测到血清 IgG4 水平升高。

2.3 自身抗体 在 PSC 患者中也可检测到自身抗体,如抗平滑肌和抗核抗体,以及抗中性粒细胞胞浆抗体,但均为非特异性。抗线粒体抗体是原发性胆汁性肝硬化的特征性抗体,尚未见于 PSC 患者中。

2.4 影像 胆管成像是最重要的初始诊断步骤。通过超声、CT 或磁共振成像(MRI)进行横断面成像可明确肝功能检测提示持续性胆汁淤积患者是否有胆管梗阻。如上述检查未能明确诊断,可通过经 ERCP 进行胆管造影。近 10 年来,MRCP 已迅速取代 ERCP 成为可疑 PSC 最佳的诊断方法。MRCP 的优势在于无创,比 ERCP 花费更少,且无并发胰腺炎的风险。但 MRCP 也有其劣势,如不能针对狭窄部位进行细胞学检查以及组织检查,同时,如发现机械性梗阻(如石头、狭窄、肿瘤等)不能进行治疗性干预。

2.5 肝活组织检查 肝活组织检查对于 PSC 诊断非必要依据。当肝功能出现不明原因的胆汁淤积征象,肝外大胆管正常而怀疑存在小胆管 PSC 时,肝活组织检查可有助于明确诊断。肝活组织检查的特征改变为管周“洋葱皮”样的纤维化征象,但很少被发现。

2.6 小胆管 PSC 小胆管 PSC 所占比例不超过 PSC 总体的 5%。因大胆管正常,胆管造影对诊断小胆管 PSC 没有帮助,而是需要进行肝活组织检查。一部分小胆管 PSC 患者日后将进展为经典的大胆管 PSC 病变,而导致疾病发展的危险因素尚未可知。

2.7 PSC 鉴别诊断 主要鉴别疾病包括:继发性硬化性胆管炎(通常是继发于胆管手术和胆管结石);AIDS、IgG4 相关性胆管炎和胆管癌所致胆管狭窄;组织细胞增生症 X、自身免疫性肝炎(AIH)、原发性胆汁性肝硬化、乳头状瘤等。相关的鉴别诊断都比较困难。

3 药物治疗

至今,尚无确定的 PSC 药物治疗方案。

推荐意见

当 UDCA 用于 PSC 的治疗时,使用剂量不应超过 $28 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。

3.1 熊去氧胆酸(UDCA) UDCA 是在 PSC 药物治疗中被探讨最广泛的一种药物,但至今尚未得到统一结论。关于 UDCA

最佳使用剂量报道不一,有些研究使用 UDCA 后虽然生化改善,但缺乏临床改善的证据。高剂量 UDCA 也并未获得更好的临床疗效,相反,却可能增加结肠肿瘤的发生机率。尽管目前尚未有良好控制的临床试验来验证 UDCA 在 PSC 患者中的使用剂量,但相当一部分临床医生使用的标准为 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。

3.2 免疫抑制剂及其他药物 许多其他药物也被尝试用来治疗 PSC,如硫唑嘌呤、布地奈德、十二碳六烯酸、氨甲喋呤、甲硝唑、米诺环素、霉酚酸酯、尼古丁、己酮可可碱、吡非尼酮、强的松龙、他克莫司等,均未获得任何临床及肝脏生化学改善的证据。在一些患者中,尤其是在儿童年龄组,口服万古霉素可明显改善临床症状和肝生化指标,非随机临床抗菌治疗试验已经完成,这是一个有前途的研究领域。

4 内镜治疗

推荐意见

(1) ERCP 球囊扩张术可用于缓解 PSC 患者胆管狭窄所致的瘙痒和(或)胆管炎症。(强烈推荐,证据质量低)

(2) 对于影像学明确提示胆管狭窄的主要部位,应通过 ERCP 进行细胞学检查、活组织检查以及原位荧光杂交,以排除胆管癌的诊断。(强烈建议,证据质量低)

(3) PSC 患者进行 ERCP 应预防性使用抗生素,防止 ERCP 术后胆管炎。(条件性推荐,证据质量低)

(4) 对于主要狭窄部位进行扩张后不需要常规放置支架,但对于重度狭窄者,需要短期放置支架进行过渡。(条件性推荐,证据质量低)

PSC 所致的胆管梗阻可累及各级胆管树,从微观胆小管到肝外胆管,但内镜治疗仅针对较大的胆管。ERCP 适用于肝外胆管及肝内大胆管的显性狭窄(胆总管狭窄测量 $< 1.5 \text{ mm}$,肝内胆管狭窄测量 $< 1.0 \text{ mm}$),可以减轻皮肤瘙痒和胆管炎等并发症,并可对胆管癌进行早期诊断,改善生存状况。

如 ERCP 操作失败,可行经皮胆管造影。由于经皮胆管造影可引起肝动脉损伤、胆管出血以及胆管炎等并发症,同时,还需要经皮放置引流管,引起患者的不适或不耐受,因此,属于继 ERCP 之后的二线治疗方案。经皮胆管造影主要适用于肝内胆管狭窄或非常紧的狭窄,不能进行内镜下放置导丝或扩张器。当进行经皮胆管造影时,显性狭窄必须被充分扩张以防止胆汁逆流或经皮胆漏。

经由胆肠内引流的胆管重建术可使临床症状改善的持续时间延长,缓解黄疸和胆管炎,但有增加病死率的风险,手术后的疤痕也会增加肝移植的难度。目前,通过外科手段进行引流术已很少被应用。

5 肝移植

推荐意见

(1) 对于药物或外科引流难以控制的 PSC 失代偿期肝硬化患者,如条件许可,建议进行肝移植以延长生存期。(强烈推荐,证据质量中等)

(2) 当 PSC 患者终末期肝病评分 > 14 分时,建议进行肝移植治

疗。(条件性推荐,证据质量中等)

肝移植是治疗失代偿期肝硬化有确切疗效的方案。在PSC缺少有效治疗措施的情况下,疾病从诊断发展至死亡或进行肝移植的中位时间为10~12年。用死者捐赠的器官移植,PSC患者肝移植后5年生存率为80%~85%。供肝优先获得的主要依据为MELD评分,当MELD评分>15分时,肝移植可提高患者的生存率。在某些特殊临床情况下:①胆管炎反复发作,菌血症发作>2次,脓毒症发作>1次;②胆管癌直径<3 cm,无转移,正在接受机构审查委员会批准的临床试验治疗;③顽固性皮肤瘙痒,PSC患者可获得额外的MELD评分,以提高其优先级别,接受捐赠者的器官进行肝移植。

肝移植术后PSC的复发相对常见,移植5年后,约有20%的患者复发。大多数患者可耐受疾病复发,而无显著的发病率和病死率。但有将近1/3的复发PSC患者发展为进展期疾病。

6 PSC与IBD

推荐意见

(1)在诊断PSC时既已存在结肠炎者,建议每年进行染色内镜检查,检测结肠癌的发生。(条件性推荐,证据质量中等)

(2)在诊断PSC时既已存在结肠炎者,无论是否存在结肠炎相关症状,建议行全面结肠镜并行活组织检查,以评估结肠炎与PSC的相关性。(条件性推荐,证据质量中等)

(3)部分学者主张对不存在结肠炎的PSC患者,每3~5年进行一次结肠镜检查。(弱推荐,证据质量低)

目前认为PSC患者中IBD的发病率高达80%。由于结肠黏膜虽然在病理诊断中有结肠炎,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,真实的发病率应接近90%,同时,建议对这类患者进行常规直肠活组织检查。

合并IBD的PSC患者通常没有相关症状,处于疾病静止期,既可以是溃疡性结肠炎也可以是克罗恩病,但PSC患者的克罗恩病通常不累及小肠。对于PSC患者,无论有无IBD的症状,均建议行全面系统的结肠镜检查,同时进行活组织检查。这一推荐意见与其他PSC临床实践指南相一致。部分学者主张结肠镜联合活组织检查应每5年进行一次。

与仅有IBD而无PSC的患者相比,PSC合并IBD的患者结肠不典型增生及结肠癌发生率显著增加,约是前者的4~5倍,其机制尚不清楚。有研究认为,结肠黏膜暴露于有毒性的胆汁酸(如脱氧胆酸)可能有促癌作用,但尚需进一步验证。

7 肝胆恶性肿瘤和胆囊疾病

推荐意见

(1)应注意对胆管癌的定期筛查,可以每6~12个月行超声或MRI,检测血清CA19-9。(条件性推荐,证据质量低)

(2)当PSC患者的胆囊息肉>8 mm时,应进行胆囊切除术,以防止胆囊腺癌的发生。(条件性推荐,证据质量很低)

PSC患者易于发展为各类肝胆系统恶性肿瘤。其中,最为重要的是胆管癌,PSC患者发生该病的机率是无PSC者的几百

倍,吸烟与酗酒可能会增加患病风险,结论尚待进一步证实,但PSC患者应避免吸烟与饮酒。PSC患者发展为胆管癌的确切危险因素仍不清楚。PSC患者并发肝细胞癌非常少见。还有研究认为PSC患者易于发展为胰腺癌,但有待进一步证实。

PSC患者发生胆囊癌的风险增加,同时,有将近1/4的PSC患者有胆结石。PSC患者也可发生胆囊息肉,当息肉直径>8 mm时,有发生恶性肿瘤的风险,因此,对此种情况,建议行胆囊切除术。对PSC患者的胆囊情况应定期检查,建议每年复查一次超声。

8 特殊情况

推荐意见

(1)如PSC患者年龄<25岁,且转氨酶水平超过5倍正常值上限,建议进行AIH的相关检查。(条件性推荐,证据质量中等)

(2)如AIH患者年龄<25岁,且血清ALP水平超过正常值上限2倍,建议行MRCP检查。(条件性推荐,证据质量中等)

8.1 PSC-AIH重叠综合征 PSC和AIH可以共存于同一患者,PSC患者AIH的患病率约为10%,在不同的研究中,变动于1.4%~17%。AIH和PSC重叠综合征患者年龄通常<25岁。对于年轻的PSC患者,或转氨酶>5倍正常值上限的PSC患者,建议进行AIH的相关检查。同样,对年轻的AIH患者(如年龄<25岁),如其血清ALP水平>2倍正常值上限,建议行MRCP检查。

8.2 儿童PSC PSC更常见于成人,而非儿童。儿童患病率仅为成人的20%,且很少具备肝移植指征。儿童PSC患者常具有更高的血清转氨酶水平以及更多同时伴有AIH和硬化性胆管炎,因此,这一现象被称之为“自身免疫性硬化性胆管炎(autoimmune sclerosing cholangitis)”。由于儿童骨骼生长发育可以出现血清ALP升高,因此,可以检测GGT来提示是否有胆汁淤积。由于该群体中胆管癌的发生很罕见,因此,不必进行胆管癌或胆管炎的监测。

总之,儿童PSC可具有与成人PSC不同的临床表现,同时,应注意识别伴随发生的AIH,这将对整体治疗方案产生影响(如糖皮质激素或免疫抑制剂的应用)。目前指南不建议对儿童PSC患者进行胆管癌的常规监测。

8.3 IgG4相关性胆管炎 在硬化性胆管炎患者中,越来越多的患者被确认为IgG4相关的胰腺炎和胆管炎。IgG4相关的自身免疫性胰腺炎具有显著特征,表现为胰管狭窄,高IgG4水平以及对免疫抑制剂治疗有应答(参考)。这一情况可能伴随有胆管狭窄和高血IgG4水平和肝活组织检查提示一个淋巴浆细胞浸润。在某些病例中,胆管疾病是主要的,自身免疫性胰腺炎可以存在也可以不存在。尽管在PSC患者中,IgG4水平通常是轻度升高,但有一小部分患者IgG4水平升高很显著(>140 mg/dl)。IgG4相关硬化性胆管炎患者几乎不可能合并IBD,同时,与PSC的胆管成像表现也可存在差异。皮质类固醇或其他免疫抑制剂通常用于治疗IgG4相关胆管炎患者,而对PSC无作用。

PSC 患者应检测 IgG4 水平,对于显著升高者,应考虑是否有 IgG4 相关性胆管炎的存在。肝活组织检查可以明确有无典型的淋巴浆细胞浸润,可考虑是否给予免疫抑制剂治疗,尤其是血清转氨酶显著升高者。

9 总体处理原则

推荐意见

- (1) 对出现轻度瘙痒的 PSC 患者,可在局部皮肤使用润肤剂和(或)口服抗组胺药以减轻症状。(条件性推荐,证据质量低)
- (2) 对出现较为严重瘙痒的 PSC 患者,可以使用胆汁酸螯合剂(如消胆胺)减轻症状。如消胆胺无效或患者难以耐受,可以采用二线治疗药物,如利福平和纳曲酮。(条件性推荐,证据质量极低)
- (3) 对疾病进展期 PSC 患者,当血小板计数 $< 150 \times 10^3/\text{dL}$,建议筛查有无食管胃底静脉曲张。(条件性推荐,证据质量极低)
- (4) PSC 患者在确诊时应进行骨密度筛查,以后每 2~4 年监测一次。(条件性推荐,证据质量中等)
- (5) 对疾病进展期 PSC 患者,应筛查和监测脂溶性维生素缺乏症。(条件性推荐,证据质量中等)

9.1 门静脉高压 门静脉高压作为 PSC 的并发症并非是唯一的表现,还包括食管胃底静脉曲张和曲张静脉出血。对疾病进展期 PSC 患者,当血小板计数 $< 150 \times 10^3/\text{dL}$,建议筛查有无食管胃底静脉曲张。

PSC 患者并发门静脉高压可持续增加造口周围静脉曲张的出血几率。PSC 相关的 IBD 可能需要结肠切除术。在结肠切除后回肠吻合口处,大约有 25% 的患者发展为造口周围静脉曲张。回肠贮袋肛管吻合术代替回肠造口可以避免造口静脉曲张。通过经颈静脉肝内门腔分流术、门体分流术,或肝移植的方法可有效降低门静脉高压,从而良好地控制造口静脉曲张出血。造口静脉曲张出血还可通过经皮栓塞曲张静脉进行治疗。

9.2 脂溶性维生素缺乏 在 PSC 疾病晚期阶段,当患者出现黄疸,可发生脂溶性维生素缺乏。对于疾病进展期患者,应当对维生素 A、E 和 D 的水平进行评估。

9.3 瘙痒 PSC 所致的瘙痒与其他胆汁淤积性肝病类似,在夜间以及温暖潮湿的环境中尤甚,对生活质量产生负面影响,但很少被作为肝移植指征。

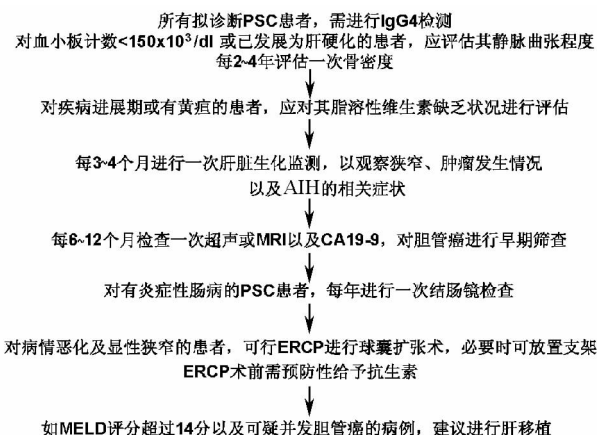
治疗瘙痒应直接针对导致胆汁淤积的病因。对 PSC 而言,应当考虑解决胆管显性狭窄。根据瘙痒的程度来决定使用何种药物。轻度瘙痒可应用润肤剂或抗组胺类药物;较为严重的瘙痒,可使用胆汁酸螯合剂(如消胆胺)减轻症状,每日总剂量 4~16 g,具体应用剂量以保证瘙痒得到良好控制为标准进行选择。二线治疗包括利福平,每次 150~300 mg,2 次/d(在治疗期间应

监测肝功能,以评估其肝毒性);纳曲酮(高达 50 mg/d);舍曲林(75~100 mg/d)或苯巴比妥(90 mg,睡前服用)。

9.4 代谢性骨病 代谢性骨病是慢性肝病,是慢性胆汁淤积性肝病常见的并发症。有 13%~60% 的胆汁淤积性肝病患者发生骨质疏松。增加骨质疏松发生的危险因素包括年龄增长、低 BMI 以及长期患有 IBD。具备全部 3 个因素的患者中,有 3/4 的人群发生骨质疏松。接受肝移植的 PSC 患者,由于缺乏运动以及饮食限制,骨病患病风险增加,易出现骨折及缺血性坏死。胆汁淤积性肝病发生骨病的病理生理学机制尚不清楚,绝大多数研究更加关注原发性胆汁性肝硬化所致的代谢性骨病,而非 PSC。

PSC 代谢性骨病的治疗与任何其他原因引起的骨质疏松的治疗接近,建议进行负重锻炼以及服用钙片和补充维生素 D。双膦酸盐用于治疗 PSC 患者的骨质疏松症尚未得到证实。然而,对于原发性胆汁性肝硬化所致的骨质疏松症,阿仑膦酸钠可显著改善骨密度,无论是在腰椎还是股骨颈,这提示阿仑膦酸钠或许可用于 PSC 患者骨质疏松症的治疗。

附:PSC 的处理原则



[本文首次发表于:Am J Gastroenterology, 2015, 110(5): 646-659.由高沿航等整理编译]

引证本文:GAO YH, NIU JQ. ACG clinical guideline: primary sclerosing cholangitis (2015) – an excerpt of recommendations[J]. J Clin Hepatol, 2015, 31(8): 1198-1201. (in Chinese)

高沿航,牛俊奇. 2015 年美国胃肠病学学会临床实践指南:原发性硬化性胆管炎[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(8): 1198-1201.

(本文编辑:刘晓红)