

《2017 年欧洲肝病学会临床实践指南： 原发性胆汁性胆管炎的诊断和管理》摘译

孙春燕 译, 马 雄 审校

(上海交通大学医学院附属仁济医院 消化内科, 上海市消化疾病研究所, 上海 200000)

关键词: 胆管炎; 胆汁淤积; 诊断; 欧洲; 诊疗准则

中图分类号: R575.7

文献标志码: B

文章编号: 1001-5256(2017)10-1888-07

An excerpt of EASL Clinical Practice Guidelines: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis (2017)

SUN Chunyan, MA Xiong. (Department of Gastroenterology & Shanghai Institute of Digestive Disease, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200000, China)

Key words: cholangitis; cholestasis; diagnosis; Europe; practice guideline

原发性胆汁性胆管炎(PBC)是一种以胆汁淤积为特点的慢性自身免疫性肝病,如果不治疗将会发展为胆汁性肝硬化。通常根据胆汁淤积的表现及血清抗线粒体抗体(AMA)阳性作出诊断。患者具有不同的临床表现及病程,为保证对患者个性化治疗,需进行风险分层。治疗的目的是减缓疾病进程、防止发展至终末阶段和改善症状。目前减缓疾病进展的药物包括已许可的治疗方案[熊去氧胆酸(UDCA)和奥贝胆酸(OCA)]和超适应证用药的治疗方案(苯氧酸类和布地奈德)。本临床实践指南总结了对 PBC 患者进行结构化、终生性和个性化治疗重要性的依据及方法(图 1),帮助临床医生诊断和有效管理患者。

1 对胆汁淤积的诊断方法

有效的胆汁分泌对充分的肝脏解毒及肠道消化功能是必要的。胆汁淤积是由于胆汁合成和(或)流出过程损伤所致,表现为无症状或者疲劳、瘙痒、上腹部不适及黄疸等症状。早期胆汁淤积的特点包括 ALP 及 GGT 水平升高,接下来在疾病进展阶段表现为结合胆红素升高。如果病程超过 6 个月则被认为是慢性胆汁淤积,通常分为肝内或肝外性,包括肝细胞性或胆管细胞性胆汁形成

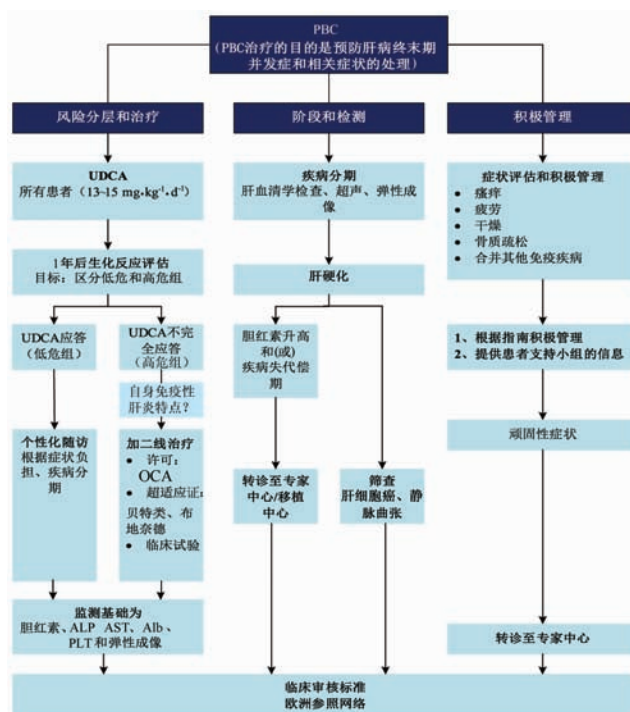


图 1 PBC 管理流程 建议对 PBC 患者建立终身管理的结构化方法。管理应围绕 3 个“支柱”,A) 分层的风险和治理;B) 分期和监测疾病;C) 积极管理。管理计划需要根据个体和医疗保健环境制订,这 3 个指导主题是对患者有效管理的核心的损伤。对胆汁淤积应进行系统性诊断(图 2)。

推荐意见:

- (1) EASL 推荐在评估生化检验提示胆汁淤积性肝病患者时,应采集详细的病史并对其进行身体检查(Ⅲ,1)。
- (2) EASL 推荐超声作为一线非侵入性影像诊断方法,

doi:10.3969/j.issn.1001-5256.2017.10.008

收稿日期:2017-05-22;修回日期:2017-05-22。

作者简介:孙春燕(1990-),女,在读博士,主要从事自身免疫性肝病的临床研究。

通信作者:马雄,电子信箱:maxiongmd@163.com。

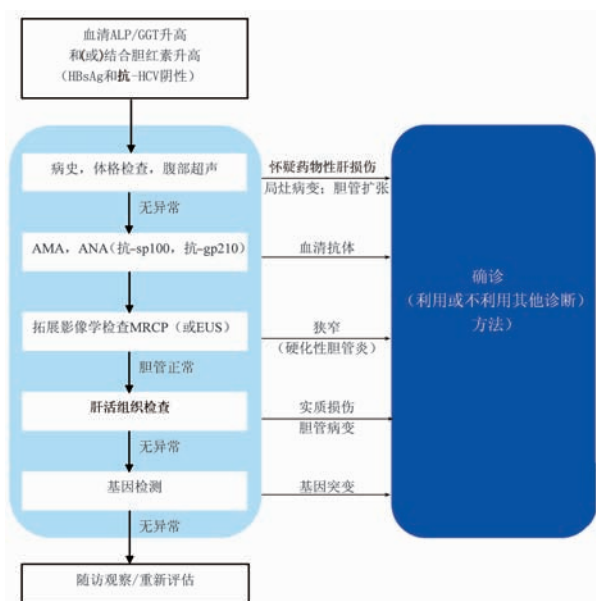


图2 慢性胆汁淤积症的临床、生化及技术诊断方法
MRCP:磁共振胰胆管造影; EUS:超声内镜; ANA:抗核抗体

以区分肝内外胆汁淤积(Ⅲ,1)。

(3)EASL推荐对所有病因不明的胆汁淤积症患者,通过免疫荧光筛查AMA和PBC特异性ANA(Ⅲ,1)。

(4)EASL推荐对病因不明的胆汁淤积症可使用MRCP进行影像学检查。EUS可以替代MRCP来评估远端胆道疾病(Ⅲ,1)。

(5)EASL推荐在血清学筛查和进一步影像学检查后,对仍然病因不明的肝内胆汁淤积患者进行肝活组织检查(Ⅲ,1)。

(6)EASL推荐必要时对适合患者进行遗传性胆汁淤积综合征的基因检测(Ⅲ,1)。

2 PBC 初始诊断

2.1 临床和生化异常 出现持续性胆汁淤积性肝脏血清学异常或者疲劳及瘙痒症状的患者应怀疑PBC。血清ALP水平异常是PBC患者的典型表现,通常和胆管消失以及疾病的进展相关。PBC的另外一个生化特征是Ig的升高,尤其是IgM,可能是由表观遗传学改变所驱动。PBC患者血清转氨酶水平(AST和ALT)或许会升高,该现象反映了肝实质炎症和坏死程度,尤其是和升高的IgG水平相关。AST与ALT比值>1可能标志着肝纤维化程度的进展,并且GGT水平升高可出现在ALP升高之前。高胆红素水平随着PBC病程进展而出现,显著升高则是进展阶段的典型特点。当出现血小板计数下降,白蛋白浓度下降以及

国际标准化比值(INR)升高时,意味着临床上明显的肝硬化。胆汁淤积影响脂代谢,PBC患者胆固醇水平将会升高,并且可导致黄色瘤和黄斑瘤出现。通过流行病学的研究明确PBC的个人危险因素包括黏膜感染(特别是复发性尿路感染)和吸烟。

2.2 免疫学检查 PBC诊断的标志是血清学AMA阳性,AMA的靶抗原是丙酮酸脱氢酶复合物E2亚单位。超过90%的PBC患者AMA阳性;免疫荧光>1:40,或者在胆汁淤积性肝脏血清学检查过程中观察到免疫酶反应,对PBC具有高度特异性。尽管对于其他病因不能解释的肝生化异常的患者,AMA阳性强烈指向PBC,但是只有当伴随血清肝功能异常时,AMA阳性才能够诊断PBC。6例AMA阳性但ALP正常的患者中,仅有1例会在5年内出现PBC。

近30%的PBC患者呈血清ANA阳性。其中部分具有PBC特异性(>95%),但敏感性较低。核点型(提示抗-sp100反应)和核周型(提示抗-gp210反应)免疫荧光染色可帮助诊断5%~10%AMA阴性的PBC患者。

2.3 影像学检查 PBC不会导致可被影像学所检测到的胆道形态学异常。但是,怀疑PBC的患者应进行腹部超声检查排除肝外胆汁淤积因素和肝脏肿瘤。

2.4 组织学检查 PBC的组织学特点为破坏小叶间及中隔胆管的慢性非化脓性炎症,被称为“旺炽性胆管炎”。以上特点通常可以在早期识别。炎症浸润主要由T淋巴细胞组成,伴随少量B淋巴细胞、巨噬细胞和嗜酸性粒细胞;也可观察到上皮样肉芽肿。胆管损伤逐步加重导致胆管消失、炎症和胶原沉积,并将PBC分为1~4级,4级是指出现肝硬化。最近一个基于对慢性胆管炎和肝炎活动性评估的新PBC分级方法被提出。该方法通过对3个组织学部分(纤维化、胆管消失和地衣红阳性颗粒沉积)0~3分的累计来分为4级。0分为1级(没有或极少进展),1~3分为2级(轻度进展),4~6分为3级(中度进展),7~9分为4级(进展)。与既定的分期方法相比,新的系统更准确地预测患者10年预后,尤其是肝硬化及其并发症。

鉴于血清学标志物的特异性较强,肝活组织检查对PBC的诊断不是必要的;然而,对于PBC特异性抗体阴性,或当怀疑同时存在自身免疫性肝炎(AIH)或非酒精性脂肪性肝炎时,需行肝活组织检查。当合并其他疾病(系统性/肝外性)时,也可行肝活组织检查。

推荐意见:

(7)EASL 推荐排除全身性疾病的成年胆汁淤积患者,可以依据 ALP 升高和 AMA 滴度 $>1:40$ 诊断 PBC (Ⅲ,1)。

(8)EASL 推荐在正确情况下,特异性 ANA 免疫荧光(核点型和核周型)或 ELISA 结果(sp100, gp210)的胆汁淤积患者可以诊断为 AMA 阴性 PBC (Ⅲ,1)。

(9)EASL 不推荐进行肝活组织检查来诊断 PBC,除非不存在 PBC 特异性抗体,或怀疑合并 AIH 或非酒精性脂肪性肝炎以及其他(通常是全身性的)并发症(Ⅲ,1)。

(10)单独 AMA 反应不足以诊断 PBC。EASL 推荐,对肝脏血清检查正常的 AMA 阳性患者进行随访,每年对肝脏疾病进行生化评估(Ⅲ,1)。

3 PBC 风险分层

即使 PBC 患者正在接受 UDCA 治疗,病程仍可能进展,并有发展至肝脏相关性并发症和死亡的风险。因此,应该评估患者发展至终末期并发症的风险以及是否需要联合治疗。根据是否参考对治疗的应答,PBC 风险分层检测可分为动态和静态参数。静态参数在治疗的任何阶段都适用。包括以下几项。

3.1 症状 超过 50% 的 PBC 患者遭受疲劳和瘙痒的影响,症状负担对患者非常重要,而且进展期疾病更易出现症状。出现症状可能预示对 UDCA 应答差并且预后不良。

3.2 基础肝脏血清学检查 同时考虑基线的胆红素和白蛋白水平,能够将 UDCA 治疗的 PBC 患者有效地分为轻度(胆红素和白蛋白均正常)、中度(两者之一异常)、重度(两者均不正常)风险组。Mayo 风险评分和终末期肝病模型(MELD)评分也能够有效地区分出 UDCA 治疗中的高危组。然而,在 PBC 终末期胆红素和白蛋白的水平会发生变化,因此,对早期患者进行风险分层并不实用。对于这些患者,可以考虑评估患者对 UDCA 治疗的生化应答。PBC 特异性 ANA 通常出现在病情严重的 PBC 患者中,不考虑血清胆红素水平,或许也预示不利的病程。

3.3 纤维化血清学指标 某些血清纤维化指标可使临床医生将 PBC 患者分为不同的风险组。透明质酸是第一个表现出与临床预后有显著联系的指标。同时计算透明质酸浓度、Ⅲ型前胶原肽和基质金属蛋白酶组织抑制因子 1 的增强肝纤维化分数,也具有相似

的预测能力。最近,AST-PLT 比值指数(APRI)作为不良事件的预测因子(包括独立的以及联合 UDCA 反应的),已得到不同队列的验证。

3.4 肝硬度测量 振动控制瞬时弹性成像(vibration-controlled transient elastography, VCTE)所测量的肝硬度值(liver stiffness measurement, LSM)已成为检测 PBC 患者肝硬化或严重纤维化的重要替代检查。有研究认为,LSM >9.6 kPa 意味着发生肝功能失代偿、肝移植和死亡的风险将增加 5 倍。除此之外,相比 LSM 数值本身,LSM 数值的恶化能够有效地预测患者结局,因此 LSM 可以作为评估 PBC 进展的替代检验。该研究同时提出,在随访期间,接受 UDCA 治疗的肝硬化阶段 PBC 患者 LSM 具有明显进展。但尚要更多的数据来探究最佳预后阈值和重复检查的时间间隔。

3.5 组织学特点 组织学分期的进展和 PBC 不良预后相关。但随着作为诊断目的的肝活组织检查不再被推荐,而且 VCTE 能够便捷的检测肝硬化或重度肝纤维化,使得肝脏的组织学检查对 PBC 预后的评估具有一定的局限性。然而,通过肝活组织检查术,能够明确 UDCA 治疗不完全应答患者的抵抗治疗的基础。淋巴细胞性界面炎的严重程度已被证实是肝硬化和不良事件的独立预测因子。即使对 UDCA 的治疗产生生化应答,胆管消失的出现预示着肝组织学的进展。此外,经典的组织学分期提高了对 UDCA 治疗生化应答评估长期预后的能力。最终,已证明新的肝组织分期和分级系统能够在 UDCA 治疗之前反应肝功能失代偿,并且和未来发展至肝硬化的相关情况具有良好的关联性。因此,肝活组织检查可以对 PBC 进行风险分层。但是考虑到有创操作的获益/风险比率,更推荐对 UDCA 治疗应答较差的患者行肝活组织检查术。

4 对治疗不完全应答的定义

治疗失败必须定义在已验证的说明疾病进展缓慢的替代终点的基础上,这样的终点应在不同组患者中具有显著的预后性能。在过去 10 年中,治疗过程中的标准肝脏血清学检查作为一种简单而有效的预后工具已得到广泛验证。对 UDCA 的生化反应,既可以使用基于离散二分类定性定义,也可从连续参数计算的定量评分系统评估。

4.1 二分类定性评估 现有的对 UDCA 的生化应答标准(罗切斯特标准、巴塞罗那标准、巴黎 I 标准、鹿

特丹标准、多伦多标准、巴黎Ⅱ标准及爱媛标准)中,除了多伦多标准外,都是中小型单中心纵向队列回顾性研究。多伦多标准用于预测组织学分期进展,其他标准则用于预测不良预后。尽管大部分应答标准需要在 UDCA 初始治疗 12 个月后进行评估,但最近研究报道 6 个月具有相同的预测性能。国际共识评估对 UDCA 应答的最重要两个参数是 ALP 和 TBil。此外,在 UDCA 治疗 1 年之后,将巴黎Ⅰ标准与 APRI 结合评估能够改善风险分层。值得注意的是,虽然 ALP 的所有阈值都是对结果进行预测,但是在高危人群中,1.5 倍正常值上限 (ULN)、 $1.67 \times \text{ULN}$ 和 $3.0 \times \text{ULN}$ 预测结果的真实性并没有明显差别。因为疾病分期影响患者对 UDCA 的生化应答,所以分期特异性阈值尤为重要。因此,巴黎Ⅱ标准适用于占患者总数 2/3 的早期患者。

4.2 连续积分系统定性评估 基于二分类标准的预后方法在临床实践中简单易用,但在区分低风险组和高危组时,可能会丢失预测信息以及产生分歧。此外,大多数标准没有将其他预后变量考虑在内,如疾病分期的标志物。因此,GLOBAL PBC 研究小组和 UK-PBC 研究小组提出了包括治疗应答参数和疾病严重性参数在内的连续评分系统。因此,GLOBE 评分和 UK-PBC 评分显示出比二分类模型中具有最佳性能的巴黎Ⅰ标准更好的预测死亡或肝移植的能力。两个连续模型显示出相当的风险量化。根据 GLOBE 评分,UDCA 治疗的患者中大约 40% 预期不移植生存时间比匹配的健康个体更短。暂且没有这样的数据可用于 UK-PBC 评分。两个新进展模型尚未在较短的评估时期以及来自非西方人群中进行验证。LSM 是否可以为这些模型提供附加的预测值还有待验证。

5 在实践中 PBC 的预后工具:指导

上述讨论的预后工具在临床实践中具有几项重要的应用。首先也是最重要的是在日常管理或治疗研究中筛选需要二线治疗的患者。第二点是在临床试验进行风险分层,以解决包含在内的患者的预后差异。

在治疗 12 个月 after 评估对 UDCA 的生化应答是选择需要二线治疗患者最有效和最容易适用的方法。通常使用 12 个月的时间,但 6 个月的评估可能具有同样的识别能力。ALP 和胆红素是用于预测 PBC 进展的两个最强的变量,因此所选择的工具应包括这两

个参数。与持续风险评分相比,巴黎Ⅰ/Ⅱ标准被认为是简单、易用和强大的选择工具,并且只损失了适度的精确度。在治疗研究中,定性和定量方法都可以合理应用。

基线疾病分期,可以定义为早期或晚期疾病根据:(1)组织学(活组织检查可获取时):无或轻度纤维化与桥联纤维化或肝硬化;(2)弹性成像($\text{LSM} \leq 9.6 \text{ kPa}$ 与 $>9.6 \text{ kPa}$);(3)血清胆红素和白蛋白水平:两个参数正常与至少一个参数异常。

VCTE 已经被证明能够有力而可靠地检测 PBC 的进展期,目前已经在许多国家和中心使用。此外,因为 LSM 的恶化能预测患者的结局,VCTE 可用于监测 PBC 进展。

推荐意见:

(11)PBC 的治疗宗旨是预防肝脏末期并发症并治疗相关症状(Ⅲ,1)。

(12)对所有患者进行发生进展期 PBC 的风险评估(Ⅲ,1)。

(13)发生 PBC 并发症的风险最大的患者是对治疗生化应答不充分和肝硬化的患者(Ⅱ-2,1)。

(14)应认识到对治疗生化应答不充分的最严重危险因素是诊断年龄较小(例如, <45 岁)和晚期阶段(Ⅲ,1)。

(15)在基线时和随访期间使用非侵入性检测(胆红素、ALP、AST、Alb、PLT 和弹性成像)来评估所有患者的疾病阶段(Ⅲ,1)。

(16)血清胆红素和 ALP 升高可作为 PBC 患者结局的替代标志物,常规生化和血液学指标应巩固临床方法对个体疾病进展风险进行分层(Ⅱ-2,1)。

(17)接受 UDCA 治疗 1 年后 $\text{ALP} < 1.5 \times \text{ULN}$ 、胆红素水平正常的早期 PBC 患者,无移植生存率与健康对照人群无显著差异(Ⅱ-2,1)。

(18)使用弹性成像和风险评分(如 GLOBE 和 UK-PBC 评分)有助于更好地界定患者未来出现晚期肝病并发症的个体风险(Ⅲ,1)。

6 治疗:减缓疾病进展的方案

6.1 适应证许可的治疗

6.1.1 熊去氧胆酸(UDCA) 口服 UDCA 的疗效已被广泛研究。美国肝病学会(AASLD)和 EASL 以及新指南都建议 PBC 患者接受 UDCA 治疗。

UDCA 非常安全,对服用推荐剂量的患者仅产生

最小的副作用(开始 12 个月体质量增加 3 kg, 头发稀疏, 很少出现腹泻和肠胃胀气)。没有数据表明 UDCA 可致畸。缺乏针对孕妇和哺乳期使用的循证建议, 但认为在备孕期、孕前 3 个月以及之后, 和哺乳期可以安全使用。由于其具有良好的安全性, 可用于治疗妊娠期肝内胆汁淤积症。并且从疾病早期开始的 UDCA 的长期治疗才能发挥最大的积极作用。

推荐意见:

(19) 所有 PBC 患者应以口服 UDCA 13 ~ 15 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ 作为一线药物治疗(I, 1)。

6.1.2 奥贝胆酸(OCA) 法尼醇 X 受体(farnesoid X receptor, FXR)是配体激活的核受体, 在参与胆汁酸肠肝循环组织中大量表达。不同于 UDCA 在转录后水平发挥作用, FXR 信号直接调控参与胆汁酸的合成、分泌、运输、吸收和降解的基因; 此外, FXR 信号影响炎症、代谢调节与肝纤维化。OCA 是一种半合成的疏水性胆汁酸的类似物, 对 FXR 具有高度选择性, 激活效能是其对应内源性激动剂——鹅去氧胆酸的 100 倍。OCA 也可引起肠源性激素的表达, 特别是成纤维细胞生长因子 19。在一项 III 期研究中, ALP > 1.67 × ULN 和(或)胆红素升高 < 2 × ULN 的患者口服 OCA 的生化疗效证据已得到证实。但 OCA 的长期疗效和对患者的普遍性需要前瞻性随访研究确认。此外, 生存获益尚未得到证实, 正在进行长期随机试验探究该问题。

OCA 的治疗伴随着剂量依赖性加重的瘙痒, 这导致 4% ~ 10% 的患者中断治疗。OCA 治疗的患者也可能表现出(可逆)血脂水平改变的情况: 高密度脂蛋白下降, 胆固醇总量和低密度脂蛋白胆固醇上升。目前尚不明确这些结果是否会影响长期心血管风险。迄今为止, 成本效益分析是有限的。

推荐意见:

(20) 在一项 III 期研究中, ALP > 1.67 × ULN 和(或)胆红素升高 < 2 × ULN 的患者口服 OCA 的生化疗效证据已得到证实。口服 OCA 已经有条件地被批准联合 UDCA 用于对 UDCA 应答不佳的 PBC 患者, 或单药用于无法耐受 UDCA 的 PBC 成人患者。EASL 推荐了其在该类患者中的使用剂量(初始剂量 5 mg, 根据 6 个月后的耐受性逐渐加量至 10 mg)(I, 2)。

6.2 超适应证用药

6.2.1 布地奈德 布地奈德是一种合成的糖皮质激素,

具有较高的肝内首过代谢, 相比泼尼松龙, 全身副作用较小。然而, 随着肝病进展, 布地奈德的药代动力学增加, 可能对肝硬化和门静脉高压患者产生不良影响。在 PBC 患者中, 活组织检查示“旺炽性”界面肝炎时, 有数据显示布地奈德与 UDCA 联合使用能够改善肝组织学和生化。治疗的前提是部分反映了血清转氨酶和界面性肝炎之间的关联, 及其与 PBC 疾病进展的关系。然而, PBC 中升高的转氨酶也可能是胆汁淤积导致肝细胞损伤的特征, 而不是代表实质性炎症: 胆汁酸在无毒、非洗涤剂浓度下诱导炎症介质表达和分泌, 而在高浓度下诱导凋亡(或在非常高的浓度下甚至坏死), 在这方面, 免疫抑制可能无益。然而, 值得注意的是, 布地奈德和 UDCA 在体外协同增加阴离子交换蛋白表达, 保护胆道。

6.2.2 纤维酸衍生物 除了导致几种胆汁酸合成的途径下调外, 贝特类也可通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体而发挥有力的抗胆汁淤积作用。虽然这些药物对胆汁淤积性肝病有长期获益, 但在某些司法管辖区, 由于担心报告的肝毒性, 药物标签已经记录在 PBC 患者的使用禁忌证中。高剂量的纤维素抑制一些细胞色素 P450(CYP)酶, 特别是 CYP2C9。有趣的是, CYP2C9 控制非甾体抗炎药的药代动力学, 因此应特别注意确保非甾体抗炎药不与高剂量的贝特类药物联合使用。在治疗剂量下, 纤维酸衍生物增加血清 ALT 和 AST 水平, 这可能与已知的转氨酶合成的转录效应有关。在肌酐升高的情况下, 可能会发生肌肉有关的不良反应, 包括较少发生的横纹肌溶解, 并且需要持续关注和警惕肾毒性。其他已被发现的不良反应有: 5% ~ 10% 的患者出现肌肉骨骼疼痛(主要出现在苯扎贝特治疗中)。此外, 与 UDCA 单一疗法相比, 现有的苯扎贝特随机临床试验的荟萃分析显示, 患者生存率没有显著改善, 尽管没有将肝移植和肝相关死亡作为临床终点。

推荐意见:

(21) 尚未公布布地奈德(用于非肝硬化患者)、苯扎贝特以及两者联合 UDCA 的 III 期随机试验数据; EASL 目前针对治疗方案未作出推荐(II - 2, 2)。

7 特殊情况: 妊娠

推荐意见:

(22) 所有怀孕患者进行专家咨询以指导治疗, 值得注意的是非肝硬化 PBC 患者一般能够耐受妊娠, EASL

建议在妊娠期间可继续使用 UDCA。瘙痒管理很重要,可能需要专家意见,妊娠晚期已有专家建议使用利福平(Ⅲ,1)。

(23)肝硬化患者妊娠期间发生母体和胎儿并发症的风险较高。EASL 推荐对患者进行孕前咨询和相关监测(Ⅲ,1)。

8 具有 AIH 特点的 PBC

PBC 具有不同程度肝脏炎症。经典的 PBC 只呈现极小的小叶和界面肝炎活动,然而 8%~10% 的患者具有 AIH 特征。这种现象具有多种命名,但重点是诊断途径,其目的是确定可能受益于免疫抑制剂和 UDCA 联合治疗的患者。

8.1 定义和诊断

8.1.1 同时呈现 PBC 和 AIH 特征的患者 巴黎标准最常用于诊断具有 AIH 特征的 PBC,并已被 EASL 认可。值得注意的是,巴黎标准与 PBC 或 AIH 各自的单一疾病定义不同。该标准在确定接受皮质类固醇治疗其疾病的炎症组分的患者方面具有高度特异性和中度敏感性。大多数专家认为,满足巴黎标准,特别是组织学界面炎活动的患者,应考虑加用免疫抑制剂治疗。然而,目前尚不清楚这些临界点是否能识别出所有可能受益于免疫抑制剂的 PBC 患者。

可溶性肝脏抗原/肝脏胰腺和双链 DNA 的自身抗体与 PBC 患者中 AIH 的存在相关。因此,在怀疑具有 AIH 特点的 PBC 患者的后期应考虑检测这些自身抗体。

8.1.2 已确诊 PBC 的患者出现 AIH 的特征 UDCA 治疗的 PBC 患者在初次诊断 PBC 后,甚至数年后,肝炎活动可能会加重,在这些患者中应行肝活组织检查以确定界面性肝炎的程度。

8.1.3 已确诊 AIH 的患者出现 PBC 的特征 已确诊 AIH 的患者若伴有胆汁淤积性肝酶的持续升高应评估 PBC 的存在。PBC 也应该被纳入随着时间的推移出现胆汁淤积性肝酶升高以及 PBC(瘙痒症、干燥征)典型症状的 AIH 患者的鉴别诊断。AMA 可能出现在急性肝炎患者中,滴度通常随时间而下降;在确诊 AIH 的患者中诊断 PBC 时,应该考虑到这一点,并且急性 AIH 可能与严重的胆管损伤相关。AIH 患者中的 AMA 持续阳性可能不表现为组织学上的胆管损伤,或不同于 AMA 阴性 AIH 患者的临床过程。

8.2 治疗和预后

8.2.1 PBC 和 AIH 特征同时呈现或 PBC 首先呈现的患者 具有 AIH 特点的 PBC 患者预后差于单纯 PBC,并且纤维化程度进展更快。如前面讨论的,界面性肝炎已被报道为 PBC 进展的组织学预测因子之一。PBC 部分应用标准剂量的 UDCA 治疗。现有数据表明,在诊断时或在 PBC 病程中符合巴黎标准诊断 AIH 的患者可能会受益于短期和中期免疫抑制联合治疗。对于肝细胞炎症活动最可靠标志——重度界面性肝炎必须行免疫抑制治疗,并通过以往 AIH 对照试验的证据推测,如果对于基转移酶水平 $>5 \times \text{ULN}$ 和 γ -球蛋白 $>2 \times \text{ULN}$ 的患者不进行干预,则预后不良。在中度界面性肝炎患者中,应考虑免疫抑制。目前尚不清楚轻度界面性肝炎的患者是否可以获益于免疫抑制治疗,最近只有 AIH 患者被推荐。

大多数患者已接受皮质类固醇治疗(主要是泼尼松龙/泼尼松),并且具有与 AIH 患者相似的总体应答率。与 AIH 患者相同,用皮质类固醇和硫唑嘌呤联合治疗可能会减少类固醇的副作用。这种联合治疗方案已被用于具有 AIH 特点的 PBC 患者,并且应答率较高。已经表明,这些患者对较不强烈的免疫抑制治疗产生应答,并且比仅有 AIH 的患者停用免疫抑制剂成功率更高。在缓解的患者中应考虑停用免疫抑制,以避免不必要的治疗相关副作用,治疗总时间应根据个人进行评估。

8.2.2 存在 PBC 特征的 AIH 患者 尚不清楚出现 PBC 的血清学或组织学特征的 AIH 患者是否可以获益于 UDCA 联合治疗。但是鉴于不良反应发生率低,以及潜在的长期效益,将 UDCA 添加到治疗方案中尤为重要。

推荐意见:

(24)约 10% 的 PBC 患者可能出现 AIH 的临床表现,大多数情况下同时存在,但有时甚至在 PBC 诊断后数年出现。EASL 推荐在确认 AIH 特征时必须进行肝活组织检查,ALT 和(或)IgG 不成比例升高患者也可考虑肝活组织检查(Ⅲ,1)。

(25)除了 UDCA 外,伴有 PBC 和 AIH 典型特征的患者可能受益于免疫抑制治疗。EASL 推荐严重界面性肝炎患者进行免疫抑制治疗,中度界面性肝炎患者作为考虑。EASL 推荐告知患者免疫抑制治疗的副作用(Ⅲ,2)。

9 症状与肝外表现的管理

PBC 相关的症状对患者的生活质量具有显著影响。除了经典症状(瘙痒、干燥和疲劳),患者的担忧可能还包括骨痛、关节痛、腹痛、不宁腿。

推荐意见:

(26)评估所有患者的症状,特别是瘙痒、干燥和疲劳。尽管终末期肝病与进行性症状负担相关,但症状的严重程度与 PBC 的疾病阶段不一定相关(Ⅲ,1)。

(27)对瘙痒进行逐步治疗。EASL 推荐将严重瘙痒症患者转诊到专家中心(Ⅲ,1)。

(28)尽管具有局限性,但考虑到安全性仍推荐消胆安作为治疗瘙痒症的一线药物,应注意避免与其他药物相互作用(Ⅱ-2,1)。

(29)利福平作为瘙痒症的二线治疗药物,剂量为 150~300 mg/d。因为潜在的肝毒性,EASL 推荐在初次使用后(药物开始后 6 和 12 周)和剂量增加后监测肝脏血清学指标,如果观察到肝毒性,应停药(Ⅱ-2,1)。

(30)寻找和治疗疲劳、贫血、甲状腺功能减退和睡眠障碍相关和替代病因(Ⅲ,1)。

(31)建议具有疲劳症状的患者制订应对策略,包括避免与社会隔离,以防加重疲劳症状(Ⅲ,2)。

(32)干燥症状可显著降低患者的生活质量,可考虑转诊至专科临床医生(Ⅲ,1)。

(33)无论疾病严重程度如何,具有耐药症状的患者应转诊进行专科治疗(Ⅲ,1)。

10 肝脏疾病并发症的管理

推荐意见:

(34)注意所有 PBC 患者的骨质疏松症风险(Ⅲ,1)。

(35)作为评估骨质疏松症风险的一部分,考虑在初诊和随访时使用 DEXA 来评估骨密度(Ⅲ,1)。

(36)根据当地情况,建议 PBC 患者补充钙和维生素 D(Ⅲ,2)。

(37)双膦酸盐用于 PBC 患者安全有效,但骨质疏松症骨折风险明显升高,EASL 推荐静脉曲张患者慎用。EASL 建议按照特定的骨质疏松指南进行治疗(Ⅱ-2,1)。

(38)PBC 患者可能发生脂溶性维生素吸收不良,特别是

长期黄疸的患者。应基于个体因素进行补充(Ⅲ,2)。

(39)高脂血症是胆汁淤积的一个特征,没有实质证据支持 PBC 患者心血管疾病的风险升高。对 PBC 合并代谢综合征(高胆固醇、低高密度脂蛋白胆固醇和高低密度脂蛋白胆固醇)的亚组患者中,推荐在个案基础上采用降低胆固醇的药物治疗(Ⅲ,2)。

(40)EASL 推荐, Baveno - VI 关于静脉曲张筛查和管理的指南同样适用于 PBC 患者(Ⅲ,2)。

(41)EASL 推荐针对疑似肝硬化患者,按照 EASL 指南进行肝细胞癌监测(Ⅲ,2)。

(42)出现肝硬化并发症(例如胆红素水平持续升高 > 50 mmol/L 或 3 mg/dl 或 MELD > 15)或者药物难以控制的严重瘙痒的患者,考虑进行肝移植评估(Ⅱ-2,1)。

(43)针对肝移植后经证实复发或可能复发的 PBC 患者,UDCA 使用安全且可改善肝脏生化水平(Ⅱ-2,2)。

(44)所有 PBC 患者都应该进行结构化的终身随访,认识到患者的疾病进展不同,可能需要不同程度的护理(Ⅲ,1)。

(45)建议根据这些指导方针,为 PBC 患者建立护理方法(Ⅲ,2)。

(46)管理 PBC 患者的临床医生应使用标准化的临床评估标准来记录以及提高向患者提供的医护质量(Ⅲ,2)。

(47)应向 PBC 患者通报患者支持小组提供的支持,包括获得患者教育材料(Ⅲ,2)。

[本文首次发表于 J Hepatol, 2017, 67(1): 145 - 172]

引证本文: SUN CY, MA X. An excerpt of EASL Clinical Practice Guidelines: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis (2017) [J]. J Clin Hepatol, 2017, 33(10): 1888 - 1894. (in Chinese)

孙春燕, 马雄. 《2017 年欧洲肝病学会临床实践指南: 原发性胆汁性胆管炎的诊断和管理》摘译 [J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(10): 1888 - 1894.

(本文编辑: 王莹)