

# 《2019年英国胃肠病学会和英国原发性硬化性胆管炎协作组指南:原发性硬化性胆管炎的诊断和治疗》摘译

王璐,韩英

(空军军医大学西京医院 消化内科,西安 710032)

关键词:胆管炎,硬化性;诊断;治疗学;诊疗准则(主题)

中图分类号:R575.7

文献标志码:B

文章编号:1001-5256(2019)09-1937-05

An excerpt of British Society of Gastroenterology and UK – PSC guidelines for the diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis (2019)

WANG Lu, HAN Ying. (Department of Gastroenterology, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710032, China)

**Key words:** cholangitis, sclerosing; diagnosis; therapeutics; practice guidelines as topic

2019年6月英国胃肠病学会(BSG)更新了关于原发性硬化性胆管炎(PSC)诊断和治疗的指南。本指南旨在支持全科医师、胃肠病学家、外科医生管理成人PSC或类似PSC的胆管病变,如IgG4硬化性胆管炎(IgG4-SC),亦可为PSC患者自身管理提供参考。本指南针对PSC提出了30条推荐意见,针对IgG4-SC提出了7条推荐意见。

本指南的制订尽可能采用现有和可引用的最高水平证据,尚无高质量研究或明确证据的,采用文献报道和指南撰写专家的多数共识意见。本指南推荐意见采用国际GRADE系统。

## 1 背景

**1.1 定义** PSC是一种由特发性肝内、外胆管炎症和纤维化导致的以多灶性胆管狭窄、胆汁淤积为特征的自身免疫性肝病。小胆管型PSC是指具有胆汁淤积生化表现和典型PSC组织学改变,但胆道成像无明显异常发现。PSC重叠综合征是指同时具有PSC和其他自身免疫性肝病的特征,如自身免疫性肝炎(AIH)。

**1.2 流行病学** 北欧国家报道的PSC发病率最高,约为0.91~1.3/10万,并可能有逐年增高的趋势。小胆管型PSC发病率约为0.15/10万。

**1.3 病因** PSC与炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)强烈相关,胆管上皮细胞为主要受损靶细胞。尚未发现确切的自身抗体,对免疫抑制治疗无效。遗传因素在PSC-IBD发生中的比重<10%,强调环境因素起主导作用。

## 2 诊断

**2.1 临床表现** 早期多无症状。47%~56%患者表现为右上腹疼痛、瘙痒、疲劳、黄疸、发热和体质量减轻。患者通常表现为下列症状之一:(1)没有任何症状或体征,但偶然发现肝脏生化异常;(2)新诊断或既往确诊IBD行肝功能筛查者;(3)胆汁

淤积继发的黄疸和瘙痒;(4)胆管炎;(5)肝衰竭继发黄疸;(6)门静脉高压引起静脉曲张出血和(或)腹水;(7)胆管癌(cholangiocarcinoma, CCA)。

**2.2 血生化指标** 约75%患者肝脏生化指标异常,主要表现为胆汁淤积型改变,常伴有ALP和GGT升高。28%~40%患者血清胆红素升高,提示预后不良。ALP升高是诊断的敏感指标,但无特异性。血清IgG4升高(IgG4+PSC)是否与疾病进程相关说法不一。

**推荐意见1:**胆管疾病病因众多。对于具有胆汁淤积生化表现和典型胆管造影特征的患者,在除外其他继发性硬化性胆管炎的情况下,可以诊断为PSC(推荐强度:强;证据质量:中等)。

**2.3 影像** 腹部B超有助于鉴别诊断。CT主要用于疑似CCA患者的诊断和分期。经内镜逆行胰胆管造影(ERCP)既往被认为是诊断PSC的“金标准”,但可能导致严重并发症。磁共振胰胆管造影(MRCP)已成为PSC诊断的首选影像学检查方法,准确性与ERCP相当,敏感度和特异度分别为80%~100%和89%~100%。MRCP对早期疾病的诊断可能不如ERCP敏感,但其可提供肝实质、静脉曲张、肝癌和淋巴结等信息。

**推荐意见2:**建议MRCP作为疑似PSC的主要成像方式。ERCP用于需要进行组织采集的胆管狭窄患者(如细胞学刷检)或拟行治疗干预的患者(推荐强度:强;证据质量:高)。

**2.4 肝活组织检查** 对于典型PSC,肝活组织检查不是诊断必需。当怀疑有IgG4-SC、PSC重叠综合征、小胆管型PSC或不明原因的胆汁淤积时,应考虑肝活组织检查。PSC的典型病理表现为胆管周围纤维组织增生,呈同心圆性、洋葱皮样纤维化,但通常很难发现。其他病理特征包括:慢性门静脉炎性改变、胆管增生、胆管扩张和不同程度的肝纤维化、肝硬化。PSC组织学表现可分为4期:(1)门静脉炎性改变;(2)门静脉周围纤维化;(3)胆管缺失和桥接纤维化;(4)肝硬化。

**推荐意见3:**肝活组织检查用于诊断小胆管型PSC,协助评估是否重叠其他疾病或诊断不明时(推荐强度:强;证据质量:中等)。

**2.5 非侵入性肝纤维化评估** 非侵入性评估的价值越来越受

doi:10.3969/j.issn.1001-5256.2019.09.010

收稿日期:2019-07-22;修回日期:2019-08-01。

作者简介:王璐(1985-),女,主治医师,博士,主要从事自身免疫性肝病的基础及临床研究。

通信作者:韩英,电子邮箱:hanying@fmmu.edu.cn。

到重视。近期一项大规模研究提示:瞬时弹性成像和血清肝纤维化指标是评估肝纤维化和疾病进展的有效标志物。磁共振弹性成像也正在成为PSC的非侵入性肝纤维化评估方式。

## 2.6 重叠综合征

**2.6.1 PSC/AIH 重叠综合征** PSC/AIH重叠综合征多见于儿童,患者通常具有PSC的典型胆道改变和AIH特征,组织学上表现为界面性肝炎和PSC典型胆管损伤。对激素应答良好的PSC/AIH重叠综合征患者,预后较典型PSC好,但比单纯AIH差。部分具有AIH特征的重叠综合征患者最终进展为典型PSC,因此患者对激素治疗应答欠佳时,需要行胆管造影和肝活组织检查再次评估。

**2.6.2 其他重叠综合征** PSC/原发性胆汁性胆管炎(PBC)重叠综合征鲜有报道。PSC患者抗线粒体抗体阳性率<5%。部分PSC患者血清IgG4升高,但是PSC是否会合并IgG4-SC,亦或是具有相似临床特征的不同疾病类型,目前仍不清楚。

**2.7 PSC与IBD** PSC与IBD联系的潜在机制尚不清楚。直肠豁免和倒灌性回肠炎在合并PSC的IBD中更常见。通常在IBD诊断数年后发现PSC,IBD诊断之前发现者较少。临床实践中,合并IBD的PSC患者临床症状较轻。治疗结肠炎对PSC进展无影响。IgG4-SC较少合并IBD,可用于区分IgG4-SC与PSC。

**2.8 其他相关疾病** PSC与其他免疫性疾病的相关性较小,包括:乳糜泻、甲状腺疾病、干燥综合征、1型糖尿病、系统性硬化、腹膜后纤维化、自身免疫性溶血性贫血、结节病和类风湿性关节炎。

**2.9 PSC的自然史** PSC自然史多变,通常不可预测。多见于40~50岁,平均发病年龄32~41岁,儿童少见。男性多见,男女比例2:1。PSC从诊断到死亡或肝移植的平均生存期为10~22年。值得注意的是,多数公布数据来自三级转诊单位,可能对PSC并发症和死亡风险有所高估。无症状患者预后较好,也可能是早期诊断造成的时间偏差。小胆管型PSC预后较好,发生CCA风险较低,部分可能随时间进展为典型PSC。合并克罗恩者预后优于合并溃疡性结肠炎者。

**2.10 预后评分系统** 很难对PSC个体的疾病进展和预后进行预测。目前使用最广泛的是修订的梅奥PSC自然史模型,但该模型对患者日常管理的作用很少,其主要用于协助评估肝移植时间和进行临床研究。终末期肝病模型、英国终末期肝病模型、Child-Pugh评分也可用于PSC预后评估。

**推荐意见4:**建议进行基于非侵入性评估的风险分层。临床评分是一个新兴的主题,但目前不推荐使用单一方法进行预后评估,鉴于PSC疾病进程的不可预测性以及并发症的严重性,建议患者接受终身随访(推荐强度:强;证据质量:非常低)。

**2.11 儿童硬化性胆管炎** ALP升高在儿童和青少年较为常见,因此不用于儿童PSC筛查。持续升高的GGT是最具预测价值的标志物。儿童经典PSC较少。有研究发现,儿童经典PSC和AIH之间的区别不明显,约50%的AIH儿童有硬化性胆管炎的影像学表现,多数表现为PSC/AIH重叠综合征的特征,而且更易在成年后进展为典型的PSC,且对免疫抑制剂疗效不佳。因此,有学者认为PSC是儿童AIH的“序贯综合征”或长

期结局。目前,该病在儿童患者中被称为自身免疫性硬化性胆管炎,但其是否是疾病进展的早期阶段,是否与成人PSC同属一种疾病尚不清楚。儿童AIH对治疗应答欠佳时,推荐用MRCP筛查硬化性胆管炎。儿童患者通常需要早期进行肝移植,且移植后复发率较高。

## 3 治疗

**3.1 熊去氧胆酸(UDCA)** UDCA可以改善PSC肝脏生化,但目前没有证据表明其可以改善预后,且高剂量UDCA可能有害。此外,多项研究表明,UDCA对预防结直肠癌、CCA无益处,提示UDCA可能不会降低PSC的癌症风险。

**推荐意见5:**不建议UDCA作为初诊PSC的常规治疗药物(推荐强度:强;证据质量:良好)。对于接受UDCA治疗的患者,高剂量UDCA 28~30 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>可能有害(推荐强度:弱;证据质量:低)。

**推荐意见6:**不建议使用UDCA预防结直肠癌或CCA(推荐强度:强;证据质量:高)。

**3.2 免疫抑制和其他治疗** 尽管目前认为PSC是一种自身免疫性疾病,但尚无类固醇和其他免疫抑制可以改善PSC的证据。目前尚无证据表明,泼尼松龙、布地奈德、秋水仙碱、青霉胺、硫唑嘌呤、环孢素、甲氨蝶呤、霉酚酸酯和抗肿瘤坏死因子单克隆抗体对PSC有效,因此均不推荐用于经典PSC的治疗。但某些药物可能对一些重叠综合征有效,特别是儿童和具有AIH特征的患者对免疫抑制剂应答良好。

类固醇已被用于血清IgG4升高的PSC患者(排除IgG4-SC者)。小样本研究发现,类固醇可显著降低血清ALP和胆红素,但类固醇相关副作用以及停药后复发较常见。另有小样本研究表明,万古霉素有助于改善PSC的生化指标。但目前尚不支持无胆管炎的PSC患者使用万古霉素(或其他抗生素)。

**推荐意见7:**不建议使用皮质类固醇和免疫抑制剂治疗经典PSC(推荐强度:强;证据质量:高)。对于具有AIH或IgG4-SC特征的患者,可以考虑使用皮质类固醇(推荐强度:强;证据质量:中等)。

**3.3 内镜、ERCP和内镜治疗** 7%~36%的PSC合并食管胃底静脉曲张。对于合并肝硬化和(或)门静脉高压者,应进行静脉曲张的筛查和处理。PSC常合并结肠炎,且很少有症状(或没有症状)。强烈建议对PSC患者行结肠镜检查 and 结肠活组织检查,以筛查隐匿性IBD和结肠癌。不建议PSC患者行常规ERCP检查。PSC患者ERCP术后胆管炎发生率高达36%。推荐PSC患者ERCP术前预防性使用抗生素。抗生素的种类因地制宜,通常包括喹诺酮或头孢菌素类,疗程3~5 d。没有必要在ERCP造影剂中添加抗生素。

**推荐意见8:**PSC患者食管静脉曲张的内镜筛查应符合国际指南,应具有肝硬化和(或)门静脉高压的证据(推荐强度:强;证据质量:高)。

**推荐意见9:**所有PSC患者建议行结肠镜检查 and 结肠活组织检查寻找结肠炎证据(推荐强度:强;证据质量:中等)。

**推荐意见10:**对于疑似PSC拟行ERCP者,建议预防性使用抗生素治疗(推荐强度:强;证据质量:中等)。

3.4 显性胆管狭窄 临床实践中,显性狭窄的定义比较难,比较实用的定义是主要胆管的功能性狭窄,伴有肝脏生化指标恶化和(或)近端胆管扩张或胆汁淤积症状。PSC 患者显性狭窄的发生率为 36%~50%。显性狭窄患者预后较差。

是否决定对显性狭窄进行干预非常重要。目前的共识是:没有明显黄疸,即使存在明显肝外狭窄但没有发生胆管炎者,应避免 ERCP,除非怀疑有 CCA。

辨别显性狭窄的良恶性至关重要,但比较困难。胆道刷细胞学是可疑胆管狭窄的常用检查手段,虽然特异度非常高,但敏感度较低。胆汁抽吸物细胞学的敏感度亦较低。也可借助免疫荧光原位杂交检测相关标志物,或检测胆汁 KRAS 和 p53,但均不能作为筛选或诊断性试验。使用多种标志物进行综合评估可能具有较大前景。此外,荧光镜引导下导管内活组织检查、胆道镜、导管内染色内镜、窄带成像放大内镜和共聚焦激光显微内镜等新技术亦在不断涌现。

3.5 显性胆管狭窄的内镜治疗 内镜治疗 PSC 显性狭窄的确切作用尚不清。既往研究表明,胆道梗阻的减压可以防止损伤加重,并可能逆转肝纤维化。有数据显示,实现 ALP 正常化或接近正常化的 PSC 患者预后有所改善。此外,内镜治疗可以改善胆道狭窄者的肝脏生化、瘙痒症状,降低胆管炎的复发风险,以及提高模型预测的生存率。对有症状患者进行重复内镜干预(通常是内镜扩张±支架置入)已达成共识。然而,瑞典一项研究表明,胆汁淤积和黄疸改善是 PSC 的疾病特征,而非狭窄治疗后的结果。

治疗显性狭窄的最佳方法和频率尚不清楚。通常使用球囊扩张联合支架置入或单纯支架置入,其缺点在于后续需要 ERCP 移除或更换支架,且支架置入的前 3 个月存在较高的支架阻塞和(或)胆管炎风险。有研究表明,与 2~3 个月的支架置入相比,短期支架置入(平均 9 d)对黄疸和胆汁淤积症状的改善更明显。球囊扩张的疗效与支架植入相似,但通常需要多次扩张,其优点在于胆管炎等并发症的发生率更低。欧洲和美国 PSC 管理指南均推荐球囊扩张优先于支架置入。有研究显示,短期支架置入的疗效并不优于球囊扩张,且支架置入引发的胰腺炎和胆管炎明显高于球囊扩张。单纯球囊扩张效果不满意者,建议支架置入。全覆盖自膨胀金属支架已广泛用于多种良性胆道狭窄的治疗,也有研究将其用于 PSC 患者肝门以下显性狭窄的治疗。

有些狭窄不适合或不需要内镜干预。此类患者行 ERCP 前,应先考虑保守、放射或外科(包括肝移植)治疗。若要行 ERCP,要注意排除 CCA,并适时行活组织检查。

**推荐意见 11:**对于有新发症状或症状发生改变,以及实验室检查异常的患者,建议行 MRCP、动态肝脏 MRI 和(或)造影 CT 等非侵入性检查(推荐强度:强;证据质量:中等)。

**推荐意见 12:**不建议 PSC 患者行 ERCP,除非多学科专家评估认为内镜干预是合理的(推荐强度:强;证据质量:中等)。

**推荐意见 13:**对于应用 ERCP 治疗显性狭窄的患者,必须对可疑狭窄进行活组织检查(推荐强度:强;证据质量:高)。

**推荐意见 14:**对于应用 ERCP 治疗显性狭窄的患者,胆管扩张

优于胆管支架置入(推荐强度:强;证据质量:中等)。

#### 3.6 专家推荐

**推荐意见 15:**患者监护应包含患者、初级保健和专科救治三者间的协作,并充分考虑患者的疾病风险、症状负担以及当地医疗资源的配置(推荐强度:弱;证据质量:低)。

**推荐意见 16:**所有有症状、病情进展或疾病复杂的患者应积极转诊,接受多学科专家评估。早期或病情稳定者可以接受普通医师管理(推荐强度:强;证据质量:低)。

**推荐意见 17:**符合入选标准的 PSC 患者可转诊至相关中心参加临床试验(推荐强度:弱;证据质量:低)。

3.7 肝移植 PSC 是公认的肝移植指征,且接受肝移植患者预后较好。一般而言,如果 PSC 患者出现肝硬化和(或)门静脉高压并发病,或英国终末期肝病模型评分 >49 或终末期肝病模型评分 >15 时,应尽早考虑肝移植。顽固性瘙痒症(PSC 少见)和复发性胆管炎也是英国肝移植的适应证,并应考虑优先给予移植。

肝移植术后 PSC 复发率为 10%~40%。主要复发危险因素包括男性、术后出现全结肠和(或)活动性结肠炎。尽管多数赞成术后使用三联免疫抑制方案,但目前没有证据表明单一或联合方案可以降低 PSC 复发风险。复发者治疗难度大,约 50% 需再次肝移植。

合并 IBD 的患者复发率更高,需要定期监测结直肠癌(结直肠癌发生率为每年 1%,可能与长期使用免疫抑制剂相关)。对于合并 IBD 且拟行肝移植者应戒烟,并积极控制 IBD 病情,有助于提高肝移植预后。

**推荐意见 18:**PSC 是公认的肝移植指征,建议根据相关国际指南进行评估(推荐强度:强;证据质量:高)。

#### 4 PSC 并发症的管理

4.1 胆管炎 胆管炎是 PSC 的常见并发症之一。感染可局限于小肝段,因此胆管炎可见于肝生化正常者。行 ERCP 是胆管炎的主要危险因素,有支架置入者阳性率更高。常为多种致病菌混合感染,最常见的致病菌为大肠杆菌、克雷伯杆菌、肠球菌、梭状芽孢杆菌、链球菌、假单胞菌和类杆菌。抗生素的选择应结合当地临床实践,充分考虑病史、肝肾疾病病史和细菌敏感性。病情较轻者,可选择一线药物氟喹诺酮类,如环丙沙星。严重者,给予静脉注射头孢菌素类或覆盖厌氧菌的广谱青霉素。部分 PSC 患者 ERCP 术后胆汁中可见念珠菌,对抗生素治疗无效的胆管炎患者应考虑抗真菌治疗。严重急性胆管炎和显性胆管狭窄者病死率极高,应尽早行紧急胆道减压。

4.2 肝硬化、门静脉高压症和肝衰竭 PSC 患者门静脉高压症的具体患病率尚不清,推测可能为 30%。

4.3 代谢性骨病 骨质减少和骨质疏松症在 PSC 中也很常见。有研究显示,15% 的 PSC 合并骨质疏松症,风险是同龄人的 24 倍,其中年龄增加(>54 岁)、BMI 降低(<24 kg/m<sup>2</sup>)、合并 IBD 是高危因素。患者可能同时合并维生素 D 缺乏,但明显的骨软化症不常见。英国关于慢性肝病相关骨质疏松症的治疗指南建议所有患者应接受生化方式指导,肝硬化或晚期胆汁淤积患者应每 2 年进行 1 次骨密度测定。在临床实践中,早期、年轻患者,骨密度降低的风险较低,通常不需要定期监测。

对于有高骨病风险和需要接受类固醇治疗的 IBD 或肝移植患者,应每日口服维生素 D 400 IU (10  $\mu\text{g}$ )。若膳食钙摄入不足,也应积极补充。

**推荐意见 19:**建议对所有 PSC 患者开展骨质疏松风险评估。一旦发现骨质疏松,应参照相关国际指南进行治疗和随访(推荐强度:强;证据质量:中等)。

4.4 营养不良和脂溶性维生素缺乏 进展期胆汁淤积可导致脂溶性维生素吸收障碍,但疾病早期亦可见脂溶性维生素缺乏。有任何维生素缺乏证据,都应考虑多种维生素替代治疗。

**推荐意见 20:**营养不良和脂溶性维生素缺乏在晚期 PSC 中相对常见,建议临床医生降低启动经验性替代治疗的阈值(推荐强度:弱;证据质量:中等)。

4.5 疲劳和抑郁 疲劳和抑郁是慢性肝病的常见症状。尚无治疗疲劳的有效药物。PSC 疲劳与抑郁密切相关,但与疾病严重程度无关。对于没有抑郁症状的患者使用抗抑郁药物治疗疲劳是无效的。

**推荐意见 21:**建议对疲劳患者积极寻找引起疲劳的其他原因,并给予相应治疗(推荐强度:强;证据质量:低)。

4.6 瘙痒 PSC 瘙痒机制尚不清。抗组胺药对胆汁淤积性瘙痒无效。PSC 瘙痒的治疗多由 PBC 推断而来。疾病晚期的瘙痒难以治疗,解除胆道梗阻可能有一定缓解作用。治疗瘙痒的一线药物为考来烯胺、考来维仑和考来替泊,避免服药前后立即服用其他药物。此外,亦可选择利福平和阿片类拮抗剂,如纳曲酮。对于顽固性瘙痒,内科治疗无效时,可以考虑肝移植。

**推荐意见 22:**建议消胆胺(或类似物)作为瘙痒治疗的一线药物,利福平和纳曲酮作为二线治疗药物(推荐强度:弱;证据质量:低)。

#### 4.7 癌症

4.7.1 胆管癌(CCA) CCA 是 PSC 的最常见死因。发病率为每年 0.6% ~ 1.5%,患病率为 6% ~ 13%,终身风险高达 20%。显性狭窄者 CCA 发生率最高,且 76% 位于肝门周围。小胆管型 PSC 则较少发生 CCA。约 50% 的 CCA 在确诊 PSC 1 年内发现,且可能是 PSC 出现临床表现的原因。

CCA 的主要临床表现有上腹痛、肝脏生化恶化、黄疸和血清 CA19-9 升高。CCA 易向胆管局部浸润扩散,较少形成肿块,因此横断面成像难以识别。MRCP、ERCP 也难以区分胆管狭窄的良恶性。

CA19-9 和 CEA 对 CCA 的诊断缺乏敏感性和特异性,不适于筛查或确诊。不推荐正电子发射断层扫描(PET)用于 CCA 的常规监测和诊断。由于胆道结构的复杂性或伴随的肝实质病变,常需行大部分肝切除,或诊断时已为疾病晚期,因此,鲜有 PSC 患者可行手术切除(特别是肝门或肝内恶性肿瘤者)。化疗仍是 CCA 的主要姑息疗法。CCA 预后差、复发率高,仍然是英国肝移植的禁忌证。

**推荐意见 23:**CA19-9 升高可能支持疑似 CCA 的诊断,但准确性较低。不推荐将血清 CA19-9 作为 PSC CCA 的常规监测指标(推荐强度:弱;证据质量:中等)。

**推荐意见 24:**疑似 CCA 时,应积极开展多学科讨论(推荐强度:

强;证据质量:中等)。

**推荐意见 25:**疑似 CCA 时,对比增强横断面成像仍然是诊断和分期的首选(推荐强度:强;证据质量:高)。确诊依赖于组织学,采用多学科讨论指导下的组织取样方法,包括 ERCP 引导下的胆道细胞刷检、免疫荧光原位杂交、胆管内活组织检查、胆管镜检查、内镜超声引导活组织检查和(或)经皮活组织检查等(推荐强度:强;证据质量:高)。

4.7.2 其他肝胰胆管恶性肿瘤 PSC 胆囊息肉恶变的可能性较大,即使息肉 < 1 cm 也可能恶变。美国指南建议 PSC 患者发现胆囊息肉时应及时切除,但晚期肝硬化和门静脉高压症者应充分考虑切除的潜在风险。PSC 患者肝细胞癌(HCC)的发病率非常低,胰腺癌的发病率是普通人群的 14 倍。

**推荐意见 26:**建议 PSC 患者每年行胆囊超声检查。如果发现息肉,应由专科医生指导治疗(推荐强度:弱;证据质量:低)。

4.7.3 PSC 患者恶性肿瘤筛查 PSC/IBD 患者结直肠癌发病率很高,肝移植术后的结直肠癌风险进一步升高(每年 1%)。与没有 PSC 的 IBD 患者相比,PSC/IBD 患者结直肠癌发生风险升高 20 倍,右半结肠癌患者率更高。

不建议使用 ERCP 筛查 CCA。非侵入性成像(如超声和 MRCP)监测 CCA 的有效性尚未得到证实,因此不作为常规推荐。血清肿瘤标志物,特别是 CA19-9 的使用最为广泛,但仍缺乏合理性证据。

PSC 较少合并 HCC,接受定期筛查且早期诊断者 5 年生存率较高。尽管没有明确的数据支持 PSC 患者应接受何种手段监测肝-胆-胰恶性肿瘤,还是建议患者每年接受超声检查。

**推荐意见 27:**建议合并 IBD 的 PSC 患者,每年进行结肠镜检查(建议强度:强;证据质量:高)。没有 IBD 合并者可以从每 5 年或更早出现新发症状的结肠镜检查中获益(推荐强度:弱;证据质量:非常低)。

**推荐意见 28:**存在肝硬化时,建议根据国际指南行 HCC 监测(推荐强度:弱;证据质量:低)。

4.8 PSC 与妊娠 目前尚缺乏 PSC 女性妊娠的相关数据。有多项研究报道,PSC 女性妊娠对母亲或胎儿没有明显影响。PSC 女性妊娠时可能合并妊娠性肝内胆汁淤积症,对于有瘙痒症状和胆汁淤积加重的妊娠女性,短期使用 UDCA (10 ~ 15 mg/kg)可能缓解症状,但缺乏强有力的证据,应根据实际情况给予建议。

**推荐意见 29:**肝硬化女性妊娠带来的孕产妇和胎儿并发症风险更高,建议此类患者进行孕前咨询并接受专家监测(推荐强度:强;证据质量:低)。

**推荐意见 30:**应鼓励 PSC 患者参加患者支持小组(推荐强度:强;证据质量:非常低)。

#### 5 PSC 管理的标准和要求

(1)PSC 患者至少每年复查 1 次,晚期患者的复查和随访频率应增加。(2)每年行血液学检查是最低标准,根据临床实际增加其他检查。(3)所有患者进行 IBD 筛查。(4)明确结肠镜检查和超声筛查胆囊癌的重要性。(5)ERCP 术前应进行多学科讨论,尽量减少不必要的干预和风险。(6)怀疑有恶性肿瘤时,应积极转诊至相关专科。(7)有晚期肝硬化证据或复杂

胆管狭窄并发症的患者应考虑肝移植。

## 6 结论

PSC 是一种复杂性疾病,预后差异较大。尚无有效的治疗药物,但重叠有 AIH 或 IgG4-SC 者,可能对皮质类固醇反应良好。有显性狭窄者可以考虑内镜下治疗,且 CCA 的风险较高(每年 1%)。合并结肠炎的患者应每年行结肠镜检查。

## 7 IgG4-相关硬化性胆管炎(IgG4-SC)

7.1 背景 IgG4 相关疾病(IgG4-RD)是一种多系统疾病,其特征是在受累器官中存在 IgG4 阳性淋巴浆细胞浸润。几乎所有器官均可受累,最常受累器官是胰腺和胆管,分别称为 1 型自身免疫性胰腺炎/IgG4 相关性胰腺炎(IgG4-RP)和 IgG4-SC。

7.2 诊断 目前尚无明确的 IgG4-SC 诊断试验。50%~80% 患者血清 IgG4 升高,可以为诊断提供线索,但血清 IgG4 升高不能独立诊断。1% PBC 患者血清 IgG4 升高,9%~15% PSC 患者血清 IgG4 升高,给鉴别诊断带来困难。IgG4/IgG1 > 0.24 可以提高 IgG4-SC 与 PSC 鉴别诊断的特异性。血清 IgG4 > 4 倍正常值上限对诊断 IgG4-SC 具有更高的特异性。近期有研究显示,血液 IgG4/IgG RNA 比值 > 5% 诊断 IgG4-RD 的特异性为 99%、灵敏度为 94%,但该方法还未广泛应用。

**推荐意见 1:**血清 IgG4 升高支持临床疑似 IgG4-RD 的诊断,但不建议依赖其明确诊断或区分 IgG4-SC 与 PSC(推荐强度:强;证据质量:中等)。

非侵入性成像也是 IgG4-SC 诊断的基础。胆管造影是疑似 IgG4-SC 的主要诊断手段,推荐优先使用 MRCP。依据胆管损伤的部位,将 IgG4-SC 分为以下 4 型:1 型指远端胆管狭窄(多与 IgG4-RP 相关);2 型指肝内外胆管弥漫性狭窄,又分为 2 个亚型,其中 2a 型指肝内胆管扩张狭窄伴有狭窄前扩张,2b 型指肝内胆管狭窄,没有狭窄扩张和胆管分支减少;3 型指肝门部胆管狭窄伴有远端胆总管狭窄;4 型指仅有肝门部胆管狭窄。

对怀疑 IgG4-SC 者应行肝穿活组织检查。典型的组织学表现为:IgG4 阳性淋巴浆细胞浸润,轮辐状纤维化,闭塞性静脉炎。内镜胆管活组织检查标本(或其他受累器官)中,每高倍视野 IgG4 阳性浆细胞 > 10 个可能支持 IgG4-SC 诊断,IgG4+/IgG+ 浆细胞比率 > 40% 可提供额外的组织学证据。不允许使用细胞学刷检诊断 IgG4-SC,但可以借助内镜行胆管活组织检查获取组织学证据,其中乳头活组织检查是最安全、简便的方法。内镜超声引导下的细针穿刺细胞学活组织检查可有效排除恶性肿瘤,但很少能确诊 IgG4-RD。活组织检查可提供明确的病理学证据。

**推荐意见 2:**对疑似 IgG4-SC 的患者,建议行活组织检查明确诊断(推荐强度:强;证据质量:中等)。

7.3 IgG4-SC 与 PSC 鉴别诊断 IgG4-SC 与 PSC、CCA 难以鉴别。其他器官受累可能指向 IgG4-SC 诊断。IgG4-SC 可以单独发生,但 > 80% 的病例与 IgG4-RP 相关。

ERCP 可用于疑似 IgG4-SC 的诊断。长段狭窄伴有压迫性扩张时多提示 IgG4-SC,带状狭窄、串珠状外观、枯树枝样改变和类似憩室则提示 PSC。但仅靠影像学表现难以诊断,且不可靠。其他特征可为鉴别诊断提供线索,如:PSC 多合并 IBD

(约 70%),胰腺和肠道外受累多见于 IgG4-SC。

PBC 肝活组织检查标本也可能发现 IgG4 阳性淋巴浆细胞浸润,但很少达到每高倍视野 > 10 个。如果考虑有 IgG4-SC 相关的胆管狭窄,应考虑对内镜下壶腹部活组织检查标本进行 IgG4 染色,有助于区分 IgG4-SC 和 PSC。

IgG4-RD 和 IgG4-SC 的显著特征是对激素治疗敏感,而 PSC 对激素和其他免疫抑制剂疗效欠佳。

**推荐意见 3:**其他器官受累(特别是 IgG4-RD 的胰腺表现)可以为鉴别 IgG4-SC 与 PSC 提供重要信息(推荐强度:强;证据质量:中等)。

**推荐意见 4:**建议根据国际共识和指南诊断 IgG4-SC(推荐强度:强;证据质量:中等)。

7.4 治疗 IgG4-SC 对激素治疗敏感,预后相对较好。英国最常用的激素治疗方案为口服泼尼松龙,40 mg/d,持续 2~4 周,随后的 8~12 周每周减少 5 mg。可借助临床反应(如黄疸消退、肝脏生化好转)和影像学改变(如肿块消退、肝胆病变改善)评价疗效。治疗 4~8 周后复查影像学无改善者,提示诊断错误或疾病处于非炎性的纤维化阶段。激素治疗后血清 IgG4 水平常降低,但血清 IgG4 降低不作为疾病监测和治疗的评估依据。停用激素后,至少 60% IgG4-SC 复发,多器官受累者复发更多见。目前,欧洲和北美的经验是:对于有复发证据或复发高风险者在激素治疗的同时引入免疫抑制剂(如硫唑嘌呤、巯嘌呤或霉酚酸酯)。是否需要对接受硫唑嘌呤的患者给予低剂量激素维持等给药方案没有明确的共识。日本专家多建议激素维持治疗。抗 CD20 单克隆抗体(利妥昔单抗)可作为对一线、二线治疗无效或类固醇停药后复发者的首选,特别是多器官受累或疾病复杂者。

**推荐意见 5:**建议皮质类固醇作为活动性 IgG4-SC 的一线治疗药物(推荐强度:强;证据质量:中等)。

**推荐意见 6:**建议所有 IgG4-SC 患者,包括多器官受累的 IgG4-RD,应考虑进行持续性免疫抑制治疗(推荐强度:强;证据质量:中等)。

**推荐意见 7:**建议复杂的 IgG4-SC 和怀疑恶性肿瘤者积极转诊至相关专科接受诊治(推荐强度:强;证据质量:低)。

7.5 结论 IgG4-SC 属于多器官纤维炎性疾病范畴,需要与其他胆管狭窄相鉴别,尤其是与 PSC 和胆道恶性肿瘤鉴别。IgG4-SC 对激素和免疫抑制剂疗效较好,癌症风险低,暂没有足够数据支持进行癌症监测,此点也是其与 PSC 的不同之处。

引证本文:WANG L, HAN Y. An excerpt of British Society of Gastroenterology and UK-PSC guidelines for the diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis (2019) [J]. J Clin Hepatol, 2019, 35(9): 1937-1941. (in Chinese)

王璐,韩英.《2019年英国胃肠病学会和英国原发性硬化性胆管炎协作组指南:原发性硬化性胆管炎的诊断和治疗》摘译[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(9): 1937-1941.

(本文编辑:刘晓红)