

胆管细胞型胆汁淤积诊治进展

梁巨波, 苗琪, 马雄

【关键词】胆管细胞型胆汁淤积;原发性胆汁性胆管炎;原发性硬化性胆管炎;发病机制;诊断;治疗

DOI:10.3969/j.issn.1672-5069.2019.06.042

Diagnosis and treatment of cholangiocytic cholestasis Liang Jubo, Miao Qi, Ma Xiong. Institute of Digestive Disease, Department of Gastroenterology, Renji Hospital, Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200001

【Key words】Cholangiocytic cholestasis; Primary biliary cholangitis; Primary sclerosing cholangitis; Pathogenesis; Diagnosis; Treatment

胆汁淤积是指肝内外各种原因造成的胆汁形成、分泌和排泄障碍,胆汁不能正常流入十二指肠而进入血液循环的病理状态。临床可表现为黄疸、皮肤瘙痒、尿色加深、粪便颜色变浅和疲劳等症状,血清碱性磷酸酶和 γ 谷氨酰转肽酶水平升高,病情进展后可出现高胆红素血症,严重者可导致肝衰竭,甚至死亡^[1]。以胆汁淤积为主要表现的肝胆疾病统称为胆汁淤积性肝病。根据细胞损害部位可将其分为肝细胞型和胆管细胞型,其中胆管细胞型胆汁淤积性肝病主要是由胆管细胞损害造成胆管渐进性破坏,进而导致胆汁分泌障碍以及肝内持续慢性炎症反应,并逐步进展为胆汁性肝硬化和终末期肝病。

1 胆管细胞型胆汁淤积性肝病的发病机制

胆汁由水、胆盐、胆固醇、胆色素和卵磷脂等众多物质组成,在体内发挥消化和信号转导作用。最初,肝细胞以胆固醇为原料合成胆汁酸盐,并与牛磺酸或甘氨酸结合形成胆汁,经由与肝细胞相邻的毛细胆管网络分泌入小叶间胆管、左右肝管和胆总管,顺着胆道系统下行,在胆道中被进一步修饰加工,最后流入小肠,超过90%胆盐可通过门静脉循环重新进入肝脏,并再次被分泌入胆管,即胆汁的肝肠循环。在正常生理状态下,胆汁由肝细胞合成,顺着“胆道树”下行。近年来, Jansen et al^[2]提出胆管细胞型胆汁淤积性肝病的发生发展大多遵循一个相同的“上升”病理生理学模式,尤其是在原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)和原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)患者。该理论认为,胆汁淤积性肝病在病变过程中随时间推延,在解剖结构上呈自下而上进行性发展,原发或早期病灶通常位于

“下游”的大胆管或小胆管的下游处,而随着病情逐渐进展发生胆汁淤积时,胆盐介导的毒性作用将导致“上游”的毛细胆管和肝实质细胞损伤。PBC和PSC这两种疾病均由胆管的炎症损伤所导致,PBC主要表现为淋巴细胞浸润破坏小叶间胆管及其分支,而PSC则表现为淋巴细胞浸润破坏肝内和肝外大胆管。在胆管受到破坏损伤之后,高浓度的毒性胆汁酸盐不能正常排出胆道,这些胆盐聚集在小叶间胆管和毛细胆管网中,一旦从胆管中泄漏出来进入肝实质则可以导致肝实质细胞发生损伤。但是,肝脏对胆汁酸盐毒性损伤具有很大的耐受和代偿能力,就造成了临床上常见的无症状期。因此,对于这两种疾病,尽管在疾病晚期才出现明显的胆汁淤积伴黄疸,而由胆盐介导的局部胆管炎和损伤在早期即已经发生。

2 常见胆管细胞型胆汁淤积性肝病的特点与诊断

自身免疫介导的原发性胆汁性胆管炎和原发性硬化性胆管炎是胆汁淤积性肝病最常见的两种类型,均由胆管坏死性炎症损伤引起,以持续性胆汁淤积和慢性炎症性胆管损伤为特征。

2.1 原发性胆汁性胆管炎 原发性胆汁性胆管炎是一种病因不明的由自身免疫介导的慢性胆汁淤积性肝病,以肝内中小胆管进行性、非化脓性炎症性破坏为主要特征,并逐渐发展为肝纤维化和肝硬化,多见于中老年女性,超过90%患者呈现血清抗线粒体抗体(AMA)阳性,肝内中小胆管损伤主要是由CD4⁺、CD8⁺T细胞和B淋巴细胞介导的一系列针对胆管上皮细胞的免疫病理损伤所导致。因此,肝组织中小胆管周围可见大量淋巴细胞浸润且形成肉芽肿,采用免疫组化法检测CD11c可以提高其检出率,称为旺积性胆管病变,是PBC的特征性病理改变^[3]。临床上,当满足下列3项标准中的2项即可确诊为PBC:1)存在胆汁淤积的生物化学指标,主要是碱性磷酸酶(ALP)和 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)升高;2)血清AMA或AMA-M2阳性;3)肝组织学有特征性的肝内小胆管损伤。因此,对于PBC的诊断来说,通常无需行肝脏活组织检查,仅当AMA阴性或怀疑合并自身免疫性肝炎

作者单位:200001 上海市 交通大学医学院附属仁济医院消化内科/上海市消化病研究所

第一作者:梁巨波,男,24岁,硕士研究生。主要从事自身免疫性肝病诊治研究

通讯作者:马雄, E-mail: maxiongmd@163.com

(autoimmune hepatitis, AIH)时才需行肝活检进一步确诊。此外,近年来研究提示 AMA 阳性 AKP 正常者中大部分存在不同程度的胆管损伤,对该类患者行肝活检有利于早期(亚临床期)PBC 的诊断^[9]。

2.2 原发性硬化性胆管炎 原发性硬化性胆管炎也是一种进展性胆汁淤积性肝病,多见于青壮年男性,以肝内和肝外进展性纤维闭塞性胆管炎为特点,可导致肝内和肝外大胆管的破坏,引起胆汁淤积、肝纤维化和肝硬化,常伴有炎症性肠病。PSC 的基本组织学改变是中等或大胆管(直径一般大于 100 μm)周围发生纤维化或胆管上皮变性和萎缩,最终被瘢痕组织所取代,形成胆管周围同心圆洋葱皮样纤维化以及闭塞性胆管病变,仅少数病例累及到小胆管^[9]。由于 PSC 主要累及大胆管,肝活检对于诊断 PSC 并不是必须的。因此,PSC 的诊断主要依赖于独特的胆管影像学改变,表现为肝内外胆管受累。但在胆管影像学正常的患者中,肝活检则具有重要的价值,需通过病理检查来明确诊断小胆管型 PSC,确定 PSC-AIH 重叠综合征的诊断以及是否需进行免疫抑制治疗。

2.3 各种胆管细胞型胆汁淤积性肝病的治疗 1)PBC:目前,已经有许多药物试用于 PBC,但是熊去氧胆酸(ursodesoxycholic acid, UDCA)仍然是美国肝病研究学会(AASLD)^[6]和欧洲肝病学会(EASL)^[7]推荐首选的一线临床治疗药物,推荐剂量为每日 13~15 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,长期维持应用可显著改善肝脏血清生化指标和组织学特征,延缓肝纤维化进程,延长肝移植前生存时间,有益于转归改善^[9]。对 PBC 患者在接受 UDCA 治疗 1 年后通过评估生化指标的应答情况进行个体化风险分层,发现仍有 35%~40%PBC 患者由于重叠 AIH 或者伴有胆管缺失,因此在接受 UDCA 治疗后无良好的生化学应答,但对于此类 UDCA 不完全应答或不耐受的患者,目前尚无统一的治疗方案,部分二线治疗药物如贝特类药物和奥贝胆酸在临床研究中显示出一定的疗效,可考虑用于此类患者的治疗,但其长期疗效仍有待进一步验证。近年来,多项研究报道了贝特类药物联合 UDCA 治疗可用于治疗应答不完全的 PBC 患者,最新研究显示联合使用苯扎贝特和 UDCA 能够提高生化学缓解率,显著改善 ALP、总胆红素、ALT 水平及肝脏硬度,且对瘙痒有一定的治疗作用^[9,10]。近年来,应用奥贝胆酸(OCA)对于 UDCA 应答不良的 PBC 患者也有一定的疗效^[11,12],但目前该药尚未在中国上市,而且其显著的不良反应是瘙痒,限制了该药的应用^[13]。此外,10%~15%PBC 患者重叠合并 AIH,需要用糖皮质激素或免疫抑制剂联合治疗,目前关于布地奈德治疗 PBC 的报道较多。临床试验表明,布地奈德联合 UDCA 治疗 PBC 可显著改善各项血生化指标和组织学进展。因此,对于组织学上出现界面炎的 PBC 患者,可以考虑联合应用布地奈德治疗^[14]。但是,由于布地奈德可能增加门静脉血栓形成的风险,因此对于有门静脉高压表现或肝硬化的患者不推荐使用^[15]。目前,尚未发现单用其他免疫抑制药物对 PBC 治疗有效,包括硫唑嘌呤、环孢菌素、甲氨蝶呤、青霉胺和秋水仙碱等。与免疫抑制剂相

比,生物疗法的特异性更强,虽然已被广泛用于多种其他自身免疫性疾病,但对于 PBC 患者的应用研究相对较少,至今尚无应用的依据^[16]。目前,UDCA 仍是治疗 PBC 的最主要药物,未来应致力于开发更多的靶向药物。

2.4 PSC 目前,尚无有效治疗 PSC 的药物,但 UDCA 是 PSC 临床药物治疗方面研究得最为广泛的。多项随机对照研究表明标准剂量的 UDCA 可以降低 PSC 患者胆汁淤积的生化指标水平,但对患者组织学进展和预后并无显著改善作用。尽管大剂量($>20 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)UDCA 比中小剂量能更好地改善胆管病变和肝组织学进展,可延长 PSC 患者的预期寿命,但可能导致门脉高压等并发症,增加死亡和肝移植风险而不被推荐使用^[17]。通过抗菌药物、益生菌或粪便微生物移植调节微生物群是近年来的一种新的治疗选择,目前已有多种抗生素在 PSC 患者进行过研究,包括万古霉素、甲硝唑、米诺环素、四环素。尽管大多数抗菌药物治疗对血生化指标略有改善,但缺乏长期临床效益的证据。最近的一项临床研究表明,口服万古霉素对于儿童 PSC-溃疡性结肠炎(UC)患者的临床症状和黏膜缓解均有良好的作用^[18]。此外,一项多中心的二期临床研究证明成纤维细胞因子 19 类似物可明显抑制胆汁酸合成、改善肝脏纤维化和肝脏炎症,不过对于碱性磷酸酶水平却没有显著的影响^[19]。值得注意的是,在 PSC 患者中有接近一半的患者伴有胆道严重狭窄。对于胆管严重狭窄的 PSC 患者进行内镜下气囊扩张可显著改善 PSC 患者的临床症状和生活质量^[20]。对于进展到晚期肝硬化的 PSC 患者,肝移植是目前较好的治疗方法。

综上所述,胆汁淤积性肝病包括肝细胞型和胆管细胞型。因此,掌握胆汁淤积的病因对该病的诊断和治疗具有重要的指导价值,临床诊断治疗时需要对患者情况进行综合考虑,规范治疗方案,以期取得最佳的治疗效果^[21]。

【参考文献】

- [1] Pollheimer M J, Fickert P, Stieger B. Chronic cholestatic liver diseases:Clues from histopathology for pathogenesis. *Mol Asp Med*, 2014,37:35-56.
- [2] Jansen P L, Ghallab A, Vartak N, et al. The ascending pathophysiology of cholestatic liver disease. *Hepatology*, 2017,65(2):722-738.
- [3] You Z, Wang Q, Bian Z, et al. The immunopathology of liver granulomas in primary biliary cirrhosis. *J Autoimmun*, 2012,39(3):216-221.
- [4] Sun C, Xiao X, Yan L, et al. Histologically proven AMA positive primary biliary cholangitis but normal serum alkaline phosphatase: Is alkaline phosphatase truly a surrogate marker. *J Autoimmun*, 2019, 99: 33-38.
- [5] Isayama H, Tazuma S, Kokudo N, et al. Clinical guidelines for primary sclerosing cholangitis 2017. *J Gastroenterol*, 2018,53 (9): 1006-1034.
- [6] Lindor K D, Bowlus C L, Boyer J, et al. Primary biliary cholangitis: 2018 practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, 2019,69(1):394-419.
- [7] EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of

- patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol*, 2017,67 (1): 145–172.
- [8] Shi J, Wu C, Lin Y, et al. Long-term effects of mid-dose ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: A Meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol*, 2006,101 (7): 1529–1538.
- [9] Korula J. In primary biliary cholangitis, adding bezafibrate to ursodeoxycholic acid increased complete biochemical response. *Ann Intern Med*, 2018,169(8):C45.
- [10] Corpechot C, Chazouilleres O, Rousseau A, et al. A placebo-controlled trial of bezafibrate in primary biliary cholangitis. *N Engl J Med*, 2018,378 (23): 2171–2181.
- [11] Nevens F, Andreone P, Mazzella G, et al. A placebo-controlled trial of obeticholic acid in primary biliary cholangitis. *N Engl J Med*, 2016,375(7):631–643.
- [12] Kowdley K V, Luketic V, Chapman R, et al. A randomized trial of obeticholic acid monotherapy in patients with primary biliary cholangitis. *Hepatology*, 2018,67(5):1890–1902.
- [13] Samur S, Klebanoff M, Banken R, et al. Long-term clinical impact and cost-effectiveness of obeticholic acid for the treatment of primary biliary cholangitis. *Hepatology*, 2017,65(3):920–928.
- [14] Rautiainen H, Kärkkäinen P, Karvonen A, et al. Budesonide combined with UDCA to improve liver histology in primary biliary cirrhosis: A three-year randomized trial. *Hepatology*, 2005,41 (4): 747–752.
- [15] Hempfling W. Pharmacokinetics and pharmacodynamic action of budesonide in early- and late-stage primary biliary cirrhosis. *Hepatology*, 2003,38(1):196–202.
- [16] Lleo A, Marzorati S, Anaya J, et al. Primary biliary cholangitis: a comprehensive overview. *Hepatol Int*, 2017,11(6):485–499.
- [17] Eaton J E, Talwalkar J A, Lazaridis K N, et al. Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis and advances in diagnosis and management. *Gastroenterology*, 2013,145(3):521–536.
- [18] Tan L, Reilly C R, Steward-Harrison L C, et al. Oral vancomycin induces clinical and mucosal remission of colitis in children with primary sclerosing cholangitis – ulcerative colitis. *Gut*, 2019,68(8): 1533–1535.
- [19] Hirschfield G M, Chazouilleres O, Drenth J P, et al. Effect of NGM282, an FGF19 analogue, in primary sclerosing cholangitis: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase II trial. *J Hepatol*, 2019,70(3):483–493.
- [20] Ponsioen C Y, Arnelo U, Bergquist A, et al. No superiority of stents vs balloon dilatation for dominant strictures in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*, 2018,155(3):752–759.
- [21] 洪佳, 吴晓宁, 尤红. 胆汁淤积性肝病的规范化诊断. *实用肝病病杂志*, 2019,22(5):758–760.

(收稿:2019-09-29)

(本文编辑:陈从新)

2019年第6期继教园地单项选择题

- 以下哪项不是胆汁淤积性肝病的常见临床表现
A. 疲劳 B. 骨质疏松症 C. 脂溶性维生素缺乏
D. 瘙痒 E. 消化道出血
- 当原发性胆汁性胆管炎患者出现明显瘙痒时, 一线推荐用药是
A. 消胆胺 B. 利福平 C. 舍曲林
D. 纳洛酮 E. 熊去氧胆酸
- 以下哪种保肝药物可兼顾治疗胆汁淤积性肝病患者的情感障碍(如抑郁症)
A. 熊去氧胆酸 B. 异甘草酸镁 C. 多烯磷脂酰胆碱
D. S-腺苷甲硫氨酸 E. 双环醇
- 以下哪种方法最常用于评估胆汁淤积性肝病患者瘙痒的严重程度
A. 肌电图 B. 活动变化记录仪 C. 视觉模拟评分
D. Fisk 疲劳影响评分 E. PBC-40 调查表
- 代谢性骨病是胆汁淤积性肝病的常见并发症, 其最直接且严重的危害是
A. 骨质减少 B. 骨折 C. 骨质疏松症
D. 长骨疼痛 E. 以上均不是
- 原发性胆汁性胆管炎特异性自身抗体为
A. 抗核抗体 B. 抗线粒体抗体
C. 抗平滑肌抗体 D. 抗肝肾微粒体抗体
- 原发性胆汁性胆管炎肝功能生化检查中反映胆管损伤和预后的指标为
A. 丙氨酸氨基转移酶 B. 天冬氨酸氨基转移酶
C. 谷氨酰氨基转移酶 D. 碱性磷酸酶
- 原发性胆汁性胆管炎的一线治疗药物
A. 甘草酸二铵 B. 多烯磷脂酰胆碱
C. 熊去氧胆酸 D. 双环醇
- 原发性硬化性胆管炎最主要诊断手段是
A. 自身抗体 B. ERCP
C. MRCP D. 肝组织学
- 原发性硬化性胆管炎诊断明确后需常规开展
A. 胃镜检查 B. 肠镜检查
C. 上腹部 CT 扫描 D. 肝组织学检查